

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ
Σχολή Χρηματοοικονομικής και Στατιστικής



ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ
ΕΠΙΔΗΜΙΩΝ

Βασίλειος Παπαχατζής

Διπλωματική Εργασία

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής
Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των
απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού
Διπλώματος Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Στατιστική.

Πειραιάς
Σεπτέμβριος 2023

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε από το Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς στην υπ' αριθμ. συνεδρίασή του σύμφωνα με τον Εσωτερικό Κανονισμό Λειτουργίας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική.

Τα μέλη της Επιτροπής ήταν:

- Καθηγητής Κούτρας Μάρκος (Επιβλέπων)
- Αναπληρωτής Καθηγητής Κ. Πολίτης
- Αναπληρωτής Καθηγητής Μ. Μπούτσικας

Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

UNIVERSITY OF PIRAEUS
School of Finance and Statistics



Department of Statistics and Insurance Science

POSTGRADUATE PROGRAM IN
APPLIED STATISTICS

Mathematical methods for epidemic description

By

Vasileios Papachatzis

MSc Dissertation

submitted to the Department of Statistics and Insurance Science of the
University of Piraeus in partial fulfilment of the requirements for the degree
of Master of Science in Applied Statistics

Piraeus, Greece
September 2023

Στην Μπέτο,

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Κούτρα Μάρκο, για την καθοριστική συμβολή του στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, καθώς και την κατανόησή του απέναντι στα εμπόδια και τις δυσκολίες που προέκυψαν κατά τη διάρκειά της.

Περίληψη

Τα μαθηματικά μοντέλα περιγραφής της εξέλιξης μιας επιδημίας έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ενημέρωση των κέντρων αποφάσεων όπως επίσης και στη λήψη μέτρων περιορισμού της διασποράς τους. Δεδομένου του υπέρογκου κόστους που καταβάλλει η πολιτεία με σκοπό τη διαχείριση μιας επιδημίας, η χρήση κατάλληλων μοντέλων δύναται να επιφέρει εξοικονόμηση τεράστιων χρηματικών ποσών. Λόγω της πρόσφατης επιδημικής κρίσης του Covid-19, έχει διαφανεί παγκόσμια η αναγκαιότητα για δημιουργία νέων μοντέλων ή και επανεκτίμηση/βελτιστοποίηση των ήδη υπαρχόντων.

Τα επιδημιολογικά μοντέλα εμπίπτουν σε δύο ευρείες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία υπάγονται τα στατιστικά μοντέλα, τα οποία βασίζονται κατά μείζονα βαθμό σε δεδομένα. Στη δεύτερη κατηγορία συγκαταλέγονται τα μηχανιστικά/μαθηματικά μοντέλα που βασίζονται σε υποθέσεις/θεωρίες/συνθήκες οι οποίες σχετίζονται με τον τρόπο εξάπλωσης της νόσου και οδηγούν στην τελική διαμόρφωση του μοντέλου.

Στην παρούσα εργασία, αφού γίνει μία σύνοψη των οικονομικών και κοινωνικών επιπτώσεων των προσφάτων επιδημιών, θα διεξαχθεί μια εκτενής ανάλυση και σύγκριση διαφόρων μαθηματικών μοντέλων περιγραφής της εξέλιξης μιας επιδημίας. Τέλος, τα μοντέλα αυτά θα εφαρμοστούν σε πραγματικά δεδομένα της πρόσφατης κρίσης του κορονοϊού που αφορούν τον Ελληνικό αλλά και τον διεθνή χώρο.

Abstract

Mathematical models describing the evolution of an epidemic have played an important role in informing decision-making centers as well as in launching measures to limit their spread. Given the exorbitant costs incurred by the state in order to manage the epidemic, the use of appropriate models can save huge amounts of money. Due to the recent epidemic crisis of Covid19, a worldwide necessity has become apparent for the development of new models or the re-evaluation/optimization of the existing ones.

Epidemiological models fall into two broad categories. The first category includes statistical models, which are based to a large extent on data. The second category includes the mechanistic/mathematical models based on hypotheses/theories/conditions related to the way the disease spreads and lead to the final configuration of the model.

In the current work, after summarizing the economic and social impacts of recent epidemics, an extensive review and comparison of various mathematical models describing the evolution of an epidemic will be conducted. Finally, these models will be applied to real data of the recent coronavirus crisis concerning the Greek as well as the international area.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες

Περίληψη

Abstract

Περιεχόμενα

Εισαγωγή 1

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Χωρικά και χρονικά πρότυπα στην οικολογία και την επιδημιολογία

1.1 Εισαγωγή 7

1.2 Οικολογικά πρότυπα στον χρόνο και τον χώρο 9

1.2.1 Τοπικές δομές 9

1.2.2 Χωρικές και χωροχρονικές δομές 11

1.3 Μια επισκόπηση των προσεγγίσεων μοντελοποίησης 14

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Τύποι επιδημιολογικών μεθόδων

2.1 Εισαγωγή 23

2.2 Μεθοδολογικοί τύποι 24

2.3 Πρόσφατες εξελίξεις 26

2.4 Λοιμώδη νοσήματα και εμβολιασμός 29

2.5 Στόχοι και καθήκοντα 31

2.5.1 Μοντελοποίηση δυναμικής μολυσματικών ασθενειών 31

2.5.2 Μοντελοποίηση στρατηγικών κατανομής εμβολίων 32

2.5.3 Μοντελοποίηση της λήψης αποφάσεων εμβολιασμού 33

2.5.4 Μοντελοποίηση υποκειμενικής αντίληψης 34

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Η επιδημία σε έναν κλειστό πληθυσμό

3.1 Οι ερωτήσεις και οι υποκείμενες υποθέσεις 37

3.2 Αρχική ανάπτυξη σε γενεαλογική βάση 38

3.2.1 Η επίδραση της δημογραφικής στοχαστικότητας 39

3.2.2 Αρχική ανάπτυξη σε πραγματικό χρόνο	41
3.3 Η τυπική εξίσωση του τελικού μεγέθους	44
3.3.1 Παραγωγή της τυπικής εξίσωσης τελικού μεγέθους	46
3.3.2 Το τελικό μέγεθος των επιδημιών μέσα στην αγέλη	48
3.3.3 Το τελικό μέγεθος σε έναν πεπερασμένο πληθυσμό	50

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: Εισαγωγή στην υπολογιστική επιδημιολογία

4.1 Εισαγωγή	53
4.2 Αριθμητικές μέθοδοι για συνήθεις διαφορικές εξισώσεις	53
4.3 Ρητή χρονική ολοκλήρωση	56
4.4 Έμμεση χρονική ολοκλήρωση	57
4.5 Σύγκριση ρητής και έμμεσης ολοκλήρωσης χρόνου	58
4.6 Εισαγωγή στη μοντελοποίηση βάσει δεδομένων	61

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: Στατιστική μοντελοποίηση και εφαρμογή μαθηματικών μοντέλων για την πρόβλεψη διάδοσης λοιμωδών νοσημάτων

5.1 Εισαγωγή	65
5.2 Πρόσφατες προσπάθειες στατιστικής μοντελοποίησης για την εξάπλωση της νόσου Covid-19	65
5.3 Εφαρμογή SIR μοντέλου	67
5.4 Το σύστημα θηρευτής – θήραμα (predator-prey)	71
5.5 Mathematica και το σύστημα εξισώσεων Lotka-Volterra	75

Τελικές παρατηρήσεις, προκλήσεις και προοπτικές	81
--	-----------

Βιβλιογραφία	83
---------------------	-----------

Εισαγωγή

Μελέτες με αντικείμενο την επιδημιολογία παγιώθηκαν τον 19^ο αιώνα, μολονότι η θνησιμότητα από μολυσματικές ασθένειες έχει διερευνηθεί μαθηματικά ήδη από τον 18^ο αιώνα. Ωστόσο, μόλις το 1927, η δημιουργία ενός μαθηματικού μοντέλου γνωστού ως μοντέλο SIR (susceptible - infected - recovered, ευάλωτοι - προσβληθέντες - αναρρωθέντες), από τον βιοχημικό Kermack και τον γιατρό McKendrick, αποτέλεσε την αφετηρία για τη σύγχρονη μαθηματική επιδημιολογία.

Ακολούθως, δημιουργήθηκαν ολοένα και πιο περίπλοκα μοντέλα για την περιγραφή των επιδημικών διαδικασιών. Μολαταύτα, η πλειοψηφία των εν λόγω μοντέλων βασίζεται στις έννοιες του μοντέλου SIR. Η χρησιμότητά τους κρίνεται εξαιρετικά σημαντική, καθώς με την αξιοποίησή τους μπορεί να διαπιστωθεί η ταχύτητα εξάπλωσης ενός παράγοντα. Λόγου χάρη, τα εν λόγω μοντέλα χρησιμοποιούνται στη μελέτη ζητημάτων που αφορούν το πόσα άτομα θα προσβληθούν από έναν ιό, ποια μέτρα περιορισμού μπορούν να ληφθούν ή ακόμα και το ποσοστό του πληθυσμού που πρέπει να εμβολιαστεί (Cameron et al., 1983).

Τις τελευταίες δεκαετίες, η μελέτη της δυναμικής των μολυσματικών ασθενειών έχει αποτελέσει διεπιστημονικό αντικείμενο. Η συμβολή των μαθηματικών, της φυσικής, της βιολογίας, της επιστήμης των υπολογιστών, της στατιστικής και της επιδημιολογίας είναι ουσιαστικής σημασίας για την εξαγωγή απαντήσεων για την ανάπτυξη και τη βελτίωση της δημόσιας υγείας. Σε αυτό το πλαίσιο, η μαθηματική μοντελοποίηση προσφέρει μια τεράστια δυνατότητα αποσαφήνισης της πολυπλοκότητας της δυναμικής των μολυσματικών ασθενειών.

Αξίζει εγκυκλοπαιδικά να σημειωθεί ότι οι μολυσματικές ασθένειες εμφανίζονται λόγω περιβαλλοντικών, κοινωνικών και δημογραφικών παραγόντων, καθώς οι πληθυσμοί έρχονται πάντα σε επαφή με μικροοργανισμούς ή με ζώα που τους φιλοξενούν. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), στις προσπάθειες έρευνας και ανάπτυξης πρέπει να τεθεί ως προτεραιότητα ένα σύνολο ασθενειών, που προκαλούνται από ιό, συμπεριλαμβανομένου του ιού Έμπολα, του κορωνοϊού, του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS) και του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS).

Πρόσφατα, λόγω της πανδημίας που προκλήθηκε από τον κορωνοϊό (Covid-19), η συμβολή της μαθηματικής μοντελοποίησης έχει γίνει ολοένα και πιο αξιοσημείωτη. Όροι όπως ο βασικός αναπαραγωγικός αριθμός, το ποσοστό μόλυνσης και το όριο επιδημίας αναφέρονται συχνά σε ειδησεογραφικά δελτία και σε αναρτήσεις στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Υπό αυτό το πρίσμα, η παροχή βασικών πληροφοριών για τη μαθηματική μοντελοποίηση, η οποία εφαρμόζεται στην επιδημιολογία, αφορά ένα ευρύ κοινό (Dieckmann et al., 2002).

Στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει αναφορά στις οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις της πανδημίας. Πιο συγκεκριμένα, το 2020, ο κόσμος ήρθε αντιμέτωπος με μια άνευ

προηγούμενου πρόκληση υπό τη μορφή μιας νέας πανδημίας κορωνοϊού. Ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματά της αποτελεί η δυσκολία πρόβλεψης του μεγέθους της καθώς επίσης και ο τρόπος σύνδεσης της πανδημίας με τα μέτρα περιορισμού της.

Μάλιστα, η πανδημία αποτέλεσε ένα έναυσμα που ενεργοποίησε την ανάγκη πρόβλεψης της δυναμικής των λοιμώξεων και των επιπτώσεών τους στις κοινωνικές σχέσεις και τις οικονομικές δραστηριότητες. Ωστόσο, οι διαθέσιμες πρακτικές για τη μοντελοποίηση αυτών των πτυχών των επιδημιών δεν φαίνεται να είναι τόσο αποδοτικές λύσεις. Η πανδημία Covid-19 είχε τεράστιο κοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο στις κοινωνίες της τρίτης δεκαετίας του 20^{ου} αιώνα. Η επιδημιολογική κατάσταση εξελίσσεται σε καθημερινή βάση, ενώ συγχρόνως απουσιάζει η μεθοδολογία για τον τρόπο αξιολόγησης των επιπτώσεων της πανδημίας και της σοβαρότητας των συνεπειών της. Ειδικότερα, τα μόνα διαθέσιμα δεδομένα υψηλής συχνότητας περιορίζονται στον αριθμό των ατόμων που έχουν προσβληθεί από την ασθένεια και τα περιοριστικά μέτρα που εφαρμόστηκαν από τις αρχές για την αποτελεσματική διαχείριση της πανδημίας. Καίριο και εύλογο ερώτημα, ωστόσο, αποτελεί το αν οι αρχές μπορούσαν να αποτρέψουν με οποιονδήποτε τρόπο τα κύματα που ακολούθησαν (Dimitrov and Kojouharov, 2005).

Πριν από τον εμβολιασμό ή τη φαρμακευτική αγωγή, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις αποτελούσαν σχεδόν τον μόνο τρόπο ελέγχου της εξάπλωσης της νόσου του κορωνοϊού (Covid-19). Εντούτοις, μετά την ανάπτυξη των εμβολίων, οι αποτελεσματικές στρατηγικές εμβολιασμού έγιναν σημαντικές.

Η παρατεταμένη πανδημία Covid-19 έχει προκαλέσει τεράστιες οικονομικές απώλειες παγκοσμίως. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να εκτιμηθούν οι οικονομικές επιπτώσεις των πολιτικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένων των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων και των στρατηγικών εμβολιασμού. Έχουν γίνει υπολογισμοί σε μελέτες για το κόστος που σχετίζεται με τον Covid-19 ανάλογα με διαφορετικές ταχύτητες εμβολιασμού και επίπεδα κοινωνικής αποστασιοποίησης και έχουν ερευνηθεί αποτελεσματικές στρατηγικές ελέγχου για την ελαχιστοποίηση του κόστους. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί και αξιοποιηθεί μαθηματικά μοντέλα για τη μελέτη της μετάδοσης ασθενειών, ενώ έχει υπολογιστεί το πραγματικό κόστος λόγω του Covid-19, λαμβάνοντας υπόψιν το κόστος που σχετίζεται με την ιατρική περίθαλψη, τους χαμένους μισθούς, τις απώλειες ανθρώπινων ζώων, τον εμβολιασμό και τις απώλειες του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος (ΑΕΠ) λόγω της κοινωνικής αποστασιοποίησης (social distancing, SD). Όσο χαμηλότερο είναι το επίπεδο SD τόσο πιο σημαντική είναι η ταχύτητα κυκλοφορίας του εμβολιασμού (Griffiths, 2020).

Το χαμηλό επίπεδο SD ήταν οικονομικά αποδοτικό σε γρήγορες ταχύτητες διάθεσης των εμβολίων, ενώ το υψηλό επίπεδο SD ήταν πιο αποτελεσματικό για αργές ταχύτητες διάθεσης αυτών. Εάν ο ρυθμός κυκλοφορίας του εμβολίου είναι αρκετά γρήγορος, ακόμη και η εφαρμογή του χαμηλού επιπέδου SD θα είναι οικονομικά αποδοτική και μπορεί να μειώσει τον

αριθμό των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση και των θανάτων. Εάν το SD διατηρηθεί στο υψηλό επίπεδο στην αρχή και χαλαρώσει στη συνέχεια όταν έχουν χορηγηθεί επαρκείς εμβολιασμοί, το οικονομικό κόστος μπορεί να μειωθεί, διατηρώντας παράλληλα τον αριθμό των ασθενών με σοβαρά συμπτώματα κάτω από τη χωρητικότητα της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Σε αυτή την περίπτωση, όπου υπάρχουν καλά εξοπλισμένες ιατρικές εγκαταστάσεις και υποδομή για γρήγορο εμβολιασμό με παράλληλη τη μεγάλη επιθυμία του κοινού να υποβληθεί σε αυτόν, η ταχύτητα παροχής εμβολίου είναι σημαντικός παράγοντας για τον έλεγχο της επιδημίας Covid-19. Εάν η ταχύτητα του εμβολιασμού είναι μεγάλη, είναι δυνατό να διατηρηθεί ένα χαμηλό επίπεδο SD χωρίς σημαντική αύξηση του αριθμού των θανάτων και των νοσηλευόμενων ασθενών με σοβαρά συμπτώματα, ενώ παράλληλα το αντίστοιχο κόστος μπορεί να μειωθεί (Cameron et al., 1983).

Η διερεύνηση των κοινωνικών και κατ' επέκταση καθοριστικών παραγόντων της υγείας και της νόσου βρίσκεται στον πυρήνα της κοινωνικής επιδημιολογίας, ενός κλάδου του οποίου η παράδοση χρονολογείται από τα μέσα του 20ού αιώνα. Οι κοινωνικές συνθήκες και ειδικότερα οι κοινωνικές ανισότητες που σχετίζονται με το εισόδημα, τον πλούτο, τη φυλή, την εθνικότητα, το φύλο και την εκπαίδευση είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την κατάσταση της υγείας των ατόμων στην εξέλιξη μίας πανδημίας. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει καταβληθεί σημαντική προσπάθεια διερεύνησης της σχέσης μεταξύ των κοινωνικοοικονομικών διαφορών, όσον αφορά τις συνθήκες διαβίωσης, και του επιπολασμού των μη μεταδοτικών ασθενειών.

Η πανδημία Covid-19 έχει αποκαλύψει και αμβλύνει αισθητά τις διαφορές σε ποικίλες διαστάσεις. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, οι επιπτώσεις στην υγεία ήταν σημαντικά διαφορετικές ανά κοινωνικά στρώματα. Υπήρχαν ανισότητες στην κατανομή των λοιμώξεων, των νοσηλείων και των θανάτων οι οποίες συσχετιζόνταν στενά με τις εισοδηματικές, τις επαγγελματικές και τις φυλετικές ανισότητες. Στην πρώιμη φάση της πανδημίας, τέτοιες ανισότητες συνδέονταν στενά με πόσο οικονομικά προσιτές ήταν οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, καθώς η σκοπιμότητα υιοθέτησης παρατεταμένων μέτρων SD ήταν προνόμιο λίγων. Μετά την ταχεία ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων, οι ανισότητες στις επιπτώσεις στην υγεία οφείλονταν στις ανισότητες της διανομής των εμβολίων και στην προσβασιμότητα, ειδικά στο παγκόσμιο χάσμα Βορρά-Νότου (Dieckmann et al., 2002).

Μολονότι οι ανισότητες στις επιπτώσεις στην υγεία δεν ήταν εμφανείς στην αρχή της πανδημίας, οι πληθυσμοί που έχουν υποστεί το μεγαλύτερο βάρος νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι οι ίδιοι πληθυσμοί που τείνουν να έχουν την υψηλότερη επιβάρυνση ασθενειών και περιορισμένη πρόσβαση στη βέλτιστη υγειονομική περίθαλψη. Αυτές οι ανισότητες οφείλονται σε μεγάλο βαθμό σε δομικούς παράγοντες και ως εκ τούτου απαιτούν συνεργασία με κοινωνικούς επιστήμονες, ιστορικούς και οικονομολόγους, ώστε να κατανοηθεί ο αντίκτυπος των παραγόντων στις επιπτώσεις της υγείας αυτών των πληθυσμών και να

σχεδιαστούν μελέτες που επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση των υποκείμενων παραγόντων αντί να κατηγορούνται άδικα τα άτομα που επηρεάζονται.

Παρά τη σαφή κατανόηση της σημασίας των κοινωνικοοικονομικών ανισοτήτων στη δυναμική μετάδοσης ασθενειών, συχνά παραμελούνται αυτές οι πτυχές στις παραδοσιακές μαθηματικές προσεγγίσεις. Αίτιο που οδηγεί σε αυτή την πολιτική αποτελεί η έλλειψη μιας εμπειρικά καθοδηγούμενης μηχανιστικής περιγραφής της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ανισοτήτων και των αποτελεσμάτων της νόσου. Τα περισσότερα μαθηματικά μοντέλα πραγματεύονται τις διακυμάνσεις του κινδύνου για την υγεία ανάλογα με την ηλικία και την επαγγελματική κατάρτιση των ατόμων (Dimitrov and Kojouharov, 2005).

Η ετερογένεια επαφής, η οποία αποτελεί το κλειδί για τον καθορισμό του κινδύνου μόλυνσης, κωδικοποιείται στη δημογραφική δομή ενός πληθυσμού. Επομένως, χώρες ή περιοχές με παρόμοια δημογραφικά στοιχεία θα ακολουθήσουν παρόμοιες επιδημικές τροχιές. Παρά την εκτεταμένη και επιτυχή εφαρμογή τους σε πολλές πραγματικές καταστάσεις για την εξαγωγή βασικών επιδημιολογικών παραμέτρων, την αξιολόγηση διαφορετικών σεναρίων επιδημίας και την ενημέρωση των παρεμβάσεων στη δημόσια υγεία, πολλά μαθηματικά μοντέλα παρέχουν, εξ ορισμού, μόνο μερικές απόψεις των μηχανισμών μετάδοσης στα αποτελέσματά τους. Ωστόσο, καθώς τα μοντέλα γίνονται όλο και περισσότερο ένα τυπικό εργαλείο για τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων για την ενημέρωση των πολιτικών δημόσιας υγείας, όπως η υιοθέτηση NPIs (non-pharmaceutical interventions, μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις) για ολόκληρους πληθυσμούς, αυτό μπορεί με τη σειρά του να οδηγήσει σε διεύρυνση των κοινωνικών ανισοτήτων και των ανισοτήτων στον τομέα της υγείας. Για παράδειγμα, μοντέλα που υποθέτουν ότι ο κίνδυνος έκθεσης και μόλυνσης είναι ο ίδιος για κάθε άτομο του πληθυσμού θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην εφαρμογή παρεμβάσεων που είναι ίδιες σε έναν πληθυσμό ανεξάρτητα από τους κοινωνικούς παράγοντες που δημιουργούν άνιση έκθεση. Ανάλογα με τις υποθέσεις, τέτοιες παρεμβάσεις πιθανότατα θα ευνοήσουν μια ομάδα περισσότερο από μια άλλη (Griffiths, 2020).

Οι στρατηγικές αντιμετώπισης μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη αφορά τον έλεγχο του ιού (ασθένεια) και αυτό γίνεται με την εξάλειψή του ή τον περιορισμό της αποτελεσματικότητάς του (παροχή εμβολιασμών). Η μέθοδος αυτή απαιτεί μεγάλη παρέμβαση και χρόνο. Από την άλλη, η δεύτερη κατηγορία είναι ο έλεγχος του πληθυσμού που εν δυνάμει μπορεί να νοσήσει και η εκπαίδευση, ώστε να αντιστέκεται στον ιό ή να τον αποφεύγει όσο το δυνατόν περισσότερο στις κοινωνικές του δραστηριότητες. Οι παρενέργειες της χρήσης αυτής της στρατηγικής είναι οι επιπτώσεις της στην οικονομία, την εκπαίδευση και την ψυχική υγεία, καθώς και το κόστος της συνέχισής της.

Ως εκ τούτου, ήταν απαραίτητο να αναζητηθούν στρατηγικές αντιμετώπισης που εξαρτώνται από τις δύο κατηγορίες, τον έλεγχο δείγματος του πληθυσμού με την κατάλληλη ταχύτητα, καθώς και τον έλεγχο του ιού με τη μελέτη των μεθόδων που μπορούν να

χρησιμοποιηθούν. Οι στρατηγικές αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη μελέτη φαινομένων εκτός από την εξάπλωση επιδημιών, όπως η μελέτη διαχείρισης πληροφοριών (φήμες), η μελέτη ποσοστών επικράτησης ναρκωτικών (εθισμός) και η μελέτη της εξάπλωσης ορισμένων πολιτισμικών χαρακτηριστικών (γλώσσα και γενικά συμπεριφορές).

Πολλές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικές περιοχές συμφωνούν ότι οι αριθμητικές προσομοιώσεις είναι απαραίτητα εργαλεία για την αντιμετώπιση οποιασδήποτε επιδημικής νόσου. Επιπλέον, η ευαισθητοποίηση της κοινότητας και της συμπεριφοράς του πληθυσμού όσον αφορά τις επαφές και το lockdown είναι ένας σημαντικός παράγοντας που μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό της εξάπλωσης της νόσου (Cameron et al., 1983).

Όσον αφορά τη διάδοση της προληπτικής κουλτούρας (έμμεσος έλεγχος), συνιστάται η εκπαίδευση ειδικών για την επιλογή, ενεργοποίηση και ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων, η τροφοδοσία τους με τα σωστά δεδομένα, η ανάπτυξη κατάλληλων στρατηγικών για την αντιμετώπιση των διαθέσιμων συνθηκών και κατ' επέκταση η ενημέρωσή τους όποτε το επιτρέπουν οι περιστάσεις.

Συνολικά, σε μια κοινωνία, όπου κυριαρχεί το τρίπτυχο του ενεργού κρατικού μηχανισμού, της κοινωνικής επαγρύπνησης και της ορθής χρήσης των μέσων για τον περιορισμό της εξάπλωσης μιας επιδημίας, αυτό δύναται να αποφέρει θεαματικά αποτελέσματα στον κοινωνικό και οικονομικό τομέα της χώρας. Αναμφισβήτητα τα θετικά αυτά αποτελέσματα θα έχουν ισχυρό αντίκτυπο σε όλη την κοινωνία, καθώς με τον τρόπο αυτόν οι θετικές αλλαγές θα γίνουν αισθητές στις ζωές όλων των πολιτών ανεξαρτήτως κοινωνικού και οικονομικού στρώματος (Dieckmann et al., 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Χωρικά και χρονικά πρότυπα στην οικολογία και την επιδημιολογία

1.1 Εισαγωγή

Στην πλειοψηφία τους οι μολυσματικές ασθένειες δεν περιορίζονται στα εθνικά σύνορα, το χρώμα, τη θρησκεία, την κάστα και τις κοινότητες. Αντιθέτως, μολύνουν αρχικά μόνο μία περιοχή του κόσμου, ενώ στη συνέχεια δύνανται να εξαπλωθούν γρήγορα και σε άλλες περιοχές και εν τέλει να εξελιχθούν σε πανδημία, όπως ο Covid-19. Τέτοιου είδους ασθένειες μπορεί να έχουν διάφορους τύπους βάσει της έκτασης διάδοσής τους.

Η έλευση των εμπορικών αεροπορικών εταιρειών παγκοσμίως έχει άμεση επίπτωση στη μείωση του χρόνου μεταξύ της εμφάνισης ενός νέου ιού και της παγκόσμιας εξάπλωσής του. Οι εστίες ιογενών πυρετών, όπως ο πυρετός Έμπολα και ο πυρετός Lassa, καθώς και άλλοι αναπνευστικοί ιοί, όπως η γρίπη ή ο SARS-Cov2, προσέλκυσαν έντονα την προσοχή των μέσων ενημέρωσης και των πολιτικών λόγω του δυνητικά υψηλού ποσοστού μολυσματικότητας και θνησιμότητας.

Ένας επιδημιολόγος μολυσματικών ασθενειών ασχολείται με μια σειρά παθογόνων παραγόντων, όπως οι ιοί, τα βακτήρια και οι μύκητες. Οι μολυσματικοί παράγοντες είναι επίσης μια σημαντική αιτία που επισύρουν ασθένειες δύο ειδών. Το πρώτο αφορά λοιμώξεις - όπως ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) και ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)- και το δεύτερο που αφορά βακτήρια -όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού- που προκαλούν καρκίνους.

Επιπλέον, η στατιστική και εμπειρική ανάλυση στον κλάδο της επιδημιολογίας παρέχει μεν πληροφορίες από άτομα, τις συγκεντρώνει δε σε λογικές ομάδες οριζόμενες από τα χαρακτηριστικά του ατόμου, του περιβάλλοντος και των χρονικών σημείων. Επιπροσθέτως, η στατιστική και εμπειρική ανάλυση συνδράμει επίσης στην κατανόηση της προέλευσης της μόλυνσης, στην ανεύρεση τρόπου διάδοσης και πιθανών μέσων πρόληψης και περιορισμού της. Αυτό το είδος θεωρητικής ανάλυσης των δεδομένων μπορεί να φανεί χρήσιμο για τη δημιουργία ελέγχων υποθέσεων. Για να ελεγχθεί μια υπόθεση που στοχεύει στην εξήγηση αυτών των παρατηρήσεων, οι επιδημιολόγοι αξιοποιούν μια σειρά από εξελιγμένες προσεγγίσεις που χρησιμοποιούν σχέδια μελέτης για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας και

στατιστικές μεθόδους για την ποσοτικοποίηση του ρόλου της τύχης (Straif-Bourgeois et al., 2014).

Οι εν λόγω αναλύσεις στοχεύουν αρχικά στην κατανόηση της έκτασης μιας μολυσματικής ασθένειας σε έναν δεδομένο πληθυσμό όσον αφορά τη μετάδοση, τα νέα κρούσματα και τα υπάρχοντα κρούσματα. Επιπλέον, στοχεύουν στην ανάλυση της πρόγνωσης και του φυσικού ιστορικού των λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των συνδέσεων με ασθένειες που δεν θεωρούνταν στο παρελθόν μολυσματικής προέλευσης. Ακόμη, στοχεύουν στον προσδιορισμό της λοίμωξης που προκαλεί μια συγκεκριμένη ασθένεια και των παραγόντων κινδύνου που αυξάνουν τη συχνότητα προσβολής από λοιμώξεις και την υποτροπή από μόλυνση σε ασθένεια επιφέροντας διαφορετικά κλινικά αποτελέσματα. Επιπροσθέτως, στοχεύουν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προληπτικών και θεραπευτικών μέτρων. Τέλος, στοχεύουν στην ενημέρωση των υπευθύνων χάραξης πολιτικής, οι οποίοι βοηθούν στην πρόληψη, τον έλεγχο και την τελική εξάλειψη της μολυσματικής νόσου.

Η κατανόηση της απόκρισης του ξενιστή στην έκθεσή του σε μικροβιακά παθογόνα αποτελεί προϋπόθεση για τη μελέτη μολυσματικών ασθενειών. Ομοίως, η ανάπτυξη προληπτικών και μεταμολυσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως τα εμβόλια, τα αντιβιοτικά και οι αντικοί παράγοντες, εξακολουθεί να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην επιδημιολογία και τον έλεγχο των μολυσματικών ασθενειών.

Πιο συγκεκριμένα, κυρίαρχο ρόλο για την πρόληψη μολυσματικών ασθενειών κατέχει η ανάπτυξη εμβολίων, τα οποία εκπαιδεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα με προέκθεση σε εξασθενημένους μολυσματικούς παράγοντες πριν από την πραγματική έκθεση στο μικροβιακό παθογόνο των συγκεκριμένων μολυσματικών ασθενειών. Τα εμβόλια παραμένουν στο επίκεντρο της προστασίας και του ελέγχου των μολυσματικών ασθενειών. Επιπροσθέτως, η ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών δύναται να συνδράμει ενεργά στην πρόληψη της εξάπλωσης μολυσματικών ασθενειών. Ωστόσο, θα ήταν παράλειψη αν δε γινόταν αναφορά στο γεγονός ότι η ανθεκτικότητα των μικροβίων απέναντι στα αντιβιοτικά ολοένα και αυξάνεται καθιστώντας αναγκαία και επιβεβλημένη την διαρκή έρευνα και ανάπτυξη νέων, πιο εξελιγμένων αντιβιοτικών.

Μολονότι τα αντικά θεωρήθηκαν μετρίως αποτελεσματικά στο παρελθόν, έχει επέλθει αισθητή πρόοδος στη θεραπεία ασθενειών που προκαλούνται από ιικά παθογόνα όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και η ηπατίτιδα C.

Κλείνοντας, άξιο λόγου αποτελεί το γεγονός ότι η επιδημιολογία των μολυσματικών ασθενειών έχει επηρεαστεί αφενός από την εμφάνιση νέων ιδεών και, αφετέρου από την τεχνολογική έλευση των βιοϊατρικών επιστημών. Ακόμη, η επιδημιολογία των μολυσματικών ασθενειών έχει επηρεαστεί και από την πρόοδο σε κλάδους, όπως η ανοσολογία, η κυτταρική βιολογία και η μικροβιολογία, οι οποίες έχουν διευρύνει τους ορίζοντες της βιολογίας και της

επιδημιολογίας των λοιμώξεων καθώς και τις ανθρώπινες ευκαιρίες για θεραπευτικές παρεμβάσεις.

1.2 Οικολογικά πρότυπα στο χρόνο και το χώρο

Ταυτόχρονα με την παγκόσμια οικονομική ανάπτυξη τις τελευταίες δεκαετίες, οι ευκαιρίες για εξάπλωση υφιστάμενων ασθενειών και εμφάνιση νέων μολυσματικών παθογόνων παραγόντων έχουν αυξηθεί σημαντικά. Οι δραστηριότητες που συνδέονται με την τεράστια εντατικοποίηση της παγκόσμιας συνδεσιμότητας είχαν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μεγάλου όγκου δεδομένων, τα οποία με τη σειρά τους παρέχουν ευκαιρίες για τη δημιουργία γνώσεων που θα επιτρέψουν την αποτελεσματικότερη διαχείριση των κινδύνων για την υγεία των ζώων και των ανθρώπων. Στην ανάλυση αυτών των δεδομένων θα πρέπει να αξιοποιείται η πολυπλοκότητά τους, να λαμβάνεται υπόψιν η διακύμανση της ποιότητάς τους, καθώς και να συνυπολογίζονται οι χωρικές και χρονικές τους διαστάσεις, όπου είναι διαθέσιμες. Εκτός από την ανάπτυξη τεχνολογιών υλικού και υποδομής δικτύωσης/επικοινωνίας, είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν κατάλληλα εργαλεία διαχείρισης δεδομένων, τα οποία να κάνουν αυτά τα δεδομένα προσβάσιμα για ανάλυση. Αυτό περιλαμβάνει σχεσιακές βάσεις δεδομένων, συστήματα γεωγραφικών πληροφοριών και πιο πρόσφατα, αποθήκευση δεδομένων που βασίζεται σε online βάσεις στο Cloud.

1.2.1 Τοπικές δομές

Τα οικολογικά συστήματα είναι ανοιχτά, μη γραμμικά συστήματα, και ως εκ τούτου, προκειμένου να γίνει εφικτή η μελέτη τους, θα πρέπει να αντιμετωπιστούν όλες οι προκλήσεις της μη γραμμικής, μη ισορροπημένης δυναμικής. Οι απλούστεροι νόμοι ανάπτυξης και αλληλεπίδρασης είναι επίσης μη γραμμικοί και, μαζί με το μεταβλητό περιβάλλον, απομακρύνουν τα οικοσυστήματα από μια στατική ισορροπία.

Το πιο απλό αλλά σημαντικό μη γραμμικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση της σταθερής κατάστασης. Το φαινόμενο Allee ορίζεται ως ο ρυθμός μείωσης του πληθυσμού ενός βιολογικού είδους, όταν η πυκνότητά του είναι μικρότερη από μία κρίσιμη τιμή. Αυτό σημαίνει ότι η θνησιμότητα μειώνεται ή η γεννησιμότητα αυξάνεται όταν αυξάνεται η πληθυσμιακή πυκνότητα. Οι πληθυσμοί με ισχυρό φαινόμενο Allee έχουν δύο σταθερές καταστάσεις, την κατάσταση εξαφάνισης και τη σταθερή φέρουσα ικανότητα (Courchamp et al., 1999, 2000). Οι αλληλεπιδράσεις θηράματος-αρπακτικού, όπως στο μοντέλο Rosenzweig-MacArthur (1963), με θηρευτή τύπου Holling II, που χαρακτηρίζεται από έναν επιβραδυνόμενο ρυθμό πρόσληψης του θηράματος, ο οποίος προκύπτει από τον χρόνο χειρισμού του και αναφέρεται στο χρονικό διάστημα το οποίο χρειάζεται ο θηρευτής για την καταδίωξη, την καθυπόταξη, την κατανάλωση και την πέψη του θηράματός του, δύνανται να δημιουργήσουν δύο εναλλακτικές

σταθερές καταστάσεις παρουσία ενός κορυφαίου αρπακτικού ως πλανκτοφόρου ψαριού στο μοντέλο πλαγκτόν του Scheffer (1991). Το σύστημα μπορεί να γίνει σταθερό μέσω ενδο-ειδικού ανταγωνισμού (ο ανταγωνισμός που συμβαίνει μεταξύ οργανισμών του ίδιου είδους) στον πληθυσμό των θηρευτών.

Ωστόσο, η πολλαπλή σταθερότητα κρύβει μια εξίσου ενδιαφέρουσα ιδιότητα. Συγκεκριμένα, πρόκειται για τη διεγερσιμότητα, η οποία πιθανά να οδηγήσει σε έξαρση του πληθυσμού του θηράματος που ακολουθείται από ένα ευρύ διάστημα μέχρι την επαναφορά του στην κανονικότητα. Το φαινόμενο αυτό χρησιμοποιείται για τη μοντελοποίηση επαναλαμβανόμενων ανθίσεων φυτοπλαγκτού (Truscott και Brindley, 1994) και εστιών μολυσματικών ασθενειών (Malchow et al., 2005).

Οι πολλαπλές καταστάσεις είναι γνωστές στα οικοσυστήματα ποταμών και λιμνών (Scheffer, 1998; Dent et al., 2002), αλλά και σε χερσαία οικοσυστήματα, όπως ημίξηρα συστήματα βόσκησης (Rietkerk and van de Koppel, 2002) ή στο κλίμα (Higgins et al., 2002). Σε ένα ντετερμινιστικό μοντέλο ενός ομοιόμορφου, αμετάβλητου περιβάλλοντος, η σταθερή ή ταλαντευόμενη κατάσταση θα καθοριζόταν άπαξ από την αρχική συνθήκη.

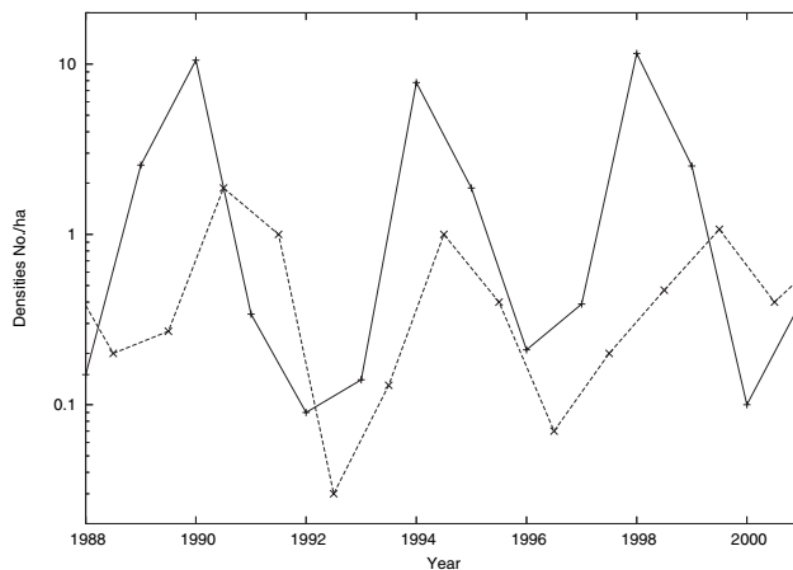
Μολαταύτα, τα οικοσυστήματα εκτίθενται σε στοχαστική μεταβλητότητα συνθηκών, όπως το κλίμα και ο καιρός. Συνεπώς, δεν είναι μόνο ο θόρυβος, αλλά και οι συνεχώς μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές συνθήκες -όπως η τρέχουσα κρίση της υπερθέρμανσης του πλανήτη- οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε τέτοια άλματα. Το τελευταίο σχετίζεται με τις παρατηρήσεις και τη θεωρία των μετατοπίσεων καθεστώτων στα οικοσυστήματα, όπως λόγω χάρη από καθαρό σε ευτροφισμένο νερό, δηλαδή νερό εμπλουτισμένο με θρεπτικά στοιχεία ή από υγρό σε ξηρό έδαφος (Wissel, 1981; Rietkerk, 1998; Scheffer and Carpenter, 2003; Foley et al., 2003). Τέλος, αξίζει να επισημανθεί ότι η επαναφορά στην κανονικότητα, αν αυτή είναι εφικτή, είναι μια χρονοβόρα διαδικασία και συνήθως λαμβάνει χώρα σε βρόχο υστέρησης.

Από τους Elton (1924, 1942), Lotka (1925), Volterra (1926), Gause και Vitt (1934) και άλλους, έχει καταδειχθεί πως οι ταλαντώσεις στους πληθυσμούς εμποδίζουν το έργο των πειραματιστών και των θεωρητικών οικολόγων. Διεξάγονται συνεχείς συζητήσεις σχετικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς. Ειδικότερα, η μία πλευρά υπογραμμίζει τον ρόλο των αλληλεπιδράσεων πληθυσμού ως θήραμα, σε αντιδιαστολή με την άλλη πλευρά, η οποία εστιάζει στον έλεγχο μέσω της περιβαλλοντικής μεταβλητότητας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν παραδείγματα και για τις δύο αντικρουόμενες πλευρές. Πιο συγκεκριμένα, εξέχουσα περίπτωση αποτελεί μια κοινότητα σπονδυλωτών θηραμάτων λέμινγκ στη βόρεια Αρκτική τούνδρα της Γροιλανδίας, που λεηλατείται από τέσσερα αρπακτικά (Σχήμα 1.1) (Gilg et al., 2003; Hudson and Bjornstad, 2003; Gilg et al., 2006). Επιπλέον, εξέχον παράδειγμα αποτελεί η θήρευση του πεύκου, η οποία εξαρτάται από τις πληθυσμιακές ταλαντώσεις των σκαθαριών στις νότιες Ηνωμένες Πολιτείες (Turchin et al., 1999).

Ωστόσο, και οι δύο αντικρουόμενες πλευρές ενέχουν στοιχεία συμβατά και μη συμβατά με την πραγματικότητα. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τις πληθυσμιακές ταλαντώσεις του λύγκα στον Καναδά, οι οποίες προκαλούνται από στοχαστικές κλιματικές δυνάμεις και διαδικασίες εξαρτώμενες από την πυκνότητα του πληθυσμού τους (Stenseth et al., 1999). Αξίζει, τέλος, να υπογραμμιστεί ότι η σημασία των ταλαντώσεων για τη διατήρηση της βιοποικιλότητας και της μη-εισβολής έχει τονιστεί από τον Vandermeer (2006) με μια πρωθύστερη εφαρμογή στο πλαγκτόν (Huisman and Weissing, 1999).

Η περιβαλλοντική μεταβλητότητα δεν είναι αμιγώς ντετερμινιστική. Επομένως, η περιγραφή με συνηθισμένες διαφορικές εξισώσεις είναι πάντα κατά προσέγγιση. Προκειμένου να προσεγγιστεί η έννοια του θορύβου θα ήταν δόκιμο να εξεταστούν οι στοχαστικές διαφορικές εξισώσεις (Gardiner, 1985; Anishenko et al., 2003).



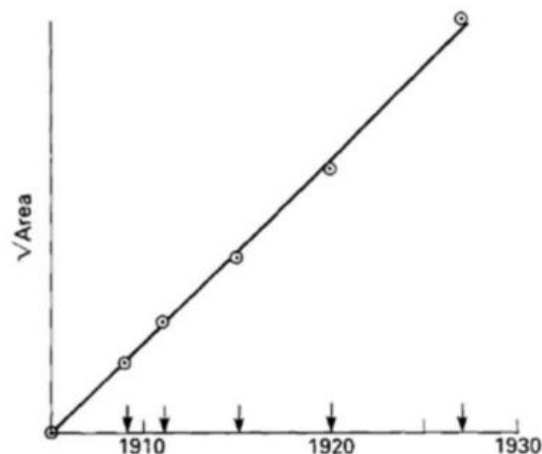
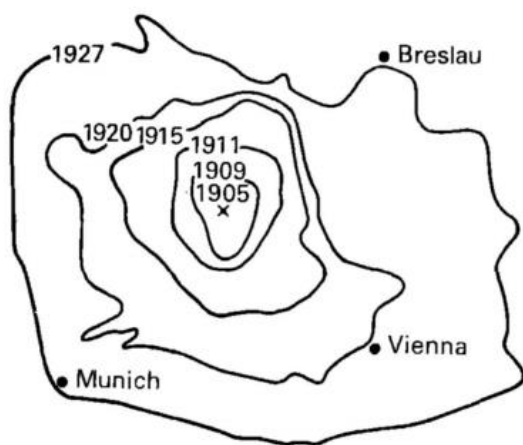
Σχήμα 1.1. Ταλαντώσεις θηράματος-αρπακτικού σε λέμινγκ (συνεχής γραμμή) και αρπακτικά (διακεκομμένη γραμμή). Τα δεδομένα διατίθενται από τον Olivier Gilg, Ελσίνκι (2006). Ο όρος Densities αναφέρεται στην πυκνότητα του πληθυσμού.

1.2.2 Χωρικές και χωροχρονικές δομές

Η οικολογία λαμβάνει χώρα στον χρόνο και στον χώρο, και κατά συνέπεια, η μοντελοποίησή της θα πρέπει να γίνει τόσο ως προς το χρόνο, όσο και ως προς το χώρο. Με άλλα λόγια, πρέπει να ληφθούν υπόψιν, αφενός η ανάπτυξη και οι αλληλεπιδράσεις, αφετέρου οι χωροχρονικές διεργασίες, όπως η τυχαία ή κατευθυνόμενη και η κοινή ή σχετική κίνηση των ειδών, καθώς και η μεταβλητότητα του περιβάλλοντος. Ο συνδυασμός της ανάπτυξης, των αλληλεπιδράσεων και της μεταφοράς ευθύνονται για την ποικιλία των χωροχρονικών δομών πληθυσμού που περιλαμβάνει κανονικές και ακανόνιστες ταλαντώσεις, μέτωπα διάδοσης και σταθερά ή ασαφή δυναμικά χωρικά μοτίβα.

Οι απλούστερες, συνήθεις χωροχρονικές δομές είναι τα διάχυτα μέτωπα εισβολής αυξανόμενων πληθυσμών. Για την εκθετική ανάπτυξη, ο Luther (1906) υπολόγισε την ταχύτητα αύξησης του πληθυσμού, η οποία είναι αριθμητικά ίση με την ελάχιστη ταχύτητα ενός αυξανόμενου πληθυσμού (Fisher, 1937; Kolmogorov et al., 1937). Ένα παράδειγμα εισβολής ενός εκθετικά αυξανόμενου πληθυσμού είναι η εξάπλωση των μοσχοβολιστών στην Ευρώπη (Σχήμα 1.2) (Skellam, 1951; Okubo, 1980; Okubo and Levin, 2001). Για πληθυσμούς με ισχυρό φαινόμενο Allee, ο χωρικός ανταγωνισμός και η εξάπλωση αυτών των καταστάσεων είναι γνωστοί.

Σε μια χωρική διάσταση, μπορεί να διαχωριστεί μια κρίσιμη ακτίνα της χωρικής επέκτασης ενός πληθυσμού (Nitzan et al., 1974; Ebeling and Schimansky-Geier, 1980). Πληθυσμιακές εκτάσεις μεγαλύτερες από το κρίσιμο μέγεθος θα επιβιώσουν, ενώ οι άλλες θα εξαφανιστούν. Ωστόσο, η εμφάνιση ενός κρίσιμου χωρικού μεγέθους δεν απαιτεί απαραίτητα φαινόμενο Allee.



α) Μοτίβο εξάπλωσης

β) Αποτελεσματική ακτίνα εισβολής περιοχής

Σχήμα 1.2. Εξάπλωση των μοσχοβολιστών στην Ευρώπη (Skellam, 1951).

Ο Alan Turing (1952) ήταν από τους πρώτους που τόνισε το ρόλο των προτύπων διάχυσης, δηλαδή ανάπτυξης (μη ισορροπίας). Έκτοτε, οι μηχανισμοί διάχυσης μη ισορροπίας του αυθόρμητου σχηματισμού χωρικών και χωροχρονικών προτύπων σε ένα ομοιόμορφο περιβάλλον έχουν έντονο ενδιαφέρον στην πειραματική και θεωρητική βιολογία και οικολογία.

Η αλληλεπίδραση τουλάχιστον δύο ειδών με σημαντικά διαφορετικούς τρόπους διάχυσης μπορεί να οδηγήσει σε μια χωρική δομή. Μια χωρικά ομοιόμορφη κατανομή πληθυσμού έναντι χωρικά ομοιόμορφων διαταραχών μπορεί να οδηγήσει σε αστάθεια μεταξύ χωρικά ετερογενών διαταραχών. Οι Rietkerk et al. (2002) προτείνουν αυτόν τον μηχανισμό, προκειμένου να εξηγήσουν τη δημιουργία και τον σχηματισμό των θάμνων τήγρης. (Σχήμα 1.3)

Πολύπλοκα μοτίβα χωρικών ομάδων μπορούν επίσης να δημιουργηθούν από διαφορετικούς μηχανισμούς επικοινωνίας των ζώων (Eftimie et al., 2007). Επιπροσθέτως, η βλάστηση μπορεί να σχηματίσει μια σειρά από χωρικά μοτίβα, ειδικά σε άνδρα και ημίξηρα οικοσυστήματα. Συνήθως, υπάρχει ένας συνδυασμός διαχυτικών και προσαγωγικών μηχανισμών που παράγουν κενά, λαβύρινθους, ρίγες (θάμνος τίγρης) ή κηλίδες (θάμνος λεοπάρδαλης) (Lefever and Lejeune, 1997; Klausmeier, 1999; Lefever and Lejeune, 2000).



Σχήμα 1.3. Θάμνος τίγρης στον Νίγηρα. Διατίθεται από τους Charlie Walthall, James R. Irons και Philip W. Dabney, Κέντρο Διαστημικών Πτήσεων Goddard της NASA (Brown de Colstoun et al., 1996).

Ένα πρόβλημα που προκαλεί αυξανόμενη ανησυχία είναι η εξάπλωση των μη ιθαγενών ειδών και οι επιδημικές ασθένειες (Drake and Mooney, 1989; Pimentel, 2002; Sax et al., 2005; Allen and Lee, 2006). Οι βιολογικές εισβολές θεωρούνται ως ένα από τα σοβαρότερα οικολογικά προβλήματα, καθώς ευθύνονται για την εξαφάνιση των αυτόχθονων ειδών, τη βιώσιμη διαταραχή των οικοσυστημάτων και την οικονομική ζημία. Ως εκ τούτου, κυριαρχεί μια διαρκώς αυξανόμενη ανάγκη ελέγχου και διαχείρισης εισβολών. Αυτό απαιτεί κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη διαδικασία εισβολής.

Πρόσφατα, έχουν εντοπιστεί πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την ταχύτητα και το πρότυπο της χωρικής εξάπλωσης ενός εισαγόμενου είδους ή παθογόνου, όπως η χωρική ετερογένεια, η διαθεσιμότητα πόρων, η στοχαστικότητα, τα περιβαλλοντικά σύνορα, η θήρευση, ο ανταγωνισμός, η μόλυνση κ.λπ. βλ. πρόσφατες κριτικές από τους Fagan et al. (2002), Hastings et al. (2005), Hilker et al. (2005), Holt et al. (2005). Τα μαθηματικά, η μαθηματική μοντελοποίηση και η επιστήμη των υπολογιστών διαδραματίζουν έναν αυξανόμενο αν όχι κεντρικό ρόλο στην εξερεύνηση, την κατανόηση και την πρόβλεψη αυτών

των πολύπλοκων διαδικασιών. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε μελέτες βιολογικών εισβολών όπου τα εργαστηριακά πειράματα δεν μπορούν να συμπεριλάβουν τις κατάλληλες χωρικές κλίμακες και τα πειράματα χειραγώγησης είναι -αν είναι ηθικά αποδεκτά- πολύ ακριβά, δυνητικά επικίνδυνα και δεν διαθέτουν τις απαραίτητες χρονοσειρές.

Συμπερασματικά, ο τρόπος με τον οποίο εξαπλώνεται ένα είδος στην οικολογία είναι αντίστοιχος με την δυναμική μετάδοσης των μολυσματικών ασθενειών, όπου είναι ένα από τα παλαιότερα θέματα της μαθηματικής βιολογίας. Ήδη από το 1760, ο Daniel Bernoulli παρείχε το πρώτο γνωστό μαθηματικό αποτέλεσμα της επιδημιολογίας, δηλαδή την υπεράσπιση της πρακτικής του εμβολιασμού κατά της ευλογιάς (Brauer and Castillo-Chavez, 2001). Ο όγκος των εργασιών σε αυτόν τον τομέα έχει εκραγεί τις τελευταίες δεκαετίες. Στη βιβλιογραφία εξετάζονται διάφορες πτυχές, από την αξιολόγηση της ανθρώπινης υγείας έως την περιβαλλοντική αξιολόγηση.

1.3 Μια επισκόπηση των προσεγγίσεων μοντελοποίησης

Η μεγάλη ποικιλία διαφορετικών περιβαλλοντικών παραμέτρων και οικολογικών αλληλεπιδράσεων που υπάρχουν στη μητέρα φύση απαιτεί -προκειμένου να γίνει πιο αποτελεσματική η θεωρητική τους μελέτη- ένα εξίσου ευρύ φάσμα προσεγγίσεων μοντελοποίησης. Τυπικά, μια κατάλληλη επιλογή μοντέλου εξαρτάται όχι μόνο από το οικοσύστημα ή τον τύπο της κοινότητας, αλλά και από τους στόχους της μελέτης, ειδικότερα, από τις χωρικές ή/και χρονικές κλίμακες όπου αναπτύσσονται τα δεδομένα φαινόμενα.

Σε μεγαλύτερη κλίμακα, ωστόσο, η περιβαλλοντική ετερογένεια και ο κατακερματισμός των οικοτόπων καθίστανται σημαντικά, γεγονός που μπορεί να καταστήσει πιο κατάλληλα τα διακριτά μοντέλα. Μια παρόμοια δυαδικότητα προκύπτει στη χρονική δυναμική. Επιπλέον, λόγω της πιθανής επικάλυψης χωρικών και/ή χρονικών κλιμάκων που σχετίζονται με διαφορετικές διαδικασίες, μερικές φορές μπορεί να απαιτείται μια υβριδική προσέγγιση που περιγράφει ορισμένες από τις συνεχείς ή διακριτές περιπτώσεις (Medvinsky et al., 2002).

Το πρώτο βήμα που πρέπει να γίνει στην επιλογή του μοντέλου είναι μια απόφαση σχετικά με τις «μεταβλητές κατάστασης», δηλαδή τις ποσότητες που δίνουν επαρκείς (για τους σκοπούς μιας δεδομένης μελέτης) πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του συστήματος. Υπάρχει μια προφανής θεμελιώδης διαφορά μεταξύ των προσεγγίσεων μοντελοποίησης που λαμβάνουν υπόψη κάθε άτομο ξεχωριστά, βλ. «μοντελοποίηση με βάση το άτομο» και των προσεγγίσεων που περιγράφουν το σύστημα με συλλογικό τρόπο, π.χ. μέσω της εισαγωγής της πυκνότητας πληθυσμού. Προφανώς, μια ατομική προσέγγιση δίνει περισσότερες πληροφορίες για το πληθυσμιακό σύστημα από μια προσέγγιση που βασίζεται στην πυκνότητα του πληθυσμού. Ωστόσο, το μειονέκτημά της είναι ότι αυτές οι πληροφορίες σπάνια μπορούν να ληφθούν εκτός από εκτενείς αριθμητικές προσομοιώσεις.

Αντίθετα, τα μοντέλα που βασίζονται στην πυκνότητα συχνά επιτρέπουν αυστηρή μαθηματική ανάλυση και αναλυτική επεξεργασία. Μια άλλη σημαντική διάκριση είναι ότι οι προβλέψεις μεμονωμένων προσεγγίσεων συνήθως περιορίζονται στις χωρικές κλίμακες, συμβατές είτε με το μέγεθος είτε με την κίνηση ενός μεμονωμένου ατόμου, ενώ οι προσεγγίσεις με βάση την πυκνότητα ισχύουν σε μεγαλύτερη κλίμακα.

Έχοντας επιλέξει μια προσέγγιση με βάση την πυκνότητα, το επόμενο βήμα είναι να αποφασιστεί το αν οι λεπτομέρειες της χωρικής δομής του συστήματος μπορούν να είναι σημαντικές. Σε περίπτωση που δεν είναι, τότε φτάνει κανείς σε ένα μη χωρικό μοντέλο, όπου η πυκνότητα ή οι πυκνότητες πληθυσμού είναι συναρτήσεις του χρόνου αλλά όχι του χώρου. Οι συγκεκριμένες μαθηματικές θεωρήσεις για την καταγραφή του μοντέλου εξαρτώνται από το εάν η δυναμική ενός δεδομένου πληθυσμού περιγράφεται καταλλήλως ως χρονικά διακριτή ή χρονικά συνεχής. Στη συνέχεια δίνεται μια μαθηματική τεχνική με συνήθεις διαφορικές εξισώσεις, όπου ο αριθμός των ειδών στην κοινότητα είναι n , η πυκνότητα πληθυσμού του i -στού ιού τη στιγμή T είναι U_i με $i = 1, 2, \dots, n$ και f_i είναι οι συναρτήσεις που λαμβάνουν υπόψιν τις επιπτώσεις της γέννησης και της θνησιμότητας. Το μοντέλο (1.1) το οποίο περιγράφει τον ρυθμό μεταβολής της πυκνότητας πληθυσμού του ιού τη στιγμή T συναρτήσει όλων των πυκνοτήτων έχει ως εξής:

$$\frac{dU_i(T)}{dT} = f_i(U_1, U_2, \dots, U_n), i = 1, \dots, n. \quad (1.1)$$

Στις περισσότερες περιπτώσεις βιολογικής σημασίας, οι συναρτήσεις f_i είναι μη γραμμικές σε σχέση με τουλάχιστον μερικά από τα ορίσματά τους.

Προφανώς, η πληθυσμιακή κοινότητα ακόμη και σε ένα πολύ απλό οικοσύστημα αποτελείται από δεκάδες (συνηθέστερα, εκατοντάδες ή και χιλιάδες) διαφορετικά είδη. Επομένως, μια ιδέα να γραφτεί μια ξεχωριστή εξίσωση για κάθε είδος είναι εντελώς μη ρεαλιστική. Ένα επιπλέον ζήτημα αφορά το ποιες είναι οι ιδιότητες των συναρτήσεων f_i , οι οποίες καθορίζουν τους τύπους αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ειδών.

Ένας τρόπος να παρακάμψουμε αυτή τη δυσκολία είναι να εξετάσουμε ορισμένες «λειτουργικές ομάδες» αντί για συγκεκριμένα είδη. Πιο απλά, αυτές οι ομάδες θα αντιστοιχούσαν σε διαφορετικά τροφικά επίπεδα. Ένα κλασικό παράδειγμα δίνεται από το φυτοπλαγκτόν και το ζωοπλαγκτόν. Αν και σε οποιοδήποτε φυσικό υδάτινο οικοσύστημα κάθε μία από αυτές τις δύο ομάδες αποτελείται από πολλά διαφορετικά είδη (μερικές φορές αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με πολύ περίπλοκο τρόπο), οι οικολόγοι χρησιμοποιούν αυτή την πρόχειρη «δυσάδικη» περιγραφή με μεγάλη επιτυχία, τόσο σε εμπειρικές όσο και σε θεωρητικές μελέτες.

Μια εναλλακτική προσέγγιση για την ελαχιστοποίηση του αριθμού των εξισώσεων στο (1.1) είναι η εστίαση στη δυναμική συγκεκριμένων ειδών. Οι λόγοι πίσω από την επιλογή αυτών των «ειδών-κλειδιά» εξαρτώνται από τις ιδιότητες του οικοσυστήματος αλλά και από τον σκοπό της μελέτης. Για παράδειγμα, σε περίπτωση βιολογικής εισβολής, ένα από αυτά θα πρέπει προφανώς να είναι το εξωγήινο παράσιτο. Το σύστημα (1.1) μπορεί στη συνέχεια να αναχθεί είτε σε μία μόνο εξίσωση είτε σε ένα σύστημα λίγων ειδών που περιγράφεται με δύο ή τρεις εξισώσεις, λόγω χάρη λαμβάνοντας υπόψη το δεδομένο είδος και τους άμεσους καταναλωτές ή ανταγωνιστές του. Ο αντίκτυπος άλλων ειδών μπορεί να ληφθεί υπόψη με έμμεσο τρόπο είτε μέσω προσαρμογής τιμών παραμέτρων (λόγου χάρη εισαγωγή πρόσθετων ποσοστών θνησιμότητας προκειμένου να ληφθούν υπόψη άλλοι θηρευτές) είτε με τη συμπερίληψη πρόσθετων όρων στις εξισώσεις (van den Bosch et al., 1988; Steele and Henderson, 1992).

Αξίζει δε να σημειωθεί ότι, ενώ η προγνωστική δύναμη των «εννοιολογικών» μοντέλων λίγων ειδών συνήθως δεν είναι πολύ υψηλή, είναι πολύ σημαντικά σε μια ευρύτερη θεωρητική πτυχή, επειδή καθιστούν δυνατή τη διεξοδική μελέτη των επιπτώσεων των βασικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ειδών. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι, εκτός από τη δυναμική του πληθυσμού, το γενικό σύστημα (1.1) έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για τη μοντελοποίηση της δυναμικής των μολυσματικών ασθενειών, μέχρι μια κάπως διαφορετική έννοια των μεταβλητών (όπως η πυκνότητα των ευπαθών αντί για την πυκνότητα του θηράματος) και για την επιλογή και τη σημασία των συναρτήσεων f_i , βλ. Busenberg and Cooke (1981), Capasso (1993) και Dieckmann et al. (2002).

Μόλις καθοριστεί το μοντέλο, το επόμενο βήμα είναι να αποκαλυφθούν οι κύριες ιδιότητές του όπως η ύπαρξη των σταθερών καταστάσεων, η ύπαρξη περιοδικών λύσεων και ο περιορισμός λύσεων. Η προσεκτική αναλυτική μελέτη αυτών των θεμάτων απαιτεί συχνά εφαρμογή ορισμένων προηγμένων μαθηματικών τεχνικών. Ο στόχος αυτής της ανάλυσης είναι διπλός. Πρώτον, το μοντέλο πρέπει να είναι βιολογικά λογικό και επομένως θα πρέπει να αποκλείει ορισμένες προφανώς τεχνητές καταστάσεις. Δεύτερον, και αυτή είναι, στην πραγματικότητα, η κύρια ιδέα μιας προσέγγισης μαθηματικής μοντελοποίησης, μια αλλαγή στις ιδιότητες του μοντέλου σε σχέση με μια αλλαγή σε μια ορισμένη παράμετρο συνήθως θεωρείται ότι αντανάκλα τις αλλαγές στη δυναμική του δεδομένου φυσικού (οικο)συστήματος και επομένως έχει άμεσες βιολογικές επιπτώσεις.

Το σύστημα (1.1) δημιουργεί ένα κατάλληλο πλαίσιο μοντελοποίησης στην περίπτωση μιας «καλά αναμεμειγμένης» κοινότητας σε ένα ομοιογενές περιβάλλον, δηλαδή, όταν η κοινότητα μπορεί σε όλες τις περιπτώσεις να θεωρηθεί ως χωρικά ομοιογενής. Προφανώς, αυτό δεν συμβαίνει πάντα, και αυτό επηρεάζει την επιλογή του μοντέλου. Για παράδειγμα, η χωρική δομή ενός δεδομένου πληθυσμού ή κοινότητας μπορεί να προκαθοριστεί από την περιβαλλοντική ετερογένεια. Ωστόσο, σε μια ακραία περίπτωση μεγάλων περιβαλλοντικών αλλαγών ή κατακερματισμένου οικοτόπου, μια διακριτή προσέγγιση του χώρου θα είναι

μερικές φορές πιο κατάλληλη. Ένα μαθηματικό μοντέλο θα αποτελείται στη συνέχεια από μερικά συστήματα όπως το (1.1) όπου διαφορετικά συστήματα περιγράφουν τη δυναμική διαφορετικών υποπληθυσμών, που συνδέονται μεταξύ τους λόγω της μετανάστευσης μεταξύ των οικοτόπων (Jansen and Lloyd, 2000; Jansen, 2001).

Προφανώς, για να είναι μη τετριμμένη η χωρική πτυχή της πληθυσμιακής δυναμικής, πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός ανακατανομής πληθυσμού στο χώρο. Η πιο συνηθισμένη οφείλεται σε ατομική κίνηση. Η κίνηση μπορεί να είναι είτε ενεργητική (δηλαδή λόγω αυτοκίνησης) είτε παθητική (για παράδειγμα όταν ένα άτομο ενός αερομεταφερόμενου είδους μεταφέρεται από τον άνεμο). Επίσης, η κίνηση μπορεί να λάβει χώρα με ή χωρίς μια προτιμώμενη κατεύθυνση. Η απλούστερη (αλλά όμως βιολογικά σημαντική) περίπτωση δίνεται από την τυχαία κίνηση των ειδών, δηλαδή τη διάχυση. Προς το παρόν, θεωρούμε ότι οι χωρικές πτυχές μπορούν να ληφθούν υπόψη προσθέτοντας τους όρους διάχυσης στην εξίσωση (1.1), με συντελεστή διάχυσης του i -στού είδους D_i , τελεστή Laplace ∇^2 και θέση στο χώρο $\mathbf{R} = (X, Y, Z)$ για $i = 1, \dots, n$, οπότε έχουμε το μοντέλο (1.2) ως εξής:

$$\frac{\partial U_i(\mathbf{R}, T)}{\partial T} = D_i \nabla^2 U_i(\mathbf{R}, T) + f_i(U_1, U_2, \dots, U_n), \quad (1.2)$$

με τελεστή Laplace:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial X^2} + \frac{\partial^2}{\partial Y^2} + \frac{\partial^2}{\partial Z^2}.$$

Το σύστημα (1.2) είναι ένα σύστημα μη γραμμικών μερικών διαφορικών εξισώσεων και, ως εκ τούτου, είναι δύσκολο στη μελέτη. Αν και είναι διαθέσιμες ορισμένες αναλυτικές προσεγγίσεις, πιο συχνά οι ιδιότητές του μελετώνται με προσομοιώσεις στον υπολογιστή μέσω της αριθμητικής επίλυσης των εξισώσεων (1.2) (βλ. Thomas, 1995).

Αντίστοιχα, το επόμενο σημαντικό βήμα είναι η κλιμάκωση. Σε αναλυτικές προσεγγίσεις μπορεί να είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθούν τα συστήματα (1.1) ή (1.2), επειδή μερικές φορές κάνουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων απλή. Στις αριθμητικές προσομοιώσεις, ωστόσο, στην πραγματικότητα γίνεται χρήση αριθμών και όχι μεγεθών. Επομένως, είναι πιο βολικό πρώτα να μετατραπεί ένα δεδομένο μοντέλο σε μια αδιάστατη μορφή. Είναι αξιοσημείωτο ότι η εν λόγω μετατροπή είναι πάντα εφικτή.

Η αντίστοιχη διαδικασία συνήθως ονομάζεται ανάλυση διαστάσεων ή κλιμάκωση (dimensions analysis ή scaling). Πράγματι, οι συναρτήσεις f_i εξαρτώνται όχι μόνο από τις πυκνότητες πληθυσμού αλλά και από έναν αριθμό παραμέτρων, όπως το ποσοστό γεννήσεων/θανάτων, η(οι) χωρητικότητα(-ες) πληθυσμού, κ.λπ. Αυτές οι παράμετροι παρέχουν μια εγγενή κλίμακα για καθεμία από τις μεταβλητές.

Ένα σημαντικό μέρος των ερευνητών ασχολείται με τη δυναμική ενός συστήματος θηραμάτων-αρπακτικών συνεχούς στο χώρο και στο χρόνο. Σύμφωνα με το γενικό θεωρητικό πλαίσιο που εισήχθη παραπάνω, περιγράφεται από τις ακόλουθες εξισώσεις.

$$\frac{\partial U(\mathbf{R},T)}{\partial T} = D_1 \nabla^2 U(\mathbf{R},T) + P(U) - E(U,V), \quad (1.3)$$

$$\frac{\partial V(\mathbf{R},T)}{\partial T} = D_2 \nabla^2 V(\mathbf{R},T) + \kappa E(U,V) - \mu(V), \quad (1.4)$$

όπου U και V είναι οι πληθυσμιακές πυκνότητες του θηράματος και του αρπακτικού, αντίστοιχα. Για βιολογικούς λόγους, οι αντίστοιχες συναρτήσεις f_1 και f_2 χωρίζονται τώρα σε ξεχωριστούς όρους όπως αύξηση πληθυσμού θηραμάτων P , θηρευτή E και θνησιμότητα αρπακτικών $\mu(V)$. Τέλος, ο συντελεστής κ ονομάζεται αποτελεσματικότητα θήρευσης ή ρυθμός μετατροπής.

Τα συστήματα θηραμάτων-αρπακτικών έχουν βρεθεί στο επίκεντρο της μαθηματικής βιολογίας για αρκετές δεκαετίες, ξεκινώντας από τα έργα των Lotka και Volterra. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλη διαμάχη σχετικά με τη βέλτιστη επιλογή στην πυκνότητα του θηράματος, βλ. Arditi και Ginzburg (1989) και van Leeuwen et al. (2007). Επί του παρόντος, οι τύποι που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι οι λεγόμενοι τύποι Holling II και III, οι οποίοι έχουν τη μορφή:

$$E(U,V) = A \frac{UV}{U+H}, \quad (1.5\alpha)$$

$$E(U,V) = A \frac{U^2V}{U^2+H^2}, \quad (1.5\beta)$$

αντίστοιχα (πρβλ. Murray, 1989), όπου A είναι ο ρυθμός θήρευσης και η παράμετρος H έχει την έννοια της πυκνότητας του θηράματος.

Με στόχο να δοθεί ένα παράδειγμα, επιλέγεται η εξίσωση (1.5α) για τη θήρευση, η λογιστική ανάπτυξη για το θήραμα, $\alpha U \left(1 - \frac{U}{K}\right)$, και η γραμμική θνησιμότητα για το αρπακτικό, $\mu(V) = MV$. Επίσης, θα εξετάσουμε τη μονοδιάστατη περίπτωση, δηλαδή για σύστημα με μία χωρική διάσταση. Είναι προφανής η επέκταση της διαδικασίας κλιμάκωσης σε περιπτώσεις δύο και τριών διαστάσεων. Οι εξισώσεις (1.3)-(1.4) ανάγονται στις επόμενες:

$$\frac{\partial u(x,T)}{\partial T} = D_1 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \alpha U \left(1 - \frac{U}{K}\right) - A \frac{UV}{U+H}, \quad (1.6)$$

$$\frac{\partial v(y,T)}{\partial T} = D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \kappa A \frac{UV}{U+H} - MV. \quad (1.7)$$

Η φέρουσα ικανότητα K δημιουργεί μία κλίμακα για την πυκνότητα πληθυσμού θηραμάτων, $u = \frac{U}{K}$, όπου η νέα μεταβλητή u είναι αδιάστατη. Με παρόμοιο τρόπο, ο μέγιστος κατά κεφαλήν ρυθμός ανάπτυξης του θηράματος α δίνει μια κλίμακα για το χρόνο, $t = \alpha T$. Εισάγοντας άλλες αδιάστατες μεταβλητές ως $x = X(\alpha/D_1)^{1/2}$ και $v = VA/(\alpha K)$, οι εξισώσεις (1.6)-(1.7) παίρνουν την ακόλουθη μορφή:

$$\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} = \epsilon \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u(1-u) - \frac{uv}{u+h}, \quad (1.8)$$

$$\frac{\partial v(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + k \frac{uv}{u+h} - mv, \quad (1.9)$$

όπου $k = \kappa A/\alpha$, $m = M/\alpha$, $h = H/K$ και $\epsilon = D_1/D_2$ είναι αδιάστατες παράμετροι. Αντίστοιχα, οι ιδιότητες των $u(x,t)$ και $v(x,t)$ εξαρτώνται πλέον όχι από όλες τις αρχικές παραμέτρους ξεχωριστά αλλά μόνο από τους συνδυασμούς των k , m , h , ϵ .

Σημειώνεται ότι το (1.8)-(1.9) περιέχει λιγότερες παραμέτρους από τις αρχικές εξισώσεις (1.6)-(1.7), δηλαδή τέσσερις αντί για οκτώ. Η μείωση του αριθμού παραμέτρων λόγω της μετάβασης σε αδιάστατες μεταβλητές είναι ένα τυπικό αποτέλεσμα. Δίνει ένα άλλο πλεονέκτημα της κλιμάκωσης αφού, όσο λιγότερες παραμέτρους περιέχει ένα δεδομένο μοντέλο, τόσο πιο αποτελεσματική είναι η μελέτη του μέσω αριθμητικών προσομοιώσεων. Μια σημαντική παρατήρηση που πρέπει να γίνει εδώ είναι ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η επιλογή αδιάστατων μεταβλητών δεν είναι μοναδική.

Οι αλληλεπιδράσεις θηράματος-αρπακτικού είναι οικολογικά σημαντικές, αλλά σίγουρα δεν εξαντλούν όλους τους πιθανούς τύπους αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ειδών. Μια άλλη σημαντική περίπτωση δίνεται από τον ανταγωνισμό. Σε αντίθεση με το σύστημα θηράματος-αρπακτικού, όπου η θήρευση είναι ευεργετική για το ένα είδος και επιζήμια για το άλλο, ο ανταγωνισμός εμποδίζει την αύξηση του πληθυσμού και των δύο εμπλεκόμενων ειδών. Μαθηματικά, συνήθως περιγράφεται από μια διγραμμική συνάρτηση, δηλαδή, ένα γενικό χρονικό και χωρο-συνεχές μοντέλο μιας κοινότητας N ανταγωνιστικών ειδών, σύμφωνα με το οποίο ισχύει η ισότητα:

$$\frac{\partial U_i(\mathbf{R},T)}{\partial T} = D_i \nabla^2 U_i(\mathbf{R},T) + (\alpha_i - \sum r_{ij} U_j) U_i, \quad i = 1, \dots, N, \quad (1.10)$$

(πρβλ. May, 1973), όπου α_i είναι ο εγγενής ρυθμός αύξησης του πληθυσμού του i -στού είδους. Στη γενική περίπτωση ισχύει: $r_{ij} \neq r_{ji}$, επειδή τα διαφορετικά είδη έχουν διαφορετικές ικανότητες ανταγωνισμού.

Οι ιδιότητες του συστήματος ανταγωνιστικών ειδών φαίνεται να είναι σημαντικά διαφορετικές από αυτές ενός συστήματος θηραμάτων. Συγκεκριμένα, φαίνεται εύκολα ότι, σε αντίθεση με ένα σύστημα θηραμάτων-αρπακτικών όπου οι κύκλοι είναι γενικοί, ένα μη χωρικό σύστημα δύο ανταγωνιστικών ειδών δεν μπορεί να έχει περιοδικές λύσεις αλλά μόνο καταστάσεις ισορροπίας. Σε συμφωνία με τη γενική ιδέα της κλιμάκωσης, ο αριθμός των παραμέτρων στο μοντέλο (1.10) μπορεί να μειωθεί (μέσω της επιλογής σχετικών παραγόντων κλίμακας για την πυκνότητα πληθυσμού, τον χώρο και τον χρόνο) από $N^2 + 2N$ σε $N^2 + N - 2$.

Σημειώνεται ότι, στα γενικά συστήματα (1.1) και/ή (1.2), οι μεταβλητές κατάστασης U_1, \dots, U_N δεν πρέπει απαραίτητα να θεωρούνται ως η πυκνότητα των ειδών 1 έως N , αντίστοιχα. Αντίθετα, τουλάχιστον μερικά από αυτά μπορεί να έχουν την έννοια της πυκνότητας των υποπληθυσμών του ίδιου είδους, υπό την προϋπόθεση ότι το συγκεκριμένο είδος είναι κατά κάποιο τρόπο δομημένο.

Είναι αξιοσημείωτο ότι μια μαθηματική περιγραφή της δυναμικής της νόσου φαίνεται να είναι παρόμοια (τουλάχιστον, στις απλούστερες περιπτώσεις) με αυτή του συστήματος θηράματος-αρπακτικού. Πράγματι, δηλώνοντας τις πυκνότητες των ευαίσθητων και μολυσμένων ως S και I , αντίστοιχα, αντί για το σύστημα (1.3)-(1.4) λαμβάνουμε:

$$\frac{\partial S(\mathbf{R}, T)}{\partial T} = D_S \nabla^2 S(\mathbf{R}, T) + P(S, I) - \Sigma(S, I) - M_S S, \quad (1.11)$$

$$\frac{\partial I(\mathbf{R}, T)}{\partial T} = D_I \nabla^2 I(\mathbf{R}, T) + \Sigma(S, I) - M_I I, \quad (1.12)$$

όπου το Σ περιγράφει τη μετάδοση της νόσου και οι άλλοι όροι έχουν την ίδια σημασία όπως παραπάνω.

Σε μια γενική περίπτωση, η «κινητική» της μετάδοσης της νόσου μπορεί να είναι πολύ περίπλοκη (πρβλ. Fromont et al., 1998), ωστόσο, έχοντας υποθέσει ότι περιγράφεται από τον λεγόμενο νόμο μαζικής δράσης, $\Sigma = \sigma SI$, και ότι μόνο οι ευαίσθητοι μπορούν να παρουσιάσουν την νόσο, το σύστημα (1.11)-(1.12) στη συνέχεια ανάγεται στο κλασικό μοντέλο θηράματος-αρπακτικού Lotka-Volterra. Τέλος, τα συστήματα (1.1) ή/και (1.2) μπορεί να είναι μικτής προέλευσης, δηλαδή ορισμένες από τις μεταβλητές κατάστασης μπορεί να αντιστοιχούν σε πυκνότητες πληθυσμού και άλλες στους υποπληθυσμούς των μολυσμένων ειδών. Σε αυτή την περίπτωση, φτάνουμε σε ένα οικοεπιδημιολογικό σύστημα.

Όλα τα μοντέλα που αναφέρονται παραπάνω είναι ντετερμινιστικά με την έννοια ότι περιγράφονται με ντετερμινιστικές εξισώσεις. Ως εκ τούτου, παραμελούν σε μεγάλο βαθμό τον αντίκτυπο της στοχαστικότητας και του θορύβου. Η διάκριση μεταξύ των περιπτώσεων όπου η στοχαστικότητα μπορεί ή δεν μπορεί να είναι σημαντική είναι ένα μη τετριμμένο πρόβλημα.

Πράγματι, αν και η δυναμική του πληθυσμού είναι εγγενώς στοχαστική, σε πολλές περιπτώσεις περιγράφεται πολύ καλά από τις ντετερμινιστικές εξισώσεις. Στην πράξη, η επιλογή του μοντέλου (δηλαδή, ντετερμινιστικό ή στοχαστικό) είναι συχνά καθαρά υποκειμενική και βασίζεται στα κριτήρια του κάθε ερευνητή. Επίσης, εξαρτάται φυσικά από τους στόχους της μελέτης. Προκειμένου να ληφθούν υπόψη πιθανές επιπτώσεις της στοχαστικότητας και του θορύβου, μπορεί κανείς είτε να εφαρμόσει στατιστική μοντελοποίηση (βλ. Czaran, 1998) είτε να συμπεριλάβει στοχαστικούς όρους/παράγοντες στο ντετερμινιστικό μοντέλο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Τύποι επιδημιολογικών μεθόδων

2.1 Εισαγωγή

Η επιδημιολογία ασχολείται με τη μελέτη της εμφάνισης και της κατανομής συμβάντων, τα οποία σχετίζονται με την υγεία σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Επιπλέον, περιλαμβάνει τη μελέτη των καθοριστικών παραγόντων που επηρεάζουν αυτά τα συμβάντα, καθώς επίσης και την εφαρμογή αυτής της γνώσης για τον έλεγχο της εξάπλωσής τους (Last et al., 2014). Όπως ορίζεται από τους MacMahon et al. (1997), η επιδημιολογία είναι εξ ορισμού διεπιστημονική και αφορά τις επιστήμες της αιτιολογίας, της γενετικής, της βιολογίας, της φαρμακευτικής, της γεωγραφίας, της οικολογίας, καθώς και της κοινωνιολογίας και της ανθρώπινης συμπεριφοράς.

Επιδημιολογικές μελέτες με κίνητρο την καταπολέμηση μολυσματικών ασθενειών εστιάζουν κυρίως σε τέσσερα στάδια αντιμετώπισης. Πιο αναλυτικά, στο πρώτο στάδιο γίνεται η ανάλυση προτύπων, με διερεύνηση της χωροχρονικής κατανομής των παρατηρούμενων εμφανίσεων ασθενειών. Ακολουθεί το δεύτερο στάδιο με την αιτιώδη συναγωγή, όπου γίνεται εντοπισμός και αξιολόγηση των σχετικών παραγόντων επιπτώσεων. Το τρίτο στάδιο αφορά την πρόβλεψη, η οποία πραγματοποιείται μέσω αξιολόγησης της δυναμικής των μολυσματικών ασθενειών με αναφορά σε διαφορετικά σενάρια. Τέλος, το τέταρτο στάδιο περιλαμβάνει την ανάλυση πολιτικής, διαμέσου της διερεύνησης και της εφαρμογής αποτελεσματικών μέτρων παρέμβασης.

Προς αυτούς τους σκοπούς, οι πρωτοπόροι στην επιδημιολογία έχουν παράξει πολύ χρήσιμα εργαλεία, προκειμένου να καθοδηγήσουν τις προσπάθειες για τον έλεγχο των μολυσματικών ασθενειών. Όπως επισημαίνει ο Merrill (2015), η επιδημιολογία έχει εξελιχθεί από υπερφυσικές-μεταφυσικές πρακτικές σε έρευνα που βασίζεται σε επιστημονικά θεμέλια, από ad hoc αναφορές σε συστηματικές έρευνες γεγονότων και προβλημάτων δημόσιας υγείας, από άγνοια των αιτιών των ασθενειών στην επιστημονική κατανόηση των κρυφών τους παραγόντων, καθώς και από την έλλειψη εφικτών μέσων για την επίλυση προβλημάτων δημόσιας υγείας στην ύπαρξη αποτελεσματικών προσεγγίσεων για την παρέμβαση στη νόσο.

Σημείο σταθμός στην εξέλιξη της επιδημιολογίας των μολυσματικών ασθενειών αποτελεί το έργο του Ιπποκράτη (460-377 π.Χ.), ο οποίος εξέτασε την επίδραση του περιβάλλοντος στην δημόσια υγεία και επιχείρησε να εξηγήσει πώς οι ασθένειες μεταδίδονται και προκαλούν μόλυνση σε μια ομάδα ατόμων ξενιστών (Merrill, 2015). Άλλες πρώιμες μελέτες

περιλαμβάνουν το πόνημα του John Graunt (1620-1674), ο οποίος περιέγραψε τα ποσοστά θνησιμότητας από ασθένειες, εφαρμόζοντας στατιστικές και απογραφικές μεθόδους (Rothman, 1996). Στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει λόγος και στο εγχείρημα του Thomas Sydenham (1624-1689), ο οποίος μελέτησε τα πρότυπα κατανομής της νόσου, μεταβαίνοντας από την παρατήρηση σε μια αναλυτική προοπτική (Koutouvidis et al., 1995).

Ακολούθως, τον δέκατο ένατο αιώνα, ο John Snow (1813-1858) εντόπισε τις εστίες ασθενειών (λόγου χάρη της χολέρας στο Soho του Λονδίνου, το 1854) και στη συνέχεια επεσήμανε τους συσχετισμούς μεταξύ των επιδημικών ασθενειών και των κοινωνικών και φυσικών περιβαλλόντων (Cameron et al., 1983). Προκειμένου να περιγράψουν πιο επίσημα τη δυναμική της μετάδοσης της νόσου, ο Ross (το 1911) και ο MacDonald (το 1957) ανέπτυξαν ένα σύνολο μαθηματικών εξισώσεων προτείνοντας έναν δείκτη κατάφλι εν ονόματι βασικός αριθμός αναπαραγωγής και συμβολίζεται R_0 , ώστε να χαρακτηρίσει ποσοτικά την έκταση μετάδοσης της νόσου (Smith et al., 2012).

2.2 Μεθοδολογικοί τύποι

Έχουν αναπτυχθεί ποικίλες μεθοδολογίες με σκοπό την αντιμετώπιση ενός ευρέος φάσματος προκλήσεων στον έλεγχο και την πρόληψη των μολυσματικών ασθενειών. Οι εν λόγω μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί σε επιδημιολογικές μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες.

Όπως αναφέρει ο Zadoks (1972), βάσει της παρατήρησης των περιστατικών ασθενειών, έχουν χρησιμοποιηθεί περιγραφικές μέθοδοι, όπως η ομαδοποίηση και η ανάλυση hot spot, προκειμένου να υλοποιηθεί η ανάλυση προτύπων των μολυσματικών ασθενειών με γνώμονες τη χρονική, χωρική και δημογραφική κατανομή τους σε πληθυσμό, απαντώντας στις ερωτήσεις πότε, πού και ποιος. Οι στατιστικές μέθοδοι, όπως η παλινδρόμηση ή το συμπέρασμα Bayes, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την περαιτέρω διερεύνηση των αιτιωδών σχέσεων μεταξύ της εμφάνισης της νόσου και των πιθανών παραγόντων επίδρασης, απαντώντας στα ερωτήματα γιατί και πώς. Προγνωστικές μέθοδοι, όπως η μαθηματική μοντελοποίηση ή η προσομοίωση μέσω υπολογιστή, έχουν αναπτυχθεί για την πρόβλεψη της δυναμικής των μολυσματικών ασθενειών κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας, ενώ επίσης αξιοποιούνται για τον εντοπισμό των καταλληλότερων δεικτών για την αναπαράσταση μιας τέτοιας δυναμικής διαδικασίας. Βάσει όλων όσων προαναφέρθηκαν, οι εξελικτικές μέθοδοι, όπως η βελτιστοποίηση ή οι αναλύσεις σεναρίων και ευαισθησίας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τις αρχές δημόσιας υγείας, προκειμένου οι τελευταίες να αποφασίσουν πώς θα εφαρμόσουν τις πιο αποτελεσματικές στρατηγικές παρέμβασης, όπως η κατανομή φαρμακευτικών πόρων (λόγου χάρη εμβόλια ή αντικατάσταση) ή η κοινωνική αποστασιοποίηση (επί παραδείγματι διαχωρισμός και κλείσιμο σχολείων).

Η επιδημιολογία των μολυσματικών ασθενειών έχει υποστεί μια σειρά από αλλαγές στους μεθοδολογικούς της τύπους καθ' όλη τη διάρκεια της ανάπτυξής της, όπως τονίζεται στο Σχήμα

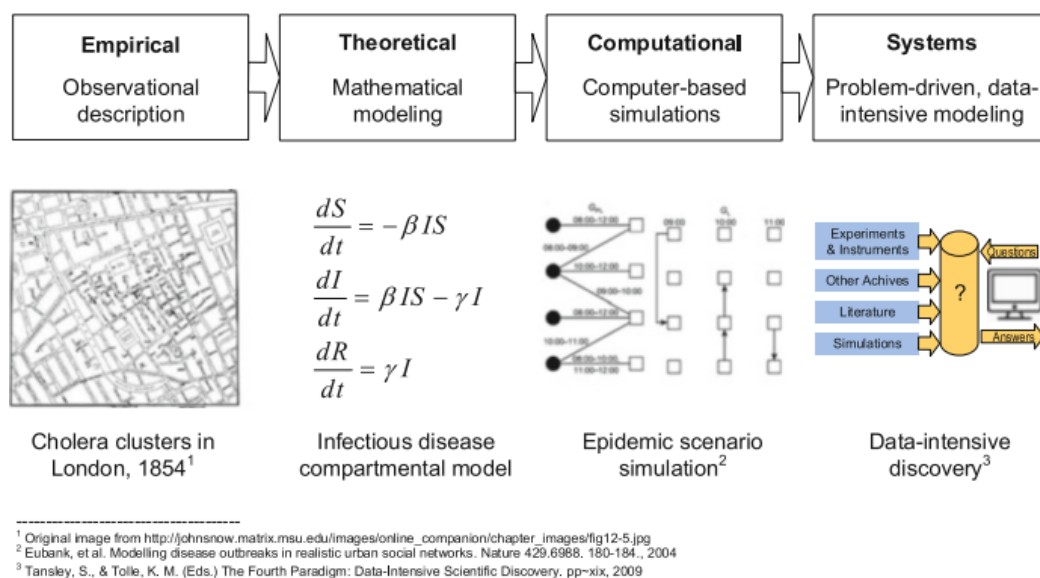
2.1. Οι τυπικές μέθοδοι, δηλαδή οι περιγραφικές, οι προγνωστικές και οι εξελικτικές μέθοδοι, αντιστοιχούν σε τρεις από αυτούς τους τύπους. Αυτοί οι τρεις μεθοδολογικοί τύποι είναι κατά πρώτον η εμπειρική έρευνα, κατά δεύτερον η θεωρητική μοντελοποίηση και, κατά τρίτον, η υπολογιστική μοντελοποίηση. Πιο αναλυτικά, πρόκειται για την εμπειρική επιδημιολογία, τη θεωρητική επιδημιολογία και, τέλος, την υπολογιστική επιδημιολογία, αντίστοιχα.

Ως προς τις εμπειρικές μεθόδους, ο τύπος της εμπειρικής παρατήρησης και διερεύνησης είναι κατάλληλος για το πρώιμο στάδιο των επιδημιολογικών μελετών. Όπως αναφέρεται από τους Rothman et al. (2008), συνήθως περιλαμβάνει τη συλλογή δεδομένων παρατήρησης σχετικά με τη μετάδοση της νόσου -δηλαδή, πότε, πού και ποιος- καθώς επίσης και τους συναφείς παράγοντες επιρροής (λόγου χάρη τα χαρακτηριστικά των παθογόνων της νόσου και των ατόμων ξενιστών) σε μικροσκοπική κλίμακα, την αιτιολογία και τα μετεωρολογικά περιβάλλοντα σε μακροσκοπική κλίμακα. Επιπροσθέτως, διεξάγεται ποιοτική περιγραφή ή ποσοτική ανάλυση δεδομένων παρατήρησης για τη δημιουργία συσχετιστικών ή αιτιωδών σχέσεων μεταξύ των παραγόντων επιπτώσεων και της μετάδοσης της νόσου. Τέλος, ακολουθεί η διεξαγωγή περαιτέρω πειραμάτων ή ερευνών πεδίου για τη δοκιμή επιδημιολογικών υποθέσεων, που συνήθως συσχετίζουν τις προτεινόμενες αιτίες με τις παρατηρούμενες επιδράσεις, τα ευρήματα των οποίων μπορεί να χρησιμεύσουν ως βάση για τον σχεδιασμό και την εφαρμογή της παρέμβασης στη νόσο.

Αναφορικά με τις θεωρητικές μεθόδους, ο θεωρητικός τύπος στις επιδημιολογικές μελέτες περιλαμβάνει τη χρήση μαθηματικών εργαλείων και επικεντρώνεται στη γενίκευση και τον χαρακτηρισμό των διαδικασιών μετάδοσης της νόσου καθώς και των αλληλεπιδράσεων τους με διάφορους παράγοντες επιπτώσεων (Miettinen, 1985). Οι μαθηματικές εξισώσεις ή μοντέλα κατασκευάζονται συνήθως με στόχο την ποσοτική περιγραφή της εξάπλωσης της νόσου, ενώ συγχρόνως αξιοποιούνται στην εκτίμηση των πιθανών αποτελεσμάτων. Αξιολογώντας διαφορετικές συνθήκες κάτω από τις οποίες τα μοντέλα φτάνουν σε συγκλίνουσες, σταθερές ή καταστάσεις ισορροπίας, οι αρχές δημόσιας υγείας μπορούν ενδεχομένως να προβούν σε μακροπρόθεσμες προβλέψεις και σε λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων για την παρέμβαση στη νόσο. Η θεωρητική επιδημιολογία πολλάκις βασίζεται σε υποθέσεις και απλοποιήσεις σχετικά με τις πραγματικές συνθήκες μετάδοσης της νόσου. Παράλληλα, μπορεί να απαιτούνται μαθηματικές πράξεις για την κατασκευή μοντέλων συμπεριφοράς διαφόρων ασθενειών και τη χρήση τους στοχεύοντας στη διατύπωση συμπερασμάτων για τη δυναμική της νόσου και τα αντίστοιχα μέτρα παρέμβασης.

Τέλος, όσον αφορά τις υπολογιστικές μεθόδους, με τις εξελίξεις στην τεχνητή νοημοσύνη, τη μηχανική μάθηση, την εξόρυξη και ανάλυση δεδομένων, τη γεωγραφική επιστήμη και τα συστήματα πληροφοριών, ο υπολογιστικός τύπος έχει λάβει γρήγορα εξέχουσα θέση στις επιδημιολογικές μελέτες. Οι υπολογιστικές μέθοδοι στοχεύουν στον βέλτιστο χαρακτηρισμό και στην άρτια κατανόηση των πραγματικών διαδικασιών μετάδοσης της νόσου,

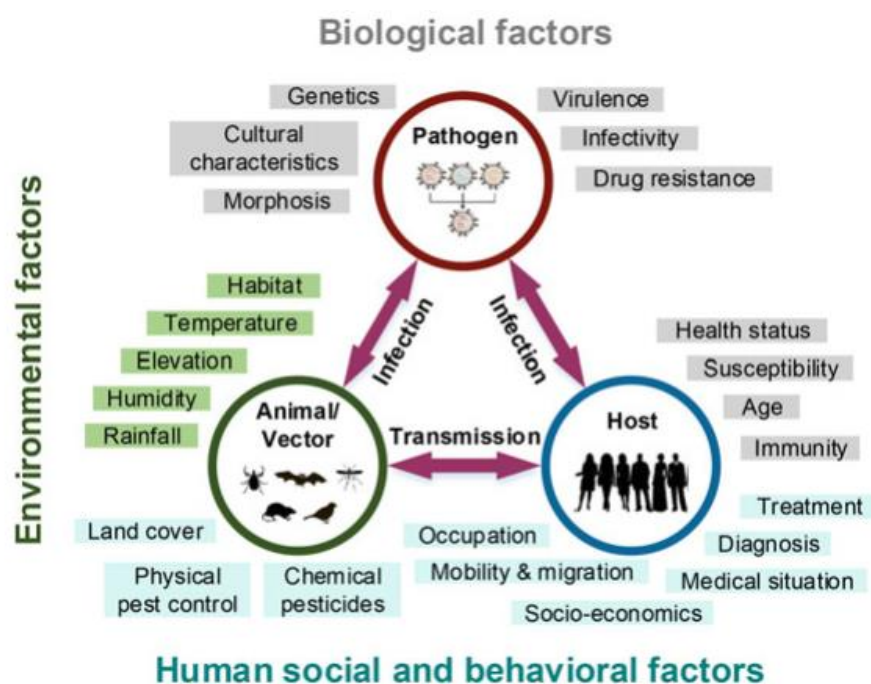
μοντελοποιώντας και αναλύοντας τα πρότυπα μετάδοσης και αξιολογώντας ποσοτικά τα πιθανά αποτελέσματα της παρέμβασης στη νόσο (Marathe and Vullikanti, 2013). Τα βασικά υπολογιστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν υπολογιστική μοντελοποίηση, προσομοίωση, πρόβλεψη και βελτιστοποίηση, καθώς και ανάλυση δεδομένων και οπτικοποίηση, ώστε τα αποτελέσματα να είναι προσβάσιμα στις αρχές δημόσιας υγείας και στους επιδημιολόγους. Το γεγονός αυτό έχει διευρύνει περαιτέρω το πεδίο και τις δυνατότητες της επιδημιολογίας για την ανάλυση και την πρόβλεψη της δυναμικής μετάδοσης της νόσου, καθώς και των επιπτώσεων της παρέμβασης στη νόσο σε έναν δεδομένο πληθυσμό. Επιπλέον, οι αρχές δημόσιας υγείας είναι πλέον σε θέση να διεξάγουν με αποτελεσματικότερο τρόπο την ανάλυση σεναρίων, γεγονός που διευκολύνει τη λήψη στρατηγικών αποφάσεων.



Σχήμα 2.1. Κύριοι μεθοδολογικοί τύποι στην επιδημιολογία μολυσματικών ασθενειών (Czaran, 1998).

2.3 Πρόσφατες εξελίξεις

Οι προαναφερθείσες μέθοδοι αξιοποιούνται δεόντως εδώ και αρκετές δεκαετίες και, ειδικότερα χρησιμοποιούνται, προκειμένου να συνεισφέρουν στην κατανόηση και καταπολέμηση των μολυσματικών ασθενειών. Ωστόσο, εξακολουθούν να προκύπτουν ποικίλοι προβληματισμοί. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.2, αυτοί οι προβληματισμοί πηγάζουν από την ανάδυση και επανεμφάνιση μολυσματικών ασθενειών, οι οποίες συσχετίζονται σημαντικά με πολλαπλούς παράγοντες αντίκτυπου σε συνδυασμό με τις αλληλεπιδράσεις τους, όπως η γενετική μετάλλαξη παθογόνων/παρασίτων της νόσου (Morse et al., 2012), οι κοινωνικο-οικονομικές ανθρωπογενείς και συμπεριφορικές αλλαγές (Morens et al., 2004), και οι περιβαλλοντικές και οικολογικές συνθήκες (Fauci and Morens, 2012; Protopopoff et al., 2009).



Σχήμα 2.2. Ορισμένα αλληλεπιδρώντα συστατικά (σε κύκλους) και οι σχετικοί παράγοντες αντίκτυπου που μπορούν να επηρεάσουν τη μετάδοση μολυσματικών ασθενειών (Czaran, 1998).

Εξετάζοντας τη γρίπη ως παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι ένα ευρύ φάσμα παραγόντων εμπλέκεται στις δυναμικές διαδικασίες αυτών των εστιών (Flahault and Zylberman, 2010). Πιο συγκεκριμένα, το φάσμα αυτό περιλαμβάνει τους παθογόνους παράγοντες, όπως ο γενετικός συνδυασμός του ιού. Τους παράγοντες υποδοχής, όπως η ανοσία των ανθρώπων σε διαφορετικές ηλικίες. Τους κοινωνικούς και συμπεριφοριστικούς παράγοντες, όπως η κίνηση των ανθρώπων ή οι δραστηριότητες που αφορούν τα ταξίδια και, τέλος, τους παράγοντες πολιτικής, όπως μέτρα παρέμβασης για αντιμετώπιση ασθενειών. Αξίζει δε να υπογραμμιστεί ότι οι εν λόγω παράγοντες αλληλεπιδρούν στενά μεταξύ τους. Για παράδειγμα, τα παθογόνα της νόσου μεταφέρονται από τον άνθρωπο, καθώς ταξιδεύουν, γεγονός που επιταχύνει την αναδημιουργία διαφορετικών τύπων ιών. Εντούτοις, η εφαρμογή παρέμβασης σε ασθένειες, όπως το κλείσιμο σχολείων, αλλάζει τις συμπεριφορές επαφής των ανθρώπων, διακόπτοντας ουσιαστικά τη δίοδο μετάδοσης της νόσου.

Το γεγονός αυτό καθιστά σαφές το πώς διάφοροι παράγοντες μπορούν να αλληλεπιδρούν σε διάφορες κλίμακες. Με άλλα λόγια, η σύζευξη και οι διαδραστικές σχέσεις μεταξύ αυτών των παραγόντων επιπτώσεων μπορούν να αναδείξουν τους εγγενείς -ή πιθανώς κρυμμένους- χωρικούς, χρονικούς και κοινωνικούς μηχανισμούς μετάδοσης της νόσου. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν συστημικά χαρακτηριστικά, όπως η ανάδραση, ο κορεσμός, ο

διχασμός και το χάος, θέτοντας έτσι νέες προκλήσεις για ολοκληρωμένες επιδημιολογικές έρευνες (Pearce and Merletti, 2006).

Τα αποτελεσματικά μέτρα παρέμβασης βασίζονται αφενός στη βιοϊατρική κατανόηση των παθογόνων/παρασίτων της νόσου, αφετέρου στις περιγραφικές μελέτες των χωροχρονικών προτύπων εμφάνισης ασθενειών, καθώς επίσης και στην αιτιολογική ανάλυση των παραγόντων επιπτώσεων. Επιπλέον, οι προγνωστικές εξερευνήσεις των τάσεων μετάδοσης ασθενειών, δηλαδή οι μηχανιστικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών της διαδικασίας μετάδοσης, είναι επίσης βασικές για την κατανόηση και την καταπολέμηση των μολυσματικών ασθενειών. Για παράδειγμα, ένα σύστημα έγκαιρης προειδοποίησης για μια αναδυόμενη μολυσματική ασθένεια, όπως το COVID-19, απαιτεί γνώση σχετικά με τις πιθανές γεωγραφικές οδούς μετάδοσης της νόσου, όπως τα ανθρώπινα δίκτυα αεροπορικών ταξιδιών (Wu et al., 2020). Η πρόληψη ζωνοσογόνων και μεταδιδόμενων ασθενειών, όπως ο COVID-19 και η ελονοσία, θέτουν στο προσκήνιο την αντιμετώπιση τόσο των περιβαλλοντικών όσο και των οικολογικών αλλαγών των ειδών ζώων/φορέων (Ferguson et al., 2010), καθώς και των συμπεριφορών των ανθρώπινων μεταναστεύσεων ή μετακινήσεων (Martens and Hall, 2000). Επιπροσθέτως, η αποτελεσματικότητα των μέτρων παρέμβασης στη νόσο εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα της κατανομής των πόρων, τη συμμόρφωση των στοχευμένων πληθυσμών ξενιστών και την ανταποκρινόμενη ανατροφοδότηση σε περιβαλλοντικές τροποποιήσεις.

Εκτός από τα προαναφερθέντα προβλήματα, στο επίκεντρο των επιδημιολογικών μελετών τίθενται η διαχείριση νέων ευκαιριών, στην παρούσα και τη μελλοντική εποχή, με δεδομένα από διάφορες πηγές και η ανάπτυξη μοντελοποίησης και αναλυτικών εργαλείων στην επιστήμη των δεδομένων (Mooney et al., 2015). Για παράδειγμα, ένα παγκόσμιο σύστημα επιτήρησης ασθενειών συνδέει τις υπηρεσίες υγείας των χωρών μελών και των εταίρων του σε διαφορετικά επίπεδα, μέσω τοπικών, περιφερειακών, εθνικών και διεθνών οργανισμών (Hay et al., 2013). Αυτό το σύστημα επιτήρησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση και την κοινή χρήση ιστορικών αρχείων και αναφορών σχετικά με το πότε και πού συγκεκριμένα άτομα έχουν μολυνθεί από ορισμένα είδη ασθενειών. Άλλες πηγές δεδομένων είναι επίσης χρήσιμες για την ανάλυση και τη μοντελοποίηση πιθανής μετάδοσης ασθενειών. Για παράδειγμα, τα δεδομένα τηλεπισκόπησης από δορυφόρους μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν για τη χαρτογράφηση των μετεωρολογικών και οικολογικών συνθηκών τοπικών ή παγκόσμιων περιβαλλόντων (Lobitz et al., 2000; Brooker and Michael, 2000).

Μια άλλη σημαντική πηγή δεδομένων είναι τα μέσα που βασίζονται στο Διαδίκτυο, τα οποία μπορούν να χρησιμεύσουν ως διάυλος ενημέρωσης σχετικά με την αποκάλυψη των συμπεριφορών και των απόψεων των ατόμων που σχετίζονται με την υγεία. Για παράδειγμα, το Google Flu Trends έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την αξιολόγηση της μετάδοσης του ιού της γρίπης (Cook et al., 2011), ενώ η χρήση δεδομένων αναζήτησης στο Διαδίκτυο

αποδείχθηκε αποτελεσματική στην πρόβλεψη του δάγγειου πυρετού (Althouse et al., 2011). Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα προβλήματα και αυτές τις ευκαιρίες, είναι επιτακτική ανάγκη να αναπτυχθούν νέες μεθοδολογίες και τύποι που να προσφέρουν νέες προοπτικές και μεθόδους για την ολοκληρωμένη διερεύνηση της δυναμικής της νόσου και των συναφών παραγόντων επιπτώσεων, επεκτείνοντας έτσι τις δυνατότητες των ερευνητών για κατανόηση, πρόβλεψη, έλεγχο και πρόληψη της μετάδοσης των μολυσματικών ασθενειών.

2.4 Λοιμώδη νοσήματα και εμβολιασμός

Υπό την απειλή των μολυσματικών ασθενειών, η εφαρμογή έγκαιρων και αποτελεσματικών μέτρων παρέμβασης στη νόσο είναι κρίσιμη για την πρόληψη της θνησιμότητας και τη μείωση των κοινωνικοοικονομικών απωλειών. Για τους σκοπούς αυτούς έχουν μελετηθεί ποικίλοι τύποι μέτρων παρέμβασης. Για παράδειγμα, η άμεση απομόνωση/καραντίνα μπορεί να αποτρέψει τη μετάδοση του ιού κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας που μοιάζει με γρίπη (Longini et al., 2005; Ferguson et al., 2005). Η μαζική προληπτική χρήση αντιικών φαρμάκων μπορεί να μειώσει την ευαισθησία των ευπαθών ατόμων που εκτίθενται σε μολυσματικές ασθένειες (Ferguson et al., 2006). Παρεμβάσεις μέσω κοινωνικής αποστασιοποίησης (π.χ. το κλείσιμο των σχολείων και το κλείσιμο του χώρου εργασίας) μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των επαφών μεταξύ του πληθυσμού υποδοχής και, ως εκ τούτου, να μειώσει την πιθανότητα μετάδοσης ασθενειών μεταξύ ευπαθών και φορέων του ιού (Cauchemez et al., 2008; Wu et al., 2010).

Εκτός από τα προαναφερθέντα μέτρα παρέμβασης, ο εμβολιασμός έχει θεωρηθεί ως μία από τις πιο αποτελεσματικές μεθόδους για την πρόληψη μολυσματικών ασθενειών, λόγω της επίδρασης της επαγόμενης από το εμβόλιο ανοσίας της αγέλης. Με άλλα λόγια, η ανοσοποίηση ενός συγκεκριμένου τμήματος του πληθυσμού υποδοχής παρέχει έμμεση προστασία για τα μη ανοσοποιημένα άτομα [Fine, 1993]). Συνεπώς, προκειμένου να αποφευχθεί μια πιθανή εστία, η εμβολιαστική κάλυψη σε έναν πληθυσμό υποδοχής πρέπει να είναι πάνω από ένα κρίσιμο επίπεδο για την πρόκληση της επίδρασης της ανοσίας της αγέλης, γνωστό ως κατώφλι ανοσίας αγέλης. Στην πράξη, παραμένει μια συνεχής πρόκληση για τις αρχές δημόσιας υγείας να επιτύχουν ένα τέτοιο όριο εμβολιαστικής κάλυψης για την πρόληψη εστιών ασθενειών.

Το εν λόγω εγχείρημα είναι δύσκολο για τους ακόλουθους λόγους. Πρώτον, αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος με την πάροδο των ετών στην ανάπτυξη εμβολίων, η ικανότητα παροχής επαρκών και έγκαιρων δόσεων εμβολίων παραμένει ανησυχητική, ειδικά όταν πρόκειται για αναδυόμενες μολυσματικές ασθένειες. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι περιορισμοί εφοδιασμού μπορεί να απορρέουν από παράγοντες που σχετίζονται με τον χρόνο που απαιτείται για την οριστικοποίηση των συνθέσεων των εμβολίων (Hay et al., 2001), την περιορισμένη ικανότητα για την κατασκευή εμβολίων, την επιμελητεία (Partridge and Kieny, 2010) και τις δυσκολίες πρόσβασης και απορρόφησης των εμβολίων λόγω κακών υποδομών

παράδοσης και οικονομικών περιορισμών, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες (Oshitani et al., 2008).

Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι αρχές δημόσιας υγείας που είναι αρμόδιες για τα προγράμματα εμβολιασμού τίθενται αντιμέτωποι στο ερώτημα πώς να καταναείμουν έναν πεπερασμένο αριθμό διαθέσιμων δόσεων εμβολίων για την αποτελεσματικότερη πρόληψη της μετάδοσης της νόσου. Για παράδειγμα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει προτείνει σθεναρά κάθε χώρα να ανταποκρίνεται σε ενδεχόμενη έλλειψη προμηθειών εμβολίων αποφασίζοντας εκ των προτέρων ποιες ομάδες θα πρέπει να έχουν πρόσβαση στα εμβόλια (WHO, 2004).

Στο σημείο αυτό αξίζει να επισημανθεί πως η δημόσια αποδοχή ενός προγράμματος εμβολιασμού επηρεάζει καθοριστικά το πραγματικό επίπεδο πρόσληψης του εμβολίου λόγω του ότι οποιαδήποτε απώλεια εμπιστοσύνης στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου θα οδηγήσει σε τεράστια κενά μεταξύ του επιπέδου της δημόσιας προθυμίας εμβολιασμού και του επιπέδου που απαιτείται για τον περιορισμό της μετάδοσης της νόσου. Ιστορικά, οι κοινωνίες έχουν βιώσει αρκετά γεγονότα άρνησης εμβολίων, όπως ο φόβος για το εμβόλιο κοκκύτη τη δεκαετία του 1970 (Gangarosa et al., 1998), η μείωση της πρόσληψης εμβολίου ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR) στη δεκαετία του 1990 (Roberts et al., 1995; Anderson, 1999) και η άνοδος και δημοτικότητα των αντιεμβολιαστικών κινημάτων (Poland and Jacobson, 2001; Hobson-West, 2007). Η απόρριψη του εμβολιασμού και η επακόλουθη μείωση της πρόσληψης του εμβολίου έχουν προκαλέσει κρούσματα ορισμένων ασθενειών που μπορούν να προληφθούν με εμβόλια, οι οποίες θεωρούνται ως μη υπαρκτές πλέον απειλές για την ανθρωπότητα (Jansen et al., 2003; Poland and Jacobson, 2011).

Έχοντας υπόψιν τα προηγούμενα, απαιτείται μια εις βάθος κατανόηση και συμμόρφωση των ατόμων της εκάστοτε κοινωνίας σε εθελοντικό εμβολιασμό. Έχει διαπιστωθεί ότι η δημόσια αποδοχή του εμβολιασμού, η οποία ισοδυναμεί με τις αποφάσεις των ατόμων για το εάν θα κάνουν ή όχι εμβόλια, επηρεάζεται από ένα μείγμα πολιτισμικών, συμπεριφορικών και κοινωνικοοικονομικών παραγόντων. Για παράδειγμα, το κοινό μπορεί να έχει αμφιβολίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου λόγω τρομακτικών ιστοριών σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις του εμβολιασμού (Streefland, 2001; Freed et al., 2004). Σε άλλη δε περίπτωση δύναται να επιδίδουν τέτοια συμπεριφορά με στόχο την εξυπηρέτηση δικού τους συμφέροντος, και τα εν λόγω άτομα να έχουν την τάση να μην εμβολιάζονται εάν έχουν εμβολιαστεί σε υψηλό ποσοστό άλλα άτομα (Bauch et al., 2003; Galvani et al., 2007). Η οικονομική προσιτότητα και η εύκολη πρόσβαση των νέων εμβολίων είναι επίσης σημαντική για τα άτομα που εξετάζουν το ενδεχόμενο εμβολιασμού, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες (Jadhav et al., 2009; Friede et al., 2011).

Επιπλέον, η ταχεία εμφάνιση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης, π.χ., του Facebook, Instagram και του Twitter, επιτρέπουν τη διάδοση στον πληθυσμό απόψεων, είτε υπέρ είτε κατά του εμβολιασμού (Keelan et al., 2010). Επομένως, οι κοινωνικές επιρροές

διαδραματίζουν ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο στις αποφάσεις εμβολιασμού των ατόμων. Από αυτή την άποψη, η απόφαση ενός ατόμου για το αν θα εμβολιαστεί ή όχι δεν είναι πλέον προσωπική υπόθεση, αντιθέτως επηρεάζει τις αποφάσεις των άλλων και θα καθορίζει συλλογικά την τελική κάλυψη ενός προγράμματος εμβολιασμού. Είναι σαφές ότι υπάρχει επείγουσα ανάγκη για πιο συστηματικές μελέτες εμβολιασμού τόσο σε πληθυσμιακό όσο και σε ατομικό επίπεδο, και ως εκ τούτου καθίσταται ζωτικής σημασίας η βελτίωση της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων εμβολιασμού για την πρόληψη της εκδήλωσης μολυσματικών ασθενειών.

2.5 Στόχοι και καθήκοντα

Στο παρόν υποκεφάλαιο εξετάζεται η δυναμική της μετάδοσης μιας νόσου σε έναν πληθυσμό υποδοχής, του οποίου οι σχέσεις επαφής συνάγονται από κοινωνικοδημογραφικά δεδομένα. Βάσει μιας τέτοιας περιγραφής μετάδοσης της νόσου, αντιμετωπίζεται το πρόβλημα της κατανομής των εμβολίων αναπτύσσοντας μια νέα μέθοδο ιεράρχησης προτεραιοτήτων, που στοχεύει σε υποπληθυσμούς. Επιπλέον, παρουσιάζονται μοντέλα απόφασης για τον υπολογισμό του εθελοντικού εμβολιασμού και την αξιολόγηση της επίδρασης των κοινωνικών επιρροών και της υποκειμενικής αντίληψης των ατόμων στην αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη νόσο με τον εμβολιασμό.

2.5.1 Μοντελοποίηση δυναμικής μολυσματικών ασθενειών

Όπως προαναφέρθηκε, η δυναμική μετάδοσης της νόσου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο και τον πληθυσμό του ξενιστή. Προκειμένου να προσεγγιστεί η ετερογένεια ενός πληθυσμού ξενιστή, πρέπει να εξεταστεί η δομή της ηλικίας του και, εν συνεχεία, να κατασκευαστεί ένα διαμερισματικό μοντέλο περιγραφής της δυναμικής της νόσου σε σχέση με τις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες ατόμων. Με άλλα λόγια, θα πρέπει να προσεγγιστεί η ετερογένεια όσον αφορά τη μολυσματικότητα και την ευαισθησία ανάλογα με την ηλικία, καθώς επίσης και οι σχέσεις επαφής μεταξύ ηλικιών, όπως στην περίπτωση μετάδοσης του COVID-19 (Liu et al., 2020).

Λαμβάνοντας υπόψιν το πραγματικό σενάριο της επιδημίας γρίπης H1N1 στο Χονγκ Κονγκ το 2009, βαθμονομήθηκαν οι παράμετροι με αναφορά στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της. Δεδομένου ότι σπανίως είναι διαθέσιμες λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις πραγματικές επαφές μεταξύ υποπληθυσμών συγκεκριμένων ηλικιακών ομάδων, αξιοποιήθηκε η υπολογιστική μέθοδος, ώστε να διατυπωθούν συμπεράσματα αναφορικά με τις σχέσεις και τη συχνότητα επαφής μεταξύ των ατόμων. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως τα δεδομένα προέκυψαν από σχετική απογραφή που έλαβε χώρα στο Χονγκ Κονγκ.

Ειδικότερα, οι πραγματικές επαφές των ατόμων αποτυπώθηκαν ως συχνότητες επαφής μεταξύ ηλικιών μέσα σε τέσσερα συγκεκριμένα κοινωνικά πλαίσια, όπως λόγου χάρη το σχολείο, η οικογενειακή εστία, ο χώρος εργασίας και η γενική κοινότητα. Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν οι συνολικές επαφές που ευθύνονταν για τη μετάδοση της νόσου, ενσωματώνοντας τέσσερις πίνακες συχνότητας επαφής για συγκεκριμένα πλαίσια, οι οποίοι σταθμίστηκαν με τους συντελεστές που αντιστοιχούν στις αναλογίες των επαφών των ατόμων εντός των εξεταζόμενων κοινωνικών πλαισίων.

Με σκοπό την αξιολόγηση του υπολογιστικού μοντέλου, υλοποιήθηκε μια σειρά πειραμάτων που βασίστηκε σε προσομοίωση, ώστε να εξεταστεί η προβλεπόμενη δυναμική της νόσου. Κατ' αυτόν τον τρόπο επικυρώθηκε το επιδημικό μοντέλο συγκρίνοντας τις προβλέψεις του μοντέλου με τις πραγματικές παρατηρήσεις, όσον αφορά τα καθημερινά νέα κρούσματα μόλυνσης και τα ποσοστά προσβολής ανάλογα με την ηλικία, δηλαδή το ποσοστό των μολυσμένων ατόμων σε κάθε υποπληθυσμό.

Επί της ουσίας, αναπαράγεται η δυναμική της μετάδοσης της νόσου με βάση την ετερογένεια του πληθυσμού ξενιστή με γνώμονα την ηλικία. Τα αποτελέσματα, όπως περιγράφονται παρακάτω, μπορούν να χρησιμεύσουν ως βάση για περαιτέρω συζητήσεις σχετικά με τις μεθόδους κατανομής των εμβολίων και τον εθελοντικό εμβολιασμό των ατόμων.

2.5.2 Μοντελοποίηση στρατηγικών κατανομής εμβολίων

Η ύπαρξη ετερογένειας στον πληθυσμό του ξενιστή δηλώνει εκ προοιμίου ότι τα αποτελέσματα του εμβολιασμού στην πρόληψη της νόσου σε άτομα διαφορετικών ηλικιών μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά. Ένα άμεσα σχετικό πρακτικό ερώτημα είναι πώς να κατανεμηθεί ένας πεπερασμένος αριθμός δόσεων εμβολίων για να μειωθεί αποτελεσματικότερα η μετάδοση της νόσου. Το ερώτημα αυτό αποτελεί ζωτικής σημασίας και απαιτεί γνώση της αποτελεσματικότητας αυτής της παρέμβασης. Αναπτύσσοντας μια υπολογιστική μέθοδο για τον προσδιορισμό της σχετικής προτεραιότητας κάθε υποπληθυσμού, αξιολογείται η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού ανάλογα με την ηλικία με στόχο την μείωση της μετάδοσης της νόσου. Εξετάζοντας τα αποτελέσματα της παρέμβασης στη νόσο και μετρώντας τον αριθμό αναπαραγωγής που αντιστοιχεί στην ηλικιακή ετερογένεια ενός πληθυσμού ξενιστή, εντοπίζονται οι υποπληθυσμοί στους οποίους ο εμβολιασμός οδηγεί στη μεγαλύτερη μείωση της μετάδοσης της νόσου.

Σε αντίθεση με τις άλλες μεθόδους που βασίζονται στη βελτιστοποίηση, η εν λόγω προτεινόμενη μέθοδος κατανομής εμβολίου έχει μια σειρά από διακριτά χαρακτηριστικά. Αρχικά, χρησιμοποιεί προηγούμενες γνώσεις σχετιζόμενες με την ευαισθησία και τη μολυσματικότητα των ατόμων ανάλογα με την ηλικία, τον επιπολασμό της νόσου σε πραγματικό χρόνο καθώς και τα βασικά μοτίβα συχνότητων διασταυρούμενης ηλικιακής επαφής των ατόμων σε κάθε κοινωνικό περιβάλλον. Επιπλέον, η μέθοδος αυτή δεν βασίζεται

σε λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις πραγματικές επαφές των ατόμων, ούτε στις πιθανές αλλαγές σε αυτές τις επαφές ως παράγοντα για την μετάδοση της νόσου, οι οποίες μάλιστα θα ήταν δύσκολο να προσδιοριστούν γρήγορα και με ακρίβεια στην πράξη.

Επιπροσθέτως, η μέθοδος έχει σχεδιαστεί για να μειώνει αποτελεσματικότερα τη μετάδοση της νόσου με την κατανομή ενός πεπερασμένου αριθμού δόσεων εμβολίων σε ορισμένους υποπληθυσμούς. Οι προτεραιότητες εμβολιασμού μπορούν έτσι να ρυθμιστούν προσαρμοστικά με βάση τη δυναμική μετάδοσης της νόσου. Με άλλα λόγια, ο αριθμός των δόσεων εμβολίων που προτείνεται να κατανεμηθεί σε κάθε υποπληθυσμό μπορεί να προσαρμοστεί δυναμικά σύμφωνα με την τελευταία πρόοδο μετάδοσης της νόσου και παροχής εμβολίων. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό αυτής της μεθόδου είναι το γεγονός ότι ενσωματώνει τα αποτελέσματα άλλων μέτρων παρέμβασης στη νόσο που εφαρμόζονται ταυτόχρονα με το μέτρο του εμβολιασμού, όπως λόγου χάρι η μείωση της επαφής των ατόμων. Ως εκ τούτου, στην περίπτωση της ολοκληρωμένης παρέμβασης στη νόσο, η μέθοδος αυτή παρέχει ακριβέστερες και αποτελεσματικότερες λύσεις για την κατανομή των εμβολίων.

Μελετώντας, λοιπόν, την εφαρμογή της προαναφερθείσας μεθόδου στην πραγματική συνθήκη της επιδημίας γρίπης H1N1 στο Χονγκ Κονγκ το 2009, καθίσταται σαφής ο προσδιορισμός των σχετικών προτεραιοτήτων των υποπληθυσμών για την παρέμβαση στη νόσο. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτή η μέθοδος ιεράρχησης συγκεκριμένων ηλικιακών υποπληθυσμών για κατανομή εμβολίων και κοινωνικών πλαισίων για μείωση της επαφής μπορεί εύκολα να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των προσπαθειών που αφορούν την μετάδοση ασθενειών.

2.5.3 Μοντελοποίηση της λήψης αποφάσεων εμβολιασμού

Σε ένα πρόγραμμα εθελοντικού εμβολιασμού, οι αποφάσεις των ατόμων σχετικά με το εάν θα λάβουν ή όχι το εμβόλιο επηρεάζουν καθοριστικά το επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης και, επομένως, την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη νόσο. Από αυτή την άποψη, η μοντελοποίηση και η αξιολόγηση της λήψης αποφάσεων εμβολιασμού των ατόμων παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τις αρχές δημόσιας υγείας σχετικά με τον τρόπο βελτίωσης της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων εμβολιασμού (Xia and Liu, 2013).

Οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει αποτελεσματικές προσεγγίσεις που οδηγούν στη λήψη αποφάσεων για τον εμβολιασμό των ατόμων σε σχέση με τους κινδύνους και τα οφέλη του εμβολιασμού. Επιπλέον, λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι αν ένα άτομο εμβολιάζεται ή όχι, επηρεάζεται επίσης από τις αποφάσεις άλλων, δηλαδή από κοινωνικές επιρροές. Συνεπώς, ο εθελοντικός εμβολιασμός των ατόμων θεωρείται μια ολοκληρωμένη διαδικασία λήψης αποφάσεων που ενσωματώνει τόσο την ανάλυση κόστους του εμβολιασμού όσο και τον αντίκτυπο των κοινωνικών επιρροών. Ως εκ τούτου, το ολοκληρωμένο μοντέλο απόφασης είναι

μια εξελιγμένη μορφή των υπάρχοντων μοντέλων και έχει πολλά ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό αποτελεί η μοντελοποίηση της λήψης αποφάσεων για τον εμβολιασμό ενός ατόμου ως μια ολοκληρωμένη διαδικασία που εξισορροπεί την ελαχιστοποίηση του κόστους που ξεκινά από το άτομο και τις κοινωνικές επιρροές των αποφάσεων των άλλων. Επιπλέον, αυτό το μοντέλο εισάγει μια παράμετρο, που ονομάζεται ποσοστό συμμόρφωσης, για να αποτυπώσει την τάση των ατόμων προς δύο μηχανισμούς λήψης αποφάσεων. Συγκεκριμένα, ένα άτομο είτε θα υιοθετήσει τη δική του απόφαση ελάχιστου κόστους είτε θα ακολουθήσει την κοινωνική γνώμη των γειτόνων του.

Βάσει των υπάρχουσων μελετών στις οποίες έχουν εξεταστεί οι κοινωνικές επιρροές στη διαδικασία σχηματισμού γνώμης, διερευνάται περαιτέρω η ετερογένεια των κοινωνικών σχέσεων, δηλαδή πώς τα άτομα είναι κοινωνικά διασυνδεδεμένα. Υπολογιστικά, μοντελοποιείται η επίδραση των κοινωνικών επιρροών στις αποφάσεις εμβολιασμού των ατόμων με βάση τη Θεωρία Κοινωνικών Επιπτώσεων (Social Impact Theory, SIT).

Σύμφωνα με αυτό το νέο μοντέλο, εξετάζονται οι επιπτώσεις των κοινωνικών επιρροών στις αποφάσεις των ατόμων και στην αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στη νόσο -και συγκεκριμένα την εμβολιαστική κάλυψη- σε σχέση με τρεις καθοριστικούς παράγοντες. Ειδικότερα, γίνεται λόγος για το σχετικό κόστος του εμβολιασμού και της μόλυνσης, τη συμμόρφωση των ατόμων με τις κοινωνικές επιρροές, δηλαδή το ποσοστό συμμόρφωσης, και τέλος το αρχικό επίπεδο προθυμίας εμβολιασμού των ατόμων.

Κατόπιν παραμετροποίησης του ολοκληρωμένου μοντέλου απόφασης με βάση το πραγματικό σενάριο της επιδημίας γρίπης H1N1 στο Χονγκ Κονγκ το 2009 εκτελέστηκε μια σειρά πειραμάτων που βασίζονταν σε προσομοίωση. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η λήψη αποφάσεων εμβολιασμού των ατόμων μπορεί να επηρεαστεί τόσο από το σχετικό κόστος όσο και από τη συμμόρφωσή τους με τις κοινωνικές επιρροές. Έτσι, καθίσταται απαραίτητο για τις αρχές δημόσιας υγείας να εκτιμήσουν το επίπεδο αποδοχής του εμβολιασμού από τα άτομα πριν από την έναρξη ενός προγράμματος εθελοντικού εμβολιασμού, καθώς και να αξιολογήσουν γρήγορα και να ενισχύσουν την αποτελεσματικότητα των πολιτικών εμβολιασμού που έχουν υιοθετήσει, π.χ. επιδοτήσεις για τη μείωση του κόστους του εμβολιασμού.

2.5.4 Μοντελοποίηση υποκειμενικής αντίληψης

Έχει παρατηρηθεί εδώ και καιρό ότι η ευαισθητοποίηση σχετικά με μια επιδημία με αξιοποίηση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης μπορεί να επηρεάσει τις απόψεις και τις συμπεριφορές των ατόμων. Στην περίπτωση μιας αναδυόμενης μολυσματικής νόσου, μπορεί να είναι δύσκολο για τα άτομα να ενημερωθούν για αυτή ή και για ένα εμβόλιο που αναπτύχθηκε πρόσφατα πριν λάβουν τις αποφάσεις τους. Σε μια τέτοια περίπτωση, η

ευαισθητοποίηση των ατόμων για την σημαντικότητα της νόσου και την ασφάλεια των εμβολίων θα μπορούσε να επηρεάσει την υποκειμενική τους αντίληψη και τις αποφάσεις τους σχετικά με τον εμβολιασμό (Xia and Liu, 2014).

Με την ανάπτυξη ενός μοντέλου απόφασης που βασίζεται σε πεποιθήσεις, αξιολογείτε η επίδραση της ευαισθητοποίησης στη λήψη αποφάσεων των ατόμων και της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης στη νόσο. Σε σύγκριση με τις υπάρχουσες μελέτες για τη μοντελοποίηση της λήψης αποφάσεων εμβολιασμού σε ατομικό επίπεδο, αυτό το μοντέλο βασιζόμενο σε πεποιθήσεις έχει τις ακόλουθες μοναδικές ιδιότητες.

Ειδικότερα, σε αντίθεση με τα υπάρχοντα μοντέλα αποφάσεων που αντιπροσωπεύουν τη λήψη αποφάσεων ως δυαδικό πρόβλημα, εξετάζεται ο ρόλος της αβεβαιότητας στη λήψη αποφάσεων εμβολιασμού των ατόμων. Συγκεκριμένα, η κατάσταση στην οποία ένα άτομο δεν έχει λάβει καμία σταθερή απόφαση μπορεί να θεωρηθεί ως κατάσταση «μη αποφασισμένη», λόγω αβεβαιότητας. Από αυτή την άποψη, εισάγονται τρεις μεταβλητές πεποιθήσεων για να χαρακτηριστεί η πιθανή απόκριση απόφασης από ένα άτομο, δηλαδή ότι θα αποδεχτεί ή θα απορρίψει το εμβόλιο ή δεν έχει αποφασίσει ακόμη.

Εξετάζεται περαιτέρω το γεγονός ότι οι αποφάσεις των ατόμων εξαρτώνται από την υποκειμενική τους αντίληψη σχετικά με το εάν ο εμβολιασμός είναι αποδεκτός ή όχι. Επιπλέον, η επίγνωση της σοβαρότητας της νόσου και της ασφάλειας του εμβολίου μπορεί να διαδοθεί από άτομο σε άτομο και να επηρεάσει ουσιαστικά την υποκειμενική του αντίληψη για τον εμβολιασμό.

Προκειμένου να μοντελοποιηθεί η ευαισθητοποίηση, χρησιμοποιήθηκαν διάφορα μέσα κοινωνικής δικτύωσης για να χαρακτηριστεί η δομή των κοινωνικών σχέσεων των ατόμων. Στη συνέχεια, επεκτάθηκε περαιτέρω η Θεωρία Dempster-Shafer (DST) για να μοντελοποιηθεί υπολογιστικά η διάδοση και η εξέλιξη των πεποιθήσεων των ατόμων, καθώς και η λήψη αποφάσεων, έχοντας ενσωματώσει την επίγνωση που αποκτήθηκε από τους κοινωνικά διασυνδεδεμένους γείτονές τους.

Επιπροσθέτως, διερευνήθηκε η επίδραση της ευαισθητοποίησης στη λήψη αποφάσεων εμβολιασμού των ατόμων σε σχέση με τρεις παράγοντες επιπτώσεων, βάσει μιας σειράς προσομοιώσεων της επιδημίας γρίπης H1N1 στο Χονγκ Κονγκ το 2009. Πρώτον, τα ποσοστά αναφοράς σοβαρής μόλυνσης και οι δυσμενείς επιπτώσεις του εμβολιασμού χρησιμοποιήθηκαν για να αναπαραστήσουν τη συχνότητα αυτών των θεμάτων, τα οποία μάλιστα τείνουν να τραβούν την προσοχή του κοινού. Στη συνέχεια, ο συντελεστής συνειδητοποίησης που εξασθενεί αποτέλεσε παράμετρο που χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση των ροών πληροφοριών μεταξύ των ατόμων. Τέλος, εξετάστηκε η επίδραση του αριθμού αναπαραγωγής της νόσου, που αντιστοιχεί στη σοβαρότητα μιας επιδημίας.

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης δείχνουν ότι τα ποσοστά αναφοράς καθορίζουν τον αριθμό των εμβολιασμένων ατόμων και τον χρόνο κατά τον οποίο θα εμβολιαστούν. Ένας

υψηλότερος συντελεστής εξασθένησης μειώνει σημαντικά την προθυμία εμβολιασμού των ατόμων. Μια μεγαλύτερη τιμή του αριθμού αναπαραγωγής της νόσου ενισχύει το ποσοστό των εμβολιασμένων ατόμων, αν και αυτό δεν μπορεί να αντισταθμίσει την αύξηση του μεγέθους του μολυσμένου πληθυσμού που προκύπτει από μια πιο σοβαρή εστία ασθένειας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η επιδημία σε έναν κλειστό πληθυσμό

3.1 Οι ερωτήσεις και οι υποκείμενες υποθέσεις

Ο δημογραφικός κύκλος εργασιών που εμφανίζουν οι πληθυσμοί των ξενιστών διατηρεί το μοτίβο της εξαφάνισης των παλιών ατόμων με τον θάνατο και την εμφάνιση των νέων ατόμων κατά τη γέννηση. Μια τέτοια δημογραφική διαδικασία έχει τη χαρακτηριστική της χρονική κλίμακα η οποία για ανθρώπους είναι της τάξης των 1 έως 10 ετών. Η χρονική κλίμακα στην οποία μια λοιμώδης νόσος σαρώνει έναν πληθυσμό είναι συχνά πολύ μικρότερη, για παράδειγμα, αναφέρεται ενδεικτικά ότι για τη γρίπη είναι της τάξης των εβδομάδων. Σε μια τέτοια περίπτωση επιλέγεται η αγνόηση του δημογραφικού κύκλου, ενώ ο πληθυσμός θεωρείται ως «κλειστός», το οποίο υποδηλώνει ότι δε δίνεται καμία σημασία στη μετανάστευση.

Ένας τόσο κλειστός πληθυσμός είναι υποθετικά «παρθένος», υπό την έννοια ότι είναι εντελώς απαλλαγμένος από έναν οργανισμό που εν δυνάμει προκαλεί ασθένειες. Υποθέτοντας ότι ο οργανισμός, που προκαλεί την ασθένεια, βρίσκεται σε τουλάχιστον έναν ξενιστή, θα μπορούσαν να τεθούν μια σειρά από ερωτήματα.

Ειδικότερα, θα μπορούσε να τεθεί το ερώτημα αν αυτό προκαλεί επιδημία και αν ναι, με ποιο ρυθμό αυξάνεται ο αριθμός των μολυσμένων ξενιστών κατά την έξαρση της επιδημίας. Επίσης, θα μπορούσε να διερευνηθεί το ποσοστό του πληθυσμού που θα έχει εν τέλει βιώσει τη μόλυνση. Όταν γίνεται ενασχόληση με μικροπαράσιτα, τα οποία χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι μια μόνο μόλυνση πυροδοτεί μια αυτόνομη διαδικασία στον ξενιστή, γίνεται η υπόθεση επιπλέον ότι αυτή η διαδικασία τελικά καταλήγει είτε σε θάνατο είτε σε ανοσία, έτσι ώστε κανένα άτομο να μην μπορεί να μολυνθεί δύο φορές.

Για να απαντηθούν αυτά τα ερωτήματα, πρέπει πρώτα να διατυπωθούν υποθέσεις σχετικά με τη μετάδοση. Για πολλές ασθένειες, η μετάδοση μπορεί να λάβει χώρα, όταν δύο ξενιστές «έρχονται σε επαφή» μεταξύ τους, όπου η έννοια της «επαφής» εξαρτάται από το πλαίσιο. Λόγου χάριν, επαφή στην περίπτωση της ελονοσίας είναι το τσίμπημα από κουνούπι, για τη γονόρροια η σεξουαλική επαφή. Στην πραγματικότητα, μερικές φορές μπορεί να είναι λίγο ασαφές το πλαίσιο της επαφής, όπως για παράδειγμα στις μυκητιασικές ασθένειες των φυτών, οι οποίες μεταδίδονται μέσω της αερομεταφοράς σπορίων, όπου είναι οξύμωρο να σκεφτόμαστε με όρους «επαφής».

Στη συνέχεια, είναι χρήσιμο να ακολουθηθεί μια διαδικασία τριών βημάτων. Το πρώτο βήμα αφορά τη μοντελοποίηση της διαδικασίας επαφής. Το δεύτερο αφορά τη μοντελοποίηση της ανάμειξης ευπαθών και μολυσματικών ατόμων μέσω του προσδιορισμού του κλάσματος των επαφών ενός μολυσμένου με ένα ευαίσθητο, δεδομένης της σύνθεσης του πληθυσμού ως προς τα ευπαθή και τα λοιμώδη άτομα. Τέλος, το τρίτο αφορά τον προσδιορισμό της πιθανότητας μια επαφή μεταξύ ενός μολυσματικού και ενός ευπαθούς να οδηγεί πράγματι σε μετάδοση.

Μια απλή προσέγγιση για το πρώτο βήμα είναι η υπόθεση ότι τα άτομα έχουν έναν ορισμένο αναμενόμενο αριθμό επαφών ανά μονάδα χρόνου με άλλα άτομα.

3.2 Αρχική ανάπτυξη σε γενεαλογική βάση

Κατά την αρχική φάση μιας πιθανής επιδημίας, υπάρχουν μόνο λίγα μολυσμένα άτομα μέσα σε ένα μεγάλο πληθυσμό ευπαθών ατόμων. Έτσι, αν γίνει εστίαση σε ένα μολυσμένο άτομο, μπορεί απλώς να υποθεθεί ότι όλες οι επαφές του είναι με ευαίσθητα άτομα. Αυτό ρυθμίζει το δεύτερο βήμα στη διαδικασία που σκιαγραφήθηκε παραπάνω.

Για πολλές ασθένειες, η πιθανότητα η επαφή μεταξύ ενός ευαίσθητου και ενός μολυσμένου να οδηγήσει πραγματικά σε μετάδοση εξαρτάται από το χρόνο που έχει περάσει από τότε που μολύνθηκε το μολυσμένο άτομο. Για να είμαστε συγκεκριμένοι, ας γίνει η υπόθεση ότι αυτή η πιθανότητα ισούται με p (όπου $0 < p \leq 1$) εάν $T_1 \leq \tau \leq T_2$, ενώ είναι 0 εάν $\tau < T_1$ ή $\tau > T_2$, όπου το τ υποδηλώνει την ηλικία μόλυνσης, δηλαδή τον χρόνο από τότε που έλαβε χώρα η μόλυνση. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, υπάρχει μια λανθάνουσα περίοδος, δηλαδή η χρονική περίοδος μεταξύ της μόλυνσης και της δυνατότητας μετάδοσης της μόλυνσης, μήκους T_1 που ακολουθείται από μια μολυσματική περίοδο μήκους $T_2 - T_1$. Το τι συμβαίνει στο τέλος της μολυσματικής περιόδου δεν έχει διευκρινιστεί σε αυτό το σημείο, μπορεί να πεθάνει ο ξενιστής ή μπορεί το ανοσοποιητικό του σύστημα να καταφέρει να καταπολεμήσει τον παράγοντα της μόλυνσης, με έναν άνοσο πλέον ξενιστή να ζει μέσα του. Προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ μιας ανάπτυξης που μοιάζει με χιονοστιβάδα και μιας σχεδόν άμεσης εξαφάνισης, εισάγουμε τη βασική αναλογία αναπαραγωγής R_0 το οποίο είναι ο αναμενόμενος αριθμός δευτερογενών κρουσμάτων ανά πρωτογενές κρούσμα σε έναν «παρθένο» πληθυσμό (Ball, 1995).

Με άλλα λόγια, το R_0 είναι ο αρχικός ρυθμός ανάπτυξης, και ακριβέστερα ο συντελεστής πολλαπλασιασμού, διότι το R_0 είναι αδιάστατο, όταν λαμβάνεται υπόψιν ο πληθυσμός σε γενεαλογική βάση. Συνεπώς, το R_0 έχει οριακή τιμή 1, με την έννοια ότι θα προκύψει επιδημία από την εισαγωγή του μολυσματικού παράγοντα όταν $R_0 > 1$, ενώ ο αριθμός των μολυσμένων αναμένεται να μειωθεί, σε γενεά, αμέσως μετά την εισαγωγή όταν $R_0 < 1$. Για πολλά μοντέλα υπάρχει μια ρητή έκφραση για το R_0 ως προς τις παραμέτρους. Πράγματι, από τις παραπάνω παραδοχές, προκύπτει ότι:

$$R_0 = pc(T_2 - T_1), \quad (3.1)$$

όπου c είναι ο αναμενόμενος αριθμός επαφών ανά μονάδα χρόνου. Συμπεραίνεται ότι το αν η εισαγωγή ενός μολυσματικού παράγοντα οδηγεί σε επιδημική έκρηξη καθορίζεται από την τιμή του συντελεστή πολλαπλασιασμού R_0 σε σχέση με την τιμή κατωφλίου 1. Τουλάχιστον για απλά υπομοντέλα για τη διαδικασία επαφής και τη μολυσματικότητα, μπορεί κανείς να προσδιορίσει ρητά το R_0 ως προς τις παραμέτρους αυτών των υπομοντέλων (Goodwine, 2011).

3.2.1 Η επίδραση της δημογραφικής στοχαστικότητας

Μέσα στην εξιδανικευμένη ντετερμινιστική περιγραφή της μετάδοσης της νόσου, ένας νεοεισαχθέντας μολυσματικός παράγοντας αρχίζει να εξαπλώνεται όταν $R_0 > 1$, ενώ εξαφανίζεται λίγο πολύ αμέσως όταν $R_0 < 1$. Αλλά για να είναι δικαιολογημένη η ντετερμινιστική περιγραφή, χρειάζεται όχι μόνο μεγάλο αριθμό ευπαθών αλλά και μεγάλο αριθμό μολυσματικών ατόμων. Ωστόσο, η ίδια η ουσία της εισαγωγής του παράγοντα είναι ότι υπάρχει μόνο σε λίγους ξενιστές. Επομένως, πρέπει να ληφθεί υπόψη η δημογραφική στοχαστικότητα, δηλαδή οι τυχαίες διακυμάνσεις που σχετίζονται με το γεγονός ότι οι μεμονωμένοι ευπαθείς άνθρωποι είναι διακριτές μονάδες, μετρημένες με ακέραιους αριθμούς και είτε έχουν μολυνθεί είτε όχι αλλά σε καμία περίπτωση κλασματικά. Μόνο όταν οι λοιμώξεις προσβάλουν ένα μικρό ποσοστό του μεγάλου πληθυσμού, και όχι μόνο έναν μικρό αριθμό, ισχύει η ντετερμινιστική περιγραφή (Ball, 1995).

Καθώς η μόλυνση άλλου ξενιστή είναι παρόμοια με την παραγωγή απογόνων, θα χρησιμοποιηθεί η τυπική ορολογία της αληθινής αναπαραγωγής, παρόλο που δεν ισχύει κυριολεκτικά στο πλαίσιο εξάπλωσης ασθένειας που εξετάζεται εδώ. Επαναλαμβάνεται ότι ο αριθμός των ευπαθών υποτίθεται ότι είναι πολύ μεγάλος, ώστε να μπορεί, στην αρχική φάση μιας επιδημίας, να παραμελήσει την εξάντληση των ευπαθών με τη μετατροπή τους σε μολυσμένα άτομα. Έτσι, ο πεπερασμένος πληθυσμός που θα εξεταστεί παρακάτω είναι ο υποπληθυσμός των μολυσμένων ατόμων (Brauer and Castillo-Chavez, 2001).

Εξετάζοντας τον πεπερασμένο πληθυσμό μας και από μια προοπτική γενιάς υποθέτουμε ότι τα άτομα αναπαράγονται ανεξάρτητα το ένα από το άλλο, και ότι ο αριθμός των απογόνων για καθένα ακολουθεί την ίδια κατανομή πιθανότητας $\{q_k\}_{k=0}^{\infty}$. Αυτό σημαίνει ότι κάθε άτομο γεννά k απογόνους με πιθανότητα q_k και ότι $\sum_{k=0}^{\infty} q_k = 1$. Σημειώνεται ότι ο συντελεστής πολλαπλασιασμού R_0 μπορεί να βρεθεί από το $\{q_k\}$ ως:

$$R_0 = \sum_{k=1}^{\infty} kq_k. \quad (3.2)$$

Ως βοηθητικό εργαλείο εισάγεται η γεννήτρια πιθανοτήτων της κατανομής η οποία ορίζεται από τον τύπο:

$$g(z) = \sum_{k=0}^{\infty} q_k z^k, \quad 0 \leq z \leq 1. \quad (3.3)$$

Υποθέτουμε ότι $q_0 > 0$, που σημαίνει ότι υπάρχει θετική πιθανότητα ένα άτομο να μην γεννήσει καθόλου απογόνους. Αν ξεκινήσει η διαδικασία με ένα μόνο άτομο, τότε το q_0 είναι επίσης η πιθανότητα ότι ο πληθυσμός θα εξαφανιστεί μετά από ένα βήμα. Έστω ότι z_n υποδηλώνει την πιθανότητα ότι ο πληθυσμός θα εξαφανιστεί μετά από n βήματα (Goodwine, 2011). Τότε η τελευταία μας παρατήρηση μεταφράζεται σε $z_1 = q_0$, ενώ επιπλέον το z_n μπορεί να υπολογιστεί αναδρομικά από τον τύπο:

$$z_n = g(z_{n-1}). \quad (3.4)$$

Για να τεκμηριωθεί αυτός ο ισχυρισμός, αναφέρουμε τα εξής. Αν στην πρώτη γενιά υπάρχουν k απόγονοι, τότε θα πρέπει να εξαφανιστούν σε $n - 1$ γενιές-βήματα προκειμένου ο πληθυσμός να εξαφανιστεί εντός ή πριν από την n -οστή γενιά. Λόγω της υπόθεσης της ανεξαρτησίας, η πιθανότητα να εξαφανιστούν όλες οι k -γραμμές σε $n - 1$ βήματα είναι τότε απλώς $(z_{n-1})^k$. Απομένει να αθροιστούν για όλες τις πιθανές τιμές του k τα γινόμενα του $(z_{n-1})^k$ με το κατάλληλο βάρους q_k . Έτσι βρίσκεται:

$$z_n = q_0 + \sum_{k=1}^{\infty} q_k (z_{n-1})^k = g(z_{n-1}). \quad (3.5)$$

Εφόσον η g είναι αύξουσα συνάρτηση, η ακολουθία z_n πρέπει να αυξάνεται και έτσι έχει ένα όριο $z_{\infty} = \lim_{n \rightarrow \infty} z_n$. Εξ ορισμού z_{∞} είναι η πιθανότητα ότι ο πληθυσμός που ξεκίνησε από το πρώτο άτομο θα εξαφανιστεί και ισχύει ότι $0 \leq z_{\infty} \leq 1$. Όταν $z_{\infty} = 1$, ο πληθυσμός εξαφανίζεται με βεβαιότητα. Όταν $0 < z_{\infty} < 1$, υπάρχει μια συμπληρωματική πιθανότητα $1 - z_{\infty}$ και ισχύει η ντετερμινιστική περιγραφή. Αναμένεται λοιπόν ότι το $R_0 < 1$ σημαίνει $z_{\infty} = 1$, ενώ για $R_0 > 1$ ισχύει η ανισότητα $0 < z_{\infty} < 1$.

Συμπεραίνεται ότι ακόμη και στην περίπτωση που ο μολυσματικός παράγοντας έχει τη δυνατότητα εκθετικής ανάπτυξης, δηλαδή $R_0 > 1$, μπορεί να εξαφανιστεί όταν οι αριθμοί είναι χαμηλοί. Η πιθανότητα να συμβεί μια τέτοια εξαφάνιση, όταν ξεκινάμε με ακριβώς μια περίπτωση, μπορεί να υπολογιστεί ως ρίζα της εξίσωσης $z = g(z)$. Πώς όμως εξάγεται η συνάρτηση g , ή ισοδύναμα οι πιθανότητες q_k , από το είδος της προδιαγραφής ενός μοντέλου μετάδοσης που χρησιμοποιήθηκε μέχρι τώρα; Όταν κατά τη διάρκεια ενός χρονικού

διαστήματος μήκους ΔT γίνονται επαφές σύμφωνα με μια διαδικασία Poisson με ένταση c , η πιθανότητα να γίνουν k επαφές ισούται με:

$$\frac{(c\Delta T)^k}{k!} e^{-c\Delta T}. \quad (3.6)$$

Με άλλα λόγια, ο αριθμός των επαφών ακολουθεί την κατανομή Poisson με την παράμετρο $c\Delta T$. Όταν οι επαφές οδηγούν σε επιτυχή μετάδοση με πιθανότητα p , ο αριθμός των 'επιτυχών' επαφών κατανέμεται και πάλι σύμφωνα με την κατανομή Poisson με την παράμετρο τροποποιημένη σε $pc\Delta T$ (Goodwine, 2011). Με δεδομένο ότι η συνάρτηση g για την κατανομή Poisson με παράμετρο λ ισούται με:

$$g(z) = e^{\lambda(z-1)}, \quad (3.7)$$

και ότι $R_0 = pc\Delta T = pc(T_2 - T_1)$, βγαίνει στο συμπέρασμα ότι για το συγκεκριμένο υπομοντέλο z_∞ είναι, για $R_0 > 1$, η μοναδική ρίζα στο $(0,1)$ της εξίσωσης:

$$z = e^{R_0(z-1)}. \quad (3.8)$$

Για να αποφευχθεί η λανθασμένη εντύπωση ότι πρόκειται για ένα γενικό αποτέλεσμα, συμπληρώνεται ότι:

$$z_\infty = \frac{1}{R_0}. \quad (3.9)$$

Για ένα άλλο υπομοντέλο για μολυσματικότητα, π.χ. εκείνη όπου το ΔT παραπάνω δεν είναι σταθερή ποσότητα, αλλά τυχαία μεταβλητή, που ακολουθεί την εκθετική κατανομή, συμπεραίνεται για την πιθανότητα z_∞ ότι η εισαγωγή ενός μολυσμένου ξενιστή από έξω δεν οδηγεί σε επιδημία, μπορεί, για ορισμένα απλά υπομοντέλα, είτε να προσδιοριστεί από μια γραφική κατασκευή είτε να εκφραστεί ρητά ως προς τις παραμέτρους. Διαφορετικά υπομοντέλα, που δίνουν την ίδια τιμή για το R_0 , μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικές τιμές του z_∞ (Brauer and Castillo-Chavez, 2001).

3.2.2 Αρχική ανάπτυξη σε πραγματικό χρόνο

Εξετάζοντας την αρχική ανάπτυξη, γίνεται αντιληπτό τώρα ότι εμφανίζεται μια τιμή κατωφλίου που διέπεται από μια παράμετρο R_0 , επιτρέποντας μια σαφή βιολογική ερμηνεία, και ότι ακόμη και για R_0 πάνω από το όριο, υπάρχει μια θετική πιθανότητα z_∞ ότι η εισαγωγή μιας πρωτογενούς περίπτωσης δεν οδηγεί σε εκρηκτική εκθετική ανάπτυξη. Για απλά

υπομοντέλα επαφής και μολυσματικότητας, μπορούν να εξαχθούν ρητές εκφράσεις, ή απλές εξισώσεις, για R_0 και z_∞ ως προς τις παραμέτρους των υπομοντέλων. Το μειονέκτημα της μέτρησης της ανάπτυξης με βάση τη γενιά είναι ότι, λόγω του γεγονότος ότι οι γενιές συνήθως επικαλύπτονται η μία από την άλλη σε πραγματικό χρόνο, δεν αντιστοιχεί σε αυτό που παρατηρείται στην πραγματικότητα (Goodwine, 2011). Πράγματι, όταν γίνεται αναφορά για εκθετική αύξηση κατά την αρχική φάση μιας επιδημίας, εννοείται ότι:

$$I(t) \cong Ce^{rt}. \quad (3.10)$$

Για μερικά $r > 0$ (και κάποια σταθερά $C > 0$), όπου ο επιπολασμός $I(t)$ είναι ο αριθμός των περιπτώσεων μέχρι τη στιγμή t και ο χρόνος μετράται σε σχέση με κάποιο βολικό, αλλά κατά τα άλλα αυθαίρετο, σημείο εκκίνησης. Η επίπτωση $i(t)$, δηλαδή ο αριθμός των νέων περιπτώσεων ανά μονάδα χρόνου, θα είναι ανάλογη του $\frac{dI}{dt}$, επομένως του e^{rt} (Carasso, 1993).

Για να υπολογιστεί ο εκθετικός ρυθμός αύξησης r ως προς τις παραμέτρους των υπομοντέλων μας για επαφή και μολυσματικότητα, έστω ότι νέα κρούσματα τη στιγμή t προκύπτουν από επαφές με άτομα που είχαν μολυνθεί τα ίδια πριν από t και που είναι μολυσματικά τη στιγμή t . Σε μια νετερμινιστική περιγραφή γίνεται η υπόθεση ότι ο πραγματικός αριθμός νέων περιπτώσεων ισούται με τον αναμενόμενο αριθμό νέων περιπτώσεων. Αυτά τα επιχειρήματα και οι παραδοχές για την επαφή και τη μολυσματικότητα οδηγούν στην εξίσωση:

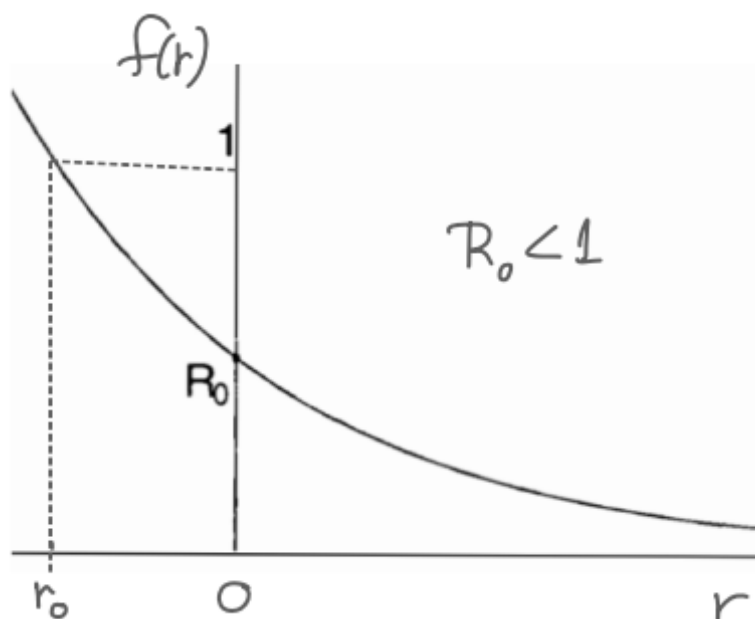
$$i(t) = pc \int_{T_1}^{T_2} i(t - \tau) d\tau, \quad (3.11)$$

για την επίπτωση στην αρχική φάση μιας επιδημίας. Αν θεωρήσουμε ότι το $i(t)$ ακολουθεί εκθετική αύξηση (βλ. παραπάνω), δηλαδή $i(t) = ke^{-rt}$, τότε αντικαθιστώντας το στην (3.11) προκύπτει ότι:

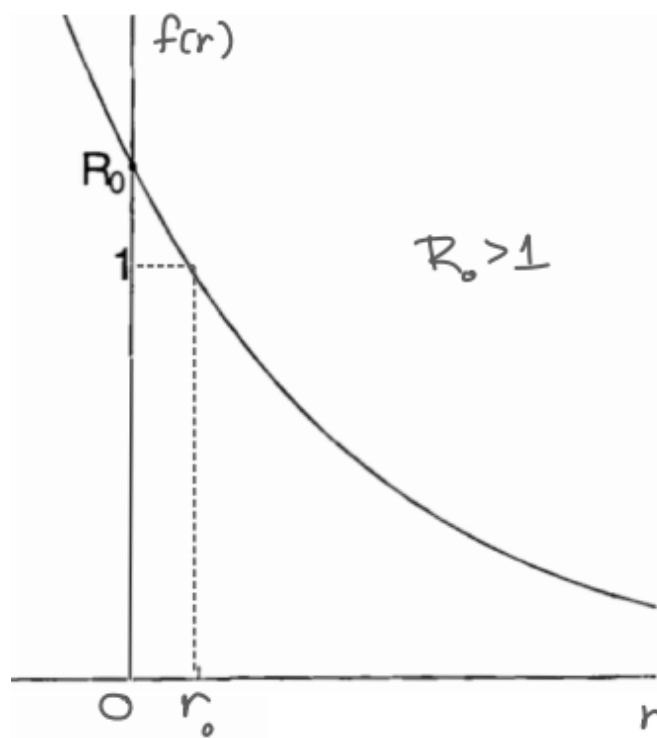
$$1 = pc \int_{T_1}^{T_2} e^{-r\tau} d\tau. \quad (3.12)$$

Μια συνήθης διαδικασία για να διαπιστωθεί η ύπαρξη λύσεων για σχέσεις όπως η (3.12) είναι να ορισθεί ως $f(r)$ η δεξιά πλευρά του (3.12) και να χρησιμοποιηθούν ορίσματα μονοτονίας ως εξής. Για $r = 0$ λαμβάνεται $f(0) = R_0$. Επιπλέον, η f είναι μια φθίνουσα συνάρτηση του r , με $\lim_{r \rightarrow \infty} f(r) = 0$, και $\lim_{r \rightarrow -\infty} f(r) \rightarrow +\infty$. Με άλλα λόγια, η εξίσωση (3.12) μας δίνει τη δυνατότητα να υπολογίσουμε τον εκθετικό ρυθμό ανάπτυξης r_0 για αυτό το μοντέλο, έστω και αν δεν υπάρχει κλειστός τύπος για το r_0 (βλ. επίσης Σχήματα 3.1a και 3.1b). Τέλος, $r_0 > 0$ εάν και μόνο εάν $R_0 > 1$ και $r_0 < 0$ εάν και μόνο εάν $R_0 < 1$. Αυτό σημαίνει

ότι υπάρχει ανάπτυξη σε πραγματικό χρόνο, εάν και μόνο εάν υπάρχει ανάπτυξη σε γενεαλογική βάση.



Σχήμα 3.1a. Ο εκθετικός ρυθμός ανάπτυξης $r_0 < 0$ με $R_0 < 1$.



Σχήμα 3.1b. Ο εκθετικός ρυθμός ανάπτυξης $r_0 > 0$ με $R_0 > 1$.

Γενικά, μια υψηλή τιμή του R_0 δεν συνεπάγεται απαραίτητα υψηλή τιμή του r . Σε πιο μαθηματική γλώσσα, ο τύπος για το R_0 εξαρτάται μόνο από τη διαφορά $T_2 - T_1$, ενώ στην εξίσωση για το r_0 το μέγεθος των T_1 και T_2 έχει μεγάλη σημασία (Capasso, 1993).

Ο τύπος για το R_0 είναι σαφής, ενώ για το r υπάρχει μόνο μια εξίσωση. Για πιο περίπλοκες καταστάσεις, το R_0 χαρακτηρίζεται επίσης από κάποια εξίσωση. Αυτός ο χαρακτηρισμός, ωστόσο, εξακολουθεί να είναι πολύ πιο σαφής από τον αντίστοιχο χαρακτηρισμό του r . Ο υποκείμενος λόγος είναι ότι για το r έχει σημασία η χρονική πορεία της μολυσματικότητας, ενώ για τον R_0 όχι.

Υπάρχει απόσταση από μια διατύπωση και ανάλυση σε πραγματικό χρόνο που αντιστοιχεί στην περιγραφή της επαφής και της μολυσματικότητας. Υπό την προϋπόθεση ότι ο μολυσματικός παράγοντας δεν θα εξαφανιστεί, θα προέβλεπε εκθετική ανάπτυξη με το ρυθμό r_0 που προκύπτει από την ντετερμινιστική περιγραφή σε αυτήν την ενότητα. Αλλά ακόμη και όταν εμφανίζεται εκθετική ανάπτυξη, υπάρχει μια αρχική φάση στην οποία οι αριθμοί είναι ακόμη χαμηλοί και εκδηλώνονται τα στοχαστικά φαινόμενα. Ειδικότερα, θα πρέπει να σκεφτεί κανείς τη διάρκεια αυτής της αρχικής φάσης ως τυχαία μεταβλητή. Με άλλα λόγια, η διαδικασία συνεχούς χρόνου προβλέπει ότι είτε ο παράγοντας θα εξαφανιστεί είτε η εκθετική ανάπτυξη με ρυθμό r εμφανίζεται μετά από μια τυχαία καθυστέρηση (Czaran, 1998).

Σε αυτό το σημείο έχουν απαντηθεί λίγο πολύ οι δύο πρώτες από τις τρεις ερωτήσεις και ήρθε η ώρα να απαντηθεί η τρίτη ερώτηση σχετικά με το τελικό «μέγεθος» της επιδημίας. Θα αποδειχθεί ότι η απάντηση σε αυτήν την ερώτηση απαιτεί να εισαχθούν πρόσθετες προδιαγραφές μοντέλου.

3.3 Η τυπική εξίσωση του τελικού μεγέθους

Σε έναν κλειστό πληθυσμό και με μόλυνση που οδηγεί είτε σε ανοσία είτε σε θάνατο, ο αριθμός των ευπαθών μπορεί μόνο να μειωθεί και επομένως πρέπει να έχει ένα όριο για χρόνο που τείνει στο άπειρο. Αυτό το όριο θα είναι μηδέν, ή μήπως κάποιο μέρος του πληθυσμού θα γλιτώσει από το να μολυνθεί ποτέ; Αν ναι, ποιο κλάσμα δεν θα μολυνθεί και πώς εξαρτάται αυτό από τις παραμέτρους; Αυτά τα ερωτήματα τέθηκαν, και απαντήθηκαν, από τους Kermack & McKendrick (1927). Τώρα θα διατυπωθούν και θα αναλυθούν πρώτα οι απαντήσεις και στη συνέχεια θα παρουσιαστούν τα επιχειρήματα για να εξαχθούν, ενώ θα εξεταστούν με λεπτομέρεια οι υποκείμενες υποθέσεις (Czaran, 1998).

Έστω $s = \frac{S}{N}$ η αναλογία s των ευπαθών ατόμων S σε έναν συνολικό πληθυσμό μεγέθους N και $s(\infty)$ η αναλογία στο τέλος της επιδημίας. Η συμπληρωματική ποσότητα $1 - s(\infty)$ θα ονομαστεί τελικό μέγεθος της επιδημίας, αφού δίνει το κλάσμα του πληθυσμού που μολύνθηκε

αργά ή γρήγορα. Το βασικό αποτέλεσμα είναι ότι το $s(\infty)$ είναι μια ρίζα της εξίσωσης τελικού μεγέθους:

$$\ln s(\infty) = R_0[s(\infty) - 1]. \quad (3.13)$$

Όταν $R_0 < 1$ η σχετική ρίζα είναι $s(\infty) = 1$, που σημαίνει ότι η εισαγωγή του παράγοντα δεν οδηγεί σε μεγάλη έξαρση. Όταν $R_0 > 1$ υπάρχει μια μοναδική ρίζα μεταξύ 0 και 1. Συμπεραίνεται ότι, στο πλαίσιο των υποθέσεων μας, ένα ορισμένο κλάσμα $s(\infty)$ διαφεύγει από το να προσβληθεί από την ασθένεια και ότι αυτό το κλάσμα καθορίζεται πλήρως από το R_0 μέσω της εξίσωσης (3.13). Όσο μεγαλύτερο είναι το R_0 , τόσο μικρότερο είναι το κλάσμα που διαφεύγει. Στην πραγματικότητα, το κλάσμα είναι αμελητέα μικρό για μεγάλες τιμές του R_0 . Παρακάτω θα εξαχθεί η εξίσωση τελικού μεγέθους με χρήση διαφορικών εξισώσεων που αντιστοιχούν σε μια ντετερμινιστική περιγραφή. Αυτή η μέθοδος γενικεύεται πολύ εύκολα σε πιο περίπλοκες καταστάσεις (Capasso, 1993). Ένα άτομο που είναι ευαίσθητο τη στιγμή t_0 και βιώνει μια δύναμη μόλυνσης $\lambda(t)$ (force of infection) για $t > t_0$ θα γλιτώσει από τη μόλυνση με πιθανότητα $\mathcal{F}(t)$ που ικανοποιεί τις σχέσεις:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} &= -\lambda\mathcal{F} \\ \mathcal{F}(t_0) &= 1 \end{aligned} \right\} \Rightarrow \mathcal{F}(t) = e^{-\int_{t_0}^t \lambda(\tau) d\tau}. \quad (3.14)$$

Για μεγάλους πληθυσμούς θα έχουμε $s(\infty) = \mathcal{F}(\infty)$, δηλαδή το κλάσμα που παραμένει ευαίσθητο ισούται με την πιθανότητα να παραμείνει ευαίσθητο. Ας ονομάσουμε την ποσότητα $\int_{t_0}^{\infty} \lambda(\tau) d\tau$ συνολική αθροιστική δύναμη της μόλυνσης. Το κλάσμα $z = 1 - s(\infty)$ που πέφτει θύμα της μόλυνσης δημιουργεί μια συνολική αθροιστική δύναμη μόλυνσης ίση με:

$$\frac{1}{N} p c \Delta T z N = R_0 z. \quad (3.15)$$

Πρέπει να διαιρεθεί με το N αφού οι επαφές είναι με πιθανότητα $\frac{1}{N}$ με το ευαίσθητο άτομο και ως εκ τούτου:

$$s(\infty) = \mathcal{F}(\infty) = e^{-R_0[1-s(\infty)]}, \quad (3.16)$$

και παίρνοντας λογάριθμους εμφανίζεται το (3.11). Το γεγονός ότι η εξίσωση, σε αυτή τη μορφή, είναι πανομοιότυπη με την εξίσωση (3.7) για την πιθανότητα μιας μικρής επιδημίας δεν είναι τυχαίο (Capasso, 1993).

3.3.1 Παραγωγή της τυπικής εξίσωσης τελικού μεγέθους

Έστω S το μέγεθος του υποπληθυσμού των ευαίσθητων, I το μέγεθος του υποπληθυσμού των μολυσματικών και R το μέγεθος του υποπληθυσμού των ατόμων που απομακρύνθηκαν, που σημαίνει άνοσα ή νεκρά ή σε καραντίνα, αλλά ούτε ευαίσθητα ούτε μολυσματικά. Η δύναμη της μόλυνσης είναι εξ ορισμού η πιθανότητα ανά μονάδα χρόνου για ένα ευαίσθητο άτομο να μολυνθεί, και συνήθως γίνεται η υπόθεση ότι η δύναμη μόλυνσης είναι ανάλογη του I , με σταθερά της αναλογικότητας α (σταθερά ρυθμού μετάδοσης). Επιπλέον, υποθέτουμε ότι ένα μολυσμένο άτομο γίνεται αμέσως μολυσματικό, δηλαδή κατά τη μόλυνση, ένα άτομο με την ένδειξη S μετατρέπεται σε άτομο με την ένδειξη I .

Εν συνεχεία, γίνεται εκ νέου η υπόθεση ότι τα μολυσματικά έχουν σταθερή πιθανότητα ανά μονάδα χρόνου β να αφαιρεθούν. Η πιθανότητα να εξακολουθούν να είναι μολυσματικές μονάδες μετά τη μόλυνση είναι $e^{-\beta\tau}$. Το ακόλουθο σύστημα των διαφορικών εξισώσεων συνοψίζει τις υποθέσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\alpha SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha SI - \beta I, \\ \frac{dR}{dt} &= \beta I.\end{aligned}\tag{3.17}$$

Όταν στο τέλος της μολυσματικής περιόδου οι ξενιστές αποκτούν ανοσία και συμμετέχουν στη διαδικασία επαφής όπως πριν, μπορεί να θεωρηθεί ότι ο αναμενόμενος αριθμός c των επαφών ανά μονάδα χρόνου μπορεί να είναι σταθερός κατά τη διάρκεια της επιδημίας. Εάν γίνει εστίαση στις επαφές ενός μολυσμένου ατόμου και οι επαφές είναι «τυχαίες», η πιθανότητα ένα άτομο που θα έρθει σε επαφή να είναι ευαίσθητος ισούται με $s = \frac{S}{N}$, με s το ποσοστό των ευπαθών ατόμων S στον συνολικό πληθυσμό μεγέθους N . Η εξίσωση για την επίπτωση τότε παίρνει τη μορφή:

$$i(t) = s(t)pc \int_{T_1}^{T_2} i(t - \tau) d\tau.\tag{3.18}$$

Σημειώνεται ότι το N δεν εξαρτάται από το χρόνο και ότι, θέτοντας $s(t) = 1$, ανακτάται η εξίσωση (3.9) για την επίπτωση στην αρχική φάση. Η υπόθεση ότι ο πληθυσμός είναι κλειστός συνεπάγεται ότι:

$$i(t) = -S(t).\tag{3.19}$$

Μετά διαιρώντας και τις δύο πλευρές του (3.18) με N υπάρχει η δυνατότητα να ξαναγραφτεί η εξίσωση ως:

$$\dot{s}(t) = s(t)c \int_0^\infty A(\tau)\dot{s}(t - \tau)d\tau, \quad (3.20)$$

όπου:

$$A(\tau) = \begin{cases} p, & \text{εάν } T_2 \leq \tau \leq T_1 \\ 0, & \text{διαφορετικά} \end{cases}. \quad (3.21)$$

Στη συνέχεια, θα επικεντρωθούμε σε μια γενική μη αρνητική συνάρτηση μολυσματικότητας $A = A(\tau)$ ως βασικό συστατικό του μοντέλου. Μια τέτοια λειτουργία ενσωματώνει πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό στον οποίο ένα άτομο, που μολύνθηκε πριν από τ μονάδες, αναμένεται να συμμετάσχει στη διαδικασία επαφής π.χ. ένα άτομο που έχει πεθάνει δεν συμμετέχει καθόλου, και την πιθανότητα μετάδοσης, δεδομένης της επαφής ενός τέτοιου ατόμου και ενός ευπαθούς ατόμου (Brauer and Castillo-Chavez, 2001).

Προς το παρόν, διατηρείται ακόμα μια πολλαπλασιαστική σταθερά c , που δηλώνει το ρυθμό με τον οποίο τα άτομα εμπλέκονται σε επαφές, στη διατύπωση, για να διευκολυνθεί η σύγκριση διαφόρων εναλλακτικών υποθέσεων σχετικά με τη διαδικασία επαφής. Αργότερα, όταν γίνει ενασχόληση με άλλα θέματα, θα απορροφηθεί το c στο A , για να απλοποιηθούν οι συμβολισμοί. Φυσικά, αυτό έχει αντίκτυπο στην ερμηνεία του A .

Για πολλές περιπτώσεις είναι λογικό να γίνει η υπόθεση ότι το c είναι ανάλογο με την πυκνότητα του πληθυσμού, δηλαδή ανάλογο με τον αριθμό των ατόμων ανά μονάδα επιφάνειας, αλλά φυσικά υπάρχουν και εξαιρέσεις, π.χ. όταν πρόκειται για σεξουαλικές επαφές. Το όριο για το R_0 μπορεί να επαναδιατυπωθεί ως όριο για την πυκνότητα, όπου κάτω από μια κρίσιμη πυκνότητα, η εισαγωγή της νόσου είναι αβλαβής ενώ πάνω από την κρίσιμη πυκνότητα, θα προκύψει μια εστία, για παράδειγμα, οι μολυσματικές ασθένειες των ανθρώπων έγιναν πολύ πιο εμφανείς όταν σχηματίστηκαν οι πόλεις. Επιπλέον, εάν οι πυκνότητες είναι μεγαλύτερες, η επιδημία θα επηρεάσει μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού. Αυτό είναι ένα φαινόμενο υπέρβασης όπου ο αναμενόμενος αριθμός επιτυχών μεταδόσεων θα μειωθεί σταδιακά κατά τη διάρκεια της επιδημίας, αλλά ακόμη και όταν αυτός ο αριθμός πέσει κάτω από το ένα, θα υπάρχουν πολλά περισσότερα νέα κρούσματα λόγω του σημαντικού μέρους του πληθυσμού που είναι μολυσματικό εκείνη τη στιγμή (Ball, 1995).

Στη συνέχεια, θεωρούμε ότι κάθε άτομο θα πεθάνει στο τέλος της μολυσματικής περιόδου. Τότε το συνολικό μέγεθος πληθυσμού N εξαρτάται από το t . Είναι επομένως κατανοητό ότι ο αναμενόμενος αριθμός επαφών ανά μονάδα χρόνου ανά άτομο εξαρτάται επίσης από το t . Η διαφορά μεταξύ θ και α είναι ότι η τελευταία ενσωματώνει έναν παράγοντα που αντιστοιχεί στην πιθανότητα μετάδοσης και, επιπλέον, ότι έχουμε μια εκθετικά κατανεμημένη

μολυσματική περίοδο. Εδώ έχουν ενσωματωθεί πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα μετάδοσης στην συνάρτηση A . Τότε μπορεί να γραφεί η εξίσωση για την επίπτωση ως:

$$\dot{S}(t) = \frac{S(t)}{N(t)} \theta N(t) \int_0^\infty A(\tau) \dot{S}(t - \tau) d\tau. \quad (3.22)$$

Όταν το $N(-\infty)$ υποδηλώνει το αρχικό μέγεθος του πληθυσμού και $c = \theta N(-\infty)$, τότε λαμβάνουμε, αφού διαιρεθεί με $N(-\infty)$, πάλι την εξίσωση (3.20), αλλά τώρα με:

$$s(t) = \frac{S(t)}{N(-\infty)}. \quad (3.23)$$

Δηλαδή το $s(t)$ μετρά τους ευαίσθητους ως ένα κλάσμα του αρχικού μεγέθους πληθυσμού. Επομένως, όλα τα προηγούμενα συμπεράσματα εξακολουθούν να ισχύουν, η μόνη διαφορά είναι ότι τώρα το $1 - s(\infty)$ είναι το κλάσμα του πληθυσμού που πέθανε, ενώ πριν ήταν το κλάσμα που έγινε άνοσο (Brauer and Castillo-Chavez, 2001).

Συμπεραίνεται ότι η εξίσωση τελικού μεγέθους (3.11) ισχύει όταν η ασθένεια είναι αβλαβής, με την έννοια ότι δεν παρεμβαίνει σε καμία περίπτωση στη διαδικασία επαφής ή, εάν δεν είναι ακίνδυνη, όταν η ένταση της επαφής είναι ανάλογη με την πυκνότητα πληθυσμού.

3.3.2 Το τελικό μέγεθος των επιδημιών μέσα στην αγέλη

Τα παραπάνω δεν εξαντλούν τον κατάλογο των υποθέσεων που μπορούν να είναι κατάλληλες για ορισμένες πραγματικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, ο ιός της λοίμωξης φώκινης μεταδίδεται από φώκια σε φώκια όταν έρχονται σε μια αμμουδιά για να ξεκουραστούν και να κάνουν ηλιοθεραπεία. Όταν το μέγεθος της ομάδας μειώνεται, από θάνατο λόγω της νόσου, καταλαμβάνουν λιγότερη περιοχή, ενώ διατηρούν περίπου την ίδια ένταση επαφής, με άλλα λόγια, η πυκνότητα παραμένει σταθερή.

Γενικότερα, όταν τα ζώα ζουν σε αγέλες, ο αριθμός των επαφών ανά μονάδα χρόνου ανά άτομο θα μπορούσε κάλλιστα να είναι σχεδόν ανεξάρτητος από το μέγεθος της αγέλης. Εάν το μέγεθος της αγέλης μειωθεί λόγω θανατηφόρου λοιμώδους ασθένειας, η δύναμη της μόλυνσης δεν μειώνεται τόσο γρήγορα όσο στο μοντέλο του προηγούμενου τμήματος, το οποίο υποθέτει ότι η πυκνότητα, και επομένως ο κατά κεφαλήν αριθμός επαφών ανά μονάδα χρόνου, είναι ανάλογη με το μέγεθος του πληθυσμού. Αυτό έχει επίδραση στο τελικό μέγεθος. Το πόσο ακριβώς αποτέλεσμα έχει εξαρτάται από την πιθανότητα f να επιβιώσει από μια μόλυνση. Η εξίσωση τελικού μεγέθους θα περιλαμβάνει τώρα δύο παραμέτρους, το R_0 και το f και θα περιλαμβάνει δύο κλάσματα. Το κλάσμα $s(\infty)$ των ατόμων που ξεφεύγουν από τη μόλυνση

και το κλάσμα $n(\infty)$ των ατόμων που είναι ακόμα ζωντανά στο τέλος της επιδημίας (Ball, 1995).

Ο θάνατος έχει δύο αποτελέσματα, το ένα άμεσο και άλλο έμμεσο. Η άμεση επίπτωση είναι απλώς ότι ένα κλάσμα $1 - f$ του $1 - s(\infty)$ πεθαίνει. Η έμμεση επίπτωση είναι ότι το ίδιο το $s(\infty)$ μειώνεται αφού, ενώ τα άτομα με ανοσία εμποδίζουν τις επαφές μεταξύ μολυσματικών και ευπαθών ατόμων, τα νεκρά δεν το κάνουν. Το έμμεσο αποτέλεσμα κάνει τη διαφορά μεταξύ των δύο μοντέλων. Όταν το R_0 είναι μεγάλο, το $s(\infty)$ είναι ούτως ή άλλως πολύ μικρό, αφού είναι ανάλογο του e^{-R_0} , και η έμμεση επίδραση είναι αμελητέα. Εάν, από την άλλη πλευρά, το R_0 είναι μόνο λίγο πάνω από το ένα, η έμμεση επίδραση μπορεί να είναι ουσιαστική (Brauer and Castillo-Chavez, 2001).

Στην περίπτωση με τις φώκιες που έχουν προσβληθεί από τον ιό της λοίμωξης φωκίνης, η πιθανότητα επιβίωσης f μπορεί να εξαρτάται από φυσιολογικές και ανοσολογικές συνθήκες, οι οποίες, με τη σειρά τους, καθορίζονται από περιβαλλοντικές πτυχές όπως η διαθεσιμότητα τροφίμων και η ρύπανση. Συμπεραίνεται ότι η ακριβής μορφή της εξίσωσης τελικού μεγέθους εξαρτάται από τις υποθέσεις μας σχετικά με τη διαδικασία επαφής, και επομένως τη δύναμη της μόλυνσης, όπως επηρεάζεται από το μέγεθος του πληθυσμού, και ότι αυτό έχει πραγματικά σημασία όταν το R_0 είναι λίγο πάνω από το 1 και η πιθανότητα επιβίωσης είναι χαμηλή.

Ανακαλώντας την ταυτότητα $i(t) = -S(t)$, η οποία εκφράζει τη συχνότητα ως μείωση των ευπαθών ατόμων, ξεκινάμε από:

$$\dot{S}(t) = c \frac{S(t)}{N(t)} \int_0^\infty A(\tau) \dot{S}(t - \tau) d\tau, \quad (3.24)$$

όπου c είναι ο αριθμός των επαφών ανά μονάδα χρόνου και το $A(\tau)$ περιγράφει τη μολυσματικότητα στην ηλικία μόλυνσης τ . Ο συνολικός πληθυσμός $N(t)$ τη στιγμή t αποτελείται από ευαίσθητους και από άτομα που μολύνθηκαν τ μονάδες χρόνου πριν (την ώρα $t - \tau$), και είναι ακόμα ζωντανοί στο t (Brauer and Castillo-Chavez, 2001). Επομένως:

$$N(t) = S(t) - \int_0^\infty \mathcal{F}(\tau) \dot{S}(t - \tau) d\tau, \quad (3.25)$$

όπου \mathcal{F} υποδηλώνει την πιθανότητα επιβίωσης ως συνάρτηση της ηλικίας μόλυνσης τ , και έχουμε:

$$A(\tau) = \beta(\tau) \mathcal{F}(\tau), \quad (3.26)$$

όπου το $\beta(\tau)$ μετρά την παραγωγή μολυσματικού υλικού σε ηλικία μόλυνσης τ , δεδομένου ότι το άτομο είναι ακόμα ζωντανό. Δεν είναι σαφές εάν μια εξίσωση τελικού μεγέθους μπορεί να

προκύψει χωρίς περαιτέρω υποθέσεις. Αυτό που θα γίνει είναι να προστεθεί μια σχέση μεταξύ β και \mathcal{F} , η οποία επιτρέπει μια ξεκάθαρη βιολογική ερμηνεία. Το ποσοστό κινδύνου θανάτου, $\mu(\tau)$, είναι εξ ορισμού η πιθανότητα ανά μονάδα χρόνου να πεθάνει σε ηλικία μόλυνσης τ , δεδομένου ότι κάποιος επέζησε μέχρι το τ . Μαθηματικά αυτό μεταφράζεται στην εξίσωση:

$$\mathcal{F}'(\tau) = -\mu(\tau)\mathcal{F}(\tau). \quad (3.27)$$

Τώρα γίνεται η υπόθεση ότι το μ είναι ανάλογο με το β , ή, με άλλα λόγια, ότι η πιθανότητα ανά μονάδα χρόνου θανάτου είναι ανάλογη με τον ρυθμό παραγωγής μολυσματικού υλικού (Ball, 1995).

3.3.3 Το τελικό μέγεθος σε έναν πεπερασμένο πληθυσμό

Σε μια ντετερμινιστική περιγραφή μιας επιδημίας σε έναν κλειστό πληθυσμό, όπως δόθηκε παραπάνω, βρέθηκε ότι το $1 - s(\infty)$ είναι καθοριστικός παράγοντας. Ας θεωρήσουμε έναν πληθυσμό που αποτελείται από N άτομα, ένα από τα οποία έχει μολυνθεί από εξωτερική πηγή. Μόλις καθοριστεί ένα υπομοντέλο για επαφή και μετάδοση, μπορεί να γίνει ο υπολογισμός της κατανομής πιθανοτήτων για τον αριθμό των «απογόνων» του. Δεδομένου ότι τώρα εξετάζεται ένας πεπερασμένος πληθυσμός ευαίσθητων ξενιστών, συνήθως θα συναντώνται διωνυμικές κατανομές αντί για κατανομές Poisson. Με πολύ περισσότερη προσπάθεια, μπορεί να υπολογιστεί η κατανομή πιθανοτήτων για το άθροισμα της πρώτης και της δεύτερης γενιάς. Τουλάχιστον κατ' αρχήν, μπορεί να επεκταθεί σε οποιονδήποτε αριθμό γενεών και έτσι, λαμβάνοντας το όριο, να υπολογιστεί η κατανομή του τελικού μεγέθους της επιδημίας.

Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει απαραίτητα ένα καλά καθορισμένο όριο, λόγω μονοτονίας. Υπάρχουν διάφοροι περίπλοκοι τρόποι υπολογισμού της κατανομής τελικού μεγέθους πολύ πιο αποτελεσματικά από ό,τι σκιαγραφήθηκε παραπάνω [βλ. Ball (1995), Lefevre & Picard (1995) και τις αναφορές που δίνονται εκεί], αλλά τονίζεται ότι δεν είναι καθόλου εύκολη υπόθεση. Εδώ θα γίνει σύνοψη ορισμένων ποιοτικών πτυχών του αποτελέσματος.

Όταν $R_0 < 1$, η κατανομή τελικού μεγέθους συγκεντρώνεται κοντά στο 1. Όταν επανακλιμακώνουμε χρησιμοποιώντας k/N αντί k ως μεταβλητή, και έστω $N \rightarrow \infty$, η κατανομή συγκεντρώνεται όλο και περισσότερο στο μηδέν, πράγμα που σημαίνει ότι επηρεάζεται ένα αμελητέο κλάσμα. Όταν $R_0 > 1$, η τελική κατανομή μεγέθους έχει διπλή κορυφή. Η πρώτη κορυφή αντιστοιχεί στις λεγόμενες δευτερεύουσες εστίες, στις οποίες ο μολυσματικός παράγοντας εξαφανίζεται πριν επηρεάσει ένα σημαντικό μέρος του πληθυσμού. Η δεύτερη κορυφή αντιστοιχεί σε μεγάλες εστίες, στις οποίες έχει μολυνθεί περίπου ένα κλάσμα $1 - s(\infty)$.

Αυτή η διάκριση μεταξύ ελάσσονος και μείζονος γίνεται ολοένα και πιο εμφανής εάν επανακλιμακωθεί σε k/N και έστω $N \rightarrow \infty$. Τότε ένα κλάσμα z_∞ της συνολικής πιθανότητας συγκεντρώνεται στο μηδέν, ενώ ένα κλάσμα $1 - z_\infty$ συγκεντρώνεται στο $1 - s(\infty)$, ενώ με κατάλληλη κλιμάκωση η κατανομή γύρω από $1 - s(\infty)$ περιγράφεται με ακρίβεια από μία κανονική κατανομή με τυπική απόκλιση τάξης \sqrt{N} , βλέπε Martin-Lof (1986). Συμπεραίνεται ότι η ντετερμινιστική περιγραφή συμπληρώνεται από δύο παρατηρήσεις που προκύπτουν από τη στοχαστική ανάλυση. Πρώτον, ακόμη και για $R_0 > 1$, η εισαγωγή μπορεί να οδηγήσει μόνο σε ένα μικρό ξέσπασμα και δεύτερον, $1 - s(\infty)$ είναι το μέσο μέγεθος των μεγάλων εστιών (Brauer and Castillo-Chavez, 2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Εισαγωγή στην υπολογιστική επιδημιολογία

4.1 Εισαγωγή

Στην πλειοψηφία τους τα επιδημιολογικά μοντέλα αποτυπώνουν τη χρονική εξέλιξη των πληθυσμών τους μέσω ενός συνόλου μη γραμμικών συνήθων διαφορικών εξισώσεων. Με εξαίρεση το μοντέλο SIS, οι προαναφερθείσες εξισώσεις δεν έχουν αναλυτική λύση κι ως εκ τούτου επιλύονται αριθμητικά. Στο παρόν κεφάλαιο, εισάγονται οι βασικές έννοιες των αριθμητικών μεθόδων για διαφορικές εξισώσεις πρώτης τάξης και απεικονίζονται σχήματα ρητής και άρρητης ολοκλήρωσης χρόνου για την επίλυσή τους. Επιπλέον, γίνεται λόγος για τα σφάλματα προσέγγισης τους συγκριτικά με την αναλυτική λύση, ενώ ακολούθως γίνεται εκτενής αναφορά στις έννοιες της σύγκλισης και της ακρίβειας.

4.2 Αριθμητικές μέθοδοι για συνήθεις διαφορικές εξισώσεις

Οι συνήθεις διαφορικές εξισώσεις είναι άφθονες και εφαρμόζονται σε πολλούς επιστημονικούς κλάδους, όπως η φυσική, η χημεία, η βιολογία και τα οικονομικά (Alber et al., 2019). Οι εν λόγω διαφορικές εξισώσεις αφορούν συναρτήσεις μίας μόνο μεταβλητής (Hermann and Saravani, 2014) και για τα περισσότερα επιστημονικά προβλήματα, η μεταβλητή αυτή είναι ο χρόνος t (Liu et al., 2020). Στην πλειοψηφία τους οι συνήθεις διαφορικές εξισώσεις στη φυσική, τη χημεία και τη βιολογία είναι εξισώσεις πρώτης τάξης σε συνάρτηση με τον χρόνο με τη γενική μορφή:

$$\dot{c} = \frac{dc}{dt} = f(c(t)), \quad (4.1)$$

όπου c είναι η κατάσταση του συστήματος με αρχική συνθήκη $c(t_0) = c_0$, \dot{c} είναι ο ρυθμός μεταβολής της κατάστασης στο χρόνο και $f(c(t))$ είναι μια συνάρτηση που συχνά αναφέρεται ως πηγή ή αντίδραση. Η έννοια της «πρώτης τάξης» υπονοεί ότι μόνο οι πρώτες παράγωγοι του c υπάρχουν στην εξίσωση (Linka et al., 2020). Αξίζει να σημειωθεί πως λίγες από τις συνήθεις διαφορικές εξισώσεις δύνανται να έχουν μια ρητή αναλυτική λύση. Στην πραγματικότητα, από όλα τα μοντέλα, μπορεί να λυθεί μόνο το μοντέλο SIS (Anderson and May, 1981), καθώς όλα τα υπόλοιπα απαιτούν αριθμητικές μεθόδους για την υπολογιστική προσέγγιση της λύσης των συνήθων διαφορικών εξισώσεων.

Προκειμένου να λυθεί η εξίσωση (4.1) στο χρόνο, διαιρείται το χρονικό διάστημα T σε n_{step} διακριτά χρονικά βήματα, $T = \bigcup_{n=1}^{n_{step}} [t_n, t_{n+1}]$. Ο στόχος μιας αριθμητικής μεθόδου είναι να προωθήσει το σύστημα στο χρόνο, από την κατάσταση c_n στην αρχή του χρονικού βήματος t_n στην κατάσταση c_{n+1} στο τέλος του χρονικού βήματος t_{n+1} . Στην υπολογιστική επιδημιολογία, αυτό μεταφράζεται σε πρόβλεψη του αριθμού ανθρώπων, οι οποίοι πρόκειται να μολυνθούν την επόμενη μέρα από τα γνωστά ευπαθή και μολυσματικά άτομα του σήμερα.

Οι αριθμητικές μέθοδοι για την επίλυση των διαφορικών εξισώσεων πρώτης τάξης διαφέρουν στον τρόπο με τον οποίο προσεγγίζουν τη χρονική παράγωγο $\frac{dc}{dt}$ και από το σημείο που αξιολογούν τη συνάρτηση $f(c(t))$. Οι αριθμητικές μέθοδοι μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: οι μέθοδοι ενός βήματος και οι μέθοδοι πολλαπλών βημάτων.

Οι μέθοδοι ενός βήματος προσεγγίζουν τη χρονική παράγωγο $\frac{dc}{dt}$ και τη συνάρτηση $f(c(t))$ μόνο από τη γνώση του προηγούμενου βήματος t_n , σε αντίθεση με τις μεθόδους πολλαπλών βημάτων, οι οποίες χρησιμοποιούν πληροφορίες από τα προηγούμενα s βήματα $t_n, t_{n-1}, t_{n-2}, \dots, t_{n-s+1}$ (Peng et al., 2021). Οι μέθοδοι πολλαπλών βημάτων είναι γενικά πιο αποτελεσματικές από τις μεθόδους ενός βήματος, επειδή διατηρούν και χρησιμοποιούν πληροφορίες από πολλά προηγούμενα βήματα. Από την άλλη πλευρά όμως, είναι πιο περίπλοκες για να κατανοηθούν και απαιτούν περισσότερες πληροφορίες.

Οι μέθοδοι ενός βήματος χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω της απλότητάς τους, ενώ επιπλέον, είναι επαρκείς για τους περισσότερους πρακτικούς σκοπούς. Για να προσεγγιστεί η χρονική παράγωγος $\frac{dc}{dt}$, οι περισσότερες μέθοδοι ενός βήματος χρησιμοποιούν τη μέθοδο της πεπερασμένης διαφοράς, δηλαδή:

$$\dot{c} = \frac{dc}{dt} \cong \frac{c_{n+1} - c_n}{\Delta t}, \text{ με } \Delta t = t_{n+1} - t_n > 0, \quad (4.2)$$

όπου το Δt υποδηλώνει το μέγεθος του βήματος χρόνου. Για να προσεγγιστεί η συνάρτηση $f(c(t))$, οι μέθοδοι ενός βήματος χρησιμοποιούν συνήθως μεθόδους Runge-Kutta, δηλαδή μια οικογένεια μεθόδων που αξιολογούν τη συνάρτηση $f(c(t))$ όχι μόνο στην αρχή, t_n ή στο τέλος, t_{n+1} , του διαστήματος ενδιαφέροντος, αλλά και σε διάφορα σημεία του διαστήματος $[t_n, t_{n+1}]$. Για παράδειγμα, η μέθοδος Runge-Kutta τέταρτης τάξης, που προσεγγίζει το $f(c(t))$ μέσω ενός σταθμισμένου μέσου όρου των τιμών στην αρχή, το μέσο και το τέλος του διαστήματος είναι ιδιαίτερα δημοφιλής και ευρέως χρησιμοποιούμενη.

Οι αριθμητικές μέθοδοι για την επίλυση διαφορικών εξισώσεων πρώτης τάξης διαφέρουν από τις πληροφορίες που αφορούν τον υπολογισμό της συνάρτησης $f(c(t))$. Οι αριθμητικές αυτές μέθοδοι μπορούν επίσης να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες, τις ρητές και τις έμμεσες

μεθόδους (Hermann and Saravi, 2014). Οι ρητές μέθοδοι προσεγγίζουν τη συνάρτηση $f(c(t))$ μόνο από τη γνώση στην αρχή του χρονικού βήματος t_n , ενώ οι έμμεσες μέθοδοι χρησιμοποιούν πληροφορίες τόσο από την αρχή t_n όσο και από το τέλος t_{n+1} . Οι έμμεσες μέθοδοι είναι γενικά πιο σταθερές, αποτελεσματικές και ακριβέστερες, ενώ είναι πολύπλοκότερες. Αυτό συμβαίνει καθότι συνήθως δεν δύναται να λυθούν απευθείας σε ένα ενιαίο βήμα (Goodwine, 2011).

Η απλούστερη ρητή μέθοδος είναι η μέθοδος Euler. Ειδικότερα, η προαναφερθείσα μέθοδος αξιολογεί τη συνάρτηση $f(c_n)$ στην αρχή t_n του διαστήματος χρησιμοποιώντας μόνο γνωστές τιμές c_n . Ως εκ τούτου, αυτό οδηγεί πάντα σε μια ενιαία ρητή εξίσωση για το $c(t_{n+1})$. Η προς τα εμπρός μέθοδος Euler είναι μια μέθοδος πρώτης τάξης. Το σφάλμα ανά χρονικό βήμα είναι ανάλογο με το τετράγωνο του μεγέθους του βήματος Δt^2 και το σφάλμα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή είναι ανάλογο με το μέγεθος του βήματος του χρόνου Δt .

Η απλούστερη έμμεση μέθοδος είναι η προς τα πίσω. Αξιολογεί τη συνάρτηση $f(c_{n+1})$ στο τέλος t_{n+1} του διαστήματος χρησιμοποιώντας άγνωστες τιμές c_{n+1} . Αυτό σημαίνει ότι, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν υπάρχει δυνατότητα επίλυσης της εξίσωσης ρητά. Αντ' αυτού, συνήθως πρέπει να εφαρμοστεί μια επαναληπτική μέθοδος, όπως για παράδειγμα η μέθοδος του Newton, ώστε να φτάσει το σύστημα στη νέα κατάσταση $c(t_{n+1})$ (Goodwine, 2011). Η μέθοδος Euler προς τα πίσω είναι σταθερή, αλλά παραμένει μια μέθοδος πρώτης τάξης. Το σφάλμα ανά χρονικό βήμα είναι ανάλογο με το τετράγωνο του μεγέθους του βήματος Δt^2 και το σφάλμα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή είναι και αυτό ανάλογο με το μέγεθος του βήματος του χρόνου Δt .

Η έμμεση μέθοδος μέσου σημείου είναι ένας συνδυασμός τόσο ρητών όσο και έμμεσων μεθόδων Euler (Goodwine, 2011). Υπολογίζει τη συνάρτηση $f(c_{n+1/2})$ στο μέσο $t_{n+1/2}$ του διαστήματος, χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό γνωστών και άγνωστων τιμών $c_{n+1/2} = \frac{1}{2}(c_{n+1} + c_n)$. Κατ' αντιστοιχία με την έμμεση μέθοδο Euler, δεν μπορούν πλέον να λυθούν ρητά οι εξισώσεις, αλλά πρέπει να εφαρμοστεί μια επαναληπτική μέθοδος, προκειμένου να φτάσει το σύστημα στη νέα κατάσταση $c(t_{n+1})$. Η έμμεση μέθοδος μέσων σημείων είναι μια μέθοδος δεύτερης τάξης. Το σφάλμα ανά χρονικό βήμα είναι ανάλογο του μεγέθους του χρόνου στην τρίτη δύναμη Δt^3 και το σφάλμα σε δεδομένη χρονική στιγμή, είναι ανάλογο με το τετράγωνο του μεγέθους του χρόνου Δt^2 . Η μέθοδος μέσου σημείου είναι υπολογιστικά πιο δύσκολη από τη ρητή μέθοδο του Euler και εξίσου ακριβής με την έμμεση μέθοδο Euler. Ωστόσο, το σφάλμα της μειώνεται ταχύτερα από αυτά των δύο μεθόδων Euler.

Η επιλογή της αριθμητικής μεθόδου εξαρτάται από το υποκείμενο πρόβλημα και τη φύση της συνήθους διαφορικής εξίσωσης. Πιο αναλυτικά, οι ρητές μέθοδοι είναι ταχύτερες για την επίλυση, αλλά απαιτούν μικρότερα χρονικά βήματα, ειδικά όταν χρησιμοποιούν περίπλοκα συστήματα. Οι έμμεσες μέθοδοι είναι πιο πολύπλοκες και απαιτούν πολλές επαναλήψεις για

την επίλυσή τους, αλλά είναι συνήθως πιο σταθερές επιτρέποντας μεγαλύτερα χρονικά βήματα.

4.3 Ρητή χρονική ολοκλήρωση

Ένα ρητό σχήμα ολοκλήρωσης χρόνου αξιολογεί την κατάσταση c ενός συστήματος σε ένα νέο χρονικό σημείο t_{n+1} χρησιμοποιώντας μόνο πληροφορίες από το προηγούμενο χρονικό σημείο t_n . Σε αυτή την ενότητα εξηγείται η έννοια της ρητής ολοκλήρωσης χρόνου μέσω της μεθόδου Euler προς τα εμπρός, της δημοφιλέστερης και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενης ρητής μεθόδου για την επίλυση συνήθων διαφορικών εξισώσεων. Ας θεωρήσουμε αρχικά τη συνήθη διαφορική εξίσωση για την κατάσταση c :

$$\dot{c} = \frac{dc}{dt} = f(c(t)), \text{ με } c(t_0) = c_0. \quad (4.3)$$

Προκειμένου να λυθεί η εξίσωση (4.3) στο χρόνο, διαιρείται το χρονικό διάστημα T σε n_{step} διακριτά χρονικά βήματα, $T = \bigcup_{n=1}^{n_{step}} [t_n, t_{n+1}]$, και υποθέτοντας ότι η κατάσταση του συστήματος c_n στην αρχή του χρονικού βήματος t_n είναι γνωστή, την μετακινούμε χρονικά χρησιμοποιώντας ένα ρητό σχήμα ολοκλήρωσης χρόνου. Στοχεύοντας στην προσέγγιση της χρονικής παραγώγου πρώτης τάξης χρησιμοποιούνται πεπερασμένες διαφορές και υιοθετείται η προς τα εμπρός ρητή μέθοδος Euler, σύμφωνα με την οποία:

$$\dot{c} \cong \frac{c_{n+1} - c_n}{\Delta t},$$

οπότε η (4.3) παίρνει τη μορφή:

$$\frac{c_{n+1} - c_n}{\Delta t} = f(c_n), \quad (4.4)$$

με $\Delta t = t_{n+1} - t_n > 0$. Αυτό οδηγεί σε μια ρητή έκφραση για τον άγνωστο c_{n+1} στο νέο χρονικό σημείο t_{n+1} :

$$c_{n+1} = c_n + f(c_n) \cdot \Delta t + O(\Delta t^2) \quad (4.5)$$

Ξεκινώντας με την αρχική συνθήκη $c(t_0) = c_0$, εφαρμόζουμε διαδοχικά την (4.5) για $n = 0, 1, \dots, n_{step}$. Η ρητή μέθοδος Euler είναι μια μέθοδος πρώτης τάξης, αφού η προσέγγισή της στη χρονική παράγωγο $\dot{c} \cong \frac{c_{n+1} - c_n}{\Delta t}$ είναι πρώτης τάξης σε Δt . Έχει ένα τοπικό σφάλμα ανά χρονικό βήμα της τάξης Δt^2 και ένα συνολικό σφάλμα τάξης Δt .

4.4 Έμμεση χρονική ολοκλήρωση

Ένα έμμεσο σχήμα ολοκλήρωσης χρόνου αξιολογεί την κατάσταση c ενός συστήματος σε ένα νέο χρονικό σημείο t_{n+1} χρησιμοποιώντας πληροφορίες από το τρέχον χρονικό σημείο t_n και από το νέο χρονικό σημείο t_{n+1} . Γίνεται αναφορά στην έννοια της έμμεσης ολοκλήρωσης χρόνου μέσω της προς τα πίσω μεθόδου Euler, μια δημοφιλή ρητή μέθοδο για την επίλυση συνήθων διαφορικών εξισώσεων. Ας θεωρήσουμε και πάλι τη συνήθη διαφορική εξίσωση (4.3) και για να προσεγγιστεί η χρονική παράγωγος πρώτης τάξης χρησιμοποιείται και πάλι ο τύπος:

$$\dot{c} \cong \frac{c_{n+1} - c_n}{\Delta t},$$

ενώ η δεξιά πλευρά της (4.3) υπολογίζεται στο νέο άγνωστο χρονικό σημείο t_{n+1} , οπότε έχουμε:

$$\frac{c_{n+1} - c_n}{\Delta t} = f(c_{n+1}), \quad (4.6)$$

αυτό οδηγεί σε μια άρρητη εξίσωση για τον άγνωστο c_{n+1} στο νέο χρονικό σημείο t_{n+1} . Αναδιατυπώνεται αυτή η εξίσωση στη μορφή:

$$R = \frac{c_{n+1} - c_n}{\Delta t} - f(c_{n+1}) = 0, \quad (4.7)$$

όπου το R ονομάζεται υπολειπόμενη παράμετρος. Παρόμοια με τη ρητή μέθοδο Euler, η έμμεση μέθοδος Euler είναι μέθοδος πρώτης τάξης, καθώς η προσέγγισή της στη χρονική παράγωγο $\dot{c} \cong \frac{c_{n+1} - c_n}{\Delta t}$ είναι πρώτης τάξης σε Δt . Έχει ένα συνολικό σφάλμα τάξης Δt . Σε αντίθεση με τη ρητή μέθοδο Euler, στις περισσότερες περιπτώσεις, η έμμεση μέθοδος Euler δεν έχει μια άμεση ρητή εξίσωση και πρέπει αυτή να λυθεί επαναληπτικά, για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του Newton (Goodwine, 2011). Για να λυθεί η εξίσωση (4.7), ακολουθείται η μέθοδος του Newton και γραμμικοποιείται το υπόλοιπο R γύρω από τη λύση c χρησιμοποιώντας μια έκφραση Taylor πρώτης τάξης:

$$R^{k+1} = R^k + \frac{dR}{dc} \cdot dc = 0, \text{ με } K = \frac{dR}{dc}, \quad (4.8)$$

όπου το K προκύπτει από τη μέθοδο του Νεύτωνα.

4.5 Σύγκριση ρητής και έμμεσης ολοκλήρωσης χρόνου

Έχει ήδη γίνει αναφορά στο ότι, τόσο τα ρητά όσο και τα έμμεσα σχήματα ολοκλήρωσης χρόνου συγκλίνουν στην ακριβή αναλυτική λύση, καθώς μειώνεται το μέγεθος του χρονικού βήματος. Το **Σχήμα 4.1** απεικονίζει αυτή τη σύγκλιση μέσω του φθίνοντος σφάλματος, $err = |I_n - I(t_n)|$, μεταξύ της αριθμητικής λύσης I_n και της ακριβούς αναλυτικής λύσης $I(t_n)$ του μολυσματικού πληθυσμού του μοντέλου SIS, για μειούμενα μεγέθη χρονικών βημάτων Δt με λοιμώδη περίοδο $C = 6$ ημέρες, βασικό αριθμό αναπαραγωγής $R_0 = 4.0$ και αρχικό μολυσματικό ποσοστό πληθυσμού $I_0 = 0.0025$. Οι τελείες επισημαίνουν το σφάλμα αυτό χρησιμοποιώντας μια χρονική ολοκλήρωση με τις μεθόδους Euler για διαφορετικά μεγέθη χρονικών βημάτων. Οι κλίσεις καθορίζουν το είδος σύγκλισης κάθε μεθόδου. Οι σταθερές κλίσεις των 0,9576 και 1,0036 στο διάγραμμα log-log στο **Σχήμα 4.1** επιβεβαιώνουν ότι η ρητή και η έμμεση μέθοδος Euler είναι αμφότερες μέθοδοι πρώτης τάξης.

Το **Σχήμα 4.4** παρέχει μια σύγκριση των σχημάτων ρητής και έμμεσης ολοκλήρωσης χρόνου σε όλο το χρονικό εύρος, από την αρχή της νόσου έως την ενδημική ισορροπία, για διαφορετικά μεγέθη χρονικών βημάτων. Χρησιμοποιούμε μολυσματική περίοδο $C = 6$ ημέρες, βασικό αριθμό αναπαραγωγής $R_0 = 4.0$, αρχικό μολυσματικό ποσοστό πληθυσμού $I_0 = 0.0025$ και μέγεθος χρονικού βήματος $\Delta t = 2.0, 1.5, 1.0, 0.5, 0.1$ ημέρες, από το φως στο σκοτάδι. Οι πιο σκοτεινές καμπύλες αντιπροσωπεύουν την αναλυτική λύση.

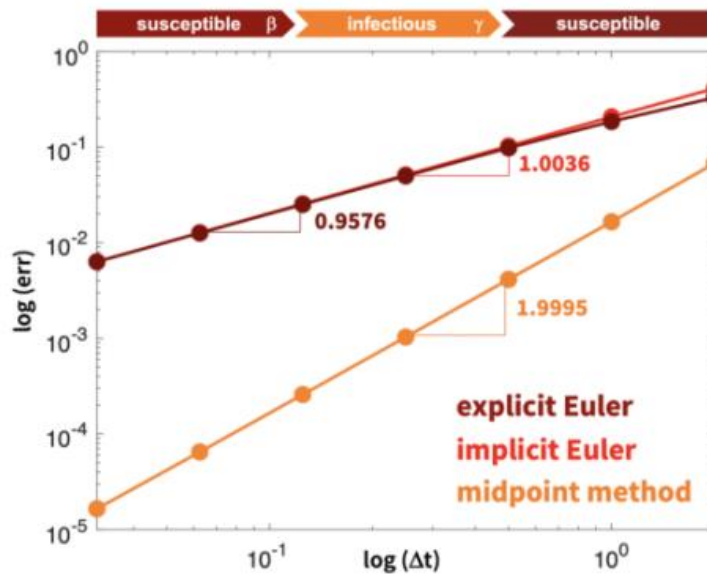
Οι καμπύλες για $\Delta t = 1.0$ ημέρα περιέχουν τα τρία πρώτα χρονικά βήματα των **Σχημάτων 4.2** και **4.3** με μολυσματική περίοδο $C = 6$ ημέρες, βασικό αριθμό αναπαραγωγής $R_0 = 4.0$ και αρχικό μολυσματικό ποσοστό πληθυσμού $I_0 = 0.0025$. Οι καμπύλες επιβεβαιώνουν ότι το σχήμα ολοκλήρωσης χρόνου καθυστερεί την εξάπλωση της μόλυνσης, ενώ το έμμεσο σχήμα ολοκλήρωσης χρόνου επιταχύνει το ρυθμό της μόλυνσης. Για μείωση των μεγεθών των χρονικών βημάτων, οι μολυσματικοί πληθυσμοί $I(t_n)$ και των δύο σχημάτων συγκλίνουν προς την πιο σκούρα πορτοκαλί καμπύλη της αναλυτικής λύσης $I(t_n)$. Η σύγκλιση είναι από κάτω για το ρητό σχήμα και από πάνω για το έμμεσο σχήμα.

Σε αντίθεση με το ρητό σχήμα, το έμμεσο σχήμα απαιτεί μια πρόσθετη επανάληψη Newton για κάθε προσαύξηση χρόνου (Goodwine, 2011). Εφόσον η επανάληψη του Newton συγκλίνει τετραγωνικά κοντά στη λύση, αυτό σημαίνει ότι πρέπει να εφαρμοσθούν τέσσερα έως πέντε επιπλέον βήματα επανάληψης για κάθε χρονικό βήμα.

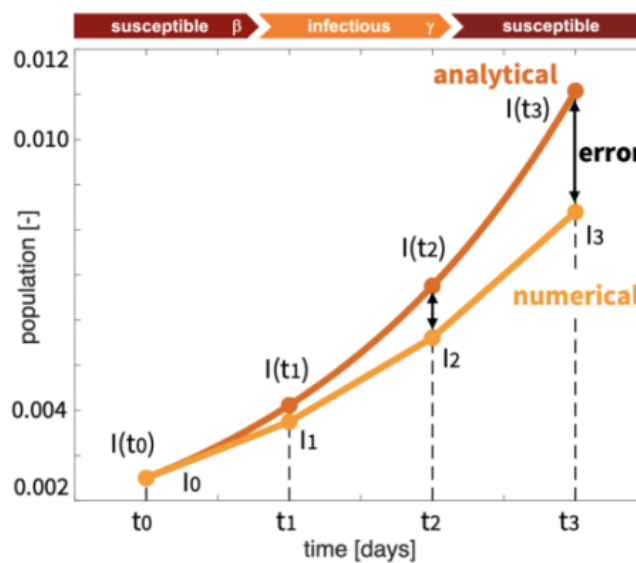
Σε γενικές γραμμές το πλεονέκτημα μιας έμμεσης ολοκλήρωσης χρόνου είναι ότι επιτρέπει μεγαλύτερα μεγέθη χρονικών βημάτων, τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να αντισταθμίσουν το κόστος των πρόσθετων επαναλήψεων Newton. Μολονότι αυτό ισχύει σαφώς για πολλές εφαρμογές μηχανικής, για τις επιδημιολογικές εφαρμογές έχει παρατηρηθεί ότι και τα δύο σχήματα τείνουν να αποτυγχάνουν περίπου στο ίδιο χρονικό μέγεθος βήματος. Από τη μία, η ρητή μέθοδος αποτυγχάνει, διότι γίνεται ασταθής. Από την άλλη, η έμμεση μέθοδος αποτυγχάνει λόγω απώλειας σύγκλισης, η οποία είναι εύκολο να εντοπιστεί παρακολουθώντας το υπόλοιπο ή τον αριθμό των επαναλήψεων Newton. Στο σημείο αυτό

αξίζει να υπογραμμιστεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί η σύγκλιση της μεθόδου Newton για μια ad hoc προσαρμογή χρόνου και απλώς να αυξηθεί ή να μειωθεί το μέγεθος του χρονικού βήματος εάν η μέθοδος Newton συγκλίνει από έναν αριθμό στόχο που έχει ορίσει ο χρήστης.

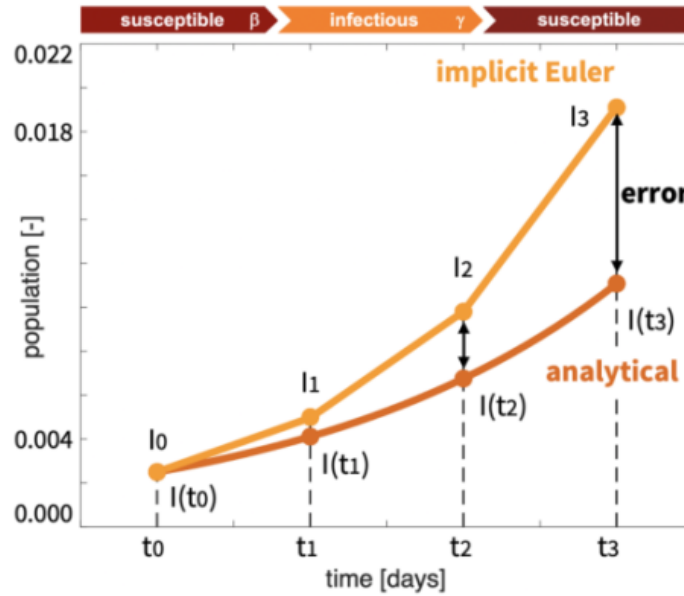
Εν ολίγοις, η επιλογή της ολοκλήρωσης χρόνου εξαρτάται από ποικίλους και διαφορετικούς παράγοντες, ενώ δεν υπάρχει ένα μόνο σχήμα που να ταιριάζει καλύτερα σε όλους τους σκοπούς. Κατά συνέπεια, είναι σημαντικό να δηλώνονται οι περιορισμοί και τα πλεονεκτήματα των διαφορετικών μεθόδων και να γνωρίζουμε πιθανά αριθμητικά σφάλματα.



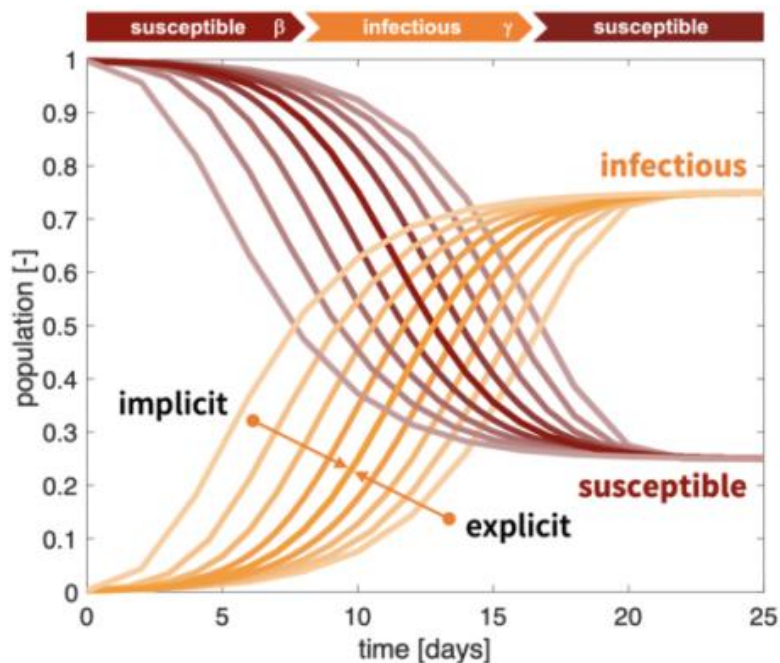
Σχήμα 4.1. Κλασικό μοντέλο SIS. Σφάλμα σε σχέση με το μέγεθος του χρονικού βήματος στη γραφική παράσταση καταγραφής (Goodwine, 2011).



Σχήμα 4.2. Κλασικό μοντέλο SIS. Ρητή προς τα εμπρός μέθοδος Euler έναντι αναλυτικής λύσης (Goodwine, 2011).



Σχήμα 4.3. Κλασικό μοντέλο SIS. Άμεση προς τα πίσω μέθοδος Euler έναντι αναλυτικής λύσης (Goodwine, 2011).



Σχήμα 4.4. Κλασικό μοντέλο SIS. Ρητή και έμμεση ολοκλήρωση χρόνου για διάφορα μεγέθη χρονικών βημάτων Δt (Goodwine, 2011).

4.6 Εισαγωγή στη μοντελοποίηση βάσει δεδομένων

Εν αντιθέσει με οποιαδήποτε άλλη πανδημία που έλαβε χώρα στην ιστορία της ανθρωπότητας, η πανδημία COVID-19 έχει δημιουργήσει έναν άνευ προηγουμένου όγκο δεδομένων, καλά τεκμηριωμένων, διαρκώς ενημερωμένων και διαθέσιμων στο ευρύ κοινό. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος της μοντελοποίησης βάσει της φυσικής και της μηχανικής μάθησης στην παροχή ποσοτικής εικόνας για τη δυναμική του COVID-19 παραμένει ένα θέμα συνεχούς συζήτησης (Holmdahl and Buckee, 2020). Μολονότι σε προηγούμενα υποκεφάλαια έχει γίνει αναφορά σε ντετερμινιστικά μοντέλα για την ανάλυση των δεδομένων περιπτώσεων του COVID-19, στο εν λόγω υποκεφάλαιο επιχειρείται η ενσωμάτωση αυτών των μοντέλων σε μια Bayesian ανάλυση. Το εγχείρημα αυτό λαμβάνει χώρα στοχεύοντας στην ποσοτικοποίηση της αβεβαιότητας αφενός των αναφερόμενων δεδομένων αφετέρου των υπολογιστικών μοντέλων (Johns Hopkins University, 2021).

Εξετάζοντας τους δημόσιους πίνακες εργαλείων COVID-19 (Peirlinck et al., 2020), καθίσταται σαφές ότι τα αναφερόμενα δεδομένα κρουσμάτων είναι εγγενώς στοχαστικά και ελλιπή, ενώ συνάμα περιέχουν συστηματική αβεβαιότητα (Oden et al., 2017). Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο δεν πρέπει απλώς να εξετάζονται τα δεδομένα, αλλά να ερμηνεύονται πάντα τα δεδομένα στο πλαίσιο των μοντέλων (Alber et al., 2019).

Στον κλάδο της Στατιστικής, τα γεγονότα δύναται να θεωρηθούν ως δεδομένα που παράγονται από μια κατανομή πιθανοτήτων με άγνωστες παραμέτρους. Το ζητούμενο είναι η εύρεση αυτών των παραμέτρων χρησιμοποιώντας ένα δείγμα δεδομένων από την πραγματική κατανομή πιθανοτήτων.

Δεδομένου ότι η πραγματική κατανομή πιθανοτήτων είναι συνήθως άγνωστη, δημιουργείται ένα μοντέλο, ώστε να προσεγγιστεί η κατανομή πιθανότητας (Oden et al., 2017). Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι οι κατανομές πιθανοτήτων δύναται να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη περιλαμβάνει τις διακριτές κατανομές πιθανοτήτων, οι οποίες χρησιμοποιούνται, όταν το σύνολο των πιθανών αποτελεσμάτων είναι διακριτό και οι πιθανότητες κωδικοποιούνται από μια συνάρτηση πιθανότητας, δηλαδή από μια διακριτή λίστα με τις πιθανότητες των αποτελεσμάτων, για παράδειγμα, όταν ρίχνουμε ένα ζάρι. Η δεύτερη περιέχει τις συνεχείς κατανομές πιθανοτήτων, οι οποίες αξιοποιούνται, όταν το σύνολο των πιθανών αποτελεσμάτων παίρνει τιμές σε συνεχές εύρος και οι πιθανότητες κωδικοποιούνται από μια συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας.

Το θεώρημα του Bayes περιγράφει την πιθανότητα ενός γεγονότος, με βάση την προηγούμενη γνώση των συνθηκών που μπορεί να σχετίζονται με το γεγονός:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}. \quad (4.9)$$

όπου $P(A|B)$ είναι η δεσμευμένη πιθανότητα, η πιθανότητα ότι το A είναι αληθές δεδομένου ότι το B είναι αληθές. Το $P(A)$ είναι η πιθανότητα ότι το A είναι αληθές. Το $P(B)$ είναι η πιθανότητα ότι το B είναι αληθές, και $P(B|A)$ είναι η πιθανότητα ότι το B είναι αληθές δεδομένου ότι το A είναι αληθές.

Το θεώρημα του Bayes μπορεί να εξαχθεί από τον κανόνα του γινομένου των πιθανοτήτων, $P(A \cap B) = P(A|B)P(B)$, ο οποίος δηλώνει ότι είναι ίση με την πιθανότητα του A δεδομένου του B επί την πιθανότητα του B . Ομοίως, $P(A \cap B) = P(B|A)P(A)$, που δηλώνει ότι ίση με την πιθανότητα του B δεδομένου του A επί την πιθανότητα του A . Συνδυάζοντας και τις δύο εξισώσεις, $P(A|B)P(B) = P(B|A)P(A)$, προκύπτει το θεώρημα Bayes. Μια σημαντική παρατήρηση του θεωρήματος του Bayes είναι ότι το $P(A|B)$ δεν είναι απαραίτητα πανομοιότυπο με το $P(B|A)$.

Το θεώρημα του Bayes είναι κεντρικό στη Μπεϋζιανή Στατιστική. Για περισσότερα από 250 χρόνια, ο τομέας των Μπεϋζιανών στατιστικών, που πήρε το όνομά του από τον Άγγλο στατιστικό Thomas Bayes, χαίρει τόσο μεγάλης εκτίμησης όσο και διαμάχης. Υπάρχουν δύο σχολές στατιστικής, η Bayesian και η κλασική (Oden, 2018). Οι στατιστικές Bayes είναι παλαιότερες από τις στατιστικές συχνοτήτων.

Προτού διατεθούν οι κατάλληλες αριθμητικές μέθοδοι, οι στατιστικές Bayes περιορίζονταν μόνο σε ένα μικρό υποσύνολο προβλημάτων για τα οποία ήταν γνωστά τα συζευγμένα προηγούμενα. Αισίως, η ανάπτυξη υπολογιστικών τεχνικών και η ανακάλυψη νέων μαθηματικών εργαλείων, επανάφεραν σε χρήση τις στατιστικές του Bayes. Πιθανώς η πιο αξιοσημείωτη από αυτές τις εξελίξεις είναι η ανάπτυξη των μεθόδων Markov Chain Monte Carlo, μιας κατηγορίας αλγορίθμων που στηρίζονται σε τυχαία δειγματοληψία από κατανομές πιθανοτήτων για την αξιολόγηση μοντέλων Bayes.

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι τεχνικές Bayes έχουν αναμφισβήτητα αποκτήσει ευρεία δημοτικότητα και χρησιμοποιούνται στις φυσικές επιστήμες, την επιστήμη των υπολογιστών και τη μηχανική. Αυτή η επιτυχία οφείλεται αφενός στη ραγδαία πρόοδο της στατιστικής και της επιστήμης δεδομένων, αφετέρου στη γέννηση ενός εντελώς νέου πεδίου, του πιθανοτικού προγραμματισμού.

Ο πιθανοτικός προγραμματισμός αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα προγραμματισμού, στο οποίο ο χρήστης καθορίζει πιθανολογικά μοντέλα, ενώ ταυτόχρονα το πρόγραμμα εξάγει αυτόματα συμπέρασμα χρησιμοποιώντας αυτά τα μοντέλα. Υπάρχουν διάφορες πιθανολογικές πλατφόρμες προγραμματισμού, οι οποίες διακρίνονται σε διεπαφές προγραμματισμού εφαρμογών χαμηλού και υψηλού επιπέδου.

Ειδικότερα, οι διεπαφές προγραμματισμού εφαρμογών χαμηλού επιπέδου παρέχουν υψηλό βαθμό ελέγχου για τον χειρισμό λειτουργιών, αλλά περιορίζονται στα βασικά χαρακτηριστικά προγραμματισμού. Από την άλλη πλευρά, ο προγραμματισμός εφαρμογών υψηλού επιπέδου,

όπως το PyMC3, παρέχει λιγότερη ευελιξία, αλλά περισσότερη λειτουργικότητα και είναι σχετικά εύχρηστο.

Συμπερασματικά, ο πιθανοτικός προγραμματισμός είναι ένα ισχυρό εργαλείο για την ευέλικτη δημιουργία Bayesian στατιστικών μοντέλων σε κώδικα υπολογιστή. Μόλις κατασκευαστούν, αλγόριθμοι, που λειτουργούν ανεξάρτητα από το μοντέλο, μπορούν να προσαρμόσουν το μοντέλο στα δεδομένα. Ο πιθανοτικός προγραμματισμός εφαρμόζεται για την απρόσκοπτη ενσωμάτωση της ευέλικτης επιλογής μοντέλων και της αυτόματης ανάλυσης συμπερασμάτων, ενώ καθιστά τη στατιστική μοντελοποίηση ευρέως προσβάσιμη, προσδίδοντας μια γρήγορη και μοναδική απεικόνιση των μεγάλων δεδομένων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Στατιστική μοντελοποίηση και εφαρμογή μαθηματικών μοντέλων για την πρόβλεψη διάδοσης λοιμωδών νοσημάτων

5.1. Εισαγωγή

Η στατιστική μοντελοποίηση και η πρόβλεψη στην επιδημιολογία παρέχουν μια μεθοδολογία για την κατανόηση του τρόπου και της υπαιτιότητας εξάπλωσης των λοιμώξεων καθώς επίσης και του τρόπου πρόληψης περιορισμού τους. Επί παραδείγματι, κατά την εμφάνιση και διασπορά μιας λοιμώδους νόσου, οι επιδημιολόγοι είναι οι επιστήμονες, οι οποίοι συλλέγουν, αναλύουν και ερμηνεύουν πληροφορίες, προκειμένου να υποδείξουν παρεμβάσεις που οδηγούν στην ανάσχεση της περαιτέρω διάδοσης.

5.2 Πρόσφατες προσπάθειες στατιστικής μοντελοποίησης για την εξάπλωση της νόσου Covid-19

Είναι γεγονός πως ολοένα και περισσότερο αυξητική είναι η τάση συσσώρευσης βιβλιογραφίας που σχετίζεται με επιδημιολογικά μοντέλα για τη νόσο Covid-19, τα οποία προτείνονται από διάφορους ερευνητές. Επί παραδείγματι, οι Hoertel et al. (2020) πρότειναν ένα τυχαίο μοντέλο μικροπροσομοίωσης για την επιδημία Covid-19 στη Γαλλία. Μέσω του εν λόγω μοντέλου κατέδειξαν τη σθεναρή επίδραση του ανταγωνισμού για μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις στις επιπτώσεις της νόσου και τη θνησιμότητά της, καθώς επίσης και το πρόβλημα στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) όσον αφορά την κατάληψη των κρεβατιών. Εν συνεχεία έγινε αναφορά σε μοντέλα με διαφορετικά κατασταλτικά μέτρα και πρότειναν την περίοδο του lockdown. Ακόμη, υπολόγισαν το R_0 ώστε το μοντέλο τους να προβλέψει το μοτίβο της εξάπλωσης της μόλυνσης και περιέγραψαν ότι το μοντέλο τους εξαρτάται από τις τρέχουσες γνώσεις και τις προϋποθέσεις, όπως στην περίπτωση όλων των εργασιών μοντελοποίησης. Επιπλέον, έδειξαν -αξιοποιώντας εμπειρικά δεδομένα- ότι το lockdown και η φυσική αποστασιοποίηση σε συνδυασμό με τη χρήση μάσκας είναι αναγκαία για την καταπολέμηση της επιδημίας και τη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας, μολονότι δεν επαρκούν, για να εμποδίσουν τις αναπόφευκτες εισαγωγές σε ΜΕΘ και ένα δεύτερο lockdown.

Οι De-Souza et al. (2020) ανέφεραν και εντόπισαν επιδημιολογικά, δημογραφικά και κλινικά αποτελέσματα κρουσμάτων Covid-19 κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών της

πανδημίας. Κατέληξαν μέσω του μοντέλου τους στο συμπέρασμα ότι η τιμή του R_0 ήταν 3.1 με το 95% Bayesian διάστημα εμπιστοσύνης. Απέδειξαν, επίσης, ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του υποπληθυσμού υψηλότερου κατά κεφαλήν εισοδήματος και της διάγνωσης του Covid-19, ενώ σοβαρές περιπτώσεις οξείας αναπνευστικής λοίμωξης με άγνωστη αιτιολογία συσχετίστηκαν με υποπληθυσμό που είχε χαμηλότερο κατά κεφαλήν εισόδημα στη Βραζιλία.

Οι Gaglione et al. (2020) εργάστηκαν σε ένα επιδημιολογικό μοντέλο για την εκτίμηση των παραμέτρων μόλυνσης και ανάρρωσης και για την παρακολούθηση και πρόβλεψη του επιδημιολογικού γραφήματος με εύλογη ακρίβεια που εφαρμόζεται σε πραγματικά δεδομένα από την περιοχή της Λομβαρδίας στην Ιταλία και από τις ΗΠΑ. Έκαναν επίσης Bayesian διαδοχική εκτίμηση των υπό εξέταση παραμέτρων με συγκεκριμένη προηγούμενη κατανομή. Έδειξαν, τέλος, πρόβλεψη της εξάπλωσης της πανδημίας από το δυναμικό τους μοντέλο και το μοντέλο παρατήρησης μαζί με τον βασικό αριθμό αναπαραγωγής R_0 .

Οι Lavezzo et al. (2020) υπέθεσαν ότι οι προσυμπτωματικές, οι συμπτωματικές και οι ασυμπτωματικές λοιμώξεις μεταδίδουν τον ιό. Υπολόγισαν την τιμή του R_0 για το μοντέλο τους και πραγματοποίησαν επίσης το Mann-Whitney U-test, ένα μη παραμετρικό τεστ για να ελέγξουν την ισότητα δύο ανεξάρτητων μέσων του πρώτου και του δεύτερου πληθυσμού έρευνας.

Οι Flaxman et al. (2020) μελέτησαν τον αντίκτυπο των κύριων παρεμβάσεων σε 11 ευρωπαϊκές χώρες από την έναρξη των επιδημιών Covid-19 τον Φεβρουάριο του 2020 έως τις 4 Μαΐου 2020, όταν επρόκειτο να ξεκινήσει η άρση των περιορισμών. Τα μειονεκτήματα του μοντέλου τους, από τους δεδομένους θανάτους έως την εκτίμηση της μετάδοσης που έλαβε χώρα πολλές εβδομάδες νωρίτερα, επιτρέπουν την αναγνώριση της χρονικής καθυστέρησης μεταξύ μόλυνσης και θανάτου.

Αξιοποίησαν δειγματοληπτικά δεδομένα μεταξύ των χωρών, με ατομικές και κοινές επιπτώσεις στον χρονικά μεταβαλλόμενο αριθμό αναπαραγωγής (R_t). Το μοντέλο τους χρησιμοποιεί σταθερές εκτιμήσεις ορισμένων επιδημιολογικών παραμέτρων, όπως το ποσοστό θνησιμότητας λόγω μόλυνσης, μη συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής ή της υποεθνικής διακύμανσης και θεωρεί ότι οι αλλαγές στο R_t έχουν γρήγορη ανταπόκριση στις παρεμβάσεις παρά αργές αλλαγές στη συμπεριφορά. Εκτίμησαν ότι για όλες τις χώρες της μελέτης οι τρέχουσες παρεμβάσεις επαρκούν για να οδηγήσουν το R_t κάτω από το 1 δηλαδή πιθανότητα $R_t < 1$ να είναι >99% και με αυτόν τον τρόπο να ελέγξουν την επιδημία. Οι Malavika et al. (2020) χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο ανάπτυξης για βραχυπρόθεσμες προβλέψεις. Μοντέλα SIR βοήθησαν στην πρόβλεψη του βέλτιστου αριθμού ενεργών περιπτώσεων και του χρόνου αιχμής για την αξιολόγηση της επίδρασης του lock-down και άλλων παρεμβάσεων.

Οι Banerjee et al. (2020) παρουσίασαν τα δεδομένα κοόρτης με βάση τον πληθυσμό για τα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας περίθαλψης από την Αγγλία. Κατέδειξαν τον επιπολασμό των υποκείμενων παθήσεων που ορίζονται από τις κατευθυντήριες

οδηγίες για τη Δημόσια Υγεία της Αγγλίας σε άτομα ηλικίας 30 ετών και άνω που έχουν εγγραφεί σε ιατρείο μεταξύ 1997 και 2017, χρησιμοποιώντας έγκυρους και ελεύθερα διαθέσιμους φαινοτύπους για κάθε κατάσταση. Τέλος, υπολόγισαν τη θνησιμότητα ενός έτους σε κάθε περίπτωση, μέσω απλών μοντέλων και τους θανάτους που σχετίζονται με τον Covid-19, θεωρώντας τους κινδύνους της πανδημίας αυτής. Δημιούργησαν επίσης μια μέθοδο για την εκτίμηση του αριθμού θανάτων. Αρκετές άλλες ειδικές προβλέψεις για την Ινδία καθημερινά και ο αθροιστικός αριθμός κρουσμάτων λοιμώξεων από Covid-19 έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα χρησιμοποιώντας μοντελοποίηση. Ομοίως, οι Rai et al. (2021) έχουν περιγράψει τον αντίκτυπο των διαφημίσεων στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης στη δυναμική μετάδοσης της πανδημίας Covid-19 στην Ινδία.

5.3 Εφαρμογή SIR Μοντέλου

Το μοντέλο SIR της εξάπλωσης της νόσου μέσω ενός πληθυσμού μπορεί να διερευνηθεί για διαφορετικές τιμές σημαντικών χαρακτηριστικών της νόσου, όπως ο αριθμός επαφών και η διάρκεια της νόσου. Το ποσοστό του πληθυσμού που είναι ευαίσθητο στη μόλυνση (μπλε γραμμή) και του ενεργά μολυσμένου (κόκκινη γραμμή) εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εξάπλωσης μιας ασθένειας στον πληθυσμό (Σχήμα 5.1). Στο αρχικά μολυσμένο κλάσμα του πληθυσμού και το αρχικό κλάσμα που είναι άνοσο μπορούν να δίνονται διάφορες τιμές για να δούμε την επίδραση στη δυναμική της νόσου στον πληθυσμό.

Αυτός ο αλγόριθμος αναπτύχθηκε στην ιατρική μικροβιολογία όπου υπάρχει ανάγκη να συζητηθούν βασικές επιδημιολογικές αρχές. Σε αυτήν την ενότητα, θα διερευνήσουμε μερικούς από τους τρόπους με τους οποίους το Mathematica μπορεί να χρησιμοποιηθεί επωφελώς για να κάνει τις πληροφορίες πιο κατανοητές μέσω της οπτικοποίησής τους (Goel, Maitra and Montroll, 1971).

Όπως πολλές διαδικασίες που σχετίζονται με ζωντανούς οργανισμούς, η εξάπλωση μιας ασθένειας που προκαλείται από έναν μικροοργανισμό μέσω ενός πληθυσμού μπορεί να μοντελοποιηθεί μαθηματικά χρησιμοποιώντας διαφορικές εξισώσεις. Αν και έχουν αναπτυχθεί πολλά μοντέλα ποικίλης πολυπλοκότητας για να περιγράψουν τη δυναμική της εξάπλωσης της νόσου σε έναν πληθυσμό, το μοντέλο SIR που παρουσιάζεται εδώ συνδυάζει τη σχετική απλότητα με την αποτελεσματική μοντελοποίηση ασθενειών που μεταδίδονται από άτομο σε άτομο και είναι συνήθη στους μαθητές, όπως π.χ. ιλαρά, ευλογιά και γρίπη.

Στο μοντέλο SIR, τα μέλη ενός πληθυσμού κατηγοριοποιούνται σε μία από τις τρεις ομάδες. Εκείνους που είναι επιρρεπείς στη μόλυνση, εκείνους που έχουν μολυνθεί και είναι σε θέση να μεταδώσουν τη νόσο σε ευπαθή άτομα και εκείνους που έχουν αναρρώσει από τη νόσο και έχουν ανοσία σε επακόλουθη επαναμόλυνση. Η κίνηση των ατόμων είναι μονόδρομη, $S \rightarrow I \rightarrow R$, και οι δύο θεμελιώδεις παράμετροι του μοντέλου, α (ο ημερήσιος ρυθμός μόλυνσης) και β (ο ρυθμός ανάκτησης), λειτουργούν ως σταθερές ρυθμού που ελέγχουν πόσο γρήγορα τα μέλη

προχωρούν στις ομάδες I και R , αντίστοιχα (Goel, Maitra and Montroll, 1971). Η ποσότητα $\gamma = \frac{\alpha}{\beta}$ χρησιμοποιείται συχνά και αναφέρεται ως αριθμός επαφών. Το μοντέλο SIR περιγράφεται από τις διαφορικές εξισώσεις:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\alpha SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha SI - \beta I = (\alpha S - \beta)I.\end{aligned}$$

Το S και I αναφέρονται στο κλάσμα του πληθυσμού στις ευπαθείς και μολυσμένες ομάδες, αντίστοιχα. Όταν καθορίζονται οι αρχικές συνθήκες για αυτές τις ομάδες, η αλλαγή στο μέγεθος αυτών των ομάδων μπορεί να απεικονιστεί σε γραφική παράσταση ως προς το χρόνο.

Για ανθρώπους με δεξιότητες σε επίπεδο μαθηματικού λογισμού, η προσεκτική εξέταση αυτών των εξισώσεων θα αποκαλύψει ιδέες για τη δυναμική της νόσου σε έναν πληθυσμό. Για παράδειγμα, εάν το κλάσμα του πληθυσμού στη μολυσμένη ομάδα αυξάνεται αρχικά (δηλαδή, $\frac{dI}{dt} > 0$ σε $t = 0$), έχει ξεκινήσει μια επιδημία. Η μετάβαση μεταξύ μιας επιδημικής και μιας μη επιδημικής εξάπλωσης μιας ασθένειας συμβαίνει επομένως όταν $\frac{dI}{dt} = 0$, και η εξέταση της δεύτερης εξίσωσης παραπάνω θα αποκαλύψει γρήγορα ότι αυτό το σημείο μετάβασης προκύπτει όταν $S_0 = \frac{\beta}{\alpha}$. Ομοίως, το μέγιστο μιας επιδημίας εμφανίζεται όταν $S = \frac{\beta}{\alpha}$ και ο ρυθμός μεταβολής της μολυσμένης ομάδας σταματά να αυξάνεται και αρχίζει να μειώνεται (Dimitrov and Kojouharov, 2005).

Για τη χρήση αυτού του αλγορίθμου απαιτείται μια προσέγγιση που εστιάζει στις πρακτικές πτυχές της εξάπλωσης της νόσου. Για παράδειγμα, η εισαγωγή του αριθμού επαφών γ , ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά που καθορίζουν τη δυναμική εξάπλωσης μιας συγκεκριμένης ασθένειας είναι πολύ πιο χρήσιμη από τη συζήτηση των παραμέτρων του μοντέλου. Ο αριθμός επαφών έχει επίσης μια εύκολα κατανοητή ερμηνεία του "πραγματικού κόσμου". Είναι ο μέσος αριθμός των ευπαθών μελών του πληθυσμού στα οποία ένα μολυσμένο άτομο μεταδίδει τη νόσο, ενώ το άτομο αυτό βρίσκεται στην μολυσμένη ομάδα. Το αν θα προκύψει επιδημία κάτω από ορισμένες αρχικές συνθήκες μπορεί τώρα να συζητηθεί ως προς τον αριθμό επαφών, και μπορεί εύλογα να αναμένεται από τους χρήστες να προσδιορίσουν εμπειρικά ότι η μετάβαση μεταξύ επιδημικών και μη επιδημικών καταστάσεων συμβαίνει όταν το αρχικό κλάσμα του πληθυσμού στην ευπαθή ομάδα ισούται με το αντίστροφο του αριθμού επαφών (Εικόνα 5.1.). Το ποσοστό ανάρρωσης, β , μπορεί επίσης να εισαχθεί έμμεσα ως $\frac{1}{\beta}$ (Hsu, Hubbell and Waltman, 1977, 1978).

Η δυναμική φύση του φαινομένου των επιδημιών διευκολύνει επίσης τις συζητήσεις για την επίδραση διαφορετικών παραμέτρων στη φύση της εξάπλωσης της νόσου σε έναν πληθυσμό χωρίς απαραίτητα να καταφεύγουμε στις εξισώσεις που διέπουν το μοντέλο. Ειδικότερα, η

σημασία του αριθμού επαφών (Εικόνα 5.2. και Εικόνα 5.3.) και η επίδραση της τεχνητής μετακίνησης των μελών του πληθυσμού απευθείας από την ευπαθή ομάδα στην ομάδα που έχει ανακτηθεί (και επομένως ανοσία) μέσω ανοσοποιήσεων μπορεί εύκολα να διερευνηθεί με χειρισμό των κατάλληλων παραμέτρων.

```

maxT = 150;
seqn[α_] := (s'[t] == -α s[t] i[t]);
ieqn[α_, β_] := (i'[t] == (α s[t] - β) i[t]);

Manipulate[
Module[{soln},
immune = Clip[immune, {0, 0.9}]; hint = Clip[hint, {1, maxT}];
vint = Clip[vint, {0.05, 1}];
hpos = Clip[hpos, {0, maxT - hint}];
vpos = Clip[vpos, {0, 1 - vint}];
If[(immune + infect) > 1.0, infect = 1.0 - immune];
soln = NDSolve[{seqn[#*γ], ieqn[#*γ, #],
s[0] == 1.0 - immune - infect, i[0] == infect}, {s, i}, {t, 0,
maxT}] &[1/Duration]; (* β=1/Duration; α=β*γ=(1/Duration)*γ *)

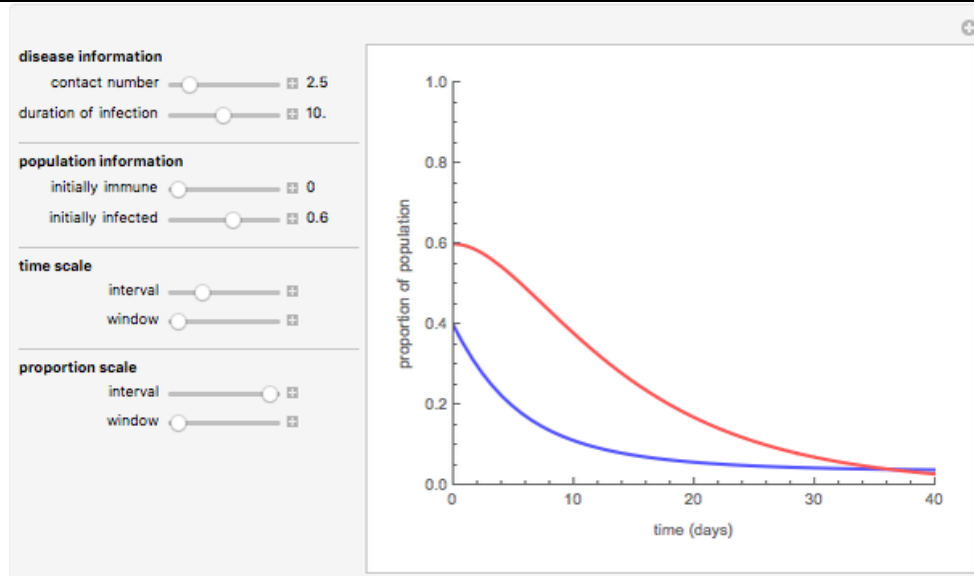
Plot[{s[t] /. soln[[1, 1]], i[t] /. soln[[1, 2]]}, {t, hpos,
hpos + hint}
, AxesOrigin -> {hpos, vpos},
PlotRange -> {{hpos, hpos + hint}, {vpos, vpos + vint}},
PlotStyle -> {{Lighter[Blue], Thickness[0.007]}, {Lighter[Red],
Thickness[0.007]}}, AspectRatio -> Full,
ImageSize -> {350, 300}, ImagePadding -> {{40, 10}, {40, 10}},
FrameLabel -> {"time (days)", "proportion of population"},
Frame -> {{True, False}, {True, False}}
]
]
(* manipulation controls *)
, Style["disease information", Bold]
, {{γ, 5, "contact number"}, 0, 20, 0.05, ImageSize -> Tiny,
Appearance -> "Labeled"}
, {{Duration, 10, "duration of infection"}, 0.5, 20, 0.5,
ImageSize -> Tiny, Appearance -> "Labeled"}
, Delimiter
, Style["population information", Bold]
, {{immune, 0, "initially immune"}, 0, 0.9, 0.01, ImageSize -> Tiny,
Appearance -> "Labeled"}
, {{infect, 0.01, "initially infected"}, 0, 1 - immune, 0.01,
ImageSize -> Tiny, Appearance -> "Labeled"}
, Delimiter
, Style["time scale", Bold]
, {{hint, maxT, "interval"}, 1, maxT, 0.1, ImageSize -> Tiny}

```

```

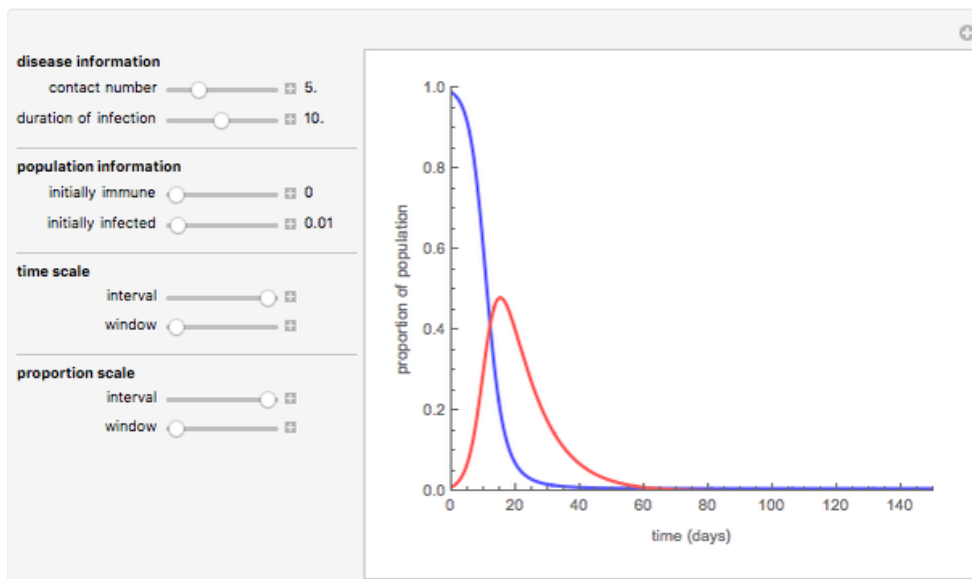
, {{hpos, 0, "window"}, 0, maxT - hint, 0.1, ImageSize -> Tiny}
, Delimiter
, Style["proportion scale", Bold]
, {{vint, 1, "interval"}, 0.05, 1, 0.01, ImageSize -> Tiny}
, {{vpos, 0, "window"}, 0, 1 - vint, 0.01, ImageSize -> Tiny}
, ControlPlacement -> Left, SaveDefinitions -> True,
TrackedSymbols -> Manipulate,
AutorunSequencing -> {1, 2, 3, 4, 5, 7}

```



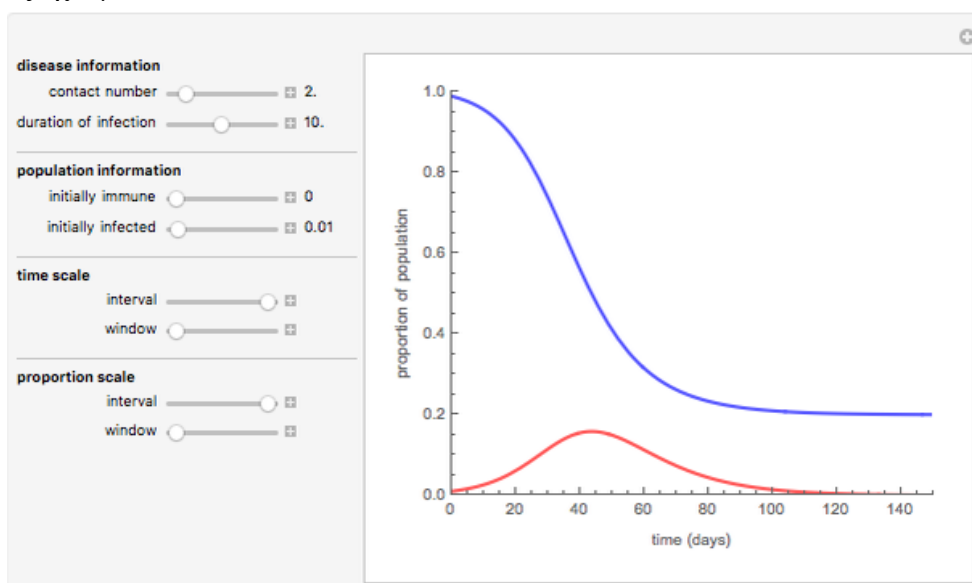
Εικόνα 5.1. Ο αρχικός μολυσμένος πληθυσμός είναι 60%, ο αριθμός επαφών 2.5 και η διάρκεια της νόσου 10 μέρες μας (περισσότερες λεπτομέρειες για τον παρόν κώδικα και τις εικόνες μπορεί να δει κανείς στο <https://mathematica.stackexchange.com/questions/174743/coupled-differential-equations-manipulate-many-parameters>).

Σε αυτήν την περίπτωση λόγω του υψηλού ποσοστού των νοσούντων στην αρχή της μέτρησης βλέπουμε ότι εξαπλώνεται η νόσος στον περισσότερο πληθυσμό αλλά με μειούμενο ρυθμό λόγω του χαμηλού αριθμού επικοινωνίας.



Εικόνα 5.2. Ο αρχικός μολυσμένος πληθυσμός είναι 1%, ο αριθμός επαφών 5 και η προσπιτή διάρκεια της νόσου 10 μέρες.

Στην περίπτωση της Εικόνας 5.2, λόγω του υψηλού αριθμού επαφών και παρόλο που το ποσοστό των νοσούντων στην αρχή είναι μικρό, η νόσος εξαπλώνεται σε όλον τον πληθυσμό με αυξανόμενο ρυθμό τις πρώτες 20 μέρες και με μειούμενο τις επόμενες 40, όπου όλος ο πληθυσμός έχει μολυνθεί.



Εικόνα 5.3. Ο αρχικός μολυσμένος πληθυσμός είναι 1%, ο αριθμός επαφών 2 και η προσπιτή διάρκεια της νόσου 10 μέρες.

Στην περίπτωση της Εικόνας 5.3, λόγω του χαμηλού αριθμού επαφών και του χαμηλού ποσοστού των νοσούντων στην αρχή, η νόσος εξαπλώνεται σε ένα μέρος του πληθυσμού με αυξανόμενο ρυθμό τις πρώτες 45 μέρες και με μειούμενο τις επόμενες 60, όπου τότε σταματά τελείως η εξάπλωσή της.

5.4 Το σύστημα θηρευτής – θήραμα (predator-prey)

Αυτή η ενότητα μελετά μερικές μη γραμμικές συνήθεις διαφορικές εξισώσεις πρώτης τάξης που περιγράφουν τη χρονική εξέλιξη (ή την «κίνηση») των βασικότερων οικολογικών συστημάτων. Έχει πραγματοποιηθεί μια εφαρμογή στο σύστημα Lotka-Volterra μεταξύ αρπακτικών και θηραμάτων, το οποίο περιγράφεται με μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις. Ορισμένα φυσικά φαινόμενα απαιτούν περισσότερες από μία διαφορικές εξισώσεις για να μοντελοποιήσουν μια συγκεκριμένη κατάσταση. Θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων για να μοντελοποιήσουμε δύο αλληλεπιδρώντα είδη, όπως μεταξύ ενός ιού και του ξενιστή του. Για παράδειγμα, μπορούμε να μοντελοποιήσουμε τον τρόπο που ο πληθυσμός του καναδικού λύγκα (*Lynx Canadensis*) αλληλεπιδρά με τον πληθυσμό του λαγού (*Lepus americanus*) (Dimitrov and Kojouharov, 2005; Bayliss Nepomnyashchy and Volpert, 2019).

Είναι γνωστά πολλά ιστορικά δεδομένα για τους πληθυσμούς του λύγκα και του λαγού από την εταιρεία Hudson Bay Company. Αυτή η μεγάλη καναδική εταιρεία, η οποία κατέχει και λειτουργεί μεγάλο αριθμό καταστημάτων στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένων των Galeria Kaufhof, Hudson's Bay, Home Outfitters, Lord & Taylor και Saks Fifth Avenue, ιδρύθηκε αρχικά το 1670 ως εμπορία γούνας. Η Hudson Bay Company διατήρησε ακριβή αρχεία σχετικά με τον αριθμό των δερμάτων λύγκα που αγοράστηκαν από κυνηγούς από το 1821 έως το 1940 (Hsu, Hubbell and Waltman, 1977, 1978). Η εταιρεία παρατήρησε ότι ο αριθμός των δερμάτων διέφερε από χρόνο σε χρόνο και ότι ο αριθμός των δερμάτων λύγκα έφτανε στο μέγιστο κάθε δέκα χρόνια. Ο δεκαετής κύκλος για τον λύγκα μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητός χρησιμοποιώντας ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων. Το κύριο θήραμα για τον καναδικό λύγκα είναι ο λαγός. Θα συμβολίσουμε τον πληθυσμό των λαγών με $H(t)$ και τον πληθυσμό του λύγκα με $L(t)$, όπου t είναι ο χρόνος που μετράται σε χρόνια. Θα κάνουμε τις ακόλουθες υποθέσεις για το μοντέλο θηρευτή-θηράματος μας.

Εάν δεν υπάρχει λύγκας, θα υποθέσουμε ότι οι λαγοί αναπαράγονται με ρυθμό ανάλογο με τον πληθυσμό τους και δεν επηρεάζονται από τον υπερπληθυσμό, οπότε ο πληθυσμός του λαγού θα αυξηθεί εκθετικά:

$$\frac{dH}{dt} = aH,$$

με την παράμετρο a σταθερά.

Δεδομένου ότι ο λύγκας κυνηγά τους λαγούς, μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι ο ρυθμός με τον οποίο οι λαγοί καταναλώνονται από τον λύγκα είναι ανάλογος με τον ρυθμό με τον οποίο

αλληλεπιδρούν οι λαγοί και ο λύγκας. Έτσι, η εξίσωση που προβλέπει το ρυθμό μεταβολής του πληθυσμού του λαγού γίνεται:

$$\frac{dH}{dt} = aH - bHL,$$

με τις παραμέτρους a και b σταθερές. Θεωρούμε το γινόμενο HL ως τον αριθμό των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του λύγκα και των πληθυσμών του λαγού.

Εάν δεν υπάρχει τροφή, ο πληθυσμός του λύγκα θα μειωθεί με ρυθμό ανάλογο με τον εαυτό του:

$$\frac{dL}{dt} = -\delta L,$$

με την παράμετρο δ σταθερά.

Ο λύγκας λαμβάνει οφέλη από τον πληθυσμό του λαγού. Ο ρυθμός με τον οποίο γεννιούνται οι λύγκας είναι ανάλογος με τον αριθμό των λαγών που τρώγονται, και αυτός είναι ανάλογος με τον ρυθμό με τον οποίο αλληλεπιδρούν οι λαγοί και ο λύγκας. Κατά συνέπεια, ο ρυθμός αύξησης του πληθυσμού του λύγκα μπορεί να περιγραφεί ως εξής:

$$\frac{dL}{dt} = cHL - \delta L,$$

με τις παραμέτρους δ και c σταθερές.

Τώρα έχουμε ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν τον τρόπο αλληλεπίδρασης των δύο πληθυσμών:

$$\frac{dH}{dt} = aH - bHL, \quad \frac{dL}{dt} = cHL - \delta L.$$

Με βάση τις τελευταίες αυτές εξισώσεις, γενικότερα το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που χρησιμοποιείται για τη μοντελοποίηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ αρπακτικών και θηραμάτων:

$$\frac{dx}{dt} = x(a - \alpha y), \quad \frac{dy}{dt} = y(-\delta + bx),$$

αναφέρεται συνήθως ως μοντέλο *Lotka-Volterra* (Goel, Maitra and Montroll, 1971). Εδώ, x είναι ο αριθμός των θηραμάτων (για παράδειγμα, κουνέλια), y είναι ο αριθμός ορισμένων αρπακτικών (για παράδειγμα, αλεπούδων). Τα $\frac{dx}{dt}$ και $\frac{dy}{dt}$ αντιπροσωπεύουν τους στιγμιαίους

ρυθμούς ανάπτυξης των δύο πληθυσμών. Το t αντιπροσωπεύει το χρόνο. Τα a , α , δ και b είναι θετικές πραγματικές παράμετροι, που περιγράφουν την αλληλεπίδραση των δύο ειδών (Seo and Wolkowicz, 2018).

Το σύστημα εξισώσεων Lotka-Volterra είναι ένα παράδειγμα ενός μοντέλου Kolmogorov, το οποίο είναι ένα γενικότερο πλαίσιο που μπορεί να μοντελοποιήσει τη δυναμική των οικολογικών συστημάτων με αλληλεπιδράσεις αρπακτικών-θηραμάτων, ανταγωνισμό, ασθένεια και αμοιβαιότητα. Οι εξισώσεις που μοντελοποιούν τον αγώνα για την ύπαρξη δύο ειδών (θηράματος και αρπακτικών) φέρουν το όνομα δύο επιστημόνων: Lotka (1880-1949) και Volterra (1860-1940). Έζησαν σε διαφορετικές χώρες, είχαν ξεχωριστές επαγγελματικές και τροχιές, αλλά τους συνδέει το ενδιαφέρον και τα αποτελέσματά τους στη μαθηματική μοντελοποίηση (Molla, Rahman and Sarwardi, 2018).

Το μοντέλο μεταξύ αρπακτικού και θηράματος προτάθηκε αρχικά από τον Alfred J. Lotka στη θεωρία των αυτοκαταλυτικών χημικών αντιδράσεων το 1910. Ο Lotka γεννήθηκε στο Lemberg της Αυστροουγγαρίας, αλλά οι γονείς του μετανάστευσαν στις ΗΠΑ. Το 1925, χρησιμοποίησε τις εξισώσεις για να αναλύσει τις αλληλεπιδράσεις αρπακτικών-θηραμάτων. Ο Lotka δημοσίευσε σχεδόν εκατό άρθρα για διάφορα θέματα στη χημεία, τη φυσική, την επιδημιολογία ή τη βιολογία, από τα οποία περίπου τα μισά ήταν αφιερωμένα σε πληθυσμιακά ζητήματα. Έγραψε επίσης έξι βιβλία.

Το ίδιο σύνολο εξισώσεων δημοσιεύτηκε το 1926 από τον Vito Volterra, έναν μαθηματικό και φυσικό, ο οποίος είχε αρχίσει να ενδιαφέρεται για τη μαθηματική βιολογία λόγω της επίδρασης του θαλάσσιου βιολόγου Umberto D'Ancona (1896-1964). Ο Vito Volterra γεννήθηκε στην Ανκόνα, τότε μέρος των Παπικών Πολιτειών, σε μια πολύ φτωχή εβραϊκή οικογένεια. Φοίτησε στο Πανεπιστήμιο της Πίζας, όπου έγινε καθηγητής της μηχανικής το 1883. Το πιο διάσημο έργο του έγινε στις ολοκληρωτικές εξισώσεις. Το 1892 έγινε καθηγητής μηχανικής στο Πανεπιστήμιο του Τορίνο και στη συνέχεια, το 1900, καθηγητής μαθηματικής φυσικής στο Πανεπιστήμιο της Ρώμης La Sapienza. Η κόρη του Λουίζα παντρεύτηκε τον Umberto D'Ancona (Ruan, Tan and Zhang, 2011).

Το σύστημα εξισώσεων αρπακτικών-θηραμάτων επεκτάθηκε αργότερα από πολλούς ερευνητές, όπως από τον C.S. Holling, από τους Arditi-Ginzburg, από τους Rosenzweig-McArthur και άλλους (Rosenzweig and MacArthur, 1963; Batiha, 2007). Τα κρίσιμα σημεία του συστήματος εξισώσεων Lotka-Volterra είναι οι λύσεις των αλγεβρικών εξισώσεων:

$$x(a - \alpha y) = 0, \quad y(-\delta + bx) = 0,$$

δηλαδή $(0,0)$ και $\left(\frac{\delta}{b}, \frac{a}{\alpha}\right)$. Στη συνέχεια προσπαθούμε να εξετάσουμε την τοπική συμπεριφορά των λύσεων κοντά σε κάθε κρίσιμο σημείο χρησιμοποιώντας την προσέγγιση

γραμμικοποίησης. Παραβλέποντας τους μη γραμμικούς όρους, παίρνουμε το αντίστοιχο γραμμικό σύστημα κοντά στην αρχή:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} a & 0 \\ 0 & -\delta \end{bmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}.$$

Οι ιδιοτιμές αυτού του συστήματος εξισώσεων είναι $\lambda_1 = a > 0$ και $\lambda_2 = -\delta < 0$. Άρα η αρχή είναι ένα σαγματικό σημείο. Σε ένα άλλο κρίσιμο σημείο, η γραμμικοποίηση δίδει:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x - \frac{\delta}{b} \\ y - \frac{a}{\alpha} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{\alpha\delta}{b} \\ \frac{ab}{\alpha} & 0 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} x - \frac{\delta}{b} \\ y - \frac{a}{\alpha} \end{pmatrix}.$$

Οι ιδιοτιμές του παραπάνω συστήματος εξισώσεων είναι οι μιγαδικοί συζυγείς:

$$\lambda = \pm i\sqrt{a\delta}.$$

Επομένως, το σύστημα εξίσωσης Lotka-Volterra δεν έχει σημείο ισορροπίας το $(\frac{\delta}{b}, \frac{a}{\alpha})$ και η γραμμικοποίηση είναι ασαφής (Olek, 1994). Πρέπει λοιπόν να βρούμε μια άλλη προσέγγιση. Δεν είναι δύσκολο να επαληθευτεί ότι η σχέση:

$$E = bx + \alpha y - \delta \ln x - a \ln y + \text{σταθερά},$$

είναι μια συνάρτηση Lyapunov για το μοντέλο αρπακτικών-θηραμάτων. Πράγματι, η παράγωγός του σε σχέση με τη διαφορική εξίσωση είναι:

$$\frac{dE}{dt} = b \frac{dx}{dt} + \alpha \frac{dy}{dt} - \frac{\delta}{x} \frac{dx}{dt} - \frac{a}{y} \frac{dy}{dt} = (a - \alpha y)(bx - \delta) + (-\delta + bx)(-a + \alpha y) \equiv 0.$$

Επομένως, το σημείο $(\frac{\delta}{b}, \frac{a}{\alpha})$ είναι ένα σταθερό κρίσιμο σημείο. Μπορούμε να προσπαθήσουμε να βρούμε τη γενική λύση του συστήματος εξισώσεων Lotka-Volterra (Scarpello and Ritelli, 2003). Από τις δύο εξισώσεις έχουμε:

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = a - \alpha y, \quad \frac{1}{y} \frac{dy}{dt} = -\delta + bx.$$

Πολλαπλασιάζοντας την πρώτη σχέση με $(-\delta + bx)$ και τη δεύτερη με $(a - \alpha y)$, παίρνουμε:

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} (-\delta + bx) = (a - \alpha y)(-\delta + bx) = \frac{1}{y} \frac{dy}{dt} (a - \alpha y).$$

Διαχωρίζοντας τις μεταβλητές προκύπτει:

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} (-\delta + bx) = \frac{1}{y} \frac{dy}{dt} (a - \alpha y),$$

που κατά την ολοκλήρωση αποδίδει το ολοκλήρωμα ενέργειας.

5.5 Mathematica και το σύστημα εξισώσεων Lotka-Volterra

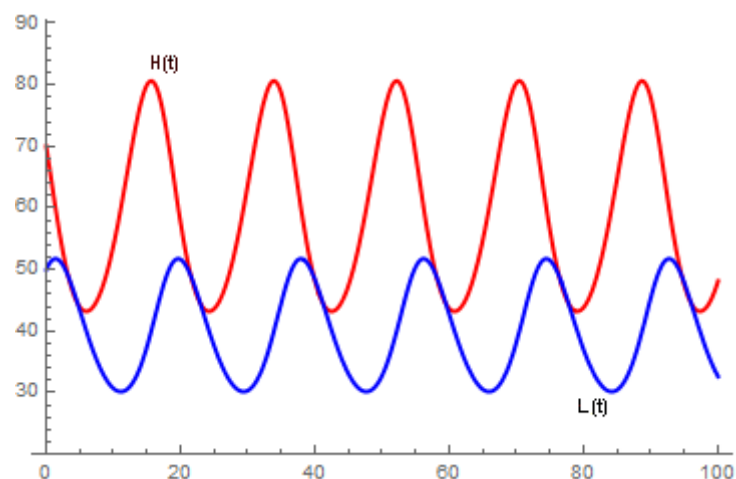
Έχουμε τον ακόλουθο κώδικα για το σύστημα εξισώσεων Lotka-Volterra:

$$\frac{dH}{dt} = 0.4H - 0.01HL, \quad \frac{dL}{dt} = 0.005HL - 0.3L,$$

με: $H(0) = 70$ και $L(0) = 50$.

```
s = NDSolve[{H'[t] == 0.4*H[t] - 0.01*H[t]*L[t],
L'[t] == -0.3*L[t] + 0.005*H[t]*L[t], H[0] == 70, L[0] == 50}, {H, L}, {t, 0, 100}]
a = Plot[Evaluate[H[t] /. s], {t, 0, 100}, PlotStyle -> {Thick, Red},
PlotRange -> {20, 85}, PlotLabels -> Placed[{"H(t)"}, Above], PlotLegends ->
{"H(t)"}]
b = Plot[Evaluate[L[t] /. s], {t, 0, 100}, PlotStyle -> {Thick, Blue},
PlotRange -> {20, 80}, PlotLabels -> Placed[{"L(t)"}, Below], PlotLegends ->
{"L(t)"}]
Show[{a, b}, PlotRange -> {20, 85}]
```

Λαμβάνουμε την ακόλουθη γραφική παράσταση για τους πληθυσμούς ενός θηρευτή και ενός θηράματος:



Σχήμα 5.1. Γραφική παράσταση για το σύστημα Lotka-Volterra μεταξύ αρπακτικών και θηραμάτων (περισσότερες λεπτομέρειες για το παρόν και τα επόμενα σχήματα μπορεί να δει κανείς στο <https://mathematica.stackexchange.com/questions/74214/the-lotka-volterra-predator-prey-model>).

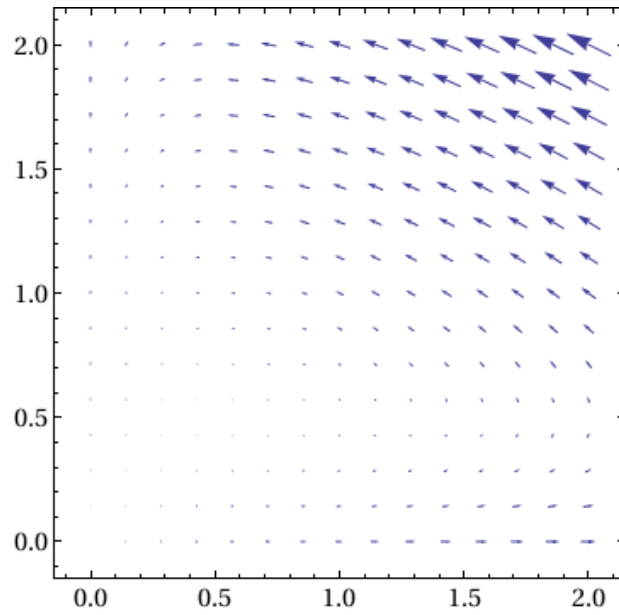
Παρατηρούμε ότι ο πληθυσμός των θηραμάτων, H , αρχίζει να αυξάνεται και φτάνει σε μια κορυφή μετά τον πληθυσμό του αρπακτικού. Καθώς ο πληθυσμός των θηραμάτων μειώνεται, ο πληθυσμός των αρπακτικών μειώνεται επίσης. Μόλις ο πληθυσμός των αρπακτικών ελαττώνεται, ο πληθυσμός των θηραμάτων έχει την ευκαιρία να ανακάμψει ώστε ο κύκλος να ξεκινήσει ξανά. Το Σχήμα 5.2 δείχνει το διανυσματικό πεδίο του συστήματός μας. Οι μεταβλητές που περιγράφουν τοπική μετατόπιση, όπως τα πεδία ανέμου, μπορούν να αναπαρασταθούν πολύ αποτελεσματικά με το διανυσματικό πεδίο, σχεδιάζοντας διανύσματα σε ένα κανονικό πλέγμα, σχεδιάζοντας μια επιλογή από απλές γραμμές ή χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό χρωμάτων κλίσης για να απεικονίσουμε πυκνότητες διανυσμάτων και βελτιστοποίησης.

```
f[x_, y_] = {x - 2 x y, -.5 y + x y};
Print["X' = ", MatrixForm[f[x, y]]

Print["x' = ", f[x, y][[1]], ", y' = ", f[x, y][[2]]

Show[VectorPlot[f[x, y], {x, 0, 2}, {y, 0, 2}], Frame -> True,
BaseStyle -> {FontFamily -> "Times", FontSize -> 14}]
```

Λαμβάνουμε την ακόλουθη γραφική παράσταση:

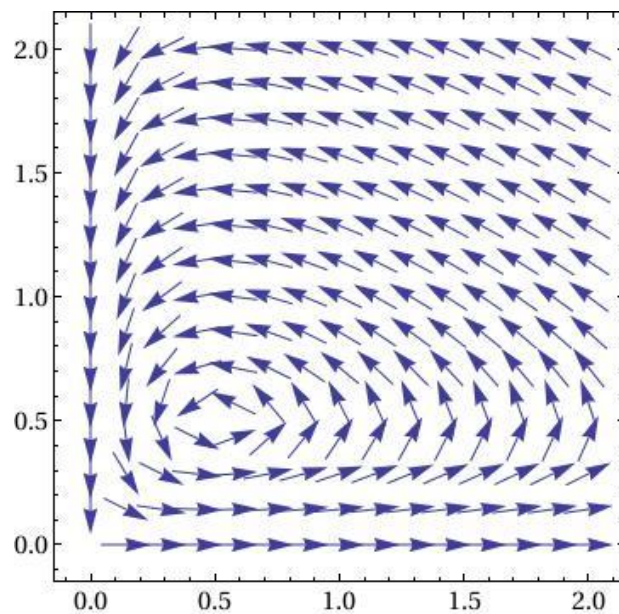


Σχήμα 5.2. Το διανυσματικό πεδίο του συστήματός μας.

Επίσης, έχουμε:

```
Show[VectorPlot[
f[x, y]/(10^-8 + Norm[f[x, y]]), {x, 0, 2}, {y, 0, 2}],
Frame -> True, BaseStyle -> {FontFamily -> "Times", FontSize -> 14}]
```

και λαμβάνουμε την ακόλουθη γραφική παράσταση:

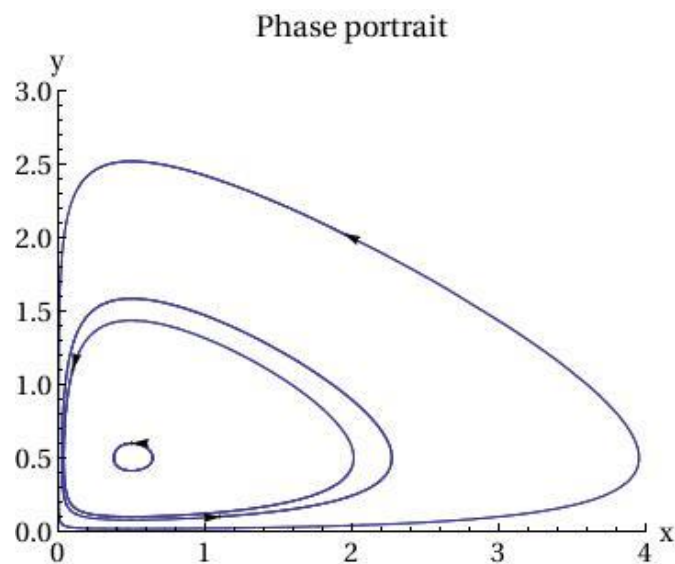


Σχήμα 5.3. Επίσης το διανυσματικό πεδίο του συστήματος μας.

Ένα πορτρέτο φάσης είναι μια γραφική παράσταση καμπυλών πολλαπλών φάσεων που αντιστοιχούν σε διαφορετικές αρχικές συνθήκες στο ίδιο επίπεδο φάσης. Το πορτραίτο φάσεων είναι:

```
p2 = Show[
  ParametricPlot[
    Table[{x[t], y[t]} /. sol[[j]], {j, Length[ic]}], {t, 0, T},
    PlotRange -> {{0, 4}, {0, 3}},
    Table[Graphics[{Arrowheads[.03],
      Arrow[{ic[[j]], ic[[j]] + .01 f[ic[[j], 1], ic[[j], 2]] } ]}],
      {j, Length[ic]}],
    AxesLabel -> {"x", "y"},
    BaseStyle -> {FontFamily -> "Times", FontSize -> 14},
    PlotLabel -> "Phase portrait"
  ]
```

και λαμβάνουμε την ακόλουθη γραφική παράσταση:



Σχήμα 5.4. Το πορτρέτο φάσης του συστήματός μας.

Ακόμα, έχουμε:

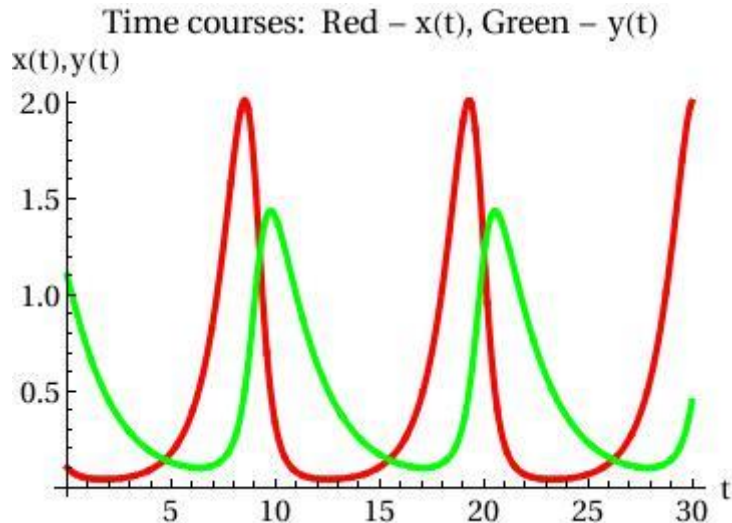
```
Plot[{x[t] /. sol[[1]], y[t] /. sol[[1]]}, {t, 0, T},
  PlotStyle -> {{Thickness[0.01], RGBColor[1, 0, 0]}, {Thickness[0.01],
```

```

RGBColor[0, 1, 0]}, AxesOrigin -> {0, 0},
AxesLabel -> {"t", "x(t),y(t)"},
BaseStyle -> {FontFamily -> "Times", FontSize -> 14},
PlotLabel -> "Time courses: Red - x(t), Green - y(t)"]

```

και λαμβάνουμε την ακόλουθη γραφική παράσταση:



Σχήμα 5.5. Γραφική παράσταση του συστήματός μας.

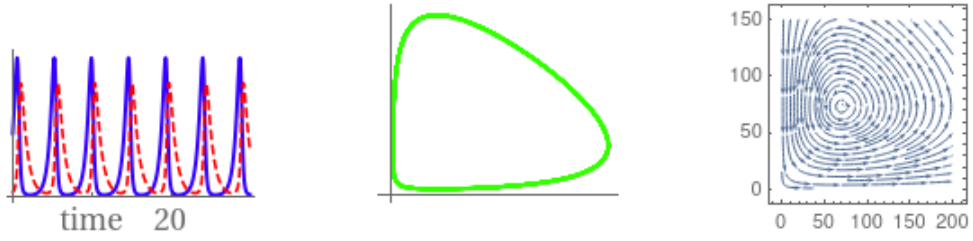
Μπορούμε να τοποθετήσουμε δύο γραφικές παραστάσεις μαζί:

```

a = 2.2; b = 0.03; c = 1.4; d = 0.02;
eq1 = r'[t] == a*r[t] - b*r[t]*f[t]
eq2 = f'[t] == -c*f[t] + d*f[t]*r[t]
sol = NDSolve[{eq1, eq2, r[0] == 150, f[0] == 10}, {r, f}, {t, 0, 30}]
gr1 = Plot[Evaluate[{r[t], f[t]} /. sol], {t, 0, 30}, PlotStyle -> {{Thick, Hue[0.7]}, {
Dashing[{0.03}], Hue[1]}}, Ticks -> {{{0.01, 0}, {10, "time"}, 20}, {500, {700,
"number"}, 1000}}, LabelStyle -> {FontFamily -> "Times", FontSize -> 16}, PlotLabel
-> "solid blue: rabbits, dashed red: foxes"];
gr2 = ParametricPlot[Evaluate[{r[t], f[t]} /. sol], {t, 0, 30}, PlotStyle -> {Thick,
Hue[0.3]}, Ticks -> {{{0.01, 0}, 500, {700, "rabbits"}, 1000}, {500, {700, "foxes"},
1000}}, LabelStyle -> {FontFamily -> "Times", FontSize -> 16}];
sp = StreamPlot[{2.2` r - 0.03 f r, -1.4 f + 0.02` f r}, {r, 0, 200}, {f, 0, 150}, StreamScale
-> Large]
GraphicsRow[{gr1, gr2, sp}]

```

e: rabbits, dashec



Σχήμα 5.6. Γραφική παράσταση του συστήματός μας.

Τελικές παρατηρήσεις, προκλήσεις και προοπτικές

Σε αυτή την εργασία ανασκοπήθηκαν εν συντομία οι επιδημίες από την άποψη του ιστορικού υπόβαθρου και της μαθηματικής μοντελοποίησης. Στόχος της εργασίας ήταν να συνοψίσει την εξέλιξη της χρήσης μαθηματικών μοντέλων, πολύπλοκων δικτύων και στατιστικών εργαλείων στην επιδημιολογία. Δίνεται η πρωτογενής βιβλιογραφία για αυτό το θέμα και ένας ολοκληρωμένος κατάλογος αναφορών με σχετικά σχόλια για όσους επιθυμούν να προχωρήσουν περισσότερο.

Η σημαντικότητα των υπολογιστικών εργαλείων στην πρόβλεψη επιδημιών αντικατοπτρίζεται στην βοήθεια την οποία δίνει στις κυβερνήσεις για να εφαρμόσουν ασφαλείς και αποτελεσματικές δημόσιες πολιτικές, όπως επίσης και στην εφαρμογή διαφορετικών στρατηγικών εμβολιασμού. Αυτό είναι απαραίτητο για να οδηγηθεί κανείς σε ορθές πολιτικές πρακτικές για τη δημόσια υγεία και, κυρίως, για να συνειδητοποιηθεί ο πληθυσμός για τη σημασία των μέτρων ελέγχου, όπως η κοινωνική απομόνωση, η καραντίνα, η χρήση μάσκας, η συνεχής υγιεινή των χεριών κ.λπ. Οι μολυσματικές ασθένειες αποτελούν πρόκληση για τις πολιτικές υγείας, διότι η πρόληψη και ο έλεγχός τους απαιτούν εθνικές και περιφερειακές προσπάθειες συντονισμένες παγκοσμίως.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα μοντέλα επιδημίας, παρά τη χρησιμότητά τους για την πρόβλεψη και την καλύτερη κατανόηση των δυναμικών ασθενειών, παρουσιάζουν περιορισμούς στη μοντελοποίηση που σχετίζονται με αβεβαιότητες στις προβλέψεις, καθώς, όσο εξελιγμένα κι αν είναι, δεν είναι σε θέση να συλλάβουν όλη την πολυπλοκότητα των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων. Επιπλέον, υπάρχουν και άλλες προκλήσεις όπως η σύνθεση δεδομένων σε πραγματικό χρόνο, η ανεπαρκής αναφορά κρουσμάτων και θανάτων, νέες πολιτικές για τον εμβολιασμό του πιο ευάλωτου πληθυσμού, έλλειψη πληροφοριών σχετικά με την επίδραση των μέτρων ελέγχου στην κατανόηση των ανθρώπινων αντιδράσεων κ.λπ.

Εκτός από τις προκλήσεις που είναι εγγενείς στην πρόβλεψη και τον έλεγχο οποιασδήποτε επιδημίας, τον τελευταίο καιρό έχουμε ένα σημαντικό εμπόδιο που σχετίζεται με τον μεγάλο όγκο πληροφοριών που λαμβάνουμε καθημερινά, ειδικά από τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Αυτό σημαίνει ότι ο όγκος των πληροφοριών που σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο θέμα, όπως η πανδημία COVID-19, έχει αυξηθεί εκθετικά γρήγορα σε σύντομο χρονικό διάστημα, κυρίως λόγω των μέσων κοινωνικής δικτύωσης. Αυτή η τεράστια ποσότητα πληροφοριών, που δεν είναι πάντα ακριβής, επηρεάζει αρνητικά την ανθρώπινη υγεία, θέτει τους ανθρώπους σε σύγχυση και αυξάνει τα προβλήματα ψυχικής υγείας όπως η κατάθλιψη και το άγχος. Αυτό δυσκολεύει τους ανθρώπους να βρουν αξιόπιστες πηγές.

Συμπερασματικά, τονίζεται ότι η πρόοδος στον τομέα της επιδημιολογικής μοντελοποίησης έχει αυξηθεί απίστευτα γρήγορα και δεν είναι δυνατό να συζητηθούν όλες οι πρόσφατες έρευνες, αλλά αναφέρθηκαν οι κύριες προόδοι σε αυτόν τον τομέα. Η συνάφεια της μελέτης μοντέλων επιδημίας γίνεται πιο εμφανής όταν αντιμετωπίζονται ανησυχητικές καταστάσεις όπως η πρόσφατη πανδημία του COVID-19. Πρόσφατα, υπήρξαν αρκετές καινοτόμες και ενδιαφέρουσες εργασίες σχετικά με τη μοντελοποίηση του SARS-CoV-2. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι η χρήση μαθηματικών και υπολογιστικών εργαλείων που παρουσιάζονται εδώ μπορεί να επεκταθεί και να εφαρμοστεί σε άλλες διασπορές ασθενειών όπως στα ζώα. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν πολλές προκλήσεις στη μοντελοποίηση της εξάπλωσης ασθενειών που σχετίζονται κυρίως με τη δημόσια υγεία και την παγκόσμια μετάδοση. Ωστόσο, υπάρχει η ελπίδα ότι αυτή η εργασία προσδιορίζει την τρέχουσα κατάστασή και τι πρέπει ακόμη να γίνει για να βελτιωθούν τα μαθηματικά και υπολογιστικά μας εργαλεία και, κατά συνέπεια, να καταπολεμηθούν καλύτερα μελλοντικές επιδημίες.

Εν κατακλείδι, με βάση τις βασικές ιδέες του πλαισίου SIR, έχουν αναπτυχθεί εν τω μεταξύ πολυάριθμοι τύποι μαθηματικών μοντέλων, όλα ενσωματώνοντας περισσότερη δομή και λεπτομέρειες της διαδικασίας μετάδοσης και της δυναμικής των μολυσματικών ασθενειών. Μια πρώτη επέκταση είναι η συμπερίληψη περισσότερων λεπτομερειών για συγκεκριμένες ασθένειες σε ένα μοντέλο. Μοντέλα που περιγράφουν μια λανθάνουσα περίοδο, τον εμβολιασμένο πληθυσμό, χρόνια και οξεία στάδια μόλυνσης και πολλά άλλα έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία (Anderson and May, 1991). Μια άλλη σημαντική βελτίωση των μαθηματικών μοντέλων είναι η ενσωμάτωση της ετερογένειας του πληθυσμού στο μοντέλο, για παράδειγμα, με διάκριση μεταξύ πληθυσμιακών υποομάδων με διαφορετικές συμπεριφορές ή πληθυσμιακών υποομάδων με διαφορές ευαισθησίας ή γεωγραφικά διακριτών πληθυσμών. Η ηλικιακή δομή μπορεί καλύτερα να περιγραφεί ως μια συνεχής μεταβλητή, όπου η ηλικία προχωρά με το χρόνο. Τέλος, τα στοχαστικά μοντέλα έχουν διερευνηθεί χρησιμοποιώντας τεχνικές προσομοίωσης γνωστές και ως προσομοιώσεις Monte Carlo. Στο μέλλον θα είναι σημαντικό να ενισχυθεί η σύνδεση μεταξύ της προηγμένης στατιστικής μεθοδολογίας και της μαθηματικής μοντελοποίησης προκειμένου να βελτιωθεί περαιτέρω η απόδοση της μοντελοποίησης ως εργαλείου δημόσιας υγείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Agusto FB (2017). Mathematical model of Ebola transmission dynamics with relapse and reinfection. *Mathe Bios.* **283**: 48–59.

Alber M, Buganza Tepole A, Cannon W, De S, Dura-Bernal S, Garikipati K, Karniadakis G, Lytton WW, Perdikaris P, Petzold L, Kuhl E (2019). Integrating machine learning and multiscale modeling: Perspectives, challenges, and opportunities in the biological, biomedical, and behavioral sciences. *npj Digital Medicine* **2**:115.

Allen, R. B. and W. G. Lee (Eds.) (2006). Biological invasions in New Zealand, 186 of *Ecological Studies*. Berlin: Springer.

Althouse BM, Ng YY, Cummings DA. (2011). Prediction of dengue incidence using search query surveillance. *PLoS Negl Trop Dis.*, **5**(8): e1258.

Alvarez, M.M., González-González, E. & Trujillo-de Santiago, G. (2021). Modeling COVID-19 epidemics in an Excel spreadsheet to enable first-hand accurate predictions of the pandemic evolution in urban areas. *Sci Rep* **11**, 4327.

Anderson RM, May RM (1981). The population dynamics of microparasites and their invertebrate hosts. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B.* **291**: 451-524.

Anderson RM, May RM (1991). *Infectious disease of humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press.

Anderson P. (1999). Another media scare about MMR vaccine hits *Britain*. *Br Med J.*, **318** (7198): 1578.

Andraud M, Hens N, Marais C, Beutels P. (2012). Dynamic epidemiological models for dengue transmission: a systematic review of structural approaches. *PLoS ONE.* **7**: e49085.

Anishenko, V. S., V. V. Astakov, A. B. Neiman, T. Vadivasova, and L. Schimansky-Geier (2003). *Nonlinear dynamics of chaotic and stochastic systems. Tutorial and modern developments.* *Springer Series in Synergetics*. Berlin: Springer.

Arditi, R. and L. Ginzburg (1989). Coupling in predator-prey dynamics: ratio-dependence. *J. Theor. Biol.* **139**: 311-326.

Ball, F.G. (1995). Coupling methods in epidemic theory. In: *D. Mollison (ed.), Epidemic models: their structure and relation to data*, Cambridge University Press, 34-52.

Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A, Torralbo A, Shallcross L, et al. (2020). Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet.* **395**: 1715-25.

Barabas, Gyorgy, D'Andrea, Rafael, and Stump, Simon Maccracken (2018). Chesson's coexistence theory, *Ecological Monographs*, <https://doi.org/10.1002/ecm.1302>

Batiha, K. (2007). Numerical Solutions of the Multispecies Predator-Prey Model by Variational Iteration Method, *Journal of Computer Science*, **3** (7): 523-527.

Bauch CT, Galvani AP, Earn DJD (2003). Group interest versus self-interest in smallpox vaccination policy. *Proc Natl Acad Sci.*, **100**(18): 10564-7.

Bayliss, A., Nepomnyashchy, A.A., Volpert, V.A. (2019). Mathematical modeling of cyclic population dynamics, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 394, doi: 10.1016/j.physd.2019.01.010

Bernoulli D. (1760). Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour le prévenir. *Histoire et Mémoires de l'Académie des Sciences*. **1760**:1-79.

Brauer, F. and C. Castillo-Chavez (2001). Mathematical models in population biology and epidemiology, 40 of *Texts in Applied Mathematics*. New York.

Brooker S, Michael E. (2000). The potential of geographical information systems and remote sensing in the epidemiology and control of human helminth infections. *Adv Parasitol.*, **47**: 245-88.

Brown de Colstoun, E., C. L. Walthall, A. T. Cialella, E. R. Vermote, R. N. Halthore, and J. R. Irons (1996). Variability of BRDF with land cover type for the west central HAPEX-Sahel super site. In IGARSS'96, *International Geoscience and Remote Sensing Symposium. Remote Sensing for a Sustainable Future.*, 2, Lincoln, NE, 1904-1907.

Busenberg, S. N. and K. Cooke (1981). Differential equations and applications in ecology, epidemics, and population problems. New York: Academic Press.

Cameron D, Jones IG. (1983). John Snow, the broad street pump and modern epidemiology. *Int J Epidemiol.*, **12**(4): 393-96.

Capasso, V. (1993). Mathematical structures of epidemic systems, 97 of *Lectures Notes in Biomathematics*. New York: Springer.

Cassels S, Clark SJ, Morris M. (2008). Mathematical models for HIV transmission dynamics: tools for social and behavioral science research. *J Acq Imm Defi Synd.* **1**: S34-9.

Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, et al. (2008) Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature*, **452** (7188): 750-4.

Cohen T, Colijn C, Murray M. (2017). Mathematical modeling of tuberculosis transmission dynamics. In: *Handbook of Tuberculosis: Clinics, Diagnostics, Therapy and Epidemiology*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Cook S, Conrad C, Fowlkes AL, et al. (2011). Assessing Google flu trends performance in the United States during the 2009 influenza virus A (H1N1) pandemic. *PLoS One*, **6**(8): e23610.

Courchamp, F., T. Clutton-Brock, and B. Grenfell (1999). Inverse density dependence and the Allee effect. *Trends in Ecology & Evolution* **14**: 405-410.

Courchamp, F., T. Clutton-Brock, and B. Grenfell (2000). Multipack dynamics and the Allee effect in the African wild dog, *Lycaon pictus*. *Animal Conservation* **3**: 277-285.

Czaran, T. (1998). Spatiotemporal models of population and community dynamics, 21 of *Population and Community Biology Series*. London: Chapman & Hall.

De-Souza WM, Buss LF, Candido DDS, Carrera JP, Li S, Alexander E, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav.* **4**: 856–65.

Dellal, M., Lakrib, M. and Sari, T. (2018). The operating diagram of a model of two competitors in a chemostat with an external inhibitor, *Mathematical Biosciences*, **302**: 27-45.

Dent, C. L., G. S. Cumming, and S. R. Carpenter (2002). Multiple states in rivers and lake ecosystems. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **357**: 635-645.

Dieckmann, U., J. Metz, M. Sabelis, and K. Sigmund (Eds.) (2002). Adaptive dynamics of infectious diseases: in pursuit of virulence management. *Cambridge Studies in Adaptive Dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press.

Dimitrov, D.T. and Kojouharov, H.V. (2005). Complete mathematical analysis of predator-prey models with linear prey growth and Beddington-DeAngelis functional response, *Applied Mathematics and Computation*, **162** (2): 523-538.

Drake, J. A. and H. A. Mooney (Eds.) (1989). Biological invasions: a global perspective, 27 of *SCOPE*. Chichester: Wiley.

Ebeling, W. and L. Schimansky-Geier (1980). Nonequilibrium phase transitions and nucleation in reaction systems. In Proceedings of the 6th International Conference on *Thermodynamics, Merseburg*, 95-100.

Eftimie, R., G. de Vries, and M. A. Lewis (2007). Complex spatial group patterns result from different animal communication mechanisms. Proceedings of the *National Academy of Sciences of the United States of America* **104**: 6974-6979.

Elton, C. S. (1924). Periodic fluctuations in the numbers of animals: Their causes and effects. *British Journal of Experimental Biology* **2**: 119-163.

Elton, C. S. (1942). Moles, mice and lemmings. Problems in population dynamics. Oxford: The Clarendon Press.

Fagan, W. F., M. A. Lewis, M. G. Neubert, and P. van den Driessche (2002). Invasion theory and biological control. *Ecol. Lett.* **5**: 148-158.

Fauci AS, Morens DM. (2012). The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med.*, **366** (5): 454-61.

Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. (2005). Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, **437** (7056): 209-14.

Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, et al. (2006). Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*, **442** (7101): 448-52.

Ferguson HM, Dornhaus A, Beeche A, et al. (2010). Ecology: A prerequisite for malaria elimination and eradication. *PLoS Med.*, **7**(8): e1000303.

Fine PE (1993). Herd immunity: History, theory, practice. *Epidemiol Rev.*, **15**(2): 265-302.

Fisher, R. A. (1937). The wave of advance of advantageous genes. *Annals of Eugenics* **7**: 355-369.

Flahault A, Zylberman P. (2010). Influenza pandemics: Past, present and future challenges. *Public Health Rev.*, **32**(1): 319-40.

Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Juliette H, Unwin T, Mellan TA, et al. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. **584**: 257-71.

Foley, J. A., M. T. Coe, M. Scheffier, and G. Wang (2003). Regime shifts in the Sahara and Sahel: Interactions between ecological and climatic conditions in northern Africa. *Ecosystems* **6**: 524-539.

Freed GL, Clark SJ, Hibbs BF, et al. (2004). Parental vaccine safety concerns: The experiences of pediatricians and family physicians. *Am J Prev Med.*, **26**(1): 11-4.

Friede M, Palkonyay L, Alfonso C, et al. (2011). WHO initiative to increase global and equitable access to influenza vaccine in the event of a pandemic: Supporting developing country production capacity through technology transfer. *Vaccine*, **29**(S1): A2-7.

Fromont, E., D. Pontier, and M. Langlais (1998). Dynamics of a feline retrovirus (FeLV) in host populations with variable spatial structure. *Proc. R. Soc. Lond. B* **265**: 1097-1104.

Gaglione D, Braca P, Millefiori LM, Soldi G, Forti N, Marano S, et al. (2020). Adaptive bayesian learning and forecasting of epidemic evolution-data analysis of the COVID-19 outbreak. *IEEE Access*. **8**: 175244-64.

Galvani AP, Reluga TC, Chapman GB (2007). Long-standing influenza vaccination policy is in accord with individual self-interest but not with the utilitarian optimum. *Proc Natl Acad Sci.*, **104**(13): 5692-7.

Gangarosa EJ, Galazka A, Wolfe C, et al. (1998). Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: The untold story. *Lancet*, **351**: 356-61.

Gardiner, C. W. (1985). Handbook of stochastic methods, 13 of *Springer Series in Synergetics*. Berlin: Springer.

Gause, G. F. and A. A. Vitt (1934). O periodicheskikh kolebaniyakh chislennosti populyatsii: matematicheskaya teoriya relaksatsionogo vzaimodeistviya mezhdru khishchnikami i zhertvami i ee primenenie k populyatsiyam dvukh prosteishikh. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Otdelenie Matematicheskikh i Estestvennykh Nauk* **10**: 1551-1559.

Gilg, O., I. Hanski, and B. Sittler (2003). Cyclic dynamics in a simple vertebrate predator-prey community. *Science* **302**: 866-868.

Gilg, O., B. Sittler, B. Sabard, A. Hurstel, R. Sane, P. Delattre, and I. Hanski (2006). Functional and numerical responses of four lemming predators in high arctic Greenland. *Oikos* **113**: 193-216.

Goel, N.S., Maitra, S.C., and Montroll, E. (1971). On the Volterra and other nonlinear models of interacting populations, *Reviews of Modern Physics*, 43, <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.43.231>

Goodwine B (2011). *Engineering Differential Equations*. Springer-Verlag New York.

Griffiths JP. (2020). Can mathematical modelling solve the current COVID-19 crisis?. *BMC Pub Health*, **20**: 551.

Hamer WH. (1906) Epidemic disease in England. *Lancet*. **1**: 733-9.

Han XP (2007). Disease spreading with epidemic alert on small-world networks. *Phy Lett Section*, **365**: 1-5.

Hastings, A., K. Cuddington, K. F. Davies, C. J. Dugaw, S. Elmendorf, A. Freestone, S. Harrison, M. Holland, J. Lambrinos, U. Malvadkar, B. A. Melbourne, K. Moore, C. Taylor, and D. Thomson (2005). The spatial spread of invasions: new developments in theory and evidence. *Ecol. Lett.* **8**: 91-101.

Hay SI, George DB, Moyes CL, et al. (2013). Big data opportunities for global infectious disease surveillance. *PLoS Med.*, **10**(4): e1001413.

Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, et al. (2001). The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, **356**(1416): 1861-70.

Hermann M, Saravi M (2014). *A First Course in Ordinary Differential Equations*. Springer New Delhi Heidelberg New York.

Hethcote HW (1976). Qualitative analysis for communicable disease models. *Math Bios.* **28**: 335-56.

Hethcote HW (1978). An immunization model for a heterogeneous population. *Theor Popul Biol.* **14**: 338-49.

Higgins, P. A. T., M. D. Mastrandrea, and S. H. Schneider (2002). Dynamics of climate and ecosystem coupling: abrupt changes and multiple equilibria. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **357**: 647-655.

Hilker, F. M., M. A. Lewis, H. Seno, M. Langlais, and H. Malchow (2005). Pathogens can slow down or reverse invasion fronts of their hosts. *Biological Invasions* **7**: 817-832.

Hobson-West P. (2007). ‘Trusting blindly can be the biggest risk of all’: Organised resistance to childhood vaccination in the UK. *Sociol Health Illn.*, **29**(2): 198–215.

Hoertel N, Blachier M, Blanco C, Olfson M, Massetti M, Rico MS, et al. (2020). A stochastic agent-based model of the SARS-CoV-2 epidemic in France. *Nature Med.* **26**: 1417-21.

Holmdahl I, Buckee C. (2020). Wrong but useful - What Covid-19 epidemiologic models can and cannot tell us. *New England Journal of Medicine* **383**: 303-305.

Holt, R. D., T. H. Keitt, M. A. Lewis, B. A. Maurer, and M. L. Taper (2005). Theoretical models of species’ borders: single species approaches. *Oikos* **108**: 18-27.

Hsu, S.B., Hubbell, S.P., and Paul Waltman (1978). Competing predators, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, **35**: 617-625.

Hsu, S.B., Hubbell, S.P., and Paul Waltman (1977). A mathematical theory for single-nutrient competition in continuous cultures of micro-organisms, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, **32**: 366--383.

Hsu, S.B., Hubbell, S.P., and Paul Waltman (1978). A contribution to the theory of competing predators, *Ecological Monographs*, **48**: 337-349.

Hudson, P. J. and O. N. Bjornstad (2003). Vole stranglers and lemming cycles. *Science* **302**: 797-798.

Huisman, J. and F. J. Weissing (1999). Biodiversity of plankton by oscillations and chaos. *Nature* **402**: 407-410.

Jadhav SS, Gautam M, Gairola S. (2009). Emerging markets and emerging needs: Developing countries vaccine manufacturers’ perspective and its current status. *Biologicals*, **37**(3): 165-8.

Jansen, V. A. A. (2001). The dynamics of two diffusively coupled predator-prey populations. *Theor. Popul. Biol.* **59**: 119-131.

Jansen, V. and A. Lloyd (2000). Local stability analysis of spatially homogeneous solutions of multi-patch systems. *J. Math. Biol.* **41**: 232-252.

Jansen VA, Stollenwerk N, Jensen HJ, et al. (2003). Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science*, **301** (5634): 804.

Jewell NP, Lewnard JA, Jewell BL (2020). Predictive mathematical models of the COVID-19 pandemic underlying principles and value of projections. *J Ame Med Asso.* **323**: 1893-4.

Johns Hopkins University (2021). Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, <https://github.com/CSSEGISandData/covid-19> assessed: June 1, 2021.

Keelan J, Pavri V, Balakrishnan R, et al. (2010). An analysis of the human papilloma virus vaccine debate on MySpace blogs. *Vaccine*, **28**(6): 1535-40.

Kermack, W.O. and McKendrick, A.G. (1927). Contributions to the mathematical theory of epidemics, part I. *Proc. Roy. Soc. Land. A*, **1**: 700-721 .

Klausmeier, C. A. (1999). Regular and irregular patterns in semiarid vegetation. *Science* **284**: 1826-1828.

Kolmogorov, A., I. Petrovskii, and N. Piskunov (1937). Etude de l'équation de la diffusion avec croissance de la quantité de matière et son application à un problème biologique. *Bulletin de l'Université de Moscou, Srie Internationale*, Section A **1**: 1-25.

Koutouvidis N, Marketos S, Beveridge A. (1995). The contribution of Thomas Sydenham (1624-1689) to the evolution of psychiatry. *Hist Psychiatry*, **6**(24): 513–20.

Kucharski A, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. (2020). Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.*, **20**: 553-8.

Last JM, Harris SS, Thuriaux MC, et al. (2014). *A Dictionary of Epidemiology*. New York: Oxford University Press.

Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Vecchio CL, et al. (2020). Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. **584**: 425-44.

Lefever, R. and O. Lejeune (1997). On the origin of tiger bush. *Bull. Math. Biol.* **59**(2), 263-294.

Lefever, R. and O. Lejeune (2000). Generic modelling of vegetation patterns. A case study of Tiger Bush sub-saharian sahel. In P. K. Maini and H. G. Othmer (Eds.), *Mathematical models for biological pattern formation*, 121 of The IMA Volumes in Mathematics and its Applications, New York: Springer. 83-112.

Lefevre, C. and Picard. P. (1995). Collective epidemic processes: a general modelling approach to the final outcome of SIR epidemics. In: *Mollison* , 53-70.

Levin, S. A. and L. A. Segel (1976). Hypothesis for origin of planktonic patchiness. *Nature* **259**: 659.

Li Y, Wang B, Peng R, Zhou C, Zhan Y, Liu Z, et al. (2020). Mathematical modeling and epidemic prediction of COVID-19 and its significance to epidemic prevention and control measures. *Ann Infe Dis Epid.*, **5**: 1052.

Linka K, Peirlinck M, Kuhl E (2020). The reproduction number of COVID-19 and its correlation with public health interventions. *Computational Mechanics* **66**:1035-1050.

Liu Y, Gu Z, Xia S, et al. (2020). What are the underlying transmission patterns of COVID-19 Outbreak? An age-specific social contact characterization. *E Clinical Medicine*, 100-354.

Lobitz B, Beck L, Huq A, et al. (2000). Climate and infectious disease: Use of remote sensing for detection of *Vibrio cholerae* by indirect measurement. *Proc Natl Acad Sci.*, **97**(4): 1438-43.

Longini IM, Nizam A, Xu S, et al. (2005). Containing pandemic influenza at the source. *Science*, **309**(5737): 1083-7.

Lotka, A. J. (1925). Elements of physical biology. *Baltimore: Williams and Wilkins.*

Luther, R. (1906). Raumlliche Ausbreitung chemischer Reaktionen. *Zeitschrift fur Elektrochemie* **12**: 596-600.

MacMahon B, Trichopoulos D. (1997). Epidemiology: Principles and Methods. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Malavika B, Marimuthu S, Joy M, Nadaraj A, Asirvatham ES, Jeyaseelan L. (2020). Forecasting COVID-19 epidemic in India and high incidence states using SIR and logistic growth models. *Clin Epid Glob Health*, **9**: 26-33.

Malchow, H., F. M. Hilker, R. R. Sarkar, and K. Brauer (2005). Spatiotemporal patterns in an excitable plankton system with lysogenic viral infection. *Mathematical and Computer Modelling* **42** (9-10), 1035-1048.

Marathe M, Vullikanti AKS (2013). Computational epidemiology. *Commun ACM*, **56**(7): 88-96.

Martens P, Hall L. (2000). Malaria on the move: Human population movement and malaria transmission. *Emerg Infect Dis.*, **6**(2): 103.

Martin-Lof, A. (1986). Symmetric sampling procedures, general epidemic processes and their threshold limit theorems. *J. Appl. Prob.*, **23**: 265-282.

May, R. M. (1973). Stability and complexity in model ecosystems, 6 of Monographs in Population Biology. Princeton: Princeton University Press.

Medvinsky, A. B., S. V. Petrovskii, I. A. Tikhonova, H. Malchow, and B.-L. Li (2002). Spatiotemporal complexity of plankton and fish dynamics. *SIAM Rev.* **44**(3): 311-370.

Merrill RM (2015). Introduction to Epidemiology. Burlington: Jones and Bartlett Learning.

Miettinen OS (1985). Theoretical Epidemiology: Principles of Occurrence Research in Medicine. Wiley: New York.

Molla, H., Rahman, M.S., Sarwardi, S. (2018). Dynamics of a Predator-Prey Model with Holling Type II Functional Response Incorporating a Prey Refuge Depending on Both the Species, International Journal of Nonlinear Sciences and Numerical Simulation, 20, <https://doi.org/10.1515/ijnsns-2017-0224>

Mooney SJ, Westreich DJ, El-Sayed AM (2015). Epidemiology in the era of big data. *Epidemiology*, **26**(3): 390.

Morens DM, Folkers GK, Fauci AS (2004). The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, **430**(6996): 242.

Morse SS, Mazet JA, Woolhouse M, et al. (2012). Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*, **380**(9857): 1956–65.

Murray, J. D. (1989). Mathematical biology, 19 of *Biomathematics Texts*. Berlin: Springer.

Ndairou F, Area I, Nieto JJ, Torres DFM (2020). Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of Wuhan. *Chaos Sol Fract.*, **135**: 109846.

Nitzan, A., P. Ortoleva, and J. Ross (1974). Nucleation in systems with multiple stationary states. Faraday Symposia of the *Chemical Society* **9**: 241-253.

Oden JT (2018). Adaptive multiscale predictive modelling. *Acta Numerica* **2018**:353-450.

Oden JT, Babuska I, Faghihi D (2017). Predictive computational science: Computer predictions in the presence of uncertainty. Encyclopedia of Computational Mechanics. John Wiley & Sons.

Okubo, A. (1980). Diffusion and ecological problems: Mathematical models, 10 of *Biomathematics Texts*. Berlin: Springer.

Okubo, A. and S. Levin (2001). Diffusion and ecological problems: Modern perspectives, 14 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. New York: Springer.

Olek S. (1994). An accurate solution to the multispecies Lotka-Volterra equations, *SIAM Review* **36**(3): 480-488, <https://doi.org/10.1137/1036104>

Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A. (2008). Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis.*, **14**(6): 875.

Partridge J, Kieny MP, (2010). World Health Organization H1N1 Influenza Vaccine Task Force. Global production of seasonal and pandemic (H1N1) influenza vaccines in 2009-2010 and comparison with previous estimates and global action plan targets. *Vaccine*, **28**(30): 4709-12.

Pearce N, Merletti F. (2006). Complexity, simplicity, and epidemiology. *Int J Epidemiol.*, **35**(3): 515-9.

Peirlinck M, Linka K, Sahli Costabal F, Bendavid E, Bhattacharya J, Ioannidis J, Kuhl E (2020). Visualizing the invisible: The effect of asymptomatic transmission on the outbreak dynamics of COVID-19. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* **372**: 113-410.

Peng GCY, Alber M, Buganza Tepole A, Cannon W, De S, Dura-Bernal S, Garikipati K, Karniadakis G, Lytton WW, Perdikaris P, Petzold L, Kuhl E (2021). Multiscale modeling meets machine learning: What can we learn? *Archive of Computational Methods in Engineering* **28**: 1017-1037.

Pimentel, D. (Ed.) (2002). Biological invasions. Economic and environmental costs of alien plant, animal, and microbe species. Boca Raton: CRC Press.

Poland GA, Jacobson RM (2001). Understanding those who do not understand: A brief review of the anti-vaccine movement. *Vaccine*, **19**(17-19): 2440-5.

Poland GA, Jacobson RM (2011). The age-old struggle against the antivaccinationists. *N Engl J Med.*, **364**(2): 97-9.

Protopopoff N, Van Bortel W, Speybroeck N, et al. (2009). Ranking malaria risk factors to guide malaria control efforts in African highlands. *PLoS One*, **4**(11): e8022.

Rai RK, Khajanchi S, Tiwari PK, Venturino E, Misra AK (2021). Impact of social media advertisements on the transmission dynamics of COVID-19 pandemic in India. *J Appl Mathe Comp.*, **27**: 1-6.

Raicharoen T, Lursinsap C, Sanguanbhoki P. (2003). Application of critical support vector machine to time series prediction. In: Circuits and Systems, ISCAS'03, Proceedings of the 2003 International Symposium (Bangkok).

Rietkerk, M. (1998). Catastrophic vegetation dynamics and soil degradation in semi-arid grazing systems, 20 of Tropical Resource Management Papers. Wageningen: Wageningen Agricultural University.

Rietkerk, M., M. C. Boerlijst, F. van Langevelde, R. HilleRisLambers, J. van de Koppel, L. Kumar, H. H. T. Prins, and A. M. de Roos (2002). *Self-organization of vegetation in arid ecosystems. Am. Nat.* **160**(4), 524-530.

Rietkerk, M. and J. van de Koppel (2002). Alternate stable states and threshold effects in semi-arid grazing systems. *Oikos* **79**(1), 69-76.

Roberts RJ, Sandifer QD, Evans MR, et al. (1995). Reasons for non-uptake of measles, mumps, and rubella catch up immunisation in a measles epidemic and side effects of the vaccine. *Br Med J.*, **310**(6995): 1629-39.

Rothman KJ (1996). Lessons from John Graunt. *Lancet*, **347** (8993): 37-9.

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (2008). *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Rosenzweig, M. L. and R. H. MacArthur (1963). Graphical representation and stability conditions of predator-prey interactions. *Am. Nat.* **97**: 209-223.

Ross R. (1911). *The Prevention of Malaria*. London: Murray.

Ruan, J., Tan, Y., Zhang, C. (2011). A Modified Algorithm for Approximate Solutions of Lotka-Volterra systems, *Procedia Engineering*, **15**: 1493-1497, <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2011.08.277>

Sax, D. F., J. J. Stachowicz, and S. D. Gaines (Eds.) (2005). *Species invasions. Insights into ecology, evolution, and biogeography*. Sunderland: Sinauer.

Scarpello, G.M. and Ritelli, D. (2003). A new method for the explicit integration of Lotka-Volterra equations, *Divulgaciones Matemáticas*, **11**: 1-17.

Scheffer, M. (1991). Fish and nutrients interplay determines algal biomass: a minimal model. *Oikos* **62**: 271-282.

Scheffer, M. (1998). *Ecology of shallow lakes*, 22 of *Popul. and Community Biology Series*. London: Chapman & Hall.

Scheffer, M. and S. R. Carpenter (2003). Catastrophic regime shifts in ecosystems: linking theory to observation. *Trends in Ecology & Evolution* **18**(12): 648-656.

Seo, Gunog and Wolkowicz, Gail S. K. (2018). Sensitivity of the dynamics of the general Rosenzweig-MacArthur model to the mathematical form of the functional response: a bifurcation theory approach. *Journal of Mathematical Biology*, **76**: 1873-1906.

Skellam, J. G. (1951). Random dispersal in theoretical populations. *Biometrika* **38**: 196-218.

Smith DL, Battle KE, Hay SI, et al. (2012). Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathog.*, **8**(4): e1002588.

Steele, J. H. and E. W. Henderson (1992). The role of predation in plankton models. *J. Plankt. Res.* **14**: 157-172.

Stenseth, N. C., K.-S. Chan, H. Tong, R. Boonstra, S. Boutin, C. J. Krebs, E. Post, M. O'Donoghue, N. G. Yoccoz, M. C. Forchhammer, and J. W. Hurrell (1999). Common dynamic structure of Canada lynx populations within three climatic regions. *Science* **285**: 1071-1073.

Streefland PH (2001). Public doubts about vaccination safety and resistance against vaccination. *Health Policy*, **55**(3): 159-72.

Taghikhani R, Gumel AB (2018). Mathematics of dengue transmission dynamics: roles of vector vertical transmission and temperature fluctuations. *Infect Dis Model*, **3**: 266-92.

Thomas, J. W. (1995). Numerical partial differential equations: Finite difference methods, 22 of Texts in Applied Mathematics. New York: Springer.

Truscott, J. E. and J. Brindley (1994). Ocean plankton populations as excitable media. *Bull. Math. Biol.* **56**: 981-998.

Turchin, P., A. D. Taylor, and J. D. Reeve (1999). Dynamical role of predators in population cycles of a forest insect: an experimental test. *Science* **285**: 1068-1071.

Turing, A. M. (1952). On the chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **237**: 37-72.

Vandermeer, J. (2006). Oscillating populations and biodiversity maintenance. *BioScience* **56**(12): 967-975.

Volterra, V. (1926). Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically. *Nature* **118**: 558-560.

Washington post, Hunger could be deadly in poor countries than coronavirus. Available from <https://www.washingtonpost.com/world/hunger-could-be-more-deadly-than-coronavirus-in-poorer-countries/2020/05/14/32fd3f9a-8bd3-11ea-80df-d24b35a568ae-story.html>

Website accessed 12 May 2023, Available from <https://mathematica.stackexchange.com/questions/74214/the-lotka-volterra-predator-prey-model>

Website accessed 10 March 2023, Available from <https://mathematica.stackexchange.com/questions/174743/coupled-differential-equations-manipulate-many-parameters>

Wissel, C. (1981). Lassen sich ökologische Instabilitäten vorhersagen? *Verhandlungen der Gesellschaft für Ökologie IX*, 143-152.

World Health Organization (2004). WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Accessed 10 Aug 2022. Website, Available from http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/index.html.

Wu JT, Cowling BJ, Lau EHY, et al. (2010). School closure and mitigation of pandemic (H1N1) 2009, Hong Kong. *Emerg Infect Dis.*, **16**(3): 538-41.

Wu JT, Leung K, Leung GM (2020). Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: A modelling study. *Lancet*, **395**(10225): 689-97.

van den Bosch, F., A. M. de Roos, and W. Gabriel (1988). Cannibalism as a life boat mechanism. *J. Math. Biol.* **26**: 619-633.

van Leeuwen, J. L., A. A. Jansen, and W. Bright (2007). How population dynamics shape the functional response in a one-predator-two-prey system. *Ecology* **88**: 1571-1581.

Xia S, Liu J. (2014). A belief-based model for characterizing the spread of awareness and its impacts on individuals' vaccination decisions. *J R Soc Interface*, **11**(94): 20140013.

Xia S, Liu J. (2013). A computational approach to characterizing the impact of social influence on individuals' vaccination decision making. *PLoS One*, **8**(4): e60373.

Zadoks J. (1972). Methodology of epidemiological research. *Ann Rev Phytopathol.*, **10**(1): 253-76.

Zhang X, Liu Y, Yang M, Zhang T, Young AA, Li X. (2013). Comparative study of four time series methods in forecasting typhoid fever incidence in China. *PLoS One*, **8**: e63116.