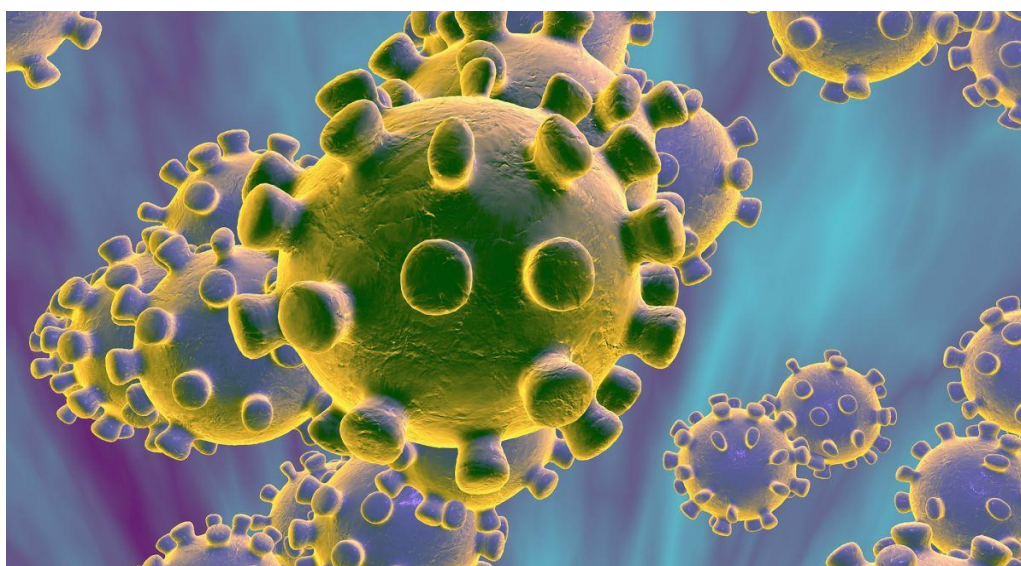


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΙΓΑΙΟΥ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Σπουδές στα Μαθηματικά

**Στοχαστική Μοντελοποίηση σε
Προβλήματα Βέλτιστου Ελέγχου
Ευαίσθητων Πληθυσμών**



**Μεταπτυχιακή Εργασία
Παναγιωτίδου Δέσποινα**

Επιβλέπων Καθηγητής: Δημητράκος Θεοδόσης

Σάμος 2020

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μέρος του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Σπουδές στα Μαθηματικά» και είναι η δεύτερη διπλωματική εργασία που υλοποιώ. Για την εκπόνηση αυτής, πέρα από τη δική μου συμβολή, στο πλευρό μου βρέθηκαν η οικογένειά μου και όλοι οι δικοί μου άνθρωποι που με στήριξαν τα χρόνια της ακαδημαϊκής μου πορείας. Για το λόγο αυτό οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους αυτούς μέσα από τα βάθη της καρδιάς μου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Θεοδόση Δημητράκο, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Μαθηματικών του Πανεπιστημίου Αιγαίου, για τη βοήθεια και την καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια υλοποίησης της διπλωματικής μου εργασίας και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής τον καθηγητή κ. Μιχαήλ Ανούση και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Νικόλαο Παπαλεξίου.

Περίληψη

Γενικά, η επιδημιολογία σαν κλάδος των Μαθηματικών αναπτύχθηκε τον εικοστό αιώνα με την παράλληλη ανάπτυξη της τεχνολογίας και των Μαθηματικών εννοιών. Η μοντελοποίηση σε ένα αυστηρό μαθηματικό πλαίσιο οδήγησε τον τομέα της επιδημιολογίας σε πολλά και σημαντικά αποτελέσματα. Η συνεχής μελέτη των διαθέσιμων μοντέλων για διαφορετικούς ιούς, σε διαφορετικούς πληθυσμούς με διαφορετικές ιδιότητες οδήγησε στην εμπειριστατωμένη μελέτη των επιδημιών. Αντικείμενο της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η μελέτη των μοντέλων για βέλτιστο έλεγχο ευαίσθητων πληθυσμών. Για την επίτευξη αυτού του στόχου μελετώνται οι έννοιες των πιο διαδεδομένων επιδημικών μοντέλων και τα μαθηματικά εργαλεία που είναι απαραίτητα για να μοντελοποιηθούν αυτά. Έτσι, αρχικά γίνεται μια σύντομη παρουσίαση της θεωρίας των επιδημιολογικών μοντέλων και στην συνέχεια, παρατίθενται οι μαθηματικές έννοιες και τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την μοντελοποίηση των προβλημάτων. Ακολούθως, εξετάζεται ο νέος τύπος κοροναϊού μέσω του επιδημικού μοντέλου *SIRD*, γνωστός ως *COVID-19*, ο οποίος έκανε την εμφάνιση του στην περιοχή Wuhan στην Κίνα, το Δεκέμβριο του 2019. Κλείνοντας, ασχολούμαστε με το κομμάτι της αβεβαιότητας που παρουσιάζετε στα μοντέλα και βλέπουμε μαθηματικές τεχνικές που την προσεγγίζουν, καθώς και το πακέτο *amei* της *R*, με τη βοήθεια του οποίου μπορούμε να προσομειώσουμε επιδημικά μοντέλα.

Λέξεις κλειδιά:

Επιδημιολογία, Επιδημικά Μοντέλα, SIS, SIR, DTMC-Μοντέλα Διακριτού Χρόνου, CTMC- Μοντέλα Συνεχούς Χρόνου, SDE-Μοντέλο Στοχαστικής Διαφορικής Εξίσωσης, Μαρκοβιανές Διαδικασίες Αποφάσεων MDPs, COVID-19, SIRD, Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις NPIs, amei, R

Abstract

Epidemiology mathematics branch developed in the twentieth century with the parallel development of technology and mathematical concepts. Modeling in a strict mathematical framework has led the field of epidemiology to many important results. Continuous study of available models for different viruses in different populations with different properties led to a detailed study of epidemics. The subject of this postgraduate thesis is the study of models for optimal control of sensitive populations. To achieve this target, the concepts of the most common epidemic models and the mathematical tools needed to model them, are studied. Initially, a brief presentation of the theory of epidemiological models is given and then the mathematical concepts and tools which are used to model these problems are presented. The new type of corona virus is then being tested through the *SIRD* epidemic model, known as *COVID-19*, which appeared in the Wuhan region of China in December 2019. In conclusion, we deal with the part of the uncertainty that you present in the models and we see mathematical techniques that approach it, as well as the *amei* package of R, with the help of which we can simulate epidemiological models.

Key-words:

Epidemics Models, SIS, SIR, DTMC-Discrete Time Markov Chain, CTMC-Continuous Time Markov Chain, SDE-Stochastic Differential Equation, Markov Decision Process MDPs, COVID-19, SIRD, Non-Pharmaceutical Interventions NPIs, amei, R

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ

1.1 Εισαγωγή.....	16-18
1.2 Ιστορική Αναδρομή.....	18-19
1.3 Βασικές Έννοιες.....	19-21
1.4 Μοντελοποίηση στην Επιδημιολογία.....	21-22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

2.1 Εισαγωγή στα Επιδημικά Μοντέλα.....	24-25
2.2 Ντετερμινιστικά Μοντέλα <i>SIS</i> και <i>SIR</i>	25-31
2.2.1 Μοντέλο <i>SIS</i>	25-28
2.2.2 Μοντέλο <i>SIR</i>	28-31
2.3 Επιδημικά Μοντέλα Διακριτού Χρόνου (<i>DTMC-Discrete Time Markov Chain</i>).....	31-32
2.3.1 Επιδημικό Μοντέλο Διακριτού Χρόνου <i>SIS (DTMC SIS)</i>	32-38
2.3.2 Επιδημικό Μοντέλο Διακριτού Χρόνου <i>SIR (DTMC SIR)</i>	38-40
2.4 Επιδημικά Μοντέλα Συνεχούς Χρόνου (<i>CTMC-Continuous Time Markov Chain</i>).....	40
2.4.1 Επιδημικό Μοντέλο Συνεχούς Χρόνου <i>SIS (CTMC SIS)</i>	40-44
2.4.2 Επιδημικό Μοντέλο Συνεχούς Χρόνου <i>SIR (CTMC SIR)</i>	44-45
2.5 Επιδημικό Μοντέλο Στοχαστικής Διαφορικής Εξίσωσης (<i>SDE</i>).....	45
2.5.1 Επιδημικό Μοντέλο Στοχαστικής Διαφορικής Εξίσωσης <i>SIS (SDE SIS)</i>	45-48
2.5.2 Επιδημικό Μοντέλο Στοχαστικής Διαφορικής Εξίσωσης <i>SIR (SDE SIR)</i>	49-50
2.6 Ιδιότητες των Επιδημικών Μοντέλων.....	50

2.6.1	Πιθανότητα εμφάνισης εστίας.....	50-52
2.6.2	Κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων (<i>Quasistationary Probability Distribution</i>).....	52-56
2.6.3	Τελικό Μέγεθος Επιδημίας (<i>Final Size of Epidemic</i>).....	56-57
2.6.4	Μέση Διάρκεια Επιδημίας (<i>Expected Duration of an Epidemic</i>).....	57-60
2.7	Επιδημικά Μοντέλα με Μεταβλητό Μέγεθος Πληθυσμού.....	60-62
2.8	Άλλοι τύποι επιδημικών μοντέλων <i>DTMC</i>	62
2.8.1	Επιδημικό Μοντέλο Διωνυμικής Αλυσίδας (<i>Chain Binomial Epidemic Models</i>).....	62-63
2.8.1.1	Το Επιδημικό Μοντέλο <i>Greenwood</i>	64
2.8.1.2	Το Επιδημικό Μοντέλο <i>Reed-Frost</i>	64-65
2.8.2	Διαδικασίες Διακλαδώσεων Επιδημίας (<i>Epidemic Branching Processes</i>).....	65-67
2.9	Ανακεφαλαίωση.....	67

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΑΡΚΟΒΙΑΝΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ

3.1	Εισαγωγή στα Μοντέλα <i>MDP</i>	69-71
3.2	Χρησιμότητα των Μοντέλων <i>MDP</i> στην Ιατρική Περίθαλψη.....	71-72
3.3	Μεθοδολογία Μοντέλων <i>MDPs</i>	72-73
3.4	Μοντέλα <i>MDP</i> Πεπερασμένου Χρονικού Ορίζοντα (<i>MDPs in Discrete Time Models</i>).....	73-75
3.5	Μοντέλα <i>MDP</i> Άπειρου Χρονικού Ορίζοντα (<i>MDPs in Infinite Time Models</i>).....	75-78
3.6	Μερικώς Παρατηρούμενα Μοντέλα <i>MDP</i> (<i>Partially observed MDPs-POMDP</i>).....	78-79
3.7	Ημι-Μαρκοβιαννές Διαδικασίες Λήψης Αποφάσεων (<i>Semi-MDPs</i>).....	79
3.8	Εφαρμογή Επιδημικού Μοντέλου <i>MDP SIR</i> στην Εποχική Γρίπη.....	79-80

3.8.1 Μεθοδολογία για τη Διαδικασία Λήψης Αποφάσεων στην Εποχική Γρίπη.....	81-84
3.8.2 Εφαρμογή του Μοντέλου <i>MDP SIR</i>	84-87
3.8.3 Αριθμητική Εφαρμογή της Επιδημικής Γρίπης.....	87-92
3.9 Παραδείγματα Μοντέλων <i>MDP</i> στην Ιατρική Περίθαλψη.....	92
3.9.1 Έλεγχος Επιδημίας.....	92-93
3.9.2 Έγχυση Αναισθητικού Φαρμάκου.....	93
3.9.3 Μεταμόσχευση νεφρών.....	93-94
3.9.4 Πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του Μαστού.....	94-95
3.10 Ανακεφαλαίωση.....	95-96

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΕΠΙΔΗΜΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ *COVID-19*

4.1 Ανασκόπηση της πανδημίας <i>COVID-19</i>	98-101
4.2 Στοιχεία για την παγκόσμια εξάπλωση του <i>COVID-19</i>	101-102
4.3 Το Επιδημικό Μοντέλο <i>SIRD</i> για τον <i>COVID-19</i>	102-106
4.4 Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις <i>NPIs</i> για την Αντιμετώπιση του <i>COVID-19</i>	107-108
4.4.1 Εισαγωγή στις Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις <i>NPIs</i>	107-108
4.4.2 Υποθέσεις για την Εφαρμογή <i>NPIs</i>	108
4.5 Σχεδιασμός του Μοντέλου <i>NPI</i>	108-111
4.6 Αποτελέσματα της Εφαρμογής <i>NPI</i>	111-114
4.7 Ανακεφαλαίωση.....	115-116

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ *NPIs* ΚΑΙ ΟΛΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗΣ ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

5.1. Εισαγωγή.....	119-120
--------------------	---------

5.2 Επιδημικό Μοντέλο και Αβεβαιότητα των Παραμέτρων.....	120-123
5.3 Επίδραση των αλλαγών στις τιμές των παραμέτρων.....	123-129
5.3.1. Πολιτικές απομόνωσης.....	124-128
5.3.2 Πολιτικές απομόνωσης ή ολικής ανοσοποίησης	128-129
5.4 Ανακεφαλαίωση.....	130

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟΥ ΠΑΚΕΤΟΥ *amei* ΤΗΣ R ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ

6.1 Εισαγωγή στο Πακέτο <i>amei</i> της Γλώσσας R.....	132-133
6.2. Μεθοδολογία Μοντέλου στο Πακέτο <i>amei</i>	134
6.2.1. Εφαρμογή του Μοντέλου <i>SIR</i> με το Πακέτο <i>amei</i>	134-136
6.2.2. Εκτίμηση Παραμέτρων σε Συνεχή Χρόνο.....	136-138
6.2.3. Βέλτιστες Πολιτικές Εμβολιασμού.....	138-140
6.3. Εφαρμογή Διαφορετικών Πολιτικών με το Πακέτο <i>amei</i>	140-141
6.3.1 Πολιτική Μηδενικού Εμβολιασμού.....	142-143
6.3.2 Στάσιμη Πολιτική Εμβολιασμού.....	144-150
6.3.3 Προσαρμοστική Πολιτική Εμβολιασμού.....	150-156
6.3.4 Τυχαίοι Παραμέτροι στην Εφαρμογή Εμβολιασμού.....	156-159
6.4. Ανακεφαλαίωση.....	159-161
Βιβλιογραφία.....	163-166

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1: Στάδια Επιδημίας.....	21
Σχήμα 2.1: Αναπαράσταση του Μοντέλου <i>SIS</i>	26
Σχήμα 2.2: Αναπαράσταση του Επιδημικού Μοντέλου <i>SIR</i>	29
Σχήμα 2.3: Καταστάσεις του Μοντέλου όταν $R_0 < 1$	30
Σχήμα 2.4: Καταστάσεις του Μοντέλου όταν $R_0 > 1$	31
Σχήμα 2.5: Αναπαράσταση του Στοχαστικού Επιδημικού Μοντέλου <i>DTMC SIS</i>	37
Σχήμα 3.1: Διαδικασία Μοντέλου <i>MDP</i>	73
Σχήμα 3.2: Νέες Μολυσματικές Περιπτώσεις σε Σχέση με την Πρόβλεψη του Μοντέλου <i>SIR</i>	89
Σχήμα 4.1: Αναπαράσταση του Επιδημικού Μοντέλου <i>SIRD</i>	103
Σχήμα 4.2: Εφαρμογή <i>NPI</i> ($\gamma=0.25, \tau=0.05, c=0.05, b=0.2\beta$).....	113
Σχήμα 4.3: Επιδημικές Καμπύλες <i>I</i> και <i>D</i> με και χωρίς Εφαρμογή <i>NPI</i>	114
Σχήμα 6.1: Προσομοίωση <i>S, I, R</i> Πολιτικής Μηδενικού Εμβολιασμού.....	143
Σχήμα 6.2: Κόστος Πολιτικής Μηδενικού Εμβολιασμού.....	143
Σχήμα 6.3: Χάρτης Θερμότητας για την Αναπαράσταση Κόστους Εμβολιασμού....	145
Σχήμα 6.4: Προσομοίωση <i>S, I, R</i> Στάσιμης Πολιτικής Εμβολιασμού.....	148
Σχήμα 6.5: Κόστος Στάσιμης Πολιτικής Εμβολιασμού	148
Σχήμα 6.6: Προσομοίωση <i>S, I, R</i> Προσαρμοστικής Πολιτικής Εμβολιασμού.....	154
Σχήμα 6.7: Κόστος Προσαρμοστικής Πολιτικής Εμβολιασμού.....	155
Σχήμα 6.8: Κατανομές των Παραμέτρων του Μοντέλου <i>SIR</i> (b, k, ν, μ).....	156
Σχήμα 6.9: Προσομοίωση <i>S, I, R</i> με Αυθαίρετη Επιλογή Παραμέτρων.....	158
Σχήμα 6.10: Κόστος με Αυθαίρετη Επιλογή Παραμέτρων.....	159

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3.1: Οι Καταστάσεις του Μοντέλου Ανάλογα με τον Χρόνο t	91
Πίνακας 4.1 Συμβολισμοί <i>NPIs</i>	117

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ

1.1 Εισαγωγή

Στη παρούσα διπλωματική εργασία θα ασχοληθούμε με προβλήματα Βέλτιστου Ελέγχου Ευαίσθητων Πληθυσμών. Με τον όρο «Ευαίσθητος Πληθυσμός», εννοούμε έναν πληθυσμό ο οποίος βρίσκεται μια ορισμένη χρονική περίοδο υπό «απειλή». Τέτοια παραδείγματα μπορεί να ποικίλλουν, για παράδειγμα μια κοινότητα η οποία έχει μολυνθεί από έναν ιό, η καταπολέμηση μιας ανίατης ασθένειας όπως ο καρκίνος στις διάφορες μορφές του, κάποιο σπάνιο είδος ζώου που βρίσκεται υπό εξαφάνιση λόγω της κλιματικής αλλαγής, το οικολογικό σύστημα μιας λίμνης η οποία μολύνεται από την βιομηχανική δραστηριότητα της ευρύτερης περιοχής που βρίσκεται.

Ωστόσο, εμείς θα ασχοληθούμε αποκλειστικά με τον ανθρώπινο παράγοντα και την «απειλή» του από διάφορες ασθένειες, οι οποίες θέτουν σε κίνδυνο την δημόσια υγεία και τη ζωή του ασθενή. Επομένως, η έρευνας μας θα επικεντρωθεί στον κλάδο που ονομάζεται Επιδημιολογία και Ιατρική Περίθαλψη. Τέτοιο πρόβλημα, μπορεί να αποτελεί μια επιδημία που εξαπλώνεται σε μια κοινότητα ή χώρα. Με τον όρο επιδημία (*επί+δήμος*), χαρακτηρίζονται οι εξάρσεις ασθενειών που εμφανίζονται σε έναν πληθυσμό για δεδομένη χρονική περίοδο, σε βαθμό μεγαλύτερο του αναμενόμενου. Η επιδημία μπορεί να περιορίζεται γεωγραφικά, σε ένα τόπο ή μια ολόκληρη χώρα. Στην περίπτωση που η επιδημία εξαπλωθεί με πολύ γρήγορους ρυθμούς σε μια μεγάλη περιοχή ή σε παγκόσμια κλίμακα και απειλεί το σύνολο του πληθυσμού, ορίζεται ως πανδημία. Ένα τέτοιο παράδειγμα πανδημίας αποτελεί ο *COVID-19*, ένας νέος τύπος κοροναϊού που βρίσκεται σε εξέλιξη από τον Ιανουάριο του 2020 μέχρι σήμερα.

Αρχικά, ένα σημαντικό κομμάτι έρευνας σχετικά με την Επιδημιολογία και την Ιατρική Περίθαλψη, είναι τα μαθηματικά μοντέλα τα οποία αποτελούν εργαλεία που εφαρμόζονται σε πολλά επιστημονικά πεδία για την εύρεση λύσης πολλών σύγχρονων προβλημάτων. Η μοντελοποίηση των επιδημιών αποτελεί έρευνα χρόνων και η

ανάλυση των διαδικασιών διάδοσης είναι μια μακροχρόνια περιοχή έρευνας μεταξύ πολλών διαφορετικών επιστημών, όπως τα Μαθηματικά, η Φυσική, η Οικονομία και οι Κοινωνικές Επιστήμες.

Το τελευταίο διάστημα, υπάρχει μια εκτεταμένη συζήτηση και αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για αυτά τα προβλήματα καθώς βρισκόμαστε αντιμέτωποι με μια πρωτοφανή υγειονομική κρίση, αυτή του *COVID-19*, κάνοντας τη μοντελοποίηση στους ερευνητές και γενικά στο επιστημονικό κοινό όλο και πιο διαδεδομένη. Η μαθηματική μοντελοποίηση μπορεί να εφαρμοστεί για την κατασκευή του μοντέλου μιας ασθένειας και να συμβάλει στην πρόβλεψη της εξέλιξης μιας επιδημίας και την πιθανή έκβασή της. Επίσης, συμβάλλει στη λήψη αποφάσεων για τις διάφορες παρεμβάσεις που μπορεί να πραγματοποιηθούν στον πληθυσμό για την δημόσια υγεία του.

Πιο συγκεκριμένα, γνωστά επιδημικά μοντέλα, τα οποία έχουν αναπτυχθεί για την μοντελοποίηση ασθενειών σε διάφορους πληθυσμούς, είναι το επιδημικό μοντέλο *Ευπαθής-Μολυσματικός SI (Susceptibles-Infectives)*, το *Ευπαθής-Μολυσματικός-Ευπαθής SIS (Susceptibles-Infectives-Susceptibles)* και *Ευπαθής-Μολυσματικός-Διαγραμμένος SIR (Susceptibles-Infectives-Removed)*. Ωστόσο στη παρούσα διπλωματική εργασία θα επικεντρωθούμε στο επιδημικό μοντέλο *SIS* και *SIR* στα πρώτα κεφάλαια και στη συνέχεια στο επιδημικό μοντέλο *Ευπαθής-Μολυσματικός-Διαγραμμένος-Θανών SIRD (Susceptibles-Infectives-Removed-Dead)*.

Στα κεφάλαια που θα ακολουθήσουν θα γίνει εκτενής ανάλυση διαφόρων τρόπων προσέγγισης των επιδημικών μοντέλων. Πιο συγκεκριμένα, στο δεύτερο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα αναλύσουμε τη διαδικασία της Μαρκοβιανής Αλυσίδας Διακριτού Χρόνου (*DTMC*), της Μαρκοβιανή Αλυσίδα Συνεχούς Χρόνου (*CTMC*) και της Στοχαστική Διαφορική Εξίσωση (*SDE*) με χρήση των επιδημικών μοντέλων *SIS* και *SIR*. Επίσης, θα αναφερθούμε σε βασικές ιδιότητες των μοντέλων αυτών καθώς και επεκτάσεις τους.

Στη συνέχεια, παρινώντας στο τρίτο κεφάλαιο, θα εξετάσουμε τα Μοντέλα Μαρκοβιανών Διαδικασιών Αποφάσεων στην Ιατρική Περίθαλψη (*MDP*). Θα εξετάσουμε τις κατηγορίες τις οποίες χωρίζονται, όπως τα μοντέλα *MDP* Πεπερασμένου Χρονικού Ορίζοντα (*MDPs in Discrete Time Models*), τα μοντέλα *MDP* Άπειρου Χρονικού Ορίζοντα (*MDPs in Infinite Time Models*) και τα Μερικώς

Παρατηρούμενα Μοντέλα *MDP* (*Partially observed MDPs-POMDP*). Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα παρουσιάσουμε μια εφαρμογή του επιδημικού μοντέλου *MDP SIR* στην Εποχική Γρίπη και ολοκληρώνοντας θα αναφέρουμε ορισμένα παραδείγματα μοντέλων *MDP* στην *Ιατρική Περίθαλψη*.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, θα μελετήσουμε το επιδημικό μοντέλο *SIRD*, το οποίο μπορεί να μοντελοποιήσει τον νέο κοροναϊό *COVID-19*, ο οποίος βρίσκεται σε εξέλιξη την δεδομένη στιγμή. Θα κάνουμε αρχικά μια ανασκόπηση της πανδημίας του *COVID-19* και θα αναφέρουμε στοιχεία για την παγκόσμια εξάπλωση του. Στη συνέχεια αφού περιγράψουμε το μοντέλο *SIRD*, θα μελετήσουμε τους τρόπους αντιμετώπισης που υπάρχουν για την μείωση της διάδοσης του ιού. Τέτοιοι τρόποι αποτελούν οι *Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις-NPIs*.

Στο πέμπτο κεφάλαιο θα εξετάσουμε το επιδημικό μοντέλο μελετώντας ωστόσο, την αβεβαιότητα των παραμέτρων που υπάρχει στα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή αυτών των μοντέλων. Θα εξετάσουμε, κάτω από αυτό το πρίσμα, τις *Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις-NPIs*, όπως τις πολιτικές απομόνωσης και παράλληλα τις πολιτικές απομόνωσης ή ολικής ανοσοποίησης.

Κλείνοντας, στο έκτο κεφάλαιο θα δούμε τη χρήση του υπολογιστικού πακέτου *améi* της R, τις εντολές που υπάρχουν στο πρόγραμμα καθώς και τα αποτελέσματα που εξάγονται σε κάθε περίπτωση που μελετάμε.

1.2 Ιστορική Αναδρομή

Η επιδημιολογία διαμορφώθηκε ως επιστήμη τον μεσαίωνα για την μελέτη μεγάλων επιδημιών. Έχει υπάρξει ανά τους αιώνες ένας μεγάλος αριθμός επιδημιών με μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας, όπως για παράδειγμα η πανούκλα που σκότωσε εικοσιπέντε εκατομμύρια Ευρωπαίους το 14^ο αιώνα και της δόθηκε το όνομα «μαύρος θάνατος». Στο σήμερα, τα στοιχεία που έχουμε στη διάθεσή μας για την εξέλιξη των θανάτων από επιδημίες είναι πως ετησίως λόγω ελονοσίας χάνουν την ζωή τους ένα εκατομμύριο άνθρωποι, δύο εκατομμύρια από φυματίωση και τρία εκατομμύρια από τον ιό HIV.

Ο πρώτος που ασχολήθηκε με την Επιδημιολογία είναι ο Ιπποκράτης (460-357 π.Χ.) στο «Περί αέρος, ύδατος και τόπων». Εκεί κατέγραψε τις εμπειρικές σχέσεις μεταξύ συγκεκριμένων ασθενειών και του τόπου εκδήλωσης ή εμφάνισης, των συνθηκών διαβίωσης, της διατροφής, κατοικίας, κλίματος και άλλων αιτιών. Όλα αυτά αποτελούν το αντικείμενο της σύγχρονης περιγραφικής Επιδημιολογίας.

Ο Graunt (1620-1674) χρησιμοποίησε ποσοτικές μεθόδους για τη μελέτη της θνησιμότητας αγοριών και τις ιδιομορφίες της βρεφικής θνησιμότητας. Ο Farr (1807-1883) έβαλε τις βάσεις για την επιδημιολογική χρήση δημογραφικών δεδομένων εργαζόμενος ως υπεύθυνος ιατρικών θεμάτων στην στατιστική υπηρεσία της Αγγλίας. Την ίδια εποχή, ο Snow (1813-1858) απέδειξε ότι η χολέρα προερχόταν από μικρόβιο που μεταδιδόταν από το νερό και την κοπριά. Στον 20^ο αιώνα είχαμε σημαντικές εξελίξεις στην Επιδημιολογία. Μία από τις πιο σημαντικές είναι η σύνδεση του καπνίσματος με τον καρκίνο του πνεύμονα από τον Doll.

1.3 Βασικές Έννοιες

Το πρώτο βήμα που πρέπει να γίνει για την μελέτη μιας επιδημίας είναι ο διαχωρισμός των ατόμων του πληθυσμού σε κατηγορίες, ανάλογα με την κατάσταση στην οποία βρίσκονται με βάση την εξέλιξη της μόλυνσης. Οι βασικότερες κατηγορίες που θα χρησιμοποιήσουμε στα μοντέλα μας και βάση αυτών θα χωρίσουμε τον πληθυσμό σε ομάδες είναι οι ακόλουθες τρεις

1. Ευπαθείς (Susceptibles, S): Τα υγιείς άτομα του πληθυσμού που όμως μπορούν να μολυνθούν.
2. Μολυσματικοί (Infectives, I): Τα νοσούντα άτομα του πληθυσμού (ασθενείς).
3. Διαγραμμένοι (Removed, R): Τα άτομα του πληθυσμού τα οποία είτε έχουν θεραπευτεί και έχουν αποκτήσει ανοσία, είτε έχουν πεθάνει.

Στη συνέχεια, πρωταρχική έννοια της επιδημιολογίας αποτελεί ο βασικός ρυθμός αναπαραγωγής R_0 . Το R_0 , είναι ένας μαθηματικός όρος που μας επιτρέπει να

κατανοήσουμε πόσο μεταδοτική είναι μια ασθένεια. Για το R_0 έχουμε τρεις πιθανές καταστάσεις:

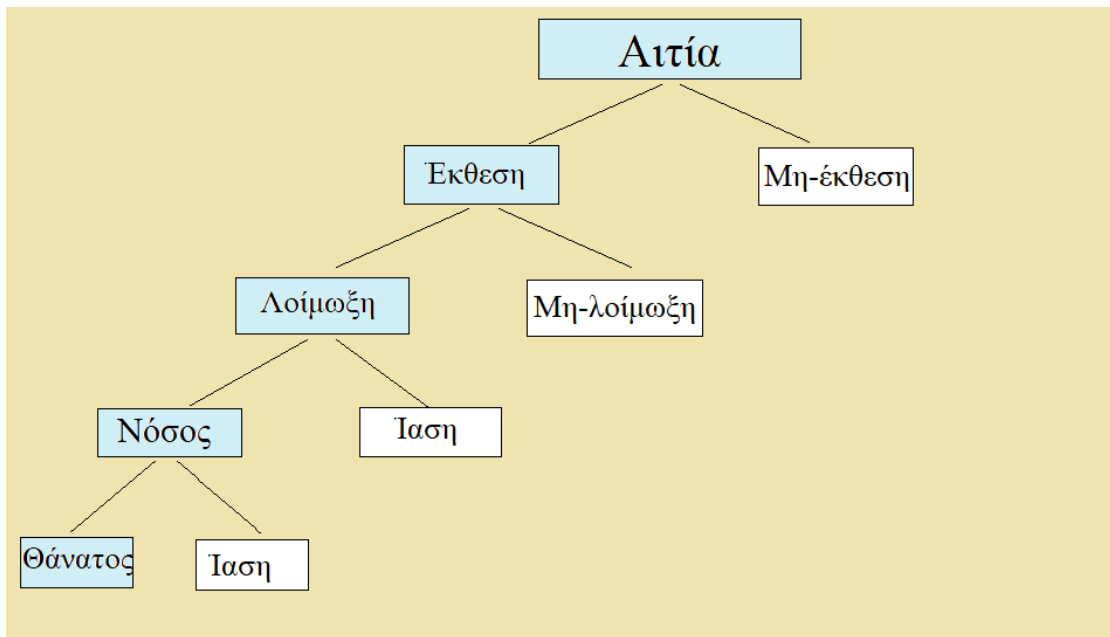
1. $R_0 < 1$, ο ιός δεν αποτελεί κίνδυνο για επιδημία
2. $R_0 = 1$, θεωρητικά μόνο 1 άτομο μολύνεται από ένα μολυσματικό άτομο
3. $R_0 > 1$, κάθε μολυσματικό άτομο μπορεί να μολύνει παραπάνω από ένα άτομα

Στη περίπτωση που $R_0 > 1$, να ανφέρουμε ότι ελοχεύει ο κίνδυνος να ξεσπάσει επιδημία αν δεν μπορέσουμε να περιορίσουμε τα κρούσματα στο αρχικό στάδιο της μόλυνσης. Επίσης, η μολυσματική περίοδος αποτελεί έναν παράγοντα που ορίζει κυρίως την δύναμη της εξάπλωσης του ιού. Μερικές ασθένειες είναι πιο μεταδοτικές από άλλες και για διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο παίζει και ο πληθυσμός που επωάζει ο ιός. Για παράδειγμα ο *COVID-19* μπορεί να κρατήσει μέχρι 14 μέρες περίπου και είναι πιο πιθανό να μολύνει και περισσότερα άτομα σε σχέση από τη γρίπη που μπορεί να κρατήσει 8 μέρες.

Μια ακόμη έννοια είναι το μέσον μετάδοσης, δηλαδή ο τρόπος με τον οποίο μεταδίδεται ο ιός από ένα άτομο σε ένα άλλο. Οι ασθένειες που μεταδίδονται από τον αέρα είναι αυτές που μολύνουν γρηγορότερα περισσότερα άτομα. Σύμφωνα με έρευνα που δημοσιεύθηκε από το αμερικανικό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Ασθενειών *CDC*, ο ιός *SARS-CoV-2* ο οποίος προκάλεσε την πανδημία του *COVID-19* είναι ικανός να μολύνει τον αέρα σε περίμετρο 4 μέτρων από έναν ασθενή. Ασθένειες όπως ο ιός *HIV*, που απαιτούν φυσική επαφή είναι σχεδόν απίθανο να οδηγήσουν σε επιδημία.

Επίσης, τα αίτια της επιδημίας ποικίλλουν και μπορούν να διαφέρουν. Βασικά αίτια μπορεί να είναι τα βακτήρια, οι ιοί, τα παράσιτα, οι μυκοτοξίνες και οι χυμικές ουσίες όπως για παράδειγμα ο υδράργυρος και το αρσενικό.

Κλείνοντας, θα δούμε σχηματικά τα στάδια εξέλιξης μιας επιδημίας για να αποκτήσουμε καλύτερη εικόνα για την πορεία που ακολουθεί ένας ιός στον ανθρώπινο οργανισμό.



Σχήμα 1.1: Στάδια Επιδημίας

1.4 Μοντελοποίηση στην Επιδημιολογία

Η μοντελοποίηση μιας επιδημίας αποτελεί ένα σύνθετο φαινόμενο. Η δημιουργία και η εξάπλωση μιας μόλυνσης προσδιορίζεται από διάφορους παράγοντες όπως το περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται ο ιός και αναπτύσσεται, ο πληθυσμός που εκτίθεται σε αυτό, καθώς και οι δυναμικές του πληθυσμού που μελετάται. Ο ρόλος των μαθηματικών στην επιδημιολογία είναι να μοντελοποιήσει την δημιουργία και την εξάπλωση ενός ιού.

Για να επιτευχθεί αυτό ακολουθείτε από τους επιστήμονες μια μέθοδος με την οποία ο πληθυσμός διαχωρίζεται σε μικρότερες ομάδες ή διαμερίσματα ανάλογα με την ευπάθεια των ατόμων στον ιό που εξελίσσεται στο σύστημα. Τα μοντέλα αυτά ονομάζονται διαχωριστικά μοντέλα στην επιδημιολογία και συμβάλουν στην κατανόηση των συστημάτων που δρα ο ιός. Τα πιο γνωστά διαμερίσματα που υπάρχουν σε κάθε επιδημικό μοντέλο είναι το ευαίσθητο S , το μολυσματικό I και το διαγραμμένο R . Για παράδειγμα σε μοντέλα που περιέχουν μόνο τα διαμερίσματα S και I , ο πληθυσμός N χωρίζεται αρχικά μόνο σε αυτά τα διαμερίσματα. Το S αντιπροσωπεύει άτομα που είναι υγιή αλλά ευαίσθητα να μολυνθούν και το I τα άτομα που είναι μολυσμένα αλλά είναι σε θέση να ανακάμψουν. Από αυτό το διαχωρισμό των δύο

ομάδων S και I στον πληθυσμό προέρχεται το πιο απλό επιδημικό μοντέλο SI . Στη συνέχεια βέβαια ο διαχωρισμός μπορεί να γίνει ιδιαίτερα πλούσιος και να υπάρξουν και επιπλέον ομάδες του πληθυσμού.

Σε διάφορα μοντέλα τα άτομα μπορούν να κινηθούν τυχαία από το ένα διαμέρισμα στο άλλο με ορισμένους καθορισμένους ρυθμούς και όχι με καθοριστικό τρόπο, δεδομένου ότι τα στοχαστικά μοντέλα μπορούν καλύτερα να καταγράψουν τη δυναμική της εξάπλωσης μιας μόλυνσης. Μελετώντας το μοντέλο SI παρατηρούμε ότι τα υγιή άτομα μπορούν να μεταβαίνουν τυχαία από το διαμέρισμα S στο I με κάποιο ρυθμό μόλυνσης που είναι αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων με μολυσμένα άτομα. Αντίστοιχα, τα μολυσμένα άτομα μπορούν να μεταβαίνουν από το διαμέρισμα I στο S με κάποιο ρυθμό ανάκτησης και αυτό είναι αποτέλεσμα της ανάκαμψης από τη μόλυνση. Όπως αναφέραμε και παραπάνω, εκτός από τα μοντέλα με μόνο δύο διαμερίσματα, υπάρχουν και άλλα μοντέλα επιδημίας που καταγράφουν περισσότερα χαρακτηριστικά μιας ασθένειας. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσθήκη περισσότερων διαμερισμάτων, όπως το R που αντιπροσωπεύει τα άτομα που δεν είναι πλέον επιρρεπή στη μόλυνση. Αυτό το διαμέρισμα μπορεί να συμβολίζει τα νεκρά, τα εμβολιασμένα ή ανοσοποιημένα άτομα. Στη συνέχεια εμείς θα επικεντρωθούμε στα επιδημικά μοντέλα, ευαίσθητα-μολυσμένα-ευαίσθητα SIS και ευαίσθητα-μολυσμένα-διαγραμμένα SIR μοντέλα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

2.1 Εισαγωγή στα Επιδημικά Μοντέλα

Τα επιδημικά μοντέλα έχουν ως στόχο τους την πρόβλεψη της εξέλιξης των επιδημιών. Αυτού του είδους τα μαθηματικά μοντέλα κατανοούμε ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικά, καθώς οι επιδημίες αποτελούν τη κύρια αιτία θανάτων παγκοσμίως. Οι λοιμώξεις προκαλούν εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες (Zhou and Liu (2003)). Έτσι τα μοντέλα αυτά έχουν σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη του αποτελέσματος των μολυσματικών ασθενειών. Η μαθηματική μοντελοποίηση μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της εξάπλωσης των μολυσματικών ασθενειών και στη δοκιμή πολιτικών ελέγχου (Meyers (2007), Kao (2002)).

Περνώντας στην ιστορική εξέλιξη της μαθηματικής επιδημιολογίας, το 1911 κατασκευάστηκε το απλό επιδημικό μοντέλο του Ross και ακολούθησε το 1927 το απλούστερο επιδημικό μοντέλο *SIR* των Kermack-McKendrick, το οποίο προτάθηκε για να εξηγηθεί η γρήγορη άνοδος και κάθοδος στον αριθμό μολυσματικών ασθενειών που παρατηρήθηκε στις επιδημίες όπως η πανούκλα (Λονδίνο 1665-1666, Βομβάη 1906) και η χολέρα (Λονδίνο 1865). Επίσης, να αναφέρουμε ότι τα πιο γνωστά επιδημικά μοντέλα είναι τα μοντέλα *SIS* και *SIR*, τα οποία θα δούμε στη συνέχεια.

Στο παρόν κεφάλαιο θα εξετάσουμε ορισμένους τύπους επιδημικών μοντέλων, οι οποίοι αναλύονται με τρεις διαφορετικές στοχαστικές διαδικασίες μοντελοποίησης. Το πρώτο μοντέλο περιγράφεται από τη Μαρκοβιανή αλυσίδα διακριτού χρόνου (*DTMC*), το δεύτερο μοντέλο από τη Μαρκοβιανή αλυσίδα συνεχούς χρόνου (*CTMC*) και το τρίτο μοντέλο από τη στοχαστική διαφορική εξίσωση (*SDE*). Τα τρία αυτά μοντέλα διαφέρουν μεταξύ τους σε σχέση με το χρόνο και την κατάσταση των μεταβλητών.

Στο μοντέλο *DTMC* ο χρόνος και η μεταβλητή κατάσταση είναι διακριτές τυχαίες μεταβλητές, στο μοντέλο *CTMC* ο χρόνος είναι συνεχής, αλλά η μεταβλητή κατάσταση είναι διακριτή τυχαία μεταβλητή και στο μοντέλο *SDE* τόσο οι χρονικές μεταβλητές όσο και οι μεταβλητές κατάσταση είναι συνεχείς τυχαίες μεταβλητές.

Ωστόσο, να τονίσουμε πως μέχρι σήμερα τα περισσότερα μοντέλα που έχουν δημιουργηθεί από τους επιστήμονες έχουν στηριχτεί στην αλυσίδα *Markov* συνεχούς χρόνου σύμφωνα με τους Keeling και Ross (Keeling and Ross (2008)). Επίσης, η κατάσταση της διαδικασίας καθορίζεται από τον αριθμό των ευαίσθητων ατόμων. Για το λόγο αυτό κατανοούμε πως σε ένα πληθυσμό N ατόμων για να περιγράψει η ευκολία διάδοσης θα χρειαστεί ένα μεγάλο πλήθος διαφορικών εξισώσεων. Για παράδειγμα, σε πληθυσμό με N άτομα, για να μοντελοποιηθεί ένα μοντέλο *SIS* συνεχούς χρόνου θα απαιτηθούν $N+1$ διαφορικές εξισώσεις, ενώ για το μοντέλο *SIR* $(N+1)(N+2)/2$ διαφορικές εξισώσεις (Keeling and Ross (2008)).

Τέλος, να αναφέρουμε ότι οι τρία διαμμερίσματα στα οποία χωρίζεται ο πληθυσμός (ευπαθείς, μολυσματικοί, διαγραμμένοι), αποτελούν διαφορετικές καταστάσεις του συστήματος. Κάθε αλλαγή της κατάστασης ονομάζεται μετάβαση (*transition*). Μια αλλαγή κατάστασης μπορεί να είναι η γέννηση (*birth*) ή ο θάνατος (*death*) ενός ευαίσθητου ή μολυσματικού ατόμου, η ανάκτηση ενός μολυσματικού ατόμου, η μόλυνση ενός ευπαθούς ατόμου κ.λπ. (Allen, Linda, Burgin and Amy (2000)).

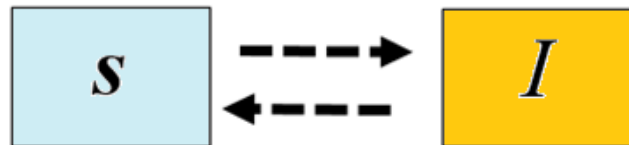
2.2 Ντετερμινιστικά Μοντέλα *SIS* και *SIR*

2.2.1 Μοντέλο *SIS*

Στο επιδημικό μοντέλο *SIS* ένα ευπαθές άτομο όταν έρθει σε επαφή με ένα μολυσματικό θα νοσήσει και αυτό. Στη συνέχεια θα μολύνει τα άτομα με τα οποία θα συναναστραφεί. Μετά την θεραπεία τους, τα μολυσματικά άτομα δεν αποκτούν ανοσία στην ασθένεια και εντάσσονται ξανά στην ευπαθή ομάδα. Το μοντέλο *SIS* εκφράζει κατά κάποιο τρόπο την εμπειρία μας ότι σε μερικές ασθένειες τα άτομα δεν αποκτούν

μεγάλο χρόνο ανοσίας μετά την ασθένεια και άρα γίνονται αμέσως ευπαθή μετά την ίαση. Ορισμένες υποθέσεις που σχετίζονται με το μοντέλο αυτό είναι ότι, όλα τα άτομα εντάσσονται στην ευπαθή ομάδα και δεν υπάρχουν θάνατοι από την επιδημία. Τέτοια μοντέλα έχουν εφαρμοστεί στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

Το παρακάτω σχήμα μας δείχνει την εξέλιξη ενός επιδημικού μοντέλου *SIS*. Παρατηρούμε ότι υπάρχουν στο σχήμα δύο ομάδες του πληθυσμού, η ομάδα με τα ευπαθή άτομα *S* και η ομάδα με τα μολυσματικά άτομα *I*. Τα διακεκομμένα βέλη στο Σχήμα 2.1 δηλώνουν την μετάβαση από την μια ομάδα στην άλλη και αντίστροφα.



Σχήμα 2.1: Αναπαράσταση του Επιδημικού Μοντέλου *SIS*

Το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που χρησιμοποιούμε για να περιγράψουμε το επιδημικό μοντέλο *SIS* είναι

$$\frac{dS}{dt} = \frac{-\beta}{N} SI + (b + \gamma) I \quad (2.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N} SI - (b + \gamma) I$$

όπου με $\beta > 0$ συμβολίζουμε τον μέσο αριθμό επαφών ανά άτομο το χρόνο, με $\gamma > 0$ τον ρυθμό ανάκτησης ή θνησιμότητας, δηλαδή ο αριθμός των ανακτηθέντων ή νεκρών

κατά τη διάρκεια μίας ημέρας, με $b \geq 0$ τον ρυθμό των γεννήσεων και με $N=S(t)+I(t)$ το συνολικό μέγεθος του πληθυσμού.

Ως αρχικές συνθήκες έχουμε $S(0) > 0$, $I(0) > 0$ και $N=S(0)+I(0)$. Επίσης, η αρχική υπόθεση που έχουμε κάνει είναι ότι τα ποσοστά των γεννήσεων και των θανάτων είναι ίσα, για να παραμένει σταθερό το μέγεθος του πληθυσμού $dN/dt=0$. +

Στη συνέχεια, θα ορίσουμε τον βασικό ρυθμό αναπαραγωγής, ο οποίος αποτελείται από τον αναμενόμενο αριθμό νέων μολύνσεων, αυτές οι νέες μολύνσεις μερικές φορές αποκαλούνται δευτερογενείς λοιμώξεις, από μια μόνη μόλυνση σε έναν πληθυσμό όπου όλα τα άτομα είναι ευαίσθητα και δίνεται από τη σχέση

$$R_0 = \frac{\beta}{b+\gamma} \quad (2.2)$$

Όταν $R_0 > 1$ η λοίμωξη θα είναι σε θέση να αρχίσει να εξαπλώνεται σε έναν πληθυσμό, αλλά όχι εάν $R_0 < 1$. Επομένως, αν $R_0 > 1$, υπάρχουν περισσότερες από μια μεταδόσεις από ένα μολυσματικό άτομο και τότε υπάρχει επιδημία.

Γενικά, όσο μεγαλύτερη η τιμή του R_0 τόσο πιο δύσκολο είναι να τεθεί υπό έλεγχο μια επιδημία. Σε αυτή την περίπτωση η επιδημία μπορεί να αποφευχθεί με τη μείωση του R_0 . Αυτό μπορεί να συμβεί εμβολιάζοντας τον πληθυσμό και έτσι μειώνεται ο αρχικός ευπαθής πληθυσμός.

Επίσης, ως μήκος της μολυσματικής περιόδου ορίζουμε το κλάσμα $1/(b+\gamma)$. Σύμφωνα με το θεώρημα που ακολουθεί δίνεται η ασυμπτωτική λύση του μοντέλου SIS της σχέσης (2.1).

Θεώρημα 2.1: Αν $S(t)$ και $I(t)$ είναι μια λύση του μοντέλου (2.1) τότε

- i. Αν $R_0 \leq 1$, τότε $\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t)) = (N, 0)$ (κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια - *disease-free equilibrium*).
- ii. Αν $R_0 > 1$, τότε $\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t)) = \left(\frac{N}{R_0}, N \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \right)$ (κατάσταση ενδημικής ισορροπίας - *endemic equilibrium*).

Με τον όρο «κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια» (*disease-free equilibrium*) ορίζουμε τη κατάσταση στην οποία δεν υπάρχει ασθένεια στον πληθυσμό. Από την άλλη πλευρά με τον όρο «κατάσταση ενδημικής ισορροπίας» (*endemic equilibrium*), ορίζουμε την κατάσταση στην οποία η ασθένεια δεν μπορεί να εξαλειφθεί εντελώς, αλλά παραμένει στον πληθυσμό.

2.2.2 Μοντέλο *SIR*

Το μοντέλο *SIR* είναι ένα επιδημικό μοντέλο που υπολογίζει το θεωρητικό αριθμό ανθρώπων που μολύνονται με μια μεταδοτική ασθένεια σε έναν κλειστό πληθυσμό κατά τη διάρκεια της μολυσματικής περιόδου. Οι Kermack και McKendrick ορίζουν το νετερμινιστικό μοντέλο επιδημίας με σταθερό πληθυσμό N ατόμων και τρεις καταστάσεις S , I και R . Σε αυτό το επιδημικό μοντέλο τα άτομα που μολύνονται έχουν την δυνατότητα να αναπτύξουν ανοσία, σε αντίθεση με το προηγούμενο μοντέλο και έτσι περνάνε στην ομάδα R (*διαγραμμαμένοι*) του πληθυσμού. Να τονίσουμε ότι η επιδημία τελειώνει όταν το $I(t)=0$, δηλαδή δεν υπάρχουν μολυσματικά άτομα. Το μοντέλο *SIR* έχει εφαρμοστεί σε παιδικές αρρώστιες όπως ανεμοβλογιά, ιλαρά και παρωτίτιδα (μαγουλάδες). Επομένως τα χαρακτηριστικά που διέπουν το μοντέλο *SIR* είναι

1. ο πληθυσμός θεωρείται σταθερός και διαμερίζεται σε τρεις ομάδες-διαμερίσματα
2. το σύνολο των ευπαθών S ή $S(t)$ (αν θέλουμε να δείξουμε ότι εξαρτάται η πληθωρικότητα του συνόλου από τον χρόνο)
3. το σύνολο των ασθενών I ή $I(t)$
4. το σύνολο των διαγραμμαμένων R ή $R(t)$

Παρακάτω στο Σχήμα 2.2 δίνεται μια αναπαράσταση του επιδημικού μοντέλου *SIR*.



Σχήμα 2.2: Αναπαράσταση του Επιδημικού Μοντέλου *SIR*

Οι διαφορικές εξισώσεις που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν το επιδημικό μοντέλο *SIR* είναι οι εξής

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \frac{-\beta}{N} SI + b(I + R) \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta}{N} SI - (b + \gamma) I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + bR\end{aligned}\tag{2.3}$$

όπου $\beta > 0$, $\gamma > 0$, $b \geq 0$ και το συνολικό μέγεθος του πληθυσμού ικανοποιεί τη σχέση $N = S(t) + I(t) + R(t)$. Οι αρχικές συνθήκες είναι $S(0) > 0$, $I(0) > 0$, $R(0) \geq 0$ και $N = S(0) + I(0) + R(0)$ ή διαφορετικά η αρχική κατάσταση των ευπαθών, μολυσματικών και διαγραφμένων είναι ίση με τον πληθυσμό. Επίσης και σε αυτό το μοντέλο έχουμε υποθέσει ότι το ποσοστό των γεννήσεων και των θανάτων είναι ίσα για να παραμένει σταθερό το μέγεθος του πληθυσμού $dN/dt = 0$. Στο θεώρημα που ακολουθεί δίνεται η ασυμπτωτική λύση του ντετερμινιστικού μοντέλου *SIR* της σχέσης (2.3).

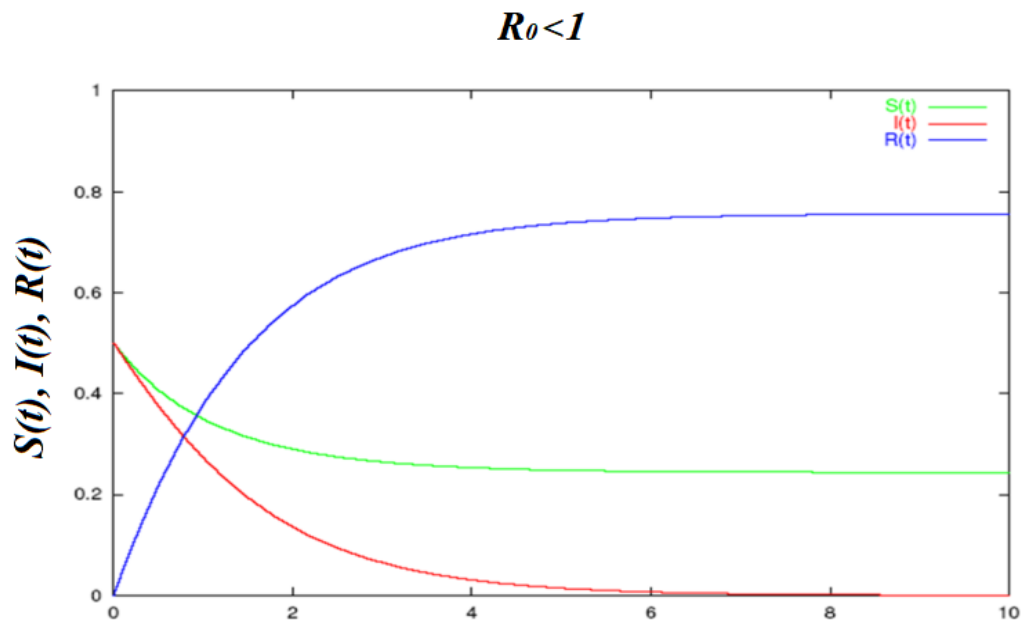
Θεώρημα 2.2: Αν $S(t)$, $I(t)$ και $R(t)$ είναι μια λύση του μοντέλου (2.3) τότε:

- i. Αν $R_0 \leq 1$, τότε $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ (κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια - *disease-free equilibrium*).
- ii. Αν $R_0 > 1$, τότε $\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t), R(t)) = \left(\frac{N}{R_0}, \frac{bN}{b+\gamma} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right), \frac{\gamma N}{b+\gamma} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \right)$ (κατάσταση ενδημικής ισορροπίας - *endemic equilibrium*).

- iii. Υποθέτοντας $b=0$. Αν $R_0 \frac{S(0)}{N} > 1$, υπάρχει μια αρχική αύξηση του αριθμού των ασθενών $I(t)$ (επιδημία), αν $R_0 \frac{S(0)}{N} \leq 1$, τότε μειώνεται μονότονα στο μηδέν (κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια - *disease-free equilibrium*).

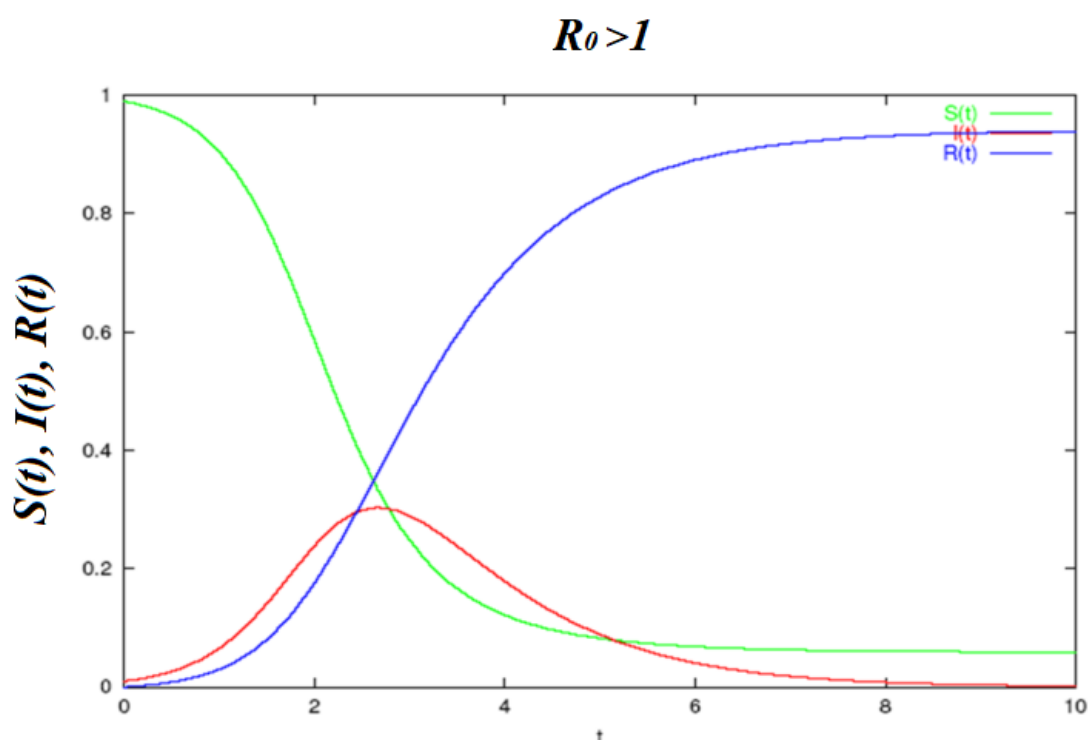
Ορίζουμε ως αρχικό αριθμό αντικατάστασης τη ποσότητα $R_0 \frac{S(0)}{N}$ που δηλώνει τον μέσο αριθμό δευτερογενών λοιμώξεων που παράγονται από ένα μολυσματικό άτομο στην αρχή της επιδημίας. Στην περίπτωση (iii) παρατηρούμε ότι η ασθένεια εξαφανίζεται από τον πληθυσμό, αλλά αν ο αρχικός αριθμός αντικατάστασης είναι μεγαλύτερος από τη μονάδα, ο πληθυσμός υπόκειται σε «επιδημική έκρηξη».

Στην περίπτωση που το $R_0 < 1$, το άτομο που προσβάλλεται από την ασθένεια θα μολύνει λιγότερους από ένα άτομο πριν ανακτήσει, έτσι το ξέσπασμα της επιδημίας θα εξαντληθεί σταδιακά, δηλαδή $dI/dt < 0$. Ο αριθμός των ευπαθών ατόμων αρχικά μειώνεται και έπειτα γίνεται σταθερός. Επίσης, ο αριθμός των μολυσματικών αρχικά μειώνεται και τελικά μηδενίζεται, το οποίο δείχνει το ότι η επιδημία δεν εξαπλώνεται. Ο αριθμός των διαγραμμένων $R(t)$ αρχικά αυξάνεται και έπειτα σταθεροποιείται. Τα συμπεράσματα αυτά αποτυπώνονται στο το Σχήμα 2.3



Σχήμα 2.3: Καταστάσεις του Μοντέλου όταν $R_0 < 1$

Από την άλλη πλευρά όταν το $R_0 > 1$, το άτομο που μολύνεται θα μολύνει περισσότερα από ένα άτομα, έτσι η επιδημία θα εξαπλωθεί, δηλαδή $dI/dt > 0$. Παρατηρούμε ότι ο αριθμός των ευπαθών ατόμων μειώνεται αρχικά και έπειτα σταθεροποιείται ενώ παράλληλα ο αριθμός των μολυσματικών αυξάνεται το ίδιο χρονικό διάστημα, το οποίο δηλώνει και την εξάπλωση της επιδημίας. Ο αριθμός των διαγραμμένων αυξάνεται με μικρό ρυθμό και τελικά σταθεροποιείται, σε αντίθεση όταν $R_0 < 1$, όπου η αύξηση γίνεται με μεγαλύτερη ρυθμό. Στη συνέχεια δίνεται το Σχήμα 2.4 για την περίπτωση που το $R_0 > 1$.



Σχήμα 2.4: Καταστάσεις του Μοντέλου όταν $R_0 > 1$

2.3 Επιδημικά Μοντέλα Διακριτού Χρόνου (*DTMC-Discrete Time Markov Chain*)

Τα μοντέλα *Markov* διακριτού χρόνου χρησιμοποιούνται συνήθως για τη μελέτη παθογόνων παραγόντων με σχετικά σύντομες και σταθερές διάρκειες μολυσματικότητας (Daley and Gani (1999)). Συνήθως, σε αυτά τα μοντέλα το χρονικό

βήμα Δt καθορίζει τη διάρκεια της μολυσματικής περιόδου. Ωστόσο, απαιτούμε ένα χρονικό βήμα Δt που αντιπροσωπεύει το διάστημα μεταξύ των δύο διαδοχικών χρονικών στιγμών απόφασης, το οποίο καθορίζεται από τον υπεύθυνο λήψης αποφάσεων και θα εξαρτηθεί από το πλαίσιο του προβλήματος που μελετάται. Ως εκ τούτου, τα μοντέλα μετάδοσης ασθενειών που θα υποστηρίξουν τη δυναμική λήψης αποφάσεων θα πρέπει να είναι αρκετά ευέλικτα ώστε να ενσωματώνουν διαφορετικά Δt , τα οποία ποικίλλουν σε εύλογο εύρος και καθορίζονται από τον υπεύθυνο λήψης αποφάσεων.

Όπως αναφέραμε και στην εισαγωγή, το μοντέλο *DTMC* αποτελείται από διακριτές τυχαίες μεταβλητές. Αυτές οι μεταβλητές είναι οι $S(t)$, $I(t)$ και $R(t) \in \{0, 1, 2, \dots, N\}$ σε χρόνο $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$ και συμβολίζουν τα ευαίσθητα, τα μολυσματικά και διαγραμμένα άτομα του πληθυσμού, αντίστοιχα. Παρακάτω θα αναλύσουμε τα μοντέλα *DTMC SIS* και *DTMC SIR*.

2.3.1 Επιδημικό Μοντέλο Διακριτού Χρόνου *SIS* (*DTMC SIS*)

Στο μοντέλο επιδημίας *DTMC SIS*, υπάρχει μόνο μία ανεξάρτητη τυχαία μεταβλητή, η $I(t)$ η οποία συμβολίζει τα νέα μολυσματικά άτομα, επειδή $S(t) = N - I(t)$, όπου N είναι το σταθερό συνολικό μέγεθος του πληθυσμού. Όσο αναφορά τη στοχαστική διαδικασία $\{I(t)\}_{t=0}^{\infty}$, κάθε τυχαία μεταβλητή της διαδικασίας έχει την ακόλουθη συνάρτηση πιθανότητας

$$p_i(t) = P\{I(t) = i\} \quad (2.4)$$

με $i = 0, 1, 2, \dots, N$ και $t = 0, \Delta t, 2\Delta t, \dots$, όπου $\sum_{i=0}^N p_i(t) = 1$ και έστω ότι $p(t) = (p_0(t), p_1(t), \dots, p_N(t))^T$ το διάνυσμα πιθανότητας που σχετίζεται με το $I(t)$. Επίσης, η στοχαστική διαδικασία $\{I(t)\}_{t=0}^{\infty}$ έχει την ιδιότητα *Markov*

$$P\{I(t+\Delta t) | I(0), I(\Delta t), \dots, I(t)\} = P\{I(t+\Delta t) | I(t)\} \quad (2.5)$$

δηλαδή, η διαδικασία κατά χρόνο $t+\Delta t$ εξαρτάται μόνο από τη διαδικασία στο προηγούμενο βήμα του χρόνου t .

Στη συνέχεια θα καθορίσουμε την σχέση μεταξύ των $I(t)$ και $I(t+\Delta t)$. Η πιθανότητα μετάβασης από την κατάσταση $I(t)=i$ έως την κατάσταση $I(t+\Delta t)=j$, $i \rightarrow j$, στο χρόνο Δt , ορίζεται ως εξής

$$p_{ij}(t+\Delta t, t) = P\{I(t+\Delta t)=j \mid I(t)=i\} \quad (2.6)$$

Όταν η πιθανότητα μετάβασης $p_{ji}(t+\Delta t, t)$ δεν εξαρτάται από t και το $p_{ji}(\Delta t)$, η διαδικασία λέγεται ότι είναι χρονικά ομοιογενής. Επιπλέον, για να μειώσουμε τον αριθμό των μεταβάσεων στο χρόνο Δt κάνουμε μια ακόμη υπόθεση για το χρονικό βήμα Δt επιλέγοντάς το αρκετά μικρό, ώστε ο αριθμός των μολυσματικών ατόμων να αλλάζει κατά ένα το πολύ άτομο στο χρονικό διάστημα Δt , δηλαδή $i \rightarrow i+1$, $i \rightarrow i-1$ ή $i \rightarrow i$.

Ωστόσο, μπορεί να υπάρχει νέα μόλυνση, θάνατος ή ανάκαμψη κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος Δt . Η τελευταία υπόθεση μπορεί να τροποποιηθεί εάν το βήμα του χρόνου δεν μπορεί να επιλεγθεί αυθαίρετα αρκετά μικρό. Σε αυτή την περίπτωση οι πιθανότητες μετάβασης πρέπει να οριστούν για όλες τις πιθανές μεταβάσεις που μπορεί να συμβούν, $i \rightarrow i+2$, $i \rightarrow i+3$, κλπ. Στην απλή περίπτωση των τριών μεταβάσεων, οι πιθανότητες μετάβασης υπολογίζονται χρησιμοποιώντας τους συντελεστές, πολλαπλασιασμένους επί Δt .

Οι πιθανότητες μετάβασης για το μοντέλο επιδημίας *DTMC* είναι

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta i(N-i)}{N} \Delta t, & j = i + 1 \\ (b + \gamma) i \Delta t, & j = i - 1 \\ 1 - \left[\frac{\beta i(N-i)}{N} + (b + \gamma) i \right] \Delta t, & j = i \\ 0, & j \neq i + 1, i, i - 1 \end{cases} \quad (2.7)$$

όπου, η πιθανότητα μιας νέας μόλυνσης από το $i \rightarrow i+1$ είναι $p_{i+1,i}(\Delta t) = \beta i(N-i)\Delta t/N$ και η πιθανότητα θανάτου ή ανάκτησης από το $i \rightarrow i-1$, είναι $p_{i-1,i}(\Delta t) = (b+\gamma)i\Delta t$. Τέλος, η πιθανότητα να μην υπάρξει αλλαγή κατάστασης, δηλαδή από $i \rightarrow i$, είναι $p_{i,i}(\Delta t) = 1 - [\beta i(N-i)/N + (b+\gamma)i]\Delta t$. Θα πρέπει να τονίσουμε ότι ούτε στο ντετερμινιστικό, αλλά ούτε στο στοχαστικό μοντέλο είναι απαραίτητη η υπόθεση ότι ο αριθμός των γεννήσεων ισούται με τον αριθμό των θανάτων για να μην επηρεαστεί το σταθερό μέγεθος του δείγματος, N .

Αν θέλουμε να απλουστευθεί η πιθανότητα μετάβασης θα χρησιμοποιούμε τους εξής συμβολισμούς, μια νέα μόλυνση θα συμβολίζεται με $b(i)\Delta t$ και ο θάνατος ή η ανάκτηση θα συμβολίζεται ως $d(i)\Delta t$, επομένως έχουμε

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} b(i)\Delta t & j = i + 1 \\ d(i)\Delta t, & j = i - 1 \\ 1 - [b(i) + d(i)]\Delta t, & j = i \\ 0, & j \neq i + 1, i, i - 1 \end{cases} \quad (2.8)$$

Το άθροισμα των τριών μεταβάσεων ισούται με τη μονάδα, επειδή αυτές οι μεταβάσεις αντιπροσωπεύουν όλες τις πιθανές αλλαγές στην κατάσταση i κατά το χρονικό διάστημα Δt . Για να εξασφαλιστεί ότι αυτές οι πιθανότητες μετάβασης βρίσκονται στο διάστημα $[0, 1]$, το χρονικό βήμα Δt πρέπει να επιλεγεί αρκετά μικρό τ.ω.

$$\max_{i \in \{1, \dots, N\}} \{[b(i) + d(i)]\Delta t\} \leq 1$$

Από την ιδιότητα *Markov* και τις προηγούμενες πιθανότητες μετάβασης, οι πιθανότητες μετάβασης $p_i(t+\Delta t)$ μπορούν να εκφραστούν με βάση τις πιθανότητες μετάβασης στο χρόνο t . Έτσι, σε χρόνο $t+\Delta t$ έχουμε

$$p_i(t+\Delta t) = p_{i-1}(t)b(i-1)\Delta t + p_{i+1}(t)d(i+1)\Delta t + p_i(t)(1 - [b(i) + d(i)]\Delta t) \quad (2.9)$$

με $i=1, 2, \dots, N$ και όπου $b(i) = \beta i(N-i)/N$, $d(i) = (b+\gamma)i$.

Οι πιθανότητες μετάβασης από μια κατάσταση σε μια άλλη μπορούν να δοθούν σε μορφή πίνακα. Κάθε καταχώρηση στο πίνακα είναι μια πιθανότητα μετάβασης, ο πίνακας ονομάζεται πίνακας μεταβάσεων και συμβολίζεται ως $P(\Delta t)$. Στη συνέχεια, για την κατασκευή ενός στοχαστικού πίνακα μετάβασης θα διατάξουμε τις καταστάσεις από το 0 έως N . Ο πίνακας $P(\Delta t)$ είναι ένας πίνακας διάστασης $(N+1) \times (N+1)$ με ίδιο άθροισμα στηλών και δίνεται παρακάτω

$$\begin{pmatrix} 1 & d(1)\Delta t & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 - (b+d)(1)\Delta t & d(2)\Delta t & \dots & 0 & 0 \\ 0 & b(1)\Delta t & 1 - (b+d)(2)\Delta t & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b(2)\Delta t & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & d(N-1)\Delta t & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 - (b+d)(N-1)\Delta t & d(N)\Delta t \\ 0 & 0 & 0 & \dots & b(N-1)\Delta t & 1 - d(N)\Delta t \end{pmatrix}$$

Επομένως, ορίστηκε πλήρως η επιδημική διαδικασία $DTMC SIS$, $\{I(t)\}_{t=0}^{\infty}$. Από το αρχικό διάνυσμα πιθανότητας $p(0)$, προκύπτει ότι $p(\Delta t) = P(\Delta t)p(0)$. Η Σχέση (2.9) εκφράζεται μέσω του στοχαστικού πίνακα και του διανύσματος ως εξής

$$p(t + \Delta t) = P(\Delta t)p(t) = P^{n+1}(\Delta t)p(0) \quad (2.10)$$

με $t = n\Delta t$.

Η μέση τιμή της επιδημικής διαδικασίας για τη χρονική στιγμή t δίνεται από την σχέση

$$E(I(t)) = \sum_{i=0}^N i p_i(t) \quad (2.11)$$

Ακολουθώντας, πηγαίνοντας στην Σχέση (2.9) για $t + \Delta t$, πολλαπλασιάζοντας και αθροίζοντας την με i προκύπτει

$$\begin{aligned}
E(I(t + \Delta t)) &= \sum_{i=0}^N ip_i(t + \Delta t) \\
&= \sum_{i=1}^N ip_{i-1}(t)b(i-1)\Delta t + \sum_{i=0}^{N-1} ip_{i+1}(t)d(1+i)\Delta t + \sum_{i=0}^N ip_i(t) - \\
&\quad \sum_{i=0}^N ip_i(t)b(i)\Delta t - \sum_{i=0}^N ip_i(t)d(i)\Delta t
\end{aligned} \tag{2.12}$$

Κάνοντας αντικατάσταση των $b(i)$ και $d(i)$ με τις σχέσεις $\beta i(N-i)/N$ και $(b+\gamma)i$ αντίστοιχα, έχουμε

$$\begin{aligned}
&E(I(t + \Delta t)) \\
&= E(I(t)) + \sum_{i=1}^N p_{i-1}(t) \frac{\beta(i-1)(N-(i-1))}{N} \Delta t - \sum_{i=0}^{N-1} p_{i+1}(t)(b+\gamma)(i+1)\Delta t \\
&= E(I(t)) + [\beta - (b+\gamma)]\Delta t E(I(t)) - \frac{\beta}{N} \Delta t E(I^2(t))
\end{aligned} \tag{2.13}$$

όπου, $E(I^2(t)) = \sum_{i=1}^N i^2 p_i(t)$. Επειδή ισχύει η σχέση $E(I^2(t)) \geq E^2(I(t))$, η μέση τιμή ικανοποιεί την ακολουθεί ανισότητα

$$\frac{E(I(t + \Delta t)) - E(I(t))}{\Delta t} \leq [\beta - (b + \gamma)]E(I(t)) - \frac{\beta}{N}E^2(I(t))$$

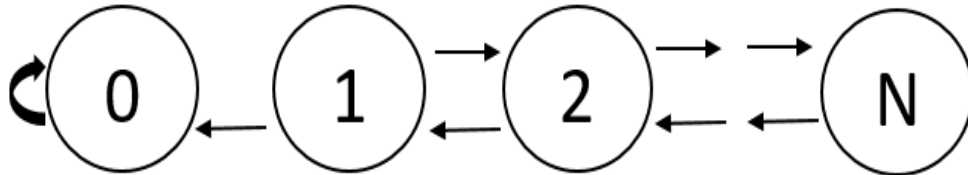
καθώς $\Delta t \rightarrow 0$,

$$\begin{aligned}
\frac{dE(I(t))}{dt} &\leq [\beta - (b + \gamma)]E(I(t)) - \frac{\beta}{N}E^2(I(t)) \\
&= \frac{\beta}{N}[N - E(I(t))]E(I(t)) - (b + \gamma)E(I(t))
\end{aligned} \tag{2.14}$$

Παρατηρούμε ότι το δεξιό μέλος της Σχέσης (2.14) είναι ίδιο με της διαφορικής εξίσωσης για τη $I(t)$ της Σχέσης (2.1), αν αντικαταστήσουμε το $I(t)$ και $S(t)$ με $E(I(t))$ και $N - E(I(t))$, αντίστοιχα. Τέλος, από την ανισότητα που υπάρχει στη Σχέση (2.14) κατανοούμε ότι η διαφορική ανισότητα μας δείχνει ότι η μέση τιμή της τυχαίας

μεταβλητής $I(t)$ του στοχαστικού επιδημικού μοντέλου SIS είναι μικρότερη από τη λύση της $I(t)$ στο ντετερμινιστικό μοντέλο διαφορικών εξισώσεων της Σχέσης (2.1).

Στη συνέχεια δίνεται το σχήμα ενός στοχαστικού επιδημικού μοντέλου $DTMC SIS$, όπου $i=0, 1, \dots, N$ είναι οι μολυσματικές καταστάσεις.



Σχήμα 2.5: Αναπαράσταση του Στοχαστικού Επιδημικού Μοντέλου $DTMC SIS$

Οι καταστάσεις $\{0, 1, \dots, N\}$ που υπάρχουν στο μοντέλο μπορούν να χωριστούν σε δύο σύνολα που αποτελούνται από την επαναλαμβανόμενη μηδενική κατάσταση, $\{0\}$ και τις μεταβατικές καταστάσεις, $\{1, \dots, N\}$. Η κατάσταση $\{0\}$ ονομάζεται κατάσταση απορρόφησης (*absorbing state*).

Όπως παρατηρούμε από το Σχήμα 2.5 η κατάσταση $\{0\}$ αποτελεί κλειστό σύνολο, ωστόσο οποιαδήποτε κατάσταση από τις $\{1, 2, \dots, N\}$ μπορεί να προσεγγιστεί από οποιαδήποτε άλλη κατάσταση καθώς δεν είναι κλειστά σύνολα οι καταστάσεις $\{1, 2, \dots, N\}$ επειδή ισχύει η σχέση $p_{0i}(\Delta t) > 0$. Επίσης, για μεταβατικές καταστάσεις ισχύει ότι τα στοιχεία του στοχαστικού πίνακα έχουν την ιδιότητα

$$P^n = (p_{ij}^{(n)}) \quad (2.15)$$

όπου $p_{ij}^{(n)}$ είναι το (i, j) στοιχείο της n -οστης δύναμης του στοχαστικού πίνακα, P^n . Ακόμα, για κάθε j και κάθε μεταβατική κατάσταση i ισχύει

$$\lim_{n \rightarrow \infty} p_{ij}^{(n)} = 0 \quad (2.16)$$

Το όριο του P^n με $n \rightarrow \infty$ είναι ένας στοχαστικός πίνακας με όλες τις σειρές να είναι μηδενικές εκτός από την πρώτη που έχει παντού τη μονάδα. Από τη Σχέση (2.10) και τη θεωρία των Μαρκοβιανών αλυσίδων προκύπτει ότι

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = (1, 0, 0, \dots, 0)^T \quad (2.17)$$

όπου $t = n\Delta t$. Ο πληθυσμός προσεγγίζει την κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια (*disease-free equilibrium*) με πιθανότητα απορρόφησης τη μονάδα, ανεξάρτητα από το μέγεθος του βασικού ρυθμού αναπαραγωγής. Το στοχαστικό αποτέλεσμα συγκρίνεται με το ασυμπτωτικό αποτέλεσμα του ντετερμινιστικού επιδημικού μοντέλου *SIS* (Θεώρημα 2.1), καθώς είναι και το στοχαστικό αποτέλεσμα ασυμπτωτικό. Επίσης, η σύγκλιση στη κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια (*disease-free equilibrium*) επιτυγχάνεται πολύ αργά, ενώ ο μέσος χρόνος για να υπάρξει κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια (*disease-free equilibrium*) εξαρτάται από τις αρχικές συνθήκες και τις τιμές των παραμέτρων.

2.3.2 Επιδημικό Μοντέλο Διακριτού Χρόνου *SIR* (DTMC *SIR*)

Το μοντέλο επιδημίας *DTMC SIR*, όπως είχαμε δει, αποτελείται από τις διακριτές τυχαίες μεταβλητές $S(t)$, $I(t)$ και $R(t)$ οι οποίες δηλώνουν τον αριθμό των ευπαθών, μολυσματικών και διαγραμμένων ατόμων στο χρόνο t , αντίστοιχα. Το μοντέλο αυτό έχει ως ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές τις $S(t)$ και $I(t)$, ενώ ως εξαρτημένη τυχαία μεταβλητή την $R(t)$ που δίνεται από τη σχέση $R(t) = N - S(t) - I(t)$. Η από κοινού πιθανότητα της διαδικασίας $\{S(t), I(t)\}_{t=0}^{\infty}$ δίνεται από τη σχέση

$$p_{(s,i)}(t) = P\{S(t)=s, I(t)=i\} \quad (2.18)$$

Η διαδικασία $\{S(t), I(t)\}_{t=0}^{\infty}$ έχει την ιδιότητα Μαρκοβ και είναι ομοιογενής ως προς το χρόνο. Οι πιθανότητες μετάβασης μπορούν να καθοριστούν με βάση τις υποθέσεις

του νετερμινιστικού επιδημικού μοντέλου SIR , δηλαδή μπορεί να υπάρχει μόνο μία αλλαγή κατάστασης κατά το χρονικό διάστημα Δt .

Οι πιθανότητες μετάβασης δίνονται από τη σχέση

$$p_{(s+k, i+j), (s, i)}(\Delta t) = \text{Prob}\{(\Delta S, \Delta I) = (k, j) | (S(t), I(t)) = (s, i)\} \quad (2.19)$$

όπου $\Delta S = S(t + \Delta t) - S(t)$. Έτσι έχουμε,

$$p_{(s+k, i+j), (s, i)}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta is}{N\Delta t}, & (k, j) = (-1, 1) \\ \gamma i \Delta t, & (k, j) = (0, -1) \\ b i \Delta t, & (k, j) = (0, -1) \\ b(N - s - i) \Delta t, & (k, j) = (1, 0) \\ 1 - \frac{\beta is}{N\Delta t} - [\gamma i + b(N - s)] \Delta t & (k, j) = (0, 0) \\ 0, & \text{αλλού} \end{cases} \quad (2.20)$$

Το Δt επιλέγουμε να είναι αρκετά μικρό καθώς επιθυμούμε οι πιθανότητες μετάβασης να βρίσκονται στο διάστημα $[0, 1]$. Οι καταστάσεις έχουν ταξινομηθεί σε ζεύγη και έτσι ο υπολογισμός του στοχαστικού πίνακα γίνεται πολύπλοκος σε σχέση με του επιδημικού μοντέλου SIS και η μορφή του εξαρτάται από την διάταξη των καταστάσεων (s, i) .

Στη συνέχεια, η ιδιότητα Markov διαμορφώνεται ως εξής

$$\begin{aligned} p_{(s, i)}(t + \Delta t) = & p_{(s+1, i-1)}(t) \frac{\beta}{N} (i-1)(s+1) \Delta t + p_{(s, i+1)}(t) \gamma (i+1) \Delta t + p_{(s-1, i+1)}(t) b (i+1) \Delta t \\ & + p_{(s-1, i)}(t) b (N-s+1-i) \Delta t + p_{(s, i)}(t) (1 - [\frac{\beta}{N} is + \gamma i + b(N-s)] \Delta t) \end{aligned} \quad (2.21)$$

Τέλος, οι μέσες τιμές των καταστάσεων $S(t)$ και $I(t)$ είναι

$$E(S(t)) = \sum_{s=0}^N s p_{(s, i)}(t) \quad (2.22)$$

και

$$E(I(t)) = \sum_{i=0}^N i p_{(s,i)}(t) \quad (2.23)$$

2.4 Επιδημικά Μοντέλα Συνεχούς Χρόνου (CTMC-Continuous Time Markov Chain)

Τα επιδημικά μοντέλα CTMC είναι μοντέλα σε συνεχή χρόνο, $t \in [0, \infty)$ ωστόσο οι καταστάσεις $S(t)$, $I(t)$ και $R(t)$ είναι διακριτές τυχαίες μεταβλητές όπου $S(t), I(t), R(t) \in \{0, 1, 2, \dots, N\}$. Στις παραγράφους που ακολουθούν θα δούμε αναλυτικότερα τα μοντέλα CTMC SIS και CTMC SIR.

2.4.1 Επιδημικό Μοντέλο Συνεχούς Χρόνου SIS (CTMC SIS)

Στο επιδημικό μοντέλο CTMC SIS η στοχαστική διαδικασία εξαρτάται από τις διακριτές τυχαίες μεταβλητές $\{I(t)\}$ με $t \in [0, \infty)$ και τις συναρτήσεις σχετικών πιθανοτήτων $p(t) = (p_0(t), \dots, p_N(t))^T$, όπου $p_i(t) = P\{I(t) = i\}$ (Σχέση 2.4).

Η στοχαστική διαδικασία έχει την ιδιότητα Markov, επομένως ισχύει ότι

$$P\{I(t_{n+1}) | I(t_0), I(t_1), \dots, I(t_n)\} = P\{I(t_{n+1}) | I(t_n)\} \quad (2.24)$$

για κάθε ακολουθία πραγματικών αριθμών που ικανοποιεί $0 \leq t_0 < t_1 < \dots < t_n < t_{n+1}$. Η πιθανότητα μετάβασης την χρονική στιγμή t_{n+1} εξαρτάται μόνο από την αμέσως προηγούμενη χρονική στιγμή t_n . Σχετικά με τις πιθανότητες μετάβασης και έχοντας μικρό χρονικό διάστημα Δt έχουμε ότι

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta}{N} i(N-i)\Delta t + o(\Delta t), & j = i+1 \\ (b+\gamma)i\Delta t + o(\Delta t), & j = i-1 \\ 1 - \left[\frac{\beta}{N} i(N-i) + (b+\gamma)i \right] \Delta t + o(\Delta t), & j = i \\ o(\Delta t), & \text{αλλού} \end{cases} \quad (2.25)$$

όπου για τον όρο $o(\Delta t)$ ισχύει $\lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{o(\Delta t)}{\Delta t} \right) = 0$ εφόσον το Δt το θεωρούμε πάρα πολύ μικρό. Επίσης, στο χρονικό διάστημα Δt υπάρχουν μόνο τρεις πιθανές αλλαγές κατάστασης που μπορεί μόνο μία από αυτές να πραγματοποιηθεί στο χρόνο αυτό, οι $i \rightarrow i+1$, $i \rightarrow i-1$ ή $i \rightarrow i$. Αντικαθιστώντας, στη σχέση (2.25) με $b(i)$ και $d(i)$, τα οποία συμβολίζουν τη νέα μόλυνση και τον θάνατο ή την ανάκτηση αντίστοιχα, έχουμε

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} b(i)\Delta t + o(\Delta t), & j = i+1 \\ d(i)\Delta t + o(\Delta t), & j = i-1 \\ 1 - [b(i) + d(i)]\Delta t + o(\Delta t), & j = i \\ o(\Delta t), & \text{αλλού} \end{cases} \quad (2.26)$$

Στη συνέχεια, αν υποθέσουμε ότι $P\{I(0)=i_0\}$, η ιδιότητα Markov στο μοντέλο CTMC SIS δίνεται από τη σχέση

$$p_i(t+\Delta t) = p_{i-1}(t)b(i-1)\Delta t + p_{i+1}(t)d(i+1)\Delta t + p_i(t)(1-[b(i)+d(i)]\Delta t) + o(\Delta t) \quad (2.27)$$

όπου, $p_{i,i_0}(\Delta t) = p_i(\Delta t)$.

Παρατηρούμε επομένως ότι οι εξισώσεις αυτές είναι ίδιες με του μοντέλου DTMC SIS με τη διαφορά ότι υπάρχει ο όρος $o(\Delta t)$ στο δεξιό μέλος των εξισώσεων. Αφαιρώντας το $p_i(t)$ και διαιρώντας με το Δt , καθώς $\Delta t \rightarrow 0$, οδηγούμαστε στη σχέση

$$\frac{dp_i}{dt} = p_{i-1}b(i-1) + p_{i+1}d(i+1) - p_i[b(i) + d(i)] \quad (2.28)$$

για $i = 1, 2, \dots, N$ και $dp_0/dt = p_1d(1)$. Οι παραπάνω διαφορικές εξισώσεις ονομάζονται *διαφορικές εξισώσεις Kolmogorov προς τα εμπρός (forward Kolmogorov differential equations)*. Επίσης, ισχύει ότι

$$\frac{dp}{dt} = Qp \quad (2.29)$$

όπου $p(t) = (p_0(t), \dots, p_N(t))^T$ και πίνακα Q

$$Q = \begin{pmatrix} 0 & d(1) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -[b(1) + d(1)] & d(2) & \dots & 0 \\ 0 & b(1) & -[b(1) + d(2)] & \dots & 0 \\ 0 & 0 & b(2) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & d(N) \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -d(N) \end{pmatrix}$$

με $b(i) = \beta i(N-i)/N$ και $d(i) = (b + \gamma)i$.

Σχετικά με τον πίνακα μετάβασης $P(\Delta t)$ και τη σύνδεση του με τον πίνακα Q προκύπτει η εξής σχέση μεταξύ τους

$$Q = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(\Delta t) - I}{\Delta t} \quad (2.31)$$

όπου $P \equiv p_{ji}(t)$. Τέλος, ο πίνακας Q έχει μηδενική ιδιοτιμή και ιδιοδιάνυσμα $(1, 0, \dots, 0)^T$ με $\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = (1, 0, 0, \dots, 0)^T$.

Για τον υπολογισμό της μέσης τιμής $I(t)$ θα χρησιμοποιήσουμε τις γεννήτριες συναρτήσεις (*pgf*) ή τις στιγμιαίες γεννήτριες συναρτήσεις (*mgf*). Η *pgf* για την $I(t)$ ορίζεται ως εξής

$$p(\theta, t) = E(\theta^{I(t)}) = \sum_{i=0}^N p_i(t) \theta^i \quad (2.32)$$

και για mgf

$$M(\theta, t) = E(e^{\theta I(t)}) = \sum_{i=0}^N p_i(t) e^{i\theta} \quad (2.33)$$

Ωστόσο θα χρησιμοποιήσουμε την mgf , καθώς αποτελεί απλούστερη μέθοδο σε σχέση με την pgf . Οι ροπές της κατανομής που αντιστοιχούν στην ποσότητα $I(t)$ μπορούν να υπολογιστούν παραγωγίζοντας την σχέση (2.33) για $\theta=0$, δηλαδή

$$\left. \frac{d^k M}{d\theta^k} \right|_{\theta=0} = E(I^k(t)) \quad (2.34)$$

για $k=0, 1, \dots, n$. Ακολούθως πολλαπλασιάζοντας τη σχέση (2.28) με $e^{i\theta}$ και αθροίζοντας την στο i , έχουμε

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= \sum_{i=0}^N \frac{dp_i}{dt} e^{i\theta} \\ &= e^\theta \sum_{i=1}^N p_{i-1} e^{(i-1)\theta} b(i-1) + e^{-\theta} \sum_{i=0}^{N-1} p_{i+1} e^{(i+1)\theta} d(i+1) \\ &\quad - \sum_{i=0}^N p_i e^{i\theta} [b(i) + d(i)] \end{aligned} \quad (2.35)$$

Έπειτα, αντικαθιστώντας τις ποσότητες $\beta i(N-i)/N$ και $(b+\gamma)i$ με τις ποσότητες $b(i)$ και $d(i)$ προκύπτει η εξής σχέση

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= \sum_{i=0}^N \frac{dp_i}{dt} e^{i\theta} \\ &= \beta(e^\theta - 1) \sum_{i=1}^N i p_i e^{i\theta} + (b+\gamma)(e^{-\theta} - 1) \sum_{i=0}^{N-1} i p_i e^{i\theta} \\ &\quad - \frac{\beta}{N} (e^\theta - 1) \sum_{i=0}^N i^2 p_i e^{i\theta} \end{aligned} \quad (2.36)$$

Τα αθροίσματα στην προηγούμενη σχέση μπορούν να αντικατασταθούν με $dM/d\theta$ ή με $d^2M/d\theta^2$, έτσι ώστε η ακόλουθη μερική διαφορική εξίσωση δεύτερης τάξης για την mgf να είναι

$$\frac{dM}{dt} = [\beta(e^\theta - 1) + (b + \gamma)(e^{-\theta} - 1)] \frac{dM}{d\theta} - \frac{\beta}{N}(e^\theta - 1) \frac{d^2M}{d\theta^2} \quad (2.37)$$

Έτσι, από τη σχέση (2.37) καταλήγουμε να έχουμε μια συνήθης διαφορική εξίσωση για τη μέση τιμή της $I(t)$. Η εξίσωση αυτή για $\theta=0$ μας δίνει τελικά τη συνήθης διαφορική εξίσωση

$$\frac{dE(I(t))}{dt} = [\beta - (b + \gamma)]E(I(t)) - \frac{\beta}{N}E(I^2(t)) \quad (2.38)$$

Όπως βλέπουμε η διαφορική εξίσωση της μέσης τιμής της $I(t)$ εξαρτάται από τη δεύτερη ροπή της και δεν μπορεί να λυθεί άμεσα, αλλά όπως είδαμε για το επιδημικό μοντέλο *DTMC SIS* η μέση τιμή του στοχαστικού μοντέλου είναι μικρότερος από τη ντετερμινιστική λύση. Οι διαφορικές εξισώσεις για τη δεύτερη ροπή και για τη διακύμανση εξαρτώνται από τις ροπές υψηλότερης τάξης. Συχνά, για να προσεγγιστούν οι ροπές υψηλότερης τάξης χρησιμοποιούνται οι ροπές χαμηλότερης τάξης κάνοντας κάποιες υποθέσεις σχετικά με τις κατανομές τους (π.χ. κανονικότητα), που αναφέρονται ως τεχνικές κλεισίματος ροπών (*moment closure techniques*). Στη συνέχεια, αυτές οι διαφορικές εξισώσεις μπορούν να λυθούν για να δώσουν προσεγγίσεις για τις ροπές.

2.4.2 Επιδημικό Μοντέλο Συνεχούς Χρόνου *SIR* (*CTMC SIR*)

Το συνεχές επιδημικό μοντέλο *CTMC SIR* ακολουθεί την επιδημική διαδικασία $\{S(t), I(t)\}$, όπου $R(t)=N-S(t)-I(t)$. Εφαρμόζεται με παρόμοιο τρόπο όπως το επιδημικό μοντέλο *DTMC SIR* με τη διαφορά ότι ο όρος $o(\Delta t)$ προστίθεται σε κάθε πιθανότητα

μετάβασης. Η από κοινού συνάρτηση πιθανότητας της επιδημικής διαδικασίας σχετίζεται με κάθε ζεύγος των τυχαίων μεταβλητών $(S(t), I(t))$, $p_{(s,i)}(t) = P\{(S(t), I(t)) = (s, i)\}$.

Στη συνέχεια, δίνεται ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων Kolmogorov προς τα εμπρός

$$\begin{aligned} \frac{dp_{(s,i)}}{dt} = & p_{(s+1,i-1)} \frac{\beta}{N} (i-1)(s+1) + p_{(s,i+1)} \gamma(i+1) + p_{(s-1,i+1)} b(i+1) \\ & + p_{(s-1,i)} b(N-s+1-i) - p_{(s,i)} \left[\frac{\beta}{N} i s + \gamma i + b(N-s) \right] \end{aligned} \quad (2.39)$$

Όπως και στα υπόλοιπα μοντέλα, μπορούμε και εδώ να υπολογίσουμε τη μέση τιμή της διαδικασίας, καθώς και ροπές μεγαλύτερης τάξης προσεγγιστικά υπολογίζοντας πρώτα χαμηλότερης τάξης διαδικασίες όπως αναφέραμε και στα προηγούμενα μοντέλα.

2.5 Επιδημικό Μοντέλο Στοχαστικής Διαφορικής Εξίσωσης (Stochastic Differential Equation SDE)

Στη κατηγορία των επιδημικών μοντέλων SDE υποθέτουμε ότι η χρονική μεταβλητή είναι συνεχής, $t \in [0, \infty)$ και οι καταστάσεις $S(t)$, $I(t)$ και $R(t)$ αποτελούν συνεχείς τυχαίες μεταβλητές, δηλαδή $S(t), I(t), R(t) \in [0, N]$. Στη συνέχεια της παραγράφου αυτής θα εξετάσουμε πιο αναλυτικά το μοντέλο επιδημίας SDE SIS και SDE SIR, καθώς και τις ιδιότητές τους. Πιο αναλυτικά, θα μελετήσουμε τη πιθανότητα εμφάνισης εστίας, τη κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων, το τελικό μέγεθος μιας επιδημίας και την μέση διάρκεια μιας επιδημίας.

2.5.1 Επιδημικό Μοντέλο Στοχαστικής Διαφορικής Εξίσωσης SIS (SDE SIS)

Το στοχαστικό επιδημικό μοντέλο SDE SIS εξαρτάται από τον αριθμό των μολυσματικών ατόμων, $\{I(t)\}$, $t \in [0, \infty)$, όπου το $I(t)$ έχει ως συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (pdf), την $p(x, t)$. Ισχύει ότι

$$P\{a \leq I(t) \leq b\} = \int_a^b p(x, t) dx \quad (2.40)$$

Επίσης, ο μοντέλο *SDE SIS* έχει την ιδιότητα Markov, δηλαδή

$$P\{I(t_n) \leq y \mid I(t_0), I(t_1), \dots, I(t_{n-1})\} = P\{I(t_n) \leq y \mid I(t_{n-1})\} \quad (2.41)$$

για κάθε ακολουθία πραγματικών αριθμών $0 \leq t_0 < t_1 < \dots < t_{n-1} < t_n$ και η πιθανότητα μετάβασης για τη στοχαστική διαδικασία είναι

$$p(y, t + \Delta t, x, t) \quad (2.42)$$

όπου σε χρόνο t , $I(t) = x$ και σε χρόνο $t + \Delta t$, $I(t + \Delta t) = y$. Η διαδικασία είναι ομοιογενής ως προς το χρόνο. Η πιθανότητα μετάβασης δεν εξαρτάται από το χρόνο t , αλλά εξαρτάται από το χρονικό διάστημα, Δt .

Επίσης, η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας *pdf* ικανοποιεί μια διαφορική εξίσωση *Kolmogorov* προς τα εμπρός (*forward Kolmogorov differential equation*). Αυτή η εξίσωση είναι ανάλογη των διαφορικών εξισώσεων *Kolmogorov* προς τα εμπρός για το μοντέλο *CTMC SIS* (σχέση (2.28)).

Υποθέτουμε ότι $P(I(0) = i_0) = 1$ και $p(i, i_0; t) = p(i, t) = p_i(t)$. Στη συνέχεια δίνεται ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων για τη μεταβλητή i με $\Delta i = 1$.

$$\begin{aligned} \frac{dp_i}{dt} &= p_{i-1}b(i-1) + p_{i+1}d(i+1) - p_i[b_i + d_i] \\ &= - \frac{\{p_{i+1}[b(i+1) - d(i+1)] - p_{i-1}[b(i-1) - d(i-1)]\}}{2\Delta i} \\ &+ \frac{1}{2} \frac{\{p_{i+1}[b(i+1) + d(i+1)] - 2p_i[b(i) - d(i)] + p_{i-1}[b(i-1) - d(i-1)]\}}{\Delta i^2} \end{aligned} \quad (2.43)$$

Έστω $i = x$, $\Delta i = \Delta x$ και $p_i(t) = p(x, t)$. Η περιοριστική μορφή της προηγούμενης εξίσωσης (ως $\Delta x \rightarrow 0$) είναι η διαφορική εξίσωση *Kolmogorov* προς τα εμπρός για $p(x, t)$

$$\frac{dp(x, t)}{dt} = - \frac{d}{dx} \{ [b(x) - d(x)] p(x, t) \} + \frac{1}{2} \frac{d^2}{dx^2} \{ [b(x) + d(x)] p(x, t) \}$$

Αντικαθιστώντας $b(x)=\beta x(N-x)/N$ και $d(x)=(b+\gamma)$ έχουμε

$$\begin{aligned} \frac{dp(x,t)}{dt} = & - \frac{d}{dx} \left\{ \left[\frac{\beta}{N} x(N-x) - (b+\gamma)x \right] p(x,t) \right\} \\ & + \frac{1}{2} \frac{d^2}{dx^2} \left\{ \left[\frac{\beta}{N} x(N-x) + (b+\gamma)x \right] p(x,t) \right\} \end{aligned} \quad (2.44)$$

Ο συντελεστής στον πρώτο όρο στο δεξιό μέλος της σχέσης (2.44), $[\beta x(N-x)/N - (b+\gamma)x]$, είναι ο απειροελάχιστος μέσος όρος και ο συντελεστής στο δεύτερο όρο, $[\beta x(N-x)/N + (b+\gamma)x]$, είναι η απειροελάχιστη διακύμανση.

Γενικότερα, εκφράζονται οι διαφορικές εξισώσεις *Kolmogorov* προς τα εμπρός από την πλευρά των πιθανοτήτων μετάβασης, $p(y,s;xt)$. Για να λυθεί η διαφορική εξίσωση απαιτούνται οριακές συνθήκες για $x=0$, N και οι αρχικές συνθήκες για $t=0$. Παρακάτω θα δούμε το επιδημικό μοντέλο *SDE SIS* που είναι πολύ πιο απλό να λυθεί αριθμητικά και του οποίου η λύση είναι μια απλή στοχαστική διαδικασία.

Ένα τέτοιο πρότυπο επιδημίας μπορεί να εξαχθεί από το επιδημικό μοντέλο *CTMC SIS*. Οι υποθέσεις του μοντέλου επιδημίας *CTMC SIS* επαναλαμβάνονται έχοντας ως $\Delta I = I(t+\Delta t) - I(t)$.

Υποθέτουμε

$$p\{\Delta I=j|I(t)=i\} = \begin{cases} b(i)\Delta t + o(\Delta t), & j = i + 1 \\ d(i)\Delta t + o(\Delta t), & j = i - 1 \\ 1 - [b(i) + d(i)]\Delta t + o(\Delta t), & j = i \\ o(\Delta t), & j \neq i + 1, i - 1, i \end{cases} \quad (2.45)$$

Επιπλέον, υποθέτουμε ότι το ΔI προσεγγιστικά ακολουθεί κανονική κατανομή για μικρά Δt . Παρακάτω υπολογίζονται η μέση τιμή και η διακύμανση του ΔI .

$$\begin{aligned} E(\Delta I) &= b(I)\Delta t - d(I)\Delta t + o(\Delta t) \\ &= [b(I) - d(I)]\Delta t + o(\Delta t) = \mu(I)\Delta t + o(\Delta t) \end{aligned} \quad (2.46)$$

και

$$\begin{aligned}
Var(\Delta I) &= E(\Delta I)^2 - [E(\Delta I)]^2 \\
&= b(I)\Delta t + d(I)\Delta t + o(\Delta t) \\
&= [b(I) + d(I)]\Delta t + o(\Delta t) = \sigma^2(I)\Delta t + o(\Delta t)
\end{aligned} \tag{2.47}$$

όπου συμβολίζουμε με $b(I) = \beta i(N-i)/N$, $d(I) = (b+\gamma)i$ και όπου $I(t) = i$.

Επειδή η τυχαία μεταβλητή ΔI προσεγγίζεται από την κανονική κατανομή ισχύει $\Delta I(t) \sim N(\mu(I)\Delta t, \sigma^2(I)\Delta t)$

$$I(t+\Delta t) = I(t) + \Delta I(t) \approx I(t) + \mu(I)\Delta t + \sigma(I)\sqrt{\Delta t}\eta \tag{2.48}$$

όπου $N \sim (0, I)$.

Η εξίσωση $I(t+\Delta t) = I(t) + \mu(I)\Delta t + \sigma(I)\sqrt{\Delta t}\eta$ είναι η μέθοδος *Euler* που εφαρμόζεται στην ακόλουθη σχέση η οποία ονομάζεται *Itô SDE*.

$$\frac{dI}{dt} = \mu(I) + \sigma(I) \frac{dW}{dt} \tag{2.49}$$

όπου W είναι η διαδικασία *Wiener* $\{W(t)\}$, $t \in [0, \infty)$ και η διαδικασία αυτή εξαρτάται και από το t καθώς και από το Δt , $W(t+\Delta t) - W(t) \sim N(0, \Delta t)$.

Η μέθοδος του *Euler* συγκλίνει στην *Itô SDE* με την προϋπόθεση ότι οι συντελεστές $\mu(I)$ και $\sigma(I)$, ικανοποιούν κάποιες συνθήκες ομαλότητας.

Οι παράγοντες για το στοχαστικό μοντέλο επιδημίας *SDE SIS* είναι $\mu(I) = b(I) - d(I)$ και $\sigma(I) = \sqrt{b(I) + d(I)}$, όπου $b(I) = \frac{\beta}{N}I(N-I)$ και $d(I) = (b+\gamma)I$. Αντικαθιστώντας αυτές τις τιμές στη Σχέση (2.49), έχουμε το επιδημικό μοντέλο *SDE SIS*

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N}I(N-I) - (b+\gamma)I + \sqrt{\frac{\beta}{N}I(N-I) + (b+\gamma)I} \frac{dW}{dt} \tag{2.50}$$

Από τη σχέση *Itô SDE* έχουμε ότι όταν $I(t) = 0$, $dI/dt = 0$. Η κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια (*disease-free equilibrium*) είναι μια απορροφητική κατάσταση για την *Itô SDE*.

2.5.2 Επιδημικό Μοντέλο Στοχαστικής Διαφορικής Εξίσωσης SIR (SDE SIR)

> ε μια παρόμοια σχέση με την *Itô SDE*. Επίσης, παρόμοιες υποθέσεις γίνονται σχετικά με την αλλαγή στις τυχαίες μεταβλητές, ΔS και ΔI , όπως και στις πιθανότητες μετάβασης για τα μοντέλα *DTMC* και *CTMC*. Επιπλέον, υποθέτουμε ότι η μεταβολή αυτών των τυχαίων μεταβλητών κατανέμεται προσεγγιστικά κανονικά. Για την απλούστευση του μοντέλου υποθέτουμε ότι δεν υπάρχουν γεννήσεις, $b=0$ στο *SDE SIR* επιδημικό μοντέλο.

Αν έχουμε ως $\Delta X(t)=(\Delta S, \Delta I)^T$ η μέση τιμή του $\Delta X(t)$ τάξης Δt είναι

$$E(\Delta X(t)) = \begin{pmatrix} -\frac{\beta}{N}SI \\ \frac{\beta}{N}SI - \gamma N \end{pmatrix} \Delta t \quad (2.51)$$

Ο πίνακας συνδιακύμανσης του $\Delta X(t)$ είναι $Cov(\Delta X(t))=E(\Delta X(t)[\Delta X(t)]^T)-E(\Delta X(t))E(\Delta X(t))^T \approx E(\Delta X(t)[\Delta X(t)]^T)$, ενώ ο πίνακας συνδιακύμανσης του $\Delta X(t)$ τάξης Δt είναι

$$Cov(\Delta X(t)) = \begin{pmatrix} \frac{\beta}{N}SI & -\frac{\beta}{N}SI \\ -\frac{\beta}{N}SI & \frac{\beta}{N}SI + \gamma I \end{pmatrix} \Delta t \quad (2.52)$$

Επίσης, ο τυχαίος φορέας $X(t+\Delta t)$ μπορεί να προσεγγιστεί ως εξής

$$X(t+\Delta t) = X(t) + \Delta X(t) \approx X(t) + E(\Delta X(t)) + \sqrt{Cov(\Delta X(t))} \quad (2.53)$$

Ο πίνακας συνδιακύμανσης είναι συμμετρικός και θετικός, επομένως έχει μοναδική τετραγωνική ρίζα τη $B\sqrt{\Delta t} = \sqrt{Cov}$. Το σύστημα εξισώσεων της σχέσης (2.53) είναι σύστημα *Euler* και προσεγγίζει ένα σύστημα *Itô SDE*. Τέλος, οι λύσεις $X(t)$ της σχέσης (2.53) συγκλίνουν σε αυτές του *Itô SDE*.

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta}{N}SI + B_{11}\frac{dW_1}{dt} + B_{12}\frac{dW_2}{dt} \quad (2.54)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N}SI - \gamma I + B_{21}\frac{dW_1}{dt} + B_{22}\frac{dW_2}{dt} \quad (2.55)$$

όπου W_1 και W_2 δύο ανεξάρτητες διεργασίες Wiener και $B=(B_{ij})$.

2.6 Ιδιότητες Επιδημικών Μοντέλων

Στις επόμενες ενότητες, θα εξετάσουμε ορισμένες ιδιότητες των επιδημικών μοντέλων που αναπτύξαμε στις προηγούμενες παραγράφους. Συγκεκριμένα, θα δούμε τέσσερις σημαντικές ιδιότητες επιδημιών οι οποίες είναι α) η πιθανότητα εμφάνισης εστίας (*probability of an outbreak*), β) η κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων (*quasistationary probability distribution*), γ) το τελικό μέγεθος μιας επιδημίας (*final size of an epidemic*) και δ) η μέση διάρκεια μιας επιδημίας (*expected duration of an epidemic*).

2.6.1 Πιθανότητα εμφάνισης εστίας

Ένα επιδημικό ξέσπασμα εμφανίζεται όταν αυξηθεί ο αριθμός των μολύνσεων. Ένα μοντέλο *DTMC* ή *CTMC* στο σύνολο καταστάσεων $\{0,1,2,\dots\}$ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η πιθανότητα μιας εστίας. Για παράδειγμα, $X(t)$ είναι η τυχαία μεταβλητή για τη θέση τη χρονική στιγμή t , στο σύνολο καταστάσεων $\{0,1,2,\dots\}$ σε ένα μοντέλο. Η κατάσταση $\{0\}$ απορροφά και τις υπόλοιπες καταστάσεις παροδικά. Αν $X(t)=x$, τότε στο επόμενο χρονικό διάστημα, υπάρχει μια κίνηση προς τα δεξιά $x \rightarrow x+1$ με πιθανότητα p ή μια κίνηση προς τα αριστερά, $x \rightarrow x-1$ με πιθανότητα q , με την εξαίρεση την κατάσταση $\{0\}$, όπου δεν υπάρχει κίνηση ($p+q=1$).

Στο μοντέλο αυτό, η διαδικασία προσεγγίζει την κατάσταση $\{0\}$ ή το άπειρο. Η πιθανότητα απορρόφησης στην κατάσταση $\{0\}$ εξαρτάται από p , q , και την αρχική θέση. Έστω $X(t)=x_0 > 0$, τότε

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P\{X(t)\} = \begin{cases} 1, & \text{αν } p \leq q \\ \left(\frac{q}{p}\right)^{x_0}, & \text{αν } p > q \end{cases} \quad (2.56)$$

Η Σχέση (2.56) ισχύει για μια διαδικασία γέννησης και θανάτου σε ένα *DTMC* και *CTMC*, όπου b και d αντικαθίστανται από λi και μi , όπου i είναι η θέση. Οι πιθανότητες μετάβασης είναι

$$p_{i+j,i}(\Delta t) = \begin{cases} \lambda i \Delta t + o(\Delta t), & j = 1 \\ \mu i \Delta t + o(\Delta t), & j = -1 \\ 1 - (\lambda + \mu) i \Delta t + o(\Delta t), & j = 0 \end{cases} \quad (2.57)$$

Στη Σχέση (2.56) αντικαταστούμε το p με λ και το q με μ . Όσο αφορά τη πιθανότητα απορρόφησης έχουμε την περίπτωση να είναι μονάδα αν το $\lambda \leq \mu$ και να μειώνεται αν $\lambda \geq \mu$ με πιθανότητα απορρόφησης $\left(\frac{\mu}{\lambda}\right)^{x_0}$. Στη περίπτωση κατά την οποία, $\lambda \geq \mu$ η πιθανότητα διατήρησης του πληθυσμού είναι $1 - (\mu/\lambda)^{x_0}$. Χρησιμοποιούμε τη σχέση αυτή για τον υπολογισμό της πιθανότητας εμφάνισης εστίας για τα επιδημικά μοντέλα *DTMC* και *CTMC SIS* και *SIR*, αντίστοιχα.

Όσο αφορά τις συναρτήσεις «γέννησης» και «θανάτου» στα επιδημικά μοντέλα, αυτές δίνονται από τις σχέσεις

$$\text{Γέννηση} = b(i) = \frac{\beta}{N} i(N-i) \approx \beta i \quad (2.58)$$

και

$$\text{Θάνατος} = d(i) = (b + \gamma) i \quad (2.59)$$

Σύμφωνα με τα παραπάνω φτάνουμε στη προσέγγιση $\mu/\lambda = (b + \gamma)/\beta = 1/R_0$, και έχουμε ότι

$$p\{I(t)=0\} \approx \begin{cases} 1, & \text{αν } R_0 \leq 1 \\ \left(\frac{1}{R_0}\right)^{i_0}, & \text{αν } R_0 \geq 1 \end{cases} \quad (2.60)$$

Τελικά, η πιθανότητα εμφάνισης μιας εστίας διαμορφώνεται ως εξής

$$\text{Πιθανότητα Εμφάνισης Εστίας} \approx \begin{cases} 0, & \text{αν } R_0 \leq 1 \\ 1 - \left(\frac{1}{R_0}\right)^{i_0}, & \text{αν } R_0 > 1 \end{cases} \quad (2.61)$$

Υπενθυμίζουμε ότι ο αρχικός αριθμός των μολυσματικών ατόμων i_0 είναι μικρός και το μέγεθος του πληθυσμού N μεγάλο. Επίσης, η Σχέση (2.16) ισχύει για τα στοχαστικά μοντέλα επιδημίας SIS και SIR μόνο για ένα χρονικό διάστημα, $t \in [T_1, T_2]$ το οποίο μπορεί να είναι αρκετά μεγάλο. Τέλος, στα στοχαστικά επιδημικά μοντέλα το μηδέν αποτελεί κατάσταση απορρόφησης και έτσι έχουμε

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P\{I(t) = 0\} = 1 \quad (2.62)$$

2.6.2 Κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων (*Quasistationary Probability Distribution*)

Η μηδενική κατάσταση στα στοχαστικά επιδημικά μοντέλα SIS απορροφάτε και η στάσιμη κατανομή προσεγγίζεται ασυμπτωτικά από τη στοχαστική διαδικασία σε κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια (*disease-free equilibrium*). Πριν από την απορρόφηση όμως, η διαδικασία προσεγγίζει μια στάσιμη κατανομή που είναι διαφορετική από την κατάσταση ισορροπίας χωρίς ασθένεια (*disease-free equilibrium*). Αυτή η κατανομή ονομάζεται κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων (*quasistationary probability distribution*) και ερευνήθηκε τη δεκαετία του 1960 για πρώτη φορά.

Η κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων μπορεί να ληφθεί από την κατανομή που εξαρτάται από την έλλειψη διείσδυσης, που αυτό σημαίνει ότι δεν είναι δυνατή η επίτευξη κατάστασης ισορροπίας χωρίς επιδημία (*disease-free equilibrium*). Η κατανομή εξαρτάται από την έλλειψη εξουδετέρωσης για το $CTMC$ SIS μοντέλο και συμβολίζεται ως $q(t) = (q_1(t), \dots, q_N(t))^T$. Τότε $q_i(t)$ είναι η πιθανότητα $I(t) = i$ δεδομένου ότι $I(s) > 0$ για $t > s$ (η ισορροπία χωρίς επιδημία δεν έχει φτάσει στο χρόνο t) δηλαδή

$$q_i(t) = P\{I(t)=i/I(s)>0, t>s\}, \quad i=1, 2, \dots, N \quad (2.63)$$

Επειδή η μηδενική κατάσταση $\{0\}$ είναι απορροφητική, η πιθανότητα είναι $P\{I(s)>0, t>s\}=1-p_0(t)$. Επομένως, προκύπτει ότι

$$q_i(t) = \frac{p_i(t)}{1-p_0(t)}, \quad i=1, 2, \dots, N \quad (2.64)$$

Επιπρόσθετα, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις διαφορικές εξισώσεις *Kolmogorov* προς τα εμπρός (*forward Kolmogorov differential equations*) για να εξάγουμε ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων για το q_i . Εφαρμόζοντας τη σχέση (2.28) αυτή τη φορά για $q_i(t)$ έχουμε ότι

$$\frac{dq_i}{dt} = \frac{dp_i/dt}{1-p_0} + (b+\gamma)q_1 \frac{p_i}{1-p_0(t)}, \quad i=1, 2, \dots, N \quad (2.65)$$

Οι διαφορικές εξισώσεις για $q=(q_1, \dots, q_N)^T$ είναι παρόμοιες με τις διαφορικές εξισώσεις *Kolmogorov* προς τα εμπρός (*forward Kolmogorov differential equations*)

$$\frac{dq_i}{dt} = \tilde{Q}q + (b+\gamma)q_1q, \quad i=1, 2, \dots, N \quad (2.66)$$

Επίσης, ο στοχαστικός πίνακας \tilde{Q} είναι παρόμοιος με τον στοχαστικό πίνακα Q διαγράφοντας την πρώτη γραμμή και στήλη του Q . Επομένως, η σχέση (2.65) διαμορφώνεται ως εξής

$$\tilde{Q} = \begin{pmatrix} -[b(1)+d(1)] & d(2) & \dots & 0 \\ b(1) & -[b(2)+d(2)] & \dots & 0 \\ 0 & b(2) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & d(N) \\ 0 & 0 & \dots & -d(N) \end{pmatrix}$$

με $b(i)=\beta i(N-i)/N$ και $d(i)=(b+\gamma)i$.

Τελικά, μπορεί να οριστεί η κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων που είναι η στάσιμη κατανομή και έχει χρονικά ανεξάρτητη λύση.

Στη συνέχεια, οι ποσότητες $q^*=(q_1^*, \dots, q_N^*)^T$ ικανοποιούν τη σχέση

$$\tilde{Q}q^* = -(b+\gamma)q_1^* q^* \quad (2.69)$$

Η κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων σχετίζεται με τις ιδιοτιμές του πίνακα Q , όπου $dp/dt=Qp$. Η λύση των διαφορικών εξισώσεων *Kolmogorov* προς τα εμπρός ικανοποιεί τη σχέση

$$p(t) = v_0 + v_1 e^{r_1 t} + \dots + v_N e^{r_N t} \quad (2.70)$$

όπου $v_0 = (1, 0, 0, \dots, 0)^T$. Καθώς ο πίνακας Q είναι ίδιος με τον \tilde{Q} και η πρώτη γραμμή και η πρώτη στήλη διαγράφονται, το διάνυσμα $v_1 = (-1, q_1^*, q_2^*, \dots, q_N^*)^T$ είναι ένα ιδιοδιάνυσμα του Q που αντιστοιχεί στην ιδιοτιμή $r_1 = -(b+\gamma)q_1^*$. Ισχύει ότι

$$Qv_1 = r_1 v_1 \quad (2.71)$$

έτσι ώστε,

$$p(t) = (1, 0, 0, \dots, 0)^T + (-1, q_1^*, q_2^*, \dots, q_N^*)^T e^{r_1 t} + \dots + v_N e^{r_N t} \quad (2.72)$$

Στη συνέχεια, θα δούμε μια προσέγγιση που απλοποιεί το σύστημα διαφορικών εξισώσεων, θεωρώντας ότι $d(1)=0$

$$\frac{dq}{dt} = Q_I q \quad (2.73)$$

όπου,

$$Q_I = \begin{pmatrix} -b(1) & d(2) & \dots & 0 \\ b(1) & -[b(2)+d(2)] & \dots & 0 \\ 0 & b(2) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & d(N) \\ 0 & 0 & \dots & -d(N) \end{pmatrix}$$

Η σχέση (2.73) έχει μια μοναδική σταθερή κατανομή, $p^1 = (p_1^1, \dots, p_N^1)^T$ όπου $Q_I p^1 = 0$. Ο πίνακας Q_I είναι άνω τριγωνικός και το p_i^1 έχει μια ρητή λύση που δίνεται από τη σχέση

$$p_i^1 = p_1^1 \frac{(N-1)!}{(N-i)!} \left(\frac{R_0}{N}\right)^{i-1}, \quad i=2, \dots, N \quad (2.74)$$

με $p_i^1 = \left[\sum_{k=1}^N \frac{(N-1)!}{(N-i)!} \left(\frac{R_0}{N}\right)^{k-1} \right]^{-1}$. Καταλήγουμε στη σχέση

$$p_{i+1}^1 = p_i^1 \frac{b(1)}{d(i+1)} \quad (2.75)$$

με $\sum_{k=1}^N p_k^1 = 1$.

2.6.3 Τελικό Μέγεθος Επιδημίας (*Final Size of Epidemic*)

Όπως έχουμε δει στις πρώτες παραγράφους της παρούσας διπλωματικής εργασίας σε ένα επιδημικό μοντέλο *SIR* η επιδημία σταματάει. Στη συνέχεια, θα μελετήσουμε το τελικό μέγεθος της επιδημίας, δηλαδή τον αριθμό των περιπτώσεων που νόσησαν από τον συνολικό πληθυσμό.

Αρχικά, σε βραχυπρόθεσμες επιδημίες με μικρό πληθυσμό υποθέτουμε ότι δεν υπάρχουν γεννήσεις και θάνατοι. Στην αρχή της επιδημίας, υποθέτουμε ότι όλα τα άτομα είναι είτε ευαίσθητα είτε μολυσματικά, $R(0)=0$. Το αρχικό μέγεθος του πληθυσμού είναι $N=S(0)+I(0)$. Τότε το τελικό μέγεθος της επιδημίας είναι ο αριθμός των ευαίσθητων ατόμων που έχουν νοσήσει κατά τη διάρκεια της επιδημίας μαζί με τον αρχικό αριθμό μολυσματικών ατόμων.

Στο ντετερμινιστικό επιδημικό μοντέλο *SIR*, μπορεί να υπολογιστεί το τελικό μέγεθος της επιδημίας από τις διαφορικές εξισώσεις των σχέσεων (2.3). Χρησιμοποιώντας τη διαφορική εξίσωση $dI/dS = -I + N\gamma/\beta S$ έχουμε ότι

$$I(t)+S(t)=I(0)+S(0)+\frac{N\gamma}{\beta}\ln\frac{S(t)}{S(0)} \quad (2.76)$$

καθώς $t \rightarrow \infty$,

$$S(\infty) = I(0) + S(0) + \frac{N\gamma}{\beta} \ln \frac{S(\infty)}{S(0)} \quad (2.77)$$

Καταλήγουμε έτσι να έχουμε ως το τελικό μέγεθος επιδημίας

$$R(\infty)=N-S(\infty) \quad (2.78)$$

Η σχέση (2.78) μας λέει ότι γενικά στο τέλος μιας επιδημίας (αυτό δηλώνει το άπειρο) ότι δεν θα έχουν αναρρώσει όλοι οι ασθενείς. Αυτό συνεπάγεται ότι στο τέλος

μιας επιδημίας υπάρχει πτώση των μολυσματικών ατόμων αλλά όχι η καθολική έλλειψη ευπαθών ατόμων.

Όσον αφορά το στοχαστικό επιδημικό μοντέλο *SIR*, υπάρχει κατανομή που συνδέεται με το τελικό μέγεθος της επιδημίας. Επιλέγουμε ως (s, i) τα διατεταγμένα ζεύγη τιμών για τα ευπαθή και μολυσματικά άτομα στο μοντέλο *CTMC*. Η επιδημία τελειώνει όταν $I(t)=0$. Όταν τελειώσει η επιδημία, η τυχαία μεταβλητή για τον αριθμό των ευαίσθητων ατόμων κυμαίνεται από 0 έως $N-I(0)=N-i_0$, δηλαδή $\{(s, 0)\}_{s=0}^{N-i_0}$ και ισχύει ότι

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \sum_{s=0}^{N-i_0} p(s, 0)(t) = 1 \quad (2.79)$$

2.6.4 Μέση Διάρκεια Επιδημίας (*Expected Duration of an Epidemic*)

Η διάρκεια μιας επιδημίας αντιστοιχεί στον χρόνο μέχρι την απορρόφηση της, δηλαδή στο χρονικό διάστημα από T έως τη στιγμή που $I(T)=0$. Ανάλογα με τον αρχικό αριθμό μολυσματικών i , το μέγεθος του πληθυσμού N , και την τιμή του R_0 , η απορρόφηση μπορεί να είναι πολύ μικρή ή πολύ μεγάλη. Για να βρεθεί ο μέσος χρόνος απορρόφησης έχουμε ορισμένες εξισώσεις.

Αρχικά, ως T_i δηλώνουμε την τυχαία μεταβλητή για το χρόνο μέχρι την απορρόφηση και ως τ_i

$$\tau_i = E(T_i) \quad (2.80)$$

να συμβολίζει το μέσο χρόνο μέχρι την απορρόφηση που ξεκινά από ένα αρχικά μολυσματικό άτομο με $i=0, 1, \dots, N$. Για χρόνους μεγαλύτερης τάξης μέχρι την απορρόφηση ισχύει ότι

$$\tau_i^r = E(T_i^r) \quad (2.81)$$

$i=0, 1, \dots, N$, με $\tau_0=0=\tau_0^r$.

Ο μέσος χρόνος απορρόφησης τ_i στο μοντέλο *DTMC SIS* ικανοποιεί τη διαφορική εξίσωση

$$\tau_i = b(i)\Delta t(\tau_{i+1} + \Delta t) + d(i)\Delta t(\tau_{i-1} + \Delta t) + (1 - [b(i) + d(i)]\Delta t)(\tau_i + \Delta t) \quad (2.82)$$

με $i=1, \dots, N$.

Το μοντέλο *CTMC SIS* ικανοποιεί και αυτό τη σχέση (2.82) προσθέτοντας στο δεξιό μέλος της εξίσωσης τον όρο $o(\Delta t)$. Η απλοποίηση της σχέσης (2.82) μας δίνει ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων για τη μέση διάρκεια μιας επιδημίας για μοντέλα *CTMC* όσο και για τα μοντέλα *DTMC*

$$d(i)\tau_{i-1} - [b(i) + d(i)]\tau_i + b(i)\tau_{i+1} = -1 \quad (2.83)$$

όπου $b(i) = i(N - i)(\beta i / N)$ και $d(i) = (b + \gamma)i$.

Παρόμοιες εξισώσεις ισχύουν και για χρόνους υψηλότερης τάξης, τ^r_i για το μοντέλο *CTMC SIS*

$$d(i)\tau^r_{i-1} - [b(i) + d(i)]\tau^r_i + b(i)\tau^r_{i+1} = -r\tau^{r-1}_i \quad (2.84)$$

Επίσης, μπορούμε γράψουμε και σε μορφή πίνακα τους χρόνους μέσης και υψηλότερης τάξης. Αν $\tau = (\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_N)^T$, $\tau^r = (\tau^r_1, \tau^r_2, \dots, \tau^r_N)^T$ και $\tau^l = \tau$ η μορφή του πίνακα είναι

$$D\tau = -1 \quad (2.85)$$

και

$$D\tau^r = -r\tau^{r-1} \quad (2.86)$$

όπου $1 = (1, \dots, 1)^T$. Ο πίνακας D είναι

$$D = \begin{pmatrix} -[b(1)+d(1)] & b(1) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ d(2) & -[b(2)+d(2)] & b(2) & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & d(N) & -d(N) \end{pmatrix}$$

Αν θέλουμε να υπολογίσουμε τον μέσο χρόνο απορρόφησης για το επιδημικό μοντέλο *SDE*, πρέπει να πληρούνται οι διαφορικές εξισώσεις *Kolmogorov* προς τα εμπρός για τ . Επίσης, ως $\tau(y)$ συμβολίζουμε τον μέσο χρόνο απορρόφησης ξεκινώντας από ένα μέγεθος μολυσματικού πληθυσμού $y \in (0, N)$. Η $\tau(y)$ είναι η λύση στο ακόλουθο πρόβλημα

$$[b(y) - d(y)] \frac{d\tau(y)}{dy} + \frac{[b(y)+d(y)]}{2} \frac{d^2\tau(y)}{dy^2} = -1 \quad (2.87)$$

με αρχικές συνθήκες $\tau(0)=0$ και $\left. \frac{d\tau(y)}{dy} \right|_{y=N} = 0$, όπου $b(y)=(N-y)(\beta y/N)$ και $d(y)=(b+y)$.

Ακόμα, για $y \in [i, i+1]$ έχουμε

$$\frac{d\tau(y)}{dy} \approx \frac{r_{i+1} - r_{i-1}}{2} \quad (2.88)$$

με $\tau_i = \tau(i)$ και $\tau_{i+1} = \tau(i+1)$. Τέλος, έχουμε να ισχύει

$$\frac{d^2\tau(y)}{dy^2} \approx r_{i+1} - 2r_i + r_{i-1} \quad (2.89)$$

Κλείνοντας, ο μέσος χρόνος για ένα επιδημικό μοντέλο *SIS* υπολογίζεται από τη λύση των εξισώσεων (2.82) και (2.87).

2.7 Επιδημικά Μοντέλα με Μεταβλητό Μέγεθος Πληθυσμού

Στη παράγραφο αυτή θα υποθέσουμε ότι το μέγεθος του πληθυσμού N δεν είναι σταθερό αλλά μεταβάλλεται βάση ορισμένων ιδιοτήτων που σχετίζονται με την αύξηση του πληθυσμού. Για την δημιουργία ενός επιδημικού μοντέλου, πρέπει να κάνουμε υπόθεση σχετικά με το ποσοστό των γεννήσεων και των θανάτων στον πληθυσμό από το οποίο εξαρτάται το μέγεθος του πληθυσμού, N .

Τα ποσοστά γεννήσεων και θνησιμότητας έχουν την ακόλουθη μορφή αντίστοιχα

$$\lambda(N)=bN \quad (2.90)$$

και

$$\mu(N)=b\frac{N^2}{K} \quad (2.91)$$

Στη συνέχεια, το συνολικό μέγεθος του πληθυσμού N ικανοποιεί τη διαφορική εξίσωση

$$\frac{dN}{dt}=\lambda(N)-\mu(N)=bn(1-N/K) \quad (2.92)$$

όπου $K>0$ είναι η τρέχουσα χωρητικότητα του πληθυσμού.

Η επιλογή των σχέσεων που εκφράζουν το ποσοστό των γεννήσεων και των θανάτων εξαρτάται από τον πληθυσμό που μελετάμε. Για παράδειγμα, σε ένα πληθυσμό ζώων που έχει μολυνθεί, όπως λύσσα σε ένα πληθυσμό σκύλων, τότε η επιλογή των $\lambda(N)$ και $\mu(N)$ εξαρτάται από το αν οι γεννήσεις και οι θάνατοι είναι εξαρτώμενη από την πυκνότητα. Σε αντίθεση, για τις ανθρώπινες ασθένειες, δεν μπορεί να υπάρξει τέτοια υπόθεση.

Σε ένα ντετερμινιστικό επιδημικό μοντέλο *SIS* έχουμε ορισμένες υποθέσεις. Για απλούστευση, υποθέτουμε ότι δεν υπάρχουν θάνατοι που σχετίζονται με την επιδημία και καμία κατακόρυφη μετάδοση της επιδημίας. Παράλληλα, όλα τα νεογέννητα γεννιούνται ευαίσθητα. Στη συνέχεια, το ντετερμινιστικό μοντέλο *SIS* έχει τη μορφή

$$\frac{dS}{dt} = \frac{S}{N}(\lambda(N) - \mu(N)) - \frac{\beta}{N}SI + (b + \gamma)I$$

και

$$\frac{dI}{dt} = -\frac{I}{N}\mu(N) + \frac{\beta}{N}SI + \gamma I \quad (2.93)$$

όπου $S(0) > 0$ και $I(0) > 0$. Είναι εύκολο να δείξουμε ότι η λύση στο σύστημα διαφορικών εξισώσεων εξαρτάται από το βασικό ρυθμό αναπαραγωγής $R_0 = \beta / (b + \gamma)$.

Θεώρημα 2.3: Αν $S(t)$ και $I(t)$ είναι μια λύση των σχέσεων (2.93)

- i. Αν $R_0 > 0$, τότε $\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t)) = (K, 0)$
- ii. Αν $R_0 < 0$, τότε $\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t)) = (K/R_0, K(I-1/R_0))$

Μπορούμε να εφαρμόσουμε και τα τρία επιδημικά μοντέλα που αναφέραμε μέχρι τώρα *CTMC*, *DTMC* και *SDE*. Έχουμε $S(t) + I(t) = N(t)$ και $S(t)$, $I(t)$ οι συνεχείς τυχαίες μεταβλητές για τον αριθμό των ευαίσθητων και μολυσματικών ατόμων σε χρόνο t , όπου $S(t), I(t) \in [0, \infty)$. Το σύστημα διαφορικών εξισώσεων που μελετάμε είναι

$$\frac{dS}{dt} = \frac{S}{N}(\lambda(N) - \mu(N)) - \frac{\beta}{N}SI + (b + \gamma)I + B_{11} \frac{dW_1}{dt} + B_{12} \frac{dW_2}{dt}$$

και

$$\frac{dI}{dt} = -\frac{I}{N}\mu(N) + \frac{\beta}{N}SI - \gamma I + B_{21} \frac{dW_1}{dt} + B_{22} \frac{dW_2}{dt} \quad (2.94)$$

όπου W_1 και W_2 είναι δύο ανεξάρτητες διαδικασίες *Wiener* και $B = (B_{ij})$ είναι η τετραγωνική ρίζα του ακόλουθου πίνακα συνδιακύμανσης

$$\begin{pmatrix} \frac{S}{N}(\lambda(N) - \mu(N)) + \frac{\beta}{N}SI + (b + \gamma)I & -\frac{\beta}{N}SI - \gamma I \\ -\frac{\beta}{N}SI - \gamma I & \frac{I}{N}\mu(N) + \frac{\beta}{N}SI + \gamma I \end{pmatrix}$$

Τέλος, να σημειώσουμε ότι απορρόφηση για την διαδικασία σημαίνει η απόλυτη εξαφάνιση του πληθυσμού, $N=0$.

2.8 Άλλοι τύποι επιδημικών μοντέλων *DTMC*

Στη παράγραφο αυτή θα εξετάσουμε δύο άλλους τύπους μοντέλων επιδημίας *DTMC* που δεν σχετίζονται άμεσα με τα επιδημικά μοντέλα που είδαμε μέχρι τώρα. Αυτά τα μοντέλα είναι το Επιδημικό Μοντέλο Διωνυμικής Αλυσίδας (*Chain Binomial Epidemic Models*) και οι Επιδημικές Διαδικασίες Διακλαδώσεων (*Epidemic Branching Processes*).

2.8.1 Επιδημικό Μοντέλο Διωνυμικής Αλυσίδας (*Chain Binomial Epidemic Models*)

Τα δύο πιο γνωστά διακριτά επιδημικά μοντέλα *DTMC* είναι, το μοντέλο *Greenwood* και το μοντέλο *Reed-Frost*. Το μοντέλο *Greenwood* αναπτύχθηκε το 1931, ενώ το μοντέλο *Reed-Frost* το 1928. Τα ονόματά τους προέρχονται από τους ερευνητές που τα κατασκεύασαν.

Τα μοντέλα αυτά αναπτύχθηκαν για να βοηθήσουν στην κατανόηση της εξάπλωσης της ασθένειας σε ένα μικρό πληθυσμό, όπως μια κατοικία. Αναφέρονται ως επιδημικά διωνυμικά μοντέλα αλυσίδας (*chain binomial epidemic models*) επειδή χρησιμοποιούν τη διωνυμική κατανομή για τον προσδιορισμό του αριθμού των νέων μολυσματικών ατόμων.

Οι μεταβλητές που θα χρησιμοποιηθούν στα μοντέλα είναι οι S_t και I_t , οι οποίες είναι διακριτές τυχαίες μεταβλητές και συμβολίζουν τον αριθμό των ευαίσθητων και των μολυσματικών ατόμων τη χρονική στιγμή t . Η αρχική υπόθεση που γίνεται για τα

μοντέλα αυτά είναι ότι υπάρχουν $I_0=i_0 \geq I$ μολυσματικά άτομα και $S_0=s_0$ ευαίσθητα άτομα.

Η εξέλιξη της νόσου εξετάζεται με βάση τη παρακολούθηση του αριθμού των ευαίσθητων ατόμων στην πάροδο του χρόνου. Την χρονική στιγμή t , τα μολυσματικά άτομα έρχονται σε επαφή με όλα τα ευπαθή άτομα του πληθυσμού στα οποία μπορεί να εξαπλωθεί η ασθένεια. Ωστόσο, μέχρι την χρονική στιγμή $t+I$, τα ευαίσθητα άτομα που έχουν προσβληθεί από τη νόσο είναι μολυσματικά. Η χρονική περίοδος από t έως $t+I$ ονομάζεται «λανθάνουσα περίοδος» και συγκλίνει σε ένα σημείο. Μόνο την χρονική στιγμή t μπορούν τα μολυσματικά άτομα I_t να μολύνουν τα ευπαθή άτομα S_t . Μετά από αυτό το διάστημα, δεν είναι πλέον μολυσματικά. Επομένως, τα νέα μολυσματικά άτομα την χρονική στιγμή $t+I$ ικανοποιούν τη σχέση

$$S_{t+I} + I_{t+I} = S_t \quad (2.95)$$

Αυτά τα μοντέλα είναι μοντέλα αλυσίδας Markov τα οποία εξαρτώνται από τις δύο τυχαίες μεταβλητές, S_t και I_t , $\{(S_t, I_t)\}$.

Τα μοντέλα του *Greenwood* και του *Reed-Frost* διαφέρουν ως προς την πιθανότητα μόλυνσης. Αρχικά, υποθέτουμε ότι υπάρχει ένα σύνολο $I_t=i$ μολυσματικών ατόμων τη χρονική στιγμή t . Έστω p_i η πιθανότητα ένα ευαίσθητο άτομο να μην μολυνθεί την χρονική στιγμή t . Η διαφοροποίηση, λοιπόν, των δύο μοντέλων εντοπίζεται στο ότι το μοντέλο *Greenwood* θεωρεί την πιθανότητα p_i ως μια σταθερά ($p_i=p$), ενώ το μοντέλο *Reed-Frost* θεωρεί την πιθανότητα p_i ως μεταβλητή ($p_i=p_i$). Επίσης, σε κάθε μοντέλο η πιθανότητα μετάβασης από την κατάσταση (s_t, i_t) στην (s_{t+1}, i_{t+1}) θεωρείται ότι ακολουθεί τη διωνυμική κατανομή. Η επιδημία σταματά τη χρονική στιγμή t όταν $s_{t-1}=s_t$ επειδή δεν υπάρχουν πλέον ευαίσθητα άτομα για να εξαπλωθεί η ασθένεια δηλαδή, $i_t=s_{t-1}-s_t=0$.

2.8.1.1 Το Επιδημικό Μοντέλο *Greenwood*

Στο επιδημικό μοντέλο *Greenwood*, η μεταβλητή S_{t+1} είναι διωνυμική τυχαία μεταβλητή, οι οποία εξαρτάται από τις S_t και p , $S_{t+1} \sim B(S_t, p)$. Η πιθανότητα μετάβασης από τη κατάσταση (s_t, i_t) στη (s_{t+1}, i_{t+1}) εξαρτάται μόνο από τις s_t, s_{t+1} και p , όπου ορίζεται ως εξής

$$p_{s_{t+1}, s_t} = \binom{S_t}{s_{t+1}} p^{s_{t+1}} (1-p)^{S_t - s_{t+1}} \quad (2.96)$$

Η μέση τιμή και η διακύμανση των S_{t+1} και I_{t+1} δίδονται από τους ακόλουθους τύπους

$$E(S_{t+1}/S_t) = pS_t, \quad E(I_{t+1}/S_t) = (1-p)S_t \quad (2.97)$$

και

$$Var(S_{t+1}/S_t) = p(1-p)S_t = Var(I_{t+1}/S_t) \quad (2.98)$$

Οι κατανομές πιθανότητας που σχετίζονται με το μέγεθος και τη διάρκεια των επιδημιών στα διωνυμικά μοντέλα αλυσίδας μπορούν εύκολα να καθοριστούν, αφού καθοριστεί η κατανομή πιθανότητας που συνδέεται με κάθε διαδρομή δείγματος. Η διακριτή τυχαία μεταβλητή $W = S_0 - S_t$ είναι το μέγεθος της επιδημίας και η διακριτή τυχαία μεταβλητή T είναι το μήκος της διαδρομής, για παράδειγμα αν $\{s_0, s_1, \dots, s_7, s_8\}$, τότε $T=8$.

2.8.1.2 Το Επιδημικό Μοντέλο *Reed-Frost*

Σε αντίθεση με το επιδημικό μοντέλο *Greenwood*, στο μοντέλο *Reed-Frost*, η τυχαία μεταβλητή S_{t+1} ακολουθεί διωνυμική κατανομή και εξαρτάται από τις S_t και p^{I_t} .

Επομένως, έχουμε ότι $S_{t+1} \sim B(S_t, p^{I_t})$. Η πιθανότητα μετάβασης από (s_t, i_t) σε (s_{t+1}, i_{t+1}) ορίζεται ως εξής

$$p_{(s,i)_{t+1},(s,i)_t} = \binom{S_t}{s_{t+1}} p^{i s_{t+1}} (1 - p^{I_t})^{S_t - s_{t+1}} \quad (2.99)$$

Η μέση τιμή και η διακύμανση των S_{t+1} και I_{t+1} δίδονται από τους ακόλουθους τύπους

$$E(S_{t+1}/(S_t, I_t)) = S_t p^{I_t}, \quad E(I_{t+1}/S_t, I_t) = S_t (1 - p^{I_t}) \quad (2.97)$$

και

$$Var(S_{t+1}/(S_t, I_t)) = p^{I_t} (1 - p^{I_t}) S_t = Var(I_{t+1}/S_t, I_t) \quad (2.98)$$

Τέλος, να σημειώσουμε ότι τα μοντέλα *Greenwood* και *Reed-Frost* διαφέρουν για $I_t > 1$, όταν $t > 0$. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα μοντέλα *Greenwood* και *Reed-Frost* μπορούμε να ανατρέξουμε στα άρθρα Ackerman (1984) και Ball (2002).

2.8.2 Διαδικασίες Διακλαδώσεων Επιδημίας (*Epidemic Branching Processes*)

Στη παράγραφο αυτή θα δούμε μια εφαρμογή των διαδικασιών διακλάδωσης που μπορούν να εφαρμοστούν σε επιδημίες. Ένα τέτοιο παράδειγμα διαδικασιών διακλάδωσης είναι το *Galton-Watson*, το οποίο θα μελετήσουμε παρακάτω.

Έστω I_t ο αριθμός των νέων μολυσματικών ατόμων κατά τη χρονική στιγμή t . Υποθέτουμε ότι κατά το χρονικό διάστημα t έως $t+1$ τα νέα μολυσματικά άτομα προκύπτουν από την επαφή μεταξύ των νέων μολυσματικών περιπτώσεων στο χρόνο t και τον ευαίσθητο πληθυσμό. Επίσης, υποθέτουμε ότι κάθε μολυσματικό άτομο προσβάλλει κατά μέσο όρο ευαίσθητα άτομα ίσα με R_0 . Επιπλέον, η πιο απλή υπόθεση που κάνουμε σε μια διαδικασία διακλάδωσης *Galton-Watson* είναι ότι κάθε μολυσματικό άτομο είναι ανεξάρτητο από όλα τα άλλα μολυσματικά άτομα.

Οι πιθανότητες που σχετίζονται με τον αριθμό των νέων μολύνσεων ανά μολυσματικό άτομο είναι, $\{p_{k=0}\}_{k=0}^{\infty}$. Στη συνέχεια, η συνάρτηση δημιουργίας πιθανοτήτων (pgf) για τον αριθμό των νέων μολύνσεων δίνεται από τη σχέση

$$f(t) = \sum_{k=0}^{\infty} p_k t^k \quad (2.99)$$

με μέση τιμή $f'(1) = R_0$.

Πολύ σημαντικό αποτέλεσμα από τη θεωρία των διαδικασιών διακλάδωσης είναι ότι η πιθανότητα εξαφάνισης, δηλαδή η πιθανότητα η επιδημία να τελειώσει, έχει όριο $\lim_{t \rightarrow \infty} P\{I_k = 0\}$, εξαρτάται από τη συνάρτηση πιθανότητας, $f(t)$.

Έπειτα, κάνουμε την υπόθεση ότι $0 \leq p_0 + p_1 < 1$, η οποία εγγυάται ότι υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης περισσότερων από ένα ατόμων και $R_0 > 1$, τότε υπάρχει ένα μοναδικό σταθερό σημείο $q \in (0, 1)$ έτσι ώστε $f(q) = q$. Η τιμή του q και του αρχικού αριθμού των μολυσματικών ατόμων στον πληθυσμό καθορίζουν την ευκολία εξαφάνισης. Το επόμενο θεώρημα συνοψίζει το κύριο αποτέλεσμα που αφορά την πιθανότητα εξαφάνισης. Για την απόδειξη αυτού του αποτελέσματος και των επεκτάσεων μπορείτε να ανατρέξετε στη βιβλιογραφία (Allen (2003), Harris (1963), Jagers (1975), Kimmel and Axelrod (2002), Mode (1971), Schinazi (1999)).

Θεώρημα 2.4: Υποθέστε ότι τη συνάρτηση πιθανότητας, $f(t)$ ικανοποιεί τη σχέση $0 \leq f(0) + f'(0) < 1$ και $P\{I_0 = i_0\} = 1$, όπου $i_0 > 0$.

- i. Αν $R_0 \leq 1$, τότε $\lim_{t \rightarrow \infty} P\{I_k = 0\} = 1$
- ii. Αν $R_0 > 1$, τότε $\lim_{t \rightarrow \infty} P\{I_k = 0\} = q^{i_0}$, όπου q είναι το μοναδικό σταθερό σημείο στο $[0, 1]$, έτσι ώστε το $f(q) = q$.

Το συμπέρασμα αυτού του θεωρήματος είναι ότι η πιθανότητα επιδημίας που επιμένει στον πληθυσμό, δηλαδή όταν η ασθένεια γίνεται ενδημική, είναι $1 - q^{i_0}$, με την προϋπόθεση ότι $R_0 > 1$.

Στη συνέχεια υποθέτουμε ότι ο αριθμός των περιπτώσεων ακολουθεί κατανομή *Poisson* με μέση τιμή R_0 (Antia, 2003). Η συνάρτηση πιθανότητας μιας κατανομής πιθανότητας *Poisson* ικανοποιεί τη σχέση

$$q = \exp(-R_0(1 - q)) \quad (2.100)$$

2.9 Ανακεφαλαίωση

Συνοψίζοντας, στο δεύτερο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αναφερθήκαμε αρχικά στα ντετερμινιστικά μοντέλα *SIS* και *SIR* αναλύοντας τη σημασία τους. Στη συνέχεια εξετάσαμε τα μοντέλα αυτά βάση των μοντέλων διακριτού, συνεχούς χρόνου και στοχαστικής διαφορικής εξίσωσης. Αναλύσαμε ορισμένες ιδιότητες των επιδημικών μοντέλων, τη πιθανότητα εμφάνισης εστίας, τη κατανομή περιστασιακών πιθανοτήτων, το τελικό μέγεθος επιδημίας και τη μέση διάρκεια επιδημίας. Αναφερθήκαμε, επίσης, στα επιδημικά μοντέλα με μεταβλητό μέγεθος πληθυσμού καθώς, και σε άλλους τύπους επιδημικών μοντέλων *DTMC*. Παρουσιάσαμε το επιδημικό μοντέλο διωνυμικής αλυσίδας και ορισμένες περιπτώσεις του, όπως το επιδημικό μοντέλο *Greenwood* και το επιδημικό μοντέλο *Reed-Frost* και κλείνοντας αναφέραμε τις διαδικασίες διακλαδώσεων επιδημίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΑΡΚΟΒΙΑΝΩΝ

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ (*Markov Decision Process- MDP*) ΣΤΗΝ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

3.1 Εισαγωγή στα Μοντέλα *MDP*

Στο παρόν κεφάλαιο, θα μελετήσουμε τις Μαρκοβιανές Διαδικασίες Αποφάσεων (*Markov Decision Process-MDP*) και τον τρόπο με τον οποίο αυτές βρίσκουν εφαρμογή στην Επιδημιολογία και τις Ιατρικές Θεραπείες. Η θεωρία των Μαρκοβιανών Διαδικασιών Αποφάσεων (*MDP*) στηρίζεται στο συνδυασμό δύο θεωριών, στις Μαρκοβιανές Διαδικασίες και στον Δυναμικό Προγραμματισμό. Οι Μαρκοβιανές Διαδικασίες εισήχθησαν στις αρχές του 20^{ου} αιώνα από τον Ρώσο μαθηματικό Markov, ενώ η θεωρία του Δυναμικού Προγραμματισμού από τον Bellman, το 1957. Ο Δυναμικός Προγραμματισμός αναπτύσσει μία αναδρομική διαδικασία, η οποία υπολογίζει βέλτιστες τιμές συναρτήσεων κόστους ή κέρδους, μέσω μιας εξίσωσης. Επίσης, χρησιμοποιείται σε προβλήματα πεπερασμένου ή άπειρου χρονικού ορίζοντα, στα οποία μία στοχαστική διαδικασία ελέγχεται από μία ακολουθία ενεργειών. Ο Bellman, συνεχίζοντας την έρευνα του, συνδύασε τις δύο παραπάνω θεωρίες και εισήγαγε τις Μαρκοβιανές Διαδικασίες Αποφάσεων (*MDP*), οι οποίες τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες εφαρμόζονται σε διάφορα πεδία της επιστήμης, όπως, η Επιχειρησιακή Έρευνα, η Επιδημιολογία, η Οικολογία και η Πληροφορική.

Τα προβλήματα που αντιμετωπίζονται με την εφαρμογή αυτής της θεωρίας έχουν ως κύριο χαρακτηριστικό τους την τυχαιότητα. Στον χώρο της Επιδημιολογίας και της

Ιατρικής Θεραπείας τα περισσότερα περιστατικά εμπεριέχουν αβεβαιότητα και οι γιατροί έχουν να φέρουν εις πέρας ένα δύσκολο έργο καθώς από αυτούς κρίνεται η υγεία των ασθενών. Ο κάθε ασθενής ανταποκρίνεται διαφορετικά στη θεραπεία που θα του χορηγηθεί, το ιατρικό υλικό που είναι διαθέσιμο κάθε φορά ποικίλει καθώς επίσης και το σχήμα της θεραπείας που χορηγείται μπορεί να είναι διαφορετικό ανάλογα τη κρίση του εκάστοτε γιατρού. Όλα τα παραπάνω αποτελούν πηγές αβεβαιότητας και οι γιατροί θα πρέπει να λάβουν υποκειμενικές ενέργειες για την αντιμετώπιση του κάθε περιστατικού.

Ωστόσο, τα μαθηματικά μοντέλα αποφάσεων παρέχουν πληροφορίες για τη φύση των βέλτιστων αποφάσεων και μπορούν να βοηθήσουν στις αποφάσεις θεραπείας. Οι Μαρκοβιανές Διαδικασίες Αποφάσεων (*MDP*) είναι μια κατάλληλη τεχνική για ορισμένους τύπους αποφάσεων θεραπείας. Τα μοντέλα *MDP* βρίσκουν βέλτιστες λύσεις στα στοχαστικά προβλήματα λήψης αποφάσεων. Ένα μοντέλο *MDP* έχει ως στόχο να παρέχει τη βέλτιστη πολιτική η οποία είναι μια πολιτική απόφασης για τη βελτιστοποίηση ενός συγκεκριμένου κριτηρίου. Αυτό τα διαφοροποιεί από άλλες στοχαστικές τεχνικές μοντελοποίησης.

Τα *MDP* έχουν όμως και μειονεκτήματα. Καθώς το μέγεθος του προβλήματος αυξάνεται, η λύση τους δεν δίνεται με ακρίβεια. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές τεχνικές οι οποίες δίνουν προσεγγιστική λύση. Ακόμα, πρόβλημα για την εφαρμογή των *MDP* αποτελεί και η εύρεση ιατρικών δεδομένων γιατί είναι πολύ δύσκολη και κοστοβόρα.

Πιο συγκεκριμένα, για την ανάλυση ενός *MDP* μοντέλου απαιτούνται πληροφορίες για ορισμένα χαρακτηριστικά όπως, χρονικοί ορίζοντες αποφάσεων, καταστάσεις, ενέργειες, κόστοι και πιθανότητες μετάβασης. Σε κάθε χρονική περίοδο αποφάσεων ή χρονική στιγμή, το σύστημα μας παρέχει την απαραίτητη πληροφορία ώστε από την κατάσταση στην οποία βρισκόμαστε να διαλέγουμε την κατάλληλη ενέργεια μέσα από ένα σύνολο ενεργειών. Οι πιθανότητες μετάβασης εξαρτώνται από την κατάσταση αλλά και από την επιλογή της ενέργειας. Έτσι σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή ακολουθώντας έναν κανόνα αποφάσεων που μπορεί να εξαρτάται είτε μόνο από την παρούσα κατάσταση είτε και από τις καταστάσεις του παρελθόντος είμαστε σε θέση να επιλέξουμε μία ενέργεια. Για μελλοντικές τώρα καταστάσεις η πολιτική που θα ακολουθήσουμε είναι αυτή που θα μας δώσει τις απαραίτητες πληροφορίες για την επιλογή των ενεργειών μας. Μία Μαρκοβιανή πολιτική είναι μία πολιτική σύμφωνα

με την οποία η επιλογή μιας ενέργειας σε κάθε χρονική στιγμή $n=0,1,2,\dots$ εξαρτάται μόνον από τη χρονική στιγμή n και από την κατάσταση της διαδικασίας σ' αυτή τη χρονική στιγμή.

Για τη εφαρμογή μιας Μαρκοβιανής διαδικασίας αποφάσεων θεωρούμε μια στοχαστική διαδικασία X_n με $n=0,1,2,\dots,N$ όπου η τυχαία μεταβλητή X_n δηλώνει την κατάσταση ενός συστήματος τη χρονική στιγμή n . Οι καταστάσεις του συστήματος μπορεί να έχουν πεπερασμένο ή άπειρα αριθμήσιμο πλήθος. Το σύστημα επιθεωρείται τις χρονικές στιγμές $t=0,1,2,\dots,N$ καθώς και η κατάσταση του σε αυτή τη χρονική στιγμή. Τέλος, μία ενέργεια επιλέγεται από ένα σύνολο ενεργειών.

Το παραπάνω σύστημα, ονομάζεται σύστημα πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα N βημάτων, αν υπάρχει ένας σταθερός ακέραιος αριθμός $N \geq 1$ τέτοιος ώστε οι ενέργειες για τον έλεγχο του συστήματος να επιλέγονται τις χρονικές στιγμές $t=0,1,\dots,N-1$ και η διαδικασία σταματά τη χρονική στιγμή, N . Αντίθετα, το σύστημα ονομάζεται άπειρου χρονικού ορίζοντα αν το σύνολο των χρονικών στιγμών επιλογής ενέργειας είναι άπειρο.

3.2 Χρησιμότητα των Μοντέλων *MDP* στην Ιατρική Περίθαλψη

Τα μοντέλα *MDP* είναι πολύ χρήσιμα και εφαρμόζονται για την επίλυση ιατρικών προβλημάτων. Η χρησιμότητά τους αυτή έγκειται στο γεγονός ότι τα ιατρικά προβλήματα είναι πολλές φορές σύνθετα και περίπλοκα. Επίσης, πολλές φορές παρατηρούμε πως οι γιατροί καλούνται να πάρουν αποφάσεις θεραπείας σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και αυτό δυσχεραίνει το πρόβλημα.

Για ένα γιατρό, για παράδειγμα, ζητούμενο μπορεί να αποτελέσει το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς, η πρόοδος της υγεία του οποίου ακολουθεί ένα μοντέλο *MDP*. Ωστόσο, κατανοούμε ότι η διαδρομή του μοντέλου μέχρι τελικά να βρεθεί η απάντηση για το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς είναι σύνθετη, καθώς μπορεί ο ασθενής να μεταβαίνει σε διαφορετικές καταστάσεις υγείας από το αρχικό σημείο λήψης αποφάσεων μέχρι την ίαση ή τον θάνατο. Η μοντελοποίηση αυτών των μεταβάσεων απαιτεί έναν μεγάλο αριθμό αλλαγών κατάστασης σε πολλαπλές χρονικές στιγμές. Για το λόγο αυτό τα μοντέλα *MDP* είναι δημοφιλή στη λήψη ιατρικών αποφάσεων καθώς

επιτρέπουν μια απλούστερη αναπαράσταση των μελλοντικών καταστάσεων και πιθανές μεταβάσεις που μπορεί να συμβούν έως ότου ο ασθενής αναρρώσει ή πεθάνει.

Επομένως, τα μοντέλα *MDP* έχουν ως πλεονέκτημα ότι μέσω αυτών μπορούν να ληφθούν αποφάσεις σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Η αξιολόγηση για τις ενέργειες που θα πραγματοποιηθούν δεν λαμβάνονται με βάση μια εφάπαξ απόφαση, όπως συμβαίνει σε άλλα μοντέλα αποφάσεων. Για παράδειγμα, η μεταμόσχευση οργάνων μπορεί να διαμορφωθεί ως ένα μοντέλο *MDP*, στο οποίο όταν ένα όργανο δότη είναι διαθέσιμο οι πιθανές εκδοχές είναι είτε να αποδεχθεί το όργανο ο ασθενής, είτε να το απορρίψει και να περιμένει για ένα καταλληλότερο. Επομένως, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους και ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς υπάρχει η ευελιξία επιλογής διαφορετικών ενεργειών.

Κλείνοντας καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι σχεδόν σε οποιαδήποτε περίπτωση που κάποιος θέλει να βελτιστοποιήσει μια διαδικασία σε πολλαπλές χρονικές περιόδους μπορεί να χρησιμοποιήσει ένα μοντέλο *MDP*.

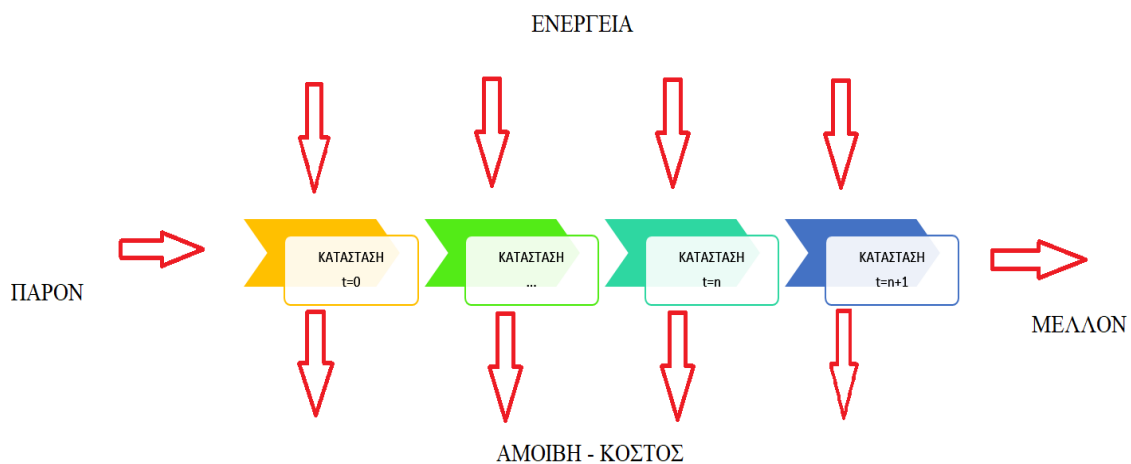
3.3 Μεθοδολογία Μοντέλων *MDPs*

Τα Στοχαστικά Δυναμικά Προγράμματα και οι Μαρκοβιανές Διαδικασίες Αποφάσεων συμβάλουν στην μοντελοποίηση των δυναμικών συστημάτων υπό αβεβαιότητα. Έχουν ως κύριο στόχο την ανάπτυξη μοντέλων και τη λήψη αποφάσεων με βέλτιστο τρόπο ώστε να υπάρχει μετάβαση του συστήματος στην προσδοκόμενη κατάσταση.

Το μοντέλο *MDP* διακριτού χρόνου εφαρμόζεται καθώς οι αποφάσεις λαμβάνονται διαδοχικά για την βελτιστοποίηση ενός καθορισμένου κριτηρίου απόδοσης. Παράλληλα το μοντέλο αποτελεί και έναν συνδεδετικό κρίκο ανάμεσα στις προηγούμενες, τις τρέχουσες και τις μελλοντικές αποφάσεις του συστήματος. Η σύνδεση αυτή γίνεται με τον καθορισμό των καταστάσεων του συστήματος οι οποίες ορίζονται ως μεταβλητές και περιλαμβάνουν τις σχετικές πληροφορίες για την λήψη μελλοντικών αποφάσεων.

Στη συνέχεια θα αναλύσουμε την μεθοδολογία εξέλιξης του συστήματος ενός μοντέλου *MDP*. Η κατάσταση του συστήματος, η ενέργεια που λαμβάνεται, το κόστος

που προκύπτει, και η μετάβαση του συστήματος σε μια νέα κατάσταση ακολουθούν γνωστή κατανομή πιθανότητας. Οι μεταβλητές κατάστασης πρέπει να καθοριστούν έτσι ώστε, δεδομένης της τρέχουσας κατάστασης οι μελλοντικές μεταβάσεις και οι ανταμοιβές-κόστη να είναι ανεξάρτητα από το παρελθόν, ακολουθώντας έτσι την υπόθεση μιας Μαρκοβιανής διαδικασίας. Επιπλέον, θεωρούμαι ότι οι αποφάσεις συμβαίνουν διαδοχικά. Στο σχήμα που ακολουθεί θα αναπαραστήσουμε την διαδικασία ενός *MDP* μοντέλο όπως διατυπώθηκε σε αυτή την ενότητα.



Σχήμα 3.1: Διαδικασία Μοντέλου *MDP*

3.4 Μοντέλα *MDP* Πεπερασμένου Χρονικού Ορίζοντα (*MDPs in Discrete Time Models*)

Στο παρόν κεφάλαιο, θα αναπτύξουμε τα μοντέλα *MDP*, πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα. Αρχικά θα περιγράψουμε μία Μαρκοβιανή Διαδικασία Αποφάσεων σε διακριτό χρόνο (*Markov decision process in discrete time*). Έστω, X_n με $n=0,1,2,\dots$ η στοχαστική διαδικασία που αναπαρηστά τη κατάσταση του συστήματος. Τη χρονική στιγμή επιθεώρησης t με $t=0,1,2,\dots$ το σύστημα βρίσκεται στην κατάσταση i και επιλέγεται η ενέργεια a , όπου $a \in A(i)$. Το $A(i)$ αποτελεί το σύνολο των δυνατών ενεργειών και έστω ότι είναι πεπερασμένο.

Την επόμενη χρονική στιγμή, το σύστημα μεταβαίνει στη κατάσταση j με πιθανότητα $p_{ij}(a)$ η οποία εξαρτάται μόνο από την ενέργεια a και τις καταστάσεις i και j . Επίσης, για κάθε δυνατή ενέργεια που εκτελείται υπάρχει ένα κόστος $C(i,a)$ το οποίο εξαρτάται μόνο από την κατάσταση i και την ενέργεια a ως συνέπεια της επιλογής της ενέργειας a τη χρονική στιγμή κατά την οποία το σύστημα βρίσκεται στην κατάσταση i .

Στη συνέχεια, ως *πολιτική* π ονομάζουμε έναν κανόνα με τον οποίον επιλέγονται οι ενέργειες κατά τις χρονικές στιγμές $n=0,1,2,\dots$. Στόχος ενός μοντέλου *MDP* είναι η εύρεση της πολιτικής η οποία ελαχιστοποιεί το κόστος. Η συνάρτηση του κόστους ορίζεται από το κριτήριο βελτιστοποίησης (*optimality criterion*). Θα χρησιμοποιήσουμε το κριτήριο της ελαχιστοποίησης του συνολικού αναμενόμενου κόστους. Επομένως, θεωρούμε $V(i,t)$ με $t=0,\dots,N$, το ελάχιστο κόστος όταν το σύστημα είναι στην κατάσταση i , το χρονικό διάστημα $[0,N]$. Για $t=N-1$ ισχύει

$$V(i,N-1) = \min_{a \in A(i)} C(i,a) \quad (3.1)$$

για $t=N$, έχουμε ως οριακή συνθήκη την $V(i,N)=0$.

Παρακάτω δίνεται η σχέση (3.2), γνωστή ως εξίσωση δυναμικού προγραμματισμού (*dynamic programming equation*) ή εξίσωση βελτιστοποίησης, για το σύστημα το οποίο τη χρονική στιγμή t βρίσκεται στην κατάσταση i και επιλέγεται η ενέργεια a .

$$V(i,t) = \min_{a \in A(i)} [C(i,a) + \sum_j p_{ij}(a)V(j,t+1)] \quad (3.2)$$

Την χρονική στιγμή t επιλέγοντας την ενέργεια a έχουμε το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα υπό την έννοια του αναμενόμενου κόστους. Μέσω της εξίσωσης δυναμικού προγραμματισμού έχουμε την δυνατότητα να υπολογίσουμε το $V(i,0)$.

Αρχικά, έχουμε υπολογίσει την ποσότητα $V(i,N-1)$ από τη σχέση (3.1). Στη συνέχεια, με επαγωγή θέτοντας στην εξίσωση βελτιστοποίησης $t=N-2$ υπολογίζουμε την ποσότητα $V(i,N-2)$. Ακολουθούμε την ίδια διαδικασία υπολογίζουμε την ποσότητα $V(i,0)$. Ως βέλτιστη πολιτική (*optimal policy*) υιοθετείται η πολιτική εκείνη η οποία τη χρονική στιγμή $t=1,2,\dots,N-1,N$ βρίσκεται στη κατάσταση i και ελαχιστοποιεί το δεξιό

μέλος της εξίσωσης βελτιστοποίησης. Τέλος, η ίδια διαδικασία ακολουθείται στη περίπτωση που μας ενδιαφέρει η μεγιστοποίηση του αναμενόμενου κέρδους.

3.5 Μοντέλα *MDP* Άπειρου Χρονικού Ορίζοντα (*MDPs in Infinite Time Models*)

Στη προηγούμενη παράγραφο αναπτύξαμε την θεωρία των μοντέλων *MDP* πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα. Σε αυτό το εδάφιο, θα αναπτύξουμε την θεωρία των μοντέλων *MDP* άπειρου χρονικού ορίζοντα (*MDPs in Infinite Time Models*) ακολουθώντας την ίδια διαδικασία και τις ίδιες υποθέσεις με τη διαφορά ότι είμαστε σε άπειρο χρόνο t , με $t \in (0, \infty)$.

Κατανοούμε ότι τα δεδομένα που απαιτούνται σε αυτά τα μοντέλα είναι άπειρα και αυτό είναι αρκετά δύσκολο να συμβεί. Για το λόγο αυτό θεωρούμε ότι τα δεδομένα μας μεταβάλλονται αργά ως προς το χρόνο για να πετύχουμε την ομοιογένεια τους. Για να λυθούν τα προβλήματα που υπάρχουν στα μοντέλα *MDP* άπειρου χρονικού ορίζοντα εισάγουμε την έννοια της στάσιμης πολιτικής. Ορίζουμε μια πολιτική ως στάσιμη (*stationary*) αν είναι μη τυχαιοποιημένη και η ενέργεια που επιλέγεται από αυτήν, τη χρονική στιγμή n εξαρτάται μόνον από την κατάσταση της διαδικασίας κατά τη χρονική στιγμή n .

Σχετικά με τα θεωρήματα τα οποία εφαρμόζουμε σε ένα τέτοιο μοντέλο, παρατηρούμε ότι δεν διαφέρουν κατά πολύ από όσα εφαρμόσαμε στο μοντέλο *MDP* πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα. Θεωρούμε ότι υπάρχει πραγματικός θετικός αριθμός B , τέτοιος ώστε για κάθε ενέργεια $a \in A(i)$ και για κάθε κατάσταση i της διαδικασίας να ισχύει $|C(i, a)| < B$, επομένως τα κόστη είναι φραγμένα και αυτό μας βοηθάει να τα ελαχιστοποιήσουμε. Για το συνολικό αναμενόμενο αποπληθωρισμένο κόστος $V_\pi(i)$ με κατάσταση διαδικασίας i κάτω από την πολιτική π ισχύει ότι

$$V_\pi(i) = E_\pi[\sum_{t=0}^{\infty} \alpha^t C(X_t, a_t) | X_0 = i] \quad (3.3)$$

όπου α σταθερά, η οποία καλείται αποπληθωριστικός παράγοντας και $\alpha \in (0, 1)$. Ο αποπληθωριστικός παράγοντας εισάγεται καθώς υπάρχει οικονομικό κίνητρο, αφού το κόστος που θα πληρώσουμε μελλοντικά έχει μικρότερη αξία από το παρόν. Ως E_π ορίζουμε τη δεσμευμένη μέση τιμή κάτω από την πολιτική π . Η ποσότητα $V_\pi(i)$ είναι καλώς ορισμένη καθώς τα κόστη $C(i, \alpha)$ είναι φραγμένα και $\alpha < 1$, και συνεπάγεται $|V_\pi(i)| \leq B / (1 - \alpha)$.

Ζητούμενο και σε αυτή την περίπτωση, αποτελεί η βέλτιστη πολιτική η οποία ελαχιστοποιεί το συνολικό αναμενόμενο αποπληθωρισμένο κόστος. Ως α -βέλτιστη πολιτική καλούμε εκείνη την πολιτική π^* για την οποία ισχύει

$$V_{\pi^*}(i) = \inf_{\pi} V_{\pi}(i) \quad (3.4)$$

για κάθε αρχική κατάσταση $i \geq 0$. Θεωρούμε ως $V_\alpha(i) = \inf_{\pi} V_{\pi}(i)$ και η πολιτική π^* καλείται α -βέλτιστη αν $V_{\pi^*}(i) = V_\alpha(i)$, για κάθε αρχική κατάσταση $i \geq 0$. Η εξίσωση βελτιστοποίησης (*optimality equation*) για το μοντέλο άπειρου χρονικού ορίζοντα δίνεται από τη σχέση

$$V_\alpha(i) = \min_{\pi} \{ C(i, \alpha) + \alpha \sum_{j=0}^{\infty} p_{ij}(\alpha) V_\alpha(j) \} \quad (3.5)$$

για κάθε αρχική κατάσταση $i \geq 0$.

Στη συνέχεια, θεωρούμε $B(I)$ το σύνολο των φραγμένων πραγματικών συναρτήσεων επί του χώρου των καταστάσεων της διαδικασίας και $V_\pi \in B(I)$ για κάθε πολιτική π . Η στάσιμη πολιτική είναι μία συνάρτηση $f: I \rightarrow A(i)$, όπου I είναι ο χώρος καταστάσεων της διαδικασίας $f(i)$ είναι η ενέργεια που επιλέγεται στη κατάσταση i . Για κάθε στάσιμη πολιτική f ορίζουμε τη συνάρτηση $T_f: B(I) \rightarrow B(I)$, τέτοια ώστε

$$(T_f u)(i) = C(i, f(i)) + \alpha \sum_{j=0}^{\infty} p_{ij}(f(i)) u(j) \quad (3.6)$$

Επομένως, από τη σχέση (3.6) για κάθε συνάρτηση $u \in B(I)$ η ποσότητα $T_f u$ είναι μια συνάρτηση της οποίας η τιμή στην κατάσταση i δίνεται από τον παραπάνω τύπο. Η συνάρτηση $T_f u$ είναι φραγμένη συνάρτηση και ισχύει ότι $T_f u \in B(I)$. Τέλος, η $T_f u$ ερμηνεύεται ως η τιμή $(T_f u)(i)$ στην κατάσταση i και είναι το αναμενόμενο κόστος αν χρησιμοποιήσουμε αρχικά την πολιτική f και μετά από μία περίοδο σταματήσουμε τη διαδικασία λαμβάνοντας ένα τελικό κόστος ίσο με $au(j)$, αν η τελική κατάσταση είναι η κατάσταση j . Άρα, για τον υπολογισμό του αναμενόμενου κόστους $T^n_f u$ για $n \rightarrow \infty$ βήματα χρησιμοποιούμε τη σχέση

$$T^n_f u(i) = C(i, f(i)) + a \sum_{j=0}^{\infty} p_{ij}(f(i))(T_f u)(j) \quad (3.7)$$

λαμβάνοντας ένα τελικό κόστος ίσο με $a^n u$. Αφού $a < 1$ και η συνάρτηση u είναι φραγμένη ισχύει ότι $T^n_f u \rightarrow V_f$.

Στη συνέχεια, δίνεται ένα σημαντικό θεώρημα για τη στάσιμη πολιτική f_a .

Θεώρημα 3.1: Έστω f_a μια στάσιμη πολιτική η οποία βρίσκεται στη κατάσταση i και επιλέγεται η ενέργεια εκείνη που ελαχιστοποιεί το δεξιό μέλος της σχέσης (3.1), έχουμε δηλαδή $f_a(i)$ να είναι

$$C(i, f_a(i)) + a \sum_{j=0}^{\infty} p_{ij}(f_a(i)) V_a(j) = \min_{a \in A(i)} \{C(i, a) + a \sum_{j=0}^{\infty} p_{ij}(a) V_a(j)\} \quad (3.8)$$

τότε $V_{f_a}(i) = V_a(i)$ για κάθε $i \geq 0$ και συνεπώς η f_a πολιτική είναι α -βέλτιστη.

Στο παραπάνω θεώρημα αποδεικνύεται ότι υπάρχει στάσιμη α -βέλτιστη πολιτική που προσδιορίζεται από την σχέση (3.1). Επομένως, μπορούμε να υπολογίσουμε το ελάχιστο συνολικό αναμενόμενο αποπληθωρισμένο κόστος $V_a(i)$ με $i \geq 0$ και να βρεθεί η στάσιμη πολιτική στην κατάσταση i , η οποία επιλέγει την ενέργεια εκείνη που ελαχιστοποιεί την ποσότητα που καλείται ποσότητα βελτιστοποίησης των πολιτικών, $C(i, a) + a \sum_{j=0}^{\infty} p_{ij}(a) V_a(j)$.

Μια ευρέως διαδεδομένη τεχνική που χρησιμοποιείται για την εύρεση της βέλτιστης πολιτικής είναι ο *Αλγόριθμος Βελτίωσης Πολιτικών (policy iteration algorithm)*. Ο αλγόριθμος αυτός λειτουργεί θεωρώντας ότι έχουμε στη διάθεση μας ένα πεπερασμένο σύνολο καταστάσεων. Στη συνέχεια θα δούμε τα βήματα που ακολουθεί ο *Αλγόριθμος Βελτίωσης των Πολιτικών*. Ξεκινώντας, έχουμε μία αρχική στάσιμη πολιτική f . Υπολογίζουμε τις ποσότητες $V_f(i)$ $i=1, \dots, n$ μέσω του γραμμικού συστήματος n εξισώσεων με n αγνώστους

$$V_f(i) = C(i, f(i)) + \alpha \sum_{j=0}^{\infty} p_{ij}(f(i)) V_f(j) \quad (3.9)$$

για $i=1, \dots, n$.

Βρίσκουμε τη στάσιμη πολιτική f^* στην κατάσταση i επιλέγοντας την ενέργεια a , $a \in A(i)$ που ελαχιστοποιεί την ποσότητα $C(i, a) + \alpha \sum_{j=0}^{\infty} p_{ij}(a) V_f(j)$. Η νέα πολιτική f^* λαμβάνεται επιλέγοντας $f^*(i) = a_i$ με την προϋπόθεση ότι η ενέργεια $f^*(i)$ επιλέγεται ίδια με την ενέργεια της προηγούμενης $f(i)$ όταν η ενέργεια αυτή ελαχιστοποιεί την παραπάνω παράσταση.

Επειδή ο αριθμός των δυνατών στάσιμων πολιτικών είναι πεπερασμένος, αφού ο αριθμός των καταστάσεων είναι πεπερασμένος, θα φτάσουμε σε μία στάσιμη πολιτική για την οποία δεν υπάρχει επιπλέον βελτίωση. Έτσι η νέα πολιτική f^* θα είναι ίδια με την προηγούμενη f και ο αλγόριθμος θα τερματίσει. Καταλήγουμε ότι η f^* να είναι η *α-βέλτιστη πολιτική*.

3.6 Μερικώς Παρατηρούμενα Μοντέλα *MDP (Partially observed MDPs-POMDP)*

Μέχρι τώρα για τα μοντέλα *MDP* πεπερασμένου και άπειρου χρονικού ορίζοντα που μελετήσαμε είχαμε ακριβείς πληροφορίες για τη κατάσταση στην οποία βρίσκονται. Συχνά όμως δεν έχουμε στη διάθεση μας ακριβή δεδομένα για το μοντέλο μας. Αν για παράδειγμα, είχαμε ως δεδομένα σε ένα μοντέλο *MDP* τα αποτελέσματα ιατρικών

εξετάσεων ασθενών, αυτά υπόκεινται στο σφάλμα που μπορεί να προκύψει στις εξετάσεις.

Επομένως, τα *Μερικώς Παρατηρούμενα Μοντέλα MDP (Partially observed MDPs-POMDP)*, τα οποία αποτελούν επέκταση των *MDP* μοντέλων, αναπτύχθηκαν για να αντιμετωπίσουν προβλήματα έλλειψης πληροφοριών (Sondik (1978)). Σε τέτοιου είδους μοντέλα υπάρχει αβεβαιότητα σε ποια κατάσταση μεταβαίνει το σύστημα. Για το λόγο αυτό, ο στόχος μας είναι να υιοθετήσουμε μια βέλτιστη πολιτική βασισμένη στις παρατηρήσεις του συστήματος και σε όσα αναφέραμε στις προηγούμενες ενότητες. Στη περίπτωση αυτή, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μια επαρκή στατιστική εκτίμηση της κατάστασης αντί της μερικώς παρατηρούμενης κατάστασης, την οποία μπορούμε να ερμηνεύσουμε ως μια πιθανότητα εκτίμησης της πραγματικής κατάστασης του συστήματος βάση των παρατηρήσεων. Με αυτό τον τρόπο, έχουμε ένα ολοκληρωμένο μοντέλο από πλευρά πληροφορίας (Streibel (1965)).

Τέλος, να τονίσουμε πως και με αυτή τη τεχνική μπορεί να καταλήξουμε σε μοντέλα τα οποία είναι δύσκολα υπολογίσιμα ακόμα και για συστήματα μέτριου μεγέθους καταστάσεων και παραγόντων. Για τον λόγο αυτό, πρέπει να χρησιμοποιηθούν προσεγγιστικές τεχνικές για την αποτελεσματική δημιουργία ρεαλιστικών λύσεων σε περιπτώσεις προβλημάτων.

3.7 Ημι-Μαρκοβιανές Διαδικασίες Λήψης Αποφάσεων (*Semi-MDPs*)

Στην υγειονομική περίθαλψη και σε άλλες εφαρμογές, οι αποφάσεις μπορεί εμφανιστούν σε συνεχή χρονικά διαστήματα, όπως για παράδειγμα οι θεραπείες που χορηγούνται πολλές φορές στους ασθενείς μεταβάλλονται ανάλογα με τη κατάσταση στην οποία βρίσκεται η υγεία του. Ο χρόνος μεταξύ αυτών των μεταβάσεων μπορεί να εξαρτάται από την ενέργεια που επιλέγεται ή μπορεί να συμβεί τυχαία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μια επέκταση των *MDPs* είναι οι Ημι-Μαρκοβιανές διαδικασίες αποφάσεων (*Semi-MDPs*), οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά. Μέσα από μετασχηματισμούς και επαναπροσδιορισμούς, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές και αλγοριθμικές λύσεις ανάλογες με εκείνες των μοντέλων *MDPs* διακριτού χρόνου.

3.8 Εφαρμογή Επιδημικού Μοντέλου *MDP SIR* στην Εποχική Γρίπη

Σε αυτό το Εδάφιο επιλέξαμε να παρουσιάσουμε μια εφαρμογή της διαδικασίας λήψης απόφασης *Markov*, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο *MPD* πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα για την εποχική γρίπη και να αναδείξουμε τις βέλτιστες πολιτικές υγείας μέσω του μαθηματικού μοντέλου διάδοσης ασθένειας *SIR*.

Για τη μελέτη της εποχικής γρίπης έχουμε υιοθετήσει δύο πολιτικές υγείας, δηλαδή τρόπους παρέμβασης με σκοπό να ελέγξουμε την μετάδοση της. Ο πρώτος τρόπος είναι ο εμβολιασμός και η χορήγηση φαρμάκων, ενώ ο δεύτερος τρόπος είναι ορισμένες παρεμβάσεις για τη μείωση της μετάδοσης, όπως ο κοινωνικός αποκλεισμός (καραντίνα), η χρήση μάσκας και το κλείσιμο δομών που θα εφαρμοστούν στον πληθυσμό.

Ωστόσο, το μοντέλο της γρίπης που θα δούμε στη συνέχεια είναι πολύ απλό και δεν προσεγγίζει ρεαλιστικά τη διάδοση της νόσου. Έχουν γίνει αρκετές υποθέσεις με στόχο να απλοποιηθεί ώστε να γίνει χρήση ενός μοντέλου *MDP* για τη δημιουργία των βέλτιστων πολιτικών υγείας. Αρχικά, υποθέτουμε ότι ο αριθμός των νέων μολύνσεων κατά τη διάρκεια κάθε περιόδου μπορεί να παρατηρηθεί από τον υπεύθυνο λήψης αποφάσεων και ότι ένα μολυσματικό άτομο έρχεται σε επαφή με τον υπόλοιπο πληθυσμό σε συγκεκριμένη χρονική περίοδο, μεταδίδει τον ιό και στη συνέχεια απομακρύνεται (απομονώνεται) από τον πληθυσμό. Χαλαρώνοντας αυτές τις υποθέσεις, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τα γενικευμένα μοντέλα *Markov* για μολυσματικές ασθένειες (Yaesoubi and Cohen (2011)) καθώς και τα μερικώς παρατηρούμενα μοντέλα *POMDP* για να χαρακτηρίσουμε τις βέλτιστες πολιτικές υγείας (Sondik (1978)).

Πιο συγκεκριμένα, η βέλτιστη πολιτική υγείας που υιοθετούμε είναι η μεγιστοποίηση της υγείας του συνολικού πληθυσμού κατά τη διάρκεια της επιδημίας, σε αντίθεση με άλλες πολιτικές που στοχεύουν στον εντοπισμό βέλτιστων πολιτικών υγείας για την κατανομή εμβολίων πριν από την έναρξη μιας επιδημίας χωρίς να εξετάζονται οι παρεμβάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την επιδημία.

Επιπλέον, η πολιτική υγείας υιοθετείται σε πραγματικό χρόνο, επιτρέποντας παρεμβάσεις σε οποιοδήποτε χρονική στιγμή και ανταποκρίνεται στα μεταβαλλόμενα

χαρακτηριστικά της νόσου (μολυσματικότητα, επίπεδα αντιμικροβιακής αντοχής), στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού (επιπολασμός των ασθενειών, ποσοστό ατόμων που είναι υγιείς) και τους περιορισμούς των πόρων (εμβόλια, αντιμικροβιακά φάρμακα, προσωπικό και τον προϋπολογισμό).

Επιπρόσθετα, ο έλεγχος μιας επιδημίας όπως η εποχική γρίπη καθορίζεται από τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικών εμβολίων και φαρμάκων και τη διαθεσιμότητα χρημάτων και πόρων για την προμήθεια εμβολίων, τη διάγνωση, τη θεραπεία νέων κρουσμάτων και την εφαρμογή παρεμβάσεων μείωσης της μετάδοσης κατά τη διάρκεια της επιδημίας. Έτσι, η βέλτιστη πολιτική υγείας για τη μεγιστοποίηση της συνολικής υγείας του πληθυσμού είναι για παράδειγμα η ελαχιστοποίηση του αριθμού θανάτων ή νοσηλίων ή η μεγιστοποίηση άλλων μέτρων, όπως τα έτη ζωής που έχουν προσαρμοστεί στην ποιότητα.

3.8.1 Μεθοδολογία για τη Διαδικασία Λήψης Αποφάσεων στην Εποχική Γρίπη

Όπως αναφέραμε και στην προηγούμενη ενότητα το μοντέλο που επιλέχτηκε για την περιγραφή της εξέλιξης της εποχικής γρίπης είναι το επιδημικό μοντέλο SIR , στο οποίο όσοι αναρρώνουν από την γρίπη αποκτούν ανοσία στον ιό. Θα συμβολίσουμε με $X_S(t)$ τον αριθμό των ευπαθών ατόμων του πληθυσμού, με $X_I(t)$ τον αριθμό των μολυσματικών και με $X_R(t)$ τον αριθμό των διαγραμμένων στο χρόνο t . Επίσης, θεωρούμε ότι το μέγεθος του πληθυσμού δεν αλλάζει κατά τη διάρκεια της επιδημίας, δηλαδή το N παραμένει σταθερό. Η κατάσταση της επιδημίας κάθε χρονική στιγμή t δίνεται από την $S_t = (X_S(t), X_I(t))$ και ο χώρος καταστάσεων ορίζεται ως $\Omega = \{(x_s, x_I) \in \mathbb{N}^2 / x_s + x_I \leq N\}$. Οι αποφάσεις λαμβάνονται σε διακριτό χρονικό διάστημα T , όπου $T = \{t_0, t_1, t_2, \dots, T^H\}$, όπου T^H συμβολίζει το μήκος του χρονικού ορίζοντα απόφασης.

Οι παρεμβάσεις που θα εφαρμοστούν για τον έλεγχο της εξάπλωσης της γρίπης είναι:

Α) Εμβολιασμός: Σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή λήψης αποφάσεων, ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων θα καθορίσει τον αριθμό των ευπαθών για εμβολιασμό. Θα υποθέτουμε ότι το εμβόλιο, αν υπάρχει, αποκτάται σε μια προκαθορισμένη τιμή από

την φαρμακευτική εταιρία παραγωγής. Συμβολίζουμε ως $z_t \in A_I$ αυτή την απόφαση, όπου A_I είναι το σύνολο των πιθανών τιμών για τη μεταβλητή απόφασης z_t . Για περιπτώσεις όπου η διαθεσιμότητα του εμβολίου υπερβαίνει την ανάγκη, μπορούμε να υποθέσουμε ότι $A_I = \{0, N\}$. Για λόγους απλότητας, υποθέτουμε ότι ο εμβολιασμός την χρονική στιγμή λήψης απόφασης έχει ως αποτέλεσμα την ανοσοποίηση όσων έχουν εμβολιαστεί. Για τον λόγο αυτό, η απόφαση για τον εμβολιασμό τμήματος των ευπαθών σε χρόνο t οδηγεί στη μείωση των ευπαθών $X_S(t)$ την επόμενη χρονική στιγμή λήψης απόφασης.

B) Μείωση της μετάδοσης: Οι παρεμβάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της επιδημίας για να μειωθεί η μετάδοση της λοίμωξης στον ευπαθή πληθυσμό, περιλαμβάνουν κοινωνική απομόνωση (κλείσιμο σχολικού ή δημόσιου χώρου), υγειονομικές επεμβάσεις (χρήση μάσκας) και θεραπεία ή απομόνωση των μολυσματικών περιπτώσεων. Ορίζουμε ως a_t την επιλεγόμενη παρέμβαση στον πληθυσμό τη χρονική στιγμή t , όπου $a_t \in A_T$. Με A_T συμβολίζουμε το σύνολο των παρεμβάσεων, όπου $A_T = \{0, 1, \dots, M\}$ και με 0 να συμβολίζεται η «καμία παρέμβαση» στο πληθυσμό. Επίσης, η εξέλιξη της γρίπης έχει στοχαστικό χαρακτήρα και αυτό δυσκολεύει τον ακριβή προσδιορισμό του χρόνου κατά τον οποίο θα εξαλειφθεί η ασθένεια. Επομένως, έχουμε άπειρο χρονικό ορίζοντα λήψης αποφάσεων, $T = \{t_0, t_1, t_2, \dots\}$ (Puterman (1994)). Ωστόσο, μπορεί ο χρονικός ορίζοντας λήψης αποφάσεων να είναι άπειρος, όμως υποθέτουμε ότι η διαδικασία λήψης αποφάσεων σταματά όταν δεν υπάρχουν πλέον μολυσματικά άτομα στον πληθυσμό.

Επιλέγοντας την απόφαση του εμβολιασμού τη χρονική στιγμή $t = \{0, 1, 2, \dots\}$, έχουμε σαν αποτέλεσμα ο αριθμός των ευπαθών ατόμων να μειώνεται από το $X_S(t)$ σε $X_S(t) - z_t$ και ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων λαμβάνει μια ανταμοιβή, έστω $r(s_t, z_t) = -pz_t$, με p να είναι η μοναδιαία τιμή του εμβολίου. Η ανταμοιβή $r(s_t, a_t)$ μπορεί να διαμορφωθεί με διάφορους τρόπους, για παράδειγμα, εάν ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων θέλει να ελαχιστοποιήσει την ανταμοιβή $r(s_t, a_t)$, τότε μπορεί να την ορίσει ως $r(s_t, a_t) = E[I(t) | s_t, a_t]$.

Προβλήματα στις προσπάθειες καταπολέμησης των επιδημιών προκαλούνται από την έλλειψη ιατρικών πόρων, όπως τα εμβόλια, τα φάρμακα, το ιατρικό προσωπικό και οι χρηματικοί πόροι για το εμβόλιο την προμήθεια, τη διάγνωση, τη θεραπεία και την

εφαρμογή των παρεμβάσεων. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η σχεδίαση μιας βέλτιστης πολιτικής υγείας που να διαχειρίζεται κατάλληλα τους διαθέσιμους πόρους.

Επιπλέον, η ανταμοιβή $r(s_t, a_t)$ έχει ορισμένες παραμέτρους που θα πρέπει να ορίσουμε

- λ : η προθυμία πληρωμής του υπεύθυνου λήψης αποφάσεων
- c : το κόστος που προκύπτει για κάθε μόλυνση (περιλαμβάνει τη διάγνωση, τη θεραπεία και άλλες έμμεσες δαπάνες)
- $c_T(a_t)$: το κόστος εφαρμογής της παρέμβασης $a_t \in A_T$ για χρόνο t , όπου $c_T(0)=0$
- $u(s_t, a_t)$: αναμενόμενο κόστος που προέκυψε για χρόνο t , ισχύει $u(s_t, a_t) = cE[I(t) | s_t, a_t] + c_T(a_t)$
- w : απώλεια υγείας που οφείλεται σε λοιμώξεις
- $q(s_t, a_t)$: αναμενόμενη απώλεια της υγείας του πληθυσμού κατά τη διάρκεια της μολυσματικής περιόδου t , ισχύει $q(s_t, a_t) = wE[I(t) | s_t, a_t] + c_T(a_t)$.

Καταλήγουμε, λοιπόν, να υπολογίζουμε την ανταμοιβή $r(s_t, a_t)$, που ορίζεται ως το αναμενόμενο καθαρό χρηματικό όφελος κατά την περίοδο $[t, t+\Delta t]$ από την σχέση

$$\begin{aligned} r(s_t, a_t) &= -\lambda q(s_t, a_t) - u(s_t, a_t) \\ &= -\lambda wE[I(t) | s_t, a_t] - cE[I(t) | s_t, a_t] \end{aligned} \quad (3.10)$$

αν η ασθένεια εξαπλωθεί κατά τη χρονική στιγμή t και ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων επιλέξει την παρέμβαση $a_t \in A_T$.

Σχετικά με τις βέλτιστες πολιτικές υγείας, έχουμε έναν κανόνα απόφασης που προβλέπει μια ενέργεια για κάθε κατάσταση σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή λήψης απόφασης t . Για τη χρονική στιγμή λήψης απόφασης $t=0$, ένας κανόνας απόφασης είναι μια συνάρτηση $d_0: \Omega \rightarrow A_I$, η οποία καθορίζει τον αριθμό των ευπαθών $z_I \in A_I$ για εμβολιασμό με αρχική κατάσταση ασθένειας $(X_S(0), X_I(0)) \in \Omega$. Στη διάρκεια της επιδημίας οι αποφάσεις που λαμβάνονται βασίζονται σε έναν κανόνα λήψης απόφασης *Markov*. Οι κανόνες απόφασης είναι συναρτήσεις $d_t: \Omega \rightarrow A_T \times A_I$, οι οποίες για κάθε κατάσταση της νόσου δίνουν μια παρέμβαση μείωσης της μετάδοσης $a_t \in A_T$ και των αριθμό των ευπαθών για εμβολιασμό $z_I \in A_I$. Αυτός ο κανόνας απόφασης ορίζεται ως *Markovianός* με την ιδιότητα της έλλειψης μνήμης (*memoryless property*), καθώς εξαρτάται από προηγούμενες καταστάσεις ασθένειας και προηγούμενες παρεμβάσεις μόνο μέσω της τρέχουσας κατάστασης της εξάπλωσης της νόσου.

Μια πολιτική ορίζει έναν κανόνα απόφασης που πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλες τις χρονικές στιγμές λήψης αποφάσεων, δηλαδή μια πολιτική π είναι μια ακολουθία κανόνων απόφασης $\pi=(d_0, d_1, d_2, \dots)$. Υπολογίζουμε μια στάσιμη (*stationary*) πολιτική αν $d_t=d$ για $t \in \{1, 2, \dots\}$ δηλαδή, η πολιτική καθορίζει την απόφαση για τη δεδομένη κατάσταση ανεξάρτητα από τον χρόνο.

Υποθέτοντας ότι η εξάπλωση της γρίπης βρίσκεται στην κατάσταση s_1 την χρονική στιγμή απόφασης $t=1$, υπολογίζουμε την αναμενόμενη συνολική έκπτωση που προκαλείται από την πολιτική $\pi=(d_0, d, d, \dots)$ κατά τη διάρκεια της επιδημίας και υπολογίζεται από τη σχέση

$$V_{\pi}(s_1) = E_{\pi}[\sum_{t=1}^{\infty} \gamma^{t-1} r(s_t, d(s_t) | s_1)] \quad (3.11)$$

όπου $\gamma \in [0, 1]$ είναι ο συντελεστής προεξόφλησης για τον υπολογισμό της αξίας των μελλοντικών ανταμοιβών.

Υποθέτοντας ότι τη στιγμή λήψης απόφασης $t=0$, η κατάσταση της εξάπλωσης της νόσου είναι s_0 , η αναμενόμενη συνολική ανταμοιβή από την πολιτική $\pi=(d_0, d, d, \dots)$ είναι

$$\begin{aligned} V_{\pi}(s_0) &= r(s_0, d_0(s_0)) + \gamma V_{\pi}(s_1) \\ &= -p d_0(s_0) + \gamma V_{\pi}(Xs(0) - d_0(s_0), X_1(1)) \end{aligned} \quad (3.12)$$

όπου p το σύνολο όλων των πιθανών στάσιμων πολιτικών $p=(d_0, d, d, \dots)$.

Η πολιτική $\pi^* \in \Pi$ είναι η βέλτιστη, όταν ισχύει η ανισότητα

$$V_{\pi^*}(s_0) \geq V_{\pi}(s_0) \quad (3.13)$$

για $s_0 \in \Omega$ και για κάθε $\pi \in \Pi$. Για λόγους απλούστευσης του συμβολισμού μπορούμε να γράψουμε, $V^*(s) = V_{\pi^*}(s)$.

Σε ένα μοντέλο στάσιμων πολιτικών οι παράμετροι του μοντέλου είναι γνωστές και δεν αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου. Η ίδια υπόθεση υιοθετείται και στη βέλτιστη στάσιμη πολιτική $\pi=(d_0,d,d,\dots)$, όπου η συνάρτηση $d(\cdot)$ είναι ανεξάρτητη του χρόνου t .

3.8.2 Εφαρμογή του Μοντέλου *MDP SIR*

Στα προηγούμενα εδάφια έγινε μια συζήτηση γύρω από το μοντέλο *SIR*, τις αποφάσεις που μπορούμε να λάβουμε σχετικά με την εξέλιξη της γρίπης και τις διαθέσιμες πολιτικές που εφαρμόζονται. Εάν η δυναμική της νόσου μπορεί να διαμορφωθεί από μια *Μαρκοβιανή* αλυσίδα διακριτού χρόνου και η κατάσταση της επιδημίας είναι παρατηρήσιμη κατά τη διάρκεια της επιδημίας, τότε η στάσιμη βέλτιστη πολιτική υγείας στην ανισότητα (3.13) μπορεί να επιτευχθεί αποτελεσματικά μέσω της διαδικασίας λήψης αποφάσεων *Markov MDP* (Puterman (1994)). Σε αυτό το εδάφιο, εξετάζουμε το μοντέλο πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα *MDP SIR* και κάνουμε υποθέσεις σχετικά με την εξάπλωση της γρίπης ώστε να μπορέσουμε να χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο. Έτσι, το μέγεθος του πληθυσμού N θα παραμείνει σταθερό και δεν θα μεταβάλεται λόγω γέννησης, μετανάστευσης ή θανάτου, προκειμένου να απλοποιηθεί η ανάλυση του μοντέλου. Με Δt θα συμβολίζουμε το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών χρονικών στιγμών λήψης απόφασης. Υποθέτουμε ότι τα άτομα μολύνονται μόνο μέσω επαφής με άλλα μολυσματικά άτομα του πληθυσμού και ότι οι επαφές κατά τη διάρκεια του διαστήματος $[t,t+\Delta t]$ διαμορφώνονται σύμφωνα με μια *Ομοιογενή Διαδικασία Poisson* με ρυθμό $\mu\Delta t$. Υπενθυμίζουμε ότι μια διαδικασία καλείται *Ομογενής Διαδικασία Poisson* με $\lambda>0$ εάν

- Για όλα τα $t_i \in [1,k]$, έτσι ώστε $0 \leq t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_k$, οι τ.μ $X(t_i, t_{i+1})$, $i \in [1, k-1]$, είναι ανεξάρτητες.
- Για κάθε διάστημα $(a,b] \subset \mathbb{R}_+$, $X(a,b]$ είναι τ.μ. Poisson με μέση τιμή ίση με $\lambda(b-a)$.

Επίσης, υποθέτουμε ότι ένα ευαίσθητο άτομο που μολύνεται κατά την περίοδο $[t,t+\Delta t]$ γίνεται μολυσματικό και συμπτωματικό στο χρόνο t και αλληλεπιδρά με τον υπόλοιπο πληθυσμό κατά την περίοδο $[t,t+\Delta t]$. Στη συνέχεια απομακρύνεται από τον πληθυσμό ή ανακάμπτει σε χρόνο $t+\Delta t$.

Έστω ότι τ αναπαριστά την πιθανότητα ένα ευαίσθητο άτομο να μολύνεται κατά την επαφή με ένα μολυσματικό άτομο και ότι το $\beta(t)$ δηλώνει την πιθανότητα η επόμενη επαφή ενός ευαίσθητου ατόμου είναι με ένα μολυσματικό άτομο. Όταν δεν έχει εφαρμοστεί κοινωνική απομόνωση η ανάμειξη είναι ομοιογενής, δηλαδή συνυπάρχουν τα μολυσματικά και τα ευαίσθητα άτομα, και η ποσότητα $\beta(t)$ είναι ίση με $X_I(t)/N$. Ως $\varphi(t)$ συμβολίζουμε την πιθανότητα ένα ευαίσθητο άτομο να μολύνεται. Αυτή η πιθανότητα υπολογίζεται, σύμφωνα με τους Yaesoubi και Cohen από την ακόλουθη σχέση

$$\varphi(t) = 1 - e^{-\mu \Delta t \beta(t) \tau} \quad (3.14)$$

Ο αριθμός των νέων μολύνσεων στο χρονικό διάστημα $[t, t + \Delta t]$, ο οποίος συμβολίζεται με $I(t)$ θα ακολουθεί διωνυμική κατανομή με αριθμό δοκιμών $X_S(t)$ και πιθανότητα επιτυχίας $Q(t)$

$$P_{I(t)}(i | X_S(t), X_I(t)) = \begin{cases} \binom{X_S(t)}{i} \varphi(t)^i (1 - \varphi(t))^{X_S(t) - i}, & \text{για } 0 \leq i \leq X_S(t) \\ 0 & \text{αλλιού} \end{cases} \quad (3.15)$$

Οι πιθανότητες μετάβασης της αλυσίδας Markov $[(X_S(t), X_I(t)): t=0, 1, \dots]$ υπολογίζονται στη συνέχεια

$$P\{(X_S(t + \Delta t), X_I(t + \Delta t)) = (x_S, x_I) | X_S(t), X_I(t)\} = \begin{cases} P_{I(t)}(x_I | X_S(t), X_I(t)), & \text{για } x_S + x_I = X_S(t) \\ 0, & \text{αλλιού} \end{cases} \quad (3.16)$$

όπου $0 \leq x_S \leq X_S(t)$ και $0 \leq x_I \leq X_S(t)$.

Σχετικά με τις παρεμβάσεις που κάνουμε στον πληθυσμό θεωρούμε ότι κανένα εμβόλιο δεν είναι διαθέσιμο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της επιδημίας. Η πολιτική υγείας $\pi = (d, d, \dots)$ καθορίζει μόνο τη βέλτιστη παρέμβαση μείωσης της μετάδοσης $\alpha^*_t \in A_T$ για $t \in \{1, 2, \dots\}$. Επίσης, θεωρούμε ότι είναι διαθέσιμη μόνο μια παρέμβαση μείωσης της μετάδοσης, $A_T = \{0, 1\}$. Η επιλογή της παρέμβασης του

εμβολιασμού την χρονική στιγμή απόφασης t , $\alpha_t=1$, μειώνει την πιθανότητα $\varphi(t)$ στην σχέση (3.14) έως $\varphi(t)=1-e^{-(1-\alpha_T)\Delta t\beta(t)\tau(t)}$ όπου $\alpha_T=[0,1]$ είναι η κλασματική μείωση του ρυθμού μετάδοσης της μόλυνσης.

Ας υποθέσουμε ότι η $P(s'/s, a)$ συμβολίζει την πιθανότητα η επιδημία της γρίπης να βρίσκεται στην κοινότητα κατά την χρονική στιγμή απόφασης $t+\Delta t$, δεδομένου της κατάστασης s και ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων εφαρμόζει την παρέμβαση $a\in[0,1]$ τη χρονική στιγμή απόφασης t . Αυτή η πιθανότητα υπολογίζεται από την πιθανότητα μετάβασης (3.16).

Εφόσον υποθέσουμε πρώτα ότι δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο κατά τη διάρκεια της επιδημίας (χαλαρώνουμε αυτή την υπόθεση παρακάτω), ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων μπορεί να επιλέξει αποφάσεις μόνο από το σύνολο $A_T=\{0,1\}$. Με δεδομένη αυτή την υπόθεση, επιτυγχάνεται η βέλτιστη λύση στο πρόβλημα κατά τη διάρκεια της επιδημίας, δηλαδή η μεγιστοποίηση της σχέσης (3.11) με την επίλυση των ακόλουθων εξισώσεων (Puterman (1994))

$$V_{s=}^* = \max_{a\in\{0,1\}} \{r(s, a) + \gamma \sum_{s'\in\Omega} P(s'|s, a)V^*(s')\} \quad (3.17)$$

Η $V^*(s)$ μας δίνει την αναμενόμενη συνολική μειωμένη ανταμοιβή που προκαλείται από τη βέλτιστη πολιτική για την εναπομένουσα πορεία της επιδημίας εάν η σημερινή κατάσταση της επιδημίας είναι ίση με s . Επομένως, έχοντας υπολογίσει τη συνάρτηση $V^*(s)$, $s\in\Omega$ μπορούμε να προσδιορίσουμε τη βέλτιστη απόφαση μείωσης της μετάδοσης για μια δεδομένη κατάσταση s με

$$\alpha^*(s) = \operatorname{argmax}_{a\in\{0,1\}} \{r(s, a) + \gamma \sum_{s'\in\Omega} P(s'|s, a)V^*(s')\} \quad (3.18)$$

3.8.3 Αριθμητική Εφαρμογή της Επιδημικής Γρίπης

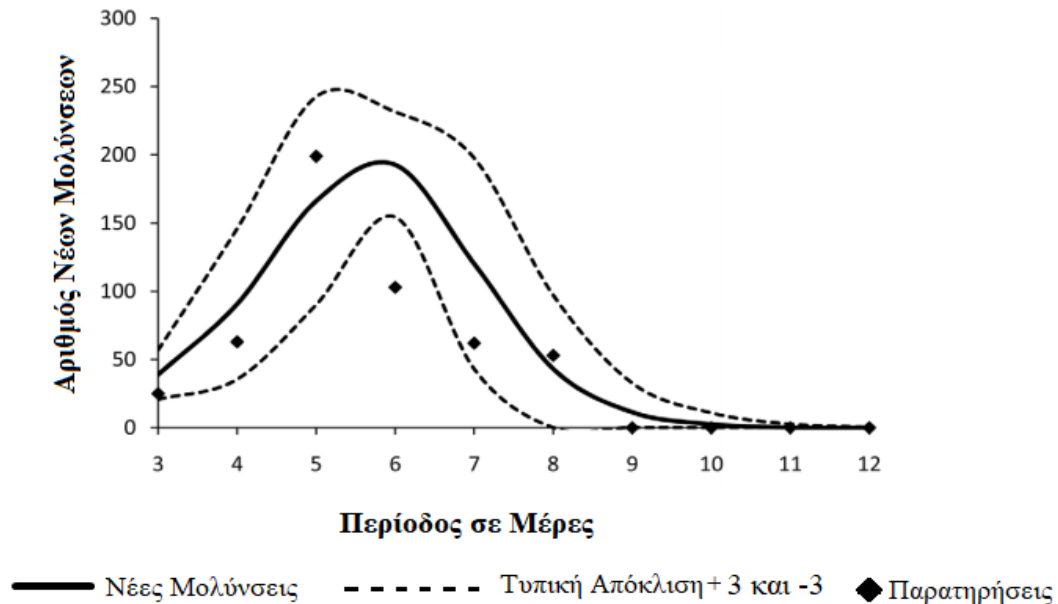
Η εφαρμογή που θα ακολουθήσει χρησιμοποιεί την μεθοδολογία που αναπτύξαμε στη προηγούμενη ενότητα και για περισσότερες πληροφορίες μπορούμε να ανατρέξουμε στο άρθρο "*Dynamic Health Policies for Controlling the Spread of Emerging Infections: Influenza as an Example*" (Yaesoubi and Cohen (2011)). Όπως αναφέραμε, αν τα άτομα που αναρρώνουν από μολύνσεις αποκτούν μόνιμη ανοσία, τότε ένα μοντέλο *SIR* μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξειγήσει τη διάδοση της νόσου. Επιπλέον, ακολουθείται ένα απλό μοντέλο *SIR*, κυρίως επειδή δεν χρησιμοποιήθηκε ειδική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της επιδημίας

Η εφαρμογή είναι μια περίπτωση εξάπλωσης επιδημίας γρίπης σε ένα σχολείο της Βρετανίας. Στο μοντέλο *SIR* με σταθερό μέγεθος πληθυσμού N , η εξίσωση κατάστασης είναι, $X_S(t)+X_I(t)+X_R(t)=N$. Επιλέγουμε $(X_S(t), X_I(t))$ ως την κατάσταση του μοντέλου Markov. Στο παρόν πρόβλημα εξετάζεται ο πληθυσμός $N=763$ φοιτητών και ο χώρος καταστάσεων είναι $N(N+1)/2=291,466$ καταστάσεις. Επομένως, ο πίνακας των πιθανοτήτων μετάβασης της αλυσίδας Markov $\{(X_S(t), X_I(t)): t=0,1,\dots\}$ είναι μεγέθους $N(N+1)/2=291,466$, γεγονός που προκαλεί υπολογιστικά προβλήματα στην προσπάθειά μας να εντοπίσουμε τις βέλτιστες πολιτικές υγείας.

Για τη μείωση του χώρου καταστάσεων της αλυσίδας Markov $\{(X_S(t), X_I(t)): t=0,1,\dots\}$ χρησιμοποιούμε την μέθοδο της συσσώρευσης καταστάσεων (*state aggregation*), στην οποία η αλυσίδα Markov $\{(X_S(t), X_I(t)): t=0,1,\dots\}$ προσεγγίζεται με την αλυσίδα Markov $\{(\Theta_S(t), \Theta_I(t)): t=0,1,\dots\}$, όπου το $\Theta_C(t)$ είναι το ποσοστό του πληθυσμού στην κλάση $C \in \{S, I\}$ σε χρόνο t .

Το μοντέλο διάδοσης της γρίπης που εξετάζουμε έχει δύο παραμέτρους, την παράμετρο μ με την οποία συμβολίζεται η ταχύτητα επαφής ανά ημέρα και την παράμετρο τ με την οποία συμβολίζεται η μολυσματικότητα. Οι παράμετροι αυτοί πρέπει να εκτιμηθούν από τα δεδομένα χρησιμοποιώντας την εκτίμηση της μέγιστης πιθανότητας. Για το μοντέλο *SIR* έχουμε υπολογίσει την ταχύτητα επαφής με $\mu=20$ ανά ημέρα και την μολυσματικότητα $\tau=13,7\%$. Επίσης, να σημειωθεί ότι οι παρατηρήσεις των πρώτων δύο ημερών δεν επηρεάζουν το μοντέλο καθώς ο αριθμός των λοιμώξεων είναι πολύ μικρός αυτή τη χρονική περίοδο. Συγκεκριμένα στο μοντέλο την πρώτη ημέρα υπάρχει ένα κρούσμα $X_I(1)=1$, ενώ τη δεύτερη έξι κρούσματα $X_I(2)=6$. Στο Σχήμα 3.1 αναπαρήστανται ο αριθμός αναμενόμενος των νέων

μολύνσεων που υπολογίζονται από το μοντέλο (σταθερή καμπύλη) σε σχέση με τα παρατηρούμενα δεδομένα (κουκκίδες). Οι διακεκομμένες καμπύλες δείχνουν τον αναμενόμενο αριθμό νέων μολύνσεων του μοντέλου ± 3 φορές την τυπική απόκλιση.



Σχήμα 3.2: Νέες Μολυσματικές Περιπτώσεις σε Σχέση με την Πρόβλεψη του Μοντέλου *SIR*

Για να καθορίσουμε τις βέλτιστες δυναμικές πολιτικές υγείας για αυτόν τον πληθυσμό, χρησιμοποιούμε τις ακόλουθες υποθέσεις. Θεωρούμε μια παρέμβαση μείωσης της μετάδοσης η οποία μειώνει τον ρυθμό μετάδοσης της λοίμωξης κατά 20%, δηλαδή $\alpha_T=0,2$, και κοστίζει $c_T=2000\$$ την ημέρα. Η τιμή του εμβολίου ορίζεται σε $p=25\$$ και κάθε μόλυνσης κοστίζει περίπου $100\$$ για τη διάγνωση και θεραπεία και έχει ως αποτέλεσμα απώλεια υγείας $0.00342 QALY$, δηλαδή υποθέτοντας ότι η περίοδος θεραπείας διαρκεί 5 ημέρες κατά την οποία η ποιότητα της υγείας του ασθενούς μειώνεται κατά 25% ($5 \times 0,25/365=0,00342$).

Οι βέλτιστες πολιτικές κατά τη διάρκεια της επιδημίας προκύπτουν με την επίλυση των εξισώσεων (3.17) για το $V^*(\cdot)$ και στη συνέχεια με την σχέση (3.18) για να βρούμε τη βέλτιστη απόφαση $a^*(s)$ για κάθε κατάσταση $s \in \Omega$. Χρησιμοποιούμε τον αποπληθωριστικό παράγοντα $\gamma=0,99$ για την επίλυση του συνόλου των σχέσεων (3.17).

Επιπλέον, πρέπει να εντοπίσουμε τον βέλτιστο αριθμό ευπαθών για εμβολιασμό όταν διατίθεται ένα αποτελεσματικό εμβόλιο. Υποθέτοντας ότι ολόκληρος ο πληθυσμός είναι ευαίσθητος πριν από την έναρξη της επιδημίας ισχύει ότι $X_S(0)=x_s^0=N$, μεταξύ των οποίων οι ευαίσθητοι x_I^1 γίνονται μολυσματικοί τη χρονική στιγμή $t=1$. Εάν υποθέσουμε ότι τα αποτελεσματικά εμβόλια είναι διαθέσιμα στη χρονική στιγμή χρόνο $t=0$ με τιμή αγοράς, τότε ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων καθορίζει τον αριθμό των υποψήφιων προς ανοσοποίηση, έστω z_0 υπολογίζοντας τη σχέση

$$V(x_s^0)= \max_{0 \leq z_0 \leq x_s^0 - x_I^1} V^*(x_s^0 - z_0 - x_I^1, x_I^1) - pz_0 \quad (3.19)$$

στην οποία, η μεταβλητή z_0 λαμβάνει μόνο ακέραιες τιμές για το διάστημα $[0, X_S^0 - X_I^1]$. Τέλος, αν το εμβόλιο δεν είναι ακόμη διαθέσιμο, μπορεί να μην είναι δυνατή η επίτευξη των επιπέδων ανοσοποίησης.

Ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων μπορεί στη συνέχεια να χρησιμοποιήσει το ακόλουθο πρόβλημα βελτιστοποίησης για να βρει τον αριθμό των ευαίσθητων για ανοσοποίηση τη χρονική στιγμή $t=0$

$$z^*_0 = \operatorname{argmax}_{0 \leq z_0 \leq x_s^0 - x_I^1} \sum_{x_I=0}^{\hat{x}_s^0} V^*(\hat{x}_s^0 - z_0 - x_I, x_I) - Px_I(1)(x_I) - pz_0 \quad (3.20)$$

όπου ο αριθμός των μολυσματικών ατόμων στη χρονική στιγμή $t=1$ κατανέμεται τυχαία σύμφωνα με τη συνάρτηση μάζας πιθανότητας $Px_I(1)(\cdot)$ και η μεταβλητή z_0 λαμβάνει μόνο ακέραιες τιμές για το διάστημα $[0, \hat{x}_s^0]$.

Ο αριθμός των νέων λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της επιδημίας μας πληροφορεί για την κατάσταση της επιδημίας τις επόμενες χρονικές στιγμές λήψης αποφάσεων. Στην αρχή της περιόδου $t=1$, παρατηρούνται νέες μολύνσεις \hat{x}_s^1 που υποδηλώνουν ότι ο αριθμός των ευαίσθητων αυτή τη χρονική στιγμή είναι ίσος με $\hat{x}_s^1 = \hat{x}_s^0 - \hat{x}_I^1 - z_0^*$. Στο τέλος της κάθε περιόδου t παρατηρούνται νέες λοιμώξεις \hat{I}_t . Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει ότι ο αριθμός των ευπαθών στην αρχή της περιόδου $t+1$ είναι $\hat{x}_s^{t+1} = \hat{x}_s^t - \hat{I}_t$ και ότι ο αριθμός των μολυσματικών ατόμων τη χρονική στιγμή $t+1$ είναι \hat{I}_t . Συνεπώς, τα μολυσματικά αφαιρούνται ή ανακτώνται από την επόμενη χρονική στιγμή λήψης

απόφασης. Όταν η επιδημία είναι στη κατάσταση $(\hat{x}_s^t, \hat{x}_I^t)$ και υποθέτοντας ότι δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο στο χρόνο t , οι βέλτιστες αποφάσεις μείωσης της μετάδοσης για την χρονική στιγμή t δίνονται από τη λύση της Εξίσωσης (3.19). Ακολουθεί ο Πίνακας 3.1 στον οποίο συνοψίζονται τα παραπάνω αποτελέσματα ανάλογα με τον χρόνο t .

Πίνακας 3.1: Οι Καταστάσεις του Μοντέλου Ανάλογα με τον Χρόνο t

Χρόνος	0	1	2	...	t
Αριθμός ευπαθών $\widehat{X}_s(t)$	\hat{x}_s^0	$\hat{x}_s^1 = \hat{x}_s^0 - \hat{x}_I^1 - z_0^*$	$\hat{x}_s^2 = \hat{x}_s^1 - \hat{I}_1$...	$\hat{x}_s^t = \hat{x}_s^{t-1} - \hat{I}_{t-1}$
Αριθμός μολύνσεων $\widehat{X}_I(t)$		\hat{x}_I^1	$\hat{x}_I^2 = \hat{I}_1$...	$\hat{x}_I^t = \hat{I}_{t-1}$
Αριθμός νέων μολύνσεων $\hat{I}(t)$		\hat{I}_1	\hat{I}_2	...	\hat{I}_t

Στη συνέχεια, υποθέτουμε ότι τα εμβόλια για το επιδημικό στέλεχος της γρίπης είναι διαθέσιμα για πρώτη φορά. Αν $\hat{V}(x_s, x_I; a_t, z_t)$ η αναμενόμενη ανταμοιβή αν η εξάπλωση της γρίπης είναι στην κατάσταση (x_s, x_I) τη χρονική στιγμή t , τότε η παρέμβαση μείωσης της μετάδοσης $a_t \in \{0, 1\}$ εφαρμόζεται τη χρονική περίοδο $[t, t+\Delta t]$, και $z_t \leq x_s$. Η συνάρτηση $\hat{V}(x_s, x_I; a_t, z_t)$ υπολογίζεται από τη σχέση

$$\hat{V}(x_s, x_I; a_t, z_t) = r(x_s, x_I, a_t) - p z_t + \gamma \sum_{s' \in \Omega} P(s' | x_s, x_I; a_t) V^*(s') \quad (3.21)$$

όπου $\Omega'(z_t) = \{(x'_s, x'_I) \in \Omega | x'_s = x_s - z_t\}$.

Η βέλτιστη παρέμβαση μείωσης της μετάδοσης a_t^* και ο αριθμός των ευαίσθητων στον εμβολιασμό z_t^* κατά τη διάρκεια της περιόδου $[t, t+\Delta t]$ καθορίζεται με την επίλυση του ακόλουθου προβλήματος

$$\max(\hat{V}(\hat{x}_s^t, \hat{x}_t^t; a_t, z_t) \quad (3.22)$$

$$0 \leq z_t \leq \hat{x}_s^t$$

$$a_t \in \{0,1\}$$

όπου $\hat{V}(x_s, x_t; a_t, z_t)$ δίνεται από την Εξίσωση (3.21) και η μεταβλητή z_t παίρνει μόνο ακέραιες τιμές για το διάστημα $[0, \hat{x}_s^t]$.

Κλείνοντας το παρόν εδάφιο, να αναφέρουμε ότι για το προτεινόμενο μοντέλο *SIR* αν είχαμε στη διάθεση μας ένα μεγαλύτερο πληθυσμό θα παρατηρούσαμε μεγαλύτερη δυσκολία στον υπολογισμό τις βέλτιστης πολιτικής.

3.9 Παραδείγματα Μοντέλων *MDP* στην Ιατρική Περίθαλψη

Στις ενότητες που ακολουθούν θα δούμε ορισμένα παραδείγματα μοντέλων *MDP* που εφαρμόζονται στην Ιατρική και πραγματοποιούνται με επιτυχία παρά την πολυπλοκότητα που αντιμετωπίζουν. Ωστόσο, παρατηρούμε πως παρά την καταλληλότητα των μοντέλων *MDP* για αποφάσεις ιατρικής θεραπείας, υπάρχουν σχετικά λίγες εφαρμογές σε προβλήματα υγείας και έτσι γίνονται αντιληπτές οι δυσκολίες στην ανάπτυξη επιτυχημένων εφαρμογών.

3.9.1 Έλεγχος Επιδημίας

Για την αντιμετώπιση του προβλήματος επιδημίας σε ένα κλειστό πληθυσμό N ανθρώπων, πρώτος ο Lefèvre ανέπτυξε ένα μοντέλο *MDP* (Lefèvre (1981)). Στο σύνολο του ο πληθυσμός θεωρήθηκε ευπαθής, S και η κατάσταση του συστήματος που περιγράφεται από τον αριθμό των μολυσματικών ατόμων, I .

Οι πιθανότητες μετάβασης εξαρτώνται από τον ρυθμό μόλυνσης από ορισμένες εξωτερικές αιτίες, τον εσωτερικό ρυθμό μεταφοράς ασθενειών από εκείνους που έχουν μολυνθεί στον ευαίσθητο πληθυσμό και τον ρυθμό με τον οποίο τα μολυσματικά άτομα ανάρρωσαν από την ασθένεια.

Σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, ο υπεύθυνος για τη λήψη αποφάσεων (γιατρός) θα μπορούσε να επιλέξει: 1) το μέγεθος του πληθυσμού που θα τεθεί σε καραντίνα και 2)

την ποσότητα ιατρικής θεραπείας που θα εφαρμοστεί στον μολυσματικό πληθυσμό. Χρησιμοποιώντας αυτούς τους ισχυρισμούς, το μοντέλο ελαχιστοποιεί το συνολικό αναμενόμενο κόστος σε άπειρο χρονικό ορίζοντα. Το κόστος ενσωματώνει το κοινωνικό κόστος των ατόμων που έχουν μολυνθεί, το κόστος της καραντίνας και το κόστος της χορήγησης ιατρικής θεραπείας σε αυτούς που μολύνθηκαν. Αντί να χρησιμοποιήσει πραγματικά δεδομένα για να λύσει μια περίπτωση του προβλήματος, ο Lefèvre ανέπτυξε τη δομή της βέλτιστης πολιτικής σύμφωνα με τη μορφή των διαφόρων παραμέτρων εισόδου. Για να γίνει αυτό, χρησιμοποίησε μια τεχνική που επιτρέπει σε κάποιον να μετατρέψει ένα μοντέλο *MDP* άπειρου χρονικού ορίζοντα σε ένα ισοδύναμο μοντέλο *MDP* πεπερασμένου χρονικού ορίζοντα (Serfozo (1979), Lippman (1973)).

3.9.2 Μεταμόσχευση νεφρών

Οι Ahn και Hornberger σχεδίασαν ένα μοντέλο μεταμόσχευσης νεφρού που επιτρέπει στους ασθενείς να αποδεχθούν ή να απορρίψουν το μεταμοσχευμένο νεφρό με βάση την ποιότητα του οργάνου (Ahn and Hornberger (1996)). Η εκτίμηση της επιβίωσης ενός μοσχεύματος νεφρού σε έναν συγκεκριμένο ασθενή, ήταν ένα έτος. Επίσης, καθόρισαν το ένα έτος να είναι ο χρόνος αποδοχής του μοσχεύματος. Ο χρόνος αποδοχής του μοσχεύματος σχετίζεται με την ποιότητα του. Εάν η αναμενόμενη επιβίωση του μοσχεύματος ξεπεράσει το ένα έτος, ο ασθενής αποδέχτηκε τη μεταμόσχευση, διαφορετικά ο ασθενής το απέρριψε.

Το μοντέλο που δημιούργησαν βασίστηκε σε αξιολογήσεις συγκεκριμένων ασθενών και στην ύπαρξη διαφορετικών καταστάσεων υγείας. Έτσι, το μοντέλο έγινε απλούστερο και οι καταστάσεις του είναι μόλις πέντε: 1) ο ασθενής σε κατάσταση αιμοκάθαρσης που περιμένει μεταμόσχευση, 2) ακατάλληλος ασθενής για μεταμόσχευση, 3) ο ασθενής υποβλήθηκε σε νεφρική μεταμόσχευση, 4) η μεταμόσχευση απέτυχε και 5) ο ασθενής κατέληξε. Τέλος, υπολόγισαν ότι η μετάβαση των ασθενών από μία κατάσταση σε μία άλλη γίνεται σύμφωνα με μια αλυσίδα *Markov* με πιθανότητες βασισμένες σε δημοσιευμένα ποσοστά επιβίωσης μοσχεύματος και ασθενών που προέρχονται από τις Ηνωμένες Πολιτείες.

3.9.3 Πρόληψη και Θεραπεία του Καρκίνου του Μαστού

Ο Ivy χρησιμοποίησε ένα μοντέλο *POMDP* για να αναπτύξει μια ανάλυση κόστους των μαστογραφιών και των θεραπειών που μπορούν να γίνουν στον ασθενή για τον καρκίνο του μαστού (Ivy (2002)). Ο στόχος ήταν να ελαχιστοποιηθεί το συνολικό αναμενόμενο κόστος αυτών των θεραπειών για τη διάρκεια ζωής ενός ασθενούς. Το κόστος βασίστηκε στην κατάσταση του ασθενούς, στις εξετάσεις και στις θεραπείες που επιλέχθηκαν.

Το μοντέλο αποτελείται από τρεις καταστάσεις, τη διάγνωση καμιάς ασθένειας, τη διάγνωση μη επεμβατικού καρκίνου του μαστού και τη διάγνωση επεμβατικού καρκίνου του μαστού. Θεωρήθηκε ότι όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν από την κατάσταση χωρίς ασθένεια, μεταφέρθηκαν στην μη επεμβατική κατάσταση μετά από τυχαίο αριθμό ετών και στη συνέχεια μεταφέρθηκαν στην επεμβατική κατάσταση μετά από έναν άλλον τυχαίο αριθμό ετών.

Στο μοντέλο αυτό που μπορούμε να παρατηρήσουμε είναι η κατάσταση του ασθενούς μέσα από δύο τύπους εξετάσεων, τις εξετάσεις κλινικού μαστού (*CBE*) και τις μαστογραφίες. Έτσι, εκτελώντας τις εξετάσεις αυτές μπορούμε να λάβουμε πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του ασθενούς. Στην αρχή κάθε χρονικής περιόδου, ο γιατρός πρέπει να επιλέξει εάν θα πραγματοποιήσει μόνο κλινική εξέταση μαστού ή παράλληλα και μαστογραφία. Στη περίπτωση που η μαστογραφία παρέχει μη αποδεκτά αποτελέσματα, τότε ο γιατρός μπορεί να επιλέξει είτε τη βιοψία ή τη μαστεκτομή. Εάν η μαστογραφία ήταν φυσιολογική, ο γιατρός μπορεί να επιλέξει να σταματήσει τη θεραπεία.

Χρησιμοποιώντας εκτιμήσεις από τη βιβλιογραφία για το κόστος, την εξειδίκευση της δοκιμής λήψης δείγματος, την ευαισθησία της δοκιμασίας και τα ποσοστά εξέλιξης της νόσου, ο Ivy επιλύει το δυναμικό πρόγραμμα και χαρακτηρίζει τις βέλτιστες περιοχές λήψης αποφάσεων με βάση τις πιθανές πιθανότητες των διαφορετικών καταστάσεων καρκίνου του μαστού.

3.9.4 Μεταμόσχευση Ήπατος

Ο βέλτιστος χρόνος στον οποίο πρέπει να πραγματοποιηθεί μια μεταμόσχευση ήπατος υπολογίστηκε μέσω ενός μοντέλου *MDP* από τον Alagoz (Alagoz, Schaefer, Maillart and Roberts (2002)). Για την πραγματοποίηση της εγχείρησης μεταμόσχευσης ήπατος, συνηθίζεται οι συγγενείς του ασθενούς να συναινούν ώστε να δωρίσουν ένα μέρος του ήπατος καθώς είναι συμβατοί. Σε αυτή τη περίπτωση το ήπαρ του δότη και του ασθενούς θα επανέλθουν στον οργανισμό σε κανονικό μέγεθος.

Ο στόχος του μοντέλου είναι να προσδιοριστεί πότε πρέπει να γίνει η χειρουργική επέμβαση προκειμένου να μεγιστοποιηθούν τα αναμενόμενα έτη ζωής του ασθενούς. Στο μοντέλο λαμβάνεται απόφαση σε καθημερινή βάση για το εάν θα μεταμοσχευθεί ο ασθενής ή όχι. Αν πραγματοποιηθεί η μεταμόσχευση, η «ανταμοιβή» είναι τα αναμενόμενα υπολειπόμενα έτη ζωής μετά τη μεταμόσχευση και αυτό βασίζεται σε εκτιμήσεις ανάλυσης επιβίωσης (Roberts and Angus (2002)). Εάν δεν πραγματοποιηθεί μεταμόσχευση, τότε ο ασθενής πεθαίνει την επόμενη μέρα με κάποια πιθανότητα ή μεταφέρεται σε άλλη κατάσταση υγείας και παρατείνεται η ζωή του μια μέρα.

Η μετάβαση στις διαφορετικές καταστάσεις υγείας διέπεται από ένα μοντέλο επιβίωσης που σχετίζεται με την κατάσταση της υγείας του πριν από τη μεταμόσχευση (Roberts and Angus (2002)). Ο Alagoz δημιούργησε μια βέλτιστη στάσιμη πολιτική για να μεταμοσχεύσει ή να περιμένει τουλάχιστον μια ακόμη μέρα, ως συνάρτηση της ποιότητας του ήπατος και της υγείας του ασθενούς στην αρχή της ημέρας (Alagoz, Schaefer, Maillart and Roberts (2002)).

3.10 Ανακεφαλαίωση

Τα μοντέλα *MDP* είναι μια ισχυρή και κατάλληλη τεχνική για τις αποφάσεις ιατρικής θεραπείας. Παρέχουν τις βέλτιστες πολιτικές για στοχαστικές και δυναμικές αποφάσεις μέσα από την εξεύρεση βέλτιστων σχεδίων θεραπείας ασθενειών. Ένα μοντέλο *MDP* επιτρέπει την ενσωμάτωση των αποφάσεων σε μια Μαρκοβιαννή διαδικασία, εξετάζει

όλους τους πιθανούς κανόνες ή πολιτικές απόφασης και παράγει αυτό που συμπεριφέρεται καλύτερα σε ένα δεδομένο κριτήριο βέλτιστης πρακτικής.

Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστες επιτυχημένες εφαρμογές μοντέλων *MDP* στην Ιατρική και αυτό οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, ιδιαίτερα στις μεγάλες απαιτήσεις δεδομένων και σε υπολογιστικούς περιορισμούς. Το ευχάριστο είναι ότι πολλές πρόσφατες έρευνες φαίνεται να συμβάλλουν στη βελτίωση αυτών των περιορισμών. Η ιατρική κοινότητα αναπτύσσει ταχέως μια πιο ποσοτική κατανόηση της εξέλιξης της νόσου και των επιπτώσεων των επιλογών θεραπείας. Επιπλέον, οι επιστήμονες βελτιώνουν τη μεθοδολογία λύσης των μοντέλων *MDP*, ιδιαίτερα τις κατά προσέγγιση λύσεις. Τέλος, περισσότερα νοσοκομεία χρησιμοποιούν ηλεκτρονικά συστήματα Ιατρικών αρχείων για τη συγκέντρωση μεγάλων ποσοτήτων δεδομένων ασθενών και πετυχαίνεται η μείωση του κόστους των πληροφοριών. Αυτή η συρροή παραγόντων και πληροφοριών θα ανοίξει την πόρτα για την αυξημένη εφαρμογή των μοντέλων *MDP* σε προβλήματα Ιατρικής θεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΕΠΙΔΗΜΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ *COVID-19*

4.1 Ανασκόπηση της πανδημίας *COVID-19*

Στο τέταρτο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα μελετήσουμε τον νέο κοροναϊό *COVID-19* μέσω του επιδημικού μοντέλου *SIRD* (*Susceptible (S)-Infected (I)-Recovered (R)-Dead (D)*), ο οποίος αποτελεί ένα καινούργιο στέλεχος κοροναϊού, που ανιχνεύθηκε στην περιοχή Wuhan της Κίνας, το Δεκέμβριο του 2019.

Ο παγκόσμιος αντίκτυπος του *COVID-19* είναι μεγάλος και η απειλή για τη δημόσια υγεία είναι η πιο σοβαρή που παρατηρήθηκε από έναν αναπνευστικό ιό από την πανδημία της ισπανικής γρίπης του 1918. Ο *COVID-19* είναι υπεύθυνος για την εξελισσόμενη πανδημία κοροναϊού 2019-2020, μία κατάσταση έκτακτης ανάγκης διεθνούς ενδιαφέροντος που αφορά την δημόσια υγεία. Η συντομογραφία *COVID-19* προέρχεται από τη συντόμευση των λέξεων *Corona Virus Disease-2019*. Επίσης, ονομάζεται νέος κοροναϊός γιατί δεν έχει καμία σχέση με τους γνωστούς κοροναϊούς που γνωρίζουμε, όπως οι 229e, NL63 και HKU1 που προκαλούν κοινό κρυολόγημα και συμβολίζεται ως *nCov* (*new CoronaVirus*). Οι κοροναϊοί αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια ιών, που άλλοι προκαλούν νόσο σε ανθρώπους και άλλοι σε ζώα, ωστόσο σπάνια μεταδίδονται από τα ζώα στους ανθρώπους. Αυτό όμως φαίνεται ότι συνέβη με τον *COVID-19* και βρίσκεται υπό μελέτη από την επιστημονική κοινότητα. Εκτιμάται ότι περίπου το ένα τρίτο των λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού στον άνθρωπο μπορεί να προκαλείται από κοροναϊούς.

Ο νέος κοροναϊός ανήκει στην ίδια οικογένεια ιών όπως οι ιοί, *SARS* που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο και *MERS* που προκαλεί αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής, αλλά δεν είναι ο ίδιος ιός. Αντίστοιχα για την πανδημία *COVID-19*, δηλαδή του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου τύπου 2 οφείλεται ο ιός *SARS-CoV-2* (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Επίσης, ο *SARS-CoV-2* έχει γενετικές ομοιότητες 79,5% με τον *SARS* (*SARS-CoV*) και 97% με τον *MERS*. Λόγω του μεγάλου ποσοστού ομοιότητας με τον *MERS* πιστεύεται ότι

προέρχεται από νυχτερίδες και ο *SARS-CoV-2*, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Σχετικά με τη μετάδοση της μόλυνσης μεταξύ των ανθρώπων, αυτή γίνεται από άτομο σε άτομο μέσω της επαφής με σταγονίδια μολυσματικών ατόμων τα οποία βήχουν, φτερνίζονται ή εκπνέουν, ή με άμεση ή έμμεση επαφή με εκκρίσεις αναπνευστικού μέσω μολυσμένων χεριών. Συγκεκριμένα, εκτός από την εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων, το άγγιγμα μιας μολυσμένης από σταγονίδια επιφάνειας και στη συνέχεια το άγγιγμα του προσώπου με άπλυτα χέρια είναι ένας σημαντικός τρόπος μετάδοσης. Η μετάδοση μπορεί να περιοριστεί με το πλύσιμο των χεριών, με σαπούνι και νερό, ή τον καθαρισμό τους με αντισηπτικό διάλυμα και επιπλέον την τήρηση απόστασης μεγαλύτερης του ενάμιση μέτρου από άλλα άτομα, την αποφυγή χώρων όπου υπάρχει συνωστισμός ατόμων, ή τη χρήση μέσων ατομικής προστασίας όπως μάσκα και γάντια.

Όσο αναφορά την εξέλιξη της νόσου, γνωρίζουμε σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ότι η περίοδος επώασης της ασθένειας, δηλαδή ο χρόνος από την πρώτη επαφή με τον ιό έως την έναρξη των συμπτωμάτων, ποικίλλει μεταξύ δύο και δεκατεσσάρων ημερών ενώ κατά μέσο όρο είναι πέντε ημέρες. Οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό, μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να εμφανίσουν συμπτωματολογία ίωσης του αναπνευστικού συστήματος δηλαδή πυρετό, βήχα, δύσπνοια και σπανιότερα ρινική καταρροή. Συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, πονόλαιμος μπορεί να υπάρχουν, αλλά είναι πιο σπάνια. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι ένας στους έξι ασθενείς θα παρουσιάσει επιδείνωση της υγείας του, εμφανίζοντας δύσπνοια και λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος. Η συχνότερη ένδειξη στους ασθενείς είναι η θολή ακτινογραφία και η εμφοκυτταροπενία, δηλαδή ο ελαττωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων στο αίμα που παρουσιάζει το 83% των ασθενών. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι στα παιδιά, η συμπτωματολογία και η ασθένεια είναι ηπιότερη.

Η πορεία της εξέλιξης της νόσου χαρακτηρίζεται από τρεις καταστάσεις. Η πρώτη κατάσταση είναι ο ασθενής να μην παρουσιάσει έντονες ενοχλήσεις, όπως το κοινό κρυολόγημα. Η δεύτερη κατάσταση είναι να προσβληθεί το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα του ασθενούς, δηλαδή οι πνεύμονες και να παρουσιάσει πνευμονία. Η τρίτη κατάσταση η οποία είναι και η πιο επικίνδυνη, είναι η ταχεία εξέλιξη προς το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (*ARDS*), το οποίο είναι απειλητικό για την ζωή.

Για την διάγνωση του *COVID-19* πραγματοποιείται εξέταση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (*PCR-polymerase chain reaction*) με ανάστροφη τρανσκριπτάση, το οποίο είναι ένα πρωτεϊνικό ένζυμο. Η εξέταση μπορεί να γίνει με δείγματα αίματος και τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα μέσα σε λίγες ώρες έως μέρες. Οι Κινέζοι επιστήμονες μπόρεσαν να απομονώσουν ένα στέλεχος του κοροναϊού και να δημοσιεύσουν τη γενετική του ακολουθία έτσι ώστε εργαστήρια σε όλο τον κόσμο να μπορούν να αναπτύξουν ανεξάρτητα δοκιμές *PCR* για την ανίχνευση της μόλυνσης από τον ιό. Οι διαγνωστικές οδηγίες που αφορούν την ανίχνευση του ιού με βάση κλινικά χαρακτηριστικά αφορούσαν στον εντοπισμό ασθενών που είχαν ταξιδέψει πρόσφατα στο εξωτερικό ή ήρθαν σε επαφή με μολυσματικό άτομο, εμφανίζοντας τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα, πυρετό, απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας, μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή και μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

Σημαντικό όμως πρόβλημα για την αντιμετώπιση του ιού αποτελεί το γεγονός ότι δεν υπάρχει θεραπεία για τον πρωτοεμφανιζόμενο ιό. Κανένα ειδικό αντιϊκό φάρμακο δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα αποτελεσματικό για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή νόσο *COVID-19*, με τις προσπάθειες να περιορίζονται στη διαχείριση των συμπτωμάτων με υποστηρικτικά μέτρα, όπως οξυγόνο και ενδοφλέβια υγρά, όπου χρειάζεται και η παρακολούθηση της λειτουργίας ζωτικών οργάνων. Στεροειδή όπως η μεθυλπρεδνιζολόνη, δεν συνίσταται εκτός αν αναπτυχθεί σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (*ARDS*). Επίσης, για τη ρεμεδεσεβίρη (*remdesevir*), ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο, έχουν ολοκληρωθεί δεκαεννέα έρευνες σε ολόκληρο τον κόσμο. Στις 29 Απριλίου 2020 ανακοινώθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (*National Institutes of Health – NIH*) ότι νοσηλευόμενοι ασθενείς με σοβαρή νόσο *COVID-19* οι οποίοι έλαβαν το αντιϊκό φάρμακο ρεμεδεσεβίρη ανέκαμψαν γρηγορότερα από παρόμοιους ασθενείς που έλαβαν διαφορετική θεραπεία. Τέλος, και σε εθνικό επίπεδο οι καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ευστάθιος Καστρίτης, Γιώτα Τουλούμη και Θάνος Δημόπουλος, παρουσίασαν δεδομένα από τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που εξέτασαν τη ρεμεδεσεβίρη σε αυτή τη νόσο. Ακόμα, οι Κινέζοι επιστήμονες ανακοίνωσαν αποτελέσματα σχετικά με τη θεραπεία του *COVID-19* μέσω χορήγησης πλάσματος αίματος, το οποίο περιέχει αντισώματα από ασθενείς που ανάρρωσαν πλέον από τη νόσο. Στην Ελλάδα η έρευνα αυτή εγκρίθηκε στις 10 Απριλίου 2020 και ξεκίνησε η

συλλογή δειγμάτων από εθελοντές δότες που έχουν αναρρώσει από τον ιό. Επίσης, στη πραγματοποίηση της έρευνας σημαντική θα είναι η συμβολή του Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας, του Ινστιτούτου Παστέρ, αλλά και του καθηγητή Γ. Παυλάκης από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (*NCI*) των ΗΠΑ.

Με τη σειρά τους οι κυβερνήσεις παγκόσμια λαμβάνουν μέτρα προστασίας με στόχο τον περιορισμό εξάπλωσης της νόσου. Μέτρα όπως, το κλείσιμο των συνόρων, ο περιορισμός της κυκλοφορίας των πολιτών, η καθολική απαγόρευση κυκλοφορίας, η μείωση των πτήσεων εσωτερικού, το κλείσιμο σχολείων, πανεπιστημίων και χώρων λατρείας, καθώς και η απαγόρευση εκδηλώσεων και συναθροίσεων. Οι πολιτικές απομόνωσης του πληθυσμού αποτελούν πολιτικές δραστικές για την αντιμετώπιση του *COVID-19* και στην Ελλάδα τέθηκαν σε εφαρμογή νωρίτερα από άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

4.2 Στοιχεία για την παγκόσμια εξάπλωση του *COVID-19*

Σε παγκόσμιο επίπεδο πραγματοποιείται ένας μαραθώνιος για την καταγραφή των κρουσμάτων του *COVID-19* καθώς ο ιός έχει εξαπλωθεί σε 186 χώρες και περιοχές. Σε αυτή την ενότητα θα κάνουμε αναφορά στους αριθμούς των κρουσμάτων, των θανάτων και των ατόμων που ανάρρωσαν σε παγκόσμιο επίπεδο, την Ελλάδα, την Κίνα και σε χώρες με μεγάλη εξάπλωση, όπως η Ισπανία και η Ιταλία, για να έχουμε μια αρχική εικόνα του αντίκτυπου του ιού στον άνθρωπο. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι τα πραγματικά κρούσματα είναι πολύ πιθανό να είναι περισσότερα, σύμφωνα με εκτιμήσεις, καθώς δεν μπορούν να ανιχνευθούν σε ολόκληρο τον πληθυσμό ή ακόμα αποκρίπτονται από τις κυβερνήσεις ορισμένων χωρών.

Μέχρι στιγμής οι ομάδες του πληθυσμού είναι τέσσερις και αποτελούνται από τα κρούσματα που έχουν διαγνωστεί, δηλαδή τα μαλυσματικά άτομα που ανήκουν στην κατηγορία $I(t)$ του πληθυσμού, τα άτομα που έχουν ανοσοποιηθεί, δηλαδή τα διαγραμμαμένα άτομα που ανήκουν στην κατηγορία $R(t)$ του πληθυσμού, τα άτομα που έχουν πεθάνει, δηλαδή την κατηγορία $D(t)$ του πληθυσμού και τα ευαίσθητα άτομα του πληθυσμού που είναι εκτεθημένα στον ιό, δηλαδή η κατηγορία $S(t)$.

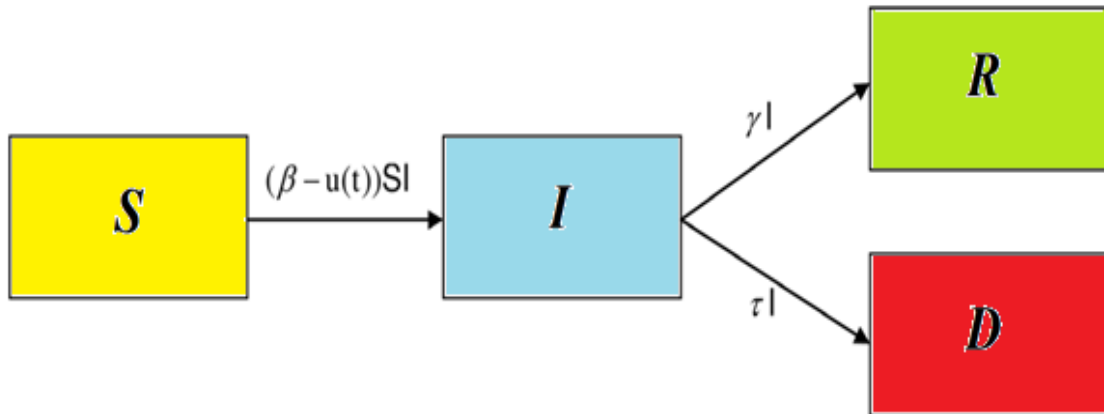
Η κατηγορία $D(t)$, αποτελεί μια κατηγορία πληθυσμού του επιδημικού μοντέλου *SIRD* (*Susceptible (S)-Infected (I)-Recovered (R)-Dead (D)*) το οποίο θα αναλύσουμε

σε παρακάτω ενότητα. Τέλος, είναι προφανές ότι ο πληθυσμός N είναι ολόκληρη η ανθρωπότητα και τα ευπαθή άτομα είναι όλοι όσοι έρθουν σε επαφή με τον ιό.

Στις 1 Μαΐου 2020 ο παγκόσμιος αριθμός κρουσμάτων λόγω του *COVID-19* ανέρχεται στους $I(t)=3.322.814$ συνολικά. Από αυτούς ανάρρωσαν οι $R(t)=1.050.408$ και ο αριθμός των ατόμων που πέθαναν ανέρχεται στους $D(t)=234.408$. Αντίστοιχα, στην Ελλάδα την ίδια ημερομηνία ο αριθμός των κρουσμάτων είναι $I(t)=2.612$, έχουν αναρρώσει $R(t)=1.374$, ενώ έχουν πεθάνει $D(t)=140$ κατατάσσοντας τη χώρα μας στην 61^η θέση της κατάταξης των χωρών με κρούσματα του *COVID-19*. Στη Κίνα τα μεγέθη είναι, $I(t)=82.874$, $R(t)=4.633$ και $D(t)=77.642$ και βρίσκεται στην 11^η θέση του πίνακα κατάταξης. Οι Η.Π.Α έχουν $I(t)=1.099.275$, $R(t)=156.089$ και $D(t)=63.972$ και είναι 1^η στη σειρά κατάταξης. Τέλος, στην 2^η και 3^η θέση του πίνακα βρίσκονται δύο Ευρωπαϊκές χώρες, η Ισπανία και η Ιταλία αντίστοιχα. Στην Ισπανία οι αριθμοί διαμορφώνονται ως εξής, $I(t)=239.639$, $R(t)=137.984$ και $D(t)=24.824$, ενώ στην Ιταλία $I(t)=205.463$, $R(t)=75.945$ και $D(t)=27.967$.

4.3 Το Επιδημικό Μοντέλο *SIRD* για τον *COVID-19*

Ο νέος κοροναϊός μελετάται με βάση το επιδημικό μοντέλο *SIRD* (*Susceptible (S)-Infected (I)-Recovered (R)-Dead (D)*), το οποίο αποτελεί μια επέκταση του *SIR* μοντέλου που μελετήσαμε στα προηγούμενα κεφάλαια, καθώς περιέχει μια επιπλέον κατάσταση και η οποία διακρίνεται από την κατάσταση *R-διαγραμμαμένοι*. Στόχος αυτού του μοντέλου επομένως, αποτελεί η καταγραφή των θανάτων κατά την διάρκεια της μολυσματικής περιόδου. Σχηματικά το μοντέλο παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.1 στο οποίο αποτυπώνεται το επιδημικό μοντέλο καταστάσεων *SIRD*.



Σχήμα 4.1: Αναπαράσταση του Επιδημικού Μοντέλου *SIRD*

Υποτίθεται ότι ο συνολικός πληθυσμός είναι σταθερός, πράγμα που σημαίνει ότι κατά την εξεταζόμενη χρονική περίοδο το ποσοστό γέννησης και θανάτου συμπεριλαμβανομένου και εκείνου που σχετίζεται με το *COVID-19* είναι ίσα. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για ασθένειες χαμηλής θνησιμότητας με πολύ μεγάλη επιδημική εξάπλωση, όπως ολόκληρο το έθνος. Θεωρείται επίσης ότι τα άτομα που έχουν ανακτηθεί δεν μπορούν να μολυνθούν εκ νέου. Με τ συμβολίζεται το ποσοστό θνησιμότητας, με γ συμβολίζεται το ποσοστό ανάκτησης των ασθενών και με β το ποσοστό μετάδοσης της μόλυνσης.

Οι συνήθεις διαφορικές εξισώσεις, με τις αρχικές τους συνθήκες, που περιγράφουν τη μετάβαση των ατόμων από τη μια κατάσταση στην άλλη δίνονται στη συνέχεια

$$S(t) = S(t-1) - \frac{\beta}{N} S(t-1)I(t-1) \quad (4.1)$$

$$I(t) = I(t-1) + \frac{\beta}{N} S(t-1)I(t-1) - bI(t-1) - \tau I(t-1) \quad (4.2)$$

$$R(t) = R(t-1) + \gamma I(t-1) \quad (4.3)$$

$$D(t)=D(t-1)+\tau I(t-1) \quad (4.4)$$

Οι παραπάνω εξισώσεις ορίζονται σε διακριτές χρονικές στιγμές $t=1,2,\dots$, με αρχικές συνθήκες $S(0)=N-1$, $I(0)=1$, $R(0)=D(0)=0$.

Ο βασικός ρυθμός αναπαραγωγής R_0 , είναι μία από τις βασικές τιμές που μπορούν να προβλέψουν εάν η μολυσματική ασθένεια θα εξαπλωθεί σε έναν πληθυσμό ή θα εξαφανιστεί. Το R_0 αντιπροσωπεύει τον μέσο αριθμό δευτερογενών περιπτώσεων που προκύπτουν από την εισαγωγή ενός μόνο μολυσματικού περιστατικού σε έναν ευπαθή πληθυσμό κατά τη διάρκεια της περιόδου μόλυνσης, όπως έχουμε ξανααναφέρει. Η υπόθεση του $S \approx N$ είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τον υπολογισμό του R_0 , καθώς ολόκληρος ο πληθυσμός θεωρείται ευπαθής. Με βάση αυτήν την υπόθεση, από τις σχέσεις (4.1), (4.2), (4.3) και (4.4), μπορεί να εκτιμηθεί ο βασικός ρυθμός αναπαραγωγής με τις παραμέτρους του μοντέλου *SIRD* οπότε

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \tau} \quad (4.5)$$

Συμβολίζουμε με $\Delta I(t)=I(t)-I(t-1)$, $\Delta R(t)=R(t)-R(t-1)$, $\Delta D(t)=D(t)-D(t-1)$, τις νέες περιπτώσεις μολυσματικών ατόμων, ανακτημένων και νεκρών κατά το χρόνο t και με $C\Delta I(t)$, $C\Delta R(t)$, $C\Delta D(t)$ τον αθροιστικό αριθμό των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων κατά το χρόνο t , αντίστοιχα. Επομένως έχουμε

$$C\Delta X(t) = \sum_{i=1}^t \Delta X(t) \quad (4.6)$$

όπου $X=I, R, D$.

Επίσης, συμβολίζουμε με $\Delta X(t)=(\Delta X(1), \Delta X(2), \dots, \Delta X(t))^T$ το διάνυσμα στήλη $t \times 1$ που περιέχει όλες τις νέες περιπτώσεις έως το χρόνο t και με $C\Delta X(t)=(C\Delta X(1), C\Delta X(2), \dots, C\Delta X(t))^T$, το διάνυσμα στήλη $t \times 1$ που περιέχει τους αντίστοιχους αθροιστικούς αριθμούς έως το χρόνο t . Με βάση τις σχέσεις (4.5), (4.2), (4.3) και (4.4), μπορεί κανείς να υπολογίσει τον βασικό ρυθμό αναπαραγωγής R_0 . Αντικαθιστώντας στην σχέση (4.2), τους όρους $\gamma I(t-1)$ και $\tau I(t-1)$ με $\Delta R(t)=R(t)-R(t-1)$ από τη σχέση (4.3)

και $\Delta D(t)=D(t)-D(t-1)$ από τη σχέση (4.4) και πηγαίνοντας τα στο αριστερό μέλος της σχέσης (4.2), παίρνουμε

$$I(t)-I(t-1)+R(t)-R(t-1)+D(t)-D(t-1)=\frac{\beta}{N}S(t-1)I(t-1) \quad (4.7)$$

Προσθέτοντας τις σχέσεις (4.3) και (4.4) προκύπτει

$$R(t)-R(t-1)+D(t)-D(t-1)=\gamma I(t-1)+\tau I(t-1) \quad (4.8)$$

Τέλος, υποθέτοντας ότι $S(t-1)=N$ και διαιρώντας τις σχέσεις (4.7) και (4.8) παίρνουμε

$$\frac{I(t)-I(t-1)+R(t)-R(t-1)+D(t)-D(t-1)}{R(t)-R(t-1)+D(t)-D(t-1)}=\frac{\beta}{\gamma+\tau}=R_0 \quad (4.9)$$

Πιο συγκεκριμένα, την χρονική περίοδο 1 Ιανουαρίου 2020 έως τις 7 Φεβρουαρίου 2020 πραγματοποιήθηκαν 12 μελέτες που υπολόγισαν τον βασικό ρυθμό αναπαραγωγής, R_0 για τον *COVID-19* στην Κίνα και το εξωτερικό. Οι πρώτες μελέτες ανέφεραν αρχικά εκτιμήσεις του R_0 με χαμηλότερες τιμές, στη συνέχεια αυξήθηκαν και μετά από κάποιο χρονικό διάστημα επέστρεψαν οι εκτιμήσεις στα αρχικά επίπεδα. Ωστόσο παρατηρούνται διαφορές στις εκτιμήσεις του R_0 ανάλογα με την μέθοδο εκτίμησης της τιμής του, την πολιτική παρέμβασης κάθε χώρας, την ευαισθητοποίηση των πολιτών και πολλά άλλα. Δύο μελέτες χρησιμοποίησαν στοχαστικές μεθόδους για την εκτίμηση του R_0 , με την τιμή να κυμαίνεται από 2,2 έως 2,68 και ο μέσος όρος της να είναι 2,44. Να αναφέρουμε ότι οι εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας είναι μεταξύ των τιμών 1,4 έως 2,5. Επίσης, χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της Ιταλίας με μέσο όρο 3,9 έναντι της Hubei, που αποτελεί την πρώτη εστία της πανδημίας, που είναι 8,3. Σύμφωνα, ωστόσο με τα μέχρι τώρα δεδομένα η θνησιμότητα στην Ιταλία βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα.

Οι εκτιμήσεις του R_0 για τον *SARS* κυμαίνονται μεταξύ του 2 με 5, που είναι εντός του εύρους του R_0 για τον *COVID-19*, όμως παρά την αυξημένη ευαισθητοποίηση του κοινού και την επεμβατική πολιτική που ακολουθήθηκε παγκοσμίως, ο *COVID-19* είναι ήδη πιο διαδεδομένος από τον *SARS*, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να είναι περισσότερο μεταδοτικός. Ωστόσο, καθώς συγκεντρώνονται περισσότερα δεδομένα, το σφάλμα της εκτίμησης αναμένεται να μειωθεί και θα παρέχεται μια σαφέστερη εικόνα. Με βάση αυτές τις εκτιμήσεις, το R_0 για το *COVID-19* αναμένεται να είναι περίπου 2 με 3, το οποίο είναι γενικά σύμφωνο με την εκτίμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Liu (2020)).

4.4 Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις *NPIs* για την Αντιμετώπιση του *COVID-19*

4.4.1 Εισαγωγή στις Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις *NPIs*

Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις *NPIs* είναι η πρώτη γραμμή άμυνας κατά της πανδημίας του *COVID-19*. Αυτές οι παρεμβάσεις μειώνουν την εξάπλωση του ιού μειώνοντας την επαφή μεταξύ μολυσματικών και ευπαθών ατόμων. Επειδή όμως περιορίζουν τις κοινωνικές δραστηριότητες, πρέπει να εφαρμόζονται με σύνεση.

Ο εμβολιασμός είναι το πιο αποτελεσματικό μέσο μετριασμού των πανδημιών. Η παραγωγή εμβολίων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία πολλαπλών σταδίων που περιλαμβάνει διαδικασίες ανάπτυξης, παρασκευής και διάθεσης του εμβολίου. Τη παρούσα χρονική περίοδο τα τρέχοντα επίπεδα ικανότητας παραγωγής εμβολίων για την αντιμετώπιση του *COVID-19* είναι ανεπαρκή. Υπάρχουν πολλές «αβεβαιότητες» σε κάθε στάδιο και αποτελεσματικά εμβόλια θα είναι διαθέσιμα πολύ μετά την εμφάνιση του στελέχους του ιού (Stöhr, Esveld (2004)).

Τα συστήματα δημόσιας υγείας πρέπει να προετοιμαστούν κατάλληλα όταν δεν είναι διαθέσιμες αποτελεσματικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις *NPIs* είναι απαραίτητες για την καθυστέρηση και την εξάλειψη της πανδημίας προτού καταστούν διαθέσιμα τα φάρμακα. Οι συνιστώμενες *NPIs*

περιλαμβάνουν: (1) κοινωνική απόσταση όπως, κλείσιμο σχολείου, απομάκρυνση από τον χώρο εργασίας, περιορισμένη δημόσια συγκέντρωση και ταξίδια, (2) μέτρα περιορισμού όπως, εθελοντική απομόνωση μολυσματικών ατόμων, εθελοντική απομόνωση μελών νοικοκυριών με άρρωστα άτομα και (3) μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων όπως, υγιεινή των χεριών, χρήση μάσκας και αντισηπτικών (Bell (2006)).

Οι *NPIs* εφαρμόστηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1918 και πιο πρόσφατα κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου *SARS* του 2003. Παρόλο που η έρευνα για αυτά τα γεγονότα επιβεβαιώνει τη σημασία των *NPIs*, η μη βέλτιστη ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1918 κατέστησε τα *NPIs* μέτρια αποτελεσματικά μόνο στη μείωση της θνησιμότητας (Bootsma MCJ, Ferguson NM (2007)). Κατά τη διάρκεια του *SARS*, η καραντίνα αποτέλεσε αποτελεσματικό μέτρο (Riley, Fraser, Donnelly, Ghani (2003)), ενώ ο έλεγχος των συνόρων δεν ήταν αποτελεσματικός (Bell (2006)).

Τα μαθηματικά μοντέλα χρησιμοποιούνται συχνά για τη μελέτη της εξάπλωσης νόσων, με το μοντέλο *SIR* (*Susceptible-Infectious-Recovered*) να προτιμάται για ασθένειες που εξαπλώνονται μέσω σταγονιδίων. Το επιδημικό μοντέλο *SIR* χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της πανδημικής γρίπης, της εποχικής γρίπης, του *SARS* και της ευλογιάς με στόχο την προσομοίωση της επιδημίας της κάθε νόσου και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των επιλεγμένων μέτρων.

Σε αυτήν την παράγραφο, θα χρησιμοποιήσουμε το διευρυμένο επιδημικό μοντέλο *SIRD*, για να αναπτύξουμε την εφαρμογή των *NPIs* για την ελαχιστοποίηση των αναμενόμενων ημερήσιων θανάτων που σχετίζονται με μια πανδημία, όπως ο *COVID-19*. Θα εξετάσουμε μια προσέγγιση για μοντελοποίηση και εξισορρόπηση ανταγωνιστικών στόχων, όπως η αντιμετώπιση της πανδημίας και το κόστος *NPI*. Εφαρμόζουμε βέλτιστο έλεγχο σε ένα επιδημικό μοντέλο καταστάσεων για την ανάπτυξη της εφαρμογής *NPI*.

4.4.2 Υποθέσεις για την Εφαρμογή *NPIs*

Για να κατασκευάσουμε το μοντέλο μας θα κάνουμε αρχικά ορισμένες υποθέσεις. Η πρώτη υπόθεση είναι ότι για οποιαδήποτε χρονική στιγμή $t \geq 0$, ο πληθυσμός αποτελείται από $S(t)$ ευπαθή, $I(t)$ μολυσματικά, $R(t)$ ανακτημένα και $D(t)$ αποθανόντα άτομα. Ο πληθυσμός παραμένει σταθερός, δηλαδή $N=S(t)+I(t)+R(t)+D(t)$. Θέλοντας να κάνουμε την ανάλυση ανεξάρτητη από το μέγεθος του πληθυσμού επιλέγουμε να εισάγουμε τις ποσότητες $s(t)=S(t)/N$, $i(t)=I(t)/N$, $r(t)=R(t)/N$ και $d(t)=D(t)/N$ στο μοντέλο μας. Οποιαδήποτε κατάσταση του πληθυσμού μπορεί να περιγραφεί από τη μεταβλητή κατάσταση $x(t)=(s(t), i(t), r(t), d(t))$. Επίσης, θεωρούμε ότι ο πληθυσμός αναμιγνύεται ομοιογενώς και οι άνθρωποι έρχονται σε επαφή τυχαία. Η επόμενη υπόθεση που κάνουμε για το μοντέλο μας είναι ότι τα άτομα που είναι ευπαθή μπορούν να μολυνθούν όταν έρχονται σε επαφή με μολυσματικά άτομα. Μόλις μολυνθούν, μετακινούνται στη μολυσματική κατάσταση, $R(t)$. Τα άτομα που έχουν μολυνθεί μπορούν είτε να ανακάμψουν με σταθερό ρυθμό γ , είτε να πεθάνουν με σταθερό ρυθμό, τ . Επίσης, τα άτομα που ανακτώνται τα θεωρούμε άνοσα. Η εφαρμογή *NPI* μοντελοποιείται από τη μεταβλητή απόφασης $u(t)$, όπου $0 \leq u(t) \leq b < \beta$. Η εφαρμογή *NPI* μειώνει το ρυθμό επαφής μεταξύ ευπαθών και μολυσματικών ατόμων, και έτσι μειώνει το ποσοστό μόλυνσης από β σε $\beta \cdot u(t)$. Ακόμα, θα υποθέσουμε ότι όλες οι *NPI* έχουν την ίδια επίδραση στη μείωση της εξάπλωσης της νόσου. Στη συνέχεια, θεωρούμε ως c το κόστος της εφαρμογής *NPI* σε σύγκριση με έναν μόνο θάνατο, $c \in [0,1]$. Τέλος, ο ορίζοντας βελτιστοποίησης T θεωρείται ότι είναι ο χρόνος κατά τον οποίο μπορεί να διατεθεί στον πληθυσμό αποτελεσματικό εμβόλιο. Να σημειώσουμε ότι το T υποθέτουμε ότι ακολουθεί εκθετική κατανομή. Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (*pdf*) του T γράφεται ως $f(T, \Phi) = \Phi e^{-\Phi T}$, όπου $T \geq 0$.

4.5 Σχεδιασμός του Μοντέλου *NPI*

Σε αυτή την παράγραφο θα εξετάσουμε την εφαρμογή *NPI* και τη σύνδεση της με τη θνησιμότητα. Το μοντέλο μας παρέχει μια πολιτική για την εύρεση ενός σχήματος ενεργοποίησης των *NPI* που βοηθούν στην ελαχιστοποίηση των ημερήσιων θανάτων κατά τη χρονική περίοδο πριν από τη διάθεση των εμβολίων.

Οι διαφορικές εξισώσεις της ελεγχόμενης επιδημίας με χρήση *NPI* δίνονται από τις ακόλουθες σχέσεις

$$\dot{s} = \frac{ds}{dt} = -(\beta - u(t))s(t)i(t) \quad (4.10)$$

$$\dot{i} = \frac{di}{dt} = (\beta - u(t))s(t)i(t) - (\gamma + \tau)i(t) \quad (4.11)$$

$$\dot{r} = \frac{dr}{dt} = \gamma i(t) \quad (4.12)$$

$$\dot{d} = \frac{dd}{dt} = \tau i(t) \quad (4.13)$$

όπου $S(t) + I(t) + R(t) + D(t) = I$, με $S(t), I(t), R(t), D(t) \geq 0$, και $u(t)$ να παίρνει τιμές στο $[0, b]$. Το σύνολο των ημερήσιων θανάτων μιας πανδημίας με μεταβλητή απόφασης $u(t)$ βάσει μιας εφαρμοσμένης πολιτικής, θα δίνεται από τη συνάρτηση $V(x, u)$, η οποία ορίζεται ως

$$V(x, u) = E_T \int_0^T (\dot{d}(t) + cu(t)s(t)) dt \quad (4.14)$$

Στόχος μας είναι η ελαχιστοποίηση των αναμενόμενων ημερήσιων θανάτων στο χρονικό διάστημα T , το οποίο θεωρείται ότι είναι η περίοδος μέχρι τη στιγμή που θα είναι διαθέσιμο αποτελεσματικό εμβόλιο για τον εμβολιασμό του πληθυσμού. Έστω μια βέλτιστη μεταβλητή ελέγχου, $u^*(t)$ που ελαχιστοποιεί το $V(x, u)$ τότε θα έχουμε μια βέλτιστη συνάρτηση $V^*(x)$ όπου

$$V^*(x) = \min_{u \in [0, b]} V(x, u)$$

$$\begin{aligned}
&= \min_{u \in [0, b]} E_T \int_0^T (\dot{d}(t) + cu(t)s(t)) dt \\
&= \min_{u \in [0, b]} E_T \int_0^T (\tau i(t) + cu(t)s(t)) dt \quad (4.15)
\end{aligned}$$

Από τις προηγούμενες εξισώσεις μπορούμε να δούμε ότι η γνώση των μεταβλητών κατάστασης $S(t)$ και $I(t)$ καθορίζουν τις άλλες δύο, επομένως εστιάζουμε την ανάλυσή μας στα ευαίσθητα και μολυσματικά άτομα του πληθυσμού. Αυτό μειώνει το σύστημα σε δύο διαστάσεις τις S, I και καταλήγουμε να μελετάμε το σύστημα (s, i) , που ορίζεται στο $\Omega = \{(s, i), s, i \geq 0, s + i \leq I\}$. Ως αρχική κατάσταση έχουμε την $x(0) = (s(0), i(0))$ και $V(x, u) = V((s, i), u)$ να είναι συνάρτηση, η οποία καταγράφει τους συνολικούς ημερήσιους θανάτους ξεκινώντας από την κατάσταση $(s, i) \in \Omega$ και λειτουργεί κάτω από την μεταβλητή απόφασης u . Η αναμενόμενη τιμή του $V^*(s, i)$ υπολογίζεται ολοκληρώνοντας το $V((s, i), u) \cdot f(T, \Phi)$ ως προς T

$$\begin{aligned}
V^*(s, i) &= \min_{u \in [0, b]} E_T \int_0^T (\tau i(t) + cu(t)s(t)) dt \\
&= \min_{u \in [0, b]} E_T \int_0^\infty \int_0^T (\tau i(t) + cu(t)s(t)) dt \Phi e^{-\Phi T} dT \quad (4.16)
\end{aligned}$$

Αλλάζοντας τη σειρά ολοκλήρωσης το πρόβλημα μετατρέπεται σε πρόβλημα άπειρου ορίζοντα

$$\begin{aligned}
V^*(s, i) &= \min_{u \in [0, b]} \int_0^\infty \int_t^\infty (\tau i(t) + cu(t)s(t)) \Phi e^{-\Phi T} dt dT \\
&= \min_{u \in [0, b]} \int_0^\infty (\tau i(t) + cu(t)s(t)) e^{-\Phi t} dt \quad (4.17)
\end{aligned}$$

Σύμφωνα με τον Bertsekas (2007), μπορούμε να πάρουμε κάποιες απαραίτητες συνθήκες για βέλτιστο έλεγχο μέσω μιας μερικής διαφορικής εξίσωσης πρώτης τάξης που ικανοποιεί τη λειτουργία της V^* . Η εξίσωση αυτή ονομάζεται εξίσωση *Hamilton-Jacobi-Bellman (HJB)*

$$0 = -\phi V^*(s, i) + \min_{u \in [0, b]} \left\{ (\tau i + cus) + \frac{dV^*}{ds} [-(\beta - u)si] + \frac{dV^*}{di} [-(\beta - u)si - (\gamma + \tau)i] \right\} \quad (4.18)$$

όπου $\frac{dV^*}{ds}$ και $\frac{dV^*}{di}$ συμβολίζουμε την παράγωγο της V^* στο σημείο (s, i) .

Η εξίσωση *HJB* είναι μια γραμμική συνάρτηση του u και ο βέλτιστος έλεγχος u^* , πρέπει να ικανοποιεί τις σχέσεις

$$\begin{cases} u^* = 0 & \text{αν } \psi(s, i) \geq 0 \\ u^* = b & \text{αν } \psi(s, i) < 0 \end{cases} \quad (4.19)$$

όπου $\psi(s, i)$ ορίζεται από τη σχέση που ανέφερα ως καμπύλη μεταγωγής (*switching curve*)

$$\psi(s, i) = cs + si \left(\frac{dV^*}{ds} - \frac{dV^*}{di} \right) \quad (4.20)$$

Για την εφαρμογή των *NPIs* θα πρέπει να ισχύει $\psi(x) < 0$, καθώς διαφορετικά δεν μπορεί να εφαρμοστεί βέλτιστος έλεγχος u^* σύμφωνα με τη σχέση (4.19). Για παράδειγμα, αν το σύστημα βρίσκεται στην κατάσταση $x_A = (s, i)$ και ασκήσουμε έναν έλεγχο δu σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, το σύστημα θα μεταβεί στην κατάσταση $x_B = (s + \delta u \cdot si, i - \delta u \cdot si)$, με αποτέλεσμα η μετάβαση αυτή να έχει κόστος $cs\delta u$, αριθμός ημερήσιων θανάτων. Αν η διαφορά $V^*(x_A) - V^*(x_B)$ υπερβαίνει τη ποσότητα $cs\delta u$, τότε είναι οικονομικά αποδοτικό να εφαρμοστούν οι *NPIs*, όπου $V^*(x_A) - V^*(x_B)$ είναι ο ρυθμός αλλαγής της συνάρτησης τιμής V^* στην κατεύθυνση $(-\delta u \cdot si, \delta u \cdot si)$, δηλαδή

$$V^*(x_A) - V^*(x_B) = -si\delta u \left(\frac{dV^*}{ds} - \frac{dV^*}{di} \right) \quad (4.21)$$

όπου $\psi(s, i) = cs + si \left(\frac{dV^*}{ds} - \frac{dV^*}{di} \right) < 0$ με αποτέλεσμα να υπάρχει μείωση των ημερήσιων θανάτων.

4.6 Αποτελέσματα της Εφαρμογής *NPI*

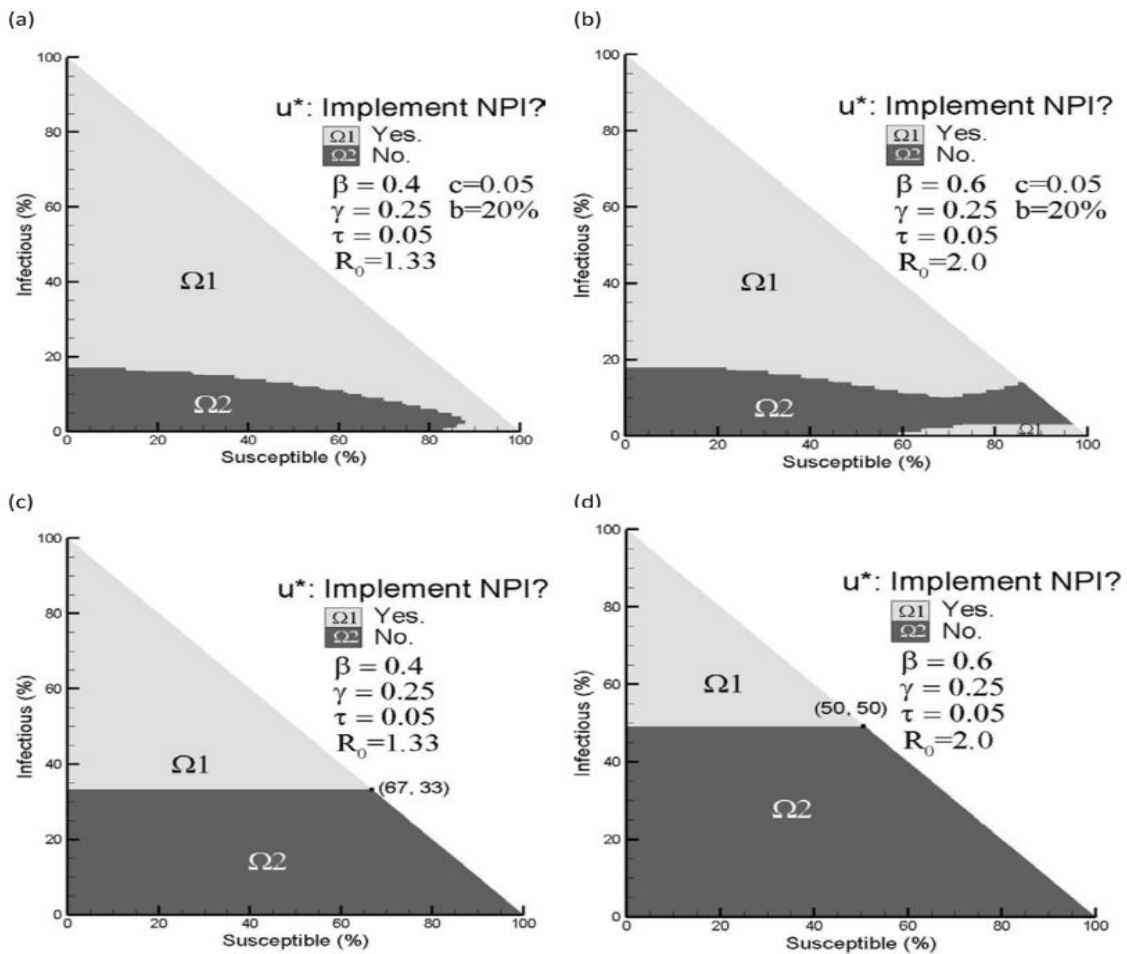
Ο βέλτιστος έλεγχος u^* , επιτυγχάνεται με την επίλυση της εξίσωσης *Hamilton-Jacobi-Bellman (HJB)*. Στη συνέχεια θα εξετάσουμε τα αποτελέσματα μιας εφαρμογής βέλτιστου ελέγχου u^* , για δύο διαφορετικά ποσοστά μόλυνσης $\beta = 0,4$ και $\beta = 0,6$, με δεδομένα το ποσοστό ανάκτησης $\gamma = 0,25$ και το ποσοστό θανάτου $\tau = 0,05$. Το σχετικό κόστος *NPI* σε σύγκριση με έναν μόνο θάνατο είναι $c = 0,05$ και μέγιστος αντίκτυπος

της *NPI* στο ποσοστό μόλυνσης θεωρείται ότι είναι μια μείωση της τάξης του $b=20\%$ (Handel, Longini, Antia (2007)). Επιπλέον, ο βασικός ρυθμός αναπαραγωγής R_0 χωρίς έλεγχο δίνεται από τη σχέση $R_0=\beta/(\gamma+\tau)$.

Τα παραπάνω δεδομένα αποτυπώνονται στο Σχήμα 4.2, το οποίο παρουσιάζει σχηματικά τις βέλτιστες πολιτικές για τα δύο διαφορετικά ποσοστά μόλυνσης. Επίσης, φαίνεται πότε πρέπει να ενεργοποιηθεί η εφαρμογή *NPI*. Στην περίπτωση που η κατάσταση του συστήματος βρίσκεται στην περιοχή $\Omega 1$ οι *NPIs* θα πρέπει να εφαρμόζονται, ενώ όταν η κατάσταση του συστήματος βρίσκεται στην περιοχή $\Omega 2$, τα *NPIs* δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται.

Αν δούμε τα σχήματα που ακολουθούν θα παρατηρήσουμε πότε πρέπει να εφαρμόζονται *NPI* και πότε όχι. Το Σχήμα 4.2(a) παρουσιάζει τον βέλτιστο έλεγχο *NPI* για $\beta=0,4$ και $R_0=1,33$. Για παράδειγμα, στο Σχήμα 4.2(a) παρατηρούμε ότι οι *NPIs* θα πρέπει να εφαρμόζονται όταν το 60% του πληθυσμού παραμένει ευπαθές (*S*) και το 20% του πληθυσμού έχει μολυνθεί (*I*). Ωστόσο, στη περίπτωση που το 50% παραμένει ευπαθές (*S*) και το 10% του πληθυσμού έχει μολυνθεί (*I*), είναι καλύτερα να μην ενεργοποιηθούν τα *NPIs* και με αυτό τον τρόπο να μην υπάρξει επιπλέον κόστος λόγω εφαρμογής τους. Το Σχήμα 4.2(b) παρουσιάζει τον βέλτιστο έλεγχο *NPI* για $\beta=0,6$ και $R_0=2$.

Στα Σχήματα 4.2(c) και 4.2(d) αποτυπώνονται οι πολιτικές απομόνωσης με τα διαφορετικά ποσοστά μόλυνσης. Πιο συγκεκριμένα το Σχήμα 4.2(c) παρουσιάζει τη βέλτιστη πολιτική απομόνωσης που προκύπτει για $\beta=0,4$ και $R_0=1,33$. Το Σχήμα 4.2(d) παρουσιάζει τη βέλτιστη πολιτική απομόνωσης που προκύπτει για $\beta=0,6$ και $R_0=2$. Το Σχήμα 4.2(d) μας υποδεικνύει να μην δράσουμε έως ότου το ποσοστό μολυσματικών *I* υπερβεί το 50%, ενώ το Σχήμα 4.2(b) μας λέει να εφαρμόζουμε *NPI* σε προγενέστερο στάδιο του ξεσπάσματος, για παράδειγμα όταν το 99% του πληθυσμού είναι ευπαθές *S* και το 1% μολυσματικό *I*.

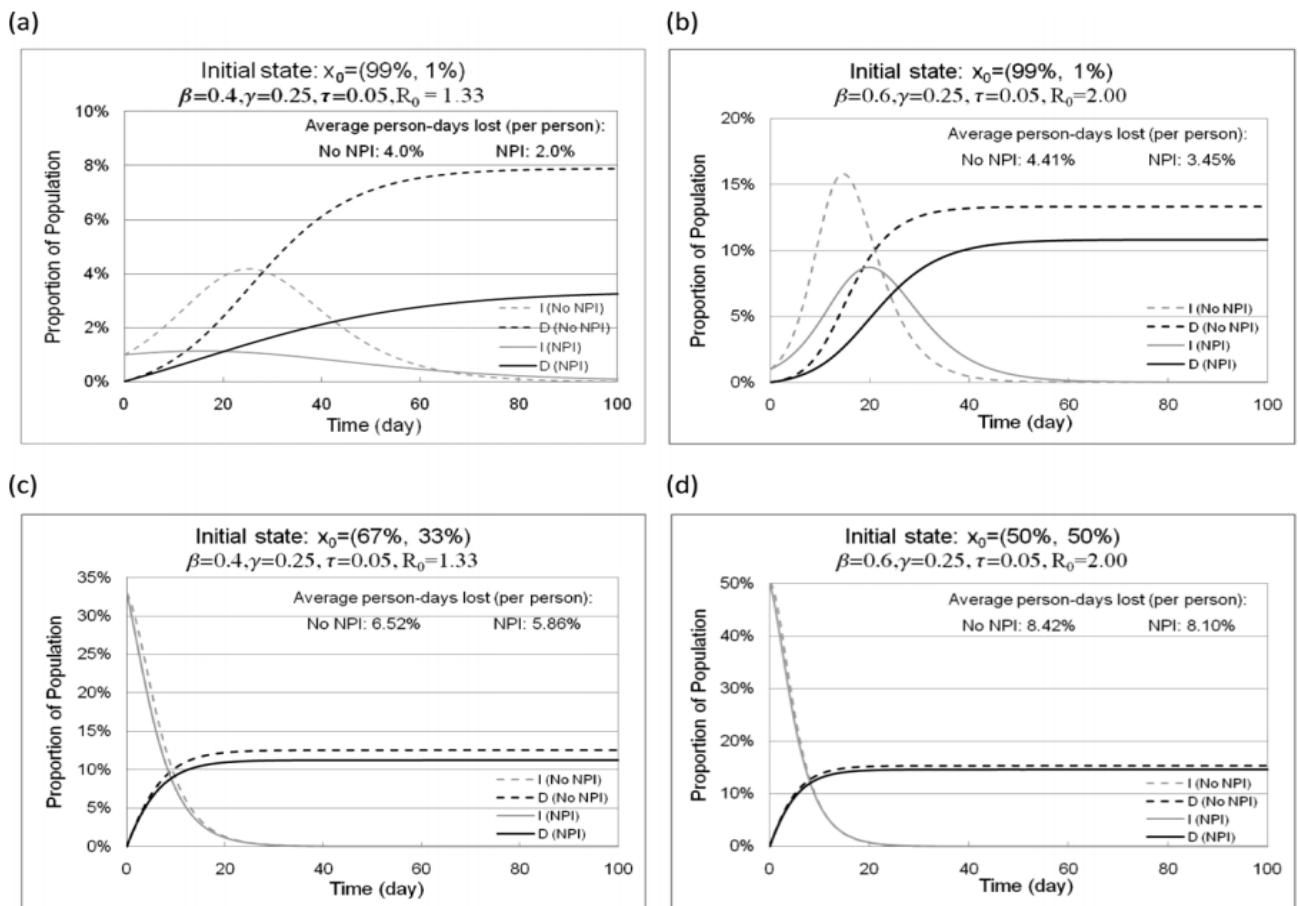


Σχήμα 4.2: Εφαρμογή NPI ($\gamma=0.25$, $\tau=0.05$, $c=0.05$, $b=0.2\beta$)

Στη συνέχεια θα εξετάσουμε παραδείγματα του αντίκτυπου των NPI οι οποίες ενεργοποιούνται σε διαφορετικές αρχικές καταστάσεις του συστήματος. Μέσα από το Σχήμα 4.3 παρουσιάζονται γραφικά τρεις αρχικές καταστάσεις. Η αρχική κατάσταση των Σχημάτων 4.3(a) και 4.3(b) είναι μια κατάσταση ενεργοποίησης για τους ελέγχους NPI στα Σχήματα 4.2(a) και 4.2(b), ενώ οι αρχικές καταστάσεις των Σχημάτων 4.3(c) και 4.3(d) είναι καταστάσεις ενεργοποίησης για τα στοιχεία ελέγχου των Σχημάτων 4.2(c) και 4.2(d).

Θεωρούμε ως βασικό ρυθμό αναπαραγωγής το $R_0 > 1$, δηλαδή, η λοίμωξη εξαπλώνεται. Τα Σχήματα 4.3(a) και 4.3(b) συγκρίνουν τις επιδημικές καμπύλες με την εφαρμογή NPI και χωρίς αυτή, ξεκινώντας από μια κατάσταση όπου το 99% του πληθυσμού ανήκουν στα ευπαθή άτομα S και το 1% στα μολυσματικά άτομα I όταν $\beta=0,4$ και $\beta=0,6$ αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα Σχήματα 4.2(a) και 4.2(b), οι $NPIs$ θα

πρέπει να ενεργοποιούνται σε αυτήν την κατάσταση. Επίσης, το Σχήμα 4.3(c) συγκρίνει τις επιδημικές καμπύλες με και χωρίς *NPI*, ξεκινώντας από μια κατάσταση όπου στο 67% του πληθυσμού ανήκουν στα ευπαθή άτομα *S* και στο 33% τα μολυσματικά άτομα *I* όταν $\beta=0,4$. Το Σχήμα 4.3(d) συγκρίνει τις καμπύλες επιδημίας με την εφαρμογή *NPI* και χωρίς αυτή, ξεκινώντας από μια κατάσταση όπου στο 50% του πληθυσμού ανήκουν στα ευπαθή άτομα *S* και στο υπόλοιπο 50% τα μολυσματικά άτομα *I* όταν $\beta=0,6$.



Σχήμα 4.3: Επιδημικές Καμπύλες *I* και *D* με και χωρίς Εφαρμογή *NPI*

4.7 Ανακεφαλαίωση

Η επίδραση των πολιτικών *NPI* στην επιδημία μειώνει και καθυστερεί την εξάπλωση της πανδημίας, περιορίζοντας την κοινωνική επαφή μεταξύ ευπαθών και μολυσματικών ατόμων. Επειδή τα *NPI* διαταράσσουν τις καθημερινές κοινωνικές λειτουργίες, είναι σημαντικό να εφαρμοστούν με σύνεση. Η εφαρμογή *NPI* θα

εμποδίσει τη διάδοση της επιδημίας όμως από την άλλη πλευρά οι κοινωνικές λειτουργίες θα διακοπούν. Η βέλτιστη μέθοδος ελέγχου λαμβάνει υπόψη και τις δύο πτυχές και προσπαθεί να βρει την καλύτερη ισορροπία μεταξύ τους. Με βάση τα Σχήματα 4.2 και 4.3, η έγκαιρη εφαρμογή *NPI* για μια μέτρια και σοβαρή πανδημία είναι πολύ σημαντική ώστε να έχουν αντίκτυπο στο ξέσπασμα και ο αντίκτυπος να είναι αποτελεσματικός μόνο όταν οι *NPIs* εφαρμόζονται νωρίς.

Για μια σοβαρή πανδημία, είναι βέλτιστο να εφαρμοστούν *NPI* στο αρχικό στάδιο, όταν το μέγεθος του ευπαθή πληθυσμού είναι μεγάλο και του μολυσματικού πληθυσμού είναι μικρό. Εάν παραλείψουμε το αρχικό στάδιο, δεν είναι βέλτιστο να εφαρμοστούν *NPI* καθώς έχει προχωρήσει σημαντικά το ξέσπασμα. Δηλαδή, το όφελος των *NPI* σε ένα στάδιο κατά το οποίο η ασθένεια έχει προχωρήσει σημαντικά είναι μικρότερο από το κόστος της εφαρμογής *NPI*. Επιπλέον, η προηγούμενη εφαρμογή *NPI* μειώνει και καθυστερεί την κορύφωση της επιδημίας όπως φαίνεται στα Σχήματα 4.3(α) και 4.3(β), η οποία επιτρέπει επιπλέον χρόνο για την ανάπτυξη εμβολίων.

Σε περίπτωση σοβαρής πανδημίας, τα νοσοκομεία θα αντιμετωπίσουν μια συντριπτική εισροή ασθενών και θα πρέπει να λειτουργήσουν με αυξημένες ικανότητες. Η έγκαιρη εφαρμογή *NPI* μπορεί να μειώσει το μέγεθος των μολυσματικών ατόμων, γεγονός που μειώνει την επιβάρυνση των νοσοκομείων και άλλων υποδομών υγειονομικής περίθαλψης. Αντίθετα, οι *NPI* δεν είναι τόσο αποτελεσματικές εάν η πανδημία έχει ήδη εξαπλωθεί στην κοινότητα με τις περιπτώσεις που φαίνονται στα Σχήματα 4.3(γ) και 4.3(δ). Και στις δύο περιπτώσεις, οι *NPI* ενεργοποιούνται μετά την κορύφωση της επιδημίας, όπου τα νοσοκομεία ενδέχεται να έχουν λειτουργήσει ήδη με τις αυξημένες ικανότητές τους για μερικές εβδομάδες. Και οι δύο περιπτώσεις ξεκινούν από καταστάσεις που εμπίπτουν στα όρια ελέγχου που συνιστώνται στα Σχήματα 4.2(γ) και 4.2(δ). Τα έγκαιρα και ευαίσθητα συστήματα παρακολούθησης είναι το κλειδί για την επιτυχή εφαρμογή της βέλτιστης μεθόδου ελέγχου.

Η αποτελεσματικότητα της πολιτικής ελέγχου εξαρτάται από την ακρίβεια αυτών των εκτιμήσεων, που περιλαμβάνουν το ποσοστό μόλυνσης β , το ποσοστό θανάτου τ και το ποσοστό ανάκτησης γ . Μόλις υπολογιστεί η πολιτική ελέγχου, πρέπει επίσης να παρακολουθήσουμε την κατάσταση του πληθυσμού για να προσδιορίσουμε εάν πρέπει να ενεργοποιηθούν οι *NPI*. Καθώς η πρόωπη εφαρμογή *NPI* θεωρείται πολύ πιο

αποτελεσματική, δεν θέλουμε να χάσουμε το αρχικό στάδιο της επιδημίας. Έτσι, το σύστημα παρακολούθησης θα πρέπει επίσης να εκτιμήσει την κατάσταση του πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους των μολυσματικών και ευπαθών ατόμων.

Ωστόσο, το μοντέλο το οποίο μελετήσαμε δεν καταγράφει την αβεβαιότητα στην εκτίμηση των παραμέτρων. Η ακρίβεια του μοντέλου βασίζεται στην ακριβή εκτίμηση των παραμέτρων εισόδου. Στην πράξη, η συλλογή ακριβών δεδομένων και η εκτίμηση των παραμέτρων με βάση αυτά τα δεδομένα μπορεί να είναι δύσκολη και χρονοβόρα. Υπάρχουν πολλές αβεβαιότητες κατά την εκτίμηση των παραμέτρων της πανδημίας. Στο πέμπτο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα εξετάσουμε τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζουμε αυτή την αβεβαιότητα.

Εν κατακλείδι, εξετάσαμε ένα πρόβλημα εφαρμογής της μη φαρμακευτικής παρέμβασης *NPI* για τον έλεγχο μιας πανδημίας χρησιμοποιώντας τη βέλτιστη θεωρία ελέγχου για την ανάπτυξη πολιτικών που ελαχιστοποιούν τους αναμενόμενους ημερήσιους θανάτους.

Για την καλύτερη κατανόηση του μοντέλου μας θα εισάγουμε τον Πίνακα 4.1, ο οποίος συγκεντρώνει όλους τους συμβολισμούς που χρησιμοποιήσαμε σε αυτή την παράγραφο.

Πίνακας 4.1 Συμβολισμοί *NPIs*

$s(t)$	ποσοστό ευπαθή πληθυσμού, $s(t) \in [0,1]$
$i(t)$	ποσοστό μολυσματικού πληθυσμού, $i(t) \in [0,1]$
$r(t)$	ποσοστό ανοσοποιημένου πληθυσμού, $r(t) \in [0,1]$
$d(t)$	ποσοστό πληθυσμού που πέθανε, $d(t) \in [0,1]$
$x(t)=(s(t), i(t), r(t), d(t))$	κατάσταση που περιγράφει την κατάσταση της επιδημίας
$x(0)=(s(0), i(0), r(0), d(0))$	αρχική κατάσταση επιδημίας
$u(t)$	μεταβλητή απόφασης στο μοντέλο <i>NPI</i> , $u(t) \in [0,b]$
b	μέγιστη μείωση του ποσοστού μόλυνσης β με εφαρμογή <i>NPI</i> , $b \in [0, \beta]$
T	χρόνος κατά τον οποίο το εμβόλιο καθίσταται διαθέσιμο
β	ποσοστό μόλυνσης
γ	ποσοστό ανάκτησης
τ	ποσοστό θανάτου
c	κόστος <i>NPI</i> σε σύγκριση με έναν μόνο θάνατο
R_0	βασικός ρυθμός αναπαραγωγής
$V(x,u)$	αναμενόμενη τιμή ημερήσιων θανάτων
$u^* = \arg \min_{u \in [0,b]} V(x,u)$	έλεγχος που ελαχιστοποιεί τη συνάρτηση τιμής
$\psi(s,i)$	καμπύλη μετάβασης
$\Omega = \{(s,i) : s, i \geq 0, s+i \leq 1\}$	χώρος καταστάσεων
$\Omega 1 = \{(s,i) \in \Omega, u^* > 0\}$	χώρος καταστάσεων όταν $u^* > 0$
$\Omega 2 = \{(s,i) \in \Omega, u^* = 0\}$	χώρος καταστάσεων όταν $u^* = 0$
HJB	<i>Hamilton-Jacobi-Bellman Equation</i>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ *NPIs* ΚΑΙ ΟΛΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗΣ ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

5.1. Εισαγωγή

Μέχρι στιγμής στη παρούσα διπλωματική εργασία έχουμε υποθέσει ότι οι παράμετροι των επιδημικών μοντέλων είναι γνωστές, το οποίο αποτελεί μια μη ρεαλιστική υπόθεση πρακτικά. Ωστόσο, θα ήταν καλύτερη μια προσέγγιση της επιδημίας υπό το πρίσμα της αβεβαιότητας των παραμέτρων, στην οποία θα πραγματοποιούταν ένας συνεχής έλεγχος και οι παράμετροι θα άλλαζαν με βάση την εξέλιξη της επιδημίας. Πρώτοι οι Cai και Luo (Cai και Luo (1994)) ξεκινώντας με αρχική υπόθεση την άγνωστη τιμή των παραμέτρων, περιγράφουν μια διαδικασία που μεταβάλλει την εκτιμώμενη αξία καθώς εξελίσσεται η επιδημία, υπολογίζοντας τη βέλτιστη πολιτική για κάθε χρονική στιγμή βάσει της τρέχουσας εκτιμώμενης τιμής.

Ωστόσο η προσέγγισή που θα εξετάσουμε διαφέρει από αυτή των Cai και Luo, καθώς εμείς θα θεωρήσουμε την παρέμβαση με τη μορφή απρόβλεπτου ελέγχου. Δηλαδή, θα έχουμε την δυνατότητα να παρέμβουμε για να αλλάξουμε στιγμιαία την κατάσταση του συστήματος, για παράδειγμα με την απομόνωση ενός μολυσματικού ατόμου από τον ευαίσθητο πληθυσμό

Σε αυτό το κεφάλαιο, εξετάζουμε την επίδραση της αβεβαιότητας των παραμέτρων σχετικά με τις βέλτιστες πολιτικές ελέγχου για το στοχαστικό μοντέλο επιδημίας. Οι πολιτικές παρέμβασης που εξετάζουμε βασίζονται στις *Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις NPI* που επιτρέπουν την απομόνωση μολυσματικών ατόμων, την ανοσοποίηση των ευπαθών ατόμων ή και τα δύο παράλληλα. Αρχικά, κάνουμε μια

ανασκόπηση στο μοντέλο και τις μορφές πιθανής παρέμβασης όπως έχουμε αναλύσει και σε προηγούμενες παραγράφους όταν υποθέτουμε ότι είναι γνωστές οι τιμές των παραμέτρων. Στην συνέχεια, εξετάζουμε την επίδραση των μεταβολών στις τιμές των παραμέτρων, παρέχοντας αποδείξεις για τη βέλτιστη πολιτική απομόνωσης και αναφέροντας τα αντίστοιχα αποτελέσματα για την βέλτιστη πολιτική απομόνωσης ή ολικής ανοσοποίησης.

5.2 Επιδημικό Μοντέλο και Αβεβαιότητα των Παραμέτρων

Στο παρόν εδάφιο θα εξετάσουμε το απλό επιδημικό μοντέλο SIR . Το μέγεθος του πληθυσμού θα θεωρηθεί σταθερό και ο πληθυσμός στο χρόνο t υποτίθεται ότι αποτελείται από άτομα ευπαθή $S(t)$, μολυσματικά $I(t)$ και διαγραμμένα $R(t)$. Εφόσον ο πληθυσμός είναι σταθερός ισχύει, $N(t)=S(t)+I(t)+R(t)$ και η διαδικασία περιγράφεται πλήρως από την κατάσταση $\{(S(t), I(t)): t \geq 0\} = (s, i)$. Τα ευπαθή άτομα $S(t)$, είναι εύαλωτα στη μόλυνση. Τα μολυσματικά άτομα $I(t)$, είναι σε θέση να μολύνουν ευπαθή άτομα και τα διαγραμμένα άτομα $R(t)$ έχουν απομακρυνθεί και δεν έχουν καμία επίδραση στην εξάπλωση της μόλυνσης. Η κατάσταση του πληθυσμού εξελίσσεται σύμφωνα με μια συνεχή Μαρκοβιανή διαδικασία

$$P((S(t+\Delta t), I(t+\Delta t)) = (s-I, i+I) | (S(t), I(t)) = (s, i)) = \beta si \Delta t + o(\Delta t),$$

$$P((S(t+\Delta t), I(t+\Delta t)) = (s, i-1) | (S(t), I(t)) = (s, i)) = \gamma i \Delta t + o(\Delta t) \quad (5.1)$$

όπου $\beta > 0$ είναι η παράμετρος ποσοστού μόλυνσης και $\gamma > 0$ η παράμετρος ρυθμού απομάκρυνσης, όλες οι άλλες μεταβάσεις έχουν πιθανότητα $o(\Delta t)$. Για την παράμετρο του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, $\rho = \gamma/\beta$ προσδιορίζουμε τις πιθανότητες μετάβασης

$$p_{si} = \frac{s}{s+\rho}, \quad q_{si} = \frac{\rho}{s+\rho} \quad (5.2)$$

με p_{si} και q_{si} να είναι ανεξάρτητα από i .

Η απλούστερη συνάρτηση κόστους που θα εξετάσουμε είναι η συνάρτηση αναμενόμενου κόστους χωρίς παρέμβαση και το τελικό αναμενόμενο μέγεθος της επιδημίας. Το τελικό μέγεθος είναι ο συνολικός αριθμός ευπαθών ατόμων σε όλη τη διάρκεια της επιδημίας. Το αναμενόμενο τελικό μέγεθος της επιδημίας χωρίς παρέμβαση, $C\rho(s,i)$ προσδιορίζεται ως

$$C\rho(s,i) = p_{si}(1 + C\rho(s-1, i+1)) + q C\rho(s, i-1) \quad (5.3)$$

με $s, i \geq 1$ και $C\rho(s, 0) = 0$ με $s \geq 0$, $C\rho(0, i) = 0$ με $i \geq 0$.

Οι δύο παρεμβάσεις που θα εξετάσουμε είναι η απομόνωση των μολυσματικών ατόμων από τον πληθυσμό και η απομόνωση των μολυσματικών ατόμων, παράλληλα με την ανοσοποίηση ολόκληρου του πληθυσμού.

Ως μοναδιαίο κόστος, καθορίζουμε το κόστος ενός ατόμου που μολύνεται. Η πολιτική που υιοθετήσαμε επιτρέπει οποιαδήποτε χρονική στιγμή την απομόνωση των μολυσματικών ατόμων με ορισμένο κόστος, L ανά άτομο.

Ορίζουμε ως $W_{L,\rho}(s,i)$ το αναμενόμενο μελλοντικό κόστος για μια μεμονωμένη μετάβαση και στη συνέχεια μπορούμε να υπολογίσουμε το αναμενόμενο μελλοντικό κόστος $V_{L,\rho}(s,i)$ για την υιοθέτηση μιας βέλτιστης πολιτικής ξεκινώντας από (s,i) , έτσι έχουμε

$$W_{L,\rho}(s,i) = p_{si}(1 + V_{L,\rho}(s-1, i+1)) + q_{si} V_{L,\rho}(s, i-1) \quad (5.4)$$

$$V_{L,\rho}(s, i) = \min\{L + V_{L,\rho}(s, i-1), W_{L,\rho}(s,i)\} \quad (5.5)$$

με $s, i \geq 1$ και οριακές συνθήκες $V_{L,\rho}(s, 0) = 0$ για $s \geq 0$, $V_{L,\rho}(0, i) = 0$ για $i \geq 0$.

Στην κατάσταση (s,i) η βέλτιστη πολιτική είναι να απομονώνεται ένα μολυσματικό άτομο αν $L + V_{L,\rho}(s, i-1) \leq W_{L,\rho}(s,i)$ και να μην απομονώνεται αν $L + V_{L,\rho}(s, i-1) > W_{L,\rho}(s,i)$. Η εξίσωση (4.5) είναι η εξίσωση δυναμικού προγραμματισμού. Επίσης, να σημειωθεί ότι υπάρχει θετική πιθανότητα τουλάχιστον ένα ευαίσθητο άτομο να αποφύγει τη μόλυνση και επομένως ισχύει $V_{L,\rho}(s,i) \leq C\rho(s,i) < s$. Στη συνέχεια, μπορούμε να

καθορίσουμε ένα όριο $u_{L,\rho}(s)$ τέτοιο ώστε για $I \leq i \leq u_{L,\rho}(s)$ να απομονώνουμε όλα τα μολυσματικά άτομα, ενώ για $i > u_{L,\rho}(s)$ δεν υπάρχει παρέμβαση στον πληθυσμό. Το όριο απομόνωσης δίνεται από τη σχέση

$$u_{L,\rho}(s) = \max\{i: L + V_{L,\rho}(s, i-1) \leq W_{L,\rho}(s, i)\} = \max\{i: Li \leq W_{L,\rho}(s, i)\} \quad (5.6)$$

για $s \geq I$, και δεδομένου της βέλτιστης πολιτικής προκύπτει ότι $V_{L,\rho}(s, i) = \min\{Li: W_{L,\rho}(s, i)\}$ με $s, i \geq I$. Η συνάρτηση $V_{L,\rho}(s, i)$ είναι μια μη φθίνουσα συνάρτηση για κάθε s, i και ισχύει ότι $u_{L,\rho}(s) \leq u_{L,\rho}(s+1)$ για $s \geq 0$ (Abakuks (1974)).

Επιπλέον, θα υποθέσουμε ότι υιοθετούμε μια πολιτική η οποία επιτρέπει την ανοσοποίηση είτε του συνόλου των ευπαθών ατόμων, είτε κανενός ευπαθή ατόμου. Ο Abakuks (Abakuks (1974)) απέδειξε ότι για αυτήν την πολιτική υπάρχει ένα όριο ανοσοποίησης και σχετικές ιδιότητες. Ωστόσο, αντί να μελετήσουμε τη συνολική πολιτική ανοσοποίησης, θα εξετάσουμε μια πολιτική που επιτρέπει την απομόνωση των μολυσματικών ατόμων, παράλληλα με την ανοσοποίηση ολόκληρου του πληθυσμού.

Επομένως, οποιαδήποτε χρονική στιγμή μπορούμε να απομονώσουμε οποιοδήποτε αριθμό μολυσματικών ατόμων, καθένα με κόστος $L > 0$, να ανοσοποιήσουμε ολόκληρο τον ευαίσθητο πληθυσμό με κόστος $A + sK$, όπου $A \geq 0$, $0 \leq K < I$, $A + K > 0$, ή αλλιώς να μην υπάρχει παρέμβαση στον πληθυσμό. Επίσης, για $K \geq I$ το κόστος της μη παρέμβασης είναι πάντοτε μικρότερο από το κόστος της ανοσοποίησης και έχουμε την πολιτική απομόνωσης.

Επιπρόσθετα, συμβολίζουμε με $V_{L,A,K,\rho}(s, i)$ το αναμενόμενο μελλοντικό κόστος υιοθέτησης μιας βέλτιστης πολιτικής ξεκινώντας από (s, i) και με $W_{L,A,K,\rho}(s, i)$ το αναμενόμενο μελλοντικό κόστος αναμονής για να πραγματοποιηθεί μία μόνο μετάβαση και να υιοθετηθεί μια βέλτιστη πολιτική. Έτσι έχουμε να ισχύουν οι σχέσεις

$$W_{L,A,K,\rho}(s, i) = p_{si}(I + V_{L,A,K,\rho}(s-1, i+1)) + q_{si} V_{L,A,K,\rho}(s, i-1) \quad (5.7)$$

$$V_{L,A,K,\rho}(s, i) = \min\{A + sK, L + V_{L,A,K,\rho}(s, i-1), W_{L,A,K,\rho}(s, i)\} \quad (5.8)$$

με $s, i \geq 1$ καθώς επίσης και $V_{L,A,K,\rho}(s,0)=0$ με $s \geq 0$, $V_{L,A,K,\rho}(0,i)=0$ με $i \geq 0$.

Στη περίπτωση που για οποιαδήποτε κατάσταση (s,i) ισχύει $W_{L,A,K,\rho}(s,i) < \min\{A+sK, L+V_{L,A,K,\rho}(s,i-1)\}$ δεν υπάρχει παρέμβαση, αν $L+V_{L,A,K,\rho}(s,i-1) < A+sK$ και αν $L+V_{L,A,K,\rho}(s,i-1) \leq W_{L,A,K,\rho}(s,i)$ απομονώνουμε τα μολυσματικά άτομα. Στη περίπτωση που $A+sK \leq \{L+V_{L,A,K,\rho}(s,i), W_{L,A,K,\rho}(s,i)\}$ ανοσοποιούμε ολόκληρο τον ευαίσθητο πληθυσμό. Επιπλέον, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως όταν τα κόστη είναι ίσα, η ολική ανοσοποίηση υπερिशύει της απομόνωσης, η οποία με τη σειρά της υπερिशύει έναντι της μη παρέμβασης.

Ακόμα, ο Abakuks αποδεικνύει (Abakuks (1974)) την ύπαρξη των ποσοτήτων $S_{L,A,K,\rho}(s)$ και $R_{L,A,K,\rho}(s)$, έτσι ώστε η βέλτιστη πολιτική στην κατάσταση (s,i) να απομονώνει όλα τα μολυσματικά άτομα για $I \leq s \leq S_{L,A,K,\rho}(s)$, να μην υπάρχει καμία παρέμβαση για $S_{L,A,K,\rho}(s) < I \leq R_{L,A,K,\rho}(s)$ και να ανοσοποιούνται όλα τα ευαίσθητα άτομα για $s > R_{L,A,K,\rho}(s)$. Τέλος, αποδεικνύει ότι $V_{L,A,K,\rho}(s,i)$ είναι μία συνάρτηση μη φθίνουσα για κάθε s και i , ότι το $S_{L,A,K,\rho}(s)$ δεν μειώνεται στο s και ότι $S_{L,A,K,\rho}(s) \leq u_{L,\rho}(s)$, όπου $u_{L,\rho}(s)$ είναι το όριο απομόνωσης που καθορίζεται από τη σχέση (5.6).

5.3 Επίδραση των αλλαγών στις τιμές των παραμέτρων

Σε αυτήν την ενότητα, θα εξετάσουμε τις επιπτώσεις της αλλαγής των παραμέτρων του επιδημικού μοντέλου στο αναμενόμενο κόστος και τις πολιτικές παρέμβασης, υποθέτοντας ότι οι τιμές των παραμέτρων είναι γνωστές. Στα εδάφια που ακολουθούν αρχικά θα εξετάσουμε μια βέλτιστη πολιτική απομόνωσης και στη συνέχεια θα δώσουμε αντίστοιχα αποτελέσματα όταν επιτρέπεται η ανοσοποίηση ολόκληρου του ευαίσθητου πληθυσμού καθώς και η απομόνωση των μολυσματικών ατόμων.

5.3.1. Πολιτικές απομόνωσης

Στη συνέχεια θα αναφέρουμε ορισμένα θεωρήματα στα οποία βασίζεται η πολιτική απομόνωσης. Αρχικά, θεωρούμε τη βέλτιστη συνάρτηση κόστους για την πολιτική απομόνωσης. Εξετάζουμε την επίδραση των αλλαγών στην τιμή του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, ρ στη συνάρτηση βέλτιστου κόστους $V_{L,\rho}(s,i)$ και την επίδραση στο όριο απομόνωσης $u_{L,\rho}(s)$. Για περισσότερες λεπτομέρειες ανατρέξτε στους Clancy και Green (Clancy and Green (2006)).

Θεώρημα 5.1: Δεδομένου ότι $s, i \geq 0$ τότε $V_{L,\rho}(s,i)$ είναι μια μη αύξουσα συνάρτηση του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, ρ . Επιπλέον, $V_{L,\rho}(s,i) \rightarrow \min\{Li, s\}$ όταν $\rho \rightarrow 0$ και $V_{L,\rho}(s,i) \rightarrow 0$ όταν $\rho \rightarrow 1$.

Απόδειξη:

Αρχικά θα δείξουμε με επαγωγή ότι $V_{L,\rho}(s,i)$ είναι μια μη αύξουσα συνάρτηση του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, ρ . Το αποτέλεσμα είναι αληθές για $s=0$, αφού $V_{L,\rho}(0,i)=0$ για $i \geq 0$, από τον ορισμό. Υποθέτουμε ότι για ένα συγκεκριμένο $s \geq 1$, $V_{L,\rho}(s-1, i)$ είναι μια μη αύξουσα συνάρτηση του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, ρ για $i \geq 0$. Γνωρίζουμε ότι για $i=0$, $V_{L,\rho}(s,i)=0$. Υποθέτουμε ότι για μερικά $i \geq 1$, $V_{L,\rho}(s,i-1)$ είναι μια μη αύξουσα συνάρτηση του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, ρ . Από τις σχέσεις (5.4) και (5.2), για $\rho, \varepsilon \geq 0$ έχουμε

$$\begin{aligned} W_{L,\rho+\varepsilon}(s,i) &= \frac{s}{\rho+s+\varepsilon} (1 + V_{L,\rho+\varepsilon}(s-1, i+1)) + \frac{\rho+\varepsilon}{\rho+\varepsilon+s} V_{L,\rho+\varepsilon}(s,i-1) \\ &= \frac{s}{\rho+s} (1 + V_{L,\rho+\varepsilon}(s-1, i+1)) + \frac{\rho}{\rho+s} V_{L,\rho+\varepsilon}(s,i-1) \\ &\quad - \frac{\varepsilon s}{(\rho+\varepsilon+s)(s+\rho)} (1 + V_{L,\rho+\varepsilon}(s-1, i+1)) + V_{L,\rho+\varepsilon}(s,i-1) \end{aligned}$$

Έχουμε $1 + V_{L,\rho+\varepsilon}(s-1, i+1) + V_{L,\rho+\varepsilon}(s,i-1) \geq 0$ και προκύπτει

$$W_{L,\rho+\varepsilon}(s,i) \leq \frac{s}{\rho+s} (1 + V_{L,\rho+\varepsilon}(s-1, i+1)) + \frac{\rho}{\rho+s} V_{L,\rho+\varepsilon}(s,i-1)$$

Αφαιρώντας το $W_{L,\rho}(s,i)$ παίρνουμε

$$\begin{aligned} W_{L,\rho+\varepsilon}(s,i) - W_{L,\rho}(s,i) &\leq \frac{s}{\rho+s} (V_{L,\rho+\varepsilon}(s-1, i+1) - V_{L,\rho}(s-1, i+1)) \\ &\quad + \frac{\rho}{\rho+s} (V_{L,\rho+\varepsilon}(s, i-1) - V_{L,\rho}(s, i-1)) \\ &\leq 0 \end{aligned}$$

Από τη σχέση (5.5) έχουμε

$$\begin{aligned} V_{L,\rho+\varepsilon}(s,i) &= \min\{L + V_{L,\rho+\varepsilon}(s, i-1), W_{L,\rho+\varepsilon}(s,i)\} \\ &\leq \min\{L + V_{L,\rho}(s, i-1), W_{L,\rho}(s,i)\} \\ &= V_{L,\rho}(s,i) \end{aligned}$$

Έτσι, με επαγωγή στα i και s , το $V_{L,\rho}(s,i)$ είναι μια μη αύξουσα συνάρτηση του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, ρ για $s, i \geq 0$. Στη συνέχεια, για να δείξουμε ότι $V_{L,\rho}(s,i) \rightarrow \min\{Li, s\}$ με $\rho \rightarrow 0$, παρατηρούμε ότι το αποτέλεσμα ισχύει για $s=0$. Από τη σχέση (5.2) έχουμε $p_{si} \rightarrow 1$ και $q_{si} \rightarrow 0$ με $\rho \rightarrow 0$. Υποθέτουμε ότι για ένα συγκεκριμένο $s \geq 1$, για όλα τα i , έχουμε $V_{L,\rho}(s-1, i) \rightarrow \min\{Li, s-1\}$ με $\rho \rightarrow 0$. Έπειτα από τη σχέση (5.4), καθώς το $V_{L,\rho}(s, i-1)$ βρίσκεται παραπάνω από s , έχουμε $W_{L,\rho}(s,i) \rightarrow 1 + \min\{L(i+1), s-1\}$ με $\rho \rightarrow 0$. Από την σχέση (5.5) $V_{L,\rho}(s,i) \rightarrow \min\{Li, L+s, Li+L+1, s\} = \min\{Li, s\}$ με $\rho \rightarrow 0$. Τέλος, για να δείξουμε ότι $V_{L,\rho}(s,i) \rightarrow 0$ ως $\rho \rightarrow \infty$, παρατηρήστε ότι το αποτέλεσμα ισχύει για $s=0$. Από τη (5.2), $p_{si} \rightarrow 0$ και $q_{si} \rightarrow 1$ με $\rho \rightarrow \infty$. Υποθέτουμε ότι για ένα συγκεκριμένο $i \geq 1$, για όλα τα s , $V_{L,\rho}(s, i-1) \rightarrow 0$ με $\rho \rightarrow \infty$. Έτσι από τη (5.5) προκύπτει ότι $V_{L,\rho}(s,i) \rightarrow 0$ με $\rho \rightarrow \infty$. Με επαγωγή στο i , παίρνουμε το αποτέλεσμα. ■

Έχοντας εξετάσει την επίδραση των αλλαγών στην τιμή του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, ρ στη συνάρτηση βέλτιστου κόστους $V_{L,\rho}(s,i)$ εξετάζουμε στη συνέχεια την επίδραση στο όριο απομόνωσης $u_{L,\rho}(s)$.

Θεώρημα 5.2: Για το $s \geq 0$, το όριο απομόνωσης $u_{L,\rho}(s)$ δεν αυξάνεται στο ρ . Επιπλέον, $u_{L,\rho}(s) \rightarrow \max\{i \in \mathbb{Z}: i < s/L\}$ με $\rho \rightarrow 0$ και $u_{L,\rho}(s) \rightarrow 0$ με $\rho \rightarrow \infty$.

Απόδειξη:

Θα υποθέσουμε ότι για κάποια ρ τα s, i είναι τέτοια ώστε $i \leq u_{L,\rho}(s)$. Δηλαδή, η βέλτιστη πολιτική απαιτεί να απομονώσουμε όλα τα μολυσματικά άτομα στη κατάσταση (s, i) . Στη συνέχεια $V_{L,\rho}(s, i) = Li$ και για κάθε $\varepsilon > 0$ με $\varepsilon \leq \rho$, από το Θεώρημα 5.1, $V_{L,\rho-\varepsilon}(s, i) \geq V_{L,\rho}(s, i) = Li$. Έτσι $V_{L,\rho-\varepsilon}(s, i) = Li$ που συνεπάγεται ότι $i \leq u_{L,\rho-\varepsilon}(s)$, και συνεπάγεται ότι το $u_{L,\rho}(s)$ δεν αυξάνεται στο ρ .

Ο Abakuks (Abakuks (1973)) απέδειξε ότι ισχύει $u_{L,\rho}(s) < s/L$ για $\rho > 0$. Παίρνουμε $s, i \geq 1$ έτσι ώστε $i < s/L$. Στη συνέχεια, από την απόδειξη του Θεωρήματος 5.1 έχουμε, $W_{L,\rho}(s, i) \rightarrow \min\{Ls + L + 1, s\}$ με $\rho \rightarrow 0$, έτσι ώστε για αρκετά μικρά $\rho > 0$, $W_{L,\rho}(s, i) > Li$. Επομένως, για αρκετά μικρό $\rho > 0$ έχουμε $i \leq u_{L,\rho}(s)$ και $u_{L,\rho}(s) \rightarrow \max\{i \in \mathbb{Z}: i < s/L\}$ με $\rho \rightarrow 0$. Από το Θεώρημα 5.1, δεδομένου $s \geq 0$, $V_{L,\rho}(s, 1) \rightarrow 0$ με $\rho \rightarrow \infty$. Επειδή το κόστος παρέμβασης είναι σταθερό στο L τότε και $u_{L,\rho}(s) = 0$ για μεγάλα ρ . ■

Αν υποθέσουμε για παράδειγμα ότι η μόλυνση είναι πιο σοβαρή από την πραγματικότητα δηλαδή, αν υποεκτιμήσουμε την τιμή του ρ , από το Θεώρημα 5.2 έχουμε ότι είναι βέλτιστο να παρέμβουμε με την απομόνωση των μολυσματικών ατόμων. Επιπλέον, με το Θεώρημα 5.1 προκύπτει ότι μπορεί να μην υποτιμήσουμε, αλλά ενδέχεται να υπερεκτιμήσουμε, το κόστος της βέλτιστης πολιτικής. Εάν υπερεκτιμήσουμε το ρ , ισχύουν αντίθετα συμπεράσματα.

Σχετικά με το αν θα παρέμβουμε ή όχι όταν η πραγματική τιμή του ρ είναι άγνωστη, γνωρίζοντας την κατάσταση (s, i) του πληθυσμού, τότε παρεμβαίνουμε απομονώνοντας όλα τα μολυσματικά άτομα αν $\rho < \rho_0(s, i)$ όταν $0 \leq \rho_0(s, i) \leq \infty$, διαφορετικά δεν υπάρχει παρέμβαση. Επομένως, αρκεί να γνωρίζουμε αν το ρ βρίσκεται πάνω ή κάτω από το $\rho_0(s, i)$ και δεν είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε ακριβώς την τιμή του ρ . Ωστόσο, καθώς η κατάσταση (s, i) της διαδικασίας εξελίσσεται, η σχετική τιμή του ρ_0 θα αλλάξει και η διαδικασία μπορεί να περάσει από καταστάσεις (s, i) έτσι ώστε η τιμή $\rho_0(s, i)$ να βρίσκεται εντός του εύρους των εύλογων τιμών ρ .

Αν και το πρωταρχικό ενδιαφέρον μας είναι η αβεβαιότητα σχετικά με τις επιδημιολογικές παραμέτρους β, γ ή ισοδύναμα για το ρ , είναι πιθανό να μην γνωρίζουμε και το κόστος απομόνωσης, L . Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση των αλλαγών στο ρ , έχουμε τα ακόλουθα με την επίδραση των αλλαγών στο L

Θεώρημα 3.3: Δεδομένου ότι $s, i \geq 0$, τότε $V_{L,\rho}(s, i)$ είναι μια μη φθίνουσα συνάρτηση του L . Επιπλέον, $V_{L,\rho}(s, i) \rightarrow 0$ με $L \rightarrow 0$ και $V_{L,\rho}(s, i) \rightarrow C_\rho(s, i)$ ως $L \rightarrow \infty$.

Απόδειξη:

Αρχικά θα δείξουμε ότι $V_{L,\rho}(s, i)$ είναι μία μη φθίνουσα συνάρτηση του L , με επαγωγή. Ισχύει για $s=0$, με $V_{L,\rho}(0, i)=0$. Υποθέτουμε ότι για ένα συγκεκριμένο $s \geq 1$, η $V_{L,\rho}(s-1, i)$ είναι μια μη αύξουσα συνάρτηση του L για κάθε s . Επίσης, γνωρίζουμε ότι $V_{L,\rho}(s, 0)=0$ για $s \geq 0, L \geq 0$. Θα υποθέσουμε τώρα ότι για κάποιο $i \geq V_{L,\rho}(s, i-1)$ είναι μη φθίνουσα συνάρτηση του L . Τότε

$$\begin{aligned} W_{L+\varepsilon,\rho}(s, i) - W_{L,\rho}(s, i) &= \frac{s}{\rho+s} (1 + V_{L+\varepsilon,\rho}(s-1, i+1)) \\ &\quad + \frac{\rho}{\rho+s} (V_{L+\varepsilon,\rho}(s, i-1) - \frac{s}{\rho+s} (1 + V_{L,\rho}(s-1, i+1))) \\ &\quad - \frac{\rho}{\rho+s} (V_{L,\rho}(s, i-1)) \\ &\geq 0 \end{aligned}$$

Έτσι,

$$\begin{aligned} V_{L+\varepsilon,\rho} &= \min\{L+\varepsilon + V_{L+\varepsilon,\rho}(s, i-1), W_{L+\varepsilon,\rho}(s, i)\} \\ &\geq \min\{L + V_{L,\rho}(s, i-1), W_{L,\rho}(s, i)\} \\ &= V_{L,\rho}(s, i) \end{aligned}$$

Με επαγωγή, το $V_{L,\rho}(s,i)$ είναι μια μη φθίνουσα συνάρτηση του L για $s,i \geq 0$. Επιπλέον, δεδομένου ότι $V_{L,\rho}(s,i) = \min\{Li, W_{L,\rho}(s,i)\}$ έχουμε ότι $V_{L,\rho}(s,i) \rightarrow 0$ όταν $L \rightarrow 0$ για οποιαδήποτε $s,i \geq 0$.

Τέλος, για να δείξουμε ότι $V_{L,\rho}(s,i) \rightarrow C\rho(s,i)$ όταν $L \rightarrow \infty$, σημειώνουμε ότι για $L > s$ το κόστος της απομόνωσης ενός μόνο μολυσματικού ατόμου είναι μεγαλύτερο από το κόστος λόγω μόλυνσης όλων των ευαίσθητων ατόμων και είναι βέλτιστο να μην απομονώσουμε τα μολυσματικά άτομα, έτσι $V_{L,\rho}(s,i) = C\rho(s,i)$ για $L > s$. Στη συνέχεια, υποθέτουμε ότι το όριο απομόνωσης $u_{L,\rho}(s)$ δεν αυξάνεται σε σχέση με το L για κάθε $s \geq 0, L \geq 0$ και έχουμε τα ακόλουθα.

Θεώρημα 5.4: Δεδομένου ότι $s \geq 1$, τότε $u_{L,\rho}(s) \rightarrow \infty$ όταν $L \rightarrow 0$ και $u_{L,\rho}(s) \rightarrow 0$ όταν $L \rightarrow \infty$.

Απόδειξη:

Για $s,i \geq 1$ από τη σχέση (5.4) $W_{L,\rho}(s,i) \geq p_{si} = s/(s+\rho) > 0$, έτσι ώστε για αρκετά μικρό L να έχουμε $Li < W_{L,\rho}(s,i)$ και η βέλτιστη πολιτική για τη κατάσταση (s,i) είναι να απομονώσουμε όλα τα μολυσματικά άτομα. Δηλαδή, για κάθε $s,i \geq 1, u_{L,\rho}(s) \geq i$ για όλα τα αρκετά μικρά L , έτσι ώστε $u_{L,\rho}(s) \rightarrow \infty$ όταν $L \rightarrow 0$. Από το Θεώρημα 5.3 για $s \geq 1, V_{L,\rho}(s,1) \rightarrow C\rho(s,1)$ όταν $L \rightarrow \infty$, που σημαίνει ότι για αρκετά μεγάλο $L, V_{L,\rho}(s,1) < L$, έτσι ώστε $u_{L,\rho}(s) = 0$ για κάθε αρκετά μεγάλο L . ■

5.3.2 Πολιτικές απομόνωσης ή ολικής ανοσοποίησης

Σε αυτό το εδάφιο θα αναφερθούμε σε αποτελέσματα που αντιστοιχούν στα αποτελέσματα της προηγούμενης ενότητας για την πολιτική απομόνωσης ή ολικής ανοσοποίησης, χωρίς να δώσουμε τις αποδείξεις αυτών των αποτελεσμάτων. Για τις αποδείξεις και αναλυτικότερες πληροφορίες μπορείτε να ανατρέξετε (Green (2005)) που αναφέρονται οι βέλτιστες πολιτικές απομόνωσης.

Θεώρημα 5.5: Δεδομένου ότι $s,i \geq 0$ τότε η συνάρτηση βέλτιστου κόστους $V_{L,A,K,\rho}(s,i)$ ικανοποιεί τα εξής

(i) $V_{L,A,K,\rho}(s,i)$ είναι μια μη αύξουσα συνάρτηση του ρ με $V_{L,A,K,\rho}(s,i) \rightarrow \min\{Li, A+sK, s\}$ όταν $\rho \rightarrow 0$ και $V_{L,A,K,\rho}(s,i) \rightarrow 0$ όταν $\rho \rightarrow \infty$.

(ii) $V_{L,A,K,\rho}(s,i)$ είναι μη φθίνουσα συνάρτηση της κάθε από L, A και K με $V_{L,A,K,\rho}(s,i) \rightarrow 0$ όταν $\min\{L, A+K\} \rightarrow 0$ και $V_{L,A,K,\rho}(s,i) \rightarrow C_\rho(s,i)$ όταν $\min\{L, A+K\} \rightarrow \infty$.

Όπως αναφέραμε στη προηγούμενη ενότητα η μορφή της βέλτιστης πολιτικής απομόνωσης ή συνολικής ανοσοποίησης περιέχει της ποσότητες $S_{L,A,K,\rho}(s)$ και $R_{L,A,K,\rho}(s)$ έτσι ώστε η βέλτιστη πολιτική για τη κατάσταση (s,i) να απομονώνει όλα τα μολυσματικά άτομα όταν $1 \leq i \leq S_{L,A,K,\rho}(s)$, να μην πραγματοποιείται καμία παρέμβαση όταν $S_{L,A,K,\rho}(s) < s \leq R_{L,A,K,\rho}(s)$ και ανοσοποιεί όλα τα ευαίσθητα άτομα όταν $i > R_{L,A,K,\rho}(s)$. Επίσης, αποδεικνύεται ότι $S_{L,A,K,\rho}(s) = R_{L,A,K,\rho}(s)$ (Abakuks (1974)) για μεγάλα s , και δίνεται ότι

$$\varphi(s) = \max\{i \in \mathbb{Z}: Li < A + sK\} \quad (5.9)$$

για $s \geq 1$. Αν $S_{L,A,K,\rho}(s) = R_{L,A,K,\rho}(s)$ ισχύει ότι $S_{L,A,K,\rho}(s) = \varphi(s) = R_{L,A,K,\rho}(s)$. Σημειώνουμε ότι για οποιαδήποτε $s \geq 1$, το $\varphi(s)$ είναι μη φθίνουσα συνάρτηση του L και μη αύξουσα συνάρτηση των A, K . Επίσης, όμοια με το Θεώρημα 5.2 έχουμε στο Θεώρημα 5.6 τα ακόλουθα αποτελέσματα.

Θεώρημα 5.6: Με δεδομένο το $s \geq 0$,

- i) $S_{L,A,K,\rho}(s)$ είναι μη αύξουσα στο ρ .
- ii) $R_{L,A,K,\rho}(s)$ είναι μη φθίνουσα σε ρ .
- iii) Για $s < A/(1-K)$, έχουμε $S_{L,A,K,\rho}(s) \rightarrow \max\{i \in \mathbb{Z}: i < s=L\}$ και $R_{L,A,K,\rho}(s) \rightarrow \infty$ όταν $\rho \rightarrow 0$. Για $s \geq A/(1-K)$, έχουμε $S_{L,A,K,\rho}(s) \rightarrow \varphi(s)$ και $R_{L,A,K,\rho}(s) \rightarrow \varphi(s)$ όταν $\rho \rightarrow 0$.
- iv) $S_{L,A,K,\rho}(s) \rightarrow 0$ και $R_{L,A,K,\rho}(s) \rightarrow \infty$ όταν $\rho \rightarrow \infty$.

5.4 Ανακεφαλαίωση

Συνοψίζοντας, στο παρόν εδάφιο μελετήσαμε την επίδραση των αλλαγών στις τιμές των παραμέτρων στη βέλτιστη συνάρτηση κόστους και στη βέλτιστη ενέργεια για τις *Μη Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις NPIs*, πρώτα για μια πολιτική απομόνωσης και στη συνέχεια για μια πολιτική απομόνωσης παράλληλα με την ολική ανοσοποίηση του πληθυσμού. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι εάν η κατάσταση (s, i) της διαδικασίας είναι γνωστή, τότε για να προσδιοριστεί η βέλτιστη ενέργεια δεν είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε την ακριβή τιμή του ρυθμού σχετικής απομόνωσης, ρ αλλά μόνο να γνωρίζουμε αν το ρ βρίσκεται πάνω ή κάτω από τη τιμή $\rho_0(s, i)$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟΥ ΠΑΚΕΤΟΥ `amei` ΤΗΣ R ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ

6.1 Εισαγωγή στο Πακέτο `amei` της Γλώσσας R

Η γλώσσα R (R Core Team (2018)) προσφέρει ένα σύνολο λειτουργιών για υπολογισμούς, ανάλυση δεδομένων και σχεδίαση γραφημάτων. Το όνομά της προήλθε από τους κατασκευαστές της, Ross Ihaka και Robert Gentleman, οι οποίοι έγραψαν το λογισμικό της την δεκαετία του 1990. Πέρα από τις εντολές που εκτελούνται με την R, δίνεται η δυνατότητα εκτέλεσης πρόσθετων πακέτων. Ορισμένα από αυτά είναι ήδη εγκατεστημένα στο λογισμικό της γλώσσας και πρέπει ο χρήστης να τα καλέσει και άλλα βρίσκονται στο διαδίκτυο και μπορούν να τα εγκαταστήσουν οι χρήστες στο πρόγραμμα.

Στο κεφάλαιο αυτό, θα αναλύσουμε πως λειτουργεί ένα πρόσθετο υπολογιστικό πακέτο στην γλώσσα R, το πακέτο `amei` που εισήγαγαν οι Merl, Gramacy, Johnson και Mangel (Merl, et al. (2009)). Γενικά, δε θα αναφερθούμε λεπτομερώς στις βασικές εντολές της R καθώς θεωρούμε πως ο αναγνώστης έχει μια ευχέρεια στη χρήση των βασικών εντολών της. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την R δείτε Φουσκάκης (2013).

Όπως έχουμε αναφέρει ο στόχος της μελέτης των μολυσματικών ασθενειών είναι η καλύτερη κατανόηση του τρόπου διάδοσης και τελικά η εξεύρεση τρόπων ελέγχου της εξάπλωσης μιας ασθένειας. Οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι παρέμβασης στην εξάπλωση μιας μολυσματικής ασθένειας είναι είτε η απομάκρυνση ευπαθών ατόμων είτε η εφαρμογή θεραπείας σε μολυσματικά άτομα. Κάθε μία από αυτές τις ενέργειες επιφέρει ένα ποσοτικοποιημένο επιδημιολογικό κόστος. Για τη θνησιμότητα το κόστος είναι ένας επιπλέον θάνατος, για την καραντίνα το κόστος είναι πιθανό να μετρηθεί σε χρήμα και όχι σε χαμένες ζωές, για τον εμβολιασμό το κόστος μπορεί να μετρηθεί και με τους

δύο παραπάνω τρόπους και τέλος για ιατρική περίθαλψη το κόστος μετρίεται σε χρήμα. Επιπλέον, το κόστος που σχετίζεται με κάθε δράση μπορεί να εξαρτάται από την κατάσταση της νόσου εντός του πληθυσμού. Για το λόγο αυτό τίθεται το ερώτημα της εύρεσης βέλτιστων επιδημιολογικών παρεμβάσεων με τρόπο που προσαρμόζεται στην κατάσταση της επιδημίας. Απάντηση σε αυτό δίνουν οι «online» πολιτικές που εφαρμόζονται σε ένα μοντέλο. Εμείς στη συνέχεια θα μελετήσουμε αυτές τις πολιτικές με τη βοήθεια του πακέτου *amei*.

Το πακέτο *amei* ακολουθεί ένα πλαίσιο το οποίο επιτρέπει στον ερευνητή να ανταποκριθεί σε μια αναδύομενη επιδημία ενώ ταυτόχρονα μαθαίνει για την εξελικτική της δυναμική. Οι πολιτικές εμβολιασμού καθορίζονται από τον πληθυσμό των ευπαθών ατόμων και διακόπτονται όταν υπάρξει ένα κατώτατο όριο ευπαθών ατόμων.

Ωστόσο, για την αξιολόγηση των βέλτιστων προσαρμοστικών πολιτικών παρέμβασης θα αναφερθούμε σε *Bayesian* διαδικασίες για την πραγματοποίηση «online» εκτίμησης των παραμέτρων του επιδημικού μοντέλου. Στη συνέχεια θα δούμε τα πλεονεκτήματα της προσαρμοστικής παρέμβασης μέσω των συναρτήσεων που παρέχονται από το πακέτο *amei* χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις που διαμορφώθηκαν μετά από ένα ξέσπασμα γρίπης σε ένα βρετανικό οικοτροφείο που περιγράφεται από τον Murray (2002). Θα συγκρίνουμε την κατανομή του κόστους που προκύπτει από την επιδημιολογική παρέμβαση στο πλαίσιο των προσαρμοστικών πολιτικών με εκείνες που προκύπτουν από μη προσαρμοστικές πολιτικές, δηλαδή πολιτικές που δεν εξαρτώνται από την κατάσταση της επιδημίας και δεν εμπεριέχουν την αβεβαιότητα των παραμέτρων. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας θα μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι οι προσαρμοστικές πολιτικές έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλότερο συνολικό κόστος.

Στο κεφάλαιο αυτό, πέρα από τη παρουσίαση μιας εφαρμογής με χρήση του πακέτου *amei*, θα αναφερθούμε στο μαθηματικό υπόβαθρο στο οποίο στηρίζεται το πακέτο δηλαδή, στη *Bayesian* προσέγγιση των μοντέλων και στη μέθοδο *Monte Carlo* για την κατασκευή βέλτιστων πολιτικών.

6.2. Μεθοδολογία Μοντέλου στο Πακέτο `amei`

6.2.1. Εφαρμογή του Μοντέλου *SIR* με το Πακέτο `amei`

Για την παρουσίαση της χρήσης του πακέτου `amei`, θα χρησιμοποιήσουμε το στοχαστικό επιδημικό μοντέλο *SIR*, όπως το έχουμε αναλύσει ήδη από προηγούμενο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Να τονίσουμε ότι τα διαμερίσματα του πληθυσμού $D(t)$ και $R(t)$ δεν θα διαχωρίζονται στη συνέχεια του κεφαλαίου, πέρα από ορισμένες αρχικές αναφορές σε αυτά. Επίσης, οι υποθέσεις για το μοντέλο μας παραμένουν οι ίδιες δηλαδή, ο πληθυσμός είναι κλειστός έτσι ώστε $N=S(t)+I(t)+R(t)+D(t)$, όπου το N είναι σταθερό αλλά ο συμβολισμός που θα χρησιμοποιήσουμε θα συμβαδίζει με τους συγγραφείς που εισήγαγαν το πακέτο `amei` (Merl, et al. (2009)).

Αρχικά, θα υποθέσουμε μια αρνητική διωνυμική κατανομή για τη συνάρτηση μεταφοράς (Godfray and Hassell (1989), (Mangel (2006), (McCallum et al. (2001))). Έτσι το μοντέλο *SIR* θα περιγραφεί μέσω του ακόλουθου συστήματος διαφορικών εξισώσεων (Hetchote 2000; McCallum et al. 2001)

$$\frac{dS}{dt} = -kS \ln\left(1 + \frac{bI}{k}\right) \quad (6.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = kS \ln\left(1 + \frac{bI}{k}\right) - (\nu + \mu)I \quad (6.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \nu I \quad (6.3)$$

$$\frac{dD}{dt} = \mu I \quad (6.4)$$

Οι παράμετροι που χρησιμοποιούν οι συγγραφείς για το μοντέλου είναι, ο ρυθμός μετάδοσης b , η παράμετρος διασποράς k , ο ρυθμός θανάτου μ και ο ρυθμός ανάκαμψης ν .

Η αρνητική διωνυμική κατανομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μοντέλο καθώς σε μια σύνθετη στοχαστική διαδικασία στην οποία οι συναντήσεις μεταξύ μολυσματικών και ευπαθών ατόμων συμβαίνουν τυχαία. Το ποσοστό συνάντησης ποικίλλει ανάλογα με την κατανομή γάμμα με διασπορά $k^{-1/2}$. Έτσι, μέσω της διασποράς k , η αρνητική διωνυμική μετάδοση μπορεί να εξηγήσει κοινωνικές αλληλεπιδράσεις χωρίς να απαιτείται η πλήρης δομή του πληθυσμού.

Στη συνέχεια, για το επιδημικό μοντέλο διακριτού χρόνου SIR έχουμε μια προσέγγιση για τον αριθμό των μολύνσεων \tilde{I} , των ανακτήσεων \tilde{R} και των θανάτων \tilde{D} που προκύπτουν στο χρονικό διάστημα t έως $t+1$. Υποθέτοντας ότι ο συνολικός αριθμός μολυσματικών ατόμων I , είναι περίπου σταθερός και ενσωματώνεται στην σχέση (6.1) για χρονικό διάστημα $(t, t+1)$ προκύπτει

$$S(t+1) = S(t) \left[\frac{k}{k+bI(t)} \right]^k \quad (6.5)$$

έτσι ώστε τα ευπαθή άτομα που επιβιώνουν στο χρονικό διάστημα $(t, t+1)$ να είναι $\left[\frac{k}{k+bI(t)} \right]^k$. Ο μέσος αριθμός των υπόλοιπων ευπαθών ατόμων δίνεται από την σχέση (6.5), ο μέσος αριθμός των νέων μολύνσεων που εμφανίζονται μεταξύ του χρόνου t και του $t+1$ δίνεται από την σχέση

$$S(t) \left(1 - \left[\frac{k}{k+bI(t)} \right]^k \right) \quad (6.6)$$

Θέτοντας ως $S(t)=s$ και $I(t)=i$, μπορούμε να έχουμε τη χρονική στιγμή $t+1$ για τις νέες μολύνσεις \tilde{I} να ισχύει

$$\tilde{I} | s, i \sim \text{Bin}(s, p_i(i, b, k)) \quad (6.7)$$

όπου $p_i(i, b, k) = \left(1 - \left[\frac{k}{k+bi} \right]^k \right)$.

Επιπλέον, έχουμε ως $\text{Bin}(n, \pi)$ τη διωνυμική κατανομή με μέγεθος n και πιθανότητα επιτυχίας π . Επίσης, οι αριθμοί των ανακτήσεων και των θανάτων που συμβαίνουν μεταξύ του χρόνου t και του $t+1$ μπορούν να περιγραφούν από τις ακόλουθες σχέσεις

$$\tilde{R}|i \sim \text{Bin}(i, p_r) \quad (6.8)$$

$$\tilde{D}|i, \tilde{r} \sim \text{Bin}(i - \tilde{r}, p_d) \quad (6.9)$$

όπου $p_r = 1 - e^{-\nu}$ και $p_d = 1 - e^{-\mu}$. Επομένως, οι εξισώσεις για τον συνολικό αριθμό ευπαθών και μολυσματικών ατόμων την χρονική στιγμή $t+1$ είναι

$$S(t+1) = S(t) - \tilde{I}/s, i \quad (6.10)$$

$$I(t+1) = I(t) + (\tilde{I}|s, i) - (\tilde{R}|i) - (\tilde{D}|i, \tilde{r} + \tilde{i}) \quad (6.11)$$

όπου με s, i, r συμβολίζουμε την πραγματική τιμή των τυχαίων μεταβλητών S, I, R .

Επιπρόσθετα, η ακολουθία συμβάντων με την οποία υποθέσαμε ότι εξελίσσεται το σύστημα είναι η εξής, οι ανακτήσεις συμβαίνουν πρώτες, ακολουθούν οι θάνατοι από τα μολυσματικά άτομα που δεν ανέκαμψαν και στη συνέχεια πραγματοποιούνται οι νέες μολύνσεις. Μελέτες προσομοίωσης έδειξαν ότι αυτές οι παραδοχές, οδήγησαν σε αποτελέσματα του συστήματος που ήταν ίδια με τα αποτελέσματα του ντετερμινιστικού μοντέλου συνεχούς χρόνου *SIR*.

6.2.2. Εκτίμηση Παραμέτρων σε Συνεχή Χρόνο

Κύριος ρόλος του amei είναι η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις παραμέτρους ενός επιδημικού μοντέλου, στη περίπτωση μας του μοντέλου *SIR*. Λαμβάνοντας υπόψη τη προσέγγιση του μοντέλου σε διακριτό χρόνο στην προηγούμενη ενότητα, είναι δυνατό να δοθεί αυτή καθώς εξελίσσεται η επιδημία, μέσω απλών παραμετρικών *Bayesian* μεθόδων. Συγκεκριμένα, θα χρησιμοποιούμε τη μέθοδο *Markov Chain Monte Carlo (MCMC)* (Gelman and Lopes (2006)) για να μάθουμε για τις εκ των υστέρων κατανομές (*posterior*) των b, k, ν και μ , δηλαδή τις κατανομές που εξαρτώνται από την εξέλιξη της επιδημίας που παρατηρείται μέχρι στιγμής. Θα συμβολίσουμε με $\tilde{i}_t = S(t-1) - S(t)$ τον αριθμό των νέων μολύνσεων κατά το χρόνο T , τον αριθμό των ανακτημένων με \tilde{r}_t και των νεκρών ατόμων με \tilde{d}_t , έτσι ώστε $\tilde{r}_t + \tilde{d}_t \leq I(t-1)$. Στη

συνέχεια, η πιθανοφάνεια των δεδομένων που παρατηρούνται μέχρι το χρόνο T , δίνεται από τη σχέση

$$\begin{aligned} & \prod_{t=1}^T \text{Bin}(\tilde{i}_t | S(t-1), p_i(I(t-1), b, k)) \\ & \times \prod_{t=1}^T \text{Bin}(\tilde{r}_t | p_r) \times \prod_{t=1}^T \text{Bin}(\tilde{d}_t | I(t) - \tilde{r}_t, p_d) \end{aligned} \quad (6.12)$$

Η σχέση (6.12) παρατηρούμε ότι αποτελείται από τρεις ανεξάρτητες συνιστώσες κατά την εξέλιξη της επιδημίας. Στη συνέχεια μπορεί να χρησιμοποιηθεί υπο όρους η συζυγής (*conjugacy*) κατανομή για τα ν και μ μέσω *prior beta* κατανομών για p_r και p_d . Η Beta (α_r, β_r) *prior* για τον όρο p_r είναι

$$p(\nu) = (1 - e^{-\nu})^{\alpha_r - 1} e^{-\nu \beta_r} \quad (6.13)$$

Η *posterior* κατανομή του όρου p_r είναι

$$p_r | \dots \sim \text{Beta}(\alpha_r + \sum_{t=1}^T \tilde{r}_t, \beta_r + \sum_{t=1}^T I(t) - \tilde{r}_t) \quad (6.14)$$

ενώ η *posterior* κατανομή του όρου p_d , εφαρμόζοντας τον αντίστροφο μετασχηματισμό $\nu = -\log(1 - p_d)$ είναι

$$p_d | \dots \sim \text{Beta}(\alpha_d + \sum_{t=1}^T \tilde{d}_t, \beta_d + \sum_{t=1}^T I(t) - \tilde{r}_t - \tilde{d}_t) \quad (6.15)$$

Στη συνέχεια, για την λήψη δειγμάτων για b και k απαιτεί ο αλγόριθμος *Metropolis-Hastings*. Οι *prior* πεποιθήσεις μας μπορούν να προσεγγιστούν με τη κατανομή Γάμμα και να εξαρτηθούν από ένα προηγούμενο δείγμα (b, k) . Το επόμενο δείγμα (b', k') μπορεί να δοθεί από τις σχέσεις

$$p(b' | k, \dots) \propto \Gamma[b' | \alpha_b, \beta_b] \prod_{t=1}^T \text{Bin}(\tilde{i}_t | S(t-1), p_i(I(t-1), b', k)) \quad (6.16)$$

και

$$p(k' | b', \dots) \propto \Gamma[k' | \alpha_k, \beta_k] \prod_{t=1}^T \text{Bin}(\tilde{i}_t | S(t-1), p_i(I(t-1), b', k')) \quad (6.17)$$

Οι προεπιλεγμένες τιμές για την προηγούμενη παραμετροποίηση που έχει οριστεί στο πακέτο είναι $(\alpha_b, \beta_b) = (\alpha_k, \beta_k) = (1, 3)$. Ωστόσο, να τονίσουμε ότι η επιλογή αυτή μπορεί πολύ εύκολα να αλλάξει από τον χρήστη.

Στην παράγραφο που ακολουθεί θα παρουσιάσουμε μια πολιτική εμβολιασμού, η οποία απαιτεί μια απλή αλλαγή στις παραπάνω εξισώσεις. Έτσι, έχουμε ότι αν $0 \leq v_t \leq S(t-1)$ είναι ο αριθμός των ευπαθών ατόμων που έχουν εμβολιαστεί, τότε θα αντικαταστήσουμε το $S(t-1)$ με $S(t-1) - v_t$ έτσι ώστε $\tilde{I}_t = S(t-1) - v_t - S(t)$.

6.2.3. Βέλτιστες Πολιτικές Εμβολιασμού

Μέχρι στιγμής έχουμε εκτιμήσει τις παραμέτρους του μοντέλου μας, στη συνέχεια θα δούμε τις μεθόδους που ακολουθούμε για να βρούμε τον καλύτερο τρόπο παρέμβασης στην εξάπλωση της επιδημίας. Αρχικά, για την εύρεση της βέλτιστης πολιτικής απαιτεί ο προσδιορισμός του κόστους διαφόρων ενεργειών, όπως ο εμβολιασμός, έναντι του κόστους που επιτρέπει την εξάπλωση της επιδημίας με ανεξέλεγκτο τρόπο. Με τη χρήση του πακέτου `amei`, υπολογίζουμε το συνολικό αναμενόμενο κόστος της επιδημίας σε σχέση με το κόστος που σχετίζεται με τη παρακολούθηση των μολυσματικών ατόμων έως την ανάρρωση, τον θάνατο και τη χορήγηση εμβολίων. Υποθέτουμε ότι το κόστος που σχετίζεται με κάθε ενέργεια μπορεί να προσδιοριστεί με βάση το νομισματικό κόστος ή τη θνησιμότητα, δηλαδή το κόστος που θα ελαχιστοποιηθεί να είναι ο αναμενόμενος αριθμός θανάτων.

Οι πολιτικές εμβολιασμού σχετίζονται με μια πολιτική όπου χρησιμοποιεί τους παρακάτω συμβολισμούς

- α , τα ευπαθή άτομα που έχουν εμβολιαστεί και δεν μολύνονται, οπότε μεταφέρονται απευθείας στην ομάδα των ανακτημένων ατόμων του πληθυσμού
- γ , το όριο των ευπαθών ατόμων όπου όταν ο αριθμός των ευπαθών πέσει κάτω από αυτό το όριο σταματάει ο εμβολιασμός
- $c_I(\alpha, \gamma, s)$, το κόστος που σχετίζεται με τη πολιτική εμβολιασμού (α, γ) όταν $S(t) = s$

- c_v , το κόστος ανά μονάδα εμβολίου

έτσι έχουμε

$$c_1(\alpha, \gamma, s) = \begin{cases} c_v \alpha s, & \text{αν } s > \gamma \\ 0, & \text{αν } s \leq \gamma \end{cases} \quad (6.18)$$

Επίσης, με $v_t = \alpha s$ συμβολίζουμε τον αριθμό των ατόμων που εμβολιάστηκαν στο χρόνο t , με $c_2(i)$ το κόστος που εξαρτάται από τον αριθμό των μολυσματικών στον πληθυσμό $I(t) = i$. Αυτός ο όρος περιλαμβάνει το κόστος που σχετίζεται με τη διατήρηση των μη ανακτηθέντων μολυσματικών ατόμων και το κόστος που σχετίζεται με τους θανάτους και ισχύει

$$c_2(i) = c_t i + c_d \tilde{d} \quad (6.19)$$

όπου c_t είναι το κόστος ανά θεραπεία ενός μολυσματικού ατόμου και c_d το κόστος ανά θάνατο. Υποθέτοντας ως αρχική κατάσταση της επιδημίας ($S(0) = s_0$, $I(0) = i_0$), το αναμενόμενο συνολικό κόστος της επιδημίας στο πλαίσιο της πολιτικής παρέμβασης (α, γ) μπορεί να υπολογιστεί αναδρομικά από τη σχέση

$$E\{C_0\} = c_1(\alpha, \gamma, s_0) + c_2(i) + E\{C_1\} \quad (6.20)$$

όπου $E\{C_t\}$ συμβολίζει το αναμενόμενο κόστος που συσσωρεύεται από το χρόνο t και μετά, τερματίζοντας σε κάποιο αυθαίρετο χρονικό ορίζοντα.

Η βέλτιστη πολιτική παρέμβασης (α, γ) είναι αυτή που ελαχιστοποιεί το συνολικό συσσωρευμένο κόστος κατά τη διάρκεια της επιδημίας. Στη συνέχεια, θα εξετάσουμε δύο μεθόδους για τον υπολογισμό αυτής της πολιτικής.

Η πρώτη περίπτωση είναι αυτή στην οποία μας ενδιαφέρει να έχουμε γνωστές τις παραμέτρους του μοντέλου και θέλουμε να υπολογίσουμε τη μοναδική πολιτική παρέμβασης (α, γ) . Το συνολικό αναμενόμενο κόστος εξαρτάται από τις τιμές των παραμέτρων και την αρχική επιδημιολογική κατάσταση (s_0, i_0) . Έχοντας γνωστές τις τιμές των παραμέτρων, η προσομοίωση *Monte Carlo* της δυναμικής της νόσου όπως ορίστηκε σε προηγούμενη ενότητα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναζήτηση

εκείνων των α και γ που ελαχιστοποιούν την ποσότητα $E\{C_0\}$. Για κάθε συνδυασμό των α και γ που εξετάζεται, πραγματοποιούμε στοχαστικές προσομοιώσεις της επιδημίας προκειμένου να εκτιμήσουμε το μέσο κόστος που σχετίζεται με την παρέμβαση (α, γ) . Η πολιτική που παράγει το χαμηλότερο μέσο κόστος ορίζεται ως η βέλτιστη παρέμβαση. Στην εφαρμογή που θα εξετάσουμε στην επόμενη παράγραφο ορίζουμε το α να κυμαίνεται από 0 έως 1 με βήμα 0,1 και το γ να κυμαίνεται από 2 έως $s_0 - s_0/10$ με βήμα $s_0/10$, δηλαδή να λάβουμε 10 βήματα.

Στη δεύτερη περίπτωση, θέλουμε να υπολογίσουμε μια πολιτική που ενημερώνει διαδοχικά την καλύτερη πολιτική (α, γ) καθώς συλλέγουμε επιπλέον πληροφορίες για τις παραμέτρους του επιδημικού μοντέλου, αυτή η πολιτική μπορεί να διερευνηθεί χρησιμοποιώντας τυπικές μεθόδους *Monte Carlo*. Σε κάθε χρονικό βήμα, το *MCMC* χρησιμοποιείται για την παραγωγή δειγμάτων από την *posterior* κατανομή με τις παραμέτρους του μοντέλου να εξαρτώνται από όλα τα δεδομένα που παρατηρούνται μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή. Αυτά τα δείγματα χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της βέλτιστης πολιτικής εμβολιασμού από εκείνη τη χρονική στιγμή και μελλοντικά, όπως περιγράφεται παραπάνω. Μετά τον υπολογισμό της βέλτιστης πολιτικής που σχετίζεται με κάθε σύνολο *posterior* δειγμάτων, η προσαρμοστική πολιτική που θα εφαρμοστεί σε αυτό το χρονικό βήμα ορίζεται ως η πολιτική που ελαχιστοποιεί συχνότερα το αναμενόμενο κόστος σε όλα τα δείγματα.

6.3. Εφαρμογή Διαφορετικών Πολιτικών με το Πακέτο `amei`

Σε αυτήν την ενότητα θα δούμε τις εντολές που μας παρέχει το πακέτο `amei` και θα παρουσιάσουμε τα πλεονεκτήματα της προσαρμοστικής παρέμβασης χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις βασισμένες στο παράδειγμα γρίπης που ξέσπασε σε ένα βρετανικό σχολείο, όπως περιγράφεται από τον Murray (Murray (2002)). Αυτή η εφαρμογή αποτελεί μια διαφορετική προσέγγιση του ίδιου προβλήματος που μελετήσαμε και στην ενότητα 3.8 της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Πιο αναλυτικά, θα συγκρίνουμε την κατανομή του κόστους που προκύπτει από την επιδημιολογική παρέμβαση στο πλαίσιο των προσαρμοστικών πολιτικών με εκείνες που προκύπτουν από τις μη προσαρμοστικές πολιτικές. Η επιδημία που εξετάζουμε συμβαδίζει με τις υποθέσεις του επιδημικού μοντέλου *SIR*, ο πληθυσμός παραμένει σταθερός, περιλαμβάνει ανάκτηση και ασυλία, και έχει σχεδόν ομοιογενή ανάμειξη ευπαθών και μολυσματικών ατόμων. Η επιδημία εντοπίστηκε σε έναν μόνον μολυσματικό μαθητή από έναν πληθυσμό 763 ατόμων.

Αρχικά, εξετάζουμε το μοντέλο *SIR*, που περιγράφεται στην παράγραφο 6.2.1, χωρίς καμία παρέμβαση. Ως πρώτο βήμα ορίζουμε τις σχετικές παραμέτρους που είναι απαραίτητες για την προσομοίωση της επιδημίας. Αυτές αποτελούνται από τις παραμέτρους του μοντέλου *SIR* (*tp*), την αρχική κατάσταση του πληθυσμού (*initial=init*) στην αρχή της επιδημίας και το σχετικό κόστος μολύνσεων, θανάτων και εμβολιασμών (*costs*).

```
R> tp <- list(b=0.00218, k=10, nu=0.4, mu=0)
R> init <- list(S0=762, I0=1, R0=0, D0=0)
R> costs <- list(vac=2, death=4, infect=1)
```

Ο Murray (2002) παρέχει εκτιμήσεις για τον ρυθμό μετάδοσης b και τον ρυθμό ανάκτησης ν , τις οποίες χρησιμοποιούμε στην παράμετρο *tp* (*true parameterization*). Θέτουμε το ποσοστό θανάτου $\mu=0$, καθώς δεν υπάρχουν αρχικά θάνατοι. Τέλος, ορίζουμε την παράμετρο αρνητικής διωνυμικής διασποράς k να είναι μεγάλη για να αντικατοπτρίζει την ομοιογενή ανάμειξη του πληθυσμού. Το κόστος, που επιλέγεται καθαρά για επεξηγηματικούς σκοπούς, περιγράφει το μοναδιαίο κόστος για έναν μόνο εμβολιασμό ή θάνατο, σε σχέση με το ημερήσιο κόστος παρακολούθησης ενός μολυσματικού ατόμου.

6.3.1 Πολιτική Μηδενικού Εμβολιασμού

Για να βρούμε το κόστος μιας πολιτικής μη εμβολιασμού με τις παραπάνω παραμέτρους, θέτουμε ως μηδενική την πολιτική εμβολιασμού που χρησιμοποιείται στην προσομοίωση.

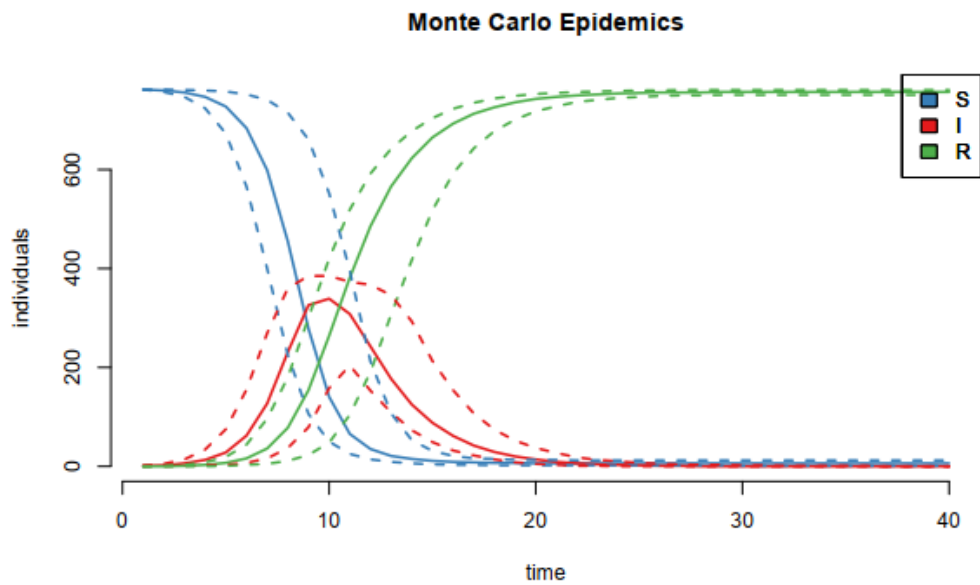
```
R> vac <- list (frac=0, stop=0)
```

Στη συνέχεια, εκτελέσουμε το πείραμα *Monte Carlo*. Η συνάρτηση `MCepi` μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προσομοίωση των μεταβάσεων του πληθυσμού και του κόστους για το μοντέλο. Αυτή η λειτουργία προσομοιώνει το στοχαστικό μοντέλο *SIR* σύμφωνα με μια δεδομένη πολιτική εμβολιασμού. Η συνάρτηση υπολογίζει το κόστος της επιδημίας με την πάροδο του χρόνου. Αυτό επαναλαμβάνεται πολλές φορές, και καταγράφονται οι μέσες τιμές τόσο για τους πληθυσμούς όσο και για το κόστος.

```
R> init.MCepi <- MCepi(init, tp, vac, costs)
```

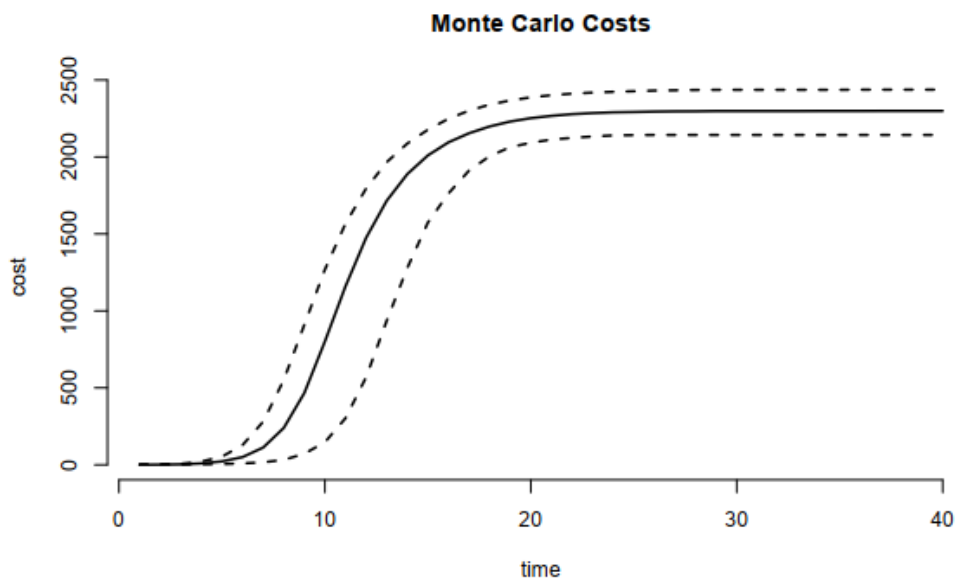
Παρακάτω, μπορούμε να δούμε γραφικά τα αποτελέσματα για την κατανομή των ευπαθών, μολυσματικών και ανακτημένων ατόμων στον πληθυσμό καθώς εξελίσσεται η επιδημία στο Σχήμα 6.1, καθώς και τη κατανομή του κόστους με την πάροδο του χρόνου στο Σχήμα 6.2.

```
R> plot(init.MCepi)
```



Σχήμα 6.1: Προσομοίωση S, I, R Πολιτικής Μηδενικού Εμβολιασμού

```
R> plot(init.MCepi, type="costs")
```



Σχήμα 6.2: Κόστος Πολιτικής Μηδενικού Εμβολιασμού

6.3.2 Στάσιμη Πολιτική Εμβολιασμού

Στη συνέχεια, εξετάζουμε τη δυναμική του συστήματος όταν έχουμε ακριβείς πληροφορίες και χρησιμοποιούμε μια στάσιμη πολιτική εμβολιασμού. Σε αυτήν την περίπτωση, θα εξετάσουμε πολιτικές που εμβολιάζουν ένα σταθερό ποσοστό του ευπαθούς πληθυσμού, από 0 έως 100%, με βήμα 10%, και ο εμβολιασμός σταματά όταν ο ευπαθής πληθυσμός πέφτει κάτω από κάποιο όριο μεταξύ του 2 και του αρχικού ευπαθή πληθυσμού S μείον 75, με βήμα 75, όπως αναφέραμε στη παράγραφο 6.2.3.

```
R> vacgrid <-  
list(frac=seq(0,1.0,0.1), stops=seq(2,init$S0-75,75))
```

Μπορούμε να εκτελέσουμε το πείραμα *Monte Carlo*, χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση `optvac`, η οποία βρίσκει την πολιτική εμβολιασμού που ελαχιστοποιεί το συνολικό κόστος της στοχαστικής επιδημίας. Δηλαδή, με τη χρήση της προκύπτει η βέλτιστη πολιτική (`optimal=opt`)

```
R> out.optvac <-optvac(init, tp, vacgrid, costs)
```

Αυτή η συνάρτηση αποδίδει το κόστος για καθεμία από τις πιθανές πολιτικές εμβολιασμού. Οι καλύτερες και χειρότερες πολιτικές μπορούν να ληφθούν ως εξής:

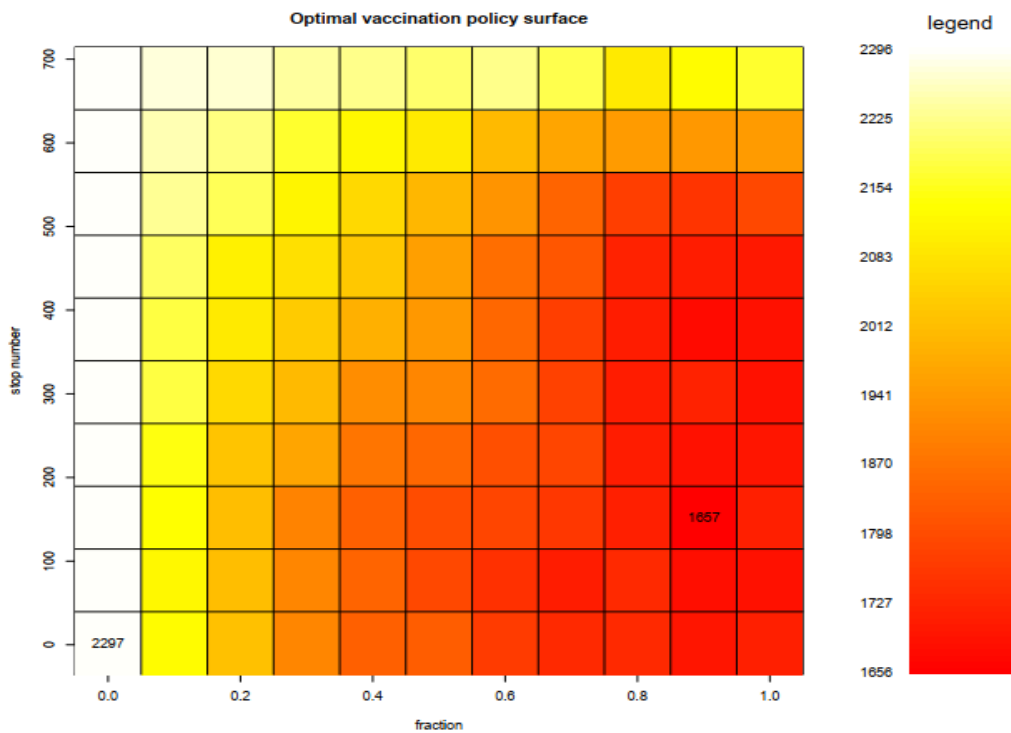
```
R> best <-getpolicy(out.optvac)  
R> worst <-getpolicy(out.optvac, which="worst")  
R> rbind(best, worst)
```

Έχουμε τα εξής αποτελέσματα από το πρόγραμμα

	<i>row</i>	<i>col</i>	<i>frac</i>	<i>stop</i>	<i>cost</i>
<i>best</i>	10	3	0,9	152	1657
<i>worst</i>	1	1	0,0	2	2297

Επιπρόσθετα, μπορούμε να σχεδιάσουμε την επιφάνεια του κόστους πέρα από τις πιθανές πολιτικές εμβολιασμού. Αυτό παίρνει τη μορφή διαγράμματος θερμότητας, όπου οι πολιτικές χαμηλότερου κόστους εμφανίζονται με βαθύ κόκκινο χρώμα και οι πολιτικές υψηλού κόστους εμφανίζονται με λευκό χρώμα (Σχήμα 6.3).

```
R> plot(out.optvac)
```



Σχήμα 6.3: Χάρτης Θερμότητας για την Αναπαράσταση Κόστους Εμβολιασμού

Ο χάρτης θερμότητας που δίνεται από το πακέτο `amei` απεικονίζει την αναμενόμενη επιφάνεια κόστους που σχετίζεται με τις πολιτικές εμβολιασμού μεταβλητού χρόνου με βάση τις πραγματικές τιμές των παραμέτρων. Για παράδειγμα, το ελάχιστο αναμενόμενο κόστος (1657 μονάδες κόστους) επιτυγχάνεται με μια πολιτική εμβολιασμού 90% των ευπαθών ατόμων σε κάθε χρονικό βήμα, έως ότου ο αριθμός των ευπαθών πέσει κάτω από το όριο 152. Σε αντίθεση, το μέγιστο αναμενόμενο κόστος (2297 μονάδες κόστους) πραγματοποιείται όταν δεν υπάρχει καμία παρέμβαση εμβολιασμού.

Λαμβάνοντας υπόψη την βέλτιστη πολιτική, μπορούμε να διερευνήσουμε τις επιπτώσεις της πολιτικής εμβολιασμού στην πρόοδο της επιδημίας μαζί με την πορεία του κόστους βάσει αυτής της πολιτικής. Το κάνουμε αυτό προσομοιώνοντας ξανά τη δυναμική της επιδημίας χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση `MCepi`, ωστόσο αυτή τη φορά να συμπεριλαμβάνουμε την καλύτερη πολιτική στάσιμου εμβολιασμού.

```
R> vac.opt <- best[3:4]
R> opt.MCepi <- MCepi(init, tp, vac.opt, costs)
```

Το Σχήμα 6.4 συνοψίζει τις εξέλιξη της επιδημίας στο πλαίσιο της βέλτιστης πολιτικής εμβολιασμού με την πάροδο του χρόνου, και η αντίστοιχη συνάρτηση κόστους παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.5. Ως προεπιλογή θέτουμε στο σύστημα μια σταθερή καθυστέρηση 7 χρονικών βημάτων από την εμφάνιση της πρώτης μόλυνσης έως την πρώτη επέμβαση. Αυτό είναι εμφανές στο Σχήμα 6.4, όπου υπάρχει μια απότομη μετάβαση από την 7η ημέρα όταν αρχίζουν οι εμβολιασμοί και ο ευπαθής πληθυσμός μειώνεται σε μεγάλο βαθμό. Πληροφορίες σχετικά με την κατανομή του αριθμού των μονάδων εμβολίων που διανέμονται μπορούν να δοθούν από την συνάρτηση που ακολουθεί.

```
R> getvac(opt.MCepi)
```

Τα αποτελέσματα που εξάγονται για τον αριθμό των εμβολίων είναι τα ακόλουθα

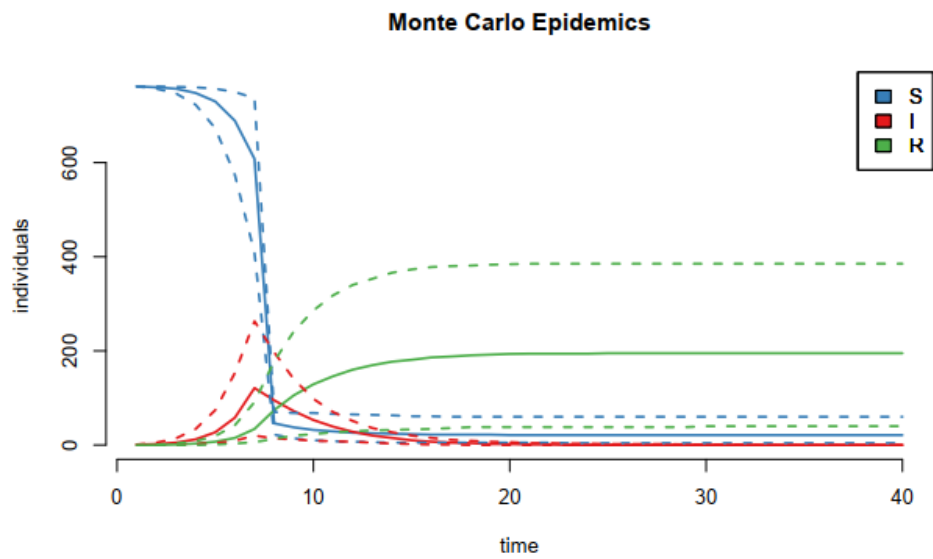
	q0.025	mean	median	q0.975
1	368	538.38	548	664

Επιπλέον, μπορούμε να συγκρίνουμε αυτά τα αποτελέσματα με την περίπτωση μηδενικού εμβολιασμού (Σχήμα 6.1) και να δούμε ότι η βέλτιστη πολιτική εμβολιασμού καταστέλλει αποτελεσματικά την εξάπλωση της επιδημίας. Το κόστος αυξάνεται περίπου την 7^η χρονική στιγμή καθώς εφαρμόζεται η πολιτική εμβολιασμού. Αυτά τα κόστη στη συνέχεια σταθεροποιούνται σε χαμηλότερο επίπεδο από αυτό που παρατηρείται στο πλαίσιο της πολιτικής μηδενικού εμβολιασμού στο Σχήμα 6.2.

Μπορούμε εύκολα να εξαγάγουμε πληροφορίες σχετικά με την κατανομή των τελικών δαπανών του μη εμβολιασμού και των βέλτιστων στάσιμων πολιτικών εμβολιασμού και να τις συγκρίνουμε ως εξής

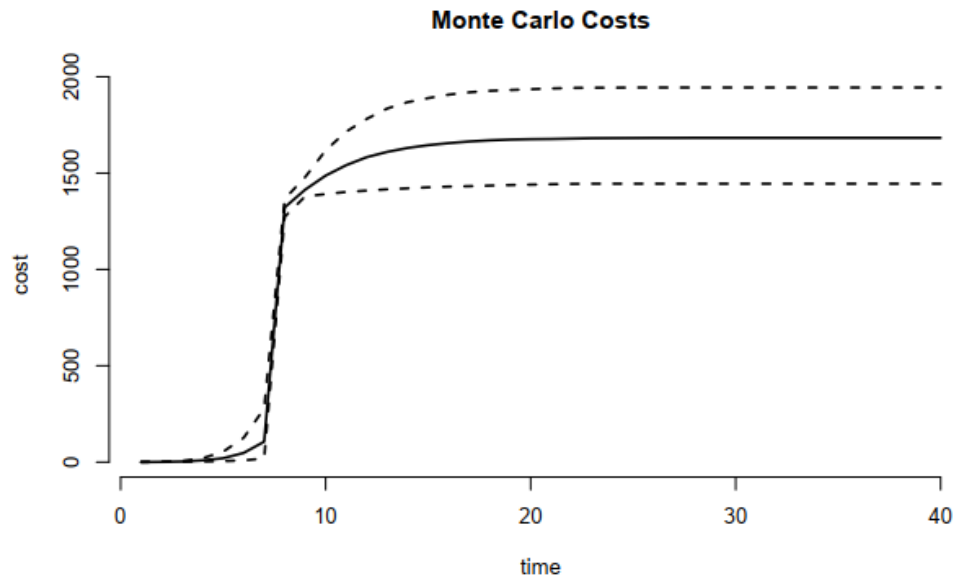
```
R> T <- length(opt.MCepi$Median$C)
R> optC <- getcost(opt.MCepi)
```

```
R> plot(opt.MCepi)
```



Σχήμα 6.4: Προσομοίωση S, I, R Στάσιμης Πολιτικής Εμβολιασμού

```
R> plot(opt.MCepi, type="costs")
```



Σχήμα 6.5: Κόστος Στάσιμης Πολιτικής Εμβολιασμού

Για να συνοψίσουμε τα αποτελέσματα της βέλτιστης στάσιμης πολιτικής εκτελούμε τις εξής εντολές:

```
R> initC <- getcost(init.MCepi)
R> data.frame(rbind(initC,optC),row.names=c"init","opt"))
```

	q0.025	mean	median	q0.0975
init	2142.8	2297.1	2299	2437.0
opt	1444.9	1684.1	1683	1944.1

Η βέλτιστη στάσιμη πολιτική δίνει μέση εξοικονόμηση περίπου $2297.1 - 1684.1 = 613,004$ μονάδων σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, ή το 27% σε σύγκριση με το κόστος χωρίς παρέμβαση. Στη συνέχεια λαμβάνουμε αποτελέσματα για την κατανομή του εμβολιασμού και του τελικού κόστους από τις εντολές:

```
R> opt.MCepi
```

Call:

```
MCepi(init=init, params=tp, vac=vac.opt, costs=costs)
```

Λαμβάνουμε τα ακόλουθα αποτελέσματα για τον εμβολιασμό και το κόστος αυτού από το πακέτο `amei`

Distribution of vaccinations administered:

	q0.025	mean	median	q0.975
vac	368	538.38	548	664

Distribution of final costs:

	q0.025	mean	median	q0.975
cost	1444.9	1684.1	1683	1944.1

6.3.3 Προσαρμοστική Πολιτική Εμβολιασμού

Συνεχίζοντας, θα εξετάζουμε προσαρμοστικές πολιτικές διαχείρισης χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση `manage`. Σε αυτήν την περίπτωση υποθέτουμε ότι δεν έχουμε ακριβείς πληροφορίες για την υποκείμενη επιδημία. Ως εκ τούτου, θέλουμε να εκτιμήσουμε ταυτόχρονα τις παραμέτρους του επιδημικού μοντέλου καθώς και να βρούμε μια βέλτιστη πολιτική διαχείρισης.

Προκειμένου να προχωρήσουμε, πρέπει να ορίσουμε τη συνάρτηση `epistep`, η οποία θα παρέχει τα παρατηρημένα δεδομένα μετρήσεων του επιδημικού μοντέλου *SIR*

στα οποία θα βασίζονται τα συμπεράσματά μας. Αυτή η συνάρτηση μπορεί να θεωρηθεί ως η πραγματική διαδικασία της νόσου που προσεγγίζεται από το επιδημικό μοντέλο *SIR* που έχουμε περιγράψει.

Η συνάρτηση `epistep` παρέχει προσομοιώσεις από το μοντέλο ασθένειας των σχέσεων (6.7) - (6.9), ωστόσο ο χρήστης έχει την δυνατότητα να προσαρμόσει συναρτήσεις `epistep` και σε άλλα μοντέλα που ο ίδιος επιθυμεί. Με αυτή την συνάρτηση, ο χρήστης μπορεί να παρέχει προσαρμοσμένα δεδομένα στο πακέτο `amei`.

Αρχικά, πρέπει να ξεκινήσουμε με μια αρχική υπόθεση (προηγούμενες υποθέσεις), για τις επιδημικές παραμέτρους που θέλουμε να εκτιμήσουμε. Θα σχεδιάσουμε προσαρμοστικά μια πολιτική εμβολιασμού για τη διαχείριση της επιδημίας με προεπιλεγμένες τιμές για τις παραμέτρους χρησιμοποιώντας την `epistep`. Σε κάθε χρονικό βήμα στην εξέλιξη της επιδημίας, η συνάρτηση `manage` χρησιμοποιεί *MCMC* για δειγματοληψία από την *posterior* κατανομή των παραμέτρων (b , k , ν , μ) δεδομένου του διαθέσιμου ιστορικού της επιδημίας και τυχόν ήδη εφαρμοσμένης παρέμβασης. Στη συνέχεια, ένα υποσύνολο αυτών των δειγμάτων χρησιμοποιείται για να διαδώσει την αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις των παραμέτρων έως το κόστος των πολιτικών εμβολιασμού. Αυτά τα κόστη επιτυγχάνονται με χρήση *forward* προσομοίωσης *Monte Carlo* της επιδημίας από την τρέχουσα χρονική στιγμή στο μέλλον με αυτές τις παραμέτρους. Όπως εξηγείται και παραπάνω, επιλέγουμε να εφαρμόσουμε τη πολιτική που ελαχιστοποιεί συχνότερα το κόστος. Μετά την εφαρμογή της παρέμβασης, η κατάσταση στο επόμενο βήμα καθορίζεται από την `epistep` και η διαδικασία επαναλαμβάνεται.

Να αναφέρουμε, επιπλέον, ότι η συνάρτηση `manage` έχει προεπιλεγμένους χρονικούς ορίζοντες που καθορίζονται τόσο για την τελευταία φορά που μπορεί να εφαρμοστεί μια παρέμβαση, όσο και για τον χρόνο της τελικής παρατήρησης της επιδημίας. Να αναφέρουμε ότι αυτά μπορούν να διαφοροποιηθούν με τους παράγοντες `Tstop` και `T`, αντίστοιχα.

```
R> out.man <- manage(init, epistep, vacgrid, costs)
```

Για να διερευνήσουμε τα αποτελέσματα της προσομοίωσης σχεδιάζουμε και πάλι την εξέλιξη της επιδημίας (Σχήμα 6.6) καθώς και το κόστους υπό τον βέλτιστο εμβολιασμό (Σχήμα 6.7), και τα δύο για μία μόνο εκτέλεση. Μπορούμε τώρα να συγκρίνουμε την περίπτωση τις προσαρμοστική διαχείρισης με την περίπτωση μηδενικού εμβολιασμού (Σχήμα 6.2), καθώς και την περίπτωση στάσιμου βέλτιστου εμβολιασμού (Σχήμα 6.5). Όπως και πριν, μπορούμε να εξαγάγουμε πληροφορίες σχετικά με το τελικό κόστος της επιδημίας με την εντολή που ακολουθεί και συμπεράνουμε ότι αυτό ανέρχεται στις 1744 μονάδες.

```
R>getcost(out.man)
[1] 1744
```

Παρατηρούμε ότι η προσαρμοστική πολιτική είναι συγκρίσιμη με την καλύτερη στάσιμη πολιτική. Αργότερα, θα εκτελέσουμε μια εκδοχή *Monte Carlo* της προσαρμοστικής πολιτικής διαχείρισης για να κάνουμε μια πιο ουσιαστική σύγκριση.

Μπορούμε επίσης να δούμε την τελική κατανομή των παραμέτρων του μοντέλου *SIR* που περιέχονται στο `out.man$amps`. όπως και γραφικά αποτυπώνεται στο Σχήμα 6.8.

```
R> out.man
```

Call:

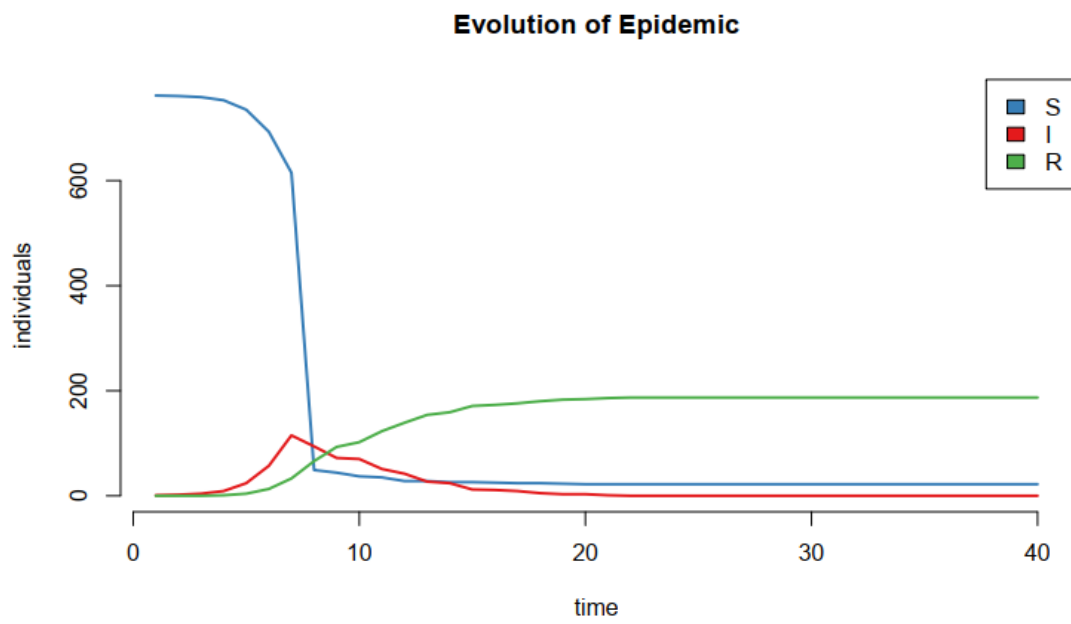
```
manage(init=init, epistep=epistep, vacgrid=vacgrid,
costs=costs)
```

Τα αποτελέσματα που μας δίνονται από το πακέτο είναι τα ακόλουθα

Distribution of SIR model parameters:

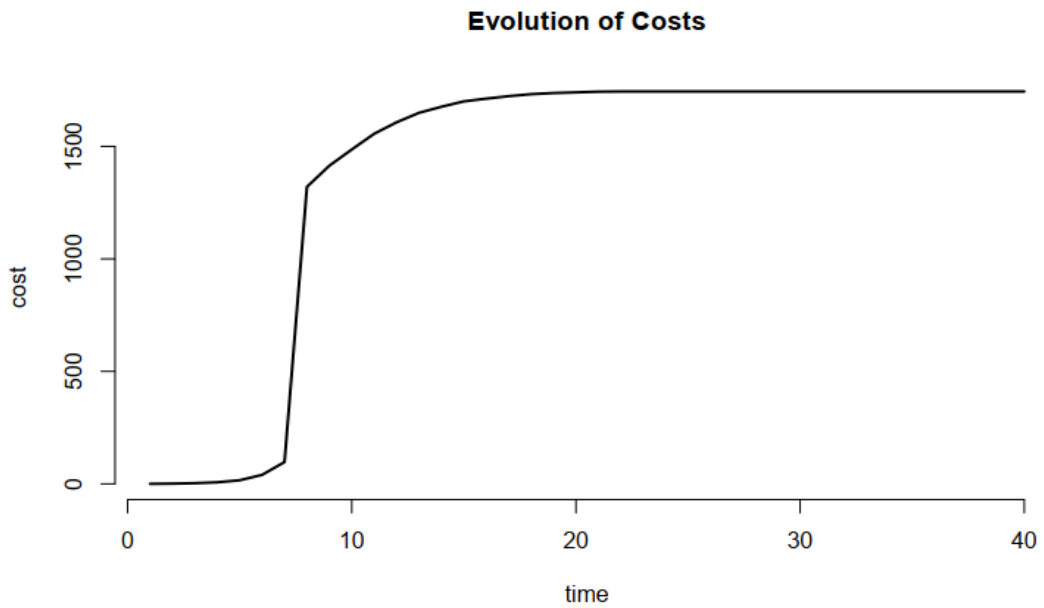
	<i>b</i>	<i>k</i>	<i>nu</i>	<i>mu</i>
<i>Min</i>	0.00189	0.0842	0.271	1.20e-06
<i>1st Qu.</i>	0.00233	0.2347	0.330	5.30e-04
<i>Median</i>	0.00250	0.3481	0.345	1.39e-03
<i>Mean</i>	0.00252	0.4461	0.348	2.07e-03
<i>3rd Qu.</i>	0.00268	0.5710	0.366	3.09e-03
<i>Max</i>	0.00379	2.0773	0.443	1.16e-02


```
R> plot(out.man)
```



Σχήμα 6.6: Προσομοίωση S, I, R Προσαρμοστικής Πολιτικής Εμβολιασμού

```
R> plot(out.man, type="cost")
```



Σχήμα 6.7: Κόστος Προσαρμοστικής Πολιτικής Εμβολιασμού

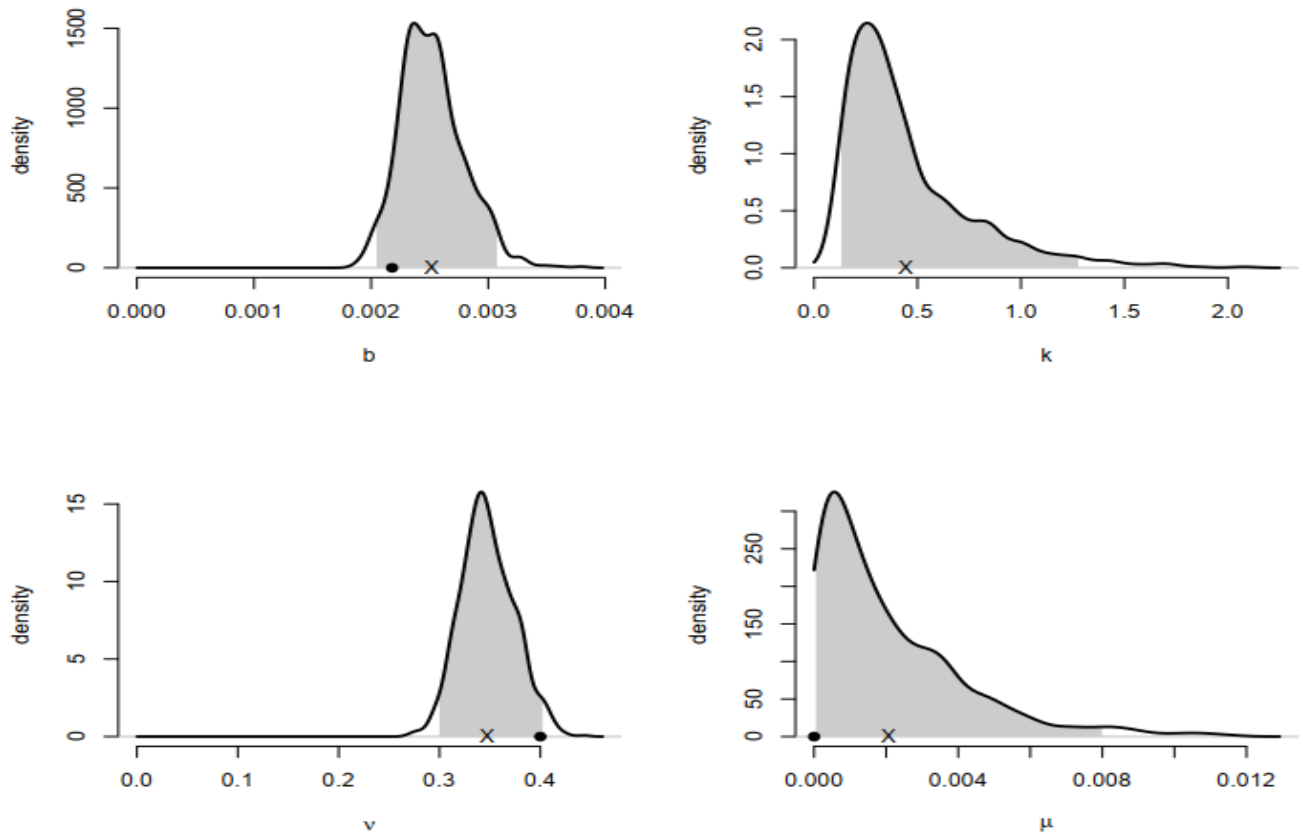
Στη συνέχεια δίνονται οι συναρτήσεις που παράγουν το γράφημα 6.8 συνοψίζοντας όλες τις παραμέτρους του μοντέλου.

Vaccinations administered and cost:

vac cost

```
R> true <- as.list(formals(epistep)$true)
```

```
R> plot(out.man, type="params", tp=tp)
```



Σχήμα 6.8: Κατανομές των Παραμέτρων του Μοντέλου SIR (b, k, v, μ) (με τελεία συμβολίζονται οι τιμές των παραμέτρων, με x οι μέσες τιμές τους)

6.3.4 Τυχαίοι Παραμέτροι στην Εφαρμογή Εμβολιασμού

ΦΑκολούθως, παρουσιάζουμε ένα πείραμα του *Monte Carlo*, όπου οι επιδημίες αρχικοποιούνται και προχωρούν τυχαία μέσω της προσαρμοστικής πολιτικής διαχείρισης που απεικονίζεται παραπάνω, ώστε να μπορούμε να δούμε τη μέση συμπεριφορά, το κόστος και τη σχετική μεταβλητότητα. Η συνάρτηση `MCmanage` διευκολύνει αυτό το πείραμα και ουσιαστικά καλεί τη συνάρτηση `manage` πολλές φορές, η οποία μπορεί να ελεγχθεί από το όρισμα `MCreps`. Προκειμένου να παρέχουμε μια σχετικά γρήγορη παρουσίαση της, έχουμε ορίσει μια χαμηλή τιμή εισόδου

MCreps=30, επομένως καλούμε τη συνάρτηση 30 φορές και χρησιμοποιούμε μικρές τιμές για τις υπόλοιπες παραμέτρους *Monte Carlo*.

```
R> out.MCmanage <- MCmanage(init, epistep, vacgrid, costs)
```

Για την αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων, έχουμε στη συνέχεια τις εξής εισόδους

```
MCvits=100, MCMCpits=10000, vacsamps=100, MCreps=100
```

Το αποτέλεσμα που επιστρέφεται μέσω `MCepi` είναι παρόμοιο με εκείνα που εξάγονται από τη στάσιμη πολιτική εμβολιασμού. Έτσι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ίδιες γενικές εντολές. Το Σχήμα 6.9 αποτυπώνει τις γραφικές παραστάσεις που συνοψίζουν την κατανομή επιδημικών καμπυλών και το Σχήμα 6.10 του κόστους υπό την προσαρμοστική διαχείριση με τυχαία επιλογή παραμέτρων. Η κατανομή που σχετίζεται με τον αριθμό των μονάδων εμβολίων που διανέμονται μπορούν να εξαχθούν ως εξής:

```
R>getvac(out.MCmanage)
```

	<i>q0.025</i>	<i>mean</i>	<i>median</i>	<i>q0.975</i>
1	454.35	554.77	551	663.12

Σε αυτό το πείραμα *Monte Carlo*, η προσαρμοστική διαχείριση προσεγγίζει καλύτερα την στάσιμη πολιτική εμβολιασμού όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.9 και σε αυτή τη περίπτωση η παραμετροποίηση είναι γνωστή εκ των προτέρων.

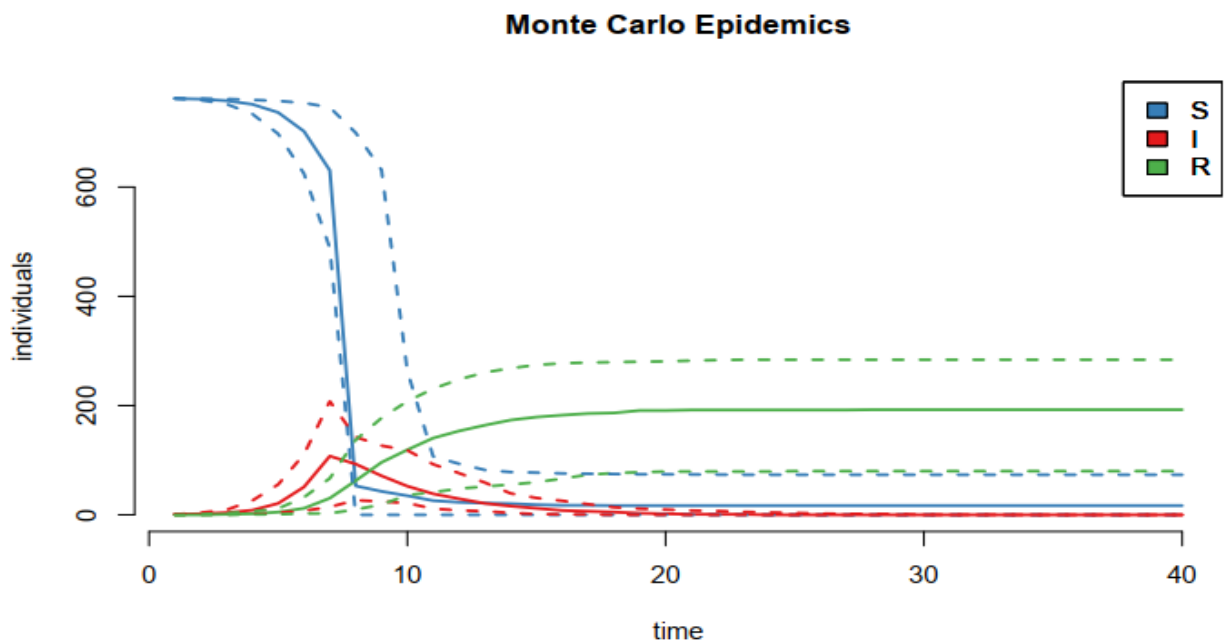
Παρακάτω θα εξετάσουμε ποιο θα είναι το κόστος της επιδημίας χωρίς να εκτιμήσουμε τις παραμέτρους της επιδημίας, αλλά καθορίζοντας αυθαίρετα ποιες είναι οι τιμές των παραμέτρων. Δηλαδή θα έχουμε μια προσαρμοστική διαχείριση με

προσωπική επιλογή των τιμών των παραμέτρων Θ α υποθέσουμε ότι η εκτίμηση μας στις παραμέτρους υποτίμησε την πιθανότητα μετάδοσης b και υπερεκτίμησε την πιθανότητα ανάκτησης ν .

```
R> bad <- list(b=0.001, k=10, nu=0.9, mu=0)
```

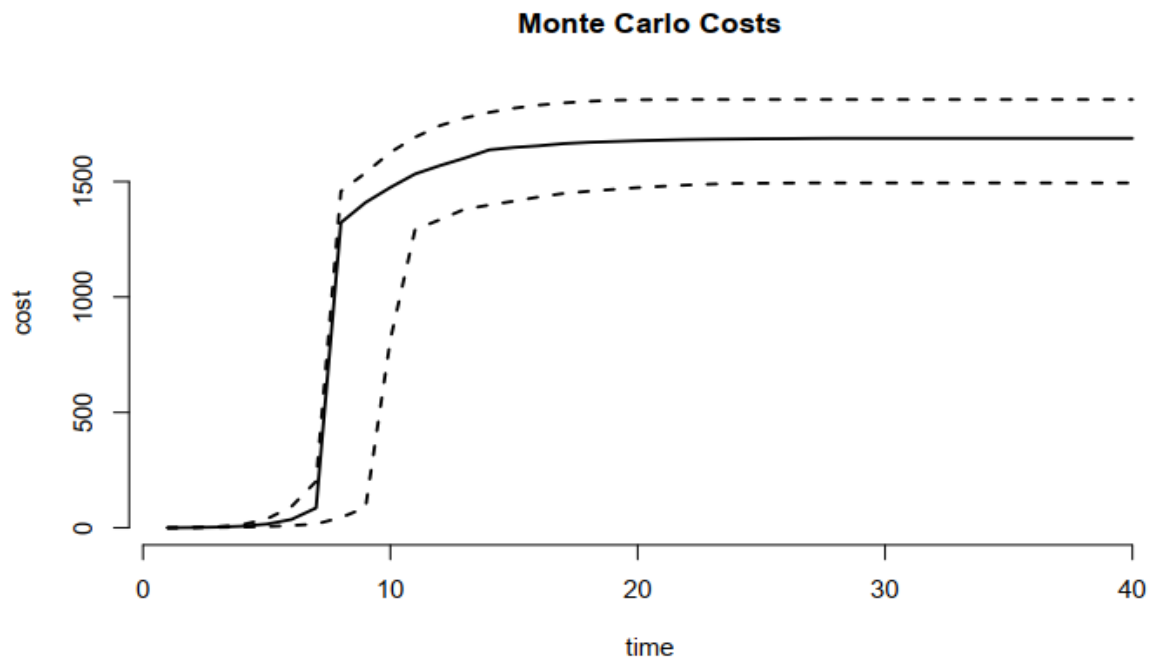
Η βέλτιστη στάσιμη πολιτική βάσει της παραπάνω παραμετροποίησης μπορεί να σχεδιαστεί, όπως φαίνεται παραπάνω από την ακολουθεί συνάρτηση.

```
R> plot(out.MCmanage)
```



Σχήμα 6.9: Προσομοίωση S, I, R με Αυθαίρετη Επιλογή Παραμέτρων

```
R> plot(out.MCmanage, type="costs")
```



Σχήμα 6.10: Κόστος με Αυθαίρετη Επιλογή Παραμέτρων

Κλείνοντας, είναι σαφές ότι οι «online» εκτιμήσεις του μοντέλου *SIR* είναι ζωτικής σημασίας για τη διασφάλιση μιας οικονομικά αποδοτικής προσέγγισης για τη διαχείριση μιας επιδημίας.

6.4. Ανακεφαλαίωση

Το πακέτο *amei* τις R που παρουσιάσαμε τη λειτουργία του στο παρόν κεφάλαιο, επιτρέπει τη ταυτόχρονη εκτίμηση επιδημικών παραμέτρων και βέλτιστων πολιτικών παρέμβασης. Επιπρόσθετα, λαμβάνεται υπόψη η αβεβαιότητα των παραμέτρων κατά την υλοποίηση μιας παρέμβασης.

Στην εφαρμογή παρουσιάσαμε προσαρμοστικές πολιτικές ενός τύπου εμβολιασμού του πληθυσμού ο οποίος διαρκεί έως ότου ο αριθμός των ευπαθών ατόμων πέσει κάτω από κάποιο όριο. Επιπλέον, με τη χρήση της σχέσης (6.20), δίνεται η στοχαστική εξίσωση η οποία συνδέει τον εμβολιασμό με τις μελλοντικές καταστάσεις της ασθένειας και χρησιμοποιείται ο στοχαστικός δυναμικός προγραμματισμός (Clark και Mangel 2000) για τον υπολογισμό της βέλτιστης παρέμβασης που σχετίζεται με ένα σύνολο τιμών παραμέτρων. Στην περίπτωση που η στάσιμη πολιτική ενημερώνεται διαδοχικά με βάση την τρέχουσα κατάσταση της νόσου και τις εκτιμήσεις παραμέτρων, η προσαρμοστική πολιτική που προκύπτει είναι ευέλικτη καθώς δεν έχει επιπλέον υπολογιστική επιβάρυνση που σχετίζεται με το στοχαστικό δυναμικό προγραμματισμό.

Εάν δεν παρατηρούνται πολλά δεδομένα κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας, για παράδειγμα εάν η επιδημία εμφανίζεται σε έναν μικρό πληθυσμό, τότε η εκτίμηση των παραμέτρων της νόσου σε οποιοδήποτε πλαίσιο θα μπορούσε, φυσικά, να είναι δύσκολη. Θα μπορούσε κανείς να χρησιμοποιήσει δεδομένα σχετικά με προηγούμενες επιδημίες για να εκτιμήσει τις παραμέτρους, για παράδειγμα με μεθόδους μέγιστης πιθανότητας, για να σχεδιάσει μια παρέμβαση. Ωστόσο, όπως δείξαμε στην παράγραφο 6.3, αν αυτές οι εκτιμήσεις είναι «κακές», τότε το κόστος παρέμβασης στην επιδημία μπορεί να αυξηθεί σημαντικά. Αντίθετα, χρησιμοποιώντας προηγούμενα επιδημικά δεδομένα από προηγούμενη γνώση, σε ένα πλαίσιο Bayesian όπως αυτό που περιγράψαμε, μπορούμε να λάβουμε υπόψη άλλες έρευνες και παρατηρήσεις χωρίς να διακινδυνεύσουμε το υψηλό κόστος που ενυπάρχει στη χρήση εσφαλμένων εκτιμήσεων παραμέτρων για το σχεδιασμό μιας παρέμβασης.

Η μέθοδος που προτείνουμε έχει πολλά πλεονεκτήματα. Η χρήση της αρνητικής διωνυμική κατανομής στο επιδημικό μοντέλο *SIR* είναι υπολογιστικά καλύτερη και θα μπορούσε εύκολα να επεκταθεί ώστε να συμπεριλάβει και περισσότερα διαμερίσματα-ομάδες πληθυσμού. Επιπλέον, αυτό το μοντέλο είναι συγκριτικά απλό, καθώς συνδέεται διαισθητικά με ένα απλό μοντέλο *SIR*, και επομένως είναι πιθανό να είναι πολύ πιο προσιτό σε υπεύθυνους χάραξης πολιτικής χωρίς μαθηματικό υπόβαθρο. Η προσέγγισή μας είναι επίσης προσαρμοστική, επιτρέπει ένα πολύ πιο ευέλικτο πλαίσιο κόστους και είναι γενικευμένη σε άλλους τύπους παρεμβάσεων. Δεδομένου ότι η πολιτική παρέμβασης που εφαρμόζει το πακέτο *amei* ενημερώνεται επαναληπτικά κατά την άφιξη νέων δεδομένων, το πρόγραμμα εμβολιασμού είναι

εξαρχής προσαρμοσμένο στην κατάσταση της επιδημίας. Αυτό επιτρέπει σημαντικές αλλαγές στη πολιτική εμβολιασμού κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Αυτό μπορεί να είναι χρήσιμο, για παράδειγμα, σε ένα σενάριο όπου μια παρέμβαση μπορεί να διακοπεί κατά τη διάρκεια μιας χαλάρωσης των μέτρων πρόληψης ή ένα κύμα νέων λοιμώξεων μπορεί να «απαιτήσει» να ξεκινήσει εκ νέου η εκστρατεία εμβολιασμού.

Επιπρόσθετα, όχι μόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια πιο περίπλοκη δυναμική μόλυνσης για την προσομοίωση της δυναμικής εξέλιξης μιας ασθένειας, αλλά η μέθοδος που εφαρμόζει το πακέτο `amei` μπορεί να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει πιο περίπλοκες δυναμικές ασθένειας όπως λανθάνουσες καταστάσεις ή ασθένειες που μεταδίδονται από φορέα. Επίσης μπορούν να μελετηθούν και πιο περίπλοκες παρεμβάσεις και πολιτικές που επιτρέπουν τον συνδυασμό εμβολιασμού και καραντίνας.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

1. Ahn, J.H. and J.C. Hornberger (1996). Involving patients in the cadaveric kidney transplant allocation process: A decision-theoretic perspective. *Management Science*, 42, 629-641
2. Alagoz, O., A.J. Schaefer, L.M. Maillart and M.S. Roberts (2002). Determining the optimal timing of living-donor liver transplantation using a Markov decision process (MDP) model. *Medical Decision Making*, 22, 558 (abstract)
3. Anastassopoulou, C., et al. (2020). Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. PLOS ONE
4. Anonymous (1978). Inuenza in a boarding school. *British Medical Journal*. 587 p.
5. Allen, L. J. S. (2003). *An Introduction to Stochastic Processes with Applications to Biology*. Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J.
6. Allen, Linda J.S., Burgin, Amy: Comparison of deterministic and stochastic sis and sir models in discrete time. *Mathematical Biosciences* 163, 1-33 (2000)
7. Antia, R., Regoes, R. R, Koella, J. C., Bergstrom, C. T.: The role of evolution in the emergence of infectious diseases. *Nature*, 426, 658–661 (2003)
8. Bell DM (2006). Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza international measures. *Emerg Infect Dis*.
9. Bertsekas D (2007). *Dynamic Programming and Optimal Control* Athena Scientific
10. Bootsma MCJ, Ferguson NM (2007). The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities. *PNAS*
11. Cai H., Luo X. (1994). Stochastic control of an epidemic process, *Int. J. Syst.* 25
12. Clark CW, Mangel M (2000). *Dynamic State Variable Models in Ecology: Methods and Applications*. Oxford University Press.

13. Clancy D., N. Green (2006). Optimal intervention for an epidemic model under parameter uncertainty, Department of Mathematical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, L69 7ZL, UK
14. Gamerman D, Lopes H (2006). Markov Chain Monte Carlo: Stochastic Simulation for Bayesian Inference. Chapman & Hall/CRC.
15. Godfray H, Hassell M (1989). "Discrete and Continuous Insect Populations in Tropical Environments." *Journal of Animal Ecology*, 58, 153-174.
16. Green N. (2005). Optimal Intervention for Epidemic Models under Uncertainty, Ph.D. Thesis, University of Liverpool
17. Handel A, Longini I, Antia R (2006). What is the best control strategy for multiple infectious disease outbreaks?. *Proc R Soc B*
18. Harris, T. E. (1963). *The Theory of Branching Processes*. Springer-Verlag, Berlin
19. Hethcote HW (2000). "The Mathematics of Infectious Diseases." *SIAM Review*, 42, 599-653.
20. Hu, C., W.S. Lovejoy and S.L. Shafer (1993). Comparison of some suboptimal control policies in medical drug therapy. *Operations Research*, 44, 696-709
21. Ivy, J.S. (2002). A maintenance model for breast cancer detection and treatment. Submitted for publication
22. Jagers, P.: *Branching Processes with Biological Applications*. Wiley, London (1975)
23. Kao R.R., The role of mathematical modeling in the control of the 2001 FMD epidemic in the UK, *Trends in Microbiology* 10 (2002) 279-286.
24. Keeling, M.J., Ross, J.V.: On methods for studying stochastic disease dynamics. *Journal of Royal Society Interface* 5, 171-181 (2008)
25. Kimmel, M., Axelrod, D. E.: *Branching Processes in Biology*. Springer, New York, Berlin, Heidelberg (2002)
26. Lefevre, C. (1981). Optimal control of a birth and death epidemic process. *Operations Research*, 29, 971-982.
27. Lippman, S. (1973). Applying a new technique in the optimization of exponential systems. *Operations Research*, 23, 687-710.
28. Liu, Y., et al., The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 2020.

29. Merl D, Johnson L, Gramacy R, Mangel M (2009). "A Statistical Framework for the Adaptive Management of Epidemiological Interventions." *PLOS*, 4(6), e5807. doi:10.1371/journal.pone.0005807.
30. Meyers L.A., Contact network epidemiology: bond percolation applied to infectious disease prediction and control, *Bulletin of the American Mathematical Society New Series* 44 (2007) 63–86
31. Mode, C. J.: *Multitype Branching Processes*. Elsevier, New York (1971)
32. Murray JD (2002). *Mathematical Biology I: An Introduction*. Springer Verlag.
33. Puterman ML (1994) *Markov Decision Processes: Discrete Stochastic Dynamic Programming*. New YorkNY: John Wiley & Sons, Inc.
34. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Abu-Raddad LJ, Hedely AJ, et al: Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health intervention. *Science* 2003
35. Roberts, M.S. and D.C. Angus (2002). The optimal timing of liver transplantation: Final report R01 HS09694. University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.
36. Schinazi, R. B.: *Classical and Spatial Stochastic Processes*. Birkhäuser, Boston (1999)
37. Serfozo, R. (1979). An equivalence between continuous and discrete time Markov decision processes. *Operations Research*, 27, 616-620
38. Sondik E (1978) The optimal control of partially observable Markov processes over the infinite horizon: Discounted costs. *Operations Research* 26: 282–304
39. Stöhr K, Esveld M (2004). Will vaccines be available for the next influenza pandemic.
40. Streibel, C.T. (1965). Sufficient statistics in the optimal control of stochastic systems. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 12, 576-592.
41. Yaesoubi R, Cohen T (2011) (In Press) Generalized Markov models of infectious disease spread: A novel framework for developing dynamic health policies. *European Journal of Operational Research*.
42. Yaesoubi R, Cohen T (2011) *Dynamic Health Policies for Controlling the Spread of Emerging Infections: Influenza as an Example*. Mike B. Gravenor, University of Swansea, United Kingdom

43. Zhou Y., Liu H., Stability of periodic solutions for an SIS model with pulse vaccination, *Mathematical and Computer Modelling* 38 (2003) 299–308

Ελληνική Βιβλιογραφία

Δ. Φουσκάκης (2013). *Ανάλυση Δεδομένων με Χρήση της R*, Αθήνα Εκδόσεις Τσότρας

Πρόγραμμα

R Development Core Team (2009). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.