

MODELOWANIE EPIDEMIOLOGICZNE DEDYKOWANE POLSCE

ANDRZEJ JARYNOWSKI I ANDRZEJ GRABOWSKI

STRESZCZENIE. Modelowanie matematyczne w epidemiologii chorób zakaźnych jest interdyscyplinarną nauką wspierającą instytucje zdrowia publicznego, które wedle obowiązujących procedur, mogą podejmować praktyczne interwencje. W bardziej rozwiniętych krajach skandynawskich, anglo-amerykańskich, czy tygrysach azjatyckich zalecenia wynikające z przewidywań modeli matematycznych oraz symulacji komputerowych po odpowiedniej weryfikacji i analizie mogą zostać wprowadzone w życie. W związku z tym, w modelach, testuje się strategie kontroli epidemiologicznej uwzględniając również analizę kosztów/zysków finansowych oraz populacyjnych. Inaczej jest w Polsce, a zadania jakie przed sobą postawiliśmy w tej pracy to zogniskowanie problemów, które należy rozwiązać i omówienie dotychczasowego dorobku w tej dziedzinie. Niestety brakuje w tym momencie w Polsce systemowych modeli matematycznych wspomagających epidemiologów, a wspierana komputerowo (cyfrowo) epidemiologia dopiero raczkuje. Co ciekawe, pierwszy matematyczny model epidemiologiczny jaki powstał w historii, opisywał umieralność na czarną ospę we Wrocławiu. Prezentujący swoje wyniki dotyczące tego modelu w 1766 roku w Paryżu, jeden z największych matematyków w dziejach ludzkości – Daniel Bernoulli, powiedział: „Po prostu wierzę, że w materii jakości życia ludzkiego, żadna decyzja nie zostanie podjęta, bez wszelkiej wiedzy, którą obliczenia i analizy mogą dostarczyć”.

W Polsce nie ma żadnej jednostki naukowej specjalizującej się w modelowaniu epidemiologicznym i efektem jest brak możliwości oddziaływania na decyzje dotyczące służby zdrowia (w Polsce publikuje się 1-2 prace naukowe rocznie z tego zakresu, kilka razy mniej niż w 10-krotnie mniejszej Norwegii, a w porównywalnej wielkością Wielkiej Brytanii setki). Co prawda, będąc członkiem UE, część kompetencji związanych z bezpieczeństwem epidemiologicznym wzięły na siebie takie instytucje jak ECDC (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) czy EFSA (ang. *European Food Safety Authority*), które same wspierają swoje dyrektywy modelowaniem a nasz kraj z nich korzysta (np. sprawa epidemiologii Afrykańskiego Pomoru Świń dotycząca Polskę w roku 2014).

Artykuł rozpoczniemy od wprowadzenie do modelowania, czego celem jest dydaktyczne przybliżenie modelu matematycznego rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych [1], przy uwzględnieniu różnic w stosowanych metodologiach. Następnie przybliżymy wszystkie znane nam modele

dotyczące Polski ze szczególnym uwzględnieniem naszych własnych. Zakończymy za to dyskusją o potrzebie wzmożonej pracy interdyscyplinarnej w tej dziedzinie.

1. WPROWADZENIE DO MODELOWANIA EPIDEMIOLOGICZNEGO

Zastosowanie modeli epidemiologicznych w zarządzaniu zdrowiem publicznym [8] już od końca drugiej wojny światowej ma wpływ na decyzje najważniejsze (jak objęcie programem szczepień określonej części populacji) oraz te codzienne (jak wybór sposobu leczenia pojedynczego pacjenta). Jednak nowy obszar stosowania tych modeli został otwarty wraz z powstaniem nowej dziedziny nauki jaką są sieci złożone [35]. Wypracowane teoretycznie schematy wraz z dokładnymi danymi (nie tylko medycznymi) pacjentów na poziomie indywidualnym pozwalają na naświetlenie wielu nieznanych dotąd aspektów roznoszenia się chorób zakaźnych. Przełom w opisie epidemii nastąpił przy badaniu zwierząt hodowlanych, ze względu na dostęp do wszelkich danych dotyczących tych zwierząt (co u ludzi jest praktycznie niewykonalne) oraz możliwość prowadzenia eksperymentów w postaci kontrolowanych epidemii (praktycznie nie do powtórzenia w przypadku ludzi). Wieloaspektowość ludzkich zachowań utrudnia zastosowanie tych modeli *explicite*. Istnieją jednak tak zwane „instytucje totalne”, takie jak więzienia, szpitale, zakłady zamknięte itp., gdzie kontrolowana jest znaczna część aktywności społecznych, które właśnie odpowiadają za szerzenie się chorób[12].

1.1. Epidemiologia w zarysie. Słowo epidemia pochodzi z języka greckiego (*epi* – nawiedzający, *demos* – ludzi) i oznacza występowanie w określonym czasie i na określonym terenie przypadków zachorowań, zachowań, a także innych zjawisk związanych ze zdrowiem w większej liczbie, niż oczekiwana. Jeśli zjawisko to dotyczy zwierząt to mówimy o epizootii (lub też pomorze i zarazie), a jeśli dotyczy roślin to o epifitii. W dzisiejszych czasach choroba nie musi być zakaźna, jako przykład można wymienić raka, czy choroby serca, i tych przypadkach mówi się o epidemii, ale nie w klasycznym (zakaźnym) rozumieniu tego słowa (choć istnieją przesłanki, że nawet współczesne choroby cywilizacyjne można traktować jako zakaźne, ale nie bezpośrednio a poprzez tak zwaną zaraźliwość społeczną i homofilię – częstsze kontaktowanie się z osobami o podobnych cechach [56]). Jeśli zakres występowania epidemii obejmuje duży obszar geograficzny (np. cały świat) to mamy do czynienia z pandemią. Przykładami pandemii są także zjawiska z ostatnich lat, takie jak ptasia grypa (2005), czy świńska grypa (2009).

Epidemie towarzyszą ludziom i środowisku od zarania dziejów w postaci endemicznej, falowej, bądź jednorazowej. Niektóre z nich spowodowały wielkie straty [26], zwłaszcza wówczas, gdy w populacji pojawiał się patogen, którego wcześniej w niej nie było. Tak było np. w przypadku dżumy – epidemii, która spustoszyła XIV-wieczną Europę. Podobnie stało się w XVI wieku w Ameryce Południowej, kiedy znaczna część populacji natywnej wymarła z powodu epidemii czarnej ospy. Współcześnie pomimo wzrostu świadomości medycznej problem się nasilił choćby ze względu na globalizację. Tylko w ostatnim stuleciu wystąpiły pandemie: grypy, np. tzw. Hiszpanka w latach 1918-19 z większą liczbą ofiar niż I wojna światowa (ostatnio szczep H1N1), tzw. świńska grypa, epidemia BSE tzw. choroba wściekłych krów, która pochłonęła setki milionów zwierząt hodowlanych. Ze względu na ogromne koszty ludzie starali się poznać przyczyny ich powstawania i opracować najlepsze metody walki z nimi.

Sama epidemiologia jest definiowana jako dział medycyny, bądź zdrowia publicznego, zajmujący się badaniem przyczyny, rozwoju i szerzenia się chorób zakaźnych, a także innych występujących masowo w zbiorowiskach ludzkich [27]. Badania epidemiologiczne mogą być klasyfikowane

jako opisowe lub analityczne. W epidemiologii opisowej demograficzne badania są wykorzystywane do określenia charakteru ludności dotkniętej chorobą, przy czym zwraca się baczniejszą uwagę na takie czynniki jak wiek, płeć, przynależność do grupy etnicznej, czy wykonywany zawód. Inne tego typu badania zajmują się obserwowaniem choroby przez kilka lat w celu określenia jej przemian i zmian w częstości występowania, uwarunkowania geograficzne również mogą być obserwowane. Badania opisowe także pomagają w identyfikacji nowych syndromów chorób lub sugerują wcześniej niezauważone związki pomiędzy czynnikami ryzyka a chorobami. Poza zapewnieniem wskazówek co do przyczyn różnych chorób, badania epidemiologiczne są wykorzystywane do planowania nowych usług w zakresie ochrony zdrowia, determinowanych częstością występowania chorób w populacji i do ogólnej oceny stanu zdrowia populacji. W większości krajów świata, władze sektora zdrowotnego zbierają dane epidemiologiczne na temat poszczególnych chorób i śmiertelności w swoich krajach. Główne pole ich badań koncentruje się na chorobach niezakaźnych. Większość wiedzy pochodzi z analiz i testów. W tym podejściu dzieli się badaną populację na dwie lub więcej grup, wybranych na podstawie podejrzewanej przyczyny (np. palenie papierosów), a następnie monitoruje się różnice pomiędzy grupami w częstości występowania choroby, śmiertelności itp. Ten rodzaj badań statystycznych może być wspomagany przez modelowanie. Matematyczne modele mogą pomóc w opisywaniu zjawiska rozprzestrzeniania się epidemii i dać odpowiedź jak z nimi walczyć.

1.2. Znaczenie badań epidemiologicznych. Przez lata pojawiało się zjawisko zwane przez demografów przemianą epidemiologiczną (ang. *epidemiological transition*). Jest to proces przejścia od chorób zakaźnych do wytworzonych przez człowieka jako przyczyny zgonu. W mniej rozwiniętych społeczeństwach zakażenia wirusowe i bakteryjne są głównym powodem śmierci. Dane dostarczone przez Organizację Narodów Zjednoczonych mówią, że w typowych populacjach z dużym odsetkiem młodych ludzi i dość dużym współczynnikiem śmiertelności około 35% zgonów jest spowodowanych chorobami zakaźnymi i układu oddechowego, a 25% chorobami układu krążenia i nowotworami. Z kolei w typowej populacji z dużym odsetkiem starych ludzi i stosunkowo niskim współczynnikiem śmiertelności tylko 5% zgonów wiąże się z chorobami zakaźnymi i układu oddechowego, a aż 80% z chorobami układu krążenia i nowotworami. Na przestrzeni wieków wyróżnia się sekwencję trzech typów śmiertelności [41]: wiek plag (duże wahania w cyklach głodu i epidemii), wiek gasnącej epidemii (znacznie bardziej systematyczne śmierci i mniej wahań) oraz wiek chorób powodowanych czynnikami ludzkimi (stabilny poziom zgonów). W krajach rozwijających się ciągle zdarzają się epidemie takich chorób jak cholera (jak w Haiti po kataklizmie z 2010), która jest przyczyną wielu zgonów, szczególnie, że zwykle w tych krajach leczenie nie jest ogólnodostępne. Na pierwszy rzut oka wydaje się, że w ostatniej fazie epidemii się nie powinny już pojawić. Niestety starzy ludzie w nowoczesnych społeczeństwach (Polska się takim staje) są bardziej podatni na choroby zakaźne. Często żyją w zatłoczonych miastach, a typowo starcze choroby zaczynają współistnieć w synergii z chorobami zakaźnymi. Równolegle pojawiły się nowe mutacje bakterii i wirusów, które są odporne na leki, co spowodowało powrót dawno zapomnianych, bądź napływ nowych chorób do Polski. Na przykład wirus Ebola został odkryty w latach siedemdziesiątych XX wieku (niedawno wybuchła epidemia w krajach zachodniej Afryki w roku 2014), wirus ludzkiego upośledzenia odporności (HIV) i Hepatitis C (odpowiedzialny za wirusowe upośledzenie wątroby) w latach osiemdziesiątych.

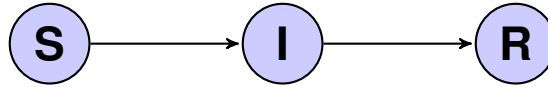
Tradycyjne metody, które używają epidemiolodzy bazują na XIX-wiecznej teorii epidemiologicznej wykładanej na uniwersytetach medycznych. Zgodnie z klasycznym trójkątem epidemiologicznym, choroba zakaźna może się rozprzestrzeniać tylko w obecności źródła, podatnych jednostek i odpowiedniego środowiska. Na elementy trójkąta (osobno lub razem) kierowane są działania prewencyjne oraz interwencyjne. Zazwyczaj najważniejszym etapem działania epidemiologicznego jest identyfikacją czynnika chorobotwórczego. Całą trudność stanowi ustalenie źródła na podstawie posiadanych danych. Dawniej praca epidemiologa była podobna do detektywistycznej. Przykładem jest spektakularne odkrycie przez dziewiętnastowiecznego londyńskiego burmistrza źródła cholery na podstawie porównania dwóch baz danych. Znaleziona została wtedy korelacja między liczbą zachorowań a przedsiębiorstwami wodociągowymi, które dostarczały wodę do poszczególnych dzielnic. Po badaniach sanepidowych okazało się, że jedna z tych firm pobierała wodę ze studni głębinowej zainfekowanej pałeczkami cholery.

Do głównych metod kontroli epidemii należy przeprowadzanie szczepień ochronnych (różne możliwe strategie ich przeprowadzenia) i wykorzystanie terapii (antybiotyki w stosunku do bakterii, czy odpowiednio leki przeciwwirusowe). Ponadto, należy wspomnieć o nabywaniu odporności zarówno przez bakterie (na szczepionki i leki) oraz wirusy (szczepionki). Najstarszą metodą walki z epidemiami (opisaną już w Starym Testamencie) jest izolowanie osób chorych, które polega na eliminacji jak największej liczby kontaktów interpersonalnych, jakie tworzy osoba chora w społeczeństwie.

Modele w przeciwieństwie do tradycyjnej epidemiologii pozwalają na wykorzystaniu wszystkich elementów trójkąta epidemiologicznego, zwłaszcza łańcucha zakażeń (najtrudniejszego do analizy ręcznej). W tym wypadku kluczowa jest wiedza o tym, kto kogo zaraził. Celem raportowania nowo-wykrytych infekcji jest odtworzenie łańcucha kontaktów – ma to bardzo duże znaczenie w przypadku nie – endemicznych chorób. Znając historię transmisji zarażeń, służby epidemiologiczne mają szansę znaleźć miejsca, obszary, ludzi lub inne istoty żywe – rezerwuary patogenu. Nie jest to zadanie łatwe i do tej pory realizowane tylko na małą skalę. Techniki komputerowe pozwoliły na automatyzację w procesie zbierania i analizy informacji. Jednak cały czas braki danych stanowią problem w procesach decyzyjnych, choć właśnie komputerowe modelowanie rozprzestrzeniania się epidemii pozwala na monitorowanie przebiegu jej rozwoju w danej populacji, co wciąż stanowi bardzo przydatne narzędzie dla służb medycznych i centrów zarządzania kryzysowego. Obliczenia numeryczne pozwalają m.in. określić w przybliżeniu liczbę nowych zachorowań w jednostce czasu, zasięg epidemii itp. Pozwala to na oszacowanie środków medycznych potrzebnych na szczególnych etapach do walki z epidemiami, a także opracowanie i wybór odpowiedniego scenariusza walki z epidemią.

1.3. Modelowanie deterministyczne. Epidemiologiczne modele, które traktują o transmisji z człowieka na człowieka, od lat 20-tych XX-go opisywane są równaniami różniczkowymi [38]. Jednak w nowszych modelach pojawiają się częściej modele agentowe (ang. *agent based models*). Symulacje komputerowe zaczęły grać znaczącą rolę od kiedy ilość i zróżnicowanie interakcji społecznych we współczesnym świecie skomplikowało się, a zachowanie jednostek nie jest homogeniczne. Mimo wszystko, to dzięki rozwiązaniom równań różniczkowych nauczyliśmy się „rozumieć” procesy epidemiologiczne i dlatego, z edukacyjnego punktu widzenia, warto od nich zacząć a właściwie od modelu SIR (*Susceptible, Infective, Removed*). Załóżmy, że populacja (N) jest podzielona na trzy klasy: podatni (S), którzy mogą się zarazić, zarażający (I), którzy mogą

przekazywać chorobę i usunięci (R), który przebyli chorobę i są zdrowi (z odpornością na patogen) lub zostali wyłączeni (zostali odizolowani, wypisani ze szpitala lub po prostu zmarli). Podział ten jest jednym z najprostszych, a zarazem najchętniej stosowanym modelem epidemiologicznym, zwanym modelem Kermacka-McKendricka lub SIR (ze względu na występujące subpopulacje). Schemat przejść może być reprezentowany przez:



RYSUNEK 1. Schemat najpopularniejszego modelu epidemiologicznego

Opiszmy najważniejszy etap tego procesu, czyli transmisję patogenu. Rozważmy jedną podatną osobę (S) w populacji homogenicznej (jednorodnie wymieszanej). Indywidualne kontakty z innymi członkami społeczeństwa oznaczmy C (z jednostką czas^{-1}) i proporcją I/N kontaktów z zarażonymi. Jeśli szansa przeniesienia zakażenia na jeden kontakt jest β , wtedy tempo przenoszenia patogenu na podatnych (S) jest $\beta CI/N$, a tempo stawania się przez nich zarażającymi (I) jest $\beta CSI/N$. Częstość C może być funkcją gęstości zaludnienia, co odzwierciedla fakt, że zakładamy jednorodne cechy wszystkich jednostek w subpopulacji. Można wyobrazić sobie sytuację, w których C mogłoby być proporcjonalne do N lub C może być po prostu stałą. Wyrażenia takie jak βSI i $\beta SI/N$ często pojawiają się w literaturze. Żeby zmniejszyć liczbę parametrów zapiszmy: $r = \beta C/N$. Pełny system z uwzględnieniem pozostałych procesów może zostać zapisany w postaci układu równań różniczkowych:

$$(1.1) \quad \frac{dS}{dt} = -rSI, \quad \frac{dI}{dt} = rSI - aI, \quad \frac{dR}{dt} = aI$$

Dobór dodatnich parametrów modelu r, a oraz nieujemnych warunków początkowych $S(0), I(0), R(0)$ przy zachowawczości układu: $N = S(t) + I(t) + R(t)$ powoduje, że czasami mamy do czynienia z epidemią, a czasami ona nie wybucha [38]. Dla warunku początkowego na S takiego, że $S(0) < a/r$, wtedy $dI/dt < 0$ i w każdym momencie $I(t) < I(0)$ oraz I zmierza do 0 z t dążącym do nieskończoności. Z drugiej strony, jeśli $S(0) > a/r$, wtedy $I(t)$ wzrasta i epidemia wybucha. Zagadnienie jest dobrze postawione epidemiologicznie (odzwierciedla rzeczywiste trajektorie przebiegu epidemii) oraz matematycznie (posiada jednoznaczne i globalnie stabilne rozwiązania dla $S(0) > a/r$ oraz $S(0) \leq a/r$), po odrzuceniu obszarów нефизycznych rozwiązań z ujemnymi wielkościami populacji. Mamy tu do czynienia z pewnym progiem epidemiologicznym: $R_0 = \frac{rS(0)}{a}$, czyli stopą reprodukcji epidemii (R_0 może być łatwo mylone z warunkiem początkowym na R , czyli $R(0)$ zazwyczaj równym 0) – parametrem wykorzystywanym w codziennej pracy epidemiologa. Ta stopa jest kluczowa w kontroli epidemiologicznej, np. w szczepieniu populacji. Akcja jest potrzebna dla $R_0 > 1$, ponieważ poniżej tej wartości epidemia naturalnie wygasa. $R_0 = 1$ oznacza chorobę endemiczną – ciągle występującą w populacji. Właśnie określenie wartości R_0 jest standardowym zadaniem epidemiologa. Znając tę wartość rysują się różne ścieżki zatrzymania epidemii. W obecnych czasach nie tylko zdrowie społeczeństwa jest ważne, ale również koszt, jaki musi zostać poniesiony przez służbę zdrowia. Przykładem ekonomicznego zastosowania różniczkowego modelu SIR jest ustalenie procentowego pokrycia społeczeństwa szczepieniami. Wystarczy w modelu wyznaczyć minimalną część populacji szczepionej, dla jakiej poprzez szczepienia osobnicy uzyskają odporność przez co $R_0 < 1$ jest spełnione z odpowiednim zapasem. Nie trzeba więc kupować

szczepionek dla wszystkich, tylko dla tej zoptymalizowanej subpopulacji, ponieważ ze szczepieniami związane są koszty (finansowe i medyczne – skutki uboczne). Na podstawie powyższego rozumowania pokazaliśmy, że równania różniczkowe cały czas dają nam wiele informacji i lepiej pozwalają zrozumieć zjawisko, ale w przypadku ogromnej ilości wiedzy, jaką posiadamy o społeczeństwie, nie dają się już tak łatwo stosować. Największym mankamentem jest potrzeba budowy kolejnego równania dla każdej wydzielonej podgrupy i tak w nieskończoność.

Poza rozszerzaniem układu o dodatkowe podkategorie populacyjne (np. wystawieni na działanie patogenu – E – ang. *exposed*), dodaje się różnego rodzaju impulsy, opóźnienia w celu bardziej realistycznego odzwierciedlenia rzeczywistych procesów. W związku z często bardzo złożonymi, nieliniowymi postaciami funkcji składających się na takie równania dla rzeczywistych problemów, nie daje się opracować rozwiązania analitycznego (możliwe jest to często tylko dla asymptoty, bądź ustalania ograniczeń na wartości rozwiązania). Dlatego też stosuje się metody numeryczne, w tym (zdecydowanie częściej w praktyce epidemiologicznej) rozwiązania różnicowe (szczególny przypadek numerycznej procedury uzyskiwania trajektorii czasowej). Koncepcja równań różnicowych pozwala epidemiologom na budowanie intuicyjnych schematów z wykorzystaniem teorii systemów, co zostało bardzo szybko wykorzystane przez instytucje zdrowia publicznego krajów rozwiniętych, ponieważ poza umiejętnościami myślenia analitycznego, nie wymaga znajomości zaawansowanej matematyki (zamiast formułowania równań buduje się układ z dostępnych w oprogramowaniu komputerowym „klocków”). Ponadto epidemiolodzy mogą korzystać z gotowych rozwiązań [6] w postaci dedykowanego im oprogramowania (np. Vensim).

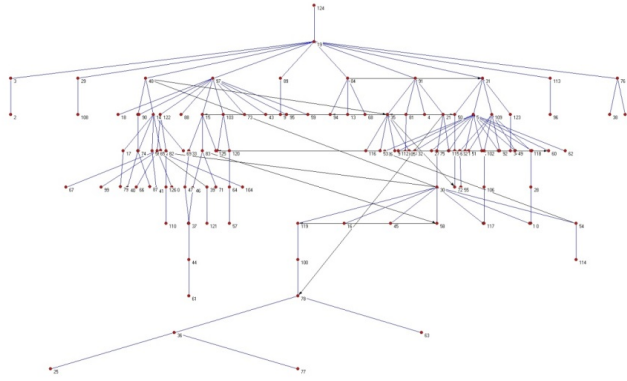
Innym przykładem zastosowań równań różniczkowych (dokładnie cząstkowych) jest geograficzne rozprzestrzenianie się chorób. Po uwzględnieniu przestrzennej składowej np. gęstości populacji modele typu SIR opisują nie tylko czasową ewolucję epidemii, ale również przenoszenie się choroby na nowe obszary. Przykładowo odpowiednio modyfikując równanie na zarażających – I – (1.1) o wyrażenie dyfuzji (gdzie Δ to laplasjan, a D jest współczynnikiem dyfuzji) otrzymamy:

$$\frac{\partial I}{\partial t} = D\Delta I + rSI - aI$$

I tak dynamika rozprzestrzeniania się choroby w przestrzeni geograficznej (dyfuzji) została wykorzystana do zmapowania epidemii dżumy, która od pojawienia się w portach Morza Śródziemnego na początku XIV w. trafiła do Polski 5 lat później, żeby zawędrować dalej na północ i wygasnąć [22]. Modelowanie dyfuzyjne za pomocą cząstkowych równań różniczkowych ma zastosowanie obecnie w tak zwanej epidemiologii geograficznej.

1.4. Modelowanie stochastyczne. Podejściem konkurencyjnym do modelowania deterministycznego epidemii jest wykorzystanie metod probabilistycznych. W kwestii opisu procesu zmiana następuje w znaczeniu parametrów modelu, ponieważ zamiast stóp (ang. *rates*) mamy do czynienia z prawdopodobieństwami. W związku z tym np. stopa zarażenia (przepływ z kategorii S do I) jest reprezentowana czystym prawdopodobieństwem. W modelu stochastycznym można posługiwać się koncepcją procesu gałęziowego [23].

W modelu stochastycznym R_0 , nie rozgranicza już w sposób definitywny wybuchu, bądź nie epidemii. W tym ujęciu dla $R_0 < 1$ możliwy już jest start epidemii, czego nie obserwujemy w modelu deterministycznym. Przykładem markowskiego modelu stochastycznego typu SIR jest proces gałęziowy opisany prawdopodobieństwami przejścia dla dyskretnej liczby zarażających



RYSUNEK 2. Gałęziowy proces transmisji patogenu od źródła infekcji (góra) aż do wygaśnięcia epidemii (dół). Poszczególne poziomy oznaczają pokolenia epidemiczne (od 0 na górze do 12 na dole).

$(I(t) = i \rightarrow I(t + \Delta t) = j)$, przy utrzymaniu notacji z (1.1):

$$p_{\Delta t}(i \rightarrow j) = \begin{cases} ri(N-i)\Delta t, & j = i + 1 \\ ai\Delta t, & j = i - 1 \\ 1 - [ri(N-i) + ai]\Delta t, & j = i \\ 0 & \text{pozostałe przejścia} \end{cases}$$

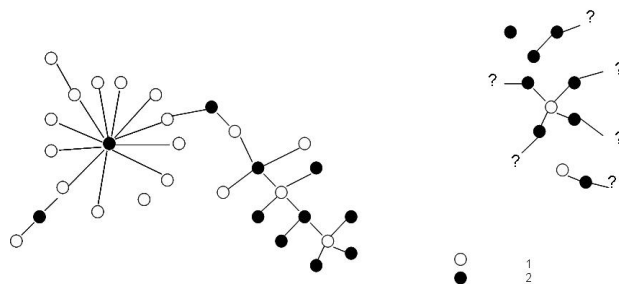
Poza procesami gałęziowymi stosuje się bardzo często automaty komórkowe (siatka komórek ze stanami oraz regułami przejść) w stochastycznym modelowaniu epidemiologicznym. Głównym celem tych badań jest analiza statystyczna modeli typu SIR (gdzie stan komórki odpowiada kategorii medycznej), gdzie epidemia rozprzestrzenia się poprzez sąsiadów zarażonych komórek zgodnie z ustalonymi probabilistycznymi regułami przejść. Poza standardowymi modelami na siatce (najwięcej zastosowań w epidemiologii roślin, gdzie układ grządek często przypomina taką właśnie strukturę) stosuje się często różnego rodzaju skróty odpowiadające wektorom zarażenia.

W związku z często bardzo skomplikowanymi procedurami statystycznymi związanymi np. z dopasowywaniem parametrów, epidemiolodzy korzystają z gotowych rozwiązań dostępnych w postaci aplikacji wspierających jak pakietów Epi w środowisku R.

1.5. Modelowaniu przy wykorzystaniu sieci społecznych (rzeczywistych i przypadkowych).

Rozwój technik komputerowych ułatwiających gromadzenie i analizowanie dużych ilości danych, umożliwił dokładne zbadanie struktury sieci rzeczywistych kontaktów[18] oraz procesów epidemiologicznych występujących na nich[19]. Ponieważ główną drogą rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych są kontakty interpersonalne, struktura sieci tych kontaktów (rys. 3) ma istotny wpływ na dynamikę oraz rezultaty epidemii.

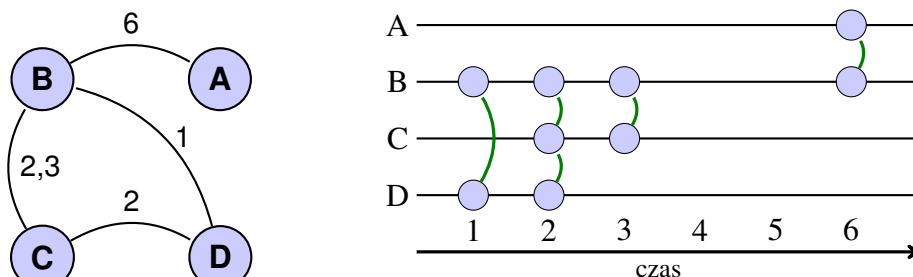
Cechą charakterystyczną większości sieci kontaktów jest potęgowa postać dystrybucji prawdopodobieństwa ilości sąsiadów i relatywnie duża liczba węzłów posiadających wiele połączeń [49]. Obecność takich węzłów istotnie wpływa na dynamikę procesu propagacji wzbudzeń w sieci, gdyż łączą one bardzo dużą liczbę innych węzłów, często znajdujących się przestrzennie daleko od siebie (w epidemiologii są to tzw. superspreaders). Inną cechą charakterystyczną sieci rzeczywistych



RYSUNEK 3. Modelowe kontakty w przypadku 2 subgrup (np. mężczyźni i kobiety). Znając topologię sieci można wnioskować o progu epidemicznym, szybkości rozprzestrzenienia się epidemii. Położenie jednostek w sieci pomaga również w ocenie ryzyka zarażenia.

jest wysoka wartość współczynnika klasteryzacji – można wyróżnić grupy węzłów (klastry), pomiędzy którymi występuje duża liczba połączeń. Tak więc sieci rzeczywiste symuluje się często za pomocą sieci przypadkowych spełniających założenia sieci „małego świata” oraz sieci bezskalowych [53]. Oddziaływania interpersonalne pomiędzy jednostkami należącymi do tej samej grupy są silniejsze niż oddziaływania pomiędzy jednostkami z różnych grup społecznych. Osoby należące do małych społeczności spędzają ze sobą więcej czasu i średnia intensywność kontaktów pomiędzy nimi jest większa. Z punktu widzenia rozprzestrzeniania się infekcji to właśnie kontakty w ramach najmniejszych grup są najbardziej efektywne jako drogi przenoszenia patogenu. Jednakże, nie można pominąć przypadkowych kontaktów pomiędzy osobami (np. w wyniku przemieszcza się z miejsca na miejsce – wektory). Niestety żaden układ (nawet szpitale) nie jest zupełnie oddzielony od świata zewnętrznego [14] z tego względu istnieje niezerowe prawdopodobieństwo transmisji patogenu spoza badanej sieci. W celu rozróżnienia efektywności interakcji pomiędzy jednostkami znajdującymi się na różnych poziomach hierarchii, wprowadzone są różne prawdopodobieństwa zainfekowania podatnej jednostki. Najczęściej najwyższy (najniższy) poziom interakcji interpersonalnych stanowią przypadkowe kontakty pomiędzy dowolnymi dwoma jednostkami należącymi do populacji generalnej. Ciekawe obserwacje zostały poczynione w badaniu procesu jednoczesnego rozprzestrzeniania się dwóch różnych infekcji. W wyniku przebycia choroby ludzie nabywają czasami odporności krzyżowej na patogenu podobnego typu oraz zazwyczaj tylko jeden typ dominuje w danym momencie. W przypadku konkurencji między patogenami, proces rozprzestrzeniania się epidemii może być traktowany jako proces rozprzestrzeniania się wzbudzeń w układzie, co jest potwierdzone przez powstawanie zjawisk, charakterystycznych dla ośrodków aktywnych [15]. Okazuje się, że w takim układzie dla pewnego zakresu parametrów kontrolnych obecność jednostek chorych na pierwszą chorobę uniemożliwia rozprzestrzenianie się drugiej choroby.

Charakterystyka kontaktów w postaci czasowej (większość dotychczasowych analiz wykorzystywała sieci statyczne) i sieciowej struktury (kiedy i z kim) ma wpływ na rozprzestrzenianie się patogenów. Odtworzenie dynamicznej (rys. 4), czasowej siatki kontaktów jest podstawą do dalszej analizy [21].



RYSUNEK 4. Model dynamicznej sieci kontaktów (z uwzględnieniem momentu kiedy kontakt nastąpił oraz jak długo trwał)

W ramach zaimplementowanej sieci kontaktów (czy to rzeczywistej, czy złożonej-przypadkowej) uruchamia się modele zwane agentowymi bądź indywidualnymi, ponieważ atrybuty są zdeterminowane jednostkowo oraz czasami nawet przestrzennie. Dzięki rozwiązaniom inżynierskim typu GIS (ang. *Geographic Information Systems*), można lokować jednostki (ludzi, miasta itp.) na rzeczywistych mapach [50] i modelować transmisję patogenów z uwzględnieniem topologii (np. przeszkód naturalnych w postaci gór).

2. MODELE DLA POLSKI

Zaprezentujemy teraz wybór modeli epidemiologicznych, które w swojej naturze są dedykowane Polsce (parametry dostosowane na podstawie danych o polskim społeczeństwie oraz problem badawczy dotyczący polskiej epidemiologii). Pierwszy taki model powstał już w XVIII w. (jako pierwszy na świecie). Współczesnych prac niestety jest niewiele, bo w związku z wyborem polskiej orientacji tych artykułów, wiele ważnych teoretycznych aspektów rozwijanych w Polsce nie zostanie tu omówionych jak wkład grup wokół Urszuli Foryś (UW) [45], Ewy Gudowskiej-Nowak[40], Bartłomieja Dybca [10] i Andrzeja Kleczkowskiego, czy Wojciecha Ganczarka [11] (UJ), czy Roberta Kosińskiego (PW) [13]. Jednorazowe prace z tej dziedziny poczyniło znacznie więcej polskich naukowców jak Przemysław Kazienko [43] (PWr) oraz Jarosław Jankowski (ZUT w Szczecinie) [25] – w kontekście rozprzestrzeniania się wirusów komputerowych i wirali marketingowych, czy Magdalena Rosińska [37] – jako przedstawiciel nauk medycznych (NIZP-PZH w Warszawie).

2.1. Model Bernoulli’ego – pierwszy opis epidemii. Znany szwajcarski matematyk, Bernoulli, był pierwszą osobą, która wyraziła odsetek osób podatnych na zakażenie endemiczne pod względem siły zakażenia i długości życia i w tym celu przyjął dane opisujące epidemię czarnej ospy we Wrocławiu [2]. W Polsce ospa pojawiła się po raz ostatni również we Wrocławiu w 1963 roku, ale została zatrzymana m.in. przez działania rządu i epidemiologów. Bernoulli oparł się w swojej pracy na Edmundzie Halley’u – znanym brytyjskim astronomie [20]. W XVII wieku angielskie *Breslaw* oznaczało *Breslau* – niemiecką nazwę Wrocławia. „Tabele List Śmiertelności miasta *Breslaw*” [20] zostały mu przekazane przez pana Justell’a, gdzie wiek i płeć każdego zmarłego w danym miesiącu zostały zapisane i porównane z liczbą urodzin z pięciu lat (od 1687 do 1691) i które zostały zrobione z zachowaniem wszystkich wymagań dokładności i szczerości. Głównym celem Bernoulli’ego było policzenie skorygowanej tabeli życia, jeśli wyeliminujemy ospę jako przyczynę śmierci.

Aby opisać ten model Bernoulli zdefiniował:

- obecny wiek, wyrażony w latach – x
- liczba osób, które przeżyły w danym wieku – ξ
- liczba osób, które nie miały ospy w danym wieku – s
- wielkość populacji, na którą przypada jedno zarażenie w danym roku – n
- liczba zachorowań, na którą przypada jeden zgon – m

W oparciu o wyżej przedstawione zmienne Bernoulli zaproponował rozumowanie, na podstawie którego przy użyciu zapisu różniczkowego można przedstawić następujące równanie opisujące zmianę liczby osób, które nie uległy zarażeniu [3]:

$$(2.1) \quad -ds = \frac{sdx}{n} - \frac{s d\xi}{\xi} - \frac{ssdx}{mn\xi}$$

gdzie ξ i s są funkcjami wieku.

Stosując podstawienie $q = \frac{\xi}{s}$, równanie (2.1) upraszcza się do:

$$\frac{dq}{dx} = \frac{q}{n} - \frac{1}{mn}$$

Segregując odpowiednio zmienne otrzymamy:

$$dx = \frac{mndq}{mq - 1}$$

czego wyciągniętą postacią jest: $n \ln(mq - 1) = x + C$.

Ostatecznie wracając do pierwotnych zmiennych, wstawiając warunki początkowe jako $x = 0$ i $s = \xi$ otrzymujemy:

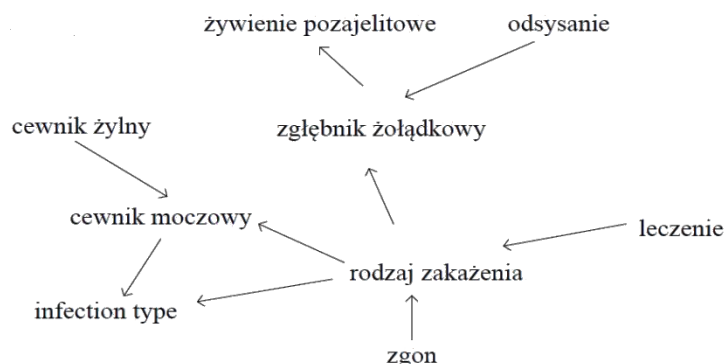
$$s = \frac{m}{(m-1) \exp\left(\frac{x}{n}\right) + 1} \xi$$

przy czym Bernoulli oparł swoje rozważania heurystycznie na $n = 8$ i $m = 8$.

Na podstawie swoich rozważań Bernoulli skonstruował tabelę opisującą zmiany populacji we Wrocławiu i otrzymał średnią długość życia w stanie naturalnym jako 26 lat i 7 miesięcy, a dla stanu bez ospy 29 lat i 9 miesięcy. Parametry wprowadzone przez Bernoulli'ego są stosowanych do dziś: siła zakażenia $1/n$ (roczna zapadalność na osobę), w przypadku zgonu $1/m$ (śmiertelność).

2.2. System Informatyczny Redukcji Szpitalnych Zakażeń (SIRS-Z). Ze względu na zamkniętą sieć kontaktów międzyludzkich oraz występowaniem patogenów (HAI, czyli szpitalne zakażenia ang. *Healthcare-associated infections*) specyficznych tylko dla tego typu miejsc, modelowanie zakażeń szpitalnych daje potencjalnie możliwości niedostępne przy chorobach dotyczących ogółu społeczeństwa. Autorzy tego artykułu są w trakcie przygotowanie projektu, którego celem jest zmniejszenie liczby zakażeń szpitalnych do których dochodzi w polskich szpitalach poprzez stworzenie bezpłatnej aplikacji desktopowej (na licencji wolnej i otwartej) wspierającej pracę epidemiologa szpitalnego w obszarze zakażeń szpitalnych (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i pasożytniczych). Docelowym przeznaczeniem modelu jest odtworzenie najbardziej prawdopodobnych ścieżek zakażeń HAI oraz klasyfikacja jednostek do różnych grup ryzyka. Realizacja projektu wpłynie na poprawę jakości życia polskiego społeczeństwa poprzez usprawnienie opieki szpitalnej. Problem jest powszechny, bo np. w roku 2012 liczba pacjentów szpitali wyniosła 7.9 mln według GUS z czego 5 – 10% uległo zakażeniu szpitalnemu. Dotychczasowa sprawozdawczość podmiotów medycznych w dziedzinie zakażeń szpitalnych była bardzo wybiórcza. Nawet

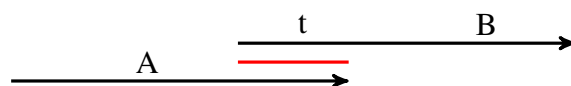
jeśli są rejestrowane, często są ukrywane (80% szpitali nie przyznało się do ani jednego takiego zdarzenia w roku 2011). Korzystając z opracowań dostępnych raportów szpitalnych została wygenerowana mapa wiedzy dotycząca ryzyka tych zakażeń.



RYSUNEK 5. Sieć wiedzy Bayesa wygenerowana dla projekcji [czynniki ryzyka występowania zakażenia] – [typy zakażeń związanych]. Źródło [57]

Ze względu na drogę wykorzystuje się w badaniu najważniejsze sieci kontaktów społecznych: pacjent – pacjent; pacjent – personel; pacjent – personel – pacjent, personel – pacjent; oraz dodatkowo w postaci pola zewnętrznego uwzględnimy środowisko – pacjent. Wszystkie patogeny przenoszone tymi ścieżkami kontaktu mogą być badane proponowanym oprogramowaniem, choć model testowany był pierwotnie na szpitalnych szczepach odpornych na antybiotyki szczepach bakterii MRSA (multi – odporny gronkowiec złocisty).

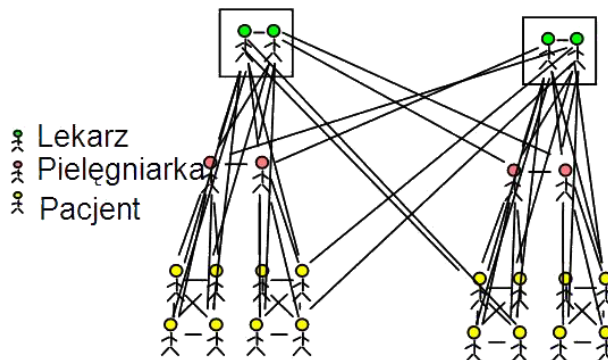
Największym problemem w budowaniu modeli w zakresie zdrowia publicznego jest brak indywidualnych informacji na poziomie pacjentów. Leczenie szpitalne jest kwestią indywidualną i w związku z tym bardzo trudno o dostęp i administrację danych, w tym wypadku szczególnie wrażliwych. Wiedza o kontaktach społecznych i liczbie zarażeń może pochodzić ze źródeł administracyjnych, co akurat w miarę precyzyjnie jest rejestrowane. Natężenie kontaktów międzyludzkich (waga połączenia) w środowisku szpitalnym jest mierzone czasem takiego kontaktu (przebywanie w tej samej jednostce szpitalnej określoną ilość czasu) i jest podstawą do modelowania (rys. 6).



RYSUNEK 6. Modelowe kontakty wewnątrzszpitalne: czas przebywania wspólnego w tej samej sali (klinice) jako miara siły kontaktu

Do modelowania zakażeń szpitalnych wykorzystujemy rejestr przyjęć i wypisów poszczególnych pacjentów zawierających dokładne miejsce pobytu (sala) wraz z bazą rejestrowanych przypadków testów na posiadanie interesującego nas patogenu. Istnienie kontaktu między jednostkami daje możliwość przekazania patogenu, ale tego nie gwarantuje. W celu określenia warunków zarażenia należy zbudować mechanizm transmisji. W przypadku HAI dokładne rejestry dotyczące kontaktów między pacjentami (wyznaczonymi na podstawie przebywania w tej samej sali) są podstawowym źródłem dla funkcjonowania naszego algorytmu. Kontakty z personelem (patrz rys. 7),

będą stanowić uzupełnienie, ponieważ wiemy iż pracownicy szpitali ze względów prywatnych nie są skłonni na rejestrację w systemie. W zależności od możliwości uzyskania tych danych przez epidemiologa ta informacja może zostać wprowadzona. Aby uzupełnić pośrednią rolę kadry (w przypadku braku twardych danych) dodaliśmy „wirtualne” kontakty na wyższym poziomie sąsiedztwa, czyli na poziomie klinik – w których zatrudniona jest kadra.



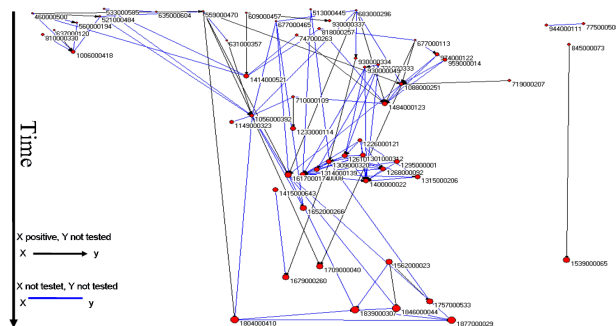
RYSUNEK 7. Modelowe kontakty wewnątrzszpitalne wskazujące na potencjalne ścieżki zarażeń między pacjentami oraz personelem. Źródło: [31]

Do modelowania zakażeń szpitalnych została zaimplementowana statystyczna technika numeryczna MCqMC (ang. *Monte Carlo quasi – Markov Chain*) dzięki której możemy symulować sztucznie epidemie na empirycznym zbiorze danych. Jest to model typu SI (ang. *Susceptible – Infective*), ponieważ większość typów zakażeń szpitalnych jest odporna na leczenie i nosicielem patogenu pozostaje się do końca życia (prostsza wersja modelu SIR). Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu (S) do (I) jest dla agenta (reprezentującego pacjenta) i w chwili t opisywane jest funkcją:

$$p_i(t) = 1 - \exp\left(-\sum \sqrt{P_t(i, j)s} - \sqrt{Q_t(i, j)k} - \sqrt{P'_t(i, j)m}\right)$$

gdzie $\mathbf{P}$ jest macierzą kontaktów między zarażającymi na poziomie sal, $\mathbf{Q}$ na poziomie klinik a $\mathbf{P}'$ uwzględnia wszystkich potencjalnych pacjentów, a s, k, m są parametrami skalowania intensywności kontaktów na poszczególnych poziomach sąsiedztwa.

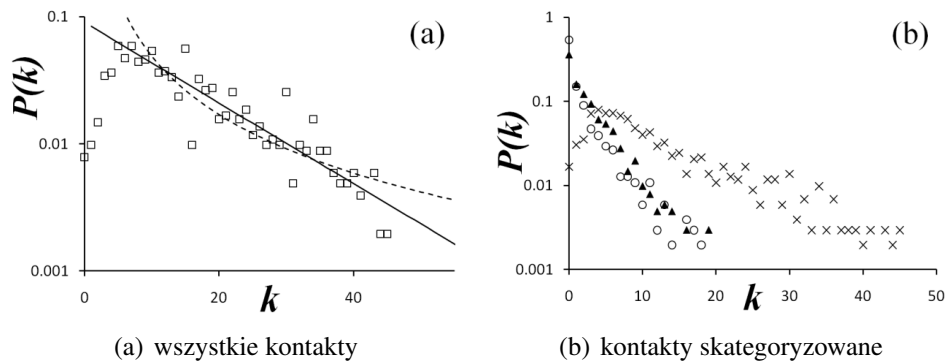
Wynikiem takiej symulacji są nie tylko wirtualne epidemie, ale również ścieżki zakażeń (z wielu realizacji należy wybrać najczęściej powtarzające się patrz – rys. 8). Algorytm wymaga jednak



RYSUNEK 8. Przykładowe ścieżki zakażeń. Źródło: [28]

uzupełnienia o nowe estymatory parametrów (dotychczasowa metoda najmniejszych kwadratów jest zbyt naiwna). Poza głównym algorytmem działają dodatkowe – pomocnicze, takie jak dynamiczne sieci Bayesa, sieci neuronowe i automaty komórkowy oraz możliwość przewidywania zakażeń przez modele uczenia maszynowego.

2.3. Badanie sieci kontaktów: Polymod. W celu przygotowania modeli sieci społecznej można wykorzystać dane eksperymentalne zebrane w Polsce [18] w ramach projektu POLYMOD [37]. Badania ankietowe były przeprowadzone przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). W przeprowadzonych w Polsce badaniach ankietowych wzięło udział 1012 osób, które zarejestrowały dane o 16501 kontaktach. Uczestnicy badań ankietowych byli rekrutowani przez profesjonalnych ankierów, którzy odwiedzali losowo wybrane gospodarstwa domowe. Osoby do badania były dobrane w taki sposób, aby uwzględnić strukturę demograficzną Polski. Każdy z uczestników otrzymał dzienniczek w którym odnotowywał informacje na temat bezpośrednich kontaktów interpersonalnych, które miały miejsce jednego, losowo wybranego dnia. Ochotnicy biorący udział w badaniu odnotowywali takie informacje jak: całkowity czas kontaktu z daną osobą w ciągu dnia oraz częstotliwość tych kontaktów.



RYSUNEK 9. Rozkład prawdopodobieństwa opisujący liczbę kontaktów $P(k)$: (a) – $P_{ALL}(k)$ wszystkie kontakty. Wyniki mogą być dopasowane do rozkładu wykładniczego $P(k) \sim e^{-\alpha k}$ – linia ciągła; linia przerywana pokazuje najlepsze dopasowanie do rozkładu potęgowego $P(k) \sim k^{-\gamma}$; (b) – $P_{daily}(k)$ kontakty codzienne [x], $P_{rare}(k)$ kontakty sporadyczne [$\blacktriangle$], $P_{random}(k)$ kontakty przypadkowe [o]. Źródło [18]

Przeprowadzona analiza wyników powyżej opisanych badań ankietowych pokazała, że badana sieć ma trójpoziomową strukturę kontaktów interpersonalnych: (a) kontakty codzienne (z ludźmi, których spotykamy niemal każdego dnia; stanowią one 72.4% wszystkich kontaktów); (b) kontakty sporadyczne (z ludźmi, których spotykamy kilka razy w miesiącu; stanowią one 16.3% wszystkich kontaktów) oraz (c) kontakty przypadkowe (z ludźmi których spotykamy po raz pierwszy; stanowią one 11.3% wszystkich kontaktów).

Postać rozkładu prawdopodobieństwa opisującego liczbę kontaktów $P(k)$ jest przedstawiona na rys. 9(a). Początkowo wartość $P(k)$ rośnie, jednakże dla $k > 5$ widoczny jest wykładniczy spadek wartości $P(k) \sim e^{-\alpha k}$ [17]. Wartości wykładnika wynoszą odpowiednio: 0.07, 0.09, 0.28 i 0.27

TABELA 1. Wartości liczbowe rozkładów prawdopodobieństwa $P(w)$

Lp.	Waga połączenia w	Wszystkie kontakty	Kontakty codzienne	Kontakty sporadyczne	Kontakty przypadkowe
1	5/(24 x 60)	0.14	0.10	0.20	0.31
2	10/(24 x 60)	0.18	0.14	0.26	0.34
3	40/(24 x 60)	0.19	0.17	0.30	0.21
4	2.5/24	0.19	0.20	0.20	0.10
5	4/24	0.30	0.40	0.03	0.04

dla rozkładu wszystkich, codziennych, sporadycznych i przypadkowych kontaktów interpersonalnych, które miały miejsce jednego dnia. Jak pokazano na rys. 9(a) dopasowanie uzyskanych wyników do rozkładu wykładniczego (linia ciągła) jest znacznie lepsze niż dopasowanie do rozkładu potęgowego (linia przerywana).

Waga kontaktu interpersonalnego w (tzn. połączenia pomiędzy węzłami sieci) zależy od całkowitego czasu spędzonego z daną osobą w ciągu jednego dnia i została wyznaczona na podstawie empirycznych kwestionariuszy:

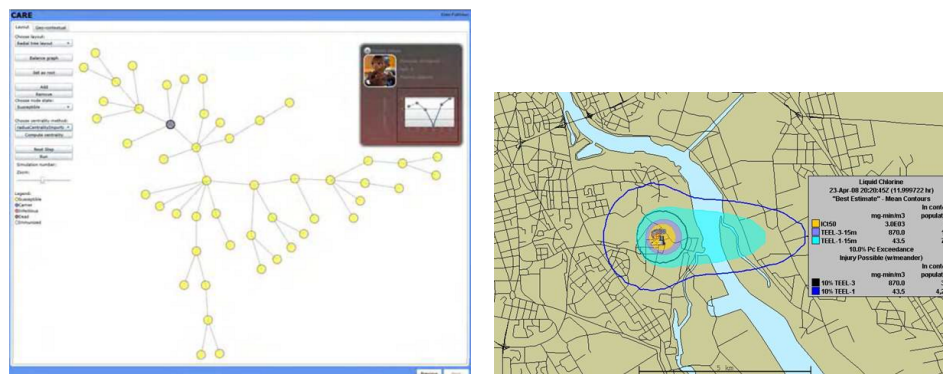
- 1: mniej niż 5 minut;
- 2: od 5 do 15 minut;
- 3: od 15 minut do 1 godziny;
- 4: od 1 do 4 godzin;
- 5: więcej niż 4 godziny.

Uzyskane wyniki pokazują, że czas trwania kontaktu jest silnie skorelowany z częstością występowania tego kontaktu (patrz tabela 1).

Zostały wyznaczone rozkłady prawdopodobieństwa opisujące wagi połączeń dla kontaktów o różnej częstości występowania w tabeli 1. Każdy element numeryczny zawiera odsetek kontaktów o określonej częstości występowania i wadze (czasie trwania), np. 14% wszystkich kontaktów trwało krócej niż 5 minut [18].

2.4. Modele zagrożeń bio-terrorystycznych. Na potrzeby bezpieczeństwa narodowego zostały opracowane proste modele i symulacje [39] rozprzestrzeniania się mocno zakaźnych patogenów (jak czarna ospa, czy wąglik) z uwzględnieniem kierowanego zainicjowania łańcucha epidemiologicznego (bioterroryzm). Ze względu na możliwy celowany charakter ataku, wierzchołki centralne sieci kontaktów społecznych są szczególnie interesujące, ponieważ pełnią one kluczowe role i stanowią swego rodzaju katalizatory epidemii. Jednym z wyników tych analiz było oszacowanie 10-krotnie większej skuteczności ataku terrorystycznego w przypadku celowania w węzły sieci. Za to efektem praktycznym są gotowe aplikacje do wspomagania zarządzania kryzysowego typu SARNA, czy CARE. W zaimplementowanej realizacji można:

- symulować epidemię na sieciach złożonych;
- wizualizować możliwe scenariusze rozprzestrzeniania się choroby (z wbudowanymi parametrami medycznymi dla potencjalnie niebezpiecznych patogenów);
- zidentyfikować tzw. super – spreaders;
- ocenić potencjalne skutki epidemii.



(a) Wizualizacja sieci

(b) Rozprzestrzenianie się chmury z patogenem

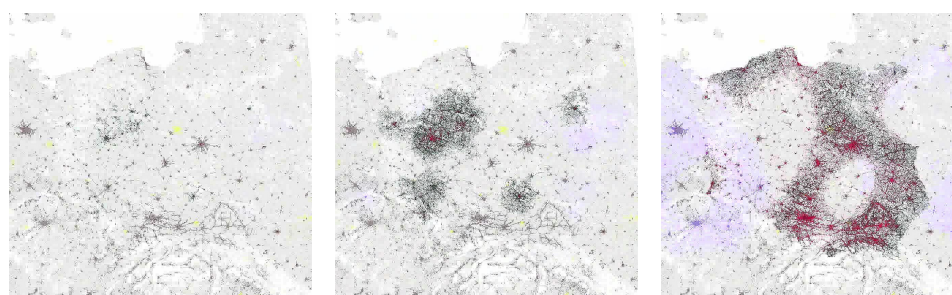
RYSUNEK 10. System wizualizacji: (a) – sieci z uwzględnieniem zachorowań; (b) – symulacja rozprzestrzeniania się skażenia w powietrzu w zależności od warunków pogodowych (b). Źródło: [39]

Duże skupiska ludzi, zwłaszcza aglomeracje jak Warszawa są szczególnie narażone na atak [7], dlatego poza modelami zarażenia w wyniku interakcji człowiek – człowiek rozważono skażenia o zasięgu terytorialnym na rzeczywistej topologii miasta, np. patogenem w postaci aerozolu.

2.5. Grypa pandemiczna – zwłaszcza przykład H1N1, tzw. Świńskiej grypy w 2009. Modele grypy pandemicznej są chlubnym wyjątkiem, gdzie wiele instytucji z całej Polski podjęło trud budowy dedykowanego modelu: CIOP – PiB [16], WAT [33], ICM UW[46, 47], AGH [44], PWr [54, 55].

W związku z tym, że kontakty między podatnymi i zainfekowanymi są nielosowe można pokusić się o symulacje dla społeczeństwa całego kraju – Polski na podstawie danych z GUS-u:

- krajowy rejestr populacji (informacje na temat struktury zatrudnienia, bądź pobierania nauki, wielkości gospodarstwa domowego, wielkości zakładów pracy itp.)
- geograficzna baza gmin.



(a) początek epidemii

(b) kumulacja epidemii

(c) koniec epidemii

RYSUNEK 11. Wizualizacja rozprzestrzeniania się grypy ze źródłem w Wielkopolsce. Źródło: [48]

Przeniesienie choroby może odbywać się przynajmniej dwa razy dziennie w domu i głównym miejscu przebywania (np. praca i szkoła). Dodatkowo uwzględnia się możliwość zarażenia poprzez wektory (transport), przy czym prawdopodobieństwa zostały oszacowane na podstawie modelu grawitacyjnego (ICM) lub na podstawie potoków (AGH). W realizacji AGH dodatkowo transmisja patogenu ma miejsce przypadkowo, a w realizacji ICM poprzez sąsiedztwo. Program sprawdza bądź symuluje potencjalne kontakty. Dodatkowe kontakty (i zakażenie) poza – domowe są zawarte w modelu poprzez: miejsce pracy/nauki, sąsiedztwo, podróż. Schemat zakażeń zależy od stopnia zachorowań. Parametry epidemiologiczne takie jak zakaźność, intensywność choroby, czy czas trwania infekcji zostały dopasowane do rozkładu statystycznego (konkretnie rozkładu Weibulla dla jednej z realizacji modelu). Przebycie choroby gwarantuje odporność w danym sezonie. Po przeprowadzeniu kalibracji odpowiedzi immunologicznej wyznaczono różne scenariusze, w których R_0 mieści się w przedziale od 1.1 do 2.1. Symulacje były prowadzone przy następujących założeniach: wybuch pandemii grypy w Polsce nastąpił w czerwcu lub we wrześniu (w różnych miejscach kraju), wartość R_0 odpowiada w przybliżeniu 1.4 w modelu głównym, ponieważ taką wartość wyznaczono w Nowej Zelandii epidemii zimowej w południowej hemisferze. Wykorzystano estymator R_0 z modelu SIR [5] w postaci:

$$(2.2) \quad R_0 = \frac{-\ln\left(\frac{S(\infty)}{S(0)}\right)}{1 - \frac{S(\infty)}{S(0)}}$$

gdzie: $S(0)$ – łączna ilość osób podatnych przed wybuchem epidemii; $S(\infty)$ – łączna ilość osób podatnych po zakończeniu epidemii.

Aby wyprowadzić powyższy estymator (2.2) należy wyznaczyć iloraz dI/dS dzieląc stronami 2 pierwsze równania (1.1):

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{a}{r}S^{-1}$$

stąd po wycalkowaniu otrzymujemy:

$$(2.3) \quad I(t) - I(0) = \int_{S(0)}^{S(t)} -1 + \frac{a}{r}S^{-1} dS = -S(t) + \frac{a}{r} \ln(S(t)) + S(0) - \frac{a}{r} \ln(S(0))$$

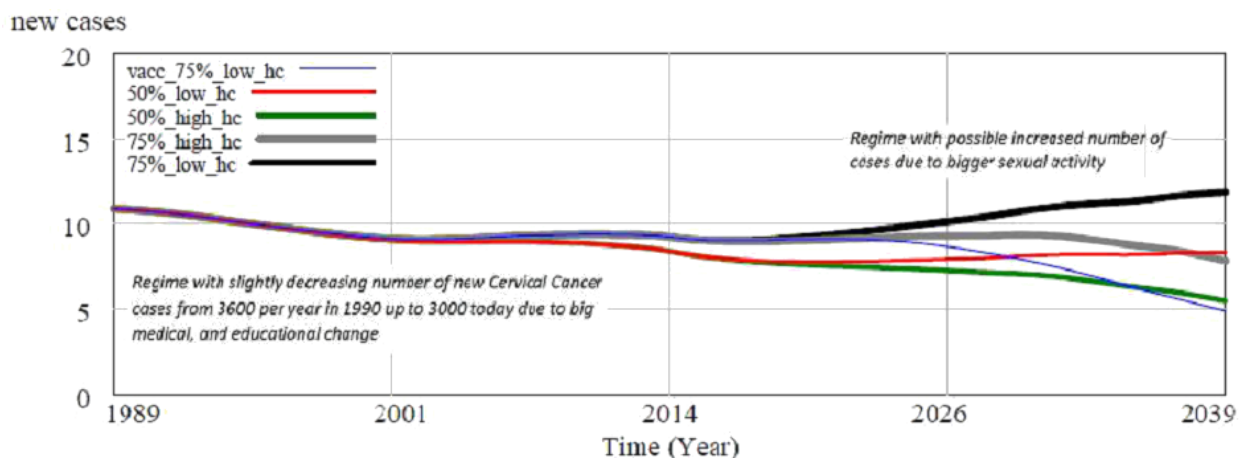
Wiedząc, że w modelu SIR $R_0 = \frac{rS(0)}{a}$, dokonujemy podstawienia R_0 do (2.3) dla czasu po wygaśnięciu epidemii, kiedy nie ma już nowych zachorowań i przy zanedbywalnie małej liczbie początkowo zarażających ($t \rightarrow \infty$ oraz $I(\infty)=0$, $I(0)=0$).

Poza reprodukcją epidemii została podjęta dodatkowo próba oszacowania kosztów epidemii (wyniki niepublikowane). Aby porównać koszty społeczne dla różnych scenariuszy, zostały wykorzystane: koszt jednego dnia nieobecności w pracy, koszt leczenia przez lekarza pierwszego kontaktu, koszt jednego dnia leczenia szpitalnego, koszt szczepionki i administracji szczepień. Np. koszt szczepionki na poziomie 100PLN od osoby został oparty na założeniu, że dla całej potencjalnej populacji szczepionych (w sumie 76 milionów dawek) koszty są podzielone pomiędzy koszt szczepionki i administracji. Model zakłada, że pracownicy opiekują się chorymi dziećmi (tak jakby rodzic był chory). Następujące zostały porównane scenariusze: brak szczepień oraz szczepienia na różnych procentowych poziomach objęcia.

Model ten był pierwszym w Polsce wykorzystującym indywidualne dane o kontaktach na poziomie całego kraju. Należy więc być ostrożnym przy interpretowaniu wyników (na podstawie

wstępnych analiz wynikało, że należy zakupić szczepionki i zaszczepić nimi 70% populacji). Jednak wiedza zdobyta na tym poziomie zaowocuje zapewne tym, że kolejne iteracje modelu staną się bardziej realistyczne.

2.6. Rozprzestrzenianie się chorób przenoszonych drogą płciową – wirus HPV. Życie seksualne Polaków, mimo dużego zainteresowania medialnego, jest cały czas słabo poznane. Z punktu widzenia epidemiologii również mało wiemy o stanie zdrowia Polaków (WHO klasyfikuje nas w dziedzinie chorób przenoszonych drogą płciową na poziomie krajów trzeciego świata). Programy profilaktyczne, czy edukacja seksualna oparte często są na nienaukowych stereotypach i nie przygotowują na nowe fale patogenów endemicznych w krajach sąsiednich. Już wstępna analiza dotycząca wirusa HPV pozwala wyciągnąć wnioski dotyczące złej profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce (wciąż promowanej przez Państwowy Zakład Higieny, który nie uwzględnia w swoich ekspertyzach zmian epidemiologiczno-demograficznych). W celu uzupełnienia tej luki powstał (i jest cały czas rozwijany) zweryfikowany, działający model rozprzestrzeniania się chorób przenoszonych drogą płciową (sexually transmitted infections: STI) dedykowany polskiej społeczności, docelowo uwzględniający najważniejsze ścieżki zakażeń (główna populacja, prostytutka oraz mężczyźni uprawiających seks z mężczyznami) dla najczęstszych patogenów (wirusy: HPV, HSV, HIV, HB(C)V; bakterie: chlamydie, rzeżączki, krętki; grzyby: drożdżaki; inne drobnoustroje: rzęśistki). Obecnie dostępna krajowa literatura badawcza, bądź edukacyjna skupia się na rozprzestrzenianiu HIV, mimo że endemiczne zarażenia (poza grupami wysokiego ryzyka) praktycznie zanikają w krajach UE, dlatego w naszych rozważaniach stawiamy nacisk na potencjalne problemy przyszłości, a nie przeszłości. W konsekwencji przemian, a w szczególności zaobserwowania w Polsce tak zwanego Drugiego Przejścia Demograficznego, permanentnie wzrasta aktywność seksualna (w kontekście liczby nowych partnerów) oraz społeczeństwo się starzeje. Dodatkowo należy pamiętać o epidemiologicznych konsekwencjach członkostwa Polski w EEA i swobodnej migracji ludzi (również tych zarażonych). Dotyczy to Polaków powracających z pobytów turystycznych, czy zarobkowych w krajach o dużo większej występowalności patogenów.



RYSUNEK 12. Liczba nowych przypadków raka szyjki macicy w Polsce dziennie w poszczególnych latach (po lewej dane historyczne po prawej wyniki symulacji dla różnych scenariuszy). Źródło: [32]

TABELA 2. Wartości liczbowe dopasowanych parametrów epidemiologicznych

	Współczynnik ekspozycji na kontakt (pe)	Prawdopodobieństwo zaraźalności na kontakt (pc)	Prawdopodobieństwo zaraźalności jeśli w ekspozycji (p)
Stop- ACTA	0.87	0.33	0.38 (std=0.28)

Wstępne badania dotyczyły zarażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV). Wirus może zakażać okolice narządów płciowych wywołując brodawki – kłykciny kończyste (głównie typy 9 i 11). Zakażenie HPV wiąże się z występowaniem raka szyjki macicy (głównie typy 16 i 18). Jego epidemiologia została najlepiej opisana i zamodelowana w ostatnich latach na całym świecie. Na podstawie wstępnych analiz wynika, że należy ponownie rozważyć obowiązkowe szczepienia, które są jedynym gwarantem zastopowania wzrostu przypadków raka w przyszłości. Na podstawie naszych analiz wnioskujemy, że jeżeli tempo wzrostu ilości nowych partnerów utrzyma się na tym samym poziomie, przy tym samym poziomie świadczeń medycznych, nastąpi ponowny wzrost zachorowań na raka w perspektywie najbliższych 20 lat. Najważniejszą techniką wykorzystywaną było testowanie różnych scenariuszy, to znaczy szczepień, programów przesiewowych, czy akcji profilaktycznych.

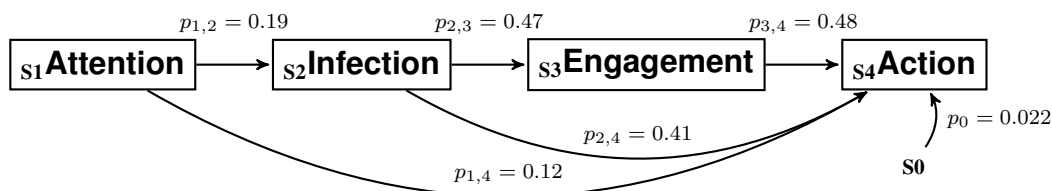
2.7. Modele różne i modele pseudo – epidemiologiczne. W zakresie m.in. chorób zakaźnych układu pokarmowego pierwsze kroki w celu budowy modelu również zostały poczynione [4] i cały czas rozwijane są metody odtwarzające skład zamodelowanej ścieżki klinicznej. Poza metodami modelowania epidemiologicznego, procesy dotyczące chorób zakaźnych analizowane są różnymi metodami informatycznymi jak sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, sieci neuronowe czy analiza semantyczna [52].



RYSUNEK 13. Modele zaraźliwości społecznej. Źródło: [30].

Poza modelami medycznymi rozprzestrzenianie się poprzez zaraźliwość stosuje się do opisu zachowań dyfuzyjnych [36] i innowacyjnych [51] społeczeństwa oraz rozprzestrzeniania się złośliwego oprogramowania [34]. W ramach przeprowadzonych prac zbadano wpływ dynamiki ludzkich zachowań na proces formowania się opinii społecznej. Podobnie jak w modelach zasięgowych (np. odnośnie bioterroryzmu) wpływ pola zewnętrznego (np. wpływ mass mediów) musi być brany pod uwagę. Przykładem badań dotyczących polskiego społeczeństwa jest analiza ruchu Stop – ACTA (*Anti – Counterfeiting Trade Agreement*, traktat podpisany przez rząd polski w październiku 2011 w celu ustalenia międzynarodowych standardów ochrony własności intelektualnych) w społeczności internetowej. W dostępnej literaturze zaproponowano schemat rozprzestrzeniania się idei oparty na modelu SEI (*Susceptible, Exposed, Infective*) [30] i otrzymano charakterystyki epidemiologiczne (patrz tabela 2) oraz na modelu adoptowanym *attention, infection, engagement, action* [24], gdzie prawdopodobieństwa przejść zostały również dopasowane (patrz rys. 14).

W obu przypadkach patogenem jest poparcie ruchu z tym że to poparcie jest podzielone na kategorie ze względu na zaangażowanie (podobnie dzieli się chorych na różne kategorie ze względu



RYSUNEK 14. Model rozprzestrzeniania się ruchu społecznego z parametrami pseudo-epidemiologicznymi. Źródło: [24]

na ich stan zdrowia i poziom zaraźliwości). Na podstawie obserwowanej zaraźliwości społecznej i rozprzestrzeniania się ruchu sprzeciwu wobec ACTA dopasowano parametry modelu pseudo – epidemiologicznego.

3. PODSUMOWANIE

Problem wsparcia obliczeniowego w epidemiologii jest istotny dla środowiska epidemiologów, bowiem jest to całkowicie odmienne od tradycyjnego analizowanie (modelowanie) rozprzestrzeniania się chorób. Jak dotąd epidemiolodzy nie współpracowali w sposób tak znaczący z matematykami i socjologami. Wyniki modelowania i stworzone analizy mogą stanowić inspirację i źródło dla podobnych inicjatyw w innych obszarach epidemiologii. Ważnym docelowym efektem będzie dostarczenie naukowo uzasadnionych narzędzi służących przewidywaniu analizowanych zdarzeń zdrowotnych w przyszłości oraz szacowaniu prawdopodobnych kosztów interwencji, a także pomoc w zakresie planowania nadzoru nad epidemiologią. Dzięki modelom polscy epidemiolodzy wiedzą, że aby zapewnić odporność zbiorową na odrę należy zaszczepić przynajmniej 90% społeczeństwa (dlatego ważny jest dialog ze społeczeństwem, choćby ze względu na destrukcyjne działania np. ruchu anty – szczepionkowego).

Celem niniejszej pracy było pokazanie kilku przykładów i kilku perspektyw matematycznego modelowania w epidemiologii w kontekście wykorzystania wyników w polskiej epidemiologii. Od Bernoulliego przez równania różniczkowe typu SIR po sieciowe modele agentowe. Te ostatnie posiadają przewagę nad równaniami różniczkowymi z powodu informacji na temat sieci społecznej [29], ludzkich nawyków i reakcji na infekcje i mogą być stosowane w testowaniu przeróżnych scenariuszy interwencyjnych [42]. Modelowanie symulacyjne jest bardzo ważne ponieważ zapewnia wgląd w dynamikę procesów społeczno – biologicznych (o której wiemy coraz więcej). Ponadto, modele te pozwalają nie tylko sprawdzać teorie, ale są bardzo inspirujące i mogą wspierać budowę nowych teorii w socjologii. Najbardziej interesującą jest możliwość badania dynamiki zbiorowego zachowania i relacji między jednostkami. Mamy do czynienia z pojawianiem się metodologii tzw. epidemiologii odwrotnej, której celem jest na podstawie danych medycznych, uzyskanie informacji o interakcjach międzyludzkich. Autorzy tego artykułu prowadzą właśnie badania dotyczące stosunków społecznych panujących w XVII-wiecznej Warszawie na podstawie bardzo dokładnego rejestru zgonów (uwzględniającego zawód i miejsce zamieszkania zmarłego) w czasie epidemii dżumy 1624-1625.

Jak każda metodologia, modelowanie ma swoje słabe strony. Wiele modeli epidemiologicznych jest słabych, bądź po prostu błędnych, co niestety bardzo ciężko zweryfikować. Np. do tej pory

trwa dyskusja [9] czy czarna śmierć niszcząca średniowieczną Europę to choroba wirusowa (dżuma krwiotoczna), czy bakteryjna (dżuma dymienicza). Warunkiem stosowalności jest znajomość parametrów epidemiologicznych danego patogenu (procesy mikrobiologiczne i medyczne). Czułość na zmianę parametrów i inne efekty chaotyczne, czy numeryczne również może mieć wpływ na wyniki, zwłaszcza że modele często mają setki parametrów. Tak samo modelowanie populacji we współczesnym świecie jest również problematyczne (zmienność społeczna, czy mobilność). Na rozprzestrzenianie się chorób ma wpływ wiele niekontrolowanych czynników jak pogodowe, których zazwyczaj nie da się ująć w modelu nie komplikując go diametralnie. Jednakże największym problemem w Polsce jest brak specjalistów i centrów badawczych w tej dziedzinie. Do budowy i analizy tak skomplikowanych modeli potrzebne są umiejętności matematyczne, programistyczne oraz wiedza socjologiczna i medyczna (rzadka kombinacja). W związku z tym matematyczne modelowanie epidemii i obliczenia symulacyjne nie są jeszcze stosowane w pracy i szkoleniu specjalistów do spraw zdrowia publicznego, czy w podejmowaniu decyzji nadzoru epidemiologicznego.

Podziękowania. Autorzy pragną wyrazić wdzięczność za dyskusje ze środowiskiem Centrum Zastosowań Matematyki, dyskusje z autorami polskich modeli epidemiologicznych J. Jankowskim, J. Porzyckim, R. Kasprzykiem, A. Zygmunt oraz za wsparcie NCBiR z programu „Innowacje Społeczne”.

LITERATURA

- [1] R. M. Anderson, R. M. May, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford: Oxford University Press, 1992.
- [2] D. Bernoulli, *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite verole*, Mem Math Phy Acad Roy Sci Paris, 1766.
- [3] D. Bernoulli, S. Blower, *An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it*, Reviews in Medical Virology, 14(5): 275–288, 2004.
- [4] J. Bertrandt, K. Lasocki, *Modelowanie i symulacja procesów oraz określenie komputerowo wspomaganých procedur w zakresie zarządzania ryzykiem bezpieczeństwa żywności i żywienia*, Warszawa : Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, 2012.
- [5] T. Britton, O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, *Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics* Princeton UP, 2013.
- [6] L. Brouwers, *MicroSim: Modeling the Swedish Population*, raport SMI, 2009.
- [7] L. Brouwers, *Microsimulation Models for Disaster Policy Making*, PhD Thesis, Stockholm University, 1995.
- [8] M. Camitz, *Computer Aided Infectious Disease Epidemiology – Bridging to Public Health*, Karolinska Institutet, Stockholm: praca doktorska, 2010.
- [9] C. Duncan, S. Scott, *Czarna śmierć epidemii w Europie od starożytności do czasów współczesnych*, Warszawa: Bellona, 2008.
- [10] B. Dybiec, A. Kleczkowski, C.A. Gilligan, *Modelling control of epidemics spreading by long-range interactions*, Journal of The Royal Society Interface, 941–950, 2009.
- [11] W. Ganczarek, *Finite size effects in epidemic spreading: the problem of overpopulated systems*, Central European Journal of Physics, 662–1673, 2013.
- [12] E. Goffman, *Charakterystyka instytucji totalnej. Socjologia: wybór tekstów*, Warszawa : Znak, 2004.
- [13] A. Grabowski, R. Kosiński, *Epidemic spreading in a hierarchical social network*, Physical review E, 031908.1-031908.7, 2004.
- [14] A. Grabowski, R. Kosiński, *Ising-based model of opinion formation in a complex network of interpersonal interactions*, Physica A, 651–664, 2006.
- [15] A. Grabowski, R. Kosiński, *Simple Model of Spreading of Two Epidemics: Phase Transition and Pattern Formation*, Acta Physica Polonica B, 37, 1561, 2006.
- [16] A. Grabowski, R. Kosiński, *Modelowanie epidemii*, Bezpieczeństwo Pracy. Nauka i praktyka, 5(452), 2009.

- [17] A. Grabowski, R. Kosiński, *Life span in online communities*, Phys. Rev. E, Tom 82, 066108. 2010.
- [18] A. Grabowski, M. Rosinska, *The relationship between human behavior and the process of epidemic spreading in a real social network*, Eur.Phys.J B 83:248, 2012.
- [19] D.G. Green, E.J. Bossomaier, *Complex systems*, Cambridge University Press, 2000.
- [20] E. Halley, *Estimate of the Degrees of the Mortality of Mankind, drawn from curious. Tables of the Births and Funerals at the City of Breslaw* Philosophical Transactions, 196, 1692/1693.
- [21] P. Holme, *Temporal networks*, Physics Reports, vol. 519:3, 2012.
- [22] E.E. Holmes, *Basic epidemiological concepts in a spatial context*, Spatial ecology: the role of space in population dynamics and interspecific interactions. Princeton University Press, Princeton: 111–136. 1997.
- [23] C. Jacob, *Branching Processes: Their Role in Epidemiology* International Journal of Environmental Research and Public Health, Vol. 7, 1186–1204, 2010.
- [24] J. Jankowski, S. Ciuberek, A. Zbieg, R. Michalski, *Studying paths of participation in viral diffusion process*, Social Informatics, 503–618, 2012.
- [25] J. Jankowski, M. Kozielski, W. Filipowski, R. Michalski, *Diffusion of viral content in multi-layered social networks*, Computational Collective Intelligence. Technologies and Applications, 30–39, 2013.
- [26] A. Jarynowski, *Zdarzenia krytyczne w przyrodzie*, raport, Wrocław : UW, 2007.
- [27] A. Jarynowski, *Human-human interaction: epidemiology w: Life time of correlation*. Wrocław:WN, 2010.
- [28] A. Jarynowski, *Contact networks and the spread of MRSA in hospitals*, plakat konferencyjny FENS, 2010.
- [29] A. Jarynowski, *Modelowanie epidemiologiczne: klasycznie i na sieciach*, SeMPowisko: publikacja pokonferencyjna, 2012
- [30] A. Jarynowski, J. Jankowski, A. Zbieg, *Viral spread with or without emotions in online community* arXiv:1302.3086, 2013.
- [31] A. Jarynowski, *Modelowanie epidemiologiczne przy wykorzystaniu analizy tymczasowych sieci społecznych*, w: Postępy inżynierii biomedycznej. Rzeszów : Inprona, 2013.
- [32] A. Jarynowski, A. Serafimovic, *Studying Possible Outcomes in a Model of Sexually Transmitted Virus (HPV) Causing Cervical Cancer for Poland*, Advances in Intelligent Systems and Computing, Tomy 129–141, 229, 2014
- [33] R. Kasprzyk, A. Najgebauer, D. Pierzchała, *Creative Application to Remedy Epidemics*, Risk Analysis VII and Brownfields V, 545–562, 2010.
- [34] R. Kasprzyk, *Symulator rozprzestrzeniania się złośliwego oprogramowania w sieciach komputerowych*, Symulacja w Badaniach i Rozwoju, 139–150, 2010.
- [35] J. Kwapień, S. Drożdż, *Physical approach to complex systems*, Physics Reports, vol. 515, 115–226, 2012.
- [36] J. Leskovec, L.A. Adamic, B.A. Huberman, *The dynamics of viral marketing*, ACM Trans. Web, May, 2007.
- [37] J. Massona, M. Rosińska, i in. *Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases*, Plos Medicine Vol. 5 No. 3, 2008.
- [38] J. Murray, *Mathematical Biology. I. An Introduction (chapter 10: Dynamics if Infectious Diseases: Epidemic Models and AIDS)*, Springer (dostępne jest polskie tłumaczenie Urszuli Foryś), 2002.
- [39] A. Najgebauer (redaktor), *Modele zagrożeń aglomeracji miejskiej wraz z systemem zarządzania kryzysowego na przykładzie miasta stołecznego Warszawy*, Warszawa : Wojskowa Akademia Techniczna, 2009.
- [40] K. Oleś, E. Gudowska-Nowak, A. Kleczkowski, *Understanding disease control: influence of epidemiological and economic factors* PloS one, e36026, 2012.
- [41] A.R. Orman, *Epidemiologic transition. A theory of epidemiology of population change*, Milbank Memorial Fund Quarterly, vol. 49, 1971.
- [42] H. Pascual, i in, *Hyperinfectivity in Cholera: A New Mechanism for an Old Epidemiological Model* PLoS Med. 3(6): e280, 2006.
- [43] K. Pasierb, T. Kajdanowicz, P. Kazienko *Current Trends and Difficulties in Knowledge-Based e-health Systems* Informations Systems, E-learning, Knowledge Management Research, 135–150, 2013.
- [44] J. Porzycki, *Model epidemiologiczny dla Krakowa* Kraków : AGH (praca mgr), 2013.
- [45] M. Qiao, A. Liu, U. Foryś, *Qualitative analysis of the SICR epidemic model with impulsive vaccinations*, Mathematical Methods in the Applied Sciences, 695–706, 2013.
- [46] F. Rakowski, M. Gruzziel, L. Bieniasz-Krzywiec, J. Radomski, *Influenza epidemic spread simulation for Poland – a large scale, individual based model study* Physica A 389(16), strony 3149–3165, 2010.

- [47] F. Rakowski, M. Gruziel, M. Krych, J. Radomski, *Large Scale Daily Contacts and Mobility Model – an Individual-Based Countrywide Simulation Study for Poland*, JASSS 01/13, 2010.
- [48] F. Rakowski, http://www.icm.edu.pl/~magd/filmy/epidemic_f0.6.avi.
- [49] L.E.C. Rocha, *Exporing patterns of empirical networks*, praca doktorska, Umea University, 2011.
- [50] L.E.C. Rocha, F. Liljeros, P. Holme, *Simulated epidemics in an empirical spatiotemporal network of 50,185 sexual contacts* PLoS Comp. Bio, vol 7, 2012.
- [51] E.M. Rogers, *Diffusion of Innovations*, New York : Free Press, 2005.
- [52] G. Szostek, M. Jaszuk, A. Walczak, *Automatyczna budowa semantycznego modelu objawów chorobowych na bazie korpusu słownego*, Biuletyn Instytutu Systemów Informatycznych, Tom 9, strony 35–43, 2012.
- [53] D.J. Watts, S.H. Strogatz, *Collective dynamics of small worlds networks*, Nature, 393, 440, 1998.
- [54] R. Wdowiak, *Identyfikacja struktur sieci złożonych (model ptasiej grypy H5N1)*, Wrocław : PWr (praca dyplomowa), 2007.
- [55] R. Wywrot, *Modelowanie rozprzestrzeniania się epidemii SARS*, Wrocław : PWr (praca dyplomowa), 2004.
- [56] A. Zbieg, B. Żak, *Symulacja upodabniania się postaw w sieci relacji społecznych*, Nauki o Zarządzaniu, 4 (13), 151–168, 2012.
- [57] A. Zygmunt, M.A. Valenta, *Pozyskiwanie wiedzy probabilistycznej dla modelu zakażeń szpitalnych*, Prace Naukowe Akademii Ekonomicznej we Wrocławiu, strony 290–301, 2005.

ANDRZEJ JARYNOWSKI

PRACOWNIA TECHNIK WIRTUALNEJ RZECZYWISTOŚCI, CENTRALNY INSTYTUT OCHRONY PRACY – PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY, UL. CZERNIAKOWSKA 16, 00-701 WARSZAWA;

ZAKŁAD TEORII UKŁADÓW ZŁOŻONYCH, INSTYTUT FIZYKI IM. SMÓLUCHOWSKIEGO, UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI, UL. W. REYMONTA 4, 31-007 KRAKÓW;

INSTYTUT SOCJOLOGII, UNIwersYTET SZtokholmSKI, UNIVERSITETSVÄGEN 10 B, PLAN 9, 106 91 STOCKHOLM;

WOJSKOWY INSTYTUT HIGIENY I EPIDEMIOLOGII, UL. KOZIELSKA 4, 01-163 WARSZAWA

Adres e-mail: andrzej.jarynowski@sociology.su.se

ANDRZEJ GRABOWSKI

PRACOWNIA TECHNIK WIRTUALNEJ RZECZYWISTOŚCI, CENTRALNY INSTYTUT OCHRONY PRACY – PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY, UL. CZERNIAKOWSKA 16, 00-701 WARSZAWA

Adres e-mail: angra@ciop.pl