اشتباه ولی مفید- آنچه مدلهای شیوع کرونا می توانند و یا نمی توانند به ما بگویند

غلامرضا رکنی لموکی*

تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: rokni@ut.ac.ir

در میانه عدم اطمینان از سرنوشت شیوع کرونا (Covid-19)، مدل های شیوع ابزار مهمی برای سیاستگذاران، درمانگران و بهداشتکارن هستند. برخی مدلها با نتایج ظاهرا متعارض در رسانه ها بسیار مورد توجه قرار گرفته اند و این گمان را ایجاد کردند که مدلهای ریاضی اصولا غیر قابل اتکا و ذاتا ناقص هستند.

اما، مدلهای بیماریهای واگیر حوزه ای در حال گسترش با سابقه ای طولانی شامل محدوده وسیعی از فرضیات است که لزوما با هم قابل مقایسه نبوده و یا به منظورهای مشابهی ساخته نشده اند (جدول ۱ را ببینید).

به طور کلی، مطالعات مدلسازی کرونا یکی از دو روش کلی مدل سازی برازش و مدلسازی سازوکار را در بر می گیرد. گرچه روشهای ترکیبی نیز وجود دارند، ولی این دو نوع مدلسازی به پرسش های متفاوت در مقیاس های زمانی متفاوتی می پردازند و هر یک به نحو متفاوتی عدم اطمینان را در نظر می‌گیرند.

مدل های برازشی اغلب سرشتی آماری دارند و با تنسیب خط یا خم به داده ها، برون یابی می کنند. مانند تشخیص الگویی در رشته ای از اعداد و گمانه زنی برای یک عدد بعدی بدون این که فرایند اصلی ایجاد آن اعداد در نظر گرفته شده باشد. چارچوب های آماری که درست بنا شده باشند با استفاده از یادگیری ماشین یا رگرسیون، برای پیش بینی های کوتاه مدت مناسب اند.

به عنوان مثال، می توان به استفاده از داده های شیوع های قبلی یا شیوع در مکان های دیگر برای درک آینده سارس (SARS-CoV-2) اشاره کرد. این مدل ها، تصویری کمی به دست می‌دهند که سیاستگذاران ممکن است برای تامین منابع و یا طرح های اجرایی خود در کوتاه مدت بدانها نیاز داشته باشند.

نمونه اولیه مدل جنجالی موسسه سنجش سلامت و ارزیابی (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)) که به ارزیابی شکل خم شیوع از آغاز در چین و ایتالیا و به کاربستن آن در جاهای دیگر پرداخت در این دسته قرار می‌گیرد. برای جزییات به جدول ۲ توجه کنید. با توجه به اینکه شیوه‌های آماری به چگونگی انتقال نمی پردازند، به طور کلی برای پیش بینی های درازمدت درباره دینامیک شیوع مناسب نیستند.

جدول ۱- پنج پرسشی که باید در باره نتایج یک مدل مطرح کرد.

۱. هدف مدل و چارچوب زمانی آن چیست؟ به عنوان مثال، آیا مدلی آماری برای پیش بینی های کوتاه مدت است یا سازوکاری است که الگوهای آتی را مورد تفحص قرار می هد؟ این دو نوع از مدلها، دارای محدودیت های متفاوتی هستند.
۲. فرضیات اصلی مدل چیست؟ به عنوان مثال ، چه فرضی در باره ایمنی و انتقال های بی علامت انجام شده است. پارامترهای تماس چگونه دخالت داده شده اند؟
۳. عدم اطمینان چگونه بیان شده است؟ برای مدل های آماری، بازه های اطمینان چگونه محاسبه و ارائه شده اند ؟ با افزایش بازه زمانی به سوی آینده، عدم اطمینان افزایش می یابد. برای مدل های سازوکاری، چه پارامترهایی وارد شده اند؟ توصیف مدل هایی که قابل اتکا هستند به طور معمول شامل جدولی از پارامترها و محدوده های آن هستند. معنی دار بودن این محدوده های نیازمند بررسی است.
۴. چه داده هایی مورد استفاده قرار گرفته اند و آیا مدل با داده ها تطبیق دارد؟ مدلهایی که با موارد تایید شده کرونا تطبیق دارند چندان قابل اتکا نیستند. در مقابل، مدلهایی که با موارد بستری و مرگ تطبیق دارند اطمینان بخش ترند، هرچند عدد قابلیت اطمینان آنها به تنظیمات شان بستگی دارد.
۵. مدل ارائه شده کلی است و یا به مفهوم خاصی اشاره دارد؟ اگر مورد اخیر درست باشد، مدل مربوطه مکانی است و یا ملی، منطقه ای و یا محلی و اینکه آیا با سوال مطرح شده مناسبتی دارد و آیا فرضیات مرتبط هستند؟ به عنوان مثال، تراکم جمعیتی نقشی اساسی در تناسب مدل با موضوع اصلی دارد و پارامتر آهنگ تماس نیز محتملا به محتوای موضوع مورد بررسی بستگی دارد.

به عنوان مثال به سوالاتی مانند زمان قله شیوع، امکان بازگشت، و یا به استنباط در باره بهره وری طرح های اجرایی نمی پردازند (۱). بنابر این، بسیاری از مدل های برازشی، پیش بینی هایی در حد یک یا چند هفته بعد ارائه می کنند.

مدل های سازوکار، مانند چارچوب های سیر (Susceptible–Exposed–Infectious– Recovered (SEIR)، از نحوه گسترش سارس الگو می گیرند و آنها را برای پیش بینی و یا شبیه سازی حالت های مختلف آتی، تحت فرضیاتی روی پارامترهای انتقال، بیماری و ایمنی، به کار می گیرند. برخلاف مدل های صرفا آماری، روشهای سازوکاری، پسخورهای غیرخطی مهم را در مدلسازی دخالت می دهند. به عنوان مثال، هر چه افراد بیشتری آلوده شوند، گسترش بیماری سریعتر می گردد. بر این اساس که مدل فرایند زیربنایی انتقال را در نظر می گیرد، پارامتر های ویژه اجرای مدل را می توان تغییر داد و مشاهده نمود که تحت فرضیات ویژه ای در باره بیماری،همه گیری تغیر ماهیت می دهد و بدین ترتیب امکان اعمال کنترل را دریافت می کند.

مدلسازی بر اساس سازوکار، یکی از معدود روشهایی است که بر اساس آن نتایج درازمدت شیوع قابل استخراج است. به عنوان مثال می توان به مدل فرگوسن (Ferguson) و دیگران اشاره کرد که بر اساس آن سیاستگذاران ایالات متحده آمریکا و بریتانیا تعداد مرگ نفوس بر اثر کرونا را تحت اجرای فاصله های اجتماعی مختلف برای دو سال آتی ارزیابی کردند. کیسلر و همکاران (.Kissler et al)، به این موضوع پرداختند که، اگر ایمنی در مقابل سارس عملکردی مشابه ایمنی در برابر نمونه ضعیف تر ویروس کرونای فصلی را داشته باشد، آیا می توان انتظار بازگشت اپیدمی را داشت. آلتا و همکاران (.Aleta et al)، بر اساس جزییات مدل سازوکار انتقال در محدوده شهر بوستون، استراتژی های متنوع خروج از اپیدمی را بر اساس تعطیلی سراسری شبیه سازی کردند. این مدلها راهی برای فرمولیزه کردن دانش ما در باره انتقال ویروس و کشف رفتارهای آتی دستگاهی با برهمکنش های غیر خطی هستند که اصولا بر اساس شهود نمی توان بر آنها واقف شد.

البته، دقت مدل با دانش ما در باره ویروس محدود می شود. دریافت بسیاری از جنبه های انتقال بیماری نوظهوری همچون کرونا دشوار و ممکن است همچنان ناشناخته باقی بمانند. یکی از بدیهی ترین جنبه های عدم قطعیت در همه مدلها، نا مشخص بودن تعداد افراد مبتلا به بیماری در زمان حال و یا تا این لحظه است.

همانگونه که به وسیله لو و همکاران(.Lu et al) (۲) نشان داده شد، مدل هایی که با تعداد مبتلایان تایید شده همخوانی دارند احتمالاً بسیار غیر قابل اتکا هستند، به این دلیل که در روند جاری آزمایشات ویروس شناسی، بسیاری از موارد آلودگی دور از دسترس باقی می مانند (۲). یک مشکل دیگر در خصوص مدلهای همخوان با موارد تایید شده این است که موارد تایید شده از نظر مکانی ناهمگن هستند و از نظر زمانی متغیرند. داده های مربوط به بستری شدن و مرگ بیشتر از داده های مربوط به موارد تایید شده قابل اطمینان هستند، اما باید فرضیاتی اعمال شوند که ارتباط این داده ها را با موارد ابتلای دیده شده در جامعه مشخص کنند. هر چند داده های مربوط به بستری شدن و مرگ نیز ممکن است میزان شدت بیماری را کمتر از حد واقعی تخمین زنند(۳).

در واقع، بسیاری از پارامترهای مربوط به انتقال کرونا درست فهمیده نشده اند. عدم قطعیت منتج از مدل ممکن است محاسبه نشود و یا به صورت استاندارد گزارش نشود. استفاده کنندگان نتایج مدل های همه گیر شناسی باید به خاطر داشته باشند که بازه های اطمینان ارائه شده در شکل ها و یا جدولها ممکن است بسیاری از جنبه های عدم قطعیت مدل را به خوبی نشان ندهند.

جدول ۲- منابع مدلهای شیوع کرونا

Model	Source
IHME COVID-19 Predictions	https://covid19 .healthdata.org
Los Alamos National Laboratory COVID-19 Confirmed and Forecasted Case Data	https://covid -19.bsvgateway.org
University of Geneva and Swiss Data Science Center, COVID-19 Epidemic Forecasting	https://renkulab .shinyapps.io/COVID-19-Epidemic-Forecasting
Ferguson et al., Imperial College Covid-19 Response Team, Report 9	www .imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-16-COVID19-Report-9.pdf
Kissler et al., Projecting the transmission dynamics of Covid-19 through the postpandemic period	https://doi .org/10.1126/science.abb5793
Aleta et al., Modeling the impact of social distancing, testing, contact tracing and household quarantine on second-wave scenarios of the COVID-19 epidemic	https://cosnet .bifi.es/wp-content/uploads/2020/05/main.pdf
Hellewell et al., Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts	https://doi .org/10.1016/S2214-109X(20)30074 -7

در واقع، اغلب، بیان تنها یک نوع عدم قطعیت، ممکن است به درکی نادرست از اتکا بر نتایج بینجامد. در مدل های آماری، مانند مدل موسسه سنجش سلامت و ارزیابی[1]، به طور کلی، عدم قطعیت پیش بینی تحت عنوان بازه های آماری پیش بینی محاسبه شده حول یک تخمین ارائه می شوند. با این دیدگاه که آنچه طی ماه آتی رخ می دهد ناشی از رخدادهای موقت است، عدم قطعیت تخمین با افزایش افق آینده افزایش می یابد. این مورد در مدل آزمایشگاه ملی لس آلاموس با در نظر گرفتن زمان بندی رشد شیوع و نیز عدم قطعیت اندازه گیری نشان داده شد.

در مدل سازوکاری، عدم قطعیت پارامتری کلیدی و یا مجموعه ای از پارامترهای کلیدی است . به عنوان مثال، دوره ابتلا، ممکن است محدوده ای حول یک مسیر متوسط باشد که بازتاب دهنده شبیه سازی بر اساس مقداری معقول یا اندازه گیری شده از پارامتر است ویا محصول یک شبیه سازی جداگانه. این تحلیل های حساسیت چشم اندازی به سوی قوام نتایج مدل برای یک ورودی خاص به دست می دهند. مقدار متوسط مسیر و نیز کران بالا و پایین آن از جنبه های مختلف ممکن است مفید باشند. به عنوان مثال، ممکن است به حداکثر تعداد مبتلایان منتج از مقدار مشخصی از پارامتر نیاز داشته باشیم. مانند مدل بهره وری اقدام هلول و آلتا[2]، در یک مدل سازوکاری، بازه های اطمینان ممکن است بیانگر نتایجی باشند که تحت مقدار مشخص شده ای از پارامترها با فرضیات متنوعی مانند اتفاقی (random) بودن و یا فرایند های تصادفی شبیه سازی شده باشند. عدم قطعیت ساختار مدل که کمتر مورد اشاره قرار می گیرد، به همان اندازه مهم است. گستره توصیف ما از انتقال بازتاب دهنده حقیقت مربوط به چگونگی پخش شدن ویروس است. همه این عدم قطعیت ها بیانگر شکاف در داده ها بوده و منبع عدم قطعیت در خصوص رفتار آتی بشر و اقداماتش است.

به طور ویژه، سه دسته از پارامترهای مدل، توانایی ما را در پیش بینی آینده همه گیری کرونا محدود می کنند. نخست اینکه، نسبت به گستره ایمنی محافظتی نا مطئن خواهیم بود(۴). اگر سارس ایمنی درازمدت قدرتمندی ایجاد کند، خطر بازگشت سالانه شیوع کاهش می یابد. همانگونه که مدل کیسلر[3] نشان داد، اگر ایمنی کمرنگ، محافظت جزیی، و یا بدون ایمنی باشیم، همه گیری ممکن است به دفعات و یا فصلی رخ دهد. بسیاری از مدلها مانند مدل فرگوسن، آلتا و هلول، فرض کرده اند که ایمنی در برابر ابتلا کامل بوده و برای یک تا دو سال (دوره شبیه سازی شده) باقی می ماند. تا زمانی که داده های بهتری در خصوص جنبش پادتن و حفاظت در برابر ابتلا نداشته باشیم، مدلها برای دریافت حالت های ممکن مفید هستند و نه برای پیش بینی دقیق دینامیک درازمدت بیماری.

دوم اینکه، گستره انتقال و ایمنی در میان افراد بدون علامت یا با علامت خفیف (شامل کودکان) نقش مهمی در پیش بینی ها دارد: اگر تعداد ابتلاهای بدون علامت کم باشد، احتمالا تا قله شیوع فاصله زیادی خواهیم داشت. تحت برخی فرضیات ایمنی، اگر تعداد انتقال های بدون علات زیاد باشد، یعنی تعداد موارد ابتلای دیده نشده زیاد است، ولی ممکن است طول زیادی از مسیر شیوع را طی کرده باشیم.

طرح دقیق پیمایش سرم شناسی این نکته را روشن خواهد کرد، اما در این میانه، مدل ها که بر اساس فرضیات از هم متمایز می شوند، بر اساس مبتلایان اولیه تخمینی از زمان قله شیوع و طول دوره آن به دست می دهند.

سوم اینکه، اندازه گیری و مدلسازی آهنگ تماس میان افراد مستعد و مبتلایان در چارچوب سیاستهای فاصله گذاری و سناریوهای بازگشایی بسیار چالش برانگیز خواهد بود. مدلها باید فرضیاتی را در باره چگونگی برخورد افراد با یکدیگر به کار بندند. این امر اغلب بر اساس مطالعه یادداشت های روزانه در کشورها ی مختلف و در زمان های مختلف انجام می شود(۵). در حین چنین رخداد بحرانی پر سرعتی، پیش بینی و یافتن آهنگ تماس بسیار دشوار خواهد بود. این خود منبعی برای عدم قطعیت در مدل است.

در همه مدلسازی های سازوکار، شیوع به دو روش از بین می‌رود.: آتش بیماری به علت نبودن افراد جدید و مستعد برای بیمار شدن خاموش می شود، و یا اینکه چیزی تغییر می کند و در نتیجه آن انتقال کند شده یا متوقف می شود. به عنوان مثال، تعداد تماس های بیماری زا با اقدامات فاصله گذاری به طور چشمگیری کاهش می یابد. مورد اخیر شیوع بیماری را، بدون کاستن از افراد مستعد ابتلا، کند می کند. بر این اساس، مدل های کرونا تایید می کنند که بازگشایی اجتماعی، همه جمعیت را در خطر ابتلا قرار می دهد و موجب احیای بیماری خواهد شد. آزمایشات گروهی اخیر نشان داد که حتی در شدید شرایط همه گیری این بیماری، هنوز افراد بسیاری مستعد ابتلا هستند. در نتیجه، اقدامات کاهش تماس و کنترل گسترش بیماری باید تداوم یابد.

برخلاف سایر فعالیت های علمی که محققین بی وقفه روشها را پالایش کرده، با تجمیع آنها به سمت یافتن حقیقتی در باره جهان گام برمی دارند، مدل های شیوع بیماری اغلب برای کمکی سازمان یافته جهت ارزیابی عواقب فرضیات مختلف ، مربوط به فرایند زمینه ای به شدت غیر خطی، طراحی می شوند که با

[1] IHME
[2] Hellewell and Aleta
[3] Kissler

روش های شهودی پیش بینی آن بسیار دشوار است. هر چند مدل ها مقید به دانش موجود و فرضیات هستند ولی استفاده متناسب از آنها و در نظر گرفتن محدودیت هایشان می تواند، و باید، ما را در طی این همه گیری یاری دهد.

تقدیم نامه نویسنده در پیوند NEJM.org در دسترس است.

منابع

3. Weinberger D, Cohen T, Crawford F, et al. Estimating the early death toll of COVID-19 in the United States. April 29, 2020 (https://www .medrxiv .org/ content/ 10 .1101/ 2020 .04.15 .20066431v2). preprint.
4. Lipsitch M. Opinion: who is immune to the coronavirus? New York Times. April 13, 2020 (https://www .nytimes .com/ 2020/ 04/ 13/opinion/ coronavirus -immunity.html).
5. Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. PLoS Med 2008; 5(3): e74.

مرکز دینامیک بیماری های مسری، دانشکده بهداشت عمومی تی. اچ. چان، دانشگاه هاروارد، بوستون.

این مقاله ترجمه ای است از:

Wrong but Useful — What Covid-19 Epidemiologic Models Can and Cannot Tell Us . Inga Holmdahl, S.M., and Caroline Buckee, D.Phil., The New England Journal of Medicine. May 15, 2020

1. Jewell NP, Lewnard JA, Jewell BL. Caution warranted: using the Institute for Health Metrics and Evaluation model for predicting the course of the COVID-19 pandemic. Ann Intern Med 2020 April 14 (Epub ahead of print).
2. Lu FS, Nguyen AT, Link N, Santillana M. Estimating the prevalence of COVID-19 in the United States: three complementary approaches. April 23, 2020 (https://www.medrxiv .org/ content/ 10 .1101/ 2020 .04 .18 .20070821v1). preprint.