Muuttuvan kokonaissensitiivisyyden mallinnus valvontaohjelman riskinarvioinnissa - esimerkkinä munintaparvet

Tausta:

- **Aiemmat salmonellaprojektit, FoodBUG-projekti, ja uusi malli munintaparville (2008).**
- **EFSA WG: salmonella munintaparvissa. Samaa mallia sovellettiin tässä (2010).**
- **Ratkaisematta tuolloin jäi muuttuvan sensitiivisyyden ongelma. → vielä yksi lisärakenne aiempaan malliin.**

Evira

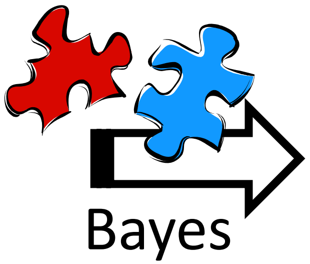
Mallin ideana evidenssin synteesi:

- **Kokeellinen data**
- **Oletukset ja asiantuntija-arviot**

$$P(\theta)$$

- ***Havaintoaineisto tutkittavasta tuotantoketjusta***

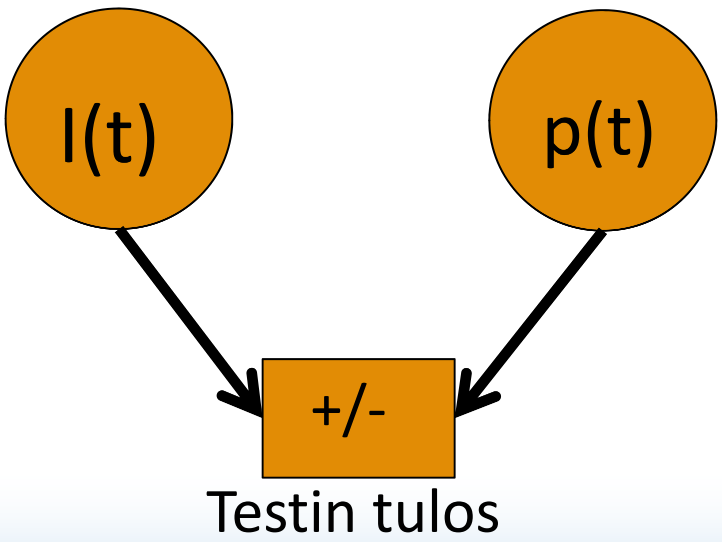
$$P(X \mid \theta)$$



$$P(\theta \mid X) = \frac{P(X \mid \theta)P(\theta)}{\int_{\Theta} P(X \mid \theta)P(\theta)d\theta}$$

Positiivisten munintaparvien löytyminen

- $I(t)$ = parven inf. status hetkellä t: $I(t) = 1$ tai 0.
- t = aika munintajakson alusta laskien.
- $p(t)$ = kokonaissensitiivisyys hetkellä t.
- Testitulokset $D_1, D_2, D_3, \ldots$ testaushetkinä $t_1, t_2, t_3, \ldots$



$I(t)$ = Markov-prosessi,
Intensiteetein λ ja μ.

$p(t)$ muuttuu parven sisäisen epidemian mukana.

Aiempi oletus:
$p(t) = p$, vakio.

Markov-prosessi parven todelliselle infektiostatukselle I(t):

Siirtymätodennäköisyydet parvelle: 0→1, ja 1→0

$$p_{01} = P(I_t = 1 | I_0 = 0, \lambda, \mu) = \frac{\lambda}{\lambda+\mu} - \frac{\lambda}{\lambda+\mu}\exp(-(\lambda+\mu)t)$$

$$p_{10} = P(I_t = 1 | I_0 = 0, \lambda, \mu) = \frac{\lambda}{\lambda+\mu} + \frac{\mu}{\lambda+\mu}\exp(-(\lambda+\mu)t)$$

Ratkaistaan todennäköisyys todelliselle infektiolle, testihetkellä t.

Ratkaisu on rekursiivinen (Nagelkerke *et al*., 1990):

$$\rho_t = \begin{cases} \dfrac{(1-p)[(1-p_{01}-p_{10})\rho_{t-1}+p_{01}]}{1-p[(1-p_{01}-p_{10})\rho_{t-1}+p_{01}]}, t>1 \\ \dfrac{(1-p)P(I_1=1)}{(1-p)P(I_1=1)+P(I_1=0)}, t=1 \end{cases}$$

Edellä: $\rho_t = P(I_t = 1 \mid D_1,\ldots,D_t)$, riippuu havaintohistoriasta.

Jos D_t=1, niin I_t=1, mutta tavallisesti D_1=0,...,D_t=0

Mitä tiedetään sensitiivisyydestä p(t)?

- EFSA report: *"the rate of transmission of Salmonella within a flock determines the change in within-flock prevalence, which, in turn determines when a colonised flock can be detected".*

- Jos parvi on vasta juuri infektoitunut, toteaminen ei todennäköistä.
- 2-4 viikkoa infektiosta, toteaminen varmempaa. (parven sisäinen prevalenssi > 5%).
- Myöhemmin, toteaminen riippuu tilanteesta, (salmonellan erittäminen vähenee tai vaihtelee, sopeutuminen, muita vaikuttavia tekijöitä?)

Evira

Mitä tiedetään sensitiivisyydestä p(t)?

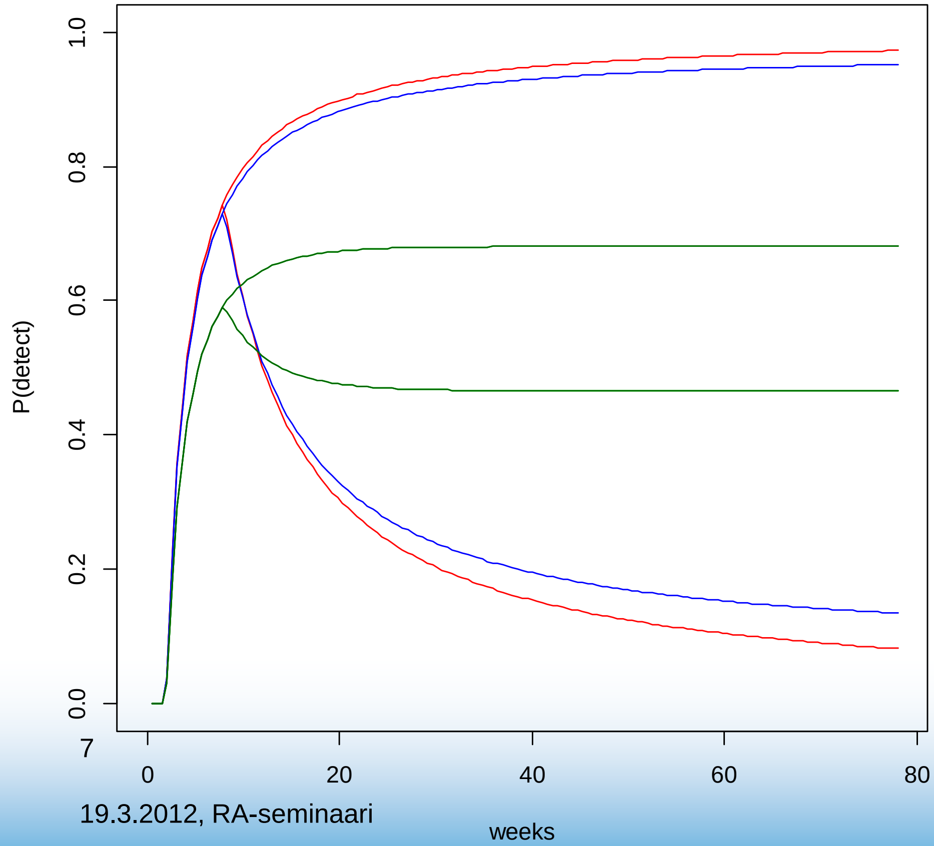
- EFSA report: ”*most hens stop shedding the bacteria after approximately three weeks*”.
  - AND: ”*over time the number of organisms excreted by infected birds, and as a consequence, the within-flock prevalence, may decrease*”.

- Yksinkertaistaen, tätä voisi kuvata funktiolla joka riippuu **infektion kestosta** parvessa.
  - Kestoaika riippuu infektion alkuhetkestä. Tämä on tuntematon parametri τ_0.

- Sensitiivisyys kestoajan funktiona, **$d = t\text{-}\tau_0$** ?
  - Yksinkertaisin funktio:

$$P(\oplus_t \mid \tau_0, I_t = 1) = p(d) = \begin{cases} 0 & \text{, if} \quad d < d_1 \\ p^* & \text{, if} \quad d_1 < d < d_2 \\ 0 & \text{, if} \quad d > d_2 \end{cases}$$

  - Sensitiivisyys hetkellä t (=parven ikä), saadaan integroimalla yli tuntemattoman alkuhetken τ_0.



$$P(\oplus_t \mid I_t = 1) = \int_0^t P(\oplus_t \mid \tau_0, I_t = 1)\pi(\tau_0 \mid I_t = 1)d\tau_0$$

$$\Rightarrow \frac{p^* e^{-\mu t}}{1 - e^{-\mu t}}\left(e^{\mu \max\{t-d_1,0\}} - e^{\mu \max\{t-d_2,0\}}\right)$$

$p^*=1$, $\mu = 0.1, 1, 10$,
$d_1=2/52$, $d_2= 8/52$, $d_2=\infty$

Evira

- Sensitiivisyys kestoajan funktiona, **d = t-τ_0** ?
  - Mikä funktio?

$$P(\oplus_t \mid \tau_0, I_t = 1) = p(d) = \begin{cases} 0 & \text{, if} \quad d < d_1 \\ p^* & \text{, if} \quad d_1 < d < d_2 \\ 0 & \text{, if} \quad d > d_2 \end{cases}$$

porrasfunktio

$$P(\oplus_t \mid \tau_0, I_t = 1) = p(d) = p^* e^{-0.5(d-a)^2/\sigma^2}$$

Gaussinen funktio

$$P(\oplus_t \mid \tau_0, I_t = 1) = p(d) = p^*(1 - e^{-ad})$$

Eksponentiaalinen nousu

$$P(\oplus_t \mid \tau_0, I_t = 1) = p(d) = p^*(1 - e^{-ad})e^{-a\max\{\text{d-d}^{**}\}}$$

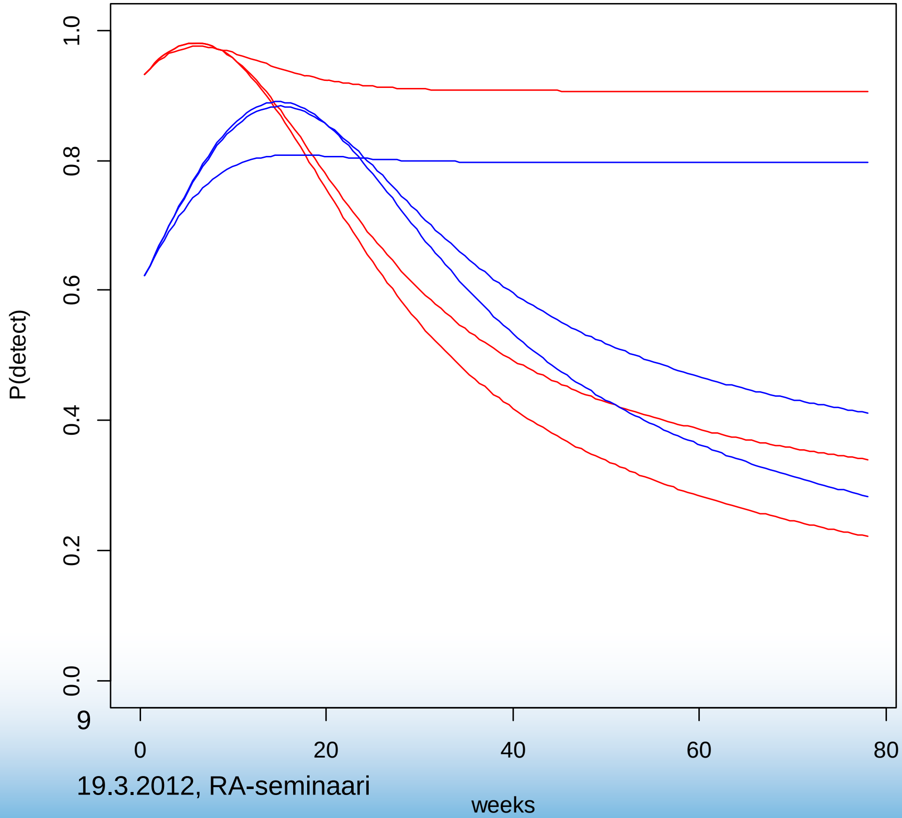
Eksponentiaalinen nousu & lasku

Kriteereitä:
- Tulisi heijastaa oletuksia.
- Tulisi olla yksinkertainen (helppo integroida).
- Mahdollisimman vähän parametreja.
- Parametreilla tulkinta (asiantuntija-arviot).
- Voisi estimoida kokeellisesta datasta, jos joskus saatavilla.

- Sensitiivisyys kestoajan funktiona, **$d = t-\tau_0$** ?
  - Esim. Gaussinen funktio:

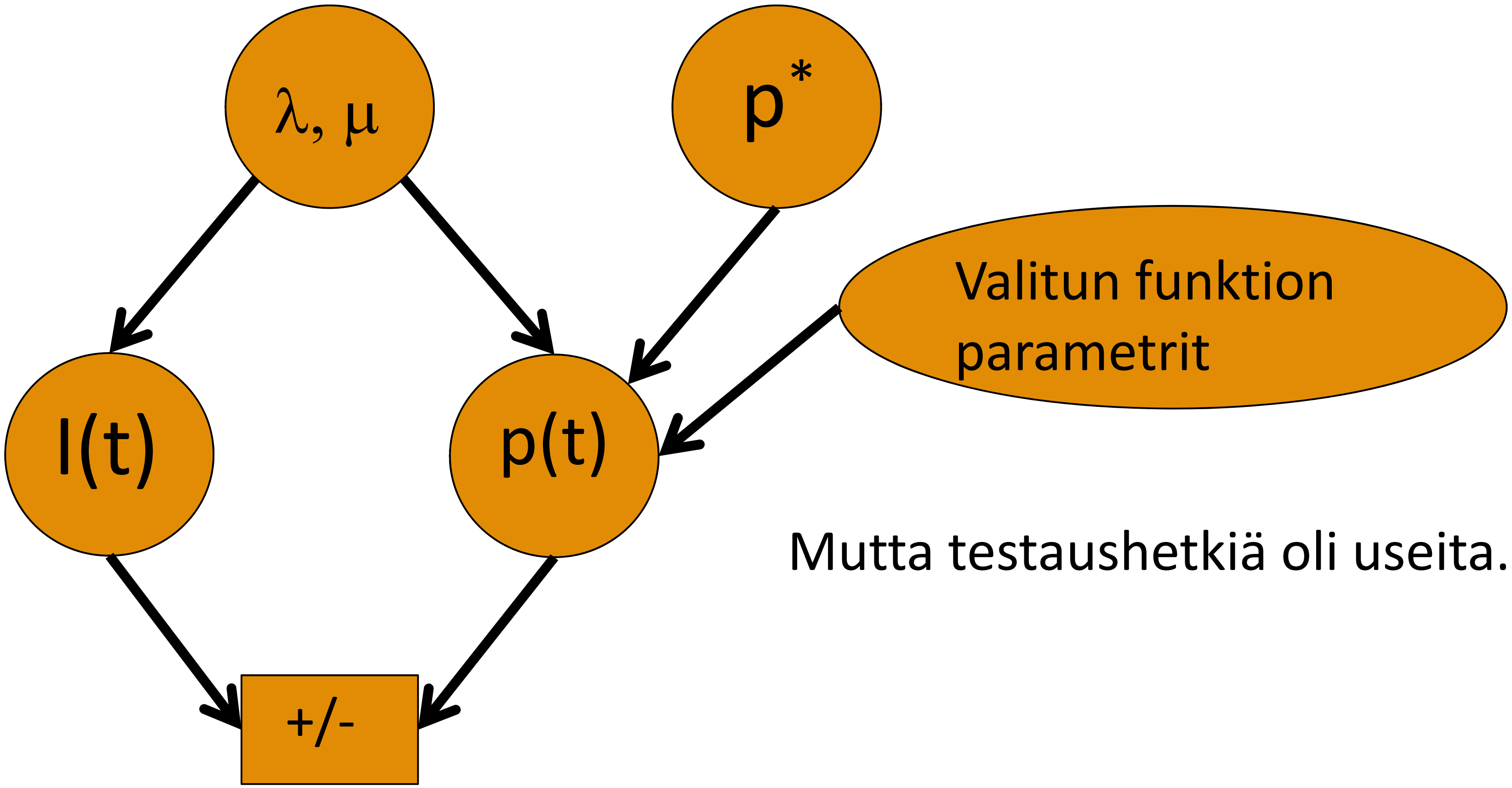
$$P(\oplus_t \mid I_t = 1) =$$

$$\frac{p^* \mu}{1-e^{-\mu t}} e^{-0.5(a^2-(a-\mu\sigma^2)^2)/\sigma^2} \sqrt{2\pi}\sigma[\Phi((t-a+\mu\sigma^2)/\sigma)-\Phi((-a+\mu\sigma^2)/\sigma)]$$



p* = 1, a=4/52, a=10/52
σ=10/52,
μ = 0.1, 1, 10

- DAG-kaavio, datana yhden testin tulos:



Mutta testaushetkiä oli useita…

- Aiemmat testitulokset sisältävät ***evidenssiä*** siitä mikä τ_0 todennäköisesti oli, ehdolla että I(t)=1.

- Tuloshistoria on sarja negatiivisia tuloksia *(positiiviset parvet hävitetään).*

- Lasketaan p(t) aikahetkellä t joka on 1. ja 2. testaushetkien t_1 ja t_2 välissä, esim. Gaussisella funktiolla:

$$P(\tau_0 \mid I_t = 1) \propto \begin{cases} e^{-(t-\tau_0)\mu}(1 - p^* e^{-0.5(t_1-\tau_0-a)^2/\sigma^2}) & ,\text{if } \tau_0 \in [0, \mathrm{t}_1] \\ \mathrm{e}^{-(\mathrm{t}-\tau_0)\mu} & ,\text{if } \tau_0 \in [\mathrm{t}_1, \mathrm{t}], \mathrm{t} < \mathrm{t}_2 \end{cases}$$

- Enemmän testejä → enemmän paloja!
- Tarvitaan numeerista integrointia.

Evira

- Edellisen ratkaisu tarvitaan tämän laskemiseen:

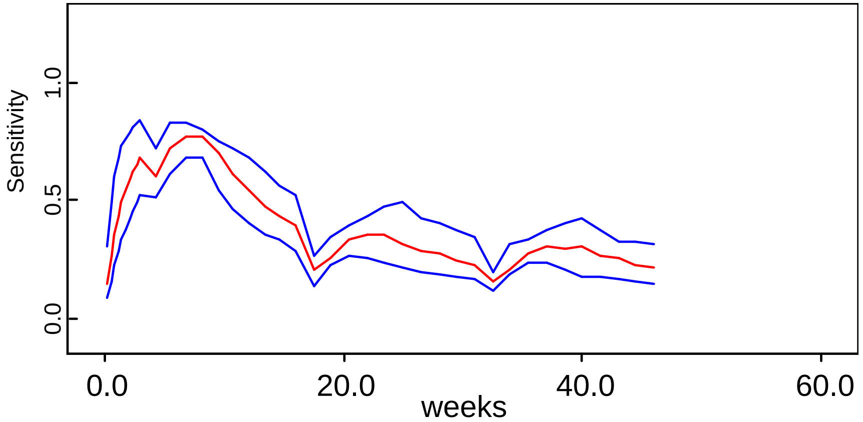
$$P(\oplus_t \mid I_t = 1) = \int_0^t P(\oplus_t \mid \tau_0, I_t = 1)\pi(\tau_0 \mid I_t = 1)d\tau_0$$

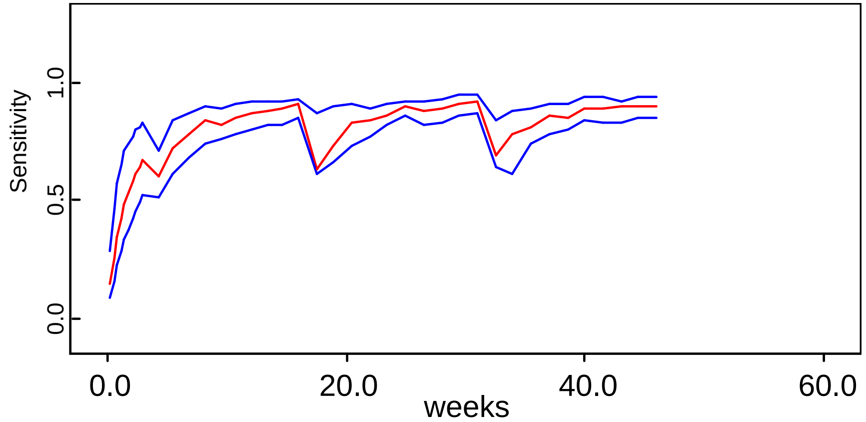
- Tämäkin vaatii numeerista integrointia.

- OpenBUGS tarjoaa välineen:

```
result <- integral(F(),start,end,accuracy)
```

- **Koetuloksia**: 4 testiä munintakaudella, p* = 0.95, d* ~ U(1vk,5vk), oletus: kaikki testit negatiivisia





	mean	val2.5pc	val97.5pc
P(I(t1)=1)	0.1438 %	0.01179 %	0.4832 %
P(I(t2)=1)	0.1261 %	0.01433 %	0.3727 %
P(I(t3)=1)	0.1679 %	0.01367 %	0.57 %
P(I(t4)=1)	0.2206 %	0.01395 %	0.7905 %

	mean	val2.5pc	val97.5pc
P(I(t1)=1)	0.1184 %	0.007416 %	0.4092 %
P(I(t2)=1)	0.07394 %	0.009393 %	0.2122 %
P(I(t3)=1)	0.04733 %	0.003843 %	0.1608 %
P(I(t4)=1)	0.04281 %	0.001838 %	0.155 %