

Alternierende Quarantäne zur nachhaltigen Eindämmung von Epidemien

Meidan D, Schulmann N, Cohen R, et al.

Publiziert am 11.1.2021 in Nature Communications

Original-Text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20324-8>

als pdf: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20324-8.pdf>

Abstract

Ohne wirksame pharmazeutische Interventionen bleiben soziale Distanzierung, Abriegelung und Mobilitätseinschränkungen unsere wichtigste Reaktion auf den Ausbruch von Epidemien. Um die potenziell verheerenden sozioökonomischen Folgen zu mildern, schlagen wir hier eine alternierende Quarantänestrategie vor: Bei jedem Ausbruch bleibt die Hälfte der Bevölkerung zu Hause unter strikter Quarantäne, während die andere Hälfte weiterhin aktiv ist. Dabei findet ein wöchentlicher Wechsel zwischen Aktivität und Quarantäne statt. Dieses Regime minimiert infektiöse Interaktionen, da es nur der Hälfte der Population erlaubt, nur für die Hälfte der Zeit zu interagieren. Das Ergebnis ist eine drastische Verringerung der Übertragung, vergleichbar mit der einer bevölkerungsweiten Abriegelung, trotz der Aufrechterhaltung der sozioökonomischen Kontinuität bei ungefähr 50% Kapazität. Die wöchentlichen Wechsel helfen auch dabei, die spezifische Herausforderung von COVID-19 zu bewältigen, da ihre Periodizität mit den natürlichen Zyklen der SARS-CoV-2-Krankheit synchronisiert ist, was es ermöglicht, die Mehrheit der infizierten Individuen genau zum Zeitpunkt ihrer Spitzeninfektion effektiv zu isolieren.

Einleitung

Im Kampf gegen die Ausbreitung von SARS-CoV-2 haben die meisten Länder auf Maßnahmen zur sozialen Distanzierung zurückgegriffen und Restriktionen¹ auferlegt, die von kompletten Abriegelungen bis hin zu strengen Mobilitätseinschränkungen^{2,3,4,5} reichen und schwerwiegende Auswirkungen auf die sozioökonomische Stabilität und das Wachstum haben. Aktuelle Beobachtungen deuten darauf hin, dass solche Maßnahmen über längere Zeiträume (in der Regel Monate) durchgeführt werden müssen, um ein Wiederaufflammen der Epidemie zu verhindern, sobald sie aufgehoben sind^{6,7,8}. Dies kann jedoch unhaltbar sein, da die individuellen sozialen und wirtschaftlichen Bedürfnisse irgendwann das wahrgenommene Risiko der Pandemie übersteigen werden⁹.

In der Praxis kommt es daher in vielen Ländern zu sporadischen Fällen von sozialen Einschränkungen^{10,11,12}, von ausgedehnten Schulschließungen¹³ bis hin zu Verboten verschiedener sozialer und wirtschaftlicher Aktivitäten^{14,15} - oft ohne eine systemische Strategie zur Eindämmung¹⁶. Die sozioökonomischen Folgen sind verheerend und reichen von politischen Unruhen über schwerwiegende wirtschaftliche Verluste bis hin zu einer Verschlechterung der psychischen Gesundheit der gefährdeten Bevölkerungsgruppen¹⁷. In der Tat stellen Pandemien - sowohl aktuelle als auch zukünftige - eine entscheidende Verwundbarkeit der modernen Gesellschaft dar^{18,19} und fordern uns auf, sozioökonomisch nachhaltige Reaktionsprotokolle zu entwerfen, wenn es keine therapeutischen Interventionen gibt.

Daher untersuchen wir hier eine alternierende Quarantänestrategie (AQ), die auf unsere unmittelbare Bedrohung durch COVID-19 zugeschnitten und getestet wurde, aber auch für andere Pandemieausbreitungsszenarien relevant ist.

Die AQ-Strategie basiert auf zwei Prinzipien:

- (i) Vollständige Isolierung der symptomatischen Personen und ihrer Haushaltsmitglieder¹;
- (ii) Aufteilung der verbleibenden Haushalte in zwei Kohorten, die wöchentlich aufeinanderfolgende Quarantäne- und Routineaktivitäten durchlaufen.

Andere periodische Zyklen, z. B. zweiwöchentlich, oder 5 Arbeitstage vs. 9 Quarantänitage, können ebenfalls in Betracht gezogen werden. Wir betonen, dass die Partitionierung auf Haushaltsebene erfolgen muss, um zu

gewährleisten, dass alle Mitbewohner in der gleichen Kohorte sind. Auf diese Weise bleibt Kohorte 1 aktiv, während Kohorte 2 zu Hause bleibt und umgekehrt, was eine geringe Interaktion zwischen den Kohorten gewährleistet (Abb. 1d). Dies sorgt für eine hocheffiziente Eindämmung neben einer kontinuierlichen sozioökonomischen Produktivität, bei der jeweils die Hälfte der Arbeitskräfte zu jedem Zeitpunkt aktiv bleibt.

Die AQ-Strategie begrenzt die soziale Durchmischung¹² und bietet gleichzeitig eine Möglichkeit für die Menschen, ihre wirtschaftlichen und sozialen Routinen aufrechtzuerhalten. Seine Effizienz beruht auf zwei unabhängigen mildernden Effekten:

- (i) die doppelte Aufteilung von Bevölkerung und Zeit und
- (ii) die Synchronisation mit dem Krankheitszyklus (Fig. 1).

Um den Effekt (i) zu verstehen, betrachten wir die Auswirkung von AQ auf die Übertragungsrate. Erstens wird die Bevölkerung in zwei isolierte Kohorten aufgeteilt - dies reduziert die Anzahl der infektiösen Begegnungen, da die Dichte in Klassenzimmern, Werkstätten und an öffentlichen Orten nur halb so hoch ist wie üblich. Daher interagieren Individuen nur mit der Hälfte ihrer üblichen Kontakte. Hinzu kommt, dass jede Kohorte nur die Hälfte der Zeit aktiv ist, also eine von zwei Wochen.

Dies schwächt die Ansteckung innerhalb jeder Kohorte zusätzlich um etwa den Faktor eins ab.

Dieser Dual-Partition-Effekt, der für jede allgemeine Pandemie relevant ist, wird durch einen zusätzlichen Faktor verstärkt, der einzigartig für COVID-19 ist - die Synchronisation von AQ mit dem natürlichen Krankheitszyklus, d. h. Faktor (ii) oben. Damit wird eines der Haupthindernisse für die Eindämmung von COVID-19 behandelt - die Tatsache, dass wir zwar die symptomatischen Patienten isolieren, die exponierten Personen aber schon einige Tage vor dem Auftreten der Symptome infektiös werden^{11,20-24} (Abb. 1a). Während dieser präsymptomatischen Phase verhalten sie sich wie unsichtbare Verbreiter, die weiterhin mit ihrem Netzwerk interagieren, ohne sich ihrer potenziellen Infektiosität bewusst zu sein²⁵⁻³². Um die Wirkung von AQ zu veranschaulichen, betrachten Sie eine Person in Kohorte 1, die in Woche 1 aktiv war und daher möglicherweise infiziert wurde. Dieses Individuum wird bald in das präsymptomatische Stadium eintreten, genau das Stadium, in dem es unsichtbar ist und somit am meisten zur Verbreitung beiträgt. Gemäß der AQ-Routine sind sie jedoch in Woche 2 zu Hause und folglich genau während ihrer vermuteten präsymptomatischen Phase isoliert. Wenn sie am Ende der Woche 2 weiterhin keine Symptome zeigen, sind sie mit großer Wahrscheinlichkeit gesund und können daher in Woche 3 gemäß der geplanten Routine wieder aktiv werden. Umgekehrt, wenn sie während der Quarantäne Symptome entwickeln, müssen sie (und ihre Mitbewohner) in Isolation bleiben, ähnlich wie alle symptomatischen Personen. Somit steht die wöchentliche Abfolge in Übereinstimmung mit dem natürlichen SARS-CoV-2-Krankheitszyklus¹⁰ und führt in der Praxis zur Isolierung der Mehrheit der unsichtbaren Spreader. Wenn es vollständig implementiert wird, garantiert es in jedem zweiwöchigen Zyklus, die infektiösen Individuen auszusortieren und eine aktive Belegschaft aufrechtzuerhalten, die eine überwiegend nicht infizierte Bevölkerung umfasst.

Anhand von COVID-19 als Testfall untersuchen wir im Folgenden die Leistung von AQ und diskutieren praktische Aspekte seiner Implementierung, von Richtlinien zur Partitionierung des sozialen Netzwerks bis hin zur Behandlung von begrenzter sozialer Regeleinhaltung.

Ergebnisse

Modellierung der Ausbreitung von SARS-CoV-2.

Soziales Netzwerk: Wir konstruierten eine Population von $N \sim 10.000$ Individuen, bestehend aus $M = 4 \times 1000$ separaten Haushalten, und verfolgten ihre Abfolge sozialer Interaktionen mit einer Auflösung von 15 Minuten über den Verlauf von $T = 150$ Tagen.

Diese Interaktionen werden von zwei separaten Netzwerken gesteuert: Tageszeitliche Interaktionen bei der Arbeit, in der Schule oder an anderen öffentlichen Orten werden vom externen Netzwerk A_{ij} gesteuert. Dieses stellt ein $N \times N$ -Netzwerk mit der Gradverteilung $P(k)$ dar, das dazu dient, soziale Aktivitäten außerhalb des Hauses zu erfassen (Abb. 2a, orange). Interaktionen innerhalb des Hauses, die vorwiegend während der Nachmittagsstunden stattfinden, werden von B_{ij} bestimmt, einem Netzwerk aus M isolierten Cliques, die die Haushalte erfassen (Abb. 2a, blau). Die Größe dieser Cliques m wird aus der empirisch gewonnenen³³ Haushaltsgrößenverteilung $P(m)$ extrahiert.

Um die zeitliche Natur der Interaktionen zu erfassen, wechselt jede Verbindung in A_{ij} und B_{ij} zwischen Perioden der Aktivität, d. h. der Kollokation von i und j , und intermittierenden Perioden, in denen die Verbindung inaktiv bleibt. Eine Infektion zwischen i und j kann während der Instanzen auftreten, in denen die Verbindung i, j aktiv ist. Diese Instanzen von Aktivität/Inaktivität, die nach dem Zufallsprinzip extrahiert werden, repräsentieren die sporadische Natur der menschlichen Interaktion und ermöglichen es uns, die Virusausbreitung unter sehr realistischen Bedingungen zu verfolgen. Um einen typischen Tageszyklus zu entwerfen, sind die externen Links A_{ij} überwiegend tagsüber aktiv (Abb. 2c), während interne Interaktionen hauptsächlich in den Abend-/Nachtstunden stattfinden (Abb. 2d). Während der Quarantäne, z. B. im Rahmen der AQ-Routine, oder wenn ein Haushaltsmitglied i Symptome aufweist, bleiben die relevanten Verbindungen A_{ij} inaktiv, während B_{ij} auch tagsüber aktiviert wird.

Jedes der Netzwerke A_{ij} und B_{ij} wird durch zwei unabhängige Parameter charakterisiert (Abb. 2b). Der erste erfasst die Wahrscheinlichkeit der Link-Aktivierung in jedem 15-Minuten-Intervall und bestimmt die mittlere tägliche Dauer der Aktivität der Links. Wir bezeichnen diese Dauer mit T_1 für A_{ij} und T_2 für B_{ij} . Realistischerweise erwarten wir $T_1 < T_2$, was der Tatsache Rechnung trägt, dass Mitbewohner, wenn sie zu Hause sind, mehr Zeit mit potenziell infektiösen Interaktionen verbringen als z.B. Bürokollegen während der Arbeitszeit. Der zweite Parameter ist die Übertragungswahrscheinlichkeit pro Interaktion, die für A_{ij} und B_{ij} jeweils auf p_1 und p_2 gesetzt wird. Auch hier nehmen wir an, dass typischerweise $p_1 < p_2$ ist, da innerbetriebliche Interaktionen, oft zwischen Familienmitgliedern, potentiell ansteckender sind als die sozialen Interaktionen von A_{ij} . Zum Beispiel führen Eltern, die sich um ihre Kinder kümmern, oder Geschwister, die körperlich interagieren, eher zu einer Infektion als Mitarbeiter, die sich einen Besprechungsraum teilen.

Krankheitszyklus:

In Abb. 1a ist der charakteristische Infektionszyklus von SARS-CoV-2 dargestellt. Nach der Exposition (E) treten Individuen in eine präsymptomatische Periode ein, die im Durchschnitt ~ 5 Tage dauert, nach der sie beginnen, leichte (IM), schwere (IS) oder kritische (IC) Symptome zu zeigen, die zu einem Krankenhausaufenthalt (H) und in bestimmten Fällen auch zur Beatmung (V) führen. Etwa 2 Tage vor dem Auftreten der Symptome werden die exponierten Personen infektiös, daher beginnt die infektiöse Phase im Durchschnitt 3 Tage nach der ersten Exposition²⁰. Die Ausbreitung des Virus dauert bis zum Auftreten von Symptomen an, dann gehen die infizierten Personen zusammen mit ihren Mitbewohnern in die Isolation und tragen nicht mehr zur externen Ausbreitung bei (A_{ij}). Natürlich geht die interne Übertragung (B_{ij}) auch während der häuslichen Isolation weiter. Ein Teil der exponierten Personen bleibt während der gesamten Infektionsperiode, die im Durchschnitt 4 Tage nach der Exposition beginnt, asymptomatisch (AS), d. h. sie isolieren sich nicht³⁴. Daher verbreiten die symptomatischen Träger die Krankheit innerhalb eines durchschnittlichen Zeitfensters von ~ 2 Tagen (lila), während die AS-Träger weiterhin andere infizieren, bis ihre Immunantwort das Virus beseitigt.

Diese Zeitskalen stellen den durchschnittlichen Infektionszyklus dar, der in der Realität in der Bevölkerung Schwankungen aufweisen kann^{11,22,23,24,34,35,36,37}. Dies gilt insbesondere für die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen, die bei einer Verzögerung von mehr als 1-2 Wochen zu einem infektiösen Crossover zwischen aufeinanderfolgenden Aktivitätsperioden führen kann, z. B. wenn eine Person in Woche 1 infiziert ist und dann, ohne Symptome, in Woche 3 wieder aktiv wird (siehe Abb. 1d). Daher betrachten wir für jede der relevanten Zeitskalen, z. B. die Zeit von der Exposition bis zur Infektiosität oder die Zeit bis zur Entwicklung von Symptomen, nicht nur den Durchschnitt, sondern die gesamte Verteilung über die Population (Abb. 1c). Zum Beispiel erfasst die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion $P_1(t')$ den Anteil der exponierten Individuen, die innerhalb von $t \in (t', t' + dt')$ Tagen nach der Exposition Symptome zeigen. Analog dazu charakterisiert $P_2(t')$ die Übergangszeiten zwischen Exposition und AS-Infektiosität. Je breiter $P_i(t')$ ist, desto größer ist die individuelle Variabilität der Übergangszeiten zwischen den verschiedenen Krankheitszuständen. Hier extrahieren wir $P_i(t')$ aus einer Weibull-Verteilung, wie sie für SARS-CoV-2^{23,24,37} angegeben und auch für andere Infektionen mit Corona-Typ-Viren³⁴ beobachtet wurde; siehe Ergänzende Anmerkungen 1.3 und 4.1.

Charakterisierung der Ausbreitung

Insgesamt ist unser Modellierungsrahmen darauf ausgelegt, die Ausbreitung von SARS-CoV-2 detailliert zu erfassen, also durch eine Reihe von relevanten Parametern zu charakterisieren. Die meisten dieser Parameter können aus empirischen Daten extrahiert werden. So sind z. B. die Übergangsraten des in Abb. 1a dargestellten Krankheitszyklus oder die Haushaltsgrößenverteilung $P(m)$, die uns bei der Strukturierung von B_{ij} hilft, alle empirisch zugänglich. Die übrigen Parameter $P(k)$, T_1 , T_2 , p_1 , p_2 sind jedoch unbekannt. Daher untersuchen wir

verschiedene Verteilungsszenarien, um die Empfindlichkeit unserer Strategie gegenüber Diskrepanzen in diesen Parametern zu testen. Zum Beispiel betrachten wir sowohl ein zufälliges A_{ij} , für das $P(k)$ begrenzt ist, als auch ein skalenfreies A_{ij} , bei dem $P(k)$ fat-tailed ist (Ergänzende Anmerkung 2). In ähnlicher Weise weisen wir T_1 und T_2 unterschiedliche Werte zu, um das variable Gleichgewicht zwischen interner und externer Übertragung zu untersuchen.

Sobald diese unbekannt Parameter gesetzt sind, helfen sie, die Ausbreitung entlang zweier Dimensionen zu charakterisieren (Abb. 2b):

Die Wachstumsrate β , quantifiziert den Grad der Ausbreitung, indem sie die anfängliche exponentielle Vermehrung der Infektionen verfolgt

$$I(t) \sim e^{\beta t}, \quad (1)$$

die in den frühen Stadien des Ausbruchs beobachtet wird. Dabei ist $I(t) = I_M(t) + I_S(t) + I_C(t)$ die Anzahl der symptomatischen infizierten Individuen. Je größer β ist, desto schneller ist die Ausbreitung, daher steigt β mit T_1 , T_2 , p_1 und p_2 , die alle zur Infektiosität der Krankheit beitragen. Die Dichte des Netzwerks, d. h. sein durchschnittlicher Außengrad $\langle k \rangle$ und die Haushaltsgröße $\langle m \rangle$ tragen ebenfalls beide positiv zu β bei, da sie mehr potenziell infektiöse Interaktionen ermöglichen.

Die hausinterne Infektionsrate α , erfasst das Gleichgewicht zwischen dem Beitrag von B_{ij} vs. A_{ij} zur Verbreitung. Um dieses Gleichgewicht zu quantifizieren, verfolgen wir alle Übertragungsfälle θ_{Tot} und extrahieren θ_{In} , das nur die Fälle zählt, die über B_{ij} -Verbindungen, d. h. intern, übertragen wurden. Wir messen dann die interne Infektionsrate als

$$\alpha = \frac{\theta_{In}}{\theta_{Tot}} \quad (2)$$

d.h. den Anteil der Übertragungen, die im eigenen Haus stattfanden.

Ähnlich wie β wird auch der Parameter α von den Netzwerkparametern diktiert. Ein großes T_2 und p_2 begünstigt interne Übertragungen und trägt damit zu α bei, während eine Erhöhung von T_1 und p_1 die Rolle der externen Übertragungen stärkt. Die Netzwerkstruktur spielt auch eine Rolle durch die durchschnittliche Anzahl externer Verbindungen $\langle k \rangle$, die α verringert, im Gegensatz zur typischen Haushaltsgröße $\langle m \rangle$, die es erhöht. Dieser Parameter ist besonders im Zusammenhang mit Quarantäne-basierten Strategien von Bedeutung, die von ihrer Konzeption her nur externe Interaktionen unterdrücken und daher weniger effektiv werden, wenn θ_{In} groß ist. Denn egal wie streng die Quarantäne ist, sie kann die sekundäre Übertragung zwischen Haushaltsmitgliedern, die in θ_{In} eingeschlossen ist, nicht verhindern. Tatsächlich erhöht sie oft diese hausinternen Infektionen, da sie die Mitbewohner dazu zwingt, sich über längere Zeiträume nahe zu stehen. Folglich kann ein großes α die Wirksamkeit von Quarantäne im Allgemeinen und von AQ im Besonderen potenziell behindern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir in unserer Modellierung die impliziten Modellparameter T_1 , p_1 , T_2 , p_2 , $P(k)$ variieren, um eine Reihe von potenziell relevanten Szenarien zu scannen. Sobald wir diese Parameter eingestellt haben, verwenden wir sie, um zwei beobachtbare Parameter α und β zu extrahieren, die direkt die Art der Ansteckung charakterisieren. Der Schweregrad der Ausbreitung wird durch β quantifiziert, und die Rolle der internen Übertragung wird durch α erfasst. Die Zuordnung zwischen den Modellparametern und den beobachtbaren α , β wird in der ergänzenden Anmerkung 1.4 erläutert.

Projektion der Ausbreitung von SARS-CoV-2

Um β für die ungemilderte COVID-19-Ausbreitung zu evaluieren, sammelten wir Daten über die Entwicklung der Epidemie in 12 verschiedenen Ländern³⁸ und untersuchten $I(t)$ in den frühen Stadien der Ausbreitung, vor der Implementierung von sozialen Distanzierungsmaßnahmen (Abb. 3a-l). Durch Anpassung an ein exponentielles Wachstum der Form (1) bewerten wir β in jedem Land und erhalten eine mittlere Wachstumsrate von $\beta = 0,26$ Tage⁻¹, eine Schätzung, die mit anderen unabhängigen Bewertungen^{34,35} übereinstimmt. Um diese Schätzung weiter zu fundieren, verwenden wir β , um die Reproduktionszahl der Epidemie zu bewerten³⁹ und erhalten $R_0 \approx 2,4$, was wiederum mit aktuellen Schätzungen übereinstimmt (Ergänzende Anmerkung 1.5). Eine solche Anpassung, die auf der frühen Ausbreitungsdynamik basiert, birgt im Allgemeinen das Risiko, dass β und R_0 überschätzt werden^{40,41,42}. In unserer nachfolgenden Analyse betrachten wir jedoch ein Spektrum verschiedener

Szenarien mit unterschiedlichen β -Werten, und daher sind unsere Ergebnisse unempfindlich gegenüber diesem Risikofaktor. Um β für die ungemilderte COVID-19-Ausbreitung zu evaluieren, sammelten wir Daten über die Entwicklung der Epidemie in 12 verschiedenen Ländern³⁸ und untersuchten $I(t)$ in den frühen Stadien der Ausbreitung, vor der Implementierung von sozialen Distanzierungsmaßnahmen (Abb. 3a-l). Durch Anpassung an ein exponentielles Wachstum der Form (1) bewerten wir β in jedem Land und erhalten eine mittlere Wachstumsrate von $\beta = 0,26$ Tage⁻¹, eine Schätzung, die mit anderen unabhängigen Bewertungen^{34,35} übereinstimmt. Um diese Schätzung weiter zu fundieren, verwenden wir β , um die Reproduktionszahl der Epidemie zu bewerten³⁹ und erhalten $R_0 \approx 2,4$, was wiederum mit aktuellen Schätzungen übereinstimmt (Ergänzende Anmerkung 1.5). Eine solche Anpassung, die auf der frühen Ausbreitungsdynamik basiert, birgt im Allgemeinen das Risiko, dass β und R_0 überschätzt werden^{40,41,42}. In unserer nachfolgenden Analyse betrachten wir jedoch ein Spektrum verschiedener Szenarien mit unterschiedlichen β -Werten, und daher sind unsere Ergebnisse unempfindlich gegenüber diesem Risikofaktor.

Wenn wir als Basiswert $\alpha = 0$ setzen (was weiter unten geändert wird), können wir nun unsere geschätzte β verwenden, um eine Projektion der erwarteten Entwicklung der Epidemie zu erhalten (Abb. 3n). Wir verfolgen auch den erwarteten Anteil der hospitalisierten ($H(t)$) und beatmeten ($V(t)$) Personen (Abb. 3o), die, wie wir feststellen, die durchschnittlichen nationalen Hospitalisierungsfähigkeiten⁴³ deutlich übersteigen. Die erwartete Sterblichkeit wird durch $D(t \rightarrow \infty)$ erfasst und erreicht ohne jegliche Maßnahmen ein Niveau von ~ 3 % (grau). Als nächstes untersuchen wir das Verhalten von COVID-19 unter AQ, zusammen mit anderen relevanten Strategien.

Abschwächung der Ausbreitung

Um die Auswirkungen der von uns vorgeschlagenen Strategie zu untersuchen, verfolgen wir die Entwicklung von $I(t) = IM(t) + IS(t) + IC(t)$. Zunächst lassen wir die Krankheit sich ungemildert ausbreiten (Abb. 4a, orange, UM), dann leiten wir zum Zeitpunkt $t = t_0$ (Ergänzende Anmerkung 1.2) unsere Reaktion ein. Indem wir vier relevante Eindämmungsstrategien untersuchen, schaffen wir eine Grundlage, auf der wir die Leistung von AQ bewerten können.

Vollständige Quarantäne - FQ

Dies stellt die theoretisch ideale Strategie dar, bei der alle außerhäuslichen Aktivitäten eingestellt werden (Abb. 4a-f, grau). Die externen Verbindungen A_{ij} werden inaktiv und nur die interne Übertragung (B_{ij}) bleibt bestehen, bis auch diese Sekundärinfektionen erschöpft sind und die Ausbreitung zum Stillstand kommt. Um den Effekt dieser internen Aufrechterhaltung der Krankheit zu erfassen, betrachten wir mehrere Szenarien, von verschwindender interner Übertragung (Abb. 4a, $\alpha = 0$) bis hin zu extremen Niveaus von Haushaltsinfektionen (Abb. 4e, $\alpha = 0,32$). Dieser Bereich von α -Werten entspricht einer Infektionswahrscheinlichkeit von 20-40 % zwischen Lebenspartnern⁴⁴. Wie erwartet, löscht FQ die Krankheit in Abwesenheit einer häuslichen Übertragung extrem effizient, innerhalb von ~ 3 Wochen, aus. Wenn α erhöht wird, zeigt FQ erwartungsgemäß einen leichten Rückgang der Effizienz⁸, ist aber immer noch hochwirksam. Natürlich ist eine solche perfekte, luftdichte Quarantäne undurchführbar, sie ist jedoch im vorliegenden Kontext nützlich, da sie eine Basis für einen Vergleich bietet und die Grenzen für eine perfekte Eindämmung festlegt.

Alternierende Quarantäne - AQ

Wir untersuchen nun die AQ-Strategie (Abb. 4a-f, blau). Bei $t = t_0$ partitionieren wir die Haushalte in zwei gleiche Gruppen, Kohorten 1 und 2, und lassen sie nacheinander in einem zweiwöchigen Zyklus zwischen Quarantäne, in der nur B_{ij} aktiv ist, und regulärer sozioökonomischer Aktivität, in der sowohl A_{ij} als auch B_{ij} aktiv sind, abwechseln. Wir stellen wieder fest, dass $I(t)$ exponentiell abfällt, wenn auch mit einer langsameren Rate im Vergleich zur perfekten FQ. Der entscheidende Punkt ist jedoch, dass dieser Zerfall nun beobachtet wird, obwohl 50 % der Bevölkerung kontinuierlich aktiv bleibt.

Zum Vergleich betrachten wir zwei natürliche Alternativen zu AQ, die beide darauf ausgelegt sind, die sozioökonomische Aktivität mit einer Rate von 50% aufrechtzuerhalten:

Intermittierende Quarantäne - IQ

Bei dieser Strategie⁴⁵ tritt die Gesellschaft als Ganzes in einen periodischen Zyklus von aktiven vs. Quarantäne-Phasen ein, d. h. die gesamte Bevölkerung wechselt unisono zwischen zu Hause bleiben und zur Arbeit gehen (Abb. 4a-f, türkis). Ursprünglich wurde IQ im Format einer 4:10-Periodizität vorgeschlagen, d. h. 4 Tage Aktivität getrennt durch 10 Tage Quarantäne, hier untersuchen wir seine Leistung unter einem 7:7-Zyklus, um mit unserer Implementierung von AQ kongruent zu sein. Wir stellen fest, dass IQ deutlich weniger effektiv ist als AQ, was nicht nur zu höheren Infektionsspitzen führt, sondern auch zu einer wesentlich längeren Zeit bis zur Rückkehr zur Normalität.

Halbe Quarantäne - HQ

Eine weitere Eindämmungsalternative, die eine 50 %-ige aktive Arbeitskraft zulässt, basiert auf einer selektiven Quarantäne, bei der nur 50 % der Bevölkerung an sozioökonomischen Aktivitäten teilnimmt, während die andere Hälfte angewiesen wird, zu Hause zu bleiben (Abb. 4a-f, rot). HQ unterdrückt die Infektionsrate, indem es die sozialen Interaktionen, d. h. A_{ij} , um etwa die Hälfte reduziert. Unsere Simulationsergebnisse zeigen jedoch, dass diese Reduktion, ähnlich wie bei IQ, nicht ausreichend ist. In der Tat vermehrt sich $I(t)$ weiterhin deutlich über ein kontrollierbares Maß hinaus, und auch hier gelingt es nicht, die Krankheit einzudämmen.

Erkenntnisse

Während die Mehrheit der infizierten Personen leichte oder gar keine Symptome zeigt, kann ein gewisser Prozentsatz schwere Komplikationen erleiden, die zu einem Krankenhausaufenthalt oder einer Beatmung und in einigen Fällen sogar zum Tod führen (Abb. 1a). Unsere Eindämmungsstrategie konzentriert sich auf diese unerwünschten Pfade innerhalb der Infektionsspur - nämlich darauf, die Sterblichkeit $D(t)$ zu verringern und sicherzustellen, dass $H(t)$ und $V(t)$ in ihrer Spitze die nationalen Hospitalisierungs- und Beatmungskapazitäten nicht überschreiten. Um dies zu testen, haben wir die Restmortalität gemessen

$$\Delta D = D_S(t \rightarrow \infty) - D_{FQ}(t \rightarrow \infty), \quad (3)$$

wobei $D_S(t \rightarrow \infty)$ die langfristige Sterblichkeit unter Strategie S, z. B. IQ oder AQ, und $D_{FQ}(t \rightarrow \infty)$ die erwartete Sterblichkeit unter FQ ist. Tatsächlich repräsentiert $D_{FQ}(t \rightarrow \infty)$ im Rahmen von Quarantäne-basierten Strategien unvermeidliche Todesfälle, die auf Infektionen zurückzuführen sind, die vor unserer Reaktion auftraten, und daher erfasst ΔD die zusätzliche Sterblichkeit, die unsere Mitigation nicht verhindern konnte. In Abb. 4b, d, f messen wir ΔD unter IQ (türkis), HQ (rot), und AQ (blau). Der Vorteil von AQ ist deutlich sichtbar, denn es werden deutlich mehr Leben gerettet als bei den konkurrierenden Strategien.

Um die Auswirkungen der einzelnen Strategien auf die schweren und kritischen Patienten zu untersuchen, messen wir

$$H_{Peak} = \max_{t=t_0 \rightarrow \infty} H(t), \quad (4)$$

um die Spitzenbelegung des Krankenhauses nach dem Einleiten unserer Reaktion zu erfassen. Während IQ und HQ es nicht schaffen, H_{Peak} innerhalb der Kapazität ($\sim 3 \times 10^3$) zu bringen, gelingt es AQ, eine gleichmäßige Belegung aufrechtzuerhalten. Ähnliche Ergebnisse erhält man auch für $V_{Peak} = \max_{t=t_0 \rightarrow \infty} V(t)$

Zusammenfassend stellen wir fest, dass AQ die effizienteste Abschwächung bietet, die der idealen Leistung von FQ am nächsten kommt, ohne die Wirtschaft vollständig herunterzufahren. Um die Ursprünge des beobachteten AQ-Vorteils zu verstehen, betrachten wir zunächst seine Alternativen, IQ und HQ. Die gemeinsame Wurzel beider Strategien ist, dass sie das Niveau der Interaktion um die Hälfte reduzieren. IQ erreicht dies durch die Verringerung der Interaktionsdauer; HQ erreicht dies durch die Verdünnung der interagierenden Population. In diesem Sinne liegt die Stärke von AQ darin, dass es von beiden Faktoren profitiert (Abb. 5): Die Aufteilung der Population in Kohorten stellt sicher, dass nur die Hälfte zu jeder Zeit aktiv ist - ähnlich wie bei HQ. Der wöchentliche Wechsel stellt jedoch sicher, dass jede Kohorte nur die Hälfte der Zeit aktiv bleibt - ähnlich wie bei IQ. Diese doppelte Aufteilung reduziert die infektiösen Interaktionen weiter, ohne die sozioökonomische

Belastung zu erhöhen. Darüber hinaus ist AQ auch speziell auf die Zyklen von COVID-19 zugeschnitten, mit seiner wöchentlichen Periodizität, die ungefähr in Phase mit dem natürlichen ~5-Tage-Zyklus der Inkubation und der präsymptomatischen Infektion liegt (Abb. 1d). Das Ergebnis ist ein effektiver Kraftmultiplikator, der die gleiche Menge an Nettoaktivität ermöglicht - 50 % - aber mit einem dramatisch verstärkten Eindämmungseffekt.

Synergistische Maßnahmen

Unsere bisherige Analyse ging von einem Worst-Case-Szenario aus, bei dem neben unserer Minderungsstrategie (AQ, IQ oder HQ) alle anderen Krankheitsparameter unverändert bleiben. In der Realität können wir jedoch zusätzlich zu AQ oder einer anderen Strategie zumindest erwarten, dass die üblichen prophylaktischen Verhaltensweisen weiterhin praktiziert werden. In der Tat können persönliche Hygiene, Gesichtsmasken und Kontaktvermeidung die Infektionsrate deutlich reduzieren, ohne dass dies zu Lasten der Wirtschaftlichkeit geht. Daher wird in der Praxis die Infektionsrate $\beta = 0,26$, die in Abb. 3 aus den frühen, vor der Epidemie liegenden Phasen abgeleitet wurde, wahrscheinlich mit der allmählichen Anpassung an eine prophylaktische Routine reduziert werden. Daher untersuchen wir die Leistung der verschiedenen Mitigationsstrategien auch unter einem reduzierten β , um den synergistischen Effekt zu erfassen, der durch solche Praktiken geboten wird. Im mittleren Fall setzen wir $\beta \approx 0,21$, was einer ~20%igen Reduktion der Infektionsrate entspricht (Abb. 4g-l), und als bestes Szenario untersuchen wir $\beta \approx 0,15$, was einen ~40%igen Rückgang der Infektiosität erfasst (Abb. 4m-r). Unter diesen günstigeren Bedingungen nähert sich die Leistung von AQ sogar noch mehr der idealen FQ an (z. B. Abb. 4g oder m) und sorgt für eine dramatische Verringerung der Sterblichkeit und der Krankenhausaufenthalte.

Ganz allgemein kann und sollte unsere AQ-Strategie durch andere ergänzende Maßnahmen verstärkt werden, um den Erfolg der Eindämmung zu gewährleisten, von der Vermeidung sozialer Zusammenkünfte bis hin zur Einrichtung von Isoliereinrichtungen, mit dem Ziel, die interne Übertragung zu reduzieren. Als besonders relevantes Beispiel betrachten wir in der ergänzenden Anmerkung 3.1 den selektiven Schutz gefährdeter Bevölkerungsgruppen, der einen entscheidenden Aspekt von COVID-19 anspricht, dessen Auswirkungen auf ältere Menschen oder auf Personen mit Komorbiditäten unverhältnismäßig schwerwiegend sind^{46,47,48}. In der ergänzenden Anmerkung 3.2 untersuchen wir, wie bevölkerungsweite Tests die Leistung von AQ weiter verbessern können.

Alle diese Maßnahmen können neben und nicht anstelle von AQ durchgeführt werden. Man kann auch alternative periodische Zyklen in Betracht ziehen⁴⁵. Zum Beispiel einen 5:9-Zyklus, in dem die aktiven Schichten nur 5 Tage dauern. In dieser Version von AQ tritt die Gesellschaft in eine Routine ein, in der jeder Kohorte eine 5-Tage-Arbeitswoche zugestanden wird und dann eine bevölkerungsweite Quarantäne (PWQ) über das Wochenende eingehalten wird. Solche Anpassungen werden die Leistung von AQ über ihre bereits etablierte Effektivität hinaus weiter verbessern.

Alternierende (AQ) gegenüber PWQ (population-wide quarantine = Totale Quarantäne)

Die erwiesenen Vorteile von AQ zeigen, dass es nicht nur eine Alternative zu IQ oder HQ, beides partielle Quarantänestrategien, ist, sondern tatsächlich einer PWQ gegenübergestellt werden kann. Zum Beispiel erfordert eine PWQ mit einer Rate η , dass ein η -Anteil der Population kontinuierlich Quarantäne praktiziert, daher haben wir bei HQ $\eta = 50\%$ und bei FQ $\eta = 100\%$.

Intuitiv würde man erwarten, dass eine PWQ mit $\eta > 50\%$ effektiver ist als AQ, sowohl in Bezug auf die Abschwächung - Isolierung größerer Teile der Bevölkerung - als auch in Bezug auf die Implementierung - nicht zwischen den beiden Kohorten auflösen zu müssen. Unsere Analyse zeigt jedoch, dass AQ an beiden Fronten entscheidende Vorteile hat. Die Herausforderung bei der Implementierung von PWQ besteht darin, dass die Menschen über einen Zeitraum von mehreren Wochen zu Hause bleiben müssen, damit die Minderung wirksam wird. In Abb. 4a haben wir zum Beispiel festgestellt, dass eine perfekt implementierte Quarantäne $\eta = 100\%$ (FQ), die in der Tat nur eine theoretische Konstruktion ist, immer noch mehrere Wochen benötigt, um einen signifikanten Gewinn gegenüber der Krankheit zu erzielen⁸. Unter diesen Bedingungen kann man eine wirklich vollständige Abriegelung nicht implementieren. Grundlegende Dienste, Versorgungsketten und einige Teile des Marktes müssen aktiv bleiben, da die Haushalte nicht in der Lage sind, ihre Vorräte aufzubewahren und sich über einen so langen Zeitraum selbst zu versorgen. Daher kann eine praktische PWQ höchstens auf einem Niveau von $\eta = 70-75\%$ ⁴⁹ implementiert werden.

Im Gegensatz dazu erfordert das AQ-Schema, dass sich Individuen nur für jeweils eine Woche isolieren. Daher kann die unter Quarantäne gestellte Kohorte tatsächlich für nur eine Woche in ein komplettes Abschottungsregime eintreten, in dem sie den Kauf von Vorräten oder anderen Dienstleistungen vermeiden. Während also unter AQ ein größerer Teil der Bevölkerung ständig aktiv ist, kann die unter Quarantäne stehende Kohorte eine viel strengere Abriegelungsroutine aufrechterhalten. Infolgedessen ist nicht nur die Wirtschaft produktiver, wenn 50 % der Bevölkerung ständig aktiv sind, sondern auch das Ergebnis der Eindämmung ist vergleichbar und unter manchen Bedingungen sogar besser. Um dies zu demonstrieren, untersuchen wir in Abb. 6 die Auswirkungen von PWQ, auferlegt auf einem Niveau von $\eta = 50, 60, 70$ und 75% (rot bis gelb). AQ, so finden wir, entspricht in etwa einer 70% igen Sperrung (blau). Beachten Sie, dass $\eta = 70-75\%$ die praktische Obergrenze für jede realistische PWQ darstellt. Doch während die PWQ bei solchen Werten die Wirtschaft stark beeinträchtigt und erheblichen sozialen und psychologischen Stress verursacht, erreicht AQ einen ähnlichen Effekt, während es eine produktive Wirtschaft aufrechterhält und eine überschaubare Routine für das Individuum ermöglicht.

Implementierung

Partitionierung

Die AQ-Strategie funktioniert am besten, wenn die beiden Kohorten vollständig getrennt sind und jede Form der gruppenübergreifenden Infektion ausgeschlossen ist. Die Partitionierung sollte daher auf Haushaltsebene implementiert werden, um sicherzustellen, dass sich alle Mitbewohner im gleichen Aktivitäts-/Quarantänezyklus befinden. Eine einfache Möglichkeit, dies zu erreichen, besteht darin, die Partition auf der Wohnadresse einer Person zu basieren. Dies bietet im Falle von Mehrfamilienhäusern einen zusätzlichen Vorteil, da Nachbarn, bei denen die Gefahr einer Kreuzinfektion durch gemeinsam genutzte Gebäudeeinrichtungen besteht, in dieselbe Kohorte aufgenommen werden. Jede Einzelperson/jeder Haushalt wird von ihrer/seiner örtlichen Behörde über den Quarantäneplan informiert, und parallel dazu werden die Arbeitgeber angewiesen, ihre Tätigkeit in Schichten mit jeweils nur der halben Belegschaft wiederaufzunehmen. Unternehmen werden rechtlich haftbar gemacht und müssen im Falle eines Verstoßes mit Geldstrafen rechnen.

Bei Konflikten zwischen der zugewiesenen Schicht einer Person und ihren persönlichen bzw. arbeitgeberspezifischen Anforderungen wird von Fall zu Fall entschieden - alles unter strikter Einhaltung der haushaltsbezogenen Aufteilung. Um die Zusammenarbeit zu fördern und die reibungslose Umsetzung von AQ zu gewährleisten, ist es am besten, so flexibel wie möglich auf alle individuellen Wünsche einzugehen. Die resultierenden Kohorten werden nach der Berücksichtigung solcher Wünsche wahrscheinlich von einem exakten ausgeglichenen Schnitt abweichen, aber der entscheidende Punkt ist, dass die Aufteilung nicht perfekt sein muss, da die Kohorten zwar entkoppelt, aber nicht unbedingt gleich groß sein müssen. Daher gibt es viel Spielraum, um flexibel auf spezifische Einschränkungen oder besondere Bedürfnisse einzugehen, und zwar so, dass die psychologische und sozioökonomische Belastung so weit wie möglich gemildert wird. Im Abschnitt Methoden skizzieren wir ein glattes Partitionierungsschema, das für eine regionale oder landesweite Implementierung geeignet ist.

Soziale Akzeptanz

Um die Bevölkerung für eine Zusammenarbeit zu gewinnen⁵⁰, muss zunächst der Grundgedanke hinter AQ, seine potenzielle Wirksamkeit und die für einen schnellen Erfolg erforderliche individuelle Regeleinhaltung kommuniziert werden. Dies appelliert an die individuelle Motivation der Menschen⁵¹, eine entscheidende Komponente der Zustimmung, die aber aufgrund des Mangels an Gemeinschaftsbewusstseins oft nicht ausreicht. Wir listen daher die Triebkräfte auf, die den Wunsch der Menschen zur Kooperation verstärken, im Gegensatz zu den Verhinderungs/Widerstandskräften, die ihnen im Weg stehen^{52,53}, und setzen geeignete Motivatoren, um die Kooperationsbereitschaft zu verstärken und die Widerstände zu unterdrücken (Inhibitors Abb. 7a, b). Während des Lockdown-Zyklus muss die unter Quarantäne gestellte Kohorte eine Woche lang zu Hause bleiben, was zwar eine Herausforderung darstellt, aber aufgrund der zeitlichen Begrenzung deutlich weniger belastend ist als eine mehrwöchige Quarantäne. Wir identifizieren vier Motivatoren, um die Quarantäne zu verletzen: Geschäftliches - zur Arbeit gehen, Schule - Kinderbetreuung organisieren, Dienstleistungen und Versorgung - öffentliche Marktplätze oder Dienstleistungszentren besuchen und Aktivitäten im Freien - Sport treiben oder mit Kindern oder Haustieren spazieren gehen. Von diesen ist letzteres, der Aufenthalt im Freien, am

wenigsten riskant und auch praktisch unvermeidbar, da kleine Kinder und Haustiere routinemäßige Aktivitäten im Freien benötigen. Wir konzentrieren uns daher vor allem bei den ersten drei Hemmnissen auf Moderatoren (Abb. 7c). Kooperation kann zwar durch Zwang erreicht werden, z. B. durch die Durchsetzung von Gesetzen, aber am effektivsten wird sie durch die Schaffung unterstützender Rahmenbedingungen gewonnen. Zum Beispiel ist im AQ-Rahmen ein Ausweichen für Unternehmen und Schulen einfach nicht möglich. Da Unternehmen gesetzlich verpflichtet sind, ihre Belegschaft in Schichten einzuteilen, kann man nicht aus dem Kreislauf heraus zur Arbeit gehen. In ähnlicher Weise werden Schulen keine Kinder aufnehmen, die nicht in der derzeit aktiven Kohorte sind. Daher besteht die größte Herausforderung darin, Zuwiderhandelnde davon abzuhalten, öffentliche Orte aufzusuchen, um dort Waren oder Dienstleistungen zu erhalten. Dies kann erreicht werden, indem

- (i) die Bevölkerung angewiesen wird, sich im Voraus auf eine volle Woche der Isolation vorzubereiten;
- (ii) ein logistisches und psychologisches Unterstützungsnetzwerk aufgebaut wird, um Bürgern zu helfen, die unerwartete Bedürfnisse haben;
- (iii) eine spezielle App erstellt wird, die Ausnahmegenehmigungen nur an Mitglieder der aktiven Kohorte ausstellt.

Die App in (iii) wird die Privatsphäre der Bürger in keiner Weise verletzen, sondern nur anzeigen, ob der Gerätebesitzer in Kohorte 1 oder 2 ist. Die Bewohner werden aufgefordert, ihre App vorzulegen, um Einkaufszentren oder öffentliche Einrichtungen zu betreten. Dies kann zusätzlich zu den Tests auf Symptome erfolgen, wie es bereits in vielen Ländern praktiziert wird.

Zusammen schaffen die vorgeschlagenen Moderatoren einen Rahmen, der nicht nur die Anreize zum Überlaufen verringert, z. B. durch logistische Unterstützung der isolierten Kohorte, sondern auch die Mittel eliminiert, da in der Tat, abgesehen vom täglichen Spaziergang im Freien, praktisch alle anderen außerhäuslichen Aktivitäten automatisch durch den AQ-Rahmen selbst gesperrt werden. Die Stärke dieses Umsetzungsplans ist, dass er dies ohne Zwang erreicht, d. h., dass fast keine Durchsetzung durch autorisierte Kräfte gegen Einzelpersonen erforderlich ist, wodurch ein gewisses Maß an Vertrauen zwischen Bürgern und Regierung aufrechterhalten und persönliche Freiheiten gesichert werden. Um den Plan zu vervollständigen, werden am Ende der Isolationswoche alle isolierten Bewohner aufgefordert, ihren Gesundheitszustand über die App zu melden. Diejenigen, die Symptome melden, sowie ihre Mitbewohner, werden bis zu ihrer verifizierten Genesung in die Isolation gehen und zu Hause bleiben.

Trotz dieses detaillierten Implementierungsplans ist ein gewisses Maß an Verstößen gegen die AQ-Regelung unvermeidlich. Dies liegt entweder an der teilweisen Einhaltung, d. h. an Überläufern, oder daran, dass bestimmte Personen wichtige Positionen innehaben und ihren Posten nicht eine ganze Woche lang verlassen können. Daher führen wir nun eine Fraktion f von kontinuierlich aktiven Individuen, Überläufern oder essentiellen Mitarbeitern ein, die zu jeder Zeit aktiv bleiben, sowohl während ihrer offenen Schicht als auch wenn ihre Kohorte unter Quarantäne steht. Dieser f -Anteil wird aus der nicht-symptomatischen (S, E, IAS) oder leicht symptomatischen (IM) Population extrahiert, die ihren Zustand verbergen kann. Ausgeschlossen sind jedoch Personen mit schweren Symptomen (IS, IC, H, V), die natürlich isoliert bleiben. Bei der Messung unserer Leistungsindikatoren ΔD (3), $HPeak$ (4) und $VPeak$ stellen wir fest, dass AQ die Defektion/Exemption bis zu $f \sim 0,2$ aufrechterhalten kann, also bis zu einem Nonkonformitätsniveau von 20% (Abb. 7d-f). Darüber hinaus beobachten wir einen signifikanten Rückgang der Leistung der Strategie.

Diskussion

Die Effizienz der AQ-Strategie beruht auf drei Prinzipien:

- (i) Die Aufteilung der Population in zwei Kohorten reduziert das Volumen der infektiösen Interaktionen, vergleichbar mit einer 50%igen Quarantäne (HQ).
- (ii) Das Arbeiten in wöchentlicher Folge reduziert die Gesamtdauer der Interaktionen innerhalb jeder Kohorte, vergleichbar mit einer intermittierenden Quarantäne (IQ).

Die Kombination dieser beiden Faktoren ermöglicht ein ähnliches Nettovolumen an sozioökonomischer Aktivität wie bei jeder dieser Strategien, HQ oder IQ, jedoch mit einem vervielfachten Eindämmungseffekt. Während (i) und (ii) unabhängig von der Nachfolgeperiode sind, z.B. täglich oder wöchentlich, bietet unser Design von AQ um wöchentliche Wechsel einen dritten Vorteil:

- (iii) Es synchronisiert die Quarantänephase mit der vermuteten Inkubationszeit jeder Kohorte, wodurch die unsichtbaren SARS-CoV-2-Ausbreiter systematisch herausgefiltert werden. Eine solche Synchronisation kann leicht auf andere Infektionen verallgemeinert werden, indem die AQ-Periodizität entsprechend angepasst wird.

AQ kann als Ausstiegsstrategie nach einer Periode der Unterdrückung durch PWQ implementiert werden. Als solche ermöglicht sie eine allmähliche Wiederbelebung einer schlafenden Wirtschaft, während das Risiko eines erneuten Ausbruchs minimiert wird. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass sie auch als primäre Eindämmungsstrategie dienen kann, mit vergleichbaren Auswirkungen wie eine strenge PWQ (Abb. 6). AQ sollte mit ergänzenden Maßnahmen wie Tests und selektivem Schutz gefährdeter Populationen weiter verstärkt werden (Ergänzende Anmerkung 3).

Eine entscheidende Stärke der AQ ist ihre Robustheit gegenüber Überläufern, die unter bestimmten Bedingungen bis zu 20 % Übertretern standhalten. Nichtsdestotrotz glauben wir, dass die wöchentliche Erleichterung, die den Leuten ein Ventil bietet, um ihre Aktivitäten für die Hälfte der Zeit fortzusetzen, selbst das Kooperationsniveau erhöhen kann. In der Tat, während ein kompletter Lockdown für den Einzelnen extrem stressig ist, entspannt die zweiwöchentliche AQ-Routine die Belastung und kann die Akzeptanz fördern. Darüber hinaus ist die Umsetzung von AQ bei Arbeitsplätzen und Schulen, die gezwungen sind, in vollständig aufgeteilten Schichten zu arbeiten, und mit der von uns vorgeschlagenen mobilen App und dem logistischen Unterstützungsnetzwerk weder von der Eigenmotivation noch von der von außen erzwungenen Kooperation abhängig (Abb. 7). In der Tat werden Schule und Beschäftigung die Bevölkerung auf natürliche Weise zwischen Aktivität und Inaktivität hin- und herbewegen, wobei eine Durchsetzung nur für die Behandlung von Freizeitaktivitäten im Freien erforderlich ist - die ohnehin nur wenig zur Infektion beitragen.

Allgemeiner ausgedrückt: Wir berücksichtigen die Tatsache, dass es von Natur aus ein gewisses Maß an Unsicherheit bezüglich der Krankheitsparameter gibt. Wir haben daher das Worst-Case-Szenario untersucht, bei dem die Infektionsrate während der aktiven Wochen derjenigen der Ausbreitung vor der Maßnahme entspricht. In der Praxis erwarten wir jedoch, dass parallel zu den Quarantänen viele zusätzliche Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. erweiterte Tests auf Infektionen, Gesichtsmasken und strenge Hygienevorschriften am Arbeitsplatz. Zumindest erwarten wir, dass auch während der aktiven Woche jeder Kohorte die üblichen prophylaktischen Verhaltensweisen, wie Kontaktvermeidung oder Verbot von sozialen Zusammenkünften, eingehalten werden. Solche Normen, die bis zur vollständigen Ausrottung von COVID-19 fortbestehen, werden den β -Wert weiter nach unten drücken und damit die Wirksamkeit unserer Strategie noch über die berichteten Ergebnisse hinaus erhöhen.

Wir haben hier vor allem die epidemiologischen Vorzüge von AQ und ihre Umsetzung in groben Zügen als nationale Strategie diskutiert. In der Praxis werden unterschiedliche Gesellschaften sowie unterschiedliche Wirtschaftssektoren spezifische Anpassungen erfordern. Während AQ zum Beispiel mit jenen Betrieben kompatibel ist, in denen Arbeiter willkürlich in Schichten eingeteilt werden können, wird es bei anderen Betrieben, in denen Schlüsselpersonal unersetzlich sein kann, zu einer größeren Herausforderung. Spezifische Lösungen müssen daher auf die verschiedenen Wirtschaftszweige und Branchen zugeschnitten werden. Angesichts des eindeutigen Vorteils von AQ sind wir der Meinung, dass solche Anpassungen bei weitem die Mühe wert sind.

Methoden

Reibungslose Partitionierung

Die Einteilung aller Individuen in Kohorten dürfte eine Koordination erfordern, die auf nationaler oder regionaler Ebene schwer durchzuführen ist. Hier bieten wir ein Schema an, um auf natürliche Weise eine sanfte Partitionierung zu erreichen, die sowohl die wirtschaftliche als auch die individuelle Belastung minimiert

- **Arbeitgeber**

Allen Arbeitgebern wird erlaubt, ihre Tätigkeit wiederaufzunehmen, unter der Bedingung, dass sie in vollständig getrennten Schichten arbeiten. Sie erhalten Zeit, um ihre Belegschaft in zwei Kohorten, E1 und E2, aufzuteilen, die für ihre geschäftlichen Überlegungen optimal sind. Während dieser Zeit können die Arbeitgeber auch andere Vorkehrungen treffen, wie z. B. die Ausbildung von Arbeitnehmern aus E1, die die Arbeitnehmer in E2 ersetzen, usw.

- **Lokale Behörde**

Wird alle Bürger über ihre Kohortenzuordnung informiert, R1 oder R2, basierend auf z.B. der Wohnadresse. Die Arbeitgeber werden ihre Listen E1, E2 entsprechend aktualisieren

- **Konfliktlösung**

Konflikte können entweder durch die Bedürfnisse des Arbeitgebers oder durch individuelle Präferenzen entstehen. Zum Beispiel, wenn ein Arbeitgeber eine unüberbrückbare Diskrepanz zwischen der offiziellen Zuordnung eines Arbeitnehmers (R1, R2) und seinen beruflichen Bedürfnissen (E1, E2) feststellt. Ebenso kann eine Person aus persönlichen Gründen die Kohorte wechseln wollen, z. B. um ein Familienmitglied in der anderen Kohorte zu pflegen. Um solche Konflikte zu lösen, erhalten die Bürger die Möglichkeit, bis zu einem voreingestellten Datum Tf den Wechsel ihres gesamten Haushalts zwischen R1 und R2 zu beantragen. Die lokale Behörde wird ihre Listen entsprechend aktualisieren und Schulen und andere relevante Institutionen über den Übergang informieren

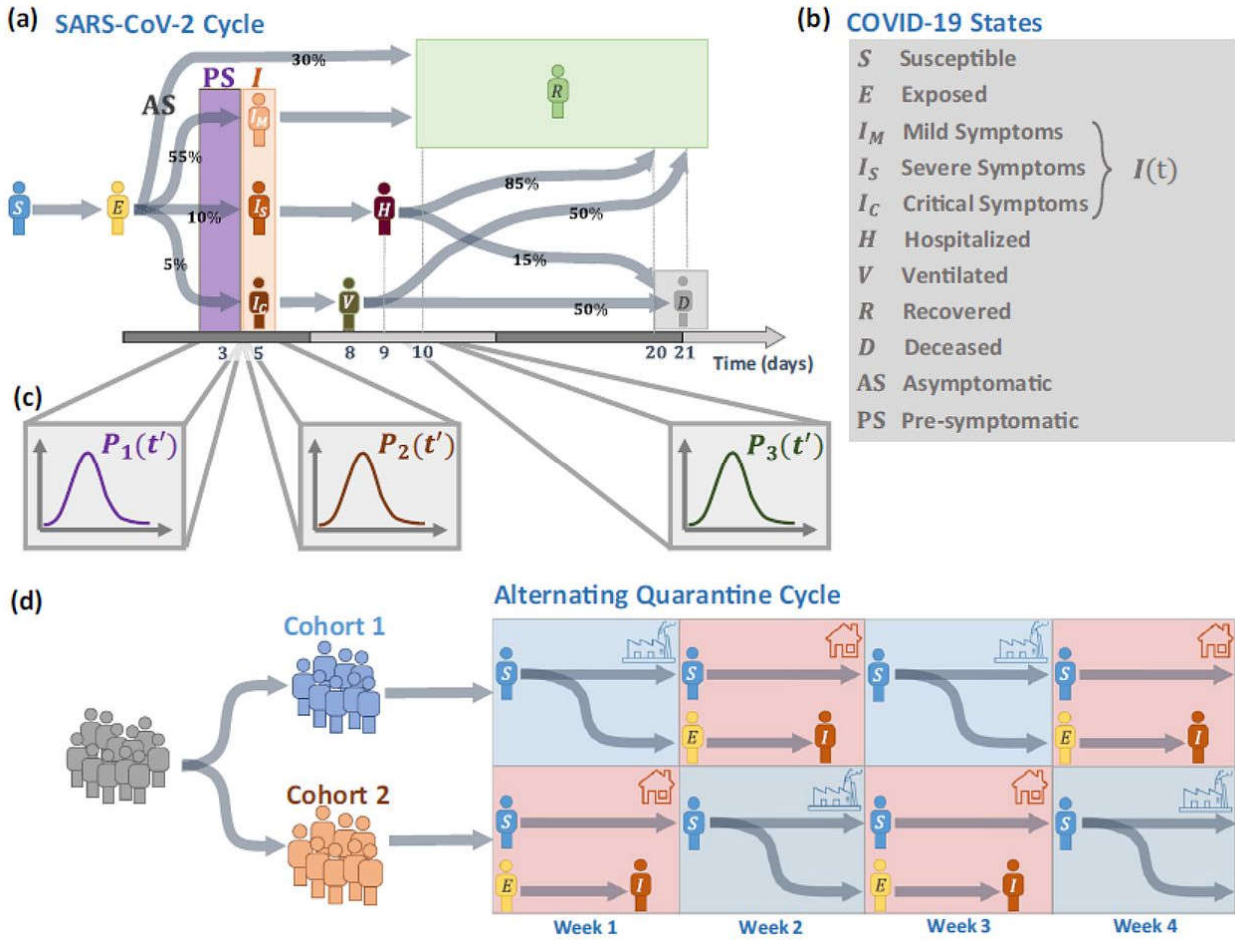
- **Flexibilität**

Das Ergebnis ist ein friktionsfreies System, das im Wesentlichen allen Übergangsanträgen Rechnung trägt. Dies wird dadurch ermöglicht, dass AQ keine genaue 50:50-Aufteilung erfordert. Um eine reibungslose und effiziente Aufteilung zu ermöglichen, sowohl für den Einzelnen als auch für den Arbeitgeber, ist das System so flexibel wie möglich gestaltet

- **Kein Mikromanagement**

Zum Stichtag wird die Tf-Gesellschaft natürlich in zwei Kohorten aufgeteilt, in denen alle Arbeitnehmer/Arbeitgeber ihren idealen Arbeitsplan erhalten. Die lokalen Behörden müssen diese Aufteilung nicht mikromanagen, sie müssen sie nur verfolgen. Sobald die Partitionierung bei Tf festgelegt ist, werden keine weiteren Übergänge ermöglicht.

Abb. 1: Die Zyklen von SARS-CoV-2/COVID-19 und der alternierenden Quarantäne-Strategie.



a
 Nach der Infektion (E) beginnt eine durchschnittlich 5-tägige Inkubationszeit, bevor Symptome auftreten: milde (IM, 55%), schwere (IS, 10%) oder kritische (IC, 5%). Die restlichen etwa 30% sind asymptomatisch (AS). Die Infektiosität beginnt typischerweise 3 Tage nach der Infektion bei Personen mit Symptomen und 4 Tage bei jenen ohne Symptome (Asymptomatische AS).
 Das Infektionsfenster (violett) erfasst die unsichtbare präsymptomatische (PS) Ausbreitungsphase, in der Individuen infektiös sind, aber keine Symptome aufweisen. Mit dem Auftreten von Symptomen werden die infizierten Personen isoliert und können andere nicht mehr anstecken. Folglich haben asymptomatische Personen ein längeres Infektionsfenster, das sich bis zum Übergang zur Infektionsfreiheit (R) erstreckt. Mit dem Fortschreiten der Krankheit muss ein Teil der Infizierten (mit schweren Symptomen) hospitalisiert (H) oder (mit kritischen Symptomen) beatmet (V) werden, was mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zum Tod (D) führen kann.

b
 Die Phasen des COVID-19-Zyklus:
S Infektiöser *E* infiziert
I Symptome (*M* mild *S* schwer *C* kritisch)
AS keine Symptome, wird nicht krank *PS* Präsymptomatisch, keine Symptome, wird krank
H im Spital *V* im Spital intensiv/beatmet
R genesen *D* verstorben
 I(t) ist die Menge aller Personen mit Symptomen (I = IM + IS + IC) zu einem bestimmten Zeitpunkt t.

c
 Der in (a) dargestellte Zyklus zeigt die durchschnittlichen Übergangszeiten zwischen allen Zuständen. In der Realität werden diese Zeiten natürlich variieren entsprechend einer Verteilung $P_i(t')$:
 $P_1(t')$ (violett) ist die Verteilung der präsymptomatischen Phase PS (von E nach I, im Durchschnitt 3 Tage),

$P2(t')$ (braun) ist die Verteilung der symptomatischen Phase I (von PS nach R, H oder V, im Durchschnitt 2 Tage), $P3(t')$ (grün) ist die Verteilung der Krankheitsphase (I nach R, im Durchschnitt 5 Tage für die Kranken zu Hause, bis zu 21 Tage für die Hospitalisierten).

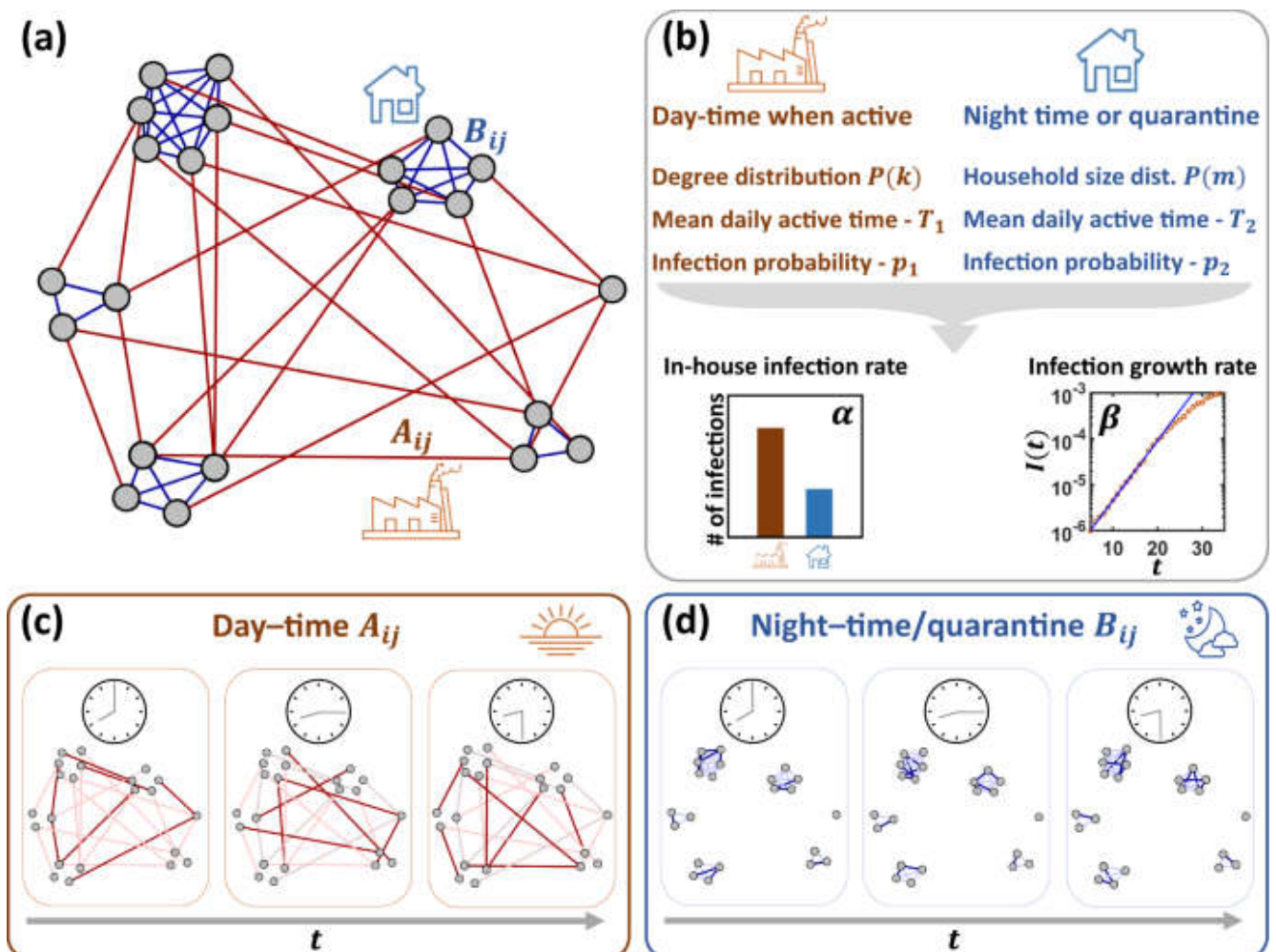
d

Die Alternierende Quarantäne (AQ) teilt die Bevölkerung in 2 separate Gruppen, die sich in wöchentlichen Perioden der Aktivität (zur Arbeit gehen, blau) und der Inaktivität (zu Hause bleiben, rot) abwechseln. Nach ihrer aktiven Woche (Woche 1) können Personen in Gruppe 1 infiziert werden (E gelb), in diesem Fall sitzen sie die vermutete prä-symptomatische Periode zu Hause aus (Woche 2). Am Ende ihrer Quarantäneweche werden sie wahrscheinlich Symptome entwickeln (I orange) und bis zu ihrer vollständigen Genesung in Isolation bleiben.

Diejenigen, die während ihrer Quarantäneweche keine Symptome entwickelt haben, sind höchstwahrscheinlich nicht infiziert (S blau) und können ihre Tätigkeit in der kommenden aktiven Schicht (Woche 3) wiederaufnehmen.

Daher ist der AQ-Zyklus ein effektives Verfahren, das „automatisch“ die unsichtbaren Infektionsverbreiter unter Quarantäne stellt und jede Woche einen Großteil der infektiösen Personen aus der aktiven Bevölkerung entfernt.

Abb. 2: Modellierung der Ausbreitung von COVID-19.



a

In unserem Rechenmodell haben wir ein Netzwerk von $N=10.000$ Personen angenommen, die auf $M=4 \times 1.000$ Haushalte verteilt sind, mit zwei Arten von Verbindungen:

A_{ij} (rot) sind externe Verbindungen, die öffentliche Kontakte bei der Arbeit, an öffentlichen Orten und bei sozialen Zusammenkünften repräsentieren

B_{ij} (blau) sind interne Verbindungen von Personen, die in einem gemeinsamen Haushalt leben.

b

Externen Verbindungen A_{ij} sind hauptsächlich tagsüber aktiv und nur zwischen Individuen in der aktiven Woche. Internen Verbindungen B_{ij} sind aktiv nach Feierabend (in der aktiven Woche) bzw. ganztägig (in der inaktiven Woche).

Beide Netzwerke sind durch die Grad/Haushaltsgrößen-Verteilungen $P(k)$ und $P(m)$ charakterisiert. Ihre Verbindungen weisen sporadische Aktivitäten auf, die Zeiten erfassen, in denen i und j zusammen sind und daher eine potenziell infektiöse Interaktion durchführen. Daher werden sie durch zwei Parameter charakterisiert: T_1 , T_2 erfassen die typische Zeit pro Tag, in der die Links aktiv sind, und p_1 ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion in der aktiven Woche, p_2 in der inaktiven Phase (Quarantäne und Nacht). Im selben Haushalt lebende Personen sind bekanntlich potenziell infektiöser als Kontakte im öffentlichen Raum ($p_2 > p_1$). Daraus kann man 2 beobachtbare Parameter ableiten zur Charakterisierung der Ansteckung:

- (1) α : Anteil der haushaltsinternen Infektionen an allen Infektionen
- (2) β : Wachstumsrate der Infektionen

c

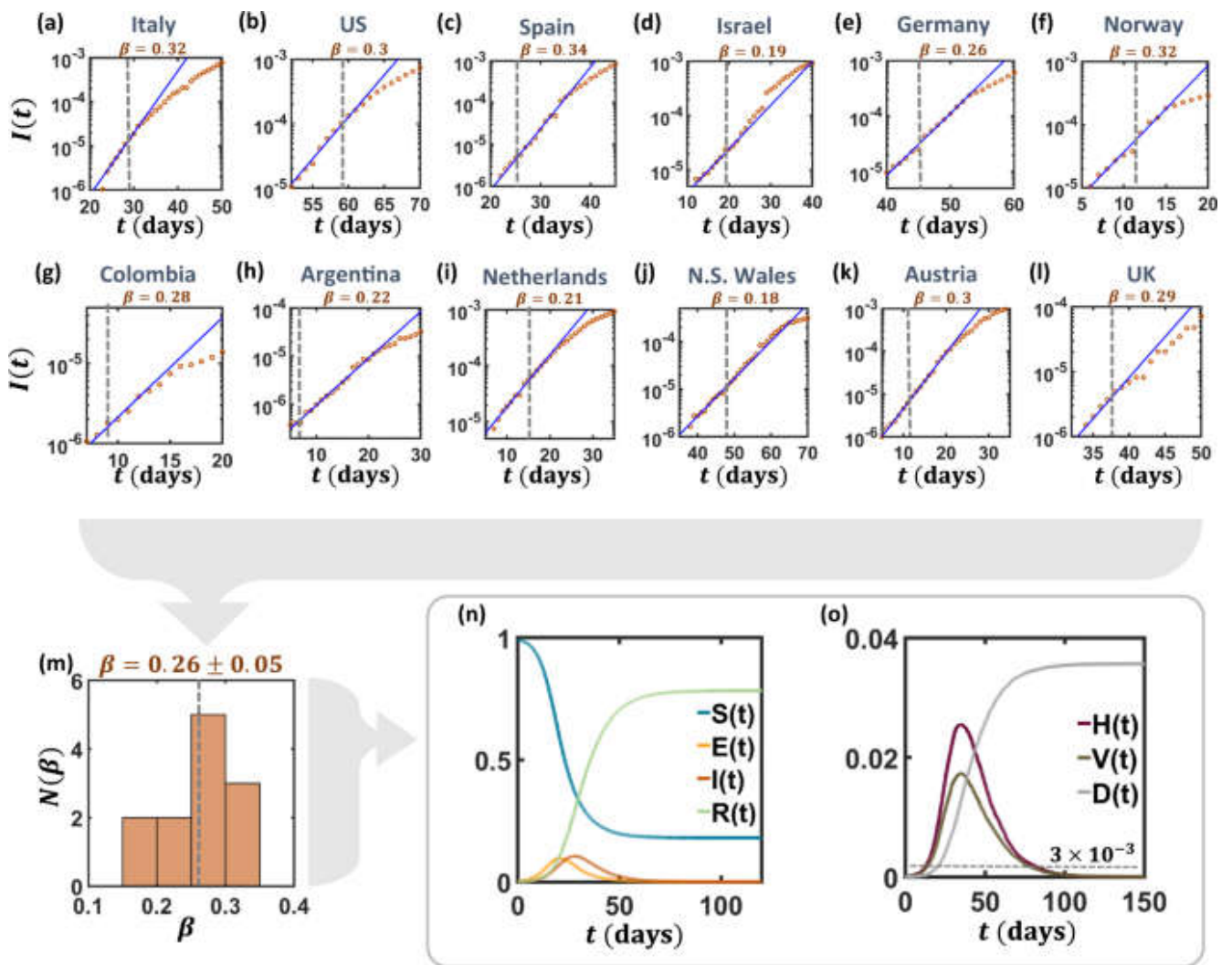
Wir simulierten die soziale Aktivität über einen Zeitraum von $T = 150$ Tagen mit einer Auflösung von 15 Minuten.

In jedem 15-min-Intervall ist ein Teil der Verbindungen aktiv (dunkelrot), während der andere Teil inaktiv bleibt. Eine Übertragung zwischen Person i und Person j kann nur (mit der Wahrscheinlichkeit p_1) zu Zeiten stattfinden, in denen der Kontakt A_{ij} aktiv ist (im Durchschnitt T_1 Prozent der Zeit). Externe Kontakte A_{ij} sind vor allem tagsüber aktiv (ausgenommen in der Quarantäne-Woche).

d

Die haushaltsinternen Kontakte B_{ij} haben eine ähnliches Aktivitäts-/Ruhe-Muster mit den Parametern T_2 , p_2 , vor allem in den Abend-/Nachtzeiten oder ganztags während der Quarantäne-Woche.

Abb. 3: Extraktion der SARS-CoV-2-Infektionsrate.



a-l Wir haben Daten³⁸ zu den Infektionsniveaus $I(t)$ vs. t (orange Kreise) in 12 verschiedenen Ländern gesammelt. Durch Anpassung von $I(t)$ an ein Exponential der Form (1) können wir β in jedem dieser Länder bestimmen (blaue durchgezogene Linien). Ein solches exponentielles Wachstum setzt sich typischerweise für einen Zeitraum von mehreren Tagen nach der Einführung einer Minderungsmaßnahme fort (graue gestrichelte Linien). Wir haben daher nur die Daten bis zu 3 Tagen nach der Einführung der sozialen Distanzierung verwendet, um β zu bewerten (Ergänzende Anmerkung 4.2).

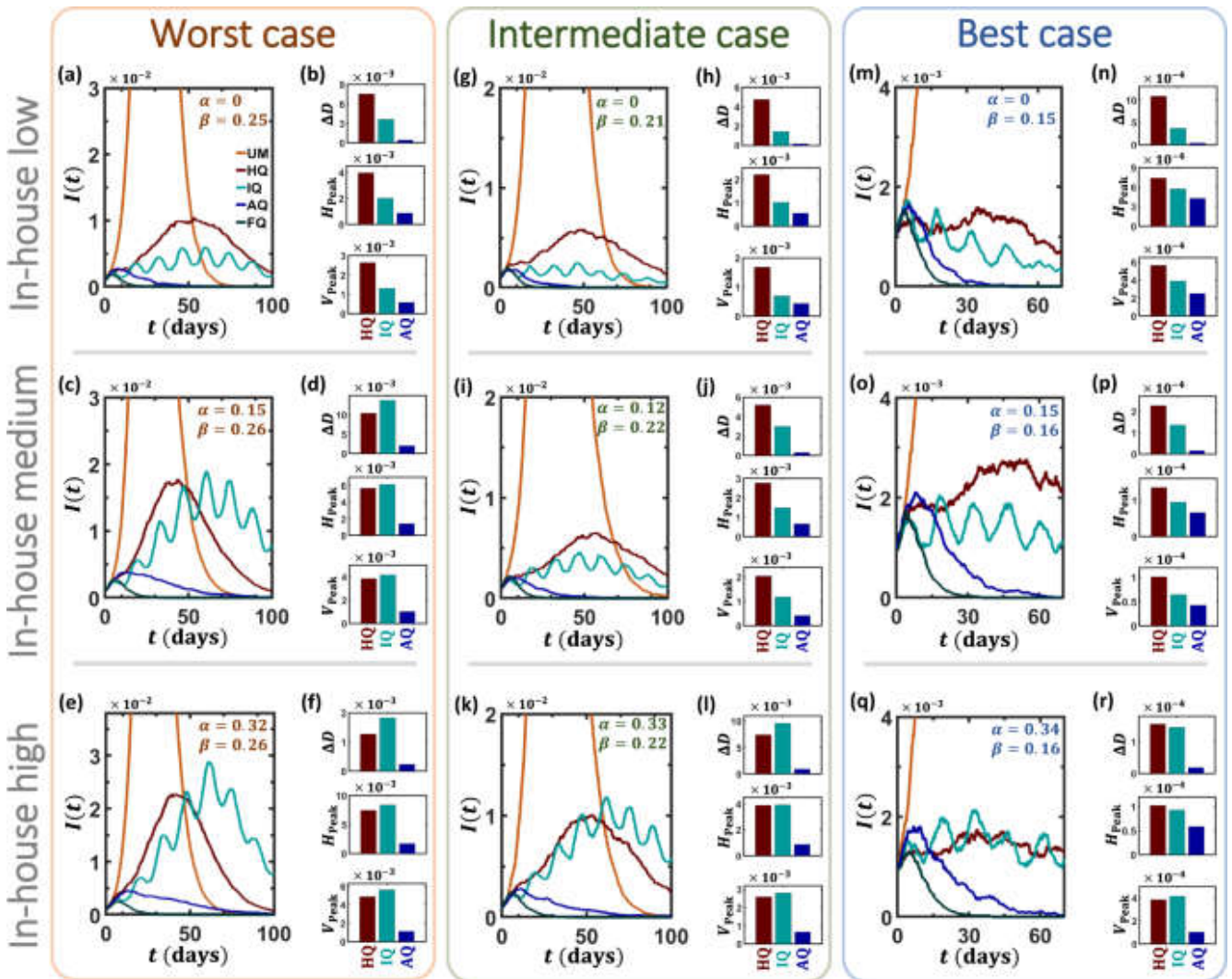
m Histogramm der abgeleiteten β -Werte über die 12 Länder. Die Infektionsraten sind um einen Durchschnitt von $\beta = 0,26$ Tage⁻¹ verteilt. Daher stimmen wir in unseren Simulationen die Parameter so ab, dass wir diese Wachstumsrate bei Abwesenheit aller prophylaktischen Maßnahmen erhalten. In der Realität können übliche Verhaltensweisen, wie z. B. persönliche Hygiene oder das Vermeiden von Körperkontakt, β auf niedrigere Werte drücken. Um dies zu berücksichtigen, verwenden wir in unseren Simulationen drei Szenarien: Worst-Case- $\beta \approx 0,26$, Intermediate-Case- $\beta \approx 0,2$ und Best-Case- $\beta \approx 0,15$.

n Unter Annahme von $\beta \approx 0,26$ simulierten wir die voraussichtliche Entwicklung der COVID-19-Pandemie a la Abb. 1 und 2, ohne jegliche Präventivmaßnahmen.

o Wir konzentrieren uns auf drei entscheidende Parameter, die den Schweregrad der projizierten Ausbreitung charakterisieren: die Sterblichkeit $D(t)$ (grau), den Hospitalisierungsgrad $H(t)$ (violett) und die Anzahl der Personen, die beatmet werden müssen $V(t)$ (braun). Ohne jegliche Intervention übersteigt $H(t)$ bei weitem die durchschnittliche nationale Hospitalisierungskapazität (gestrichelte graue Linie), die auf 3×10^3 ⁴³ geschätzt

wird. Die Ergebnisse repräsentieren einen Durchschnitt von über 20 stochastischen Realisierungen in einem Netzwerk mit 4000 Haushalten (~104 Personen).

Abb. 4: Die Auswirkung der alternierenden Quarantäne.



a Die Infektion $I(t)$ der ungebremsten Epidemie (UM, orange), wie sie unter $\beta = 0,25$ und $\alpha = 0$ erhalten wird. Dies stellt ein Worst-Case-Szenario dar, bei dem β aus den Daten der ungemilderten Ausbreitung genommen wird, d. h. ohne prophylaktische Maßnahmen. Bei $t = t_0$ leiten wir vier konkurrierende Eindämmungsstrategien ein: Vollständige Quarantäne (FQ, grau), alternierende Quarantäne (AQ, blau), intermittierende Quarantäne (IQ, türkis) und halbe Quarantäne (HQ, rot). Wir stellen fest, dass, mit Ausnahme der idealisierten FQ, AQ die effizienteste Abschwächung bietet und IQ und HQ übertrifft.

b Wir haben drei Leistungsmaße zur Bewertung der Abschwächungseffizienz verwendet:

Restmortalität ΔD (3),

Spitzenhospitalisierung H_{Peak} (4) und

Spitzenbeatmung V_{Peak} .

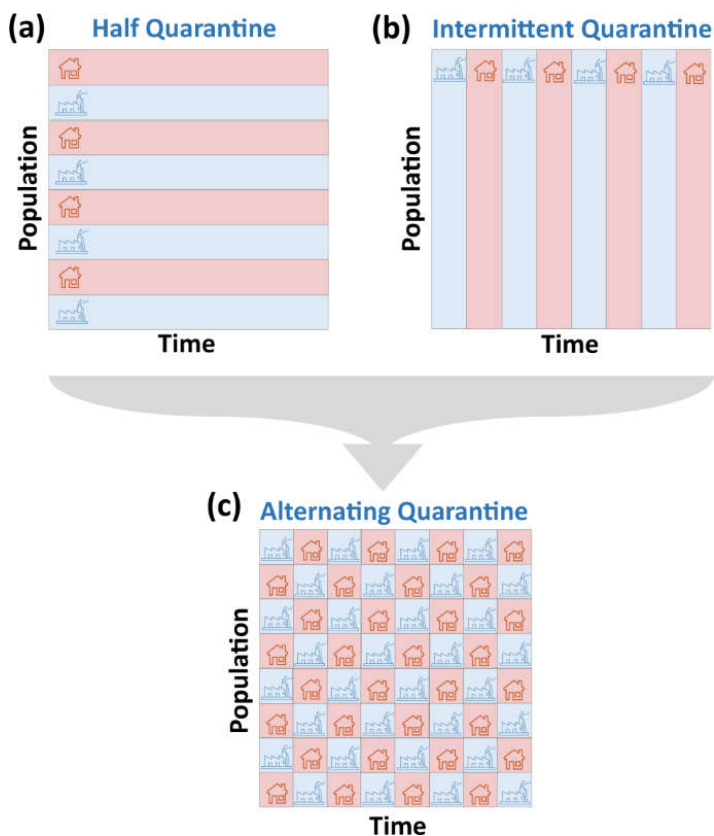
Bei allen 3 Indikatoren liefert AQ im Vergleich zu IQ und HQ mit deutlichem Abstand die besten Ergebnisse.

c-f Um die Rolle der hausinternen Übertragung zu untersuchen, testeten wir alle Strategien zusätzlich unter mittleren ($\alpha = 0,15$) und hohen ($\alpha = 0,32$) Niveaus von Haushaltsinfektionen.

g-l Wir wiederholten dasselbe Experiment, diesmal unter einem um ~20% niedrigeren β , um den potenziellen Effekt von ergänzenden prophylaktischen Maßnahmen, wie z.B. Tragen von Masken oder hygienisches Verhalten, zu erfassen.

m-r In unserem Best-Case-Szenario wird β um einen weiteren $\sim 20\%$ -Faktor reduziert, diesmal auf $\beta \approx 0,15$. Zusammengefasst scannt unsere Analyse den Raum der Infektions- (β) und innerbetrieblichen Übertragungsraten (α) und deckt damit einen Bereich potenziell relevanter Bedingungen für die COVID-19-Abschwächung ab. Wir stellen fest, dass AQ unter allen Bedingungen konsistent alle konkurrierenden Strategien übertrifft und eine Abschwächung bietet, die der FQ am nächsten kommt. Die Ergebnisse repräsentieren einen Durchschnitt von über 20 stochastischen Realisierungen in einem Netzwerk mit 4000 Haushalten (~ 10.000 Individuen). Die Entschärfung wird zum Zeitpunkt t_0 eingeleitet, der so gewählt wird, dass $I(t) 10^{-3}$ übersteigt (siehe Anhang 1.2). In unseren Simulationen wurde das externe Netzwerk A_{ij} als Erdős-Rényi-Zufallsgraph mit dem durchschnittlichen Grad $\langle k \rangle = 15$ angenommen; in der ergänzenden Anmerkung 2 untersuchen wir auch den Fall eines skalenfreien A_{ij} und erhalten ähnliche Ergebnisse. Beachten Sie, dass α und β indirekt kontrolliert werden, zunächst durch die Modellparameter ($P(k)$, $P(m)$, T_1 , T_2 , p_1 , p_2), wie in Abb. 2b dargestellt, und dann aus den beobachteten stochastischen Simulationsergebnissen über Gleichungen (1) und (2) extrahiert werden. Folglich können wir die genauen Werte dieser Parameter nicht mit Genauigkeit kontrollieren. Wir beobachten daher leichte Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Tafeln, z. B. $\beta = 0,25$ in Tafel (a) vs. $0,26$ in den Tafeln (c) und (e).

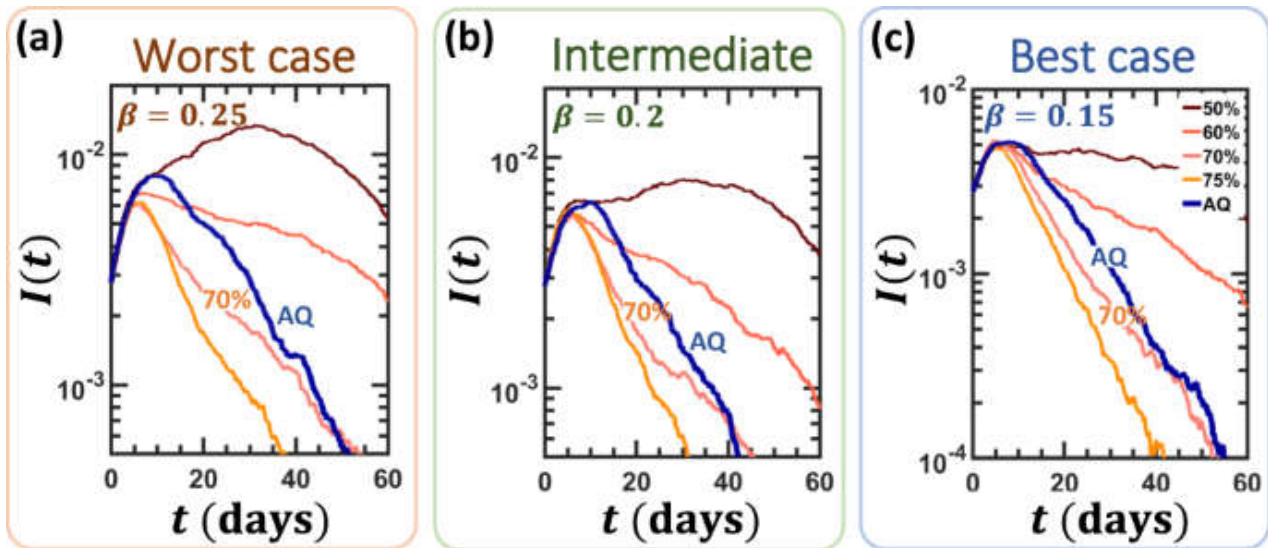
Abb. 5: Die multiplikative Wirkung der alternierenden Quarantäne.



Wir betrachten drei Strategien - alle erlauben sozioökonomische Aktivität (blau) vs. Quarantäne (rot) bei halber Kapazität.

- a** Die Strategie "Halbe Quarantäne" HQ reduziert die Infektion, indem sie die aktive Bevölkerung halbiert und damit die Rate infektiöser Interaktionen verringert.
- b** Intermittierende Quarantäne IQ erzielt ein ähnliches Ergebnis, indem sie die Dauer der Aktivität verringert und damit die Zeit infektiöser Interaktionen reduziert.
- c** Alternierende Quarantäne kombiniert beide Effekte: Einerseits sind die Interaktionen auf Individuen innerhalb jeder Gruppe beschränkt - was die Bevölkerung halbiert. Andererseits erleben diese Gruppen intermittierende Zyklen von Arbeit/Heim - was die Dauer der Interaktionen verringert. Das Ergebnis ist eine ungefähr vierfache Reduktion der Übertragung, neben einer nur 50%igen Reduktion der sozioökonomischen Aktivität.

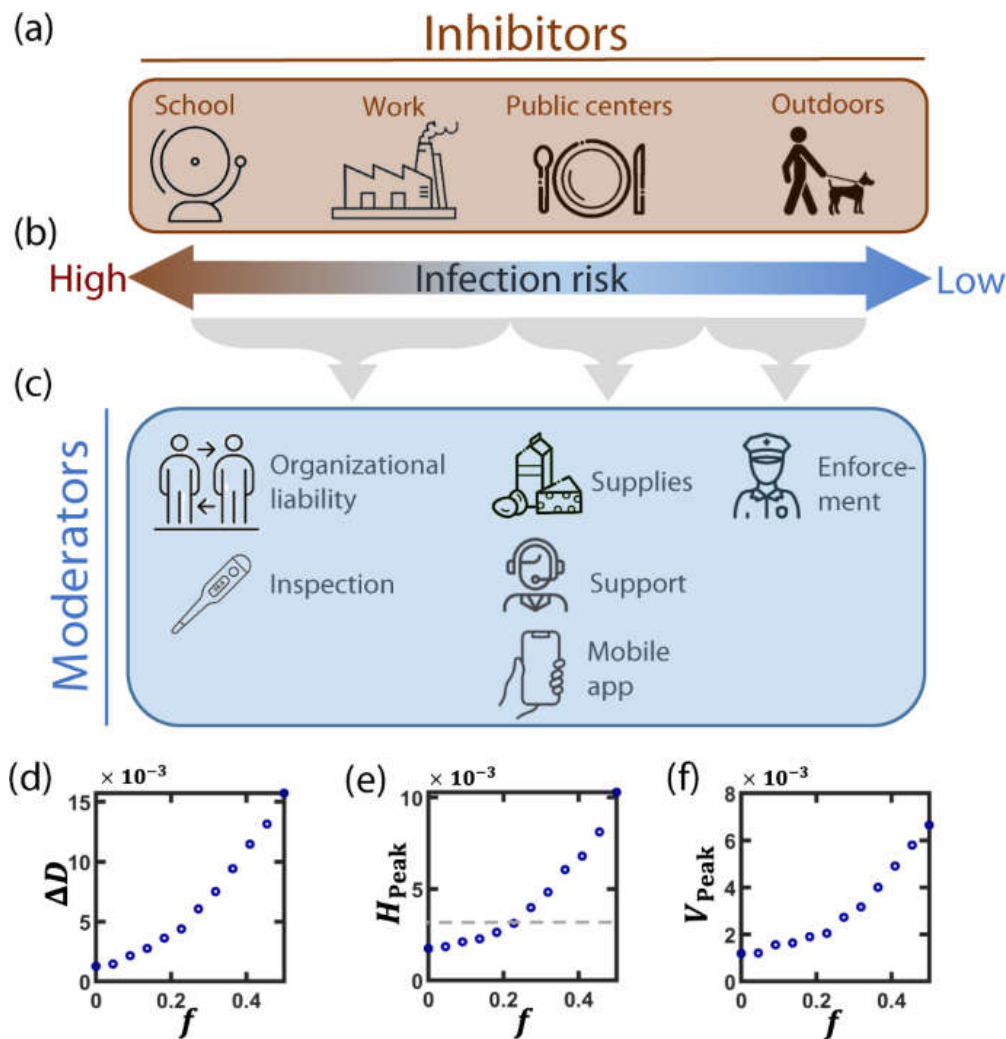
Abb. 6: Alternierende Quarantäne vs. populationsweite Quarantäne.



a Infektionsniveau $I(t)$ wie für $\beta = 0,25$ unter Alternierender Quarantäne (AQ, blau) erhalten. Wir haben auch populationsweite Quarantänen bei $\eta = 50, 60, 70$ und 75% untersucht (rot bis gelb). Obwohl immer die Hälfte der Population aktiv ist, ist die Schadensminderung von AQ vergleichbar mit der einer 70% igen populationsweiten Quarantäne. Anstelle einer extrem schädlichen sozioökonomischen Abschaltung von 70% , die sich der praktischen Obergrenze sozialer Distanzierungsmaßnahmen annähert, bietet AQ also ein ähnliches Ergebnis zu einem deutlich geringeren sozioökonomischen Preis.

b, c Ähnliche Ergebnisse werden auch unter unseren mittleren ($\beta = 0,2$) und besten Fall ($\beta = 0,15$) Szenarien beobachtet. Die Simulationen repräsentieren einen Durchschnitt von über 20 stochastischen Realisierungen auf einem Netzwerk mit 4.000 Haushalten (~ 10.000 Individuen). Die hausinterne Infektionsrate wurde auf das mittlere Niveau $\alpha \approx 0,15$ gesetzt. Hier ist A_{ij} ein Erdős-Rényi-Zufallsgraph mit $\langle k \rangle = 15$, ähnliche Ergebnisse unter einem skalenfreien A_{ij} erscheinen in der ergänzenden Anmerkung 2.

Abb. 7: Erhöhung der sozialen Akzeptanz bei alternierender Quarantäne.



a Wir identifizieren 4 Bedürfnisse, die eine potenzielle Kooperation hemmen: Kinderbetreuung, Arbeit, Einkauf von Waren oder Dienstleistungen und Aktivitäten im Freien.

b Das Infektionsrisiko ist am höchsten bei umfangreichen und kontinuierlichen Interaktionen, wie in der Schule oder bei der Arbeit, und am geringsten bei Aktivitäten im Freien, wie beim Spaziergehen oder Sport. Wir konzentrieren uns daher auf Moderatoren für die ersten drei Hemmfaktoren.

c Um die soziale Akzeptanz zu erhöhen, suchen wir nach Moderatoren, die Konformität anstelle von Zwangsmaßnahmen fördern: Schule und Arbeitsplatz - aufgrund ihrer Haftung werden Schulen und Arbeitsplätze für die Quarantänekohorte natürlich verboten sein, da beide zur Einhaltung der AQ-Routine verpflichtet sind und daher keine Arbeiter oder Schüler der inaktiven Kohorte aufnehmen werden. Darüber hinaus werden Routinekontrollen auf Symptome potenzielle Überläufer entlarven, die ihre Infektion verbergen wollen. Öffentliche Zentren: Wir ziehen drei Maßnahmen in Betracht, um Personen davon abzuhalten, Dienstleistungen oder Hilfsmittel in Anspruch zu nehmen:

- (i) die Bevölkerung anweisen, sich im Voraus mit ausreichend Vorräten für eine Woche zu versorgen;
- (ii) ein Unterstützungsnetzwerk für den Fall unerwarteter Bedürfnisse einrichten;
- (iii) eine mobile App erstellen, die die Kohorte einer Person (1 oder 2) bestätigt und die beim Betreten öffentlicher Zentren angezeigt werden muss.

Die Aktivität im Freien könnte durch Zwangsmaßnahmen gemildert werden, da sie jedoch nur ein geringes Infektionsrisiko darstellt, glauben wir, dass diese Aktivität in der Praxis ignoriert werden sollte.

d Die Restmortalität ΔD gegen den Anteil der Überläufer/essentiellen Arbeiter f , wie sie für das Zwischenszenario $\beta = 0,20$, $\alpha = 0,15$ erhalten wurde. Wir stellen fest, dass AQ bei unvollkommener Implementierung robust ist und eine ~20%ige Verletzung entweder durch formale Freistellung oder durch Überläufer aufrechterhalten werden kann.

e, f Ähnliche Ergebnisse erhalten wir für HPeak und VPeak; die durchschnittliche geschätzte nationale Krankenhauskapazität wird durch die graue gestrichelte Linie angezeigt. Die Ergebnisse repräsentieren einen Durchschnitt von über 20 stochastischen Realisierungen in einem Netzwerk mit 4.000 Haushalten (~10.000 Individuen).

Data availability

Empirical data on the number of infections in each country (Fig. 3) is available at <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html>.

Data on hospital capacity can be found here: <https://data.worldbank.org/indicator/sh.med.beds.zs>

Data on household size distribution was collected from <https://population.un.org/Household/index.html/countries/840>.

Code availability

All codes to reproduce, examine, and improve our proposed analysis are available at <https://github.com/drormeidan/ALDCOVID19>.

Received: 30 April 2020; Accepted: 24 November 2020; Published online: 11 January 2021

Referenzen

1. Anderson, R. M., Heesterbeek, H., Klinkenberg, S. & Hollingsworth, T. D. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet* 395, 10228 (2020).
2. Kraemer, M. U. G. et al. The effect of human mobility and control measures on the covid-19 epidemic in china. *Science* 368, 493–497 (2020).
3. Arenas, A. et al. Derivation of the effective reproduction number r for covid-19 in relation to mobility restrictions and confinement. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20054320> (2020).
4. Maier, B. & Brockmann, D. Effective containment explains sub-exponential growth in recent confirmed COVID-19 cases in china. *Science* 368, 4557 (2020).
5. Gross, B., et al. Spatio-temporal propagation of COVID-19 pandemics. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041517> (2020).
6. Hellewell, J. et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Global Health* 8, 488 (2020).
7. Zhigljavsky, A., Whitaker, R., Fesenko, I., Kremnitzer, Y. & Kremnitzer, Y. Comparison of different exit scenarios from the lock-down for COVID-19 epidemic in the UK and assessing uncertainty of the predictions. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059451> (2020).
8. Shen, C. & Bar-Yam, Y. COVID-19: How to Win (2020).
9. Epstein, J. M. Modelling to contain pandemics. *Nature* 460, 687 (2009).
10. Nason, G.-P. Rapidly evaluating lockdown strategies using spectral analysis: the cycles behind new daily covid-19 cases and what happens after lockdown. Preprint at <https://arxiv.org/abs/2004.07696> (2020).
11. Ferguson, N. M. et al. Impact of Non-Pharmaceutical Interventions (npis) to Reduce COVID-19 Mortality and Health-Care Demand. (Imperial College COVID-19 Response Team, 2020).
12. Block, P. et al. Social network-based distancing strategies to flatten the COVID-19 curve in a post-lockdown world. *Nat. Hum. Behav.* 4, 588–596 (2020).
13. Donohue, J. M. & Miller, E. COVID-19 and school closures. *J. Am. Med. Assoc.* 324, 845–847 (2020).
14. Bonaccorsi, G. et al. Economic and social consequences of human mobility restrictions under COVID-19. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117, 15530–15535 (2020).

15. Kithiia, J., Wanyonyi, I., Maina, J., Jefwa, T. & Gamoyo, M. The socio-economic impacts of COVID-19 restrictions: data from the coastal city of Mombasa, Kenya. *Data Brief* 33, 106317 (2020).
16. Lenzen, M. et al. Global socio-economic losses and environmental gains from the Coronavirus pandemic. *PLoS ONE* 15, e0235654 (2020).
17. Saladino, V., Algeri, D. & Auriemma, V. The psychological and social impact of COVID-19: new perspectives of well-being. *Front. Psychol.* 11, 2550 (2020).
18. Hacohen, A., Cohen, R., Efroni, S., Barzel, B. & Bachelet, I. Digitizable therapeutics for decentralized mitigation of global pandemics. *Nat. Sci. Rep.* 9, 14345 (2019).
19. Hacohen, A., Cohen, R., Efroni, S., Bachelet, I. & Barzel, B. Distribution equality as an optimal epidemic mitigation strategy. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.09.15.20194506> (2020).
20. Li, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382, 1199 (2020).
21. WHO. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Report 30. (2020).
22. Ferretti, L. et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 368, 6936 (2020).
23. Backer, J. A., Klinkenberg, D. & Wallinga, J. Incubation period of 2019 novel Coronavirus (2019-ncov) infections among travelers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance* 25, 2000062 (2020).
24. Linton, N. M., et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel Coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J. Clin. Med.* 9, 538 (2020).
25. Tao, Y. et al. High incidence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection, Chongqing, China. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037259> (2020).
26. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A. & Chowell, G. Estimating the asymptomatic proportion of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* 25, 2000180 (2020).
27. Pan, X. et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect. Dis.* 20, 410 (2020).
28. Lu, X. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 382, 1663–1665 (2020).
29. Al-Tawfiq, J. A. Asymptomatic coronavirus infection: MERS-CoV and SARS-CoV-2 (COVID-19). *Travel Med. Infect. Dis.* 35, 101608 (2020).
30. Colson, P. et al. Children account for a small proportion of diagnoses of SARS-CoV-2 infection and do not exhibit greater viral loads than adults. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 26, 1–5 (2020).
31. Song, H. et al. A considerable proportion of individuals with asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Tibetan population. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20043836> (2020).
32. Dong, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 145, e20200702 (2020).
33. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Household Size and Composition. <https://population.un.org/Household/index.html/countries/840> (2019).
34. Bar-On, Y. M., Flamholz, A., Phillips, R. & Milo, R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *eLife* 9, e57309 (2020).
35. Li, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382, 1199–1207 (2020).
36. Jiang, X., Rayner, S. & Luo, M.-H. Does SARS-CoV-2 have a longer incubation period than SARS and MERS? *J. Med. Virol.* 92, 476–478 (2020).
37. Lauer, S. A. et al. The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 172, 577–582 (2020).
38. Dong, E., Du, H. & Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 20, 533–534 (2020).
39. Wallinga, J. & Lipsitch, M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 274, 599–604 (2007).
40. Britton, T. & Scalia-Tomba, G. Estimation in emerging epidemics: biases and remedies. *J. R. Soc. Interface* 16, 20180670 (2019).
41. Smirnova, A., deCamp, L. & Chowell, G. Forecasting epidemics through non-parametric estimation of time-dependent transmission rates using the SEIR model. *Bull. Math. Biol.* 81, 4343–4365 (2019).

42. Nishiura, H., Chowell, G. & Castillo-Chavez, C. Did modeling overestimate the transmission potential of pandemic (H1N1-2009)? Sample size estimation for post-epidemic seroepidemiological studies. *Plos ONE* 6, e17908 (2011).
43. <https://data.worldbank.org/indicator/sh.med.beds.zs>.
44. Grijalva, C. G. et al. Transmission of SARS-CoV-2 infections in households—Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 69, 1631–1634 (2020).
45. Karin, O. et al. Adaptive cyclic exit strategies from lockdown to suppress COVID-19 and allow economic activity. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.20053579> (2020).
46. Mallapaty, S. The Coronavirus is most deadly if you are older and male—new data reveal the risks. *Nature* 585, 16 (2020).
47. Bonafè, M. et al. Inflamm-aging: why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 53, 33–37 (2020).
48. Xie, Y. et al. Epidemiological, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 20, 640 (2020).
49. Khadilkar, H., Ganu, T. & Seetharam, D. P. Optimising lockdown policies for epidemic control using reinforcement learning: An AI-driven control approach compatible with existing disease and network models. *Trans. Indian Natl. Acad. Eng.* 1–4. <https://doi.org/10.1007/s41403-020-00129-3> (2020).
50. Tawse, A., Patrick, V. M. & Vera, D. Crossing the chasm: leadership nudges to help transition from strategy formulation to strategy implementation. *Bus. Horiz.* 62, 249–257 (2019).
51. Baumann, M. R. & Bonner, B. L. An expectancy theory approach to group coordination: expertise, task features and member behavior. *J. Behav. Decis. Mak.* 30, 407–419 (2017).
52. Vroom, V. H. *Work and Motivation*. (Wiley, New York NY, 1964).
53. ul Musawir, A., Abd-Karim, S. B. & Mohd-Danuri, M. S. Project governance and its role in enabling organizational strategy implementation: a systematic literature review. *Int. J. Proj. Manag.* 38, 1–16 (2020).

Danksagung

D.M. bedankt sich für die Unterstützung des Bareket-Programms der Bar-Ilan-Universität, Israel. Diese Forschung wurde von der Israel Science Foundation (Zuschuss Nr. 499/19), dem Bar-Ilan University Data Science Institute Zuschuss für COVID-19 bezogene Forschung und dem Dangoor Center for Personalized Medicine der Bar-Ilan University unterstützt.

Autorenbeiträge

Alle Autoren konzipierten die Forschung. D.M. und N.S. führten die Datenanalyse und die numerischen Simulationen durch. D.M., R.C., S.H., N.S. und B.B. führten die analytischen Ableitungen durch. R.S. beriet bei den virologischen Aspekten und E.Y. bei der Implementierung. B.B. war der Hauptautor.

Konkurrierende Interessen

Die Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

Zusätzliche Informationen

Ergänzende Informationen zu dieser Arbeit sind unter <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20324-8> verfügbar.

Korrespondenz und Materialanfragen sollten an B.B. gerichtet werden.

Informationen zu Peer-Reviews Nature Communications dankt Affan Shoukat und dem/den anderen, anonymen, Gutachter(n) für ihren Beitrag zur Begutachtung dieser Arbeit. Die Berichte der Peer-Reviewer sind verfügbar.

Informationen zu Nachdrucken und Genehmigungen sind unter <http://www.nature.com/reprints> verfügbar.

Hinweis des Herausgebers Springer Nature bleibt neutral in Bezug auf juristische Ansprüche in veröffentlichten Karten und institutionellen affiliations.