COVID-19 en epidemiemodellen

Ivan De Winne

Eind 2019 werd er in de Chinese stad Wuhan voor het eerst melding gemaakt van een ernstig verlopende luchtwegeninfectie, waarvan de oorzaak onbekend was. Op 7 januari 2020 werd door Chinese wetenschappers vastgesteld dat een nieuw virus, dat voorlopig '2019-nCoV' werd genoemd, aan de basis lag van deze uitbraak. Eén maand later worden ook de eerste gevallen in Europa gemeld en kondigt de WHO de wereldwijde noodsituatie af. Het noorden van Italië wordt vanaf februari uitermate zwaar getroffen. Op 7 maart plaatst Italië Lombardije en bij uitbreiding het hele land onder quarantaine. Eén week later worden ook in België en Nederland strenge beperkende maatregelen genomen.

Wiskundige modellen voor de verspreiding van infectieziekten

Het idee dat de verspreiding van infectieziekten met wiskundige formules kan beschreven worden, is al oud. In 1766 publiceerde Daniël Bernoulli een artikel waarin hij de effecten analyseerde van de pokkeninfectie op de levensverwachting. Het duurt nog tot de twintigste eeuw vooraleer de dynamiek van de verspreiding van infectieziekten werd begrepen en de eerste wiskundige modellen werden uitgewerkt.

Vandaag de dag is de epidemiologische modellering vergevorderd. Met gesofisticeerde modellen kunnen wetenschappers het verdere verloop van de verspreiding van COVID-19 of andere virussen vrij nauwkeurig simuleren. Denken we bijvoorbeeld aan het werk van het team van prof. Niel Hens (UAntwerpen en UHasselt).

In deze tekst beperken we ons tot een aantal vereenvoudigde modellen. Die laten ons toe enkele sleutelbegrippen te leren kennen en ze verschaffen ons inzicht in de dynamiek van de verspreiding van een infectieziekte.

Epidemiemodel in generaties

Een infectieziekte verspreidt zich door de contacten van geïnfecteerde personen met vatbare personen waarbij het virus wordt overgedragen. Met dit eerste eenvoudig model geven wij een beschrijving van de verspreiding in generaties van een infectieziekte zoals COVID-19.

Voor het coronavirus (SARS-cov-2) lag hoogstwaarschijnlijk een handvol personen aan de bron van de verdere verspreiding. Het aantal geïnfecteerde personen bij het begin van de epidemie stellen wij voor door I_0. Wij noemen het aantal geïnfecteerde personen in de eerste generatie I_1, in de tweede generatie I_2, enzovoort.

Bij het opstellen van dit eerste model gaan wij uit van een aantal veronderstellingen.

Het aantal besmettingen in de *k*-de generatie hangt af van onder andere:

- het aantal besmettingen in de voorafgaande generatie I_{k-1}
- het aantal vatbare personen die nog niet besmet zijn
- de periode van de infectie en hoelang geïnfecteerde personen andere vatbare personen kunnen besmetten, hoe besmettelijk de ziekte is en de manier van overdracht.

Het reproductiegetal R

In de epidemiologie maakt men gebruik van het zogenaamde *(effectieve) reproductiegetal* R, dat aangeeft hoeveel mensen door één persoon gemiddeld besmet worden gedurende de volledige periode dat deze persoon besmettelijk is. Voor het geval van Covid-19 neemt men aan dat deze besmettelijke periode T tot 14 dagen kan duren. Het reproductiegetal kan veranderen tijdens het verloop van de epidemie.

Bij het begin van een epidemie spreekt men over het *basaal reproductiegetal* R_0. Dit getal geeft aan hoeveel secundaire besmettingen gemiddeld veroorzaakt worden door één geïnfecteerde persoon. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat de volledige populatie vatbaar is voor de besmetting en er geen preventieve maatregelen zoals social distancing genomen zijn. Het basaal reproductiegetal voor Covid-19 is ongeveer $R_0 \cong 3$.

Exponentiële groei

Bij een nieuw virus zal bij de uitbraak van een epidemie de volledige populatie vatbaar zijn voor besmetting en is het aantal geïnfecteerde personen zeer klein zijn. Indien het reproductiegetal $R_0 = 2$ dan zal iedere geïnfecteerde persoon gemiddeld 2 andere vatbare personen besmetten.
Het aantal nieuwe besmettingen in de k-de generatie is dan $I_k = 2.I_{k-1}$

Algemeen geldt er dat $I_k = R_0.I_{k-1}$ (recursief voorschrift)

Indien R_0 gekend is en het aantal besmettingen I_0 bij het begin van de epidemie, dan kan men het aantal (nieuwe) besmettingen in de k-de generatie berekenen.

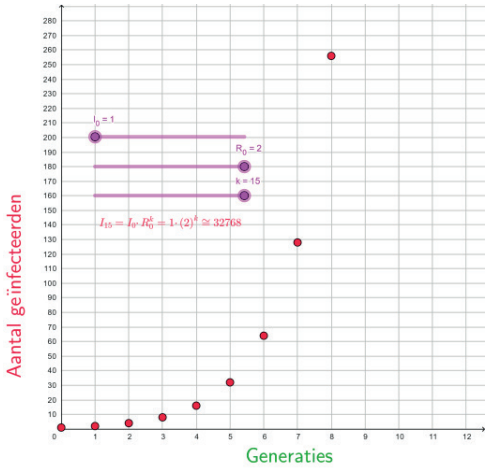
$I_1 = R_0 \cdot I_0$

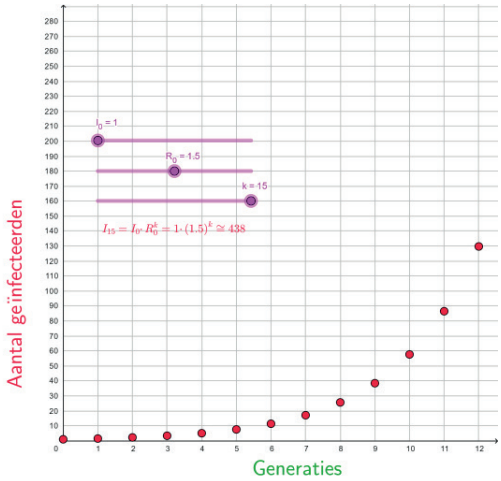
$I_2 = R_0 \cdot I_1 = {R_0}^2 \cdot I_0$

$I_3 = R_0 \cdot I_2 = {R_0}^3 \cdot I_0$ ...

Algemene formule:

$I_k = {R_0}^k \cdot I_0$ (1)





Verloop van de epidemie met $R_0 = 2$ (links) en $R_0 = 1{,}5$ (rechts)

Drempelwaarde van het (effectieve) reproductiegetal R

Bij het opstellen van dit eerste epidemiemodel werd verondersteld dat het aantal vatbare personen constant blijft. Bovendien geeft de generatie $k-1$ de infectie door aan de k-de generatie en zijn er geen herhaalde besmettingen van de voorafgaande generaties. Na verloop van tijd zal de groep van vatbare personen erg klein worden. De waarde van het reproductiegetal R zal tijdens het verdere verloop van de epidemie voortdurend wijzigen.

Indien wij dit model zouden toepassen op de verspreiding van mazelen met $R = 18$ dan zou het aantal nieuwe besmettingen sterk oplopen en wordt dit model in de praktijk al snel onbruikbaar. Na 5 generaties zou immers gelden: $I_5 = 1889568$. Na 10 generaties: $I_{10} = 3570467226624$.

Om het effect van de grootte van R te begrijpen, berekenen wij het verschil van de aantallen tussen twee opeenvolgende generaties.

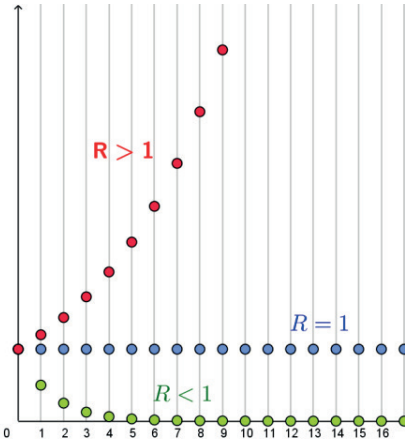
$$I_k - I_{k-1} = R \cdot I_{k-1} - I_{k-1} = (R-1) \cdot I_{k-1} \quad (2)$$

We zien dus:

$R < 1$: afname van het aantal besmettingen.

$R = 1$: aantal besmettingen blijft constant.

$R > 1$: toename van het aantal besmettingen.



Een epidemie stoppen vereist dat het gemiddeld aantal nieuwe mensen dat elke geïnfecteerde besmet kleiner is dan één. Dit kan gebeuren wanneer mensen immuun worden, een vaccinatie krijgen of hun gedrag aanpassen om overdracht te voorkomen.

Opstellen formule voor het reproductiegetal

Het reproductiegetal kan men berekenen met het aantal contacten, de kans op overdracht van de besmetting, de infectieuze periode en de grootte van de groep vatbare personen. Aangezien Covid-19 wordt veroorzaakt door een onbekend nieuw virus kan dit enkel door analyse van de data en schattingen. Daarom gebruiken wij bij het opstellen van de formule voor het reproductiegetal de bekende gegevens van een “gewone” seizoensgriep.

Voor de seizoensgriep is de periode T van infectie gemiddeld 5 dagen. Stel dat het aantal contacten c per dag gemiddeld 10 is en laat ons aannemen dat bij elk van deze contacten er $p = 4\,\%$ kans op besmetting is.

Het totaal aantal besmettelijke contacten dat iedere geïnfecteerde persoon heeft, is dan gelijk aan

$$R_0 = p \cdot c \cdot T = 0{,}04 \cdot 10 \cdot 5 = 2.$$

Voor de seizoensgriep laat een gedeelte q (60 %) van de bevolking zich vaccineren waardoor het percentage vatbare personen s in de populatie kleiner wordt: $s = 1 - q$

Het aantal “succesvolle” contacten die iedere geïnfecteerde in dit geval heeft, is gelijk aan:

$$R = p \cdot c \cdot (1-q) \cdot T = 0{,}04 \cdot 10 \cdot 0{,}4 \cdot 5 = 0{,}8.$$

Indien het percentage vatbare personen s kleiner wordt dan zal het reproductiegetal R ook kleiner worden.

Basaal reproductiegetal R_0

Indien $s = 1$, dan is de volledige populatie nog vatbaar voor de besmetting. In dit geval spreekt men over het basaal reproductiegetal met als notatie R_0:

$$R_0 = p \cdot c \cdot T \quad (3)$$

Deze situatie doet zich voor bij het begin van de epidemie.

Omdat er bij het coronavirus voorlopig nog geen vaccin bestaat, is de enige mogelijkheid om $R < 1$ te verkrijgen de beperking van het aantal contacten c.

De transmissieparameter β

Voor onbekende virussen is het in de praktijk erg moeilijk om een onderscheid te maken tussen p en c. Uit de analyse van data is het iets eenvoudiger om een waarde voor het product $p \cdot c$ te vinden.

Men noemt dit product de transmissieparameter

$$\beta = p \cdot c. \qquad (4)$$

Rekening houdende met (3) krijgt men:

$$R_0 = \beta \cdot T$$

$$\beta = \frac{R_0}{T} \quad (5)$$

β is een getal dat aangeeft hoeveel personen door één persoon gemiddeld besmet worden per tijdseenheid. Voor het Covid-19, met periode van besmettelijkheid $T = 14$ (dagen), vinden we

$$\beta \cong \frac{3}{14}.$$

Vaccinatie en R_0

Stel dat een deel q van de bevolking zich laat vaccineren. Het reproductiegetal is dan

$$R = p \cdot c \cdot (1-q) \cdot T$$

$$R = \beta \cdot (1-q) \cdot T \quad (6)$$

De ziekte zal uitdoven indien $R < 1$. Hiermee kunnen wij het percentage q van de bevolking berekenen dat minimaal moet gevaccineerd worden.

$$\beta \cdot (1-q) \cdot T < 1$$

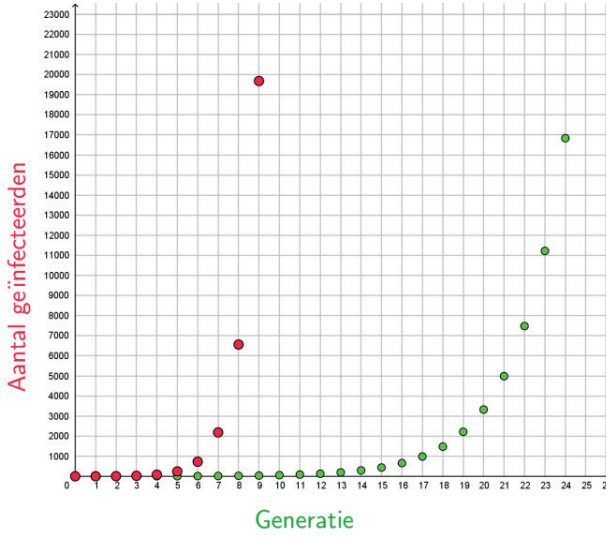
$$(1-q) < \frac{1}{\beta \cdot T}$$

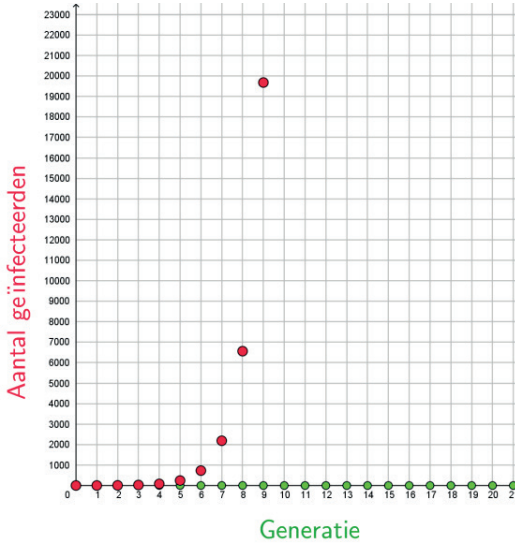
$$(1-q) < \frac{1}{R_0}$$

$$-q < \frac{1}{R_0} - 1$$

$$q > 1 - \frac{1}{R_0} \quad (7)$$

Dit betekent voor het coronavirus (indien $R_0 = 3$) minstens $\frac{2}{3}$ van de bevolking moet gevaccineerd worden. Er is dan sprake van *groepsimmuniteit*.





Met vaccinatie q = 50 % (links) en q = 67 % (rechts)

Epidemiemodel in de tijd

In het epidemiemodel dat wij tot nu toe hebben besproken, werd de verspreiding van de infectieziekte bekeken in generaties. Hierbij zijn de geïnfecteerde personen in generatie I_k verschillend van I_{k-1} en I_{k+1}. Dit model geeft ons wel heel wat inzicht in de dynamiek van de verspreiding van de ziekte. Door het nemen van de nodige quarantainemaatregelen en social distancing zal het aantal contacten tussen vatbare personen en geïnfecteerde personen sterk gereduceerd kunnen worden en het reproductiegetal kleiner worden. Dit model stelt ons ook in staat om te berekenen welk gedeelte van de populatie men minstens moet vaccineren om de verdere verspreiding te voorkomen.

Dit epidemiemodel is echter moeilijk te verbinden met de dagelijkse data waarbij het aantal besmettingen worden weergegeven in de tijd. In een tweede model bestuderen wij de verandering van het aantal geïnfecteerde personen $I(t)$ in functie van de tijd t.

Verandering van $I(t)$ voor een constante s

Voor dit model veronderstellen wij dat het percentage vatbare personen s constant blijft omdat de verhouding van het aantal geïnfecteerde personen tot de totale populatie bij het begin van de epidemie klein is. In een tijdsinterval Δt komen er geïnfecteerde personen bij door besmetting en gaan er ook af door herstel (of sterfgeval).

Noem de transmissieparameter β en de herstelsnelheid $\gamma = \frac{1}{T}$. Dan is:

$$I(t + \Delta t) = I(t) + infectie - herstel$$

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \beta \cdot s \cdot \Delta t \cdot I(t) - \gamma \cdot \Delta t \cdot I(t)$$

$$I(t + \Delta t) - I(t) = \beta \cdot s \cdot \Delta t \cdot I(t) - \gamma \cdot \Delta t \cdot I(t)$$

$$\frac{I(t+\Delta t)-\mathrm{I}(t)}{\Delta t}=\beta\cdot s\cdot I(t)-\gamma\cdot I(t)$$

Na limietovergang voor $\Delta t \to 0$, vinden de dan dat

$$I'(t)=\frac{dI(t)}{dt}=(\beta\cdot s-\gamma).I(t) \quad (8)$$

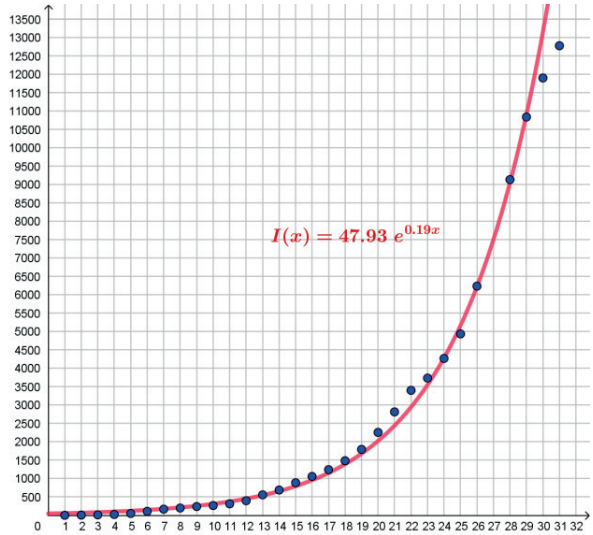
De formule voor het aantal geïnfecteerde personen in functie van de tijd (waarbij s constant blijft) is:

$I(t)=I(0)\cdot e^{(\beta\cdot s-\gamma)\cdot t}$ (9)

Men noemt $r=\beta\cdot s-\gamma$ de *groeisnelheid*.

Voor een volledig vatbare populatie waarbij $s=1$, is de groeisnelheid $r=\beta-\gamma$

Datum	n
1	2
2	7
3	13
4	23
5	50
6	109
7	169
8	200
9	239
10	267
11	314
12	399
13	559
14	689
15	886
16	1058
17	1243
18	1486
19	1795
20	2257
21	2815
22	3401
23	3734
24	4269
25	4937
26	6235
27	7280
28	9134
29	10836
30	11899
31	12775



Data België maart 2020 (www.who.int)

Verband tussen R_0, r en T

Uit $r=\beta-\gamma$ volgt dat $r=\frac{R_0}{T}-\frac{1}{T}$. Daarom is

$$R_0=r\cdot T+1 \quad (10)$$

Het SIR-model

Een ander vaak gebruikt model om de verspreiding van besmettelijke ziekten te beschrijven is het zogenaamde SIR-model.

Het SIR-model is verdeelt de populatie in drie compartimenten met een verschillende infectiestatus:

- S (Susceptable) aantal personen die vatbaar zijn voor de ziekte.
- I (Infected) aantal personen die besmettelijk zijn.
- R (Recovered) aantal personen die genezen zijn (of overleden).

Bij aanvang van een epidemie met een nieuw virus is iedereen vatbaar voor het virus. Een beperkt aantal personen is besmettelijk. Doordat geïnfecteerde personen andere vatbare personen besmetten, zal het aantal personen binnen elke groep voortdurend wijzigen.

Omdat een besmette persoon uit groep I andere personen uit groep S besmet zal de groep S kleiner worden en de groep I groter. Daarnaast zijn er ook personen uit groep I die genezen (of overlijden) en immuniteit voor de ziekte opbouwen en uiteindelijk in groep R terecht komen.

Het SIR-model bestaat uit 3 differentiaalvergelijkingen die de veranderingen van de aantallen in elke groep beschrijven in functie van de tijd. Deze vergelijkingen zijn met elkaar verbonden.

Uit formule (8) volgt:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta \cdot s \cdot I(t) - \gamma \cdot I(t).$$

Hierbij is s het constante vatbare deel van de populatie, β de transmissiesnelheid (het gemiddeld aantal besmettingen dat één geïnfecteerd persoon per dag kan veroorzaken) en γ de herstelsnelheid (de fractie van geïnfecteerde personen die gemiddeld per dag zal herstellen).

In werkelijkheid verandert de groep van de vatbare personen bij de overgang van S naar I en is ook s een functie van de tijd t. Stel $s(t) = \frac{S(t)}{N}$ (11) met N de grootte van de populatie. De vergelijking die de verandering van het aantal geïnfecteerde personen weergeeft wordt dan:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta \cdot \frac{S(t)}{N} \cdot I(t) - \gamma \cdot I(t).$$

Men kan een stelsel van 3 differentiaalvergelijkingen opstellen die de veranderingen van de aantallen in elk van de drie groepen weergeven in functie van de tijd:

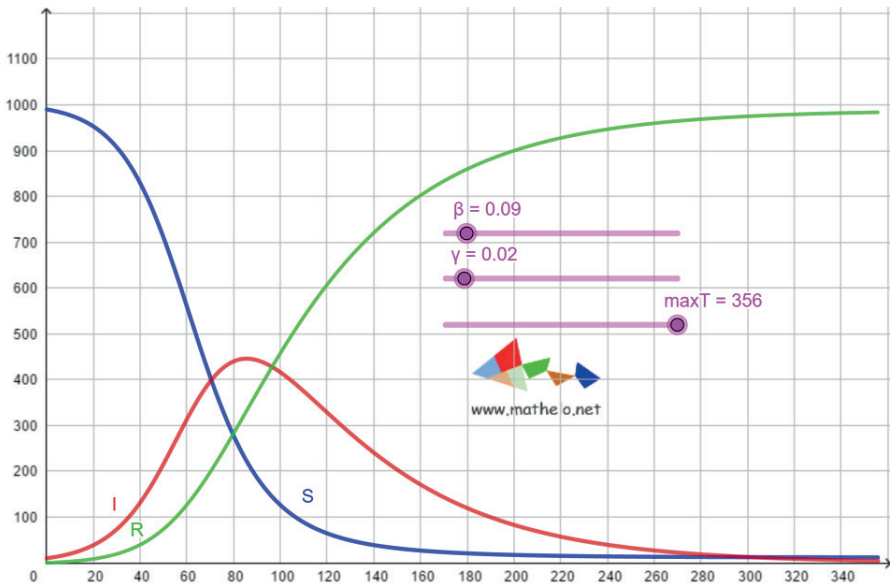
$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta \cdot \frac{S(t) \cdot I(t)}{N} \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta \cdot \frac{S(t) \cdot I(t)}{N} - \gamma \cdot I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma \cdot I(t) \end{cases} \qquad (12)$$

Bovendien geldt:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N \qquad (13)$$

Wij nemen ook aan dat de omvang van de populatie N niet verandert, omdat er geen rekening wordt gehouden met geboorten, overlijdens of migratie. Dus:

$$\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = 0 \qquad (14)$$



Het aantal vatbare personen zal kleiner worden en dus is $\frac{dS(t)}{dt} < 0$. Het aantal herstelde personen zal toenemen en dus is $\gamma \cdot I(t) > 0$. Het aantal geïnfecteerde personen zal in het begin toenemen indien $\beta \cdot \frac{S(t)}{N} - \gamma > 0$. Het aantal geïnfecteerde personen zal een maximum bereiken indien $\beta \cdot \frac{S(t)}{N} = \gamma$. Het aantal vatbare personen is dan $\frac{\gamma \cdot N}{\beta}$.

Dit SIR-model kan nog verder worden gesofisticeerd door te werken met meer compartimenten.

Dynamische simulatie met GeoGebra

Voor het rekenwerk en het tekenen van de bijhorende grafieken voor S, I en R kan men handig gebruik maken van ICT-tools zoals GeoGebra. Start GeoGebra en activeer het algebravenster voor het ingeven van de formules en ook het tekenvenster voor het weergeven van de grafieken.

Om het stelsel (12) op te lossen moeten N, de beginwaarden $S_0 = S(0)$, $I_0 = I(0)$, $R_0 = R(0)$ en ook de waarden voor de parameters β en γ gekend zijn.

Wij definiëren vooreerst een aantal variabelen en gaan uit van een aantal veronderstellingen.

- $N = 11000000$ (populatie Belgische bevolking)
- Wij nemen aan bij het begin slechts 1 persoon besmet is: $I_0 = 1$.
- Het aantal vatbare personen is dan: $S_0 = N - I_0 = 10999999$.
- Bij het begin zijn er nog geen mensen die genezen zijn: $R_0 = 0$.

Wij maken ook twee schuifknoppen β en γ voor de overgangssnelheden en een schuifknop voor de maximale tijd dat het model zal lopen:

- schuifknop β tussen 0 en 0,5 met stapgrootte 0,01
- schuifknop γ tussen 0 en 0,25 met stapgrootte 0,01.
- schuifknop $maxT$ tussen 0 en 500 met stapgrootte 1.

Vervolgens geven wij in het algebravenster de drie differentiaalvergelijkingen in.

$$S'(t,S,I,R) = -\beta \frac{S}{N} I$$

$$I'(t,S,I,R) = \beta \frac{S}{N} I - \gamma I$$

$$R'(t,S,I,R) = \gamma I$$

GeoGebra beschikt over een commando om deze differentiaalvergelijkingen numeriek op te lossen en de bijhorende grafieken voor S(t), I(t) en R(t) weer te geven.

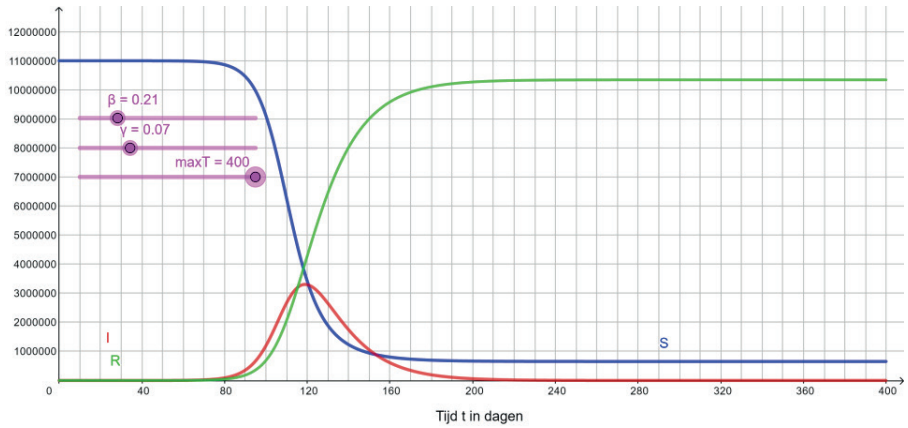
$$NOplossenODE(\{S', I', R'\}, 0, \{S_0, I_0, R_0\}, maxT)$$

ODE staat voor *Ordinary Differential Equation*.

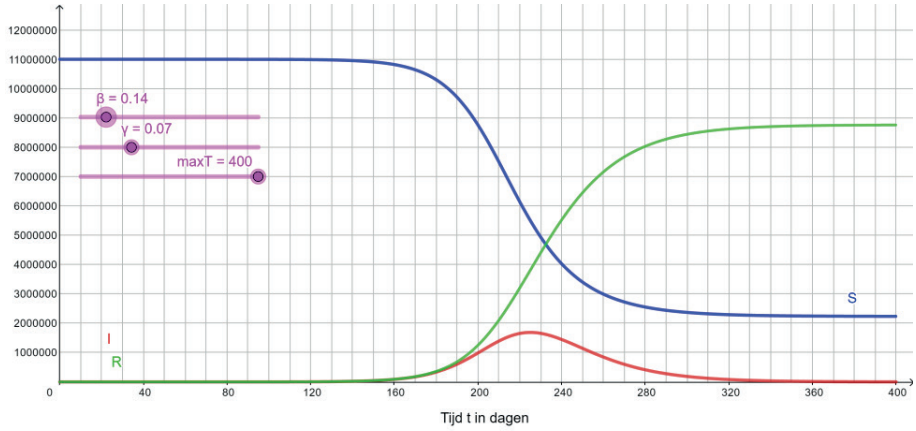
Lockdown en "Flattening the curve" voor COVID-19

De enige mogelijkheid om de epidemie af te remmen is het verkleinen van de waarde voor β (en dus ook R). Hierdoor wordt de grafiek van het aantal besmettingen afgevlakt.
Wij onderzoeken dit voor een aantal waarden van de parameter β.

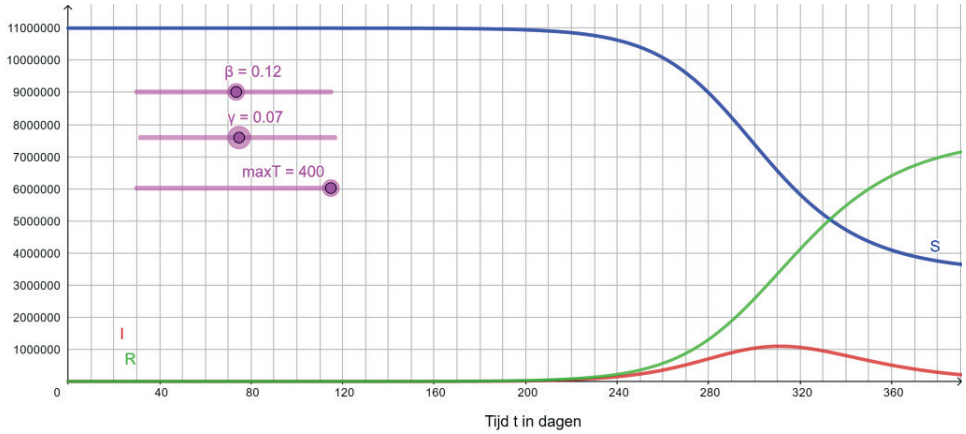
Geval 1: $\beta_1 = \frac{3}{14}$ en $\gamma = \frac{1}{14}$



Geval 2: beperkte lockdown $\beta_2 = \frac{2}{14}$ en $\gamma = \frac{1}{14}$



Geval 3: strengere lockdown maatregelen $\beta_3 = \frac{1{,}7}{14}$ en $\gamma = \frac{1}{14}$



Bibliografie

Dries De Smet, Krant De Standaard, 28 maart 2020

Swier Garst en Don Klinkenberg, Besmettelijke ziekten, Epsilon uitgaven deel 58

Niel Hens, Voordracht proclamatie VWO
www.facebook.com/vlaamsewiskundeolympiade/videos/876767442791237/

Ad Meskens, COVID-19 in de klas, Wiskunde en Onderwijs 182 (2020), p. 3-8

David Smith en Lang Moore, The Sir-model, Mathematical Association of America, april 2020

Simon Telen en Andreas Van Barel, The mathematics of “Flattening the curve”, maart 2020

Leo Van Echelpoel, Covidsimulatie, april 2020
https://www.facebook.com/groups/231795661356774/

World Health Organisation, www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

Ivan De Winne is voorzitter van de Vlaamse Vereniging Wiskundeleraars (VVWL). Daarnaast is hij auteur van allerhande interactief lesmateriaal met GeoGebra. Ook is hij beheerder van de elektronische leeromgeving voor wiskunde www.mathelo.net. E-mail: ivan.dewinne@telenet.be.