

Epidemiologische Grundmodelle

September 2020

Inhaltsverzeichnis

1 Das klassische SIR-Modell	1
1.1 Modelldefinition	1
1.2 Beziehung zur Reproduktionszahl	1
1.3 Exponentielle Anfangsphase	1
1.4 Peakhöhe der Infektiösen	2
1.5 Ausmaß der Epidemie	2
1.6 Infektiöse Zeit	2
2 Das klassische SEIR-Modell	3
2.1 Modelldefinition	3
2.2 Beziehung zur Reproduktionszahl	3
2.3 Ausmaß der Epidemie	4
2.4 Exponentielle Anfangsphase	4
3 SIR-Modell mit Demografie	4
3.1 Modelldefinition	4
3.2 Beziehung zur Reproduktionszahl	4
4 Berechnung	5

1 Das klassische SIR-Modell

1.1 Modelldefinition

Die Population von N Individuen wird aufgespalten in die Anteile S, I, R mit

$$S + I + R = N. \quad (1.1)$$

Die Ausbreitung der Krankheit verläuft nun gemäß

$$S' = -\frac{1}{N}\beta SI, \quad (1.2)$$

$$I' = \frac{1}{N}\beta SI - \gamma I, \quad (1.3)$$

$$R' = \gamma I. \quad (1.4)$$

Hierbei handelt es sich um ein autonomes System von gewöhnlichen Differentialgleichungen für $S(t), I(t), R(t)$. Wie bei jedem autonomen System ist durch die Gleichungen ein dynamisches System beschrieben.

Weil dieses Modell noch keine demografische Dynamik enthält, ist N eine Konstante. Günstig ist daher die Verwendung der relativen Größen $s := S/N, i := I/N, r := R/N$. Das System nimmt damit die Gestalt

$$s' = -\beta si, \quad (1.5)$$

$$i' = \beta si - \gamma i, \quad (1.6)$$

$$r' = \gamma i \quad (1.7)$$

an.

1.2 Beziehung zur Reproduktionszahl

Die *effektive Reproduktionszahl* ist definiert gemäß $R_q := R_0 s$, wobei R_0 die *Basisreproduktionszahl* ist. Hierbei ist $q := 1 - s$, so dass man $R_q = R_0$ für $q = 0$ erhält. Man nennt q den immunen Anteil der Population.

Die Reproduktionszahl steht natürlich im Zusammenhang mit dem weiteren Verlauf der Epidemie. Zur Herleitung fragen wir, unter welchem Umstand sich die Epidemie bei $i \neq 0$ nicht weiter ausbreitet. Dazu muss $i' = 0$ sein. Eingesetzt in (1.6) bedeutet das

$$0 = (\beta s - \gamma)i \Leftrightarrow 0 = \beta s - \gamma \Leftrightarrow s = \gamma/\beta. \quad (1.8)$$

Nun bedeutet $i' = 0$ aber auch $R_q = 1$, und daher

$$1 = R_q = R_0 s = R_0 \frac{\gamma}{\beta}. \quad (1.9)$$

Wir finden die Beziehung

$$\beta = R_0 \gamma. \quad (1.10)$$

1.3 Exponentielle Anfangsphase

Ist am Anfang der Epidemie $s \approx 1$, verläuft die Ausbreitung der Krankheit exponentiell. Dies lässt sich leicht einsehen. Setzt man $s = 1$ in (1.6) ein, ergibt sich nämlich

$$i' = \lambda i, \quad \lambda := \beta - \gamma. \quad (1.11)$$

Das ist die Dgl. von Exponentialfunktionen, d. h. der Lösungen $i(t) = i(0)e^{\lambda t}$.

Mathematisch kann man das noch ein wenig genauer herausarbeiten. Dazu werden die Größen zum Zustandsvektor $x = (s, i, r)$ zusammengefasst. Das System ist dann abstrakt beschrieben in der Form $x' = f(x)$. Ist nun x_0 eine Ruhelage des dynamischen Systems, genügt die Dynamik in der Nähe dieser Ruhelage unter gewissen Voraussetzungen näherungsweise dem linearen System $x' = J_0 x$. Hierbei ist $J_0 := Df(x_0)$ die Jacobimatrix von f an der Stelle x_0 .

Eine Ruhelage ist definiert durch $x'(t) = 0$ und wird bei den epidemiologischen Modellen auch als Gleichgewicht (engl. *equilibrium*) bezeichnet. Dieses kann stabil oder instabil sein.

Der Funktionswert $f(x)$ ist hier die Zusammenfassung der rechten Seiten der Gleichungen (1.5) bis (1.7) zu einem Tupel. Darin darf (1.7) entfallen, redundant weil von den anderen beiden Gleichungen entkoppelt. Das macht

$$f\left(\begin{pmatrix} s \\ i \end{pmatrix}\right) := \begin{pmatrix} -\beta si \\ \beta si - \gamma i \end{pmatrix}. \quad (1.12)$$

Somit ergibt sich

$$Df = \begin{pmatrix} -\beta i & -\beta s \\ \beta i & \beta s - \gamma \end{pmatrix}. \quad (1.13)$$

Auswertung der Matrix an der Ruhelage $(s, i) = (1, 0)$ führt zum linearen System

$$\begin{pmatrix} s' \\ i' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\beta \\ 0 & \beta - \gamma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} s \\ i \end{pmatrix}. \quad (1.14)$$

Das System enthält (1.11) wie gewünscht.

Es gibt noch eine zweite Ruhelage, nämlich $(s, i) = (0, 0)$. Die Auswertung der Matrix bei dieser führt zum System

$$\begin{pmatrix} s' \\ i' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -\gamma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} s \\ i \end{pmatrix}. \quad (1.15)$$

Demnach verläuft das Abklingen der Epidemie näherungsweise exponentiell gemäß $i' = -\gamma i$. Zum gleichen Ergebnis gelangt man durch Einsetzen von $s \approx 0$ in (1.6).

1.4 Peakhöhe der Infektiösen

Mit (1.6) und (1.5) gewinnt man die Dgl.

$$\frac{di}{ds} = \frac{i'(t)}{s'(t)} = \frac{\beta si - \gamma i}{-\beta si} = -1 + \frac{1}{R_0 s}, \quad (1.16)$$

deren Lösung

$$i - i_0 = -(s - s_0) + \frac{1}{R_0} (\ln s - \ln s_0) \quad (1.17)$$

man durch Separation der Variablen erhält. Umformung dieser Gleichung liefert

$$(i + s)R_0 - \ln s = (i_0 + s_0)R_0 - \ln s_0 = \text{const.} \quad (1.18)$$

D. h. die Funktion

$$F(t, (s, i)) := (i + s)R_0 - \ln s \quad (1.19)$$

ist eine erstes Integral der Bewegung. Eine nichtkonstante, stetig differenzierbare, skalarwertige Funktion $F(t, x)$ heißt *erstes Integral der Bewegung* eines Systems von Differentialgleichungen erster Ordnung, $x' = f(t, x)$, wenn F lokal konstant für jede Lösung $x(t)$ ist, d. h. $\frac{d}{dt} F(t, x(t)) = 0$.

Da hier ein dynamisches System vorliegt, bedeutet dies, dass das erste Integral der Bewegung auf den Phasenraum-Trajektorien $x(t) := (s(t), i(t))$ konstant ist.

Bei i_{\max} muss $R_q = 1$ sein, also $R_0 s = 1$ bzw. $s = 1/R_0$. Zur gleichen Einsicht gelangt man natürlich auch mit der Forderung $\frac{di}{ds} = 0$, deren Lösung auch $\frac{d^2 i}{ds^2} < 0$ erfüllt. Damit erhalten wir

$$i_{\max} = i_0 + s_0 - \frac{1}{R_0} - \frac{1}{R_0} \ln(R_0 s_0) \quad (1.20)$$

aus (1.18).

1.5 Ausmaß der Epidemie

Mit (1.5) und (1.7) gewinnt man die Dgl.

$$\frac{ds}{dr} = \frac{s'(t)}{r'(t)} = \frac{-\beta si}{\gamma i} = -R_0 s. \quad (1.21)$$

Diese besitzt die Lösung

$$s = s(r_0) e^{-R_0(r-r_0)}. \quad (1.22)$$

Nach Ablauf der Epidemie gilt $i = 0$, also $s = 1 - r$. Man gelangt zu

$$1 - r = s(r_0) e^{-R_0(r-r_0)}. \quad (1.23)$$

Größe	Einheit	Erklärung
t	d	Zeit in Tagen
N	indv	Population
S	indv	Anfällige, engl. <i>susceptibles</i>
E	indv	Exponierte, engl. <i>exposed</i>
I	indv	Infektiöse, engl. <i>infectious</i>
R	indv	Erholte, engl. <i>recovered</i>
α	1/d	Kehrwert der Latenzzeit
β	1/d	Transmissionsrate
γ	1/d	Erholungsrate
μ	1/d	Sterberate
ν	1/d	Geburtenrate

Tabelle 1: Größen der Modelle SIR und SEIR.

Dieser Gleichung, *Final size equation* genannt, kommt eine über das SIR-Modell hinausgehende Bedeutung zu.

Die Gleichung lässt sich in die Form

$$(r - 1)R_0 e^{(r-1)R_0} = -s(r_0) R_0 e^{(r_0-1)R_0} \quad (1.24)$$

bringen, welche von der mathematischen Gestalt $ye^y = x$ ist. Die Anwendung der lambertschen W-Funktion formt diese Gleichung nach y um, liefert also $y = W(x)$. Demnach erhält man

$$r = 1 + \frac{1}{R_0} W(-s(r_0) R_0 e^{(r_0-1)R_0}). \quad (1.25)$$

Unter der Annahme $r_0 = 0$ und $s(r_0) = 1$ hängt r nur von R_0 ab.

Zur praktischen Berechnung des hier relevanten Teils der W-Funktion betrachtet man das quadratische Taylorpolynom der Funktion $f(w) := we^w - x$ an der Stelle -1 und bestimmt von diesem die Nullstelle, auf welche noch einmalig die Fixpunktiteration $w \mapsto xe^{-w}$ angewendet wird. Das Resultat ist

$$w = x \exp(1 - \sqrt{2ex + 2}).$$

Eine gute Näherung der W-Funktion erhält man nun als

$$W(x) \approx \varphi^n(w),$$

wobei φ^n die n -te Iteration des Newtonverfahrens

$$\varphi(w) = w - \frac{f(w)}{f'(w)} = \frac{xe^{-w} + w^2}{w + 1}$$

ist. Bereits bei $n = 4$ ist der Wert überall in etwa so genau wie doppelt genaue Fließkommazahlen es erlauben.

1.6 Infektiöse Zeit

Der Kehrwert der Erholungsrate γ ist interpretierbar als die mittlere Zeit, die ein Individuum infektiös bleibt. Zur Untersuchung sei $p(t - t_0)$ die Wahrscheinlichkeit, dass ein zum Zeitpunkt t_0 infiziertes Individuum zum Zeitpunkt t noch infektiös ist. Hierbei gelte $p(t) = 0$ für $t < 0$.

Wir würden nun gerne in Erfahrung bringen, welcher Gestalt p denn ist. Dazu schalten wir die Transmission zum

Zeitpunkt $t = 0$ ab, setzen also ab diesem Zeitpunkt $\beta = 0$. Dann gilt einerseits $i(t) = i(0)p(t)$ und laut (1.6) andererseits $i' = \gamma i$. Einsetzen der Lösung $i(t) = i(0)e^{-\gamma t}$ liefert

$$p(t) = e^{-\gamma t}. \quad (1.26)$$

Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t nicht mehr infektiös zu sein, $F(t) = 1 - p(t)$ für $t \geq 0$, ist demnach die Verteilungsfunktion einer Exponentialverteilung. Zu dieser gehört die Dichte $f(t) = \gamma e^{-\gamma t}$ und der Erwartungswert $E(X) = 1/\gamma$. In der Tat ist $1/\gamma$ die mittlere infektiöse Dauer.

Nun drängt sich natürlich die Frage auf, wie sich das Modell so verallgemeinern lässt, dass p beliebig sein darf. Unabhängig davon ob β konstant ist oder nicht sei

$$(\beta si)(\tau) := \beta(\tau)s(\tau)i(\tau).$$

Zum Zeitpunkt t sind von $i(0)$ noch $i(0)p(t)$ verblieben. Zu jedem Zeitpunkt τ kommen $(\beta si)(\tau)$ hinzu, wovon zum Zeitpunkt t noch $(\beta si)(\tau)p(t - \tau)$ verbleiben. Das macht

$$i(t) = i(0)p(t) + \int_0^t (\beta si)(\tau)p(t - \tau) d\tau. \quad (1.27)$$

Aus (1.5) erhält man zudem

$$s(t) = s(0) - \int_0^t (\beta si)(\tau) d\tau. \quad (1.28)$$

Die Gleichungen (1.28) und (1.27) bilden nun ein nichtlineares System von vollterraschen Integralgleichungen. Zur numerischen Lösung betrachtet man dieses System als Fixpunktgleichung $x = \varphi(x)$ mit $x(t) = (s(t), i(t))$. Die Picard-Iteration $x_{k+1} = \varphi(x_k)$ sollte dann gegen die Lösung konvergieren. Als Startfunktion wählt man die konstante Funktion $x_0(t) := (s_0, i_0)$.

Der geringste Programmieraufwand fällt an, wenn man die Funktionen bezüglich äquidistanter Stützstellen linear interpoliert und dabei für die Integrale übliche Quadraturverfahren heranzieht.

Mit der Leibnizregel bekommt (1.27) die Form

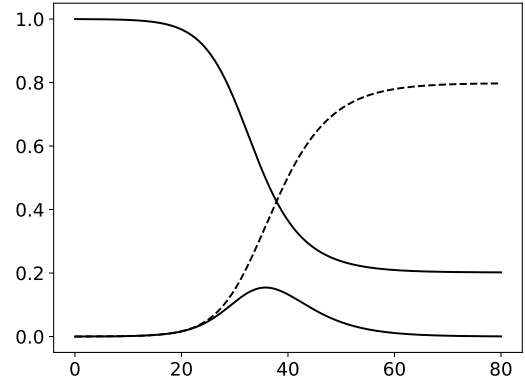
$$i'(t) = (\beta si)(t) - i(0)f(t) - \int_0^t (\beta si)(\tau)f(t - \tau) d\tau \quad (1.29)$$

mit $f = -p'$. Speziell bei der Exponentialverteilung gilt $f = \gamma p$, womit sich die Gleichung in diesem Fall wie gewünscht zu (1.6) reduziert.

Weiterhin stellt sich die Frage, wie es sich nun mit der Basisreproduktionszahl verhält. Diese ist definiert als die Zahl der Sekundärfälle die von einem Infizierten ausgehen. Im klassischen SIR-Modell ist $R_0 = \beta\gamma^{-1}$, also die Zahl der Fälle die durch β Transmissionen pro Zeit während einer mittleren infektiösen Dauer γ^{-1} zustande kommen. Demnach ist allgemeiner $R_0 = \beta E(X)$.

In einer weiteren Verallgemeinerung ist auch die Transmissionsrate vom *Infektionsalter* – der Zeit seit dem Beginn der Infektion – abhängig. Für eine Dauer x ergeben sich dann

$$g(x) := \int_0^x \beta(t) dt \quad (1.30)$$



Parameter: $R_0 = 2$, $\gamma = 1/4$, $\beta = R_0\gamma$,
 $s_0 = 0$, $i_0 = 10000/N$, $N = 83200000$.

Abbildung 1: Epidemieverlauf im SIR-Modell.

sekundäre Infektionen. Nach dem *Law of the unconscious statistician* gilt nun

$$R_0 = E(g(X)) = \int_0^\infty g(t) dF(t). \quad (1.31)$$

Dieses Stieltjes-Integral lässt sich bezüglich $F(t) = 1 - p(t)$ mittels partieller Integration umformen in

$$R_0 = \int_0^\infty \beta(t)p(t) dt. \quad (1.32)$$

2 Das klassische SEIR-Modell

2.1 Modelldefinition

Die Ausbreitung der Krankheit verläuft gemäß

$$S' = -\frac{1}{N}\beta SI, \quad (2.1)$$

$$E' = \frac{1}{N}\beta SI - \alpha E, \quad (2.2)$$

$$I' = \alpha E - \gamma I, \quad (2.3)$$

$$R' = \gamma I. \quad (2.4)$$

Umformuliert in relative Größen ist

$$s' = -\beta si, \quad (2.5)$$

$$e' = \beta si - \alpha e, \quad (2.6)$$

$$i' = \alpha e - \gamma i, \quad (2.7)$$

$$r' = \gamma i. \quad (2.8)$$

2.2 Beziehung zur Reproduktionszahl

Damit $R_q = 1$ gilt, muss $e' = 0$ und $i' = 0$ sein. Eingesetzt in (2.6) und (2.7) bringt das $\alpha e = \beta si$ und $\alpha e = \gamma i$. Somit ist $\beta s = \gamma$. Wie bei (1.9) ergibt sich

$$\beta = R_0\gamma. \quad (2.9)$$

2.3 Ausmaß der Epidemie

Die Dgl. (1.21) und der weitere Abschnitt einschließlich der Final size equation sind weiterhin gültig. Nach Ablauf der Epidemie gilt neben $i = 0$ nun zusätzlich $e = 0$.

2.4 Exponentielle Anfangsphase

Am Anfang der Epidemie kann man wie beim SIR-Modell $s \approx 1$ setzen bzw. die Linearisierung mit der Jacobimatrix $Df(x_0)$ betrachten. Beide Ansätze führen zum linearen System

$$\begin{pmatrix} e' \\ i' \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} e \\ i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\alpha & \beta \\ \alpha & -\gamma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e \\ i \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

Für die Eigenwerte der Matrix gilt

$$0 = \det(A - \lambda E_2) = (\alpha + \lambda)(\gamma + \lambda) - \alpha\beta. \quad (2.11)$$

Für $R_0 > 1$ sind das unter normalen Umständen zwei Eigenwerte, einer positiv, der andere negativ. Demnach ist die Ruhelage vom Typ Sattelpunkt und somit instabil, wie zu erwarten war. Für $R_0 < 1$ sind es zwei negative Eigenwerte, die Ruhelage daher asymptotisch stabil und vom Typ uneigentlicher Knoten.

Der Ansatz $i = i(0)e^{\lambda t}$ ist zielführend und ergibt $e = \frac{1}{\alpha}(\gamma + \lambda)i$. Ferner lässt sich zeigen, dass die Wachstums-konstante λ der Eigenwert aus (2.11) ist. Einerseits muss das aus (2.10) hervorgehen. Alternativ benutzt man $i' = \lambda i$, womit

$$1 - s = e + i + r = \frac{\gamma + \lambda}{\alpha}i + i + \frac{\gamma}{\lambda}i = \left(\frac{\gamma + \lambda}{\alpha} + 1 + \frac{\gamma}{\lambda}\right)i$$

ist. Leitet man diese Gleichung nun auf beiden Seiten ab, benutzt $-s' = \beta si$ und dividiert anschließend durch i , kommt man auf

$$\beta s = \left(\frac{\gamma + \lambda}{\alpha} + 1 + \frac{\gamma}{\lambda}\right)\lambda. \quad (2.12)$$

Mit $s \approx 1$ ergibt sich daraus (2.11).

Somit ist eine Beziehung zwischen λ und den Parametern α, β, γ gewonnen.

3 SIR-Modell mit Demografie

3.1 Modelldefinition

Angenommen, es gibt eine Geburtenrate ν (lat.-engl. *natali-ty rate*), und eine Sterberate μ (lat.-engl. *mortality rate*). Zur Änderung der Anfälligen kommen dann νN hinzu, wobei N die aktuelle Bevölkerungszahl ist. Von jeder Gruppe X versterben außerdem μX .

Die Ausbreitung verläuft demnach gemäß

$$S' = \nu N - \frac{1}{N}\beta SI - \mu S, \quad (3.1)$$

$$I' = \frac{1}{N}\beta SI - \gamma I - \mu I, \quad (3.2)$$

$$R' = \gamma I - \mu R. \quad (3.3)$$

Zu beachten ist, dass $N = S + I + R$ nun keine Konstante mehr ist. Aus den Dgl'n. ergibt sich allerdings

$$\begin{aligned} N' &= S' + I' + R' = \nu N - \mu S - \mu I - \mu R \\ &= \nu N - \mu N = (\nu - \mu)N. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Bei der Umrechnung in die relativen Größen ist nun bei der Ableitung jeweils die Produktregel anzuwenden, also

$$S' = (Ns)' = N's + Ns'$$

usw. Das führt mit (3.4) zum System

$$s' = \nu - \beta si - \nu s, \quad (3.5)$$

$$i' = \beta si - \gamma i - \nu i, \quad (3.6)$$

$$r' = \gamma i - \nu r. \quad (3.7)$$

Verblüffend ergibt sich das gleiche System, als wäre N konstant mit $\nu = \mu$. Es genügt daher ohne Beschränkung der Allgemeinheit die Betrachtung dieses Falls.

3.2 Beziehung zur Reproduktionszahl

Wie beim Modell ohne Demografie ist der Ansatz $R_q = 1$. Hier muss man zwischen $I' = 0$ und $i' = 0$ unterscheiden. Davon ist $I' = 0$ richtig, denn R_0 soll uns etwas über den Verlauf in absoluten Zahlen verraten. Man bekommt

$$\beta = R_0(\gamma + \mu). \quad (3.8)$$

4 Berechnung

```
from numpy import array as vector

# Explizites Euler-Verfahren
def euler_method(f,t0,x0,t1,h):
    t = t0; x = x0
    a = [[t,x]]
    for k in range(0,1+int((t1-t0)/h)):
        t = t0 + k*h
        x = x + h*f(t,x)
        a.append([t,x])
    return a

def sir_model(beta,gamma):
    def f(t,x):
        s,i,r = x
        return vector([
            -beta*s*i,
            beta*s*i - gamma*i,
            gamma*i
        ])
    return f

def sir_simulation(beta,gamma,i0,days,step=0.1):
    x0 = vector([1.0-i0,i0,0.0])
    model = sir_model(beta,gamma)
    return euler_method(model,0,x0,days,step)

def diagram(simulation):
    import matplotlib.pyplot as plot
    figure,axes = plot.subplots()
    t,x = zip(*simulation())
    s,i,r = zip(*x)
    axes.plot(t,s, color = "#000000")
    axes.plot(t,i, color = "#000000")
    axes.plot(t,r, color = "#000000",
        linestyle = '--')
    plot.show()

# N: Einwohnerzahl von Deutschland 2019/2020
def simulation1():
    R0 = 2.0; gamma = 1/4.0; N = 83200000
    return sir_simulation(
        beta = R0*gamma, gamma = gamma,
        i0 = 10000.0/N, days = 80)

diagram(simulation1)
```

Abbildung 2: Simulation mittels SIR-Modell

Literatur

- [1] Matt J. Keeling, Pejman Rohani: »*Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*«. Princeton University Press, 2008.
- [2] Harro Heuser: »*Gewöhnliche Differentialgleichungen*«. Teubner, 1989, 4. Auflage 2004. In Abschnitt 69 (S. 559): »*Ausbreitungsdynamik ansteckender Krankheiten*«.
- [3] Junling Ma: »*Estimating epidemic exponential growth rate and basic reproduction number*«. In: *Infectious Disease Modelling* 5 (2020), S. 129–141. doi:10.1016/j.idm.2019.12.009
- [4] Herbert W. Hethcote, David W. Tudor: »*Integral Equation Models for Endemic Infectious Diseases*«. *Journal of Mathematical Biology* 9 (1980), S. 37–47.
- [5] Jacco Wallinga, Marc Lipsitch: »*How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers*«. In: *Proceedings of the Royal Society B* 274 (2007), S. 599–604. doi:10.1098/rspb.2006.3754