

4.2 Das SIR Infektionsmodell

Die Annahme, dass alle kranken Individuen wieder gesund werden und dann aber sofort vom selben Erreger wieder infiziert werden können ist klarerweise für die meisten Infektionskrankheiten wenig realistisch. Das menschliche Immunsystem sorgt in fast allen Fällen dafür, dass Individuen nach überstandener Krankheit zumindest über kurze Fristen immun sind. Andererseits wird bei ernsthaften Erkrankungen ein Teil der Patienten auch sterben und somit auch nicht wieder in das S Kompartiment wechseln. Beide diese Effekte werden im sogenannten SIR (susceptible – infectious – removed) Modell berücksichtigt.



Abbildung 1: SIR Modell mit Kompartimenten S (suszeptibel, infizierbar) und I (krank, infektiös) und R (immun oder tot = “removed”) und Übergangsraten.

Im Gegensatz zum SIS Modell ist die Grundannahme beim SIR Modell, dass Personen die Krankheit (innerhalb des modellierten Zeitraums) nur ein einziges Mal bekommen kann. Die (wie beim SIS Modell konstante) Population wird dann in drei Kompartimente eingeteilt:

1. Suszeptible $S(t)$ hatten die Krankheit noch nicht und können infiziert werden.
2. Infektiöse $I(t)$ sind krank und können die Krankheit weitergeben.
3. Personen in der “Removed” Klasse $R(t)$ haben die Krankheit durchgemacht und sind nicht mehr infektiös. Sie können im SIR Modell entweder gesund und vollständig immun sein oder auch (an der Krankheit) verstorben. In beiden Fällen nehmen sie an der weiteren epidemiologischen Dynamik nicht mehr Teil (deshalb “removed”). Tote und Immune müssen in einem einfachen Modell deshalb nicht unterschieden werden.

Die Dynamik selbst läuft analog zum SIS Modell ab und führt in diesem Fall aber auf ein System von drei Differentialgleichungen für die drei Kompartimente. Mit den Variablen für die jeweiligen Anteile an der Gesamtpopulation

$$s(t) := \frac{S(t)}{N}; \quad p(t) := \frac{I(t)}{N}; \quad r(t) := \frac{R(t)}{N} \quad (1)$$

erhalten wir

$$\dot{s}(t) = -\beta s(t)p(t) \quad (2a)$$

$$\dot{p}(t) = \beta s(t)p(t) - \gamma p(t) \quad (2b)$$

$$\dot{r}(t) = \gamma p(t). \quad (2c)$$

β ist wieder die Kontaktrate (für Kontakte, die prinzipiell eine Übertragung der Krankheit erlauben würden). γ ist die Rate, mit der Infektiöse “removed” werden. Dies kann in der Praxis entweder heißen, dass die Person immun ist oder in strikter Quarantäne oder auch verstorben.

Im SIR Modell untersucht man in der Regel die Dynamik einer neuen Infektionskrankheit in der Population. Dann haben wir die Anfangsbedingungen

$$s(0) = s_0 \quad ; \quad p(0) = p_0 = 1 - s_0 \quad ; \quad r(0) = 0.$$

wobei p_0 typischerweise klein ist. Unter Verwendung der Randbedingung

$$s(t) + p(t) + r(t) = 1$$

einer konstanten Populationsgröße können wir die Dimension des dynamischen Systems wieder um 1 (von 3 auf 2) reduzieren. Da die Dynamik von $s(t)$ und $p(t)$ ohnehin nicht von $r(t)$ abhängt, können wir dafür einfach die beiden ersten Gleichungen in (2) verwenden. Wenn wir diese mit dem System (??) vergleichen, sehen wir, dass dies gerade einem Spezialfall des Lotka-Voterra Räuber-Beute Modells entspricht, allerdings ohne intrinsisches Wachstum der Beute (hier: der Suszeptiblen) und ohne Konkurrenz innerhalb der Gruppen. Außerdem sieht man leicht:

- Der Anteil der Suszeptiblen $s(t)$ fällt monoton und ist auf das Intervall $[0; s_0]$ beschränkt. Er wird deshalb gegen einen Wert s_∞ konvergieren.
- Der gemeinsame Anteil der Suszeptiblen und Infektiösen, $s(t) + p(t)$, fällt ebenfalls monoton im Intervall $[0; 1]$. Da $s(t)$ gegen einen Grenzwert konvergiert muss auch $p(t) \rightarrow p_\infty$ konvergieren.
- Die Betrachtung der Nullisoklinen zeigt, dass das dynamische System gerade einem degenerierten Fall entspricht: alle Punkte der Achse $p = 0$ sind Gleichgewichtspunkte und es gibt keine Gleichgewichtspunkte mit $p > 0$. Wir schließen, dass die Klasse der Infektiösen nach langer Zeit immer leer sein wird, $p_\infty = 0$.

Im Unterschied zum SIS Modell gibt es beim SIR Modell also kein *endemisches Gleichgewicht*. In der praktischen Anwendung des Modells sind stattdessen andere Fragen von Interesse, die wir in den folgenden Abschnitten besprechen werden.

Wann kann es zu einem epidemischen Ausbruch kommen? Nachdem die Krankheit zum ersten Mal in der Population aufgetreten ist (z.B. durch Immigration) stellt sich wie beim SIS Modell die Frage, ob sie sich “von selbst” (ohne weitere Immigration, durch *community transmission*) weiter ausbreiten kann. Mit

$$\dot{p}(t) = (\beta s(t) - \gamma) p(t)$$

sehen wir, dass $\dot{p}(t) > 0$ genau wieder auf die Bedingung

$$\mathcal{R}(t) = \frac{\beta s(t)}{\gamma} > 1. \tag{3}$$

führt. Der Infektiösenanteils $p(t)$ wird also genau dann wachsen, wenn die effektive Reproduktionszahl $\mathcal{R}(t)$ größer 1 ist. Analog zum SIS Modell hat $\mathcal{R}(t)$ wieder die Bedeutung der erwarteten Anzahl an Sekundärinfektionen durch eine infizierte Person bis sie “removed” wird. Am Anfang eines Ausbruchs wenn $s_0 \approx 1$ ist, führt das Kriterium gerade wieder auf

die Basisreproduktionszahl $\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$. Wie im SIS Modell berechnet sich der anfängliche exponentielle Anstieg der Zahl der Infektiösen zu

$$I(t) = \exp[(\mathcal{R}_0 - 1)t/T_I] I_0$$

mit der erwarteten Infektionsdauer $T_I = 1/\gamma$. Die Basisreproduktionszahl \mathcal{R}_0 kann deshalb aus dem anfänglichen Anstieg der Fallzahlen wie folgt abgeschätzt werden,

$$\mathcal{R}_0 = 1 + T_I \log \left[\frac{I(t+1)}{I(t)} \right] \approx 1 + T_I \frac{I(t+1) - I(t)}{I(t)}.$$

Die maximale Zahl (gleichzeitig) infektiöser Individuen. Im Fall eines epidemischen Ausbruchs (für $\mathcal{R}_0 > 1$) wird der Anteil der infektiösen Individuen zuerst ansteigen und der Anteil der Suszeptiblen abfallen bis die effektive Reproduktionszahl den Schwellenwert 1 erreicht,

$$\mathcal{R}(t) = \frac{\beta s(t)}{\gamma} = 1 \quad \Rightarrow \quad s(t) = \frac{\gamma}{\beta} = \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Mit weiter abfallendem $s(t)$ wird ab diesem Zeitpunkt auch $p(t)$ fallen und letztendlich $p_\infty = 0$ erreichen. Bei einer "realen" Epidemie interessiert man sich oft für die maximale Anzahl gleichzeitig infizierter Individuen, um daraus u.a. den Bedarf an Krankenhausbetten abschätzen zu können. Um dieses Maximum zu berechnen, drückt man die Änderung von I als Funktion von S aus,

$$\frac{dp}{ds} = \frac{dp/dt}{ds/dt} = \frac{(\beta s - \gamma)p}{-\beta s p} = \frac{1}{\mathcal{R}_0 s} - 1 \quad (4)$$

für $p \neq 0$. Mit der Anfangsbedingung $p(s_0) = p_0$, erhalten wir nach Integration

$$p(s) = p_0 + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \log[s] - s - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \log[s_0] + s_0 = 1 - s + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \log[s/s_0]. \quad (5)$$

Das Maximum wird bei $s = 1/\mathcal{R}_0$ erreicht, damit

$$p_{\max} = 1 - \frac{1 - \log[1/(s_0 \mathcal{R}_0)]}{\mathcal{R}_0} \approx 1 - \frac{1 + \log[\mathcal{R}_0]}{\mathcal{R}_0}, \quad (6)$$

für $s_0 \approx 1$. Der maximale Anteil infektiöser Individuen in der Population ist damit eindeutig durch \mathcal{R}_0 bestimmt. Er kann Werte zwischen 0 (für $\mathcal{R}_0 = 1$) und 1 (für $\mathcal{R}_0 \rightarrow \infty$) annehmen. Wenn \mathcal{R}_0 nur wenig größer als 1 ist, erhalten wir $p_{\max} \approx (\mathcal{R}_0 - 1)^2/2$ (der maximale Anteil infektiöser Individuen nimmt also quadratisch wenn \mathcal{R}_0 gegen 1 geht).

Wie viele Individuen werden infiziert? Wir wissen, dass die Zahl der infektiösen Individuen am Ende des epidemischen Ausbruchs gegen 0 gehen muss, $I_\infty = 0$. Da jedoch alle Punkte der Achse $I = 0$ Gleichgewichtspunkte sind, ist damit nicht klar, wie viele Individuen bis zum Ende des Ausbruchs infiziert werden und wie viele (eventuell) im S-Kompartiment verbleiben. Die Größe dieses Anteils ist offensichtlich von Interesse, besonders bei einer schweren Krankheit. Mit Hilfe der ersten und dritten Gleichung in (2) erhalten wir

$$\frac{ds}{dr} = \frac{-\beta s}{\gamma} = -\mathcal{R}_0 s$$

und damit

$$s(r) = s_0 \exp[-\mathcal{R}_0 r].$$

Mit $s_\infty = 1 - r_\infty$ erhalten wir s_∞ als Lösung der transzendenten Gleichung

$$s_\infty = s_0 \exp[-\mathcal{R}_0(1 - s_\infty)] > 0. \quad (7)$$

Es gibt also immer einen Anteil nie infizierter Individuen am Ende eines epidemischen Ausbruchs. Bei $s_0 \approx 1$ ist dieser Anteil die kleinste Lösung

$$s_\infty = \exp[\mathcal{R}_0(s_\infty - 1)].$$

Für \mathcal{R}_0 von 1 bis ∞ fällt s_∞ von 1 auf 0. Für \mathcal{R}_0 nahe 1, können wir den Anteil r_∞ erkrankter Individuen approximieren als

$$r_\infty = 1 - s_\infty \approx \frac{2(\mathcal{R}_0 - 1)}{\mathcal{R}_0^2} \approx 2(\mathcal{R}_0 - 1).$$

Man nennt r_∞ auch die Größe (*final size*) der Epidemie.

Impfungen/Herdenimmunität Eine Impfung eines Anteils κ_I der Bevölkerung mit einem Impfstoff, der zu vollständiger Immunität führt, entspricht im SIR Modell einfach einem entsprechenden Anteil der Population, der von Anfang an im Kompartiment R ist. Wir haben als Anfangsbedingung also $r_0 = \kappa_I$ und für eine neu auftretende Krankheit $s_0 \approx 1 - \kappa_I$. Die Epidemie wird ausbrechen, wenn das Gleichgewicht

$$(s_0, p) = (1 - \kappa_I, 0)$$

instabil ist. Wir können dies über die Eigenwerte der Jacobi-Matrix analysieren. Für das System (\dot{s}, \dot{p}) erhalten wir

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -\beta p & -\beta s \\ \beta p & \beta s - \gamma \end{pmatrix} \Big|_{(1-\kappa_I, 0)} = \begin{pmatrix} 0 & -\beta(1 - \kappa_I) \\ 0 & \beta(1 - \kappa_I) - \gamma \end{pmatrix}. \quad (8)$$

Deshalb ist ein Ausbruch möglich für

$$\beta(1 - \kappa_I) - \gamma > 0 \quad \rightarrow \quad \kappa_I < \frac{\beta - \gamma}{\beta} = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0}.$$

Das ist offensichtlich das gleiche Ergebnis wie oben (??) für das SIS Modell berechnet: für ein Anwachsen der Fälle ganz am Anfang der Epidemie ist es unerheblich, ob Patienten nach überstandener Krankheit selbst wieder infizierbar werden oder nicht. Wir sehen auch, dass beide Ansätze zur Berechnung, Betrachtung der Sekundärinfektionen (beim SIS Modell verwendet) und die Jacobi-Matrix (natürlich) das gleiche Resultat ergeben.

Wir sehen aus dem Resultat insbesondere, dass die benötigten Impfraten für eine Herdenimmunität stark von der Basisreproduktionszahl abhängen. Für Sars-Cov-2 mit einem geschätzten \mathcal{R}_0 von 2.5 – 4 ist folglich ein κ_I zwischen 60% und 75% notwendig. Für Masern mit einem sehr hohen $\mathcal{R}_0 \approx 12.5$ sind es 92%. Schließlich ist es instruktiv, das Herdenimmunitätslevel mit der Größe (*final size*) der Epidemie zu vergleichen. Für Sars-Cov-2 mit $\mathcal{R}_0 \in [2.5; 4]$ beispielsweise bekommen wir eine *final size* $r_\infty \in [89\%; 98\%]$, die deutlich höher als das Herdenimmunitätslevel κ_I liegt (sogenannter *infection overshoot*). Der Grund ist, dass nach Erreichen von κ_I die Gesamtzahl der momentan infektiösen Personen zwar absinkt, sich aber immer noch zahlreiche Personen neu anstecken.

Übungsaufgaben 10

Aufgabe 10.1 SIRS Modell. Bei vielen Krankheiten nimmt die zunächst gewonnene Immunität wieder ab. Startet man mit dem SIR Modell und nimmt an, dass die Zeit, in der Individuen immun sind, exponentiell mit Rate ρ abnimmt, so kann man das durch folgendes SIRS Modell beschreiben:

$$S \xrightarrow{\beta SI/N} I \xrightarrow{\gamma I} R \xrightarrow{\rho R} S$$

mit $\beta, \gamma, \rho > 0$.

- Stelle das entsprechende System von Differentialgleichungen auf, sowohl für absolute Größen, als auch für Anteile an der (konstanten) Gesamtpopulation.
- Berechne die Basisreproduktionszahl \mathcal{R}_0 .
- Berechne alle möglichen Gleichgewichtspunkte und ihre Stabilität. Wann ist die Krankheit endemisch? ($I > 0$ im Gleichgewicht)
- Vergleiche die Resultate mit dem SIR Modell.

Aufgabe 10.2 SEIR Modell. Bei den meisten Infektionskrankheiten sind neu infizierte Personen nicht sofort selbst infektiös, sondern erst nach einer gewissen Latenzzeit, in der sich der Erreger im neuen Wirtsorganismus vermehrt. Dies kann man, ausgehend vom SIR Modell, durch ein zusätzliches Kompartiment E für den latenten Zustand berücksichtigen.

- Wir nehmen an, dass die Zeit im E Kompartiment exponentiell verteilt ist mit einer mittleren Aufenthaltsdauer T_E . Alle anderen Parameter bleiben wie im SIR Modell. Stelle wieder das entsprechende System von Differentialgleichungen auf, sowohl für absolute Größen, als auch für Anteile an der (konstanten) Gesamtpopulation.
- Berechne wieder die Basisreproduktionszahl \mathcal{R}_0 .
- Berechne die *final size* der SEIR Epidemie und die maximale Anzahl der Individuen, die gleichzeitig in der E Klasse sind. Vergleiche mit dem SIR Modell.

Aufgabe 10.2 Sars-Cov-2. Wir modellieren die Epidemiologie von Sars-Cov-2 mit einem einfachen SIR Modell. Wir nehmen eine Basisreproduktionszahl $\mathcal{R}_0 = 2.5$ an. Die Infektionssterblichkeit (*infection fatality ratio*) liegt bei $\sim 0.5\%$.

- Unter der hypothetischen Annahme, dass keinerlei Maßnahmen ergriffen werden, um die Verbreitung zu reduzieren, wie hoch wäre (in diesem einfachen Modell) die Zahl der erwarteten Tode durch die Epidemie in Österreich (9 Mio Einwohner)?
- Infizierte sind im Mittel für 4 Tage infektiös, bevor sie isoliert werden. Derzeit besteht in Österreich für rund 1% der neu Infizierten Bedarf an einem Platz auf der Intensivstation. Wir nehmen eine durchschnittliche Liegedauer von 10 Tagen an. Gib eine grobe Abschätzung des maximalen Intensivbedarfs bei nicht-reduzierter Ausbreitung an.
- Derzeit gibt es rund 60000 “aktive Fälle” (= I Klasse) in Österreich. Wir nehmen außerdem an, dass 5% der Bevölkerung die Krankheit bereits überstanden hat und immun ist. Wie viele Erkrankungen wird es noch geben, wenn die Basisreproduktionszahl durch Maßnahmen auf 0.9 gedrückt werden konnte (und dann da bleibt)? Wie viele sind es bei $\mathcal{R}_0 = 0.8$?

- (d) Modellkritik: Welche Annahmen des einfachen SIR Modells sind klarerweise unrealistisch? Wie würden sich realistischere Annahmen auswirken?