

Het modelleren van infectieziekten vanuit het perspectief van statistische fysica

Terwijl we dit schrijven, leven we midden in een pandemie veroorzaakt door het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 (die de ziekte COVID-19 veroorzaakt). Deze pandemie begon als een uitbraak in de Chinese stad Wuhan aan het einde van 2019 en verspreidde zich agressief in ongeveer vier maanden over alle continenten. Het is ondertussen duidelijk geworden dat het virus zich verspreidt via lucht, direct contact en indirect contact via objecten. Momenteel is de tweede golf infecties in heel Europa een feit en er zijn geen indicaties dat het virus spoedig zal uitdoven. Meer dan ooit wordt er daarom wereldwijd veel onderzoek gedaan naar de verspreiding van infectieziekten en het voorspellen van uitbraken, opdat lokale gezondheidsinstanties ze in de toekomst snel kunnen indammen. Dit brengt ons bij een wetenschapsveld dat al enkele maanden centraal staat in het nieuws: epidemiologie. In dit artikel laten we zien dat, misschien minder bekend, dit veld vrij veel connecties heeft met de statistische fysica.

Laten we eerst een paar epidemiologische termen introduceren. Veel infectieziekten komen op een normaal, stabiel niveau voor in een populatie. Cholera, bijvoorbeeld, wordt nul tot negen keer per jaar in Nederland gerapporteerd, en veel soa's zijn in Nederland ook voorbeelden van relatief stabiel voorkomende ziekten. Dit normale niveau noemen we het endemische niveau van de ziekte. Een epidemie gaat om een sterke, vaak plotselinge, verhoging van het aantal geïnfecteerden. De nog hevigere pandemie is door de WHO kwalitatief gedefinieerd als "een epidemie verspreid over de hele wereld, of in een wijdverspreid gebied, die veelal een groot aantal mensen raakt." Etymologisch gezien komt het woord epidemiologie van het Griekse *epi* (aan, over), *demos* (bevolking) en *logos* (het woord of de studie): 'de wetenschap over datgene onder de bevolking', waar de studie van infectieziekten onder valt. Vóór COVID-19 heeft de wereld in de afgelopen eeuw al enkele andere pandemieën doorstaan, met als bekendste de Spaanse Griep in 1918, hiv in de jaren negentig van de vorige eeuw en SARS in 2003, waarvan vooral de laatste uitvoerig bestudeerd is door epidemiologen. Maar de geschiedenis van de epidemiologie gaat nog veel verder terug. Het idee dat kleine deeltjes (zoals virussen) een rol spelen bij besmettingen is in die geschiedenis niet altijd voor de hand liggend geweest. In de Middeleeuwen, bijvoorbeeld, was de consensus (de miasmatheorie) dat veelvoorkomende ziekten als cholera, chlamydia en de builenpest veroorzaakt werden door miasma, een sterk riekende lucht. Als vader van de moderne epidemiologie wordt gewezen naar John Snow. Hij was halverwege de negentiende eeuw lid van het Koninklijke College van Artsen in Engeland en herleidde de cholerauitbraak van 1854 in Londen tot een lokale besmette waterput [1]. Sinds de tijd van Snow is het veld van de epidemiologie uitgebreid en is de rol van data-analyse en modelleren sterk toegenomen. Ruwweg bevat het modelleren van infectieziekten twee hoofdelementen: (a) de pathogene transmissie van het ene individu naar het andere, en (b) de ontwikkeling van een ziekte binnen een besmet individu. Beide elementen zijn in principe gebaseerd op onze kennis

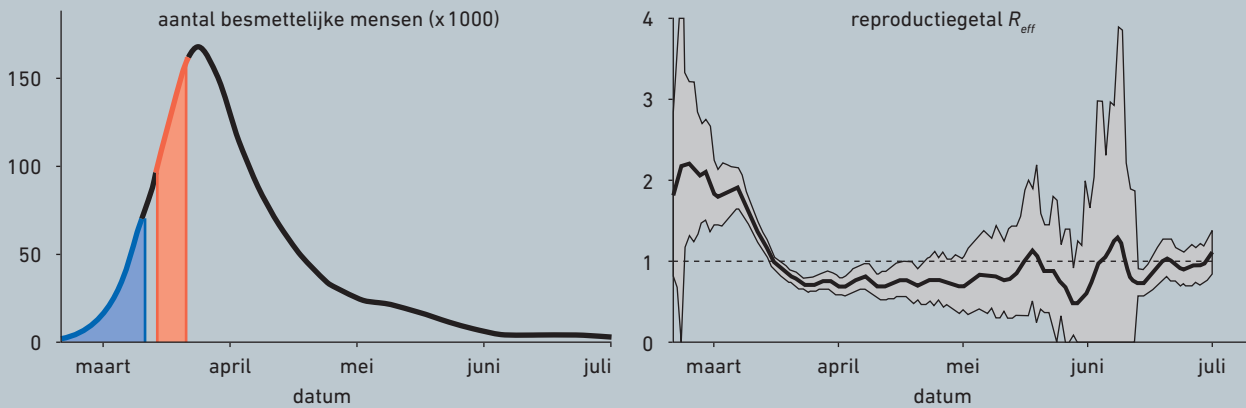
van de fysiologie van de mens. Hoewel elk menselijk lichaam uniek is, proberen wetenschappers bijvoorbeeld de relevante transmissieaspecten te identificeren, zoals de hoeveelheid virusdeeltjes, het menselijk gedrag, het klimaat (zaken waarvan de anderhalvemeterregel voor COVID-19 zijn afgeleid) en de rol van de vatbaarheid van de ontvanger. Ook voor de ziekteontwikkeling binnen het individu is veel biologische kennis nodig, in verband met het berekenen van de kans op herstel en op sterfte. Deze biologische aspecten zijn over het algemeen behoorlijk onzeker en afhankelijk van veel factoren. Om recht te doen aan deze onzekerheden, gebruiken wetenschappers methoden die erg lijken op concepten uit de statistische fysica. Bij de bespreking hiervan zullen we zo veel mogelijk de natuurkundige terminologie gebruiken. De klassieke benadering om de ontwikkeling van een infectieziekte te modelleren is geïntroduceerd door Kermack en McKendrick in 1927 [2]. Geïnspireerd door dit onderzoek werd het onderzoeksveld sterk gedomineerd door ziektecompartimentenmodellen, waarin de bevolking werd opgedeeld in compartimenten van ziektestadia. Een bekende versie van dit model is het SIR-model, dat de compartimenten 'vatbaren' (*S* van *susceptibles*), 'geïnfecteerden' (*I* van *infected*) en 'herstelden' (*R* van *recovered*) bevat. Bij besmetting zou een individu worden verplaatst van de groep vatbaren (*S*) naar de groep geïnfecteerden (*I*), en bij een herstel zou een individu van de groep geïnfecteerden (*I*) naar de groep herstelden (*R*) overgaan. In geval van sterfte wordt een individu verwijderd uit zowel de groep geïnfecteerden als uit de populatie. Veel moderne, en ook geavanceerdere, modellen zijn op dit SIR-model gebaseerd. Wiskundig gezien worden deze drie groepen beschreven door een systeem van differentiaalvergelijkingen. In het SIR-model hebben deze vergelijkingen twee constante parameters β (besmetting) en μ (herstel), en is de aanname dat de bevolking homogeen met elkaar mengt: er is noch enige notie van ruimte (waar de individuen zich bevinden), noch onderscheid tussen individuen anders dan op basis van hun compartiment. Vanuit een statistisch-fysisch perspectief kunnen we de onzekerheden in de patho-



Debabrata Panja is universitair docent en medeoprichter en vice-directeur van het Centre for Complex Systems Studies aan de Universiteit Utrecht. Hij doet onderzoek naar statistische fysica, materialen en complexe systemen. D.Panja@uu.nl



Mark M. Dekker is promovendus Informatica aan de Universiteit Utrecht, met specialisatie netwerktheorie. Samen met organisaties als NS, ProRail en CBS doet hij onderzoek naar mobiliteit.

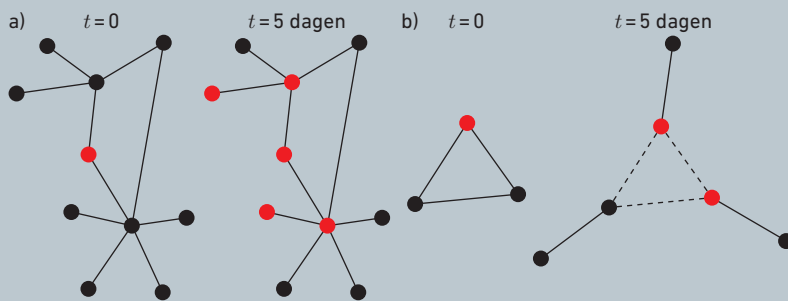


Figuur 1. Illustratie van berekeningen van R_0 en $R_{eff}(t)$ (zie tekst voor definities). Links: aantal besmettelijke mensen van COVID-19 tussen maart en juli 2020 in Nederland (bron: RIVM), R_0 kan alleen worden berekend over het eerste (blauwe) gedeelte, en is dus constant, terwijl $R_{eff}(t)$ over elk ander gedeelte (bijvoorbeeld het rode) kan worden berekend. Rechts: $R_{eff}(t)$ in Nederland in 2020, inclusief onzekerheidsmarge (bron: RIVM). Uit deze curve kunnen we afleiden dat $R_0 \approx 2$ voor deze ziekte in Nederland.

gene transmissie van het ene individu naar het andere en in de ontwikkeling van een ziekte binnen een besmet individu (de eerder genoemde elementen a en b) meenemen door besmetting (van S naar I) en herstel (van I naar R) te zien als stochastische processen. De aanname van homogene menging en de geassocieerde parameters komen neer op de aanname dat deze als Poissonprocessen verlopen, waardoor we de intercompartimentale dynamica kunnen beschrijven met deterministische snelheidsdifferentiaalvergelijkingen (*rate equations* in het Engels). Deze vergelijkingen zijn herkenbaar voor een statistisch fysicus; ze hebben dezelfde vorm als reactievergelijkingen voor een chemisch proces. Bijvoorbeeld, waar in het reactiesysteem $B + A \rightarrow 2A$, een B-molecuul, bij contact met een A-molecuul, verandert in een A-molecuul, herkennen we eigenlijk precies dezelfde vergelijking in de $S \rightarrow I$ verandering, wanneer een vatbaar individu bij contact met een besmet individu, besmet raakt ($S + I \rightarrow 2I$). Merk op dat de oplossing voor deze vergelijking een exponentiële groei voor het aantal A-moleculen in de tijd inhoudt, als men een oneindige aanvoer van B-moleculen aanneemt – met een constante parameter (zie het kader). In compartimentsmodellen zoals hierboven beschreven, kunnen de snelheden van het transport van indi-

viduen van het ene compartiment naar het andere alleen a posteriori worden bepaald door het analyseren van de aantallen individuen per compartiment als functie van tijd in echte data van een epidemie. Dit is op zichzelf al een uitdaging, die nog versterkt wordt doordat mensen hun gedrag aanpassen en gezondheidsorganisaties interventies uitvoeren, zodat de ‘natuurlijke gang’ van de besmetting wordt aangepast (zie volgende paragraaf). Deze corrigerende factoren zijn afwezig in het begin van een epidemie, als alle compartimenten praktisch leeg zijn (behalve de groep vatbaren), zodat men in deze vroege fase inderdaad de exponentiële groei van het aantal geïnfecteerden over de tijd kan zien, zoals de oplossing van de differentiaalvergelijkingen voor de compartimentmodellen voorschrijft. Vanuit het perspectief van de publieke gezondheidszorg, echter – zoals pijnlijk duidelijk is voor COVID-19 – zijn we voornamelijk geïnteresseerd in het aantal geïnfecteerde mensen N_I , aangezien dit getal de hoeveelheid ziekenhuisopnames en druk op de zorgsystemen bepaalt. Alhoewel N_I in eerste instantie sterk groeit, verwacht men dat dit getal uiteindelijk weer daalt. In een SIR-model wordt N_I gemodelleerd aan de hand van twee factoren. Ten eerste groeit N_I door nieuwe besmettingen ($S \rightarrow I$), die

afhankelijk zijn van S en I . Dat betekent onder meer dat zodra het aantal vatbare mensen (S) afneemt, de groei van N_I ook afneemt. Ten tweede wordt N_I verminderd door het herstellen van mensen ($I \rightarrow R$). Als in het begin van de epidemie het aantal vatbare mensen nog niet zo sterk is afgenomen, kun je de oplossing van dit model benaderen met een exponentiële groei van N_I in de tijd. Hierbij is de exponent $\mu(\beta/\mu - 1)t$, waarbij $\beta - \mu = \mu(\beta/\mu - 1)$ aangeeft hoe snel de ziekte zich verspreidt. De dimensieloze constante β/μ is het beroemde reproductiegetal R_0 , zodat de groei van n_I is beschreven door $N_I(t) = N_I(0) \exp[(R_0 - 1)\mu t]$. De waarde R_0 kan worden geïnterpreteerd als het gemiddelde aantal nieuwe besmettingen dat veroorzaakt wordt door één besmet individu per eenheid van hersteltijd en kan a posteriori dus worden bepaald door het eerste gedeelte (blauw in figuur 1 links) te fitten met de genoemde exponentiële functie. Analoog hieraan kan men een dergelijke functie in het verdere verloop van de epidemie ook fitten (zoals over het rode gedeelte), waarbij men de niet-constante $R_{eff}(t)$ verkrijgt. Dit resulteert in de beroemde curve van het reproductiegetal (figuur 1 rechts), die de Nederlandse overheid presenteert op het dashboard coronavirus. Echter, er geldt: elk model is zo goed als de aannames waarop het is



Figuur 2. Netwerken van individuen (knooppunten of *nodes*) en hun contacten (takken of *links*) op verschillende momenten in de tijd. Rood betekent geïnfecteerd, zwart betekent vatbaar. In a zien we een statisch netwerk, dat niet verandert in de tijd. In b zien we een netwerk dat wel verandert in de tijd. Bijvoorbeeld, drie mensen die samen in een vliegtuig zitten op $t = 0$ en bij aankomst allemaal hun eigen weg gaan op $t = 5$.

gebaseerd. Hoewel compartimentmodellen het modelleren van infectieziekten in de twintigste eeuw hebben gedomineerd, realiseert iemand met enige kennis van statistische fysica zich al snel dat het modelleren van de overgang tussen compartimenten als Poissonprocessen impliciet homogeniteit aanneemt in (i) individuele eigenschappen (dat wil zeggen: iedereen en al het gedrag is hetzelfde) en (ii) in fysieke ruimte en tijd (oftewel de bevolking is te allen tijde volledig gemengd). Daar stopt natuurlijk de analogie met chemische reacties: de interactie tussen en de aard van moleculen is veel homogener dan mensen en hun interacties zijn – met verschillende mobiliteitspatronen, sociale netwerken en fysiologie. De compartimentmodellen zijn daarom in de laatste decennia van de twintigste eeuw uitgebreid met extra compartimenten om rekening te houden met leeftijdsgroepen of geografische verschillen. En om de stap te nemen naar de state-of-the-artmodellen voor infectieziekten, zetten we hieronder eerst een stap in de richting van de sterk opkomende wetenschap van netwerken.

Alhoewel netwerkanalyse (of grafentheorie in de wiskunde) al lang bestond, werd aan het einde van de jaren negentig netwerktheorie vrijwel een nieuw veld op zich. Waar in eerste instantie de focus was gericht op topo-

logische aspecten als knopen en taken (statistische fysici die bekend zijn met percolatie en *force chains* in granulaire materie zullen veel netwerkconcepten herkennen), ontwikkelde het veld zich snel richting dynamische aspecten van zowel dynamiek op netwerken (waar het netwerk zelf constant is) en dynamiek van netwerken (waarin de netwerktopologie verandert). Al snel kwamen deze concepten ook in de epidemiologie terug [4], wat leidde tot de studie van netwerk-epidemiologie als een samenvoeging van netwerktheorie en epidemiologie. Hierin werd ziekte-trans-

missie gemodelleerd als een dynamisch proces op een vaststaand netwerk met de individuen als knopen en hun respectievelijke contacten als links. Er is een grote verscheidenheid aan dergelijke modellen, maar we zullen er hier enkele bespreken die de aanname over homogeniteit van individuen (aanname i) loslaten en de aanname over homogeniteit in fysieke ruimte en tijd (aanname ii) nog vasthouden. Met inachtneming van verschillen in contactnetwerkgraad van een individu (*contact network degree* oftewel het aantal verbindingen in het netwerk per individu), vormen ze in wezen een klasse van hybride modellen: compartimentmodellen maar dan op een tijdsinvariant netwerk met gespecificeerde personen (figuur 2a). In het begin van de eenentwintigste eeuw leidden deze hybride modellen tot nieuwe formules van epidemiologische variabelen als de R_0 . Dankzij deze modellen is de rol van *superspreaders* als belangrijke drijfveer achter epidemieën onder de aandacht gebracht: mensen die in het contactnetwerk een abnormaal hoge contactgraad hebben. Anekdotisch zien we ook bij COVID-19 signalen van evenementen die leidden tot een veel hogere contactgraad van de deelnemers dan normaal, zoals feesten, sportevenementen, kerkdiensten, bruiloften en begrafenissen en specifiek het Brabantse carnaval in Nederland in het voorjaar van 2020. Er is ook wetenschappelijk

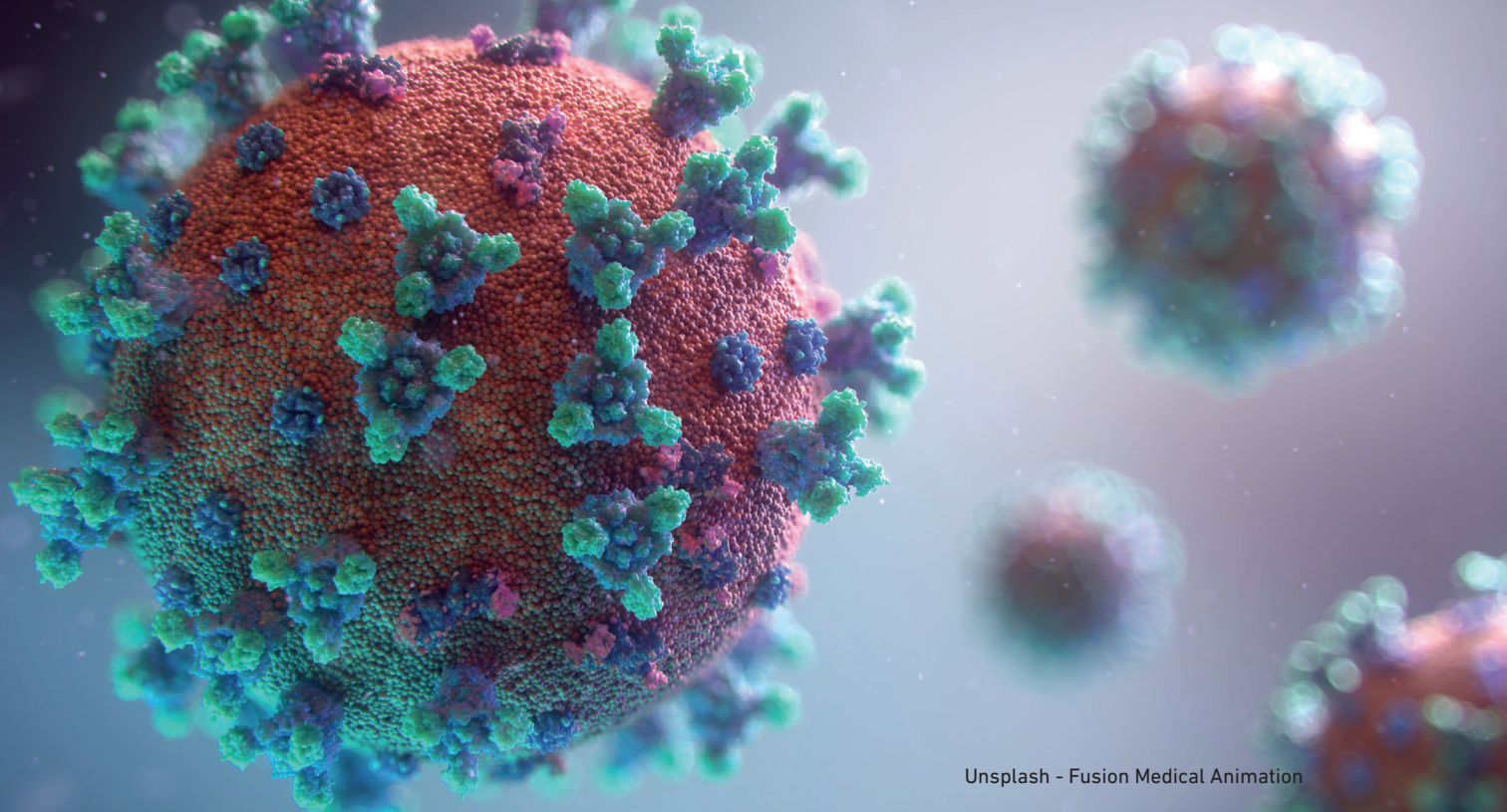
EXPONENTIËLE GROEI VAN HET AANTAL GEÏNFECTEERDE PERSONEN VOOR HET POISSONPROCES BESCHREVEN DOOR $S + I \rightarrow 2I$

Noem het aantal vatbare en geïnfecteerde personen op tijd t respectievelijk $N_I(t)$ en $N_S(t)$. Op dezelfde wijze refereren we naar de verandering in $N_I(t)$ tussen tijdstappen t en $t + dt$ met het symbool $dN_I(t)$. Voor de totale populatiegrootte gebruiken we N . Omdat we het beschrijven als een Poissonproces, vinden de contacten tussen individuen plaats met een vaste snelheid β per tijdseenheid. Merk op dat voor de reactie $S + I \rightarrow 2I$ het contact moet plaatsvinden tussen een vatbaar en een besmettelijk persoon. Dat een besmettelijk persoon een vatbaar iemand tegenkomt, is proportioneel aan $N_S(t)/N$. Met die redenering komen we aan bij de differentiaalvergelijking:

$$dN_I(t) = (\beta dt) N_I(t) \frac{N_S(t)}{N}$$

Aan het begin van een epidemie geldt: $N_S \approx N$. Deze benadering geeft ons de oplossing van de differentiaalvergelijking hierboven:

$$N_I(t) = N_I(0) \exp(\beta t).$$



Unsplash - Fusion Medical Animation

bewijs voor de rol van superspreaders in het beïnvloeden van de verspreiding van infectieziekten, zoals in hiv-uitbraken [5]. Echter, het is lastig de contactgraad van een grote groep mensen nauwkeurig in te schatten.

In de laatste tien jaar is een trend in netwerkepidemiologie gaande om meer nadruk te leggen op modellen op individueel niveau die ook de aanname van homogeniteit in ruimte en tijd laten vallen (aanname ii). Dat komt omdat epidemiologen zich steeds meer realiseren dat mens-tot-menscontact erg heterogeen is in ruimte en tijd: het contactnetwerk zoals geïllustreerd in figuur 2a moet eigenlijk dynamisch zijn, omdat de volgorde van wie elkaar wanneer, waar en hoe lang ontmoet van belang is. Het resultaat is een nieuw paradigma dat wordt gebouwd op temporale netwerken in plaats van statische netwerken [6], waarin contacten tussen individuen zich vormen en breken in een bepaald tijdsbestek. (In termen van de statistische fysica zijn temporale netwerken nauw verwant met dynamische percolatie.) Dit paradigma verbindt netwerkepidemiologie met dynamiek van netwerken in plaats van dynamiek op netwerken (figuur 2b). Alhoewel modellen in dit nieuwe paradigma meer ontwikkeld zijn dan de compartiment-

modellen of hybride modellen, eisen ze ook veel meer en nauwkeurigere data en meer rekenkracht van computers. Ondanks alle nieuwe ontwikkelingen zullen modelvoorspellingen in epidemiologie nooit perfect zijn: ze zullen nooit precies de tijd, locatie en betrokkenen van een epidemie en diens ontwikkeling kunnen voorspellen, als gevolg van het belang van kansen en toevalligheden op alle niveaus van verspreiding. Wetenschappers worden geconfronteerd met nog complexere uitdagingen, namelijk het modelleren van individuele contacten in de geografische ruimte. Dit ruimtelijk modelleren zou het mogelijk maken menselijke mobiliteit te koppelen aan temporale contactnetwerken. Daarbij moet bij het ontwerp van de modellen ook nog rekening worden gehouden met (1) het adaptief gedrag van mensen tijdens een epidemie/pandemie, (2) de bruikbaarheid van de output voor beleidsmakers ten behoeve van strategiebepaling en controle en (3) de mogelijkheid om met behoud van accuratesse op te schalen naar lands- of wereldschaal. Al deze uitdagingen zijn afhankelijk van de nauwkeurigheid en beschikbaarheid van data, en (computer)rekenkracht, en zullen nog veel werk vergen van de wetenschap. Gedetailleerde data zijn

helaas niet makkelijk verkrijgbaar. Ook al worden grote hoeveelheden data geproduceerd, bijvoorbeeld via mobiele telefoonnetwerken en gps, is slechts weinig hiervan toegankelijk voor onderzoek. De belangrijkste reden hiervan is natuurlijk privacy en de gerelateerde Algemene verordening gegevensbescherming (AVG). Internationaal gezien worden hier verschillende keuzes in gemaakt. Waar de één tijdens deze pandemie genoeg reden ziet om zijn of haar data te delen, is de ander daar voorzichtiger in. En zelfs als de wetenschap zeer gedetailleerde data zou kunnen bemachtigen, zullen veel onzekerheden in epidemiologische studies blijven, omdat de onderliggende processen stochastisch zijn.

REFERENTIES

- 1 J. Snow, On the mode of communication of cholera, tweede editie (1955).
- 2 W.O. Kermack en A.G. McKendrick, A contribution to the theory of epidemics, Proc. R. Soc. Lond., **A 115**, 700-721 (1927).
- 3 N.G. van Kampen, Stochastic processes in physics and chemistry, derde editie (2007).
- 4 M.E.E. Kretzschmar en M. Morris, Measures of concurrency in networks and the spread of infectious disease, Math. Biosci. **133**, 165-195 (1996).
- 5 S. HELLERINGER en H.P. KOHLER, Sexual network structure and the spread of HIV in Africa: Evidence from Likoma Island, Malawi, AIDS **21**, 2323-2332 (2007).
- 6 P. Holme en J. Saramäki, Temporal networks, Phys. Rep. **519**, 97-125 (2012).