

# Ein mathematisches Modell der Coronavirus-Epidemie in Frankreich

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement  
Mathematische und Computermodellierungseinheit komplexer Systeme  
Les Cordeliers, Paris, Frankreich  
nicolas.bacaer@ird.fr

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02509142>

## Zusammenfassung

Wir passen ein Epidemiemodell vom Typ SEIR an die Epidemiedaten des neuen Coronavirus in Frankreich im Jahr 2020 an. Wenn die Kontakte ab einem bestimmten Datum kurz vor Beginn der Epidemie auf Null reduziert werden, ist die endgültige Größe der Epidemie nahe davon durch Multiplikation der kumulierten Anzahl von Fällen an diesem Datum mit der Reproduzierbarkeit  $\mathcal{R}_0$  der Epidemie. Mit unseren Schätzungen,  $\mathcal{R}_0 \simeq 2,3$  in Frankreich.

## Das Modell

Abbildung 1<sup>a</sup> zeigt die kumulierte Anzahl der in Frankreich zwischen dem 25. Februar und dem 15. März 2020 festgestellten Fälle von Coronavirus. Zwischen diesen beiden Daten stieg die kumulierte Anzahl von 13 auf 5427. Wir beobachten ein Wachstum, das exponentiell aussieht. Abbildung 1<sup>b</sup> zeigt, wie sich eine Regressionslinie in logarithmischen Koordinaten anpasst. Wir stellen fest, dass die Kurve mit  $zunimmt e^{\lambda t}$  mit einer Wachstumsrate  $\lambda \simeq 0,31$  pro Tag (rechts rot). Die Verdopplungszeit ist  $\log(2)/\lambda \simeq 2,2$  Tage. Wenn wir uns andererseits auf die letzten 9 Tage beschränken, die auf einer logarithmischen Skala besonders gut ausgerichtet sind, erhalten wir  $\lambda \simeq 0,225$  pro Tag und eine Verdopplungszeit von 3,1 Tage (blau rechts). Da die Daten zu Beginn der Epidemie durch einen großen Anteil der neu eingeführten Fälle gestört werden, ist es wahrscheinlich die zweite Schätzung, die zuverlässiger ist. Dies ist die, die wir unten verwenden werden.

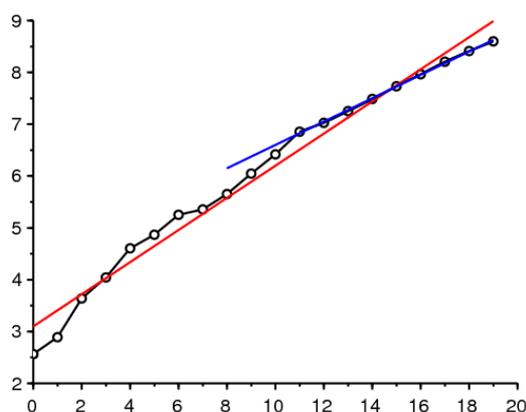
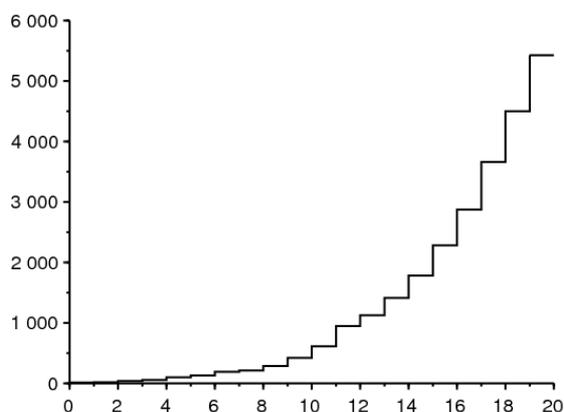


Abbildung 1. a) Kumulierte Anzahl der zwischen dem 25. Februar und dem 15. März 2020 in Frankreich festgestellten Fälle nach Angaben von Santé publique France. b) Natürlicher Logarithmus der kumulierten Anzahl von Fällen und linearen Regressionslinien.

Lassen Sie uns ein mathematisches Modell für diese Epidemie vorschlagen. Teilen wir die französische Bevölkerung nach dem klassischen SEIR-Modell in vier Kompartimente ein (siehe zum Beispiel [2, S. 61]): wahrscheinlich infiziert ( $S$ ), infiziert aber nicht infektiös ( $E$ ), ohne Schutz ansteckend ( $I$ ) und wahrscheinlich nicht die Infektion zu übertragen (d. h. infektiös, aber begrenzt, geheilt oder verstorben,  $R$ ). Wir können dieses Modell natürlich ad infinitum verfeinern, um es realistischer zu machen (siehe zum Beispiel unter vielen anderen Referenzen [3,7]), aber wir haben versucht, die Anzahl unbekannter Parameter so weit wie möglich zu begrenzen. Wir streben auch ein eher theoretisches als praktisches Ergebnis an.

Hinweis  $N$  die Gesamtbevölkerung,  $a$  die effektive Kontaktrate,  $b$  die Rate, mit der infizierte Menschen ansteckend werden und  $c$  die Rate, mit der infektiöse Menschen isoliert werden:

$$\frac{dS}{dt} = -a S \frac{I}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = a S \frac{I}{N} - b E \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = c I, \quad (4)$$

mit  $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ . Um die Verknüpfung mit den Daten herzustellen, können wir das denken  $R(t)$  entspricht der kumulierten Anzahl der derzeit bekannten Fälle  $t$ .

Zu Beginn der Epidemie bleibt die Anzahl der Fälle im Vergleich zur Gesamtbevölkerung sehr gering, so dass  $S(t) \simeq N$ , was zur Linearisierung führt

$$\frac{dE}{dt} \simeq a I - b E, \quad \frac{dI}{dt} \simeq b E - c I.$$

Die Epidemie neigt daher dazu, exponentiell zu wachsen  $e^{\lambda t}$ , wo  $\lambda$  ist der größte Eigenwert der Matrix

$$\begin{pmatrix} -b & a \\ b & -c \end{pmatrix}. \quad (5)$$

Das charakteristische Polynom ist

$$\lambda^2 + (b + c)\lambda + b(c - a) = 0. \quad (6)$$

Also

$$\lambda = \frac{-(b + c) + \sqrt{(b + c)^2 - 4b(c - a)}}{2} = \frac{-(b + c) + \sqrt{(b - c)^2 + 4ab}}{2}. \quad (7)$$

Durchschnittliche Dauer im Fach  $E$ , das ist es wert  $1/b$  und die wir an die Inkubationszeit anpassen, würde in der Größenordnung von 4 Tagen liegen [4]. Deshalb nimm  $b = 0,25$  pro Tag. Durchschnittliche Dauer im Fach  $I$  vor der Isolation, was sich lohnt  $1/c$  ist schwieriger abzuschätzen, da es nicht nur von den biologischen Eigenschaften des Virus abhängt, sondern auch von der Schnelligkeit, mit der die Fälle isoliert werden, die von Land zu Land unterschiedlich ist. Angenommen, es ist ungefähr ein Tag vergangen, seit die Epidemie in Frankreich stattfindet, wenn die Einwohner bereits über die Existenz der Pandemie informiert sind. Die Patienten sind nicht lange isoliert. Also  $c = 1$  pro Tag. Wir schließen daraus aus Formel (7)

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4b} = (\lambda + c) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right). \quad (8)$$

Dies würde es ermöglichen, die effektive Kontaktrate numerisch zu berechnen  $a$  aus der beobachteten Wachstumsrate  $\lambda$ .

Stellen Sie sich vor, dass Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit die effektive Kontaktrate durch eine Zahl teilen könnten  $k$ . Das ist größer als 1. Wie viel muss mindestens wert sein  $k$  die Epidemie zu stoppen? Dieser Wert von  $k$ , traditionell notiert  $\mathcal{R}_0$  nach Lotka und von ihm "Reproduzierbarkeit" genannt [8, p. 102] wird einfach erhalten, indem man feststellt, dass wenn  $a$  wird ersetzt durch  $a' = a/\mathcal{R}_0$ , die neue Wachstumsrate der Epidemie  $\lambda'$  muss Null sein, was nach Gleichung (6) zu führt  $c - a/\mathcal{R}_0 = 0$  und zu

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{c} = \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) \simeq 2,33$$

wenn wir den numerischen Wert verwenden ( $\lambda \simeq 0,225$  pro Tag), vorgeschlagen durch die Epidemiekurve von Abbildung 1. Betrachtet die Unsicherheiten bezüglich der Parameter  $b$  und  $c$  Dies kann nur ein ungefährender Wert sein.

Auf technische Weise (siehe zum Beispiel [9]) hätte man das bemerken können  $\mathcal{R}_0$  war auch der spektrale Radius der Matrix

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b & 0 \\ -b & c \end{pmatrix}^{-1}.$$

Kehren wir zum SEIR-Modell (1) - (4) zurück. Erinnern wir uns daran, wie die endgültige Größe der Epidemie ohne jegliche Intervention bestimmt werden kann. Dies ist eine einfache Anpassung der für das SIR-Modell verwendeten Methode (siehe zum Beispiel [6, S. 76]). Gleichung (1) zeigt das

$$\frac{d}{dt} \log S = -\frac{a}{N} I(t),$$

also durch Integration  $t = 0$  bei  $t = +\infty$  ::

$$\log S(\infty) - \log S(0) = -\frac{a}{N} \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (9)$$

Zu Beginn der Epidemie befand sich noch niemand im Abteil  $R$  daher  $R(0) = 0$ . Gleichung (4) zeigt das

$$R(\infty) = c \int_0^{\infty} I(t) dt, \quad (10)$$

wo  $R(\infty)$  bezeichnet die Grenze, wenn  $t \rightarrow +\infty$  der Funktion  $R(t)$ , die zunimmt und zunimmt um  $N$ . Darüber hinaus haben wir jederzeit  $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$ . Wann  $t \rightarrow +\infty$ , die Epidemie hört schließlich damit auf  $E(t)$  und  $I(t)$  neigen zu 0. An der Grenze also nur die Menschen, die der Epidemie entkommen sind und diejenigen, die infiziert waren, aber in das Abteil gingen  $R$  ::

$$S(\infty) + R(\infty) = N. \quad (11)$$

Durch die Kombination von (9), (10) und (11) sehen wir das

$$N - R(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{c} \frac{R(\infty)}{N}\right).$$

Zu Beginn der Epidemie gab es also nur wenige Infizierte in der Bevölkerung  $S(0) \simeq N$ . Die Gleichung für die endgültige Größe der Epidemie kann wie folgt geschrieben werden

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right),$$

die zufällig die gleiche Form wie für das SIR-Modell hat [6]. Mit  $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$  finden wir digital  $R(\infty)/N \simeq 87\%$ .

## Zweite Phase mit drastischen Eingriffen

Stellen Sie sich das an einem bestimmten Datum vor  $\tau$  Es werden drastische Maßnahmen ergriffen, damit die neue effektive Kontaktrate auf 0 reduziert wird, solange dies der Fall ist  $R(\tau)$  kumulative Fälle. Zum Beispiel gab es zum 15. März, dem Datum, an dem die Maßnahmen in Bezug auf Schulen und öffentliche Plätze in Kraft traten, 5427 kumulative Fälle [5]. Können wir dann vorhersagen, wie groß die neue endgültige Größe der Epidemie sein wird?

Gegen Ende der exponentiellen Phase wo  $t \leq \tau$  und wo die Gesamtzahl der Fälle immer noch einen winzigen Teil der Gesamtbevölkerung ausmacht, haben wir

$$E(t) \simeq u e^{\lambda t}, \quad I(t) \simeq v e^{\lambda t}, \quad R(t) \simeq w e^{\lambda t},$$

wo  $(u, v)$  ist ein Eigenvektor, der dem größten Eigenwert zugeordnet ist  $\lambda$  der Matrix (5). Also,  $-b u + a v = \lambda u$ . Mit Gleichung (8) finden wir das

$$u = \frac{a v}{\lambda + b} = \frac{\lambda + c}{b} v.$$

Wie  $dR/dt \simeq \lambda R$  für  $t < \tau$  wann  $t$  ist nicht zu nahe an 0, haben wir

$$I(\tau) = \frac{1}{c} \frac{dR}{dt}(\tau) \simeq \frac{\lambda}{c} R(\tau).$$

Aber  $I(\tau) \simeq v e^{\lambda \tau}$  daher

$$E(\tau) \simeq u e^{\lambda \tau} = \frac{\lambda + c}{b} v e^{\lambda \tau} \simeq \frac{\lambda + c}{b} I(\tau) \simeq \left(\frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b}\right) R(\tau).$$

Die Kontakte sollen auf Null reduziert werden, haben wir für  $t > \tau$

$$\frac{dS}{dt} = 0 \quad (12)$$

$$\frac{dE}{dt} = -b E \quad (13)$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \quad (14)$$

$$\frac{dR}{dt} = c I. \quad (15)$$

Ohne dieses System lösen zu müssen, ist klar, dass die endgültige Größe der Epidemie sein wird  $R(\infty) = R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ , da gibt es  $E(\tau) + I(\tau)$  infizierte Personen, die sich noch nicht im Abteil befinden  $R$  zu der Zeit  $\tau$ . Also

$$R(\infty) \simeq R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} + \frac{\lambda}{c}\right) = R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) = \mathcal{R}_0 R(\tau).$$

Wenn also die Kontakte ab einem bestimmten Datum kurz vor Beginn der Epidemie auf Null reduziert werden (nahe genug, damit die lineare Approximation noch gültig ist, aber nicht zu nahe, damit das linearisierte System Zeit zur Konvergenz hatte in Richtung des dem ersten Eigenwert zugeordneten Eigenvektors) liegt die endgültige Größe der Epidemie nahe an der, die durch Multiplikation der

kumulierten Anzahl von Fällen an diesem Datum mit der Reproduzierbarkeit erhalten wird  $\mathcal{R}_0$  der Epidemie. Ein ähnliches Ergebnis wird auf die gleiche Weise für ein SIR-Modell leicht erhalten. Der Grad der Allgemeinheit dieser Beobachtung muss jedoch noch bestimmt werden.

Lassen Sie uns nebenbei die Analogie zum Konzept des „Wachstumspotenzials“ von Bevölkerungsgruppen in der Demographie anmerken [10, S. 176]. Es ist das Verhältnis zwischen der stationären Endbevölkerung und der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt, wenn die Fruchtbarkeit zu diesem Zeitpunkt plötzlich durch die Reproduzierbarkeit geteilt wird  $\mathcal{R}_0$ , so dass die Bevölkerung mit einer asymptotischen Wachstumsrate von Null belassen wird. Wie bei unserer Berechnung hat Keyfitz unter der Annahme, dass die Anfangspopulation im Sinne von Lotka (dh vom ersten Eigenvektor gegeben) "stabil" ist, eine relativ einfache Formel für das Potential von erhalten erhöhen, eine Formel, die auch beinhaltet  $\mathcal{R}_0$  obwohl komplizierter als bei unserem SEIR-Modell [10, S. 179].

Beachten Sie auch, dass die Schätzung von  $R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$  aus den Daten  $R(\tau)$  Nur eines ist analog zu dem Problem, das zu Beginn der HIV-Epidemie aufgetreten ist, um die Anzahl der HIV-positiven Menschen anhand der Anzahl der gemeldeten AIDS-Fälle abzuschätzen.

Mit  $R(\tau) = 5427$  und  $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$  gibt es  $R(\infty) \simeq 12\,600$ . Markieren Sie erneut die Unsicherheit um die Parameter  $b$  und  $c$ , was sich im Wert von widerspiegelt  $R(\infty)$ .

Abbildung 2<sup>a</sup> veranschaulicht dieses Zwei-Phasen-Modell. Wir haben genommen  $N = 65 \times 10^6$ ,  $S(0) = N - 1$ ,  $E(0) = 1$ ,  $I(0) = 0$  und  $R(0) = 0$ . Der Parameter  $a$  ist gegeben durch Formel (8) mit  $\lambda = 0,225$  pro Tag. Wir haben genommen  $\tau = 40,1$  Tage so  $R(\tau) \simeq 5415$  liegt sehr nahe an den Daten 5427 vom 15. März. Wenn wir die Simulation etwas länger als in der Abbildung fortsetzen, finden wir das numerisch  $R(\infty)/R(\tau) \simeq 2,33 \simeq \mathcal{R}_0$ .

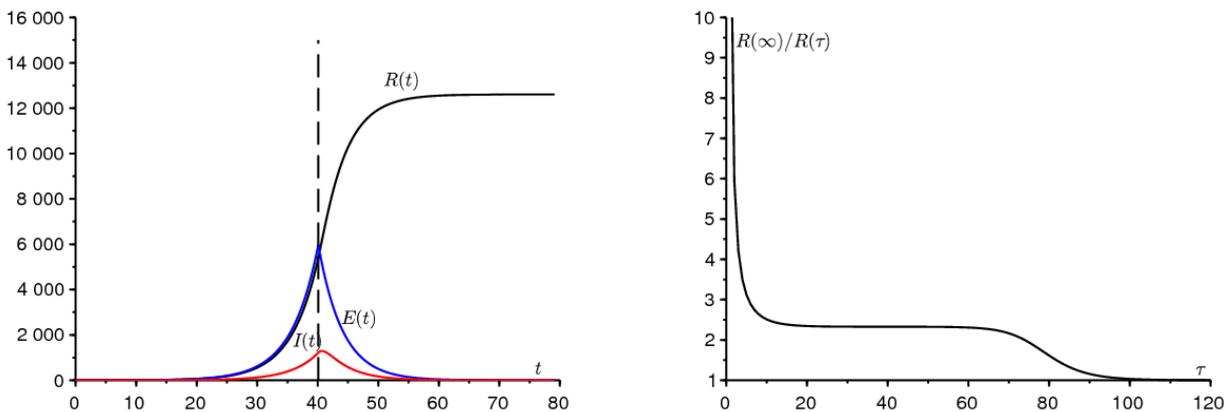


Abbildung 2. a) Beispiel für die Simulation des Zweiphasenmodells. b) Der Bericht  $R(\infty)/R(\tau)$  abhängig von  $\tau$ .

Abbildung 2<sup>b</sup> zeigt, wie der Bericht  $R(\infty)/R(\tau)$  variiert je nach Zeit  $\tau$  wo die Kontaktrate auf Null reduziert wird. Wir können deutlich ein Plateau beobachten, auf dem dieses Verhältnis nahe liegt  $\mathcal{R}_0$ . Wann  $\tau \rightarrow 0$  haben wir  $R(\tau) \rightarrow 0$  und  $R(\infty) \rightarrow E(0) + I(0) = 1$ , so der Bericht  $R(\infty)/R(\tau)$  neigt zur Unendlichkeit. Der Bericht rückt näher  $\mathcal{R}_0$  wann  $\tau$  liegt in der Größenordnung der Umkehrung der Differenz zwischen den beiden Eigenwerten der Matrix (5). Wann im Gegenteil  $\tau \rightarrow \infty$  dann kommt die Intervention zu spät; Die Epidemie ist bereits vorbei und  $R(\infty)/R(\tau) \rightarrow 1$ . Es wird erwartet, dass die Breite des Regals wo  $R(\infty)/R(\tau)$  ist nah an  $\mathcal{R}_0$  wächst als Konstante multipliziert mit  $\log(N)$  wann  $N \rightarrow +\infty$ , da dies beispielsweise das Verhalten der Zeit bis zum epidemischen Peak in einem SIR-Modell mit konstanten Koeffizienten ist.

In der Realität wird die effektive Kontaktrate sicherlich nicht ganz Null sein  $t > \tau$ . Der erhaltene Wert für  $R(\infty)$  kann dennoch als Untergrenze des realen Wertes betrachtet werden, da es sicher ist, dass die endgültige Größe der Epidemie bei Kontakten ungleich Null größer sein wird als bei Kontakten ungleich Null für  $t > \tau$ . Zu diesem Thema sei daran erinnert, dass Epidemiemodelle vom Typ SIR oder SEIR mit variabler Kontaktrate nicht "eintönig" sind, da eine Verringerung der Kontaktrate manchmal zu einer größeren endgültigen Größe der Epidemie führen kann. [1].

Wenn wir wissen wollen, wann der Höhepunkt der Ankunft neuer Fälle eintreten wird, was für Überlastungsprobleme in Krankenhäusern wichtig sein kann, müssen wir das System lösen (12) - (15). Wir finden  $E(t) = E(\tau) e^{-b(t-\tau)}$  und

$$\begin{aligned} I(t) &= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b \int_{\tau}^t e^{-c(t-s)} E(s) ds \\ &= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b E(\tau) \frac{e^{-b(t-\tau)} - e^{-c(t-\tau)}}{c - b}. \end{aligned}$$

Mit den Zahlenwerten von Abbildung 2<sup>a</sup> haben wir  $E(\tau) \simeq 5\,970$ ,  $I(\tau) \simeq 1\,218$  und die Ableitung von  $I(t)$  bricht 0,6 Tage ab, nachdem die Kontaktrate auf 0 reduziert wurde. Bei einer Kontaktrate ungleich Null wäre die Verzögerung offensichtlich länger.

Abschließend haben wir das günstigste Szenario untersucht, bei dem die Kontaktrate ab einem bestimmten Datum auf Null reduziert wird. Wir haben eine einfache ungefähre Formel für die endgültige Größe der Epidemie gefunden, die auf der Anzahl der zum Zeitpunkt der Reduktion festgestellten Fälle basiert. Es bleibt jedoch zu behaupten und dieses Ergebnis strenger zu demonstrieren, ohne Zweifel durch Erhöhung der Gesamtbevölkerung  $N$  in Richtung  $+\infty$ .

## Danksagung

Wir danken Hisashi Inaba und Ali Moussaoui für ihre Kommentare zum Manuskript.

## Referenzen

1. Bacaër N., Gomes M. G. M. (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull. Math. Biol.* 71 : 1954 – 1966.
2. Corlosquet – Habart M., Janssen J., Manca R. (2012) Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance. Lavoisier, Cachan.
3. Danchin A., Ng P. T. W., Turinici G. (2020)  
A new transmission route for the propagation of the SARS – CoV – 2 coronavirus.  
<https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20022939>
4. Guan W. J. et coll. (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *New England Journal of Medicine*, doi : 10.1056/NEJMoa2002032
5. Heckelesweiler C., Pietralunga C. (2020) Coronavirus : les simulations alarmantes des épidémiologistes pour la France. *Le Monde*, publié en ligne le 15/03/2020.
6. A. Hillion (1986) *Les Théories mathématiques des populations*. Presses Universitaires de France, Paris.
7. Lin Q. Y., Zhao S., Gao D. Z., et coll. (2020)  
A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID – 19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *Int. J. Infect. Dis.* 93 : 211 – 216.
8. Lotka A. J. (1939) *Théorie analytique des associations biologiques*, 2e partie. Hermann, Paris.
9. Nkague Nkamba L. (2012)  
Robustesse des seuils en épidémiologie et stabilité asymptotique d'un modèle à ; infectivité et susceptibilité différentielle. Thèse, Université de Lorraine et Université Gaston Berger.
10. Pressat R. (1995) *Éléments de démographie mathématique*. AIDELF, Paris.