Matematisk modellering af COVID-19

En undersøgelse af skyggebæreres betydning for spredning af COVID-19

2. Semesterprojekt · Naturvidenskabelig Bachelor · Foråret 2020

Roskilde Universitet

Udarbejdet af:

Alberte Lund Wissing · 67856

Antonie Lauritzen Mølgaard · 69430

Jon Møller-Sørensen · 67873

Vejleder:

Natasja Ringsing Nielsen

Roskilde Universitet

Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 is a coronavirus that causes the disease COVID-19. The virus is transmitted mainly through small respiratory droplets from coughing or sneezing, where these droplets are then inhaled. The symptoms of COVID-19 vary in severity from being asymptomatic and in the more severe cases there is a risk of acute respiratory distress syndrome and pneumonia, which can poteintially lead to death. The asymptomatic cases is a problem, because they are as infectious as the servere cases, but they are not put in quarantine, which means they can still infect others. In this study we try to estimate the asymptomatic cases or non-registered cases, with an extended SEIR-model, using data from Iceland. In our extended SEIR-model we added two new I compartments, such that it consisted of both infected with no symptoms and infected with severe symptoms. The infected with severe symptoms will subsequently be placed in quarantine. We extended the SEIR-model, because in the classic SEIR-model it was not possible to differentiate the infected, since SEIR only gave an estimate on the total number of infections. In our SEIIIR-model we estimated different parameters to the associated compartments, to get the most optimal model. Since COVID-19 is an ongoing global pandemic, there is a lack of knowledge of the virus and the effective reproduction number is constantly changing. It is difficult to make any extensive conclutions. However, from this study we can conclude, that the non-registered cases have a big impact on the epidemic duration, R value and mortality, but to estimate the exact quantity requires a lot of testing, even on people who are feeling well.

Indhold

1 Introduktion **4**

1.1 Forord 4

1.2 Læsevejledning 4

1.3 Indledning 5

1.4 Problemformulering 6

1.5 Hypoteser 7

1.6 Semesterbinding 7

1.7 Afgrænsning 7

1.8 Metode 8

2 Teori **10**

2.1 Virologi og SARS-CoV-2 10

2.1.1 Inkubationstid 12

2.1.2 Spredningsparametre 12

2.1.3 Sygdomsforløb for COVID-19 12

2.1.4 Immunitet 13

2.2 Matematisk modellering 15

2.2.1 Matematisk model 15

2.2.2 Modelleringsprocessen 15

2.2.3 Parametrisering 17

2.3 Differentialligninger 17

2.3.1 Definition af differentialligning og differentialligningssystemer 18

2.3.2 Løsning af en differentialligning 18

2.3.3 Ikke-lineære differentialligningssystemer 18

2.3.4 Numerisk løsning af differentialligning 19

2.3.5 Kommandoen 'ode' i MatLab til løsning af differentialligningssystem . 19

2.4 Modellering af en epidemi 19

2.4.1 R_0-værdi 20

2.4.2 R_t-værdi 20

2.4.3 SIR-model 20
2.4.4 SEIR-model 22
2.5 Vores SEIIIR-model 23
2.5.1 Afgrænsning og matematisering af model 23
2.5.2 Parametersensitivitet 25
2.5.3 Sensitivitetsanalyse og parameterestimering 25

3 Præsentation af data 26
3.1 COVID-19 på Island 26
3.2 Bestemmelse af parameter- og startværdier 28
3.2.1 Parameterværdier i sensitivitetsanalyse og simuleringer 28
3.2.2 Startværdier i sensitivitetsanalyse og simuleringer 30

4 Analyse 31
4.1 Sammenligning af SEIR- og SEIIIR-model 31
4.2 Sensitivitetsanalyse af vores SEIIIR-model 34
4.2.1 Ændring af parametre med +10% og betydning for kompartments . . . 34
4.2.2 Integralet af kompartments 36
4.2.3 Toppunkt af kompartments 38
4.2.4 Ændring af startværdier med +10% og betydning for kompartments . 41
4.2.5 Analyse af parameter p 43
4.3 Dødelighed og epidemiens varighed 45
4.3.1 Dødelighed ved ændring af p-værdi 45
4.3.2 Epidemiens omfang og varighed ved ændring af p-værdi 47
4.3.3 Varighed af en epidemi og dets konsekvenser 48

5 Diskussion 50
5.1 Tolkning og vurdering af SEIIIR-modellens resultater 50
5.1.1 Resultater fra sensitivitetsanalysen 50
5.1.2 Betydning af skyggebærere for modeloutputtet 50
5.1.3 Skyggebæreres betydning for dødelighed og varighed af pandemien . . 51
5.1.4 Betydning for modeloutputtet, hvis man kan smitte under inkubationstid 52

5.2 Validitetsvurdering af SEIIIR-modellen 53
5.2.1 Vurdering af vores parameter- og startværdier 54
5.2.2 Forsvar af SEIIIR frem for SIR og SEIR 54
5.2.3 Forsvar af SEIIIR frem for SEIIIRS 55
5.2.4 Udbyggelse af vores SEIIIR-model 56

6 Konklusion **58**

7 Perspektivering **60**

Litteratur **62**

8 Appendix **67**
8.1 Data 67
8.2 Simuleringer 69
8.2.1 Figurer: Sammenligning af SEIR og SEIIIR 69
8.2.2 Figurer: Kompartments ved parameterændringer 72
8.2.3 Figurer: Integral af kompartments 78
8.2.4 Figurer: Toppunkt af kompartments 84
8.2.5 Figurer: Kompartments ved startværdiændringer 90
8.2.6 Figur: Fordeling af I_m og I_s 96
8.2.7 Figurer: Dødelighed ved ændring af p 97
8.2.8 Figurer: Varighed ved ændring af p 98
8.2.9 Figur: Varighed af en epidemi og dets konsekvenser 99
8.3 Scripts 100
8.3.1 SEIIIR-funktion 100
8.3.2 Numerisk løser af SEIIIR-model 100

Introduktion

1.1 Forord

Denne rapport er skrevet af Alberte, Antonie og Jon i forårssemesteret 2020. Projektet omhandler matematisk modellering af COVID-19. Rapporten er udarbejdet på 2. semester på Roskilde Universitets NatBach uddannelse. Projektets formål har været at undersøge skyggebæreres betydning for spredning af COVID-19. Projektet blev påbegyndt i februar 2020 og færdiggjort 27. maj 2020.

Rapporten er forfattet i Overleaf, mens databehandling er udført i MatLab. Grafer, modeller og matematiske figurer er ligeledes designet i MatLab; hvis disse er inspireret af andre kilder, noteres dette i figurtekst og fremgår om nødvendigt af litteraturlisten.

Vi vil gerne takke vores vejleder Natasja Ringsing Nielsen, for hendes vejledning under hele projektet og for hendes store hjælp til forståelse og udførelse af matematisk modellering i MatLab. Der rettes også tak til gruppe 10 samt deres vejleder Henning Bjerregaard for deres konstruktive kritik og inspiration. Til sidst vil vi takke Lone Simonsen, som gav os inspiration og opbakning til projektet.

Rapporten henvender sig til andre universitetsstuderende med en interesse for biologi og matematik. Det er ikke en forudsætning at studere dette for at læse rapporten, men den henvender sig til studerende, som er vant til at beskæftige sig inden for disse fag. Der forudsættes en generel viden om og interesse for naturvidenskab samt forståelse af den naturvidenskabelige metode.

1.2 Læsevejledning

Henvisninger til figurer og tabeller er noteret ved kapitelnummeret efterfulgt af nummeret på figuren i kapitlet. Alle figurer er vedhæftet i appendix i fuld størrelse i rækkefølgen, hvori de optræder i rapporten. Ligninger er noteret ligeså, blot indrammet med en parentes. Litteraturliste er anført bagerst i rapporten og henvisninger markeres som [Forfatter, Årstal]. Notationen henviser til tilsvarende punkter på litteraturliste, hvor forfatterliste,

titel, udgave samt udgiver vil fremgå. Hjemmesider refereres til med webadresse, dato for sidste besøg samt så vidt muligt forfatter og titel.

Kapitlerne indeholder metaafsnit, hvori det forklares hvad formålet med afsnittet er. Disse afsnit skrives i *kursiv*, så de let kan adskilles fra den normale brødtekst.

Rapportens struktureres således, at den begynder med en teoretisk gennemgang af relevante begreber omhandlende virologi, epidemiologi og matematisk modellering, som vi finder nødvendige for forståelse af vore problematikker samt metode og analyse.

Hernæst tages der udgangspunkt i SEIR- og SEIIIR-modeller og simuleringer, som analyseres, med henblik på at bestemme parametersensitiviteten, samt at undersøge modellens dynamik. Her vil vi især have fokus på fordelingen af mildt og alvorligt syge og denne fordelings indflydelse på epidemiforløbet.

Resultater fra analysen diskuteres med henblik på at vurdere både disse resultaters betydning for epidemien, samt vurdere selve SEIIIR-modellen og de tilhørende parametre. Her vil vi opstille argumenter for og imod brugen af vores epidemi-model, samt diskutere, hvilke ændringer, der kunne forbedre den.

Med viden fra teorien, resultaterne fra analysen samt diskussionen og vurderingen, vil vi forsøge drage konklusioner om vores problematikker.

Afslutningsvis vil vi fundere over udbygning og videreudvikling af vores model for at sætte vores problem og besvarelse heraf i et bredere perspektiv.

1.3 Indledning

COVID-19 er en sygdom forårsaget af en coronavirus, SARS-CoV-2, og er lige nu mere relevant end nogensinde, men dens fulde effekt er endnu ikke kortlagt. Det er derfor vigtigt, at man kan give et legitimt estimat af dens spredning, så man kan forberede sig på virussens og sygdommens udvikling.

De første tilfælde af smittede med COVID-19 blev set i Wuhan, Kina i december 2019. Sygdommen har sidenhen spredt sig over kloden og på nuværende tidspunkt (25-05-2020) er der 5.206.614 bekræftede smittetilfælde og heraf 337.736 dødsfald [WHO, 2020a]. Den 11. marts 2020 erklærede WHO, udbruddet af COVID-19 en pandemi [WHO, 2020b].

Problematikken ved kortlægning af virusinfektioner som COVID-19 er, at symptomerne varierer i intensitet. Skyggebærere, som vi betegner dem, er syge med milde eller helt uden symptomer, og bliver derfor ikke registreret af sundhedssystemet, men er lige så infektiøse, som dem med intense symptomer [Du et al., 2020]. Skyggebærere spiller derfor en rolle og problematiserer estimering af bl.a. R-værdi, samlet antal syge og dødelighed. Vi vil forsøge at estimere forholdet mellem skyggebærere (mildt syge/symptomfrie individer) og antallet af alvorlige sygdomstilfælde (indlagte). Dette vil vi gøre med en modificeret SEIR-model, hvormed vi vil simulere COVID-19's spredning.

1.4 Problemformulering

Inkubations- og generationstid for SARS-CoV-2 samt spredningsparametre er afgørende for hvordan vi regner på, og estimerer spredningen af COVID-19. Derudover er disse parametre også vigtige for håndteringen af pandemien, og hermed hvordan vi bedst muligt afgrænser smittekæder og begrænser det samlede antal smittede.

I et studie har en gruppe forskere undersøgt generationstiden for SARS-CoV-2 og analyseret infektioner i Singapore og Tianjin, Kina. De fandt, at hhv. 48% og 62% af de smittede var blevet smittet af individer, der ikke viste symptomer [Ganyani et al., 2020].

Vi vil gerne prøve at undersøge andelen af skyggebærere, samt hvilken indflydelse de har på epidemien. Vi har valgt at tage udgangspunkt i Island, hvor man har testet store dele af befolkningen og derfor opfanget flere tilfælde af COVID-19, end områder, hvor man kun tester folk med tydelige symptomer. Ud fra islandske data vil vi forsøge at finde fordelingen mellem alvorligt syge og folk med milde eller helt uden symptomer. Denne ratio vil vi inkludere i vores modificerede SEIR-model og simulere dynamikken af skyggebærere igennem epidemien og deres indflydelse på det samlede antal syge.

Vores problemformulering lyder således:

Hvilken betydning har skyggebærere for spredning af COVID-19 og kan andelen, samt deres indflydelse på epidemien, estimeres via en udvidet SEIR-model?

1.5 Hypoteser

Vi formoder at skyggebærere har en indflydelse på spredningen af virussen, da det er sværere at inddæmme spredning, hvis du ikke ved hvem og hvor mange, der er smittede. Med dette formoder vi også, at den klassiske SEIR-model ikke er fyldestgørende nok for estimeringen af spredning af COVID-19, hvormed vi skal bruge flere kompartments og parametre for at simulere forløbet mere præcist.

Vores primære hypotese går på, at vi kan bruge vores modificerede SEIIIR-model til at estimere skyggebæreres indflydelse på modeloutputtet og dermed epidemien.

1.6 Semesterbinding

Semesterbindingen lyder:

Samspil mellem teori, model, eksperiment og simulering i naturvidenskab

Vi bruger teori fra både biologi og matematik til at opstille en teoretisk model for spredningen af COVID-19. Vi bruger denne model til at simulere spredningen vha. vores teoretiske parametre, som bl.a. baseres på data indsamlet fra Island samt teori. Vi eksperimenterer med denne simulering for at teste vores hypotese omkring skyggebæreres indflydelse på spredningen.

1.7 Afgrænsning

I dette projekt, vil der som udgangspunkt være fokus på skyggebærere. Her vil der være mest fokus på den matematiske del i form af modellering og simulering, men grundlæggende virologi om SARS-CoV-2 og COVID-19 forklares. Dette har en betydning for forståelsen af den virussimulering vi vil foretage, da de biologiske parametre spiller en stor rolle i simuleringen.

Vi har afgrænset projektets omfang ved kun at tage udgangspunkt i data fra Island, da de har testet mange i befolkningen, samt kategoriseret de tilfælde, der er forekommet. Da Island har testet så mange, er det muligt for os at kunne give et bedre estimat af andelen af skyggebærere, end i et område hvor få er testet.

Vi vil ikke gå meget i dybden med immuniteten efter smitte med COVID-19, da vi antager der indtræffer immunitet efter endt sygdomsforløb, hvilket også ses i vores SEIIIR-model. Dog vil vi kort diskutere, hvad der sker med en epidemi, hvis immunitet ophører efter en vis tidsperiode. Udover dette, antager vi i vores SEIIIR-model, at alle i befolkningen er i kontakt med alle. I vores model antager vi, at befolkningen er homogen blandet, altså at der er en sandsynlighed for at møde alle. Dette afspejler ikke virkeligheden, da en befolkning normalvis er heterogen-blandet, hvor alle har et specifikt kontaktmønster og sandsynligheden for at møde alle er meget lav.

Vi har også valgt, at selve de scripts vi laver og gør brug af ikke bliver beskrevet i detaljer, men at vi blot forklarer hvordan vores model og simuleringer er lavet, hvad de bygger på og hvad de kan sige noget om. Dette har vi valgt, da vores fokus ligger på de epidemiologiske aspekter af projektet og ikke på programmeringsdelen.

Vi har vurderet, at R-værdien højst sandsynligt ændrer sig i løbet af en epidemi som denne, da påpasselighed, karantæne og forhøjet hygiejne vil nedbringe det gennemsnitlige antal smittede per inficerede. I dette studie, vælger vi ikke at prøve at modellere R-værdien som ændrer sig, da det er et stort foretagene, samt svært og upræcist at estimere en korrekt ændring i R til tiden t.

Til sidst har vi også afgrænset vores projekt til ikke at inkludere de samfundsfaglige konsekvenser COVID-19 har for bl.a. verdensøkonomien.

1.8 Metode

Vores projekt er opbygget som et eksperimentelt studie, hvor vi laver en simulering og får et resultat ud, som vi analyserer og diskuterer. Vi har brugt forskelligt litteratur til at undersøge de biologiske mekanismer for SARS-CoV-2, såsom inkubationstid og immunitet, samt til at estimere parameterværdier, som vi bruger i vores model.

Vores simuleringer er lavet i MatLab ud fra den klassiske SEIR-model, hvor vi har modificeret modellen ved at tilføje ekstra kompartments, hvilket resulterer i et større ligningssystem samt flere parametre end i SEIR-modellen. Differentialligningerne er løst numerisk i MatLab ved hjælp af 'ode45'-solveren.

Vi har lavet en sensitivitetsanalyse for at få en forståelse for de forskellige parametre og

for at se, hvilken virkning hver parameter har på hele systemet. Kombinationen af matematik og biologi i dette projekt er utrolig vigtig, da vi uden matematikken, ikke kan opstille en model og uden biologien, ikke kan sætte de korrekte parametre på.

Vi kan med disse simuleringer analysere og ændre de forskellige parametre og kompartments, så vi kan forsøge besvare vores problemformulering.

Projektet har ikke været direkte påvirket af lockdown, da vi ikke skulle udføre eksperimentelle forsøg i et laboratorie, eller indsamle data, men blot skulle lave simuleringer på computeren, og indsamle litteratur i biologi og matematik.

Teori

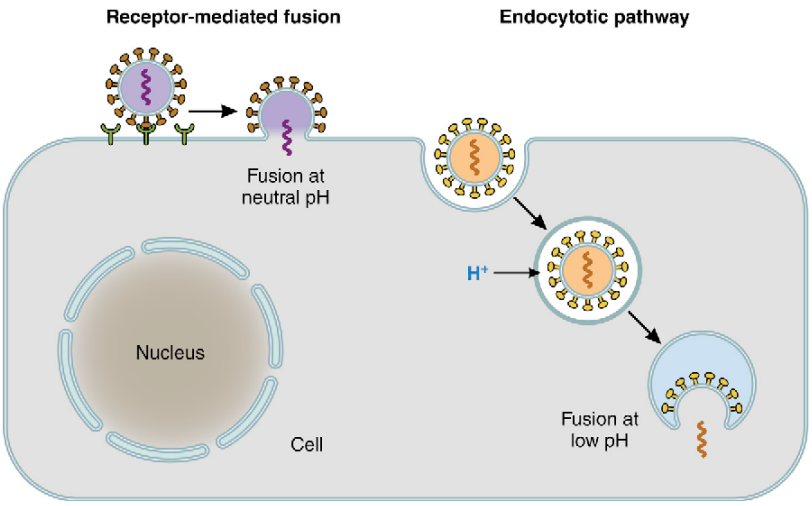
Formålet med dette teorikapitel er at give en introduktion til de relevante begreber og metoder, som vil indgå i opstillingen og analysen af vores SEIIIR-model. Dette indebærer grundlæggende virologi og spredningsmekanismer for en virus, som er relevant for at forstå vores bagvedliggende beslutningsproces for udledningen af parametrene i modellen. Derudover vil generel teori for matematisk modellering blive introduceret, som baggrundsteori for opstillingen af vores model, således at et grundlag for analysen kan dannes.

2.1 Virologi og SARS-CoV-2

Virusser er intracellulære parasitter, som formerer sig ved hjælp af den DNA eller RNA de bærer. En komplet virus kaldes en virion. Funktionen af virionen er at transportere arvematerialet sikkert over i en værtscelle [Gelderblom, 1996].

Virionen består af et lag af glykoproteiner, kaldet en kapsidskal, der holder sammen på og beskytter virussens arvemateriale. Kapsidet består oftest af forskellige slags simple proteiner, som foldes og aggregeres til at danne en komplet skal. Der er derfor en mindsket risiko for fejl i transkription, da arvematerialet, som koder for kapsidet er meget kort. Yderst har virionen oftest en lipidmembran, hvorpå man finder spike-proteinerne (S-proteiner), der agerer som nøgle ind til cellens cytoplasma, set på figur 2.1. S-proteinerne varierer, men deres funktion er oftest at agere som subtrat for receptorer, der tillader fusion af cellens og virionens membraner eller endocytose ind i cellen. En virion kan ikke selv danne energi og er derfor afhængig af værtscellen for at overleve samt replikere [Gelderblom, 1996].

RNA-virusser udgør 70% af alle virusser, og er de virusser, der muterer sig mest, da der er en langt højere fejlratio i de enzymer, som står for replikation af RNA end man ser med DNA. Man estimerer fejlraten for RNA-replikation til af være 10^{-4} altså 1 ud af 10.000 replikationer, hvorimod DNA-replikation har en langt lavere ratio med et estimat på $1{,}1 \cdot 10^{-8}$ altså 1 ud af 100 millioner [Gelderblom, 1996]. RNA-virusser er derfor svære at bekæmpe, da de har så høj en mutationsrate. Det er derfor oftest RNA-virus, man



Figur 2.1: En virus binder sig til en extracellulær receptor og fusionerer derefter med cellen. Ved neutral pH kan virussen fusionere med membranen og indføre sin DNA eller RNA uden videre problemer. Ved skadelig lav pH, kan virussen lave endocytose og på den måde få adgang til det indre af cellen [Cohen, 2016].

ser blive til en zoonotisk virus, altså en virus som oprindeligt kun har kunnet inficere dyr, men muterer sig og bliver kompatible med menneskeceller.

SARS-CoV-2 er en zoonotisk RNA-virus [Tyrrell and Myint, 1996]. Virussen bruger angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) som entry-transport i målcellerne. Udover ACE2, er virussen afhængig af bestemte transmembrane serinproteaser, som primer S-proteinerne på virussens overflade. For at virussen bliver optaget i målcellen, binder S-proteiner sig til det katalytiske domæne på ACE2, og herefter kan virus optages i cellen. S-proteinerne på SARS-CoV-2 er angivet til at være meget lig dem der findes på SARS-CoV [Marie Louise Schougaard Christiansen et al., 2020].

ACE2 katalyserer hydrolysen af hormonet angiotensin II til angiotensin (1-7) og er en del af renin-angiotensin systemet, som er et system, der stabiliserer blodtrykket, samt væske-salt balancen [R&D Systems, 2020b]. Når S-proteinet kommer i kontakt med epitelcellernes ACE2-receptor, spalter virusmembranens S-proteiner og de to membraner fusionerer og tillader arvematerialet at komme ind i cellen [R&D Systems, 2020a].

Når arvematerialet fra virus er indført i cellen, genkender ribosomet det som cellens eget. Ribosomet er cellens 'værksted' og oversætter mRNA, transporteret fra nukleus, til de polypeptidkæder, som skal bruges til proteiner [Gilbert, 2011]. Arvematerialet fra virussen,

kan bruge disse ribosomer til at danne proteiner for viruscellen. Disse proteiner bruges til replikation af virussen, som senere brister igennem cellemembranen, således at disse replikationer kan inficere nabocellerne. Dette forårsager symptomerne beskrevet i afsnittet *Sygdomsforløb for COVID-19* længere nede. [Cohen, 2016].

2.1.1 Inkubationstid

Inkubationstiden betegner den tid, der går fra, at en virus kommer ind i kroppen, til de første symptomer ses. Ved SARS-CoV-2, estimeres inkubationstiden gennemsnitligt til at være 5,1 dage (variationsbredde 2-14), og 97,5% af dem, der bliver symptomatiske, gør dette inden 11,5 dage [Lauer et al., 2020]. Denne inkubationstid ligner andre coronavirusser som f.eks. SARS-CoV (5 dage, variationsbredde 2-14 dage) [Varia et al., 2003] og MERS-CoV (5-7 dage, variationsbredde 2-14 dage) [Virlogeux et al., 2016]. Studier viser, at hvis man er smittet med COVID-19, er man infektiøs 1-3 dage før man har udviklet tydelige symptomer, samt at man er mest infektiøs de første 7 dage efter inkubationsperioden [Lauer et al., 2020].

2.1.2 Spredningsparametre

COVID-19 spreder sig via dråber fra hoste eller nys fra smittede personer der udviser symptomer, men også fra asymptomatiske [Ganyani et al., 2020]. Problemet her er de asymptomatiske patienter, da de menes at have samme infektiøsitet, som de symptomatiske. De asymptomatiske kan smitte, uden at have kendskab til, at de har COVID-19 [Bai et al., 2020].

2.1.3 Sygdomsforløb for COVID-19

Kroppens organer beskyttes mod infektion fra virusser af bl.a. epitelceller. Lungerne er meget sårbare overfor infektion, da der kun er et enkelt beskyttende lag epitelceller. Derfor er der mange virusser, der har lungerne som mål [Alberts et al., 2002].

COVID-19 smitter som nævnt tidligere via dråber, hvilket vil sige, at for at blive smittet, skal dråber fra host eller nys inhaleres. Smitten kan også blive spredt ved berøring af overflader med smittefarlige dråber, der ikke er desinficerede og derefter overførsel til øjne, næse eller mund [Zou et al., 2020]. Når man har været i kontakt med disse dråber, vil der

oftest gå 5 dage, før man udvikler symptomer. Denne periode er inkubationstiden [Singhal, 2020].

SARS-CoV-2's primære mål er lungernes epitelceller [Rothan and Byrareddy, 2020]. Receptoren som virussen binder sig til, er blevet identificeret til at være ACE2 receptoren, som er et enzym der er udtrykt i forskellige væv, men især i pneumocytterne og enterocytterne [Cheng and Shan, 2020].

Symptomer optræder når tilpas meget skade er sket på systemet. Dette betyder, at virussen ikke er i dvale under inkubationsperioden, men at dens effekt endnu ikke er stor nok til at kunne komme til udtryk i form af symptomer.

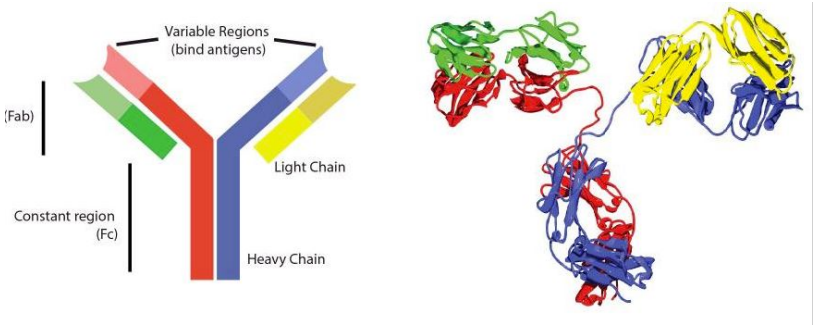
Når virussen har inficeret tilstrækkelig mange celler, vil man efter cirka 5 dage begynde at opleve symptomer, som hoste og ondt i halsen, altså typiske symptomer på en luftvejsinfektion. Graden af symptomerne ved COVID-19 er meget varierende, helt fra asymptomatisk til akut lungesvigt. De mest udbredte symptomer er hoste, smerter i halsen, hovedpine, træthed og muskelsmerter [Singhal, 2020]. Hvis der sker en forværring hos patienten, kan der i anden uge efter symptomdebut, forekomme vejrtrækningsbesvær, hypoksæmi og akut lungesvigt. Patienter, som er i dette stadie, kan have behov for iltbehandling og i nogen tilfælde, respirator. Hos ældre og svækkede kan sygdommen føre til luftvejsinfektion og potentielt dødelig lungebetændelse. Det menes, at man er smittefarlig i 20 dage efter symptomerne optræder, men i alvorlige tilfælde, der fører til død, menes det, at vedkommende er smittefarlig indtil sin død [Woelfel et al., 2020].

Det varierer fra patient til patient, om der kræves hospitalsindlæggelse, og ofte er de indlagte ældre patienter. Dette ses tydeligt i f.eks. Italien, hvor 83% af de døde, var over 70 år gamle. Udover alder, kan der være risiko for et mere alvorligt sygdomsforløb, hvis man inden da har nedsat immunforsvar fra en anden sygdom, som f.eks. type 2-diabetes, kardiovaskulære sygdomme eller hypertension [Abbatecola and Antonelli-Incalzi, 2020].

2.1.4 Immunitet

Immunitet er en vigtig del af forståelsen for, hvordan en epidemi ender. Når nok personer er immune overfor en virus vil R_t-værdien falde markant. I nogle tilfælde vil virussen dø ud, da der ikke er nok mulige individer at reproducere i [Nicholson, 2016]. Man kan ende en epidemi ved at opnå tilstrækkelig flokimmunitet [John and Samuel, 2000].

Immunitet opstår efter et individ er blevet inficeret med en virus, og antistoffer (immunglobiner) dannes. Immunglobin kan binde sig specifikt til antigener. Strukturen, der gør dette muligt ses på figur 2.2 [Nicholson, 2016].



Figur 2.2: Figur fra [Nicholson, 2016]. Immunglobinstrukturen består af en konstant del i bunden af Y-formen som interagerer med cellereceptorer, de to spidser i Y-formen er af varierende aminosyrestruktur og tilpasser sig for at kunne binde til specifikke antigener.

Disse antistoffer gør det altså umuligt for den samme virus at inficere samme individ, da den vil blive genkendt og neutraliseret, inden den når at sprede sig i kroppen. En virus kan dog ændre sig via mutationer under replikation, og nogle af disse mutationer vil gøre de tidligere effektive antistoffer ude af stand til at bekæmpe denne nye, men meget lignende virus [Nicholson, 2016].

En virus skal som sagt introduceres i kroppen før man kan blive immun, og dette kan også gøres vha. vacciner. En vaccine er en uskadeliggjort version af en virus, således at kroppen kan genkende den som farlig og danne antistoffer, men uden fare for de normale symptomer virussen bringer.

Da COVID-19 er eskaleret så hurtigt, er der ikke nok belæg for at konkludere, om der er immunitet ved SARS-CoV-2, men i stedet kan vi sammenligne med SARS-CoV, da deres genomsekvenser er 79,6% identiske [Zhou et al., 2020b]. Ved SARS-CoV ses et S-protein, som kan fremme produktionen af antistoffer, der neutraliserer SARS-CoV [Zhu, 2004]. Dette er dog ikke ens betydende med, at det samme sker i SARS-CoV-2, men vi antager, at der sker en produktion af antistoffer, som gør, at der indtræffer immunitet. Dermed antages det i modellen, at man er immun efter man har været syg med COVID-19.

2.2 Matematisk modellering

Matematiske modeller og metoder kan bl.a. bruges til at simulere sygdomsudbrud og giver hermed bedre mulighed for at forstå og forudsige spredningen af sygdomme. Siden starten af COVID-19-udbruddet har man forsøgt at forudsige udbruddets omfang vha. matematiske modeller og hermed estimere forskellige karakteristiske værdier for sygdommen.

2.2.1 Matematisk model

En matematisk model skal forstås som en relation mellem to ting; et ikke-matematisk objekt og en samling af matematiske objekter. En matematisk model skal derfor kun forstås og analyseres, med et udgangspunkt, der rummer både objekt og matematisk repræsentation. Der er altså tale om en overførsel af nogle virkelige forhold til en beskrivelse, som kan analyseres med matematik [Haefner, 2005].

2.2.2 Modelleringsprocessen

Modelleringsprocessen for en matematisk model kan forstås som et cyklisk udviklingsforløb. Det omfatter 6 delprocessor, som beskrives nedenfor. Som set af figur 2.3 er modelleringsprocessen en cirkulær proces, idet at det altid vil være muligt at forbedre sin model [Morten Blomhøj et al., 2008].

a) Problemformulering: Opstillingen af en matematisk model tager udgangspunkt i en oplevet virkelighed. Hermed vil de interesser, der ligger til grund for en modelleringsproces, præge formuleringen af problemet, der tages udgangspunkt i.

b) Systemafgrænsning: Problemet, der skal modelleres, samt formuleringen af dette problem, udgør objektet for modelleringsprocessen. Dette objekt kan dog ofte ikke beskrives matematisk, før det er blevet reduceret og struktureret. Derfor skal systemet afgrænses, før det kan modelleres og er hermed ikke et virkeligt system, men er konstrueret til den matematiske benyttelse.

Under afgrænsningen frasorterer vi derfor nogle forhold og parametre, som har indflydelse på problemet. Vi har altså en række antagelser om systemet, inden det benyttes. Disse antagelser er afgørende for, hvordan systemet virker, og baseres på viden om og erfaring med objektet, der skal modelleres. Derfor er det vigtigt at have kendskab til årsagssam-

menhænge, der virker mellem systemets forskellige elementer.

c) Matematisering: De årsagssammenhænge, som er medtaget i systemet, skal beskrives. Matematiseringen kan hentes fra teori, eksperimenter designet hertil eller ved antagelse af, at sammenhængen beskrives med en matematisk standard sammenhæng og dette vil resultere i en model formuleret med matematik.

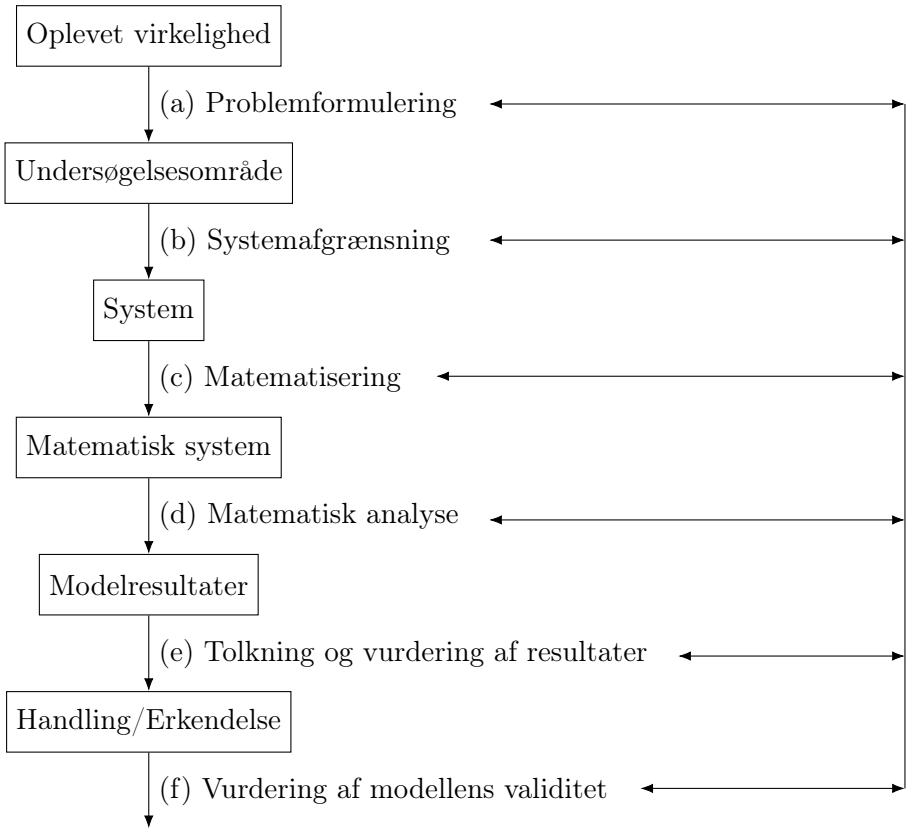
Bestemmelsen af, hvilke parametre, der skal medtages i modellen, gøres ud fra, det system man vil beskrive. Har man med et kompartmentsystem at gøre, er raterne mellem de givne kompartments vores matematiske objekter. Hvilken mening disse matematiske objekter har, og hvilke parameterværdier de skal tillæges findes fra ens forståelse af systemet. Dette kan gøres enten ved eksperimenter, eller ved ændring på medtagne parametre indtil, at modellens output svarer til kendte dataserier for systemet. Det kaldes at 'fitte parametre'.

d) Matematisk analyse af modellen: Formålet med analysen er at belyse det problem, der var modelopstillingens udgangspunkt, hvilket kan foregå på forskellige måder. Simple systemer, som bl.a. ligningssystemer, kan løses analytisk og vi fastlægger altså, hvordan modellen opfører sig i en lang række situationer bestemt af start- og parametreværdier.

Dynamiske systemer, hvor man har med ikke-lineære differentialligninger at gøre, kan ikke løses analytisk. Her kan benyttes en numerisk løsning til at løse modellens ligninger under bestemte startbetingelser og herfra kvantitativt forudsige udviklingen af systemet.

e) Tolkning og vurdering af modellens resultater: Modellens resultater skal hernæst fortolkes. Her kigges der på hvad resultaterne viser i forhold til det oprindelige problem. Derudover skal de også vurderes i forhold til gyldighed. Dette kan gøres ved sammenligning med eksisterende viden om problemet og systemet, samt med andet observeret data modellen beskriver vha. statistiske test, men kan også gøres ved sensitivitets- og stabilitetsanalyser.

f) Validitetsvurdering af modellen: Gennem hele modelleringsprocessen er det vigtigt at være kritisk i sin analyse af systemet samt at reflektere over systemets validitet. Dette gøres med fokus på at bestemme, i hvilken grad modellen kan belyse virkelighedsudsnittet. Det er derfor vigtigt gennem hele forløbet at beskrive og begrunde de valg og overvejelser, der ligger til grund for modelleringen. Modellens validitet undersøges endvidere ved at sammenligne med data og teoretisk viden, hvorved man er tilbage til første trin af modelleringsprocessen.



Figur 2.3: Model af matematisk modelleringsproces [Morten Blomhøj et al., 2008].

2.2.3 Parametrisering

Estimering af parametre er en del af matematiseringsprocessen. Disse estimeres med det formål at angive modelparametrenes værdier, så modeloutputtet stemmer overens med data. Bestemmelse af modelparametre gøres enten gennem et uafhængigt eksperiment, gennem litteratur eller ved at estimere de ukendte parametre kvantitativt [Küppers, 2006]. Eftersom vi forsøger at forudsige epidemiens forløb, kan vi endnu ikke sammenligne hele forløbet med data. Dog kan vi så vidt som muligt finde parameterværdierne direkte i litteraturen eller fra data. Ved bestemmelse af parameterværdier, kan parametrenes sensitivitet undersøges for bedre forståelse for deres betydning for modeloutputtet.

2.3 Differentialligninger

Matematisk modellering af virkelige fænomener kan ofte gøres via systemer, der skrives op i form af kasser, også kaldet kompartmentmodeller og dets tilhørende differentiallignings-

systemer. Disse begreber, samt løsning af disse beskrives kort.

2.3.1 Definition af differentialligning og differentialligningssystemer

En differentialligning er en ligning, hvor der indgår en eller flere afledede af en ukendt funktion. Ved en differentialligning af 1. orden forstås en ligning, der kan skrives på formen,

$$G(t,y,y') = 0 \tag{2.1}$$

hvor en funktion y, dennes afledede y' og den uafhængige variabel t indgår. I differentialligninger af 1. orden indgår ikke højere afledede af y end den første afledede. De fleste differentialligninger kan også skrives på formen,

$$y' = F(t,y) \tag{2.2}$$

Ved modellering af dynamiske fænomener, ses ofte et samspil mellem flere afhængige variabler, der har en indvirkning på hinanden. Derfor kan man opstille et system af koblede differentialligninger, som kan løses [Robert A. Adams, 2016].

2.3.2 Løsning af en differentialligning

At løse en differentialligning $y' = F(t,y)$ betyder at finde en differentiabel funktion f, der opfylder differentialligningen. Altså er f en løsning til differentialligningen $y' = F(t,y)$, hvis det for alle t indenfor definitionsmængden for y gælder, at

$$f'(t) = F(t,f(t)) \tag{2.3}$$

2.3.3 Ikke-lineære differentialligningssystemer

I ikke-lineære differentialligningssystemer, opfører en af ligningerne, f.eks. y, sig ikke-lineært. Dette forekommer bl.a., hvis y er ganget med en anden funktion x eller hvor y er opløftet i potents,

$$\frac{dy(t)}{dt} = y^2 \tag{2.4}$$

Herved stiger leddets værdi ikke som en lineær funktion af y og hele systemet siges at være ikke-lineært.

2.3.4 Numerisk løsning af differentialligning

For mange ikke-lineære ligningssystemer vil det være muligt at finde en analytisk løsning, men denne vil være specifik for hver funktion. Da dette vil være enormt omfattende og man vil ende med uendeligt mange løsningsmodeller vælger man ofte at benytte numeriske løsninger frem for analytiske, da det er mere praktisk til undersøgelse af systemet. Man arbejder derfor ved at tilnærme sig udvalgte løsninger ved brug af numeriske metoder. Numeriske løsninger af differentialligninger ses derfor ikke som et funktionsudtryk, men vil give et sæt diskrete værdier, der modsat en analytisk løsning ikke er kontinuerte. Derudover gælder det, at man benytter et sæt parameterværdier og startbetingelser til numeriske løsninger. Dette er ikke gældende for analytiske løsninger [Haefner, 2005].

2.3.5 Kommandoen 'ode' i MatLab til løsning af differentialligningssystem

Til løsning af et differentialligningssystem kan en række numeriske metoder i MatLab, kaldet 'Ordinary Differential Equations' (forkortet 'ode'), benyttes. Metoden bliver også kaldt Dormand-Prince (RKDP) metoden eller DOPRI metoden, som er en del af Runge-Kutta metoderne. Der findes en række forskellige ode-solvere, hvor **ode45** er den man bruger oftest når man skal løse differentialligninger, men for ligninger hvor der skal bruges meget præcise løsninger, bruges der hellere ode23 eller ode113. Løsningsmetoden ode45 kan løse ligningssystemer på formen (3.2) og beregner hældningen i punkterne for et bestemt interval. Denne kommando vil vi gøre brug af til at løse vores ligningssystem. [MathWorks, 2006]. Vi har valgt ikke at have fokus på, hvordan ode-solvere og numeriske løsere virker, men bruger dem blot som værktøj.

Vores differentialligningssystem, som gennemgås i de følgende afsnit, indskrives som en funktion i MatLab, se appendix 8.51. Ligeledes bliver løsningen af systemet også indskrevet i MatLab og ses af appendix 8.52.

2.4 Modellering af en epidemi

Matematiske modeller til beskrivelse af epidemier og pandemier, som COVID-19, bygger ofte på de klassiske SIR- og SEIR-modeller, som vil blive beskrevet i dette afsnit. Inden da vil R_0- og R_t-værdi blive beskrevet.

2.4.1 R_0-værdi

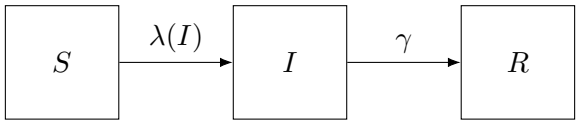
R_0 (basic reproduction number) beskriver det antal mennesker, som én smittet person med en infektiøs sygdom, i gennemsnit vil smitte. R_0 kan bruges som et mål for, hvordan en sygdom initielt vil sprede sig i en befolkning. R_0 kan estimere størrelsen af et udbrud af en sygdom, samt give et estimat af hvor mange, der skal immuniseres. Hvis $R_0 = 1$, er sygdommen endemisk, altså den har en stabil forekomst i et afgrænset område, men hvis $R_0 > 1$ vil sygdommen sprede sig, hvis ikke der foretages indgreb udefra, f.eks. hygiejne-tiltag og isolation, og hvis $R_0 < 1$ vil epidemien dø ud [Abbatecola and Antonelli-Incalzi, 2020]. COVID-19 har fået en estimeret R_0-værdi på mellem 2,2-6,5. R_0-værdien er en konstant parameter og kan ikke give et øjebliksbillede af en epidemi, men den kan give et estimat på størrelsen og spredningen af en virus ved start, hvor der ingen immunitet er [Li et al., 2020] [Wang et al., 2020].

2.4.2 R_t-værdi

R_t (effective reproduction number) beskriver den samme værdi som R_0, altså antallet af smittetilfælde fra én smittet, men $R(t)$ tager udgangspunkt i, at der er immunitet eller indført tiltag mod smittespredning i befolkningen. R_t angiver antallet af smittetilfælde til tiden t, hvor R_0 angiver antallet af sekundære tilfælde til tiden $t = 0$, altså hvor der ingen indgreb er foretaget. R_t kan bruges til at måle effekten af f.eks. en vaccine-kampagne, men også indgreb ude fra, som bl.a. forøget hygiejne og isolation, og vil derfor også ændre sig over tid. R_t-værdien kan derfor beskrive effektiviteten af de løbende tiltag, der bliver foretaget i et samfund ramt af en epidemi [Hwang et al., 2020].

2.4.3 SIR-model

SIR-modellen er en meget simpel dynamisk model, der tager udgangspunkt i en population, som inddeles i tre grupper, alt efter hvor langt de er i sygdomsforløbet. Hvert individ af populationen udvikler sig typisk fra at være modtagelig, og derfor tilhøre gruppen S (susceptible), til at være inficeret, I (infected), for til sidst at være i gruppen R (recovered/removed), der indeholder de, som har været smittede og derfor enten er immune, eller er døde af sygdommen. Denne udvikling vises som et kompartmentdiagram i figur 2.4, hvor kasserne repræsenterer de forskellige kompartents og pilene overgangen mellem disse.



Figur 2.4: SIR-Model

Modellen forudsætter, at man som inficeret smitter umiddelbart efter, man selv er smittet, samt at man har opbygget immunitet efter endt sygdomsforløb. I modellen betegnes størrelsen af populationen N og beskrives som summen af de tre grupper, altså $N = S+I+R$.

Variablerne (S, I og R) repræsenterer antallet af mennesker i hvert kompartment. Da værdierne varierer over tid, beskrives de som en funktion af tid, altså $S(t)$, $I(t)$ og $R(t)$ [Hethcote, 2000].

For at modellere infektionsprocessen kan et differentialligningssystem opskrives på baggrund af kompartmentdiagrammet. Dette beskriver raten, hvorved antallet af individer ændres i hver kompartment. Modellen har en række antagelser for spredningen af smitten.

Det antages, at man som modtagelig kun kan blive inficeret ved at være i kontakt med en allerede inficeret, og raten hvormed S ændres, kaldes for infektionskraften eller smittetrykket og noteres med $\lambda(I)$. Denne rate er altså en funktion, som er afhængig af $I(t)$, og er givet ved:

$$\lambda(I) = \beta \frac{I(t)}{N} \tag{2.5}$$

Transmissionshastigheden, β, er sandsynligheden for at smitten overføres og beskrives som produktet af kontaktraten imellem individer og sandsynligheden for at kontakt fører til infektion. $\frac{I(t)}{N}$ beskrives som sandsynligheden for at interagere med et individ fra I-gruppen. Hvis $I = 0$ er sandsynligheden for at møde et individ fra I-gruppen 0%, og hvis $I = N$ vil der være 100% sandsynlighed for at møde en fra I. Som nævnt tidligere er I afhængig af tiden og derfor beskrives ændringen i S ved følgende ikke lineære-differentialligning:

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda(I)S(t) = -\beta \frac{I(t)}{N} S(t) \tag{2.6}$$

De individer fra S, der smittes, bliver inficerede og flyttes derfor over i I-gruppen. Det antages, at raten hvorved inficerede individer bliver immune (eller dør), kan beskrives ved en konstant, γ. Der er to måder at udregne γ på; Den første findes ved at tage antallet af individer i R-gruppen pr. tid divideret med det samlede antal inficerede pr. tid. En anden

metode kan bruges, hvis varigheden af infektionen (som vi kalder D) kendes, hvor man finder γ ved $\frac{1}{D}$ [Harko et al., 2014]. Herved kan ændringen af I skrives som

$$\frac{dI}{dt} = \lambda(I)S(t) - \gamma I(t) \tag{2.7}$$

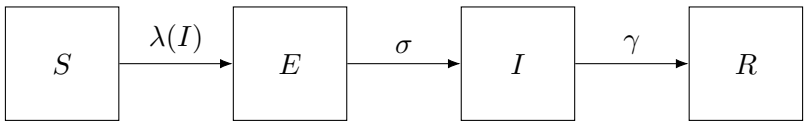
Hvis individerne i populationen forbliver immune over for sygdommen, vil raten, hvorved man er syg til man bliver immun, beskrive ændringen af R, derfor,

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t) \tag{2.8}$$

Dette ligningssystem er lukket, hvorved population også er lukket. Der medregnes altså ikke nyfødte eller naturlig mortalitetsrate. Derfor er populationsstørrelsen konstant over tid $\frac{dN}{dt} = 0$ [Hethcote, 2000].

2.4.4 SEIR-model

Eftersom vi har med en virus at gøre og SARS-CoV-2 har en betydelig inkubationstid, er inficerede individer ikke infektiøse umiddelbart efter smitte. Dog viser flere studier, at virussen muligvis kan inficere i løbet af inkubationstiden. Dette vil vi komme nærmere ind på i diskussionen. Vi antager, at der er en latensperiode forud for begyndelsen af infektiøsitet, hvor individer er blevet udsat for sygdommen, men endnu ikke er i stand til at videreføre virussen og hermed smitte andre. Denne gruppe af individer kaldes eksponerede, E (exposed), og tilfører altså modellen et ekstra kompartment, også kendt som SEIR-modellen. Modellen kan opstilles som figur 2.5, hvor kompartment E er tilføjet samt en ny overførselsrate fra E til I.



Figur 2.5: SEIR-Model

Her lader vi σ beskrive den hastighed, hvormed individer forlader gruppen E, også kaldet infektionsraten. Infektionsraten er afhængig af inkubationsraten, hvilket betyder at $\frac{1}{\sigma}$ er den gennemsnitlige tid individer vil være i gruppe E. Modellen udvides derfor til:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta\frac{I(t)}{N}S(t) = -\lambda(I)S(t) \tag{2.9}$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda(I)S(t) - \sigma E(t) \tag{2.10}$$

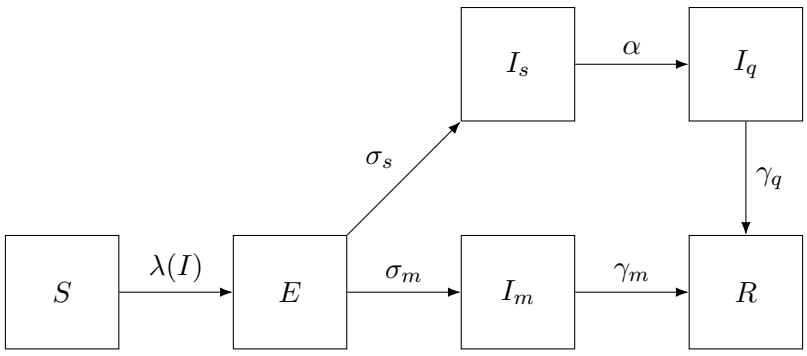
$$\frac{dI}{dt} = \sigma E(t) - \gamma I(t) \tag{2.11}$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t) \tag{2.12}$$

hvor $N = S + E + I + R$.

2.5 Vores SEIIIR-model

Eftersom vi er interesserede i at estimere antallet af skyggebærere, må vi opstille en model med flere kompartments, som opdeler de inficerede i enten alvorligt syge, I_s og mildt syge, I_m. Denne model ses af figur 2.6.



Figur 2.6: Vores SEIIIR-Model, med seks kompartments og tilhørende overførselsrater

2.5.1 Afgrænsning og matematisering af model

Vi antager, at man som alvorligt syg bliver sat i karantæne, næsten umiddelbart efter symptomer indtræffer. Hermed overføres individet til endnu et nyt kompartment, I_q, med en rate, vi betegner α. Denne rate α findes ved $\frac{1}{D}$, hvor D betegner dage i kompartment I_s; altså tiden der går fra, at man konstateres alvorligt syg, til man er i karantæne. Vi vil som udgangspunkt sætte $\alpha = 1$, med antagelsen om, at man bliver sat i karantæne i gennemsnit én dag efter at være bekræftet alvorligt syg. Vi antager derudover, at man

ikke kan smitte, når man er i karantæne, hvorved I_q ikke indgår i udtrykket for infektionskraft (λ). Antagelsen bygger også på en forudsætning om, at man går i karantæne alene, og derfor ikke smitter sin evt. husstand. Desuden antager vi, at man ikke kommer i karantæne, når man har milde symptomer, hvorved man har kontakt med gruppe S og derfor kan smitte folk under sygdomsforløbet.

Individer i kompartment E kan altså gå i to kompartments, enten I_m eller I_s, hvilket giver os to overførselsrater σ_m og σ_s og dermed fås raten, hvormed individer forlader kompartment E, $-(\sigma_m + \sigma_s)E$. Fordelingen af individer i hhv. I_m og I_s styres af parameter p. Bliver 10% af det samlede antal syge alvorligt syge og 90% mildt syge er $p = \frac{10}{100} = 0{,}1$. Denne fordeling ganges på σ-parametrene for de to kompartments, så vi får udtrykkene, $\sigma_m = (1-p)\cdot\sigma$ og $\sigma_s = p\cdot\sigma$, hvor $p = [0;1]$. Altså kan p siges at være et mål for, hvor stor en andel af smittede individer, der er skyggebærere.

Vi opstiller derfor et nyt ligningssystem for vores egen SEIIIR-model, med populationen, $N = S+E+I_m+I_s+I_q+R$. Dette ligningssystem holdes lukket, da vi antager, at ændringer i populationsstørrelse ikke er signifikant store nok til at have indflydelse på vores system og simuleringer, pga. det korte sygdomsforløb for COVID-19. Dette vil samtidig forsimple vores model, hvilket gør den lettere at arbejde med, samt begrænser fejlkilder.

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -\beta\frac{I_m(t)+I_s(t)}{N}S(t) && (2.13)\\
&= -\lambda(I_m+I_s)S(t) \\
\frac{dE}{dt} &= \lambda(I_m+I_s)S(t) - \sigma E(t) && (2.14)\\
\frac{dI_m}{dt} &= \sigma_m E(t) - \gamma_m I_m(t) && (2.15)\\
&= (1-p)\sigma E(t) - \gamma_m I_m(t) \\
\frac{dI_s}{dt} &= \sigma_s E(t) - \alpha I_s(t) && (2.16)\\
&= p\sigma E(t) - \alpha I_s(t) \\
\frac{dI_q}{dt} &= \alpha I_s(t) - \gamma_q I_q(t) && (2.17)\\
\frac{dR}{dt} &= \gamma_m I_m(t) + \gamma_q I_q(t) && (2.18)
\end{aligned}$$

2.5.2 Parametersensitivitet

Modeloutputtets sensitivitet overfor ændringer i de individuelle parametre kan undersøges ved en sensitivitetsanalyse. Denne analyse kan undersøge effekten af variation af parametrene på modellens output. Dette kan bruges til at afgøre, hvor følsom modellens respons er, samt størrelsen af spændet af modellens respons på parameterændringerne [Haefner, 2005].

Hvis en ændring af en parameter forårsager meget små eller ingen ændringer i den variable respons, kan det være en fordel at erstatte parameteren med en konstant, hvilket også vil simplificere modellen. Modsat, hvis en parameterændring forårsager væsentlige ændringer i modelvariablerne, betegnes den som sensitiv [Haefner, 2005].

2.5.3 Sensitivitetsanalyse og parameterestimering

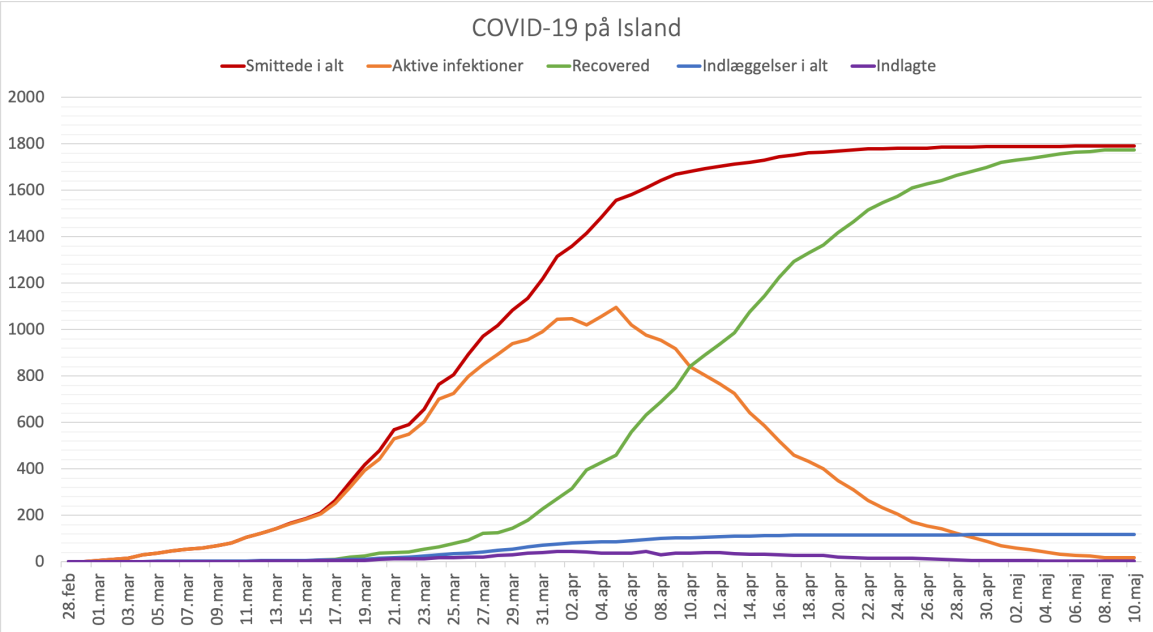
En sensitivitetsanalyse er en analysemetode, som undersøger parametrenes sensitivitet for modeloutputtet. Ved en sensitivitetsanalyse kan vi bestemme hvilke parametre, der er sensitive. Denne sensitivitet analyserer vi ved at foretage en procentvis ændring af hver parameter på $\pm$ 10% og undersøge modeloutputtets variation ved hver enkelt ændring. Dette måles som en procentvis afvigelse fra udgangspunktet. Vi bygger dette udgangspunkt på litteratur samt data fra Islands COVID-19 hjemmeside. Sensitivitetsanalysen simuleres i MatLab. På baggrund af sensitivitetsanalysen vil parametrene efterfølgende diskuteres.

Præsentation af data

Vores udgangspunkt for analysen er data indsamlet fra Island, som har testet en større andel af deres befolkning end de fleste andre lande. Dette giver værdifuld indsigt i virussens forekomst i landet, da de kan opfange smittetilfælde hos individer, der ikke har symptomer. Al data er hentet fra 'COVID.is' [COVID.is, 2020]. På denne data baseres fordelingen mellem mildt syge og alvorligt syge. Denne fordeling vil vi medtage som parameterværdi i vores SEIIIR-model og herfra udføre simuleringer med forskellige ratio for at få en forståelse for, hvilken indvirkning det har på modeloutputtet.

3.1 COVID-19 på Island

Den 10. maj 2020 var der udført 54.213 tests for COVID-19 på Island. Af disse er i alt 1.801 bekræftet at være smittede, hvoraf 1.773 sidenhen er erklæret raske og 10 er bekræftet døde. 18 er fortsat i isolation, hvoraf en enkelt er hospitaliseret. Derudover er 564 i karantæne, mens 19.694 allerede har afsluttet karantæne. Relevante værdier af COVID-19 på Island er afbildet på figur 3.1.

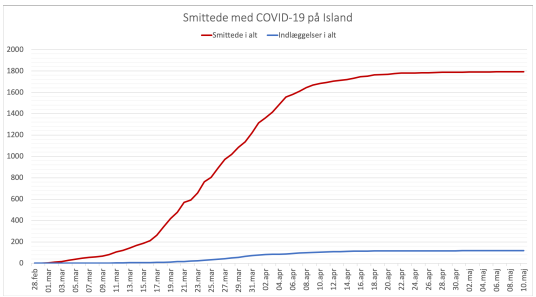


Figur 3.1: COVID-19 forløb på Island fra 28. februar til 10. maj 2020. Smittede i alt, aktive inficerede, recovered, inlæggelser i alt og indlagte ses af kurverne.

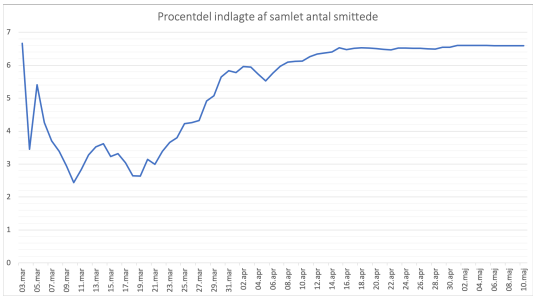
Island har indført en række foranstaltninger under udbruddet, som har påvirket spredningen af virussen blandt befolkningen. Ved at følge udviklingen af spredningen på Island har vi fået indsigt i, hvordan forskellige tiltag kan påvirke smittespredningen. De foranstaltninger, som Islands Sundhedsministerium påpeger som de vigtigste inkluderer:

- Storskala screening for COVID-19 – *startet 31. januar 2020*
- Høj infektionssporingsprocent (over 95%) – *til dato 10. maj 2020*
- Tidlig definition af områder med høj risiko, samt karantænekrav til alle, der vender tilbage herfra – *indført fra 3. februar 2020*
- Karantænekrav til alle, der har været i kontakt med inficerede personer – *indført 2. marts 2020*
- Lukning af universiteter og gymnasier. Begrænset åbning af folkeskoler og børnehaver – *indført 13. marts 2020*
- Forbud mod større sammenkomster (først en 100-personers grænse, sidenhen begrænset til 20) – *indført hhv. 13. og 22. marts 2020*

Disse foranstaltninger og begrænsninger har tydelig indvirkning på bl.a. R_t-værdien, pandemiens varighed, samt den totale udbredelse på Island, men kan også have en indirekte indvirkning på dødelighed mm. Dette er vigtigt at have in mente, når man studerer udbredelsen af COVID-19 på Island.



(a) Kumuleret antal smittede og kumuleret antal indlagte ses af hhv. den røde og blå kurve. Data fra 28. februar til 10. maj 2020.



(b) Kumuleret antal indlagte som procentdel af kumuleret antal smittede. Data fra 3. marts til 10. maj 2020.

Figur 3.2: Smittede og indlagte med COVID-19 på Island.

Af figur 3.2(a) ses de kumulerede værdier af inficerede individer med COVID-19 på den røde kurve og heraf indlagte på den blå. Af denne figur har det været muligt at udregne, hvor stor en procentdel de hospitaliserede individer udgør af det samlede antal smittede. Dette ses af figur 3.2(b), hvor vi altså har taget det kumulerede antal indlagte over kumulerede antal smittede ganget med 100. Dette er plottet som funktion af tid, med start d. 3. marts til og med 10. maj 2020. Ved at tage de kummulerede data, får vi en mere stabil kurve (b) over tidsperioden end ved at tage den daglige andel. Den sidstnævnte metode, må tænkes at være mere følsom over for, hvorvidt man ændrer teststrategi, samt andre ydre faktorer. Netop derfor bruger vi den gennemsnitlige andel af alvorligt syge, som er udregnet til 5,5% for perioden afbilledet på figur 3.2(b). For hele perioden 28. februar til 10. maj er den gennemsnitlige andel af alvorligt syge 8,2%, da procentsatsen de første 4 dage lå på 75-100% alvorligt syge.

3.2 Bestemmelse af parameter- og startværdier

Parameter- og startværdier vi benytter i sensitivitetsanalysen, samt senere i analysen af vores simuleringer, er enten udvundet direkte fra litteratur, kalkuleret af data eller selvbestemt på baggrund af litteratur og er efterprøvet for forbedring af modellen.

3.2.1 Parameterværdier i sensitivitetsanalyse og simuleringer

Recovery-/Immunitetsraten: Af tabel 3.1 ses parameteren γ_m, som er bestemt ud fra WHO's egne estimeringer, hvor de opgør, at personer med milde symptomer gennemsnitligt er syge/infektiøse i 14 dage [WHO, 2020a]. Værdien fås ved $\frac{1}{14\,\text{dage}} = 0{,}07\,\frac{1}{\text{dage}}$.

Ligeledes er γ_s bestemt ud fra WHO's egne estimeringer, hvor de opgør, at personer med alvorlige symptomer er syge/infektiøse i 3-6 uger. Her har vi valgt som udgangspunkt, at de er syge i 4 uger [WHO, 2020a]. Værdien fås ved $\frac{1}{28\,\text{dage}} = 0{,}0357\,\frac{1}{\text{dage}}$.

Transmissionshastigheden: Paramatererværdien for β er bestemt ud fra en R_0-værdi på 2,2 [Li et al., 2020] samt vores γ-værdier. Vi har udregnet β ved $R_0 \cdot \gamma\,\frac{1}{\text{dage}} = R_0 \cdot (\gamma_m + \gamma_q)\,\frac{1}{\text{dage}} = 2{,}2 \cdot (0{,}07 + 0{,}0357)\,\frac{1}{\text{dage}} = 0{,}233\,\frac{1}{\text{dage}}$. Til sensitivitetsanalysen afrundede vi dog β til 0,2.

Infektionsraten: Parameteren σ er bestemt ud fra en inkubationstid på 5,1 dage [Lauer

et al., 2020], derfor $\sigma = \frac{1}{5{,}1\,\text{dage}} = 0{,}196\,\frac{1}{\text{dage}}$. I diskussionen kommer vi nærmere ind på inkubationstidens betydning for pandemiens forløb.

Parameter p: Vi definerer mildt syge som individer, der ikke bliver hospitaliseret og derfor ej heller testes for COVID-19. Vi definerer alvorligt syge som individer, der hospitaliseres, både på og uden for intensiv afdeling og respiratorer. Disse individer antager vi derfor bliver testet positive og isolerede.

Fordelingen mellem mildt og alvorligt syge p er bestemt ud fra islandsk data. Vi fulgte forløbet i starten og observerede, at i gennemsnit var 10% af det samlede antal syge hospitaliserede, og altså kategoriseret alvorligt syge, derfor er $p = 0{,}1$. Senere blev mere detaljeret islandsk data gjort tilgængeligt og derfor afviger p-værdien brugt som udgangspunkt i sensitivitetsanalysen en smule fra den gennemsnitlige værdi af figur 3.2(b). Til vores senere simuleringer, hvor vi vil prøve at bestemme dødelighed, simuleres der med forskellige p-værdier ud fra figur 3.2(b), samt referenceværdier.

Karantæneraten: Parameteren α er bestemt ud fra en antagelse om, at individer bekræftet smittet med COVID-19, bliver påbudt at gå i karantæne omgående. Vi har givet det én dags løbetid, da vi antager, at der går i gennemsnit én dag fra de første symptomer opstår til individet bliver sat i karantæne. Denne antagelse bunder i, at de alvorlige symptomer ikke opstår som de første, da en virus gradvist angriber flere og flere celler. Værdien fås ved $\alpha = \frac{1}{1} = 1$.

Sensititvitetsanalyse

Parameter	$\beta\,[\frac{1}{\text{dag}}]$	$\sigma\,[\frac{1}{\text{dag}}]$	$p\,[-]$	$\alpha\,[\frac{1}{\text{dag}}]$	$\gamma_m\,[\frac{1}{\text{dag}}]$	$\gamma_q\,[\frac{1}{\text{dag}}]$
Udgangspunkt	0,2	0,196	0,1	1	0,07	0,0357
−10%	0,18	0,176	0,09	0,9	0,063	0,0321
+10%	0,22	0,216	0,11	1,1	0,077	0,0393

Tabel 3.1: Oversigt over parameterværdier med enheder brugt i vores sensitivitetsanalyse.

Simuleringer

Parameter	$\beta\,[\frac{1}{\text{dag}}]$	$\sigma\,[\frac{1}{\text{dag}}]$	$p\,[-]$	$\alpha\,[\frac{1}{\text{dag}}]$	$\gamma_m\,[\frac{1}{\text{dag}}]$	$\gamma_q\,[\frac{1}{\text{dag}}]$
Værdi	0,233	0,196	0,1	1	0,07	0,0357

Tabel 3.2: Oversigt over parameterværdier brugt i vores SEIIIR-simuleringer.

3.2.2 Startværdier i sensitivitetsanalyse og simuleringer

Af tabel 3.3 ses startværdierne i vores sensitivitetsanalyse. S_0 svarer til teststørrelsen på Island d. 18. april 2020, hvor vi påbegyndte simuleringerne. Simuleringerne til sensitivitetsanalysen kører over en tidsperiode på 250 dage. De senere simuleringer lader vi køre over 500 dage, for mere præcis estimering af antal smittede og dødelighed.

Vi fandt hurtigt ud af, at en ændring i startbetingelsen E_0 ikke havde betydelig indflydelse på pandemiforløbet og vi valgte derfor ikke at bestemme denne og satte den til 0.

I_{s0} er sat højt i sensitivitetsanalysen i forhold til, hvad man normalt vil se ved en pandemistart. Dette er udelukkende gjort for at få forløbet til at skride hurtigere frem, så tendenserne ses tydeligere af simuleringerne. I_{m0} er sat til 0, da vi ikke vil lade vores senere bestemmelse af skyggebærere have indflydelse på vores startbetingelser.

Ved de senere simuleringer benyttes en I_{s0}-værdi på 1, da der ved første registrerede smittetilfælde på Island kun var én smittet. Af figur 3.2(a) ses det også, at den første smittede på Island blev indlagt og altså tilhører kompartment I_s. Da disse simuleringer kører over 500 dage, giver denne startbestingelse minimale ændringer i det samlede antal smittede, hvilket også vil fremgå i analysen.

Startværdierne for kompartments I_{q0} og R_0 er sat til 0, da vi antager, at man ved pandemiens start hverken vil have individer i karantæne eller individer, der har overstået sygdomsforløbet/er immune.

Sensitivitetsanalyse

Startbetingelse	S_0	E_0	I_{m0}	I_{s0}	I_{q0}	R_0
Værdi [Antal individer]	35.488	0	0	100	0	0

Tabel 3.3: Oversigt over startværdier brugt i vores sensitivitetsanalyse.

Simuleringer

Startbetingelse	S_0	E_0	I_{m0}	I_{s0}	I_{q0}	R_0
Værdi [Antal individer]	35.488	0	0	1	0	0

Tabel 3.4: Oversigt over startværdier brugt i vores senere simuleringer.

Analyse

I dette kapitel vil der foretages en analyse med udgangspunkt i vores SEIIIR-model. Analysen er bygget op således, at vi først vil sammenligne med den originale SEIR-model for at give en bedre forståelse for, hvordan vores model både ligner og afviger fra denne. Dernæst foretages en sensitivitetsanalyse af vores egen SEIIIR-model, hvor det undersøges, hvordan og hvor meget de forskellige parametre påvirker modellens output. Undervejs vil modelleringsprocessen blive analyseret med henblik på, hvilke valg der er truffet omkring parameterestimering, samt hvilke alternativer der findes dertil. Til sidst vil forskellige scenarier af fordeling mellem mildt og alvorligt syge simuleres med henblik på skyggebæreres betydning for epidemiens varighed samt dødelighed. Alt dette skal lede op til diskussionen i næste kapitel.

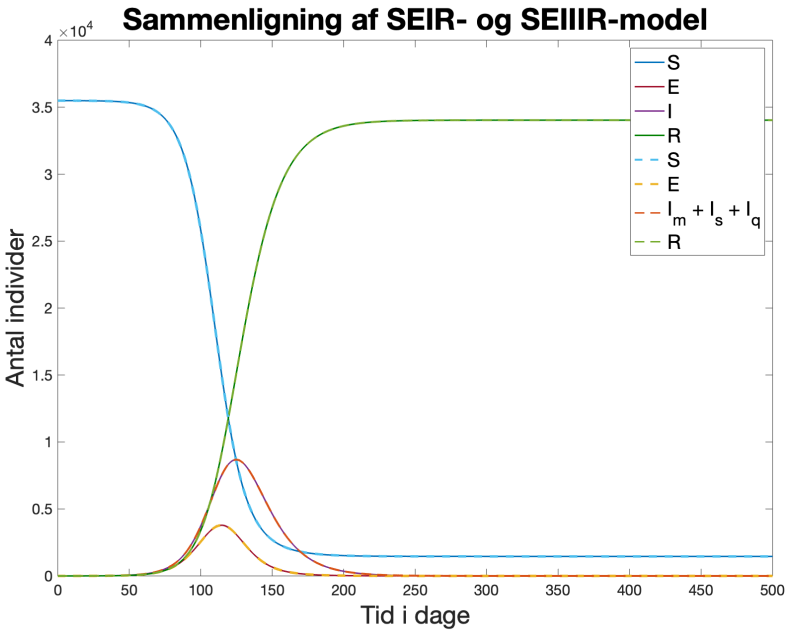
4.1 Sammenligning af SEIR- og SEIIIR-model

For at forstå nødvendigheden af en modificeret SEIR-model, vil vi i dette afsnit sætte den klassiske SEIR-model og vores SEIIIR-model op imod hinanden.

Begge modeller simuleres over en tidsperiode på 500 dage. Parameterværdier er ens og ses af tabel 3.2, dog hvor $p = 0$ på SEIIIR-simuleringen. Startværdierne er også ens, hvor vi tager udgangspunkt i tabel 3.4, dog hvor $I_0 = I_{m0} = 1$ og $I_s = 0$. På figur 4.1 (b) er $p = 0$, hvor vi har taget summen af I_m, I_s og I_q for at kunne sammenligne med I-kompartmenten på SEIR-simuleringen. Dog burde $I_m + I_s + I_q = I_m$, når $p = 0$.

Det ses af figur 4.1, at disse to simuleringer er ens. For at bekræfte dette har vi udregnet det samlede antal smittede ved alle simuleringer. Dette gøres ved at tage integralet af et kompartment og gange dets udgående rate på, hvorved vi får det samlede antal der har været gennem det givne kompartment. Antallet af individer i I skal være lig antallet af individer i R efter endt simulering, hvor epidemien må siges at være ovre.

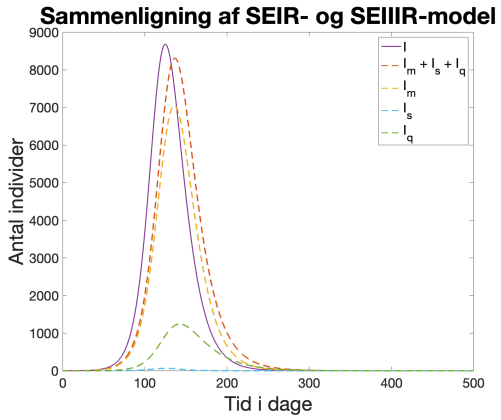
Ved SEIR-simuleringen, hvor γ_m er valgt som recovery-raten, får vi det samlede antal syge efter 500 dage til 34.030. Dette gælder både, når vi udregner for kompartment I og R. Altså har 34.030 ud af de 35.488 været igennem et sygdomsforløb efter 500 dage, hvilket



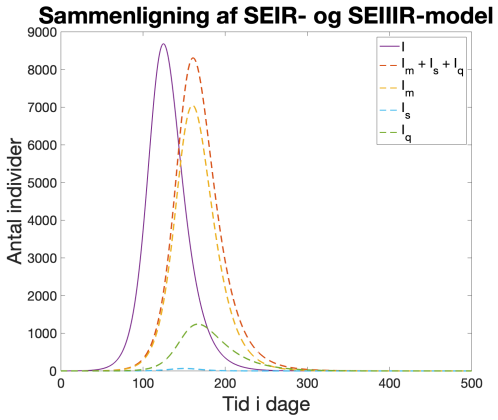
Figur 4.1: Sammenligning af normal samt modificeret SEIR-model over 500 dage, hvor $p = 0$ på SEIIIR.

svarer til 96% af populationen.

De helt samme værdier gør sig gældende for SEIIIR-simuleringen, hvor også $I_m = 34.030$. Der er derfor ingen forskel på SEIR og SEIIIR, når vi stiller p på modellen til 0. Dette er som forventet, da vores I_s er neutraliseret med $p = 0$. Altså svarer kompartment I i SEIR-modellen til I_m i vores SEIIIR-model. Dette er illustreret på figur 4.1.



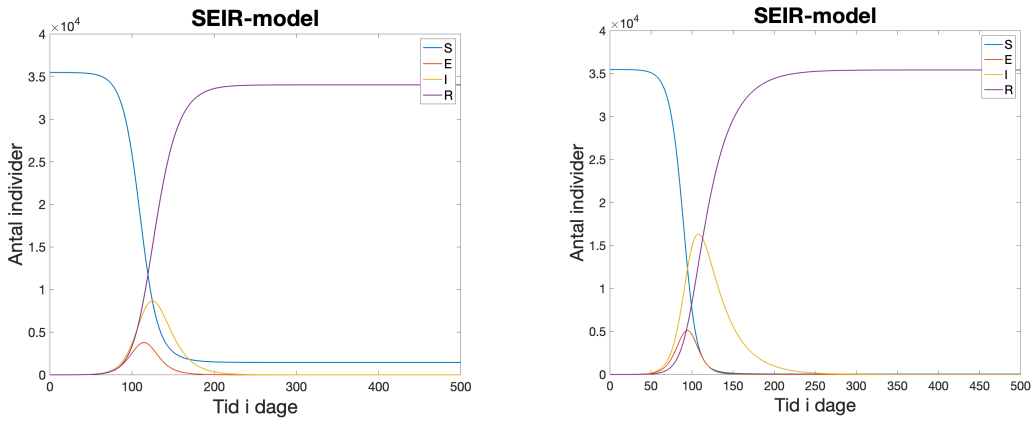
(a) Udsnit af syge af SEIR- og SEIIIR-simulering, hvor $I_0 = I_{m0} = 1$.



(b) Udsnit af syge af SEIR- og SEIIIR-simulering, hvor hvor $I_0 = I_{s0} = 1$.

Figur 4.2: Sammenligning af normal samt modificeret SEIR-model, hvor $p = 0.1$ på SEIIIR.

Af figur 4.2 ses også SEIR- og SEIIIR-simuleringer, hvor også parameter- og startværdier er ens, men på SEIIIR er $p = 0{,}1$. For bedre sammenligning ses en 4. I-kurve af SEIIIR-simuleringen, som er summen af I_m, I_s og I_q, hvilket kan sammenlignes med I på SEIR-modellen. Man kan her se, at arealet under kurven for inficerede på SEIR-modellen er større end for SEIIIR, oveni at det også har et højere toppunkt. Dette er forventet da man med SEIR-modellen ikke får nogen syge ud af systemet via. karantæne. Det betyder altså, at SEIR-modellen spreder som om, at alle syge var skyggebærere. Havde vi sat $p = 1$, altså at der ingen skyggebærere var, ville vores graf vise, at spredningen ville være ekstremt hæmmet grundet I_q-kompartmentet. På grund af I_q-kompartmentet kan SEIIIR-modellen med $p = 1$ ikke efterligne SEIR-modellen ved at sætte γ til γ_q. Dog kan SEIR-simuleringer med rater på hhv. γ_m og γ_q sammenlignes, som set på figur 4.3.



(a) SEIR-simulering, hvor $\gamma = \gamma_m$.

(b) SEIR-simulering, hvor $\gamma = \gamma_q$.

Figur 4.3: Sammenligning af SEIR-model, med justeret γ.

Ved 4.3(a) udregnede vi, at 96% af populationen ville have været inficerede efter 500 dage. Af (b) udregnes antallet i kompartment I og R efter endt simulering, til 35.437, hvilket svarer til, at 99,9% af befolkningen har været smittet og er altså højere end ved γ_m. Antallet af syge individer stiger også mere eksplosivt ved γ_q. Dette skyldes, at jo en højere recovery-rate, des længere tid er man i kompartment I og er derfor infektiøs i en længere periode. Hermed når individerne at smitte flere over samme varighed af epidemien.

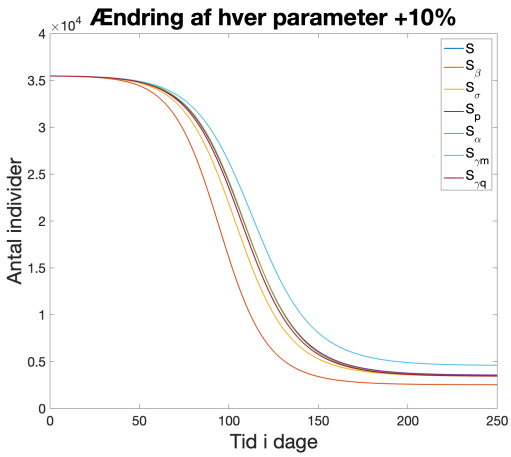
4.2 Sensitivitetsanalyse af vores SEIIIR-model

I sensitivitetsanalysen, undersøges hver parameters indflydelse på vores modeloutput. Her vises ændringen af de forskellige parametre i plots, intergraler, toppunkt og i procent. Denne sensitivitetsanalyse er især vigtig, da det giver et grundlæggende indblik i hvordan systemet virker, men også hvordan de forskellige parametre påvirker systemets forskellige kompartments.

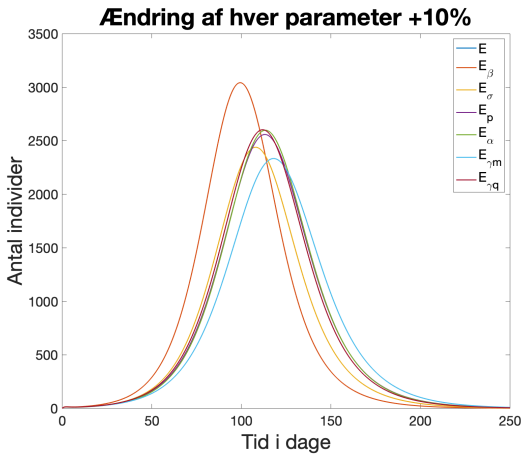
Ved udførelse af vores sensitivitetsanalyse skruer vi på hvert parameter enkeltvis med hhv. $\pm$ 10% og registrerer outputtet. Vi måler på afvigelsen fra vores udgangspunkt og plotter den absolutte afvigelse i procent.

4.2.1 Ændring af parametre med +10% og betydning for kompartments

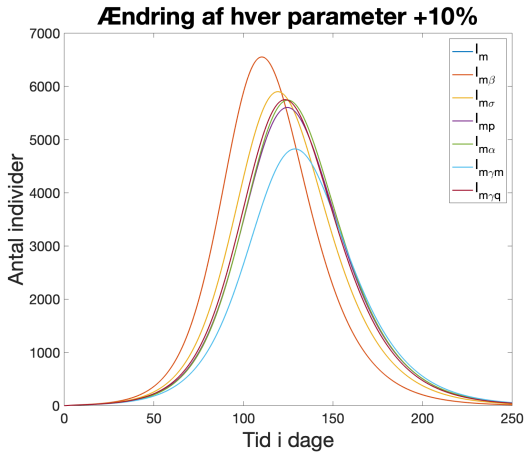
Da det er vigtigt at forstå, hvordan vores model påvirkes af parametrene udføres først simuleringer af hvert kompartment med en procentvis ændring af alle parametrene enkeltvis. Herved gives et indblik i hvordan hvert kompartment opfører sig til tiden t. Vi ændrer hvert parameter med +10%. Denne metode giver et godt illustrativt overblik over, hvordan parametrene enkeltvis har indflydelse på hvert kompartment.



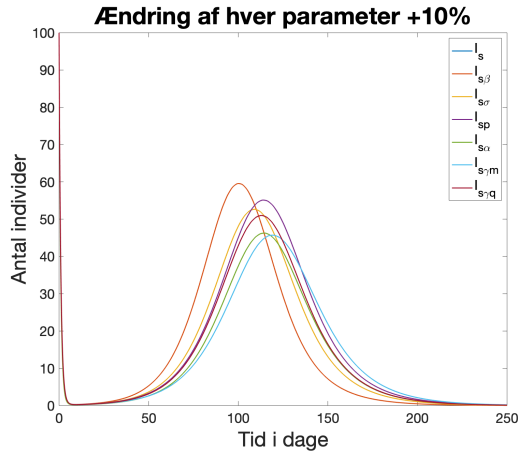
(a) Kompartment S



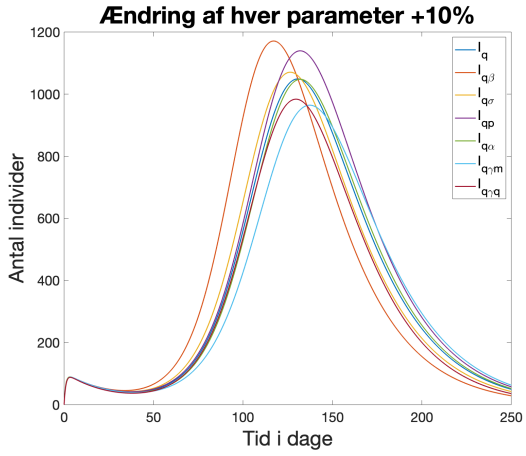
(b) Kompartment E



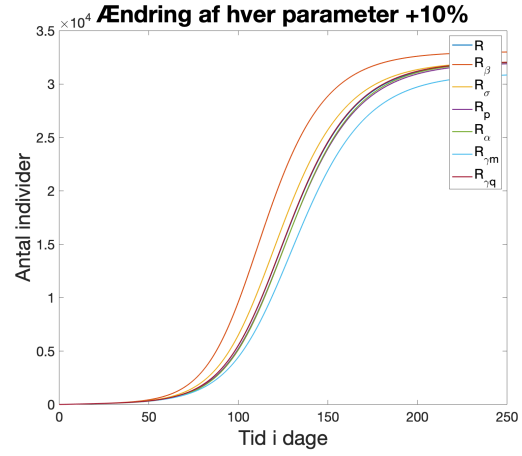
(c) Kompartment I_m



(d) Kompartment I_s



(e) Kompartment I_q



(f) Kompartment R

Figur 4.4: Hvert kompartment med ændring af alle parametre +10% over tidsperiode på 250 dage.

Figur 4.4 fortæller os meget om vores parametersensitivitet og funktion: Vi analyserer vores grafer og bestemmer for hvilke kompartments de individuelle parametre er sensitive. Vores analyse af dette ses på figur 4.1.

β gjorde som set i figur 4.4 det største udsving, og får spredningsprocessen til at gå meget hurtigere i +10% og meget langsommere i -10%. Dette giver mening da denne parameter er transmissionshastigheden, og en stigning gør at epidemien forløber hurtigere og med et højere toppunkt i antal inficerede. p bekræfter også vores aflæsning i figur 4.4 altså at en positiv ændring i p giver højere mængde alvorligt syge men lavere mængde syge i alt. Hvor en negativ ændring selvfølgelig gør det modsatte.

Vi ser også, at γ_q er den mindst sensitive parameter. Dette giver mening, da individerne

i karantæne essentielt er ude af systemet, hvor de ikke smitter længere. Når man hæver p i vores script, hæver man andelen af syge der bliver alvorligt syge, og mindsker antallet mildt syge. Derfor giver det mening at vi ser flere alvorligt syge, men færre der i alt bliver inficerede, da vores model siger, at alle alvorligt syge kommer i karantæne forholdsvis hurtigt.

Sensitive parametre for kompartments

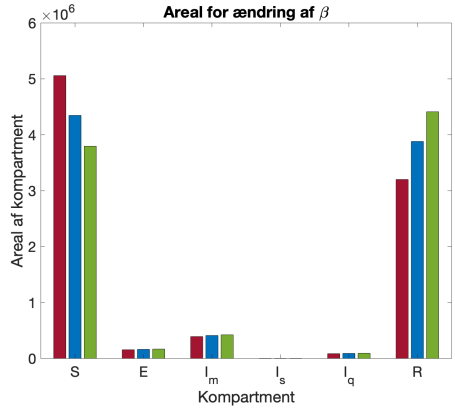
Kompartment	S	E	I_m	I_s	I_q	R
β						
σ						
p						
α						
γ_m						
γ_q						

Tabel 4.1: Oversigt over parameterværdiers sensitivitet for individuelle kompartments. Grøn står for sensitiv og rød står for ikke-sensitiv.

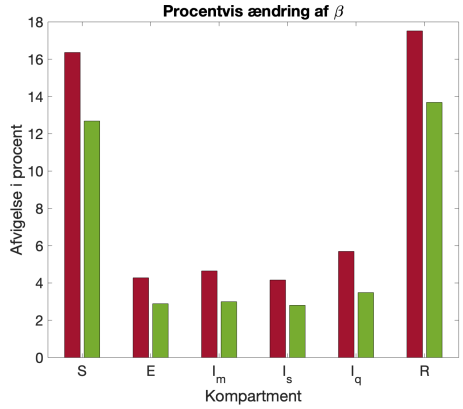
4.2.2 Integralet af kompartments

Ved at plotte integralet af hvert kompartment, bruges MatLab's *Trapz*-funktion. *Trapz* giver et estimat af integralet af hvert kompartment med dens tilhørende paramter, og derefter plottes de med *bar*-funktionen, så der fremkommer et søljediagram. Denne funktion er især nyttig, da den giver et nemt numerisk overblik over hvordan hver parameter påvirker hvert kompartment. Udover dette plotter vi også den procentvise afvigelse af integralet, hvorved man kan sammenligne på tværs af kompartments, da de numeriske størrelser fjernes.

Af alle de *bar*-plots vi lavede har vi valgt kun at medtage de vi finder relevante. Af figur 4.5 ses forholdsvis store udsving af de forskellige kompartments. Vi ved fra tidligere, at ændringer af β har stor betydning for forløbet af epidemien. Her ses de største udsving ved kompartments S og R, hvilket kan hænge sammen med, at epidemiens varighed ændres relativt meget, ved ændringer af β.

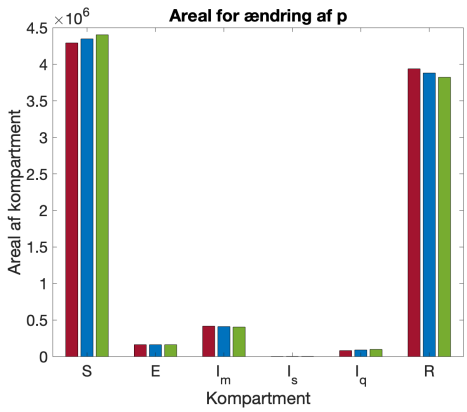


(a) Ændringer i areal af hver kompartment for $\beta = 0{,}2 \pm 10\%$. Af de blå søjler ses udgangspunktet med $\beta = 0{,}2$, af de røde søjler ses ændringer ved $\beta - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $\beta + 10\%$.

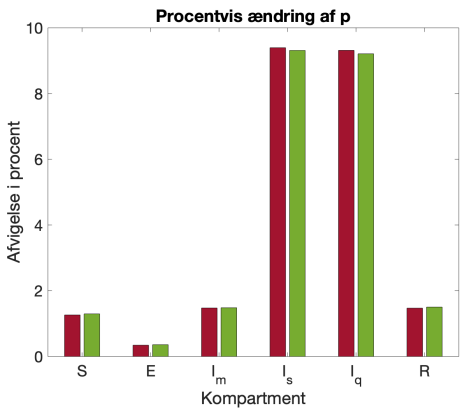


(b) Procentvis afvigelse i areal fra udgangspunkt for $\beta = 0{,}2 \pm 10\%$. Af de røde søjler ses ændringer ved $\beta - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $\beta + 10\%$.

Figur 4.5: Areal af kompartments. Parameter β med ændring $\pm 10\%$.



(a) Ændringer i areal af hver kompartment for $p = 0{,}1 \pm 10\%$. Af de blå søjler ses udgangspunktet med $p = 0{,}1$, af de røde søjler ses ændringer ved $p - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $p + 10\%$.

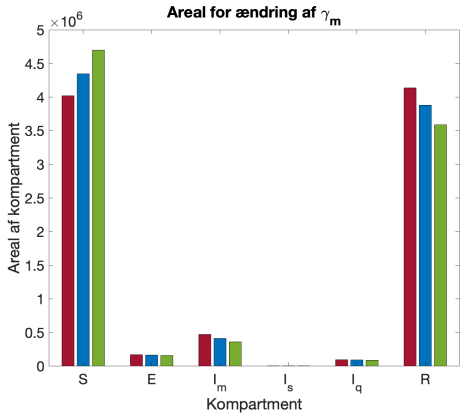


(b) Procentvis afvigelse i areal fra udgangspunkt for $p = 0{,}1 \pm 10\%$. Af de røde søjler ses ændringer ved $p - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $p + 10\%$.

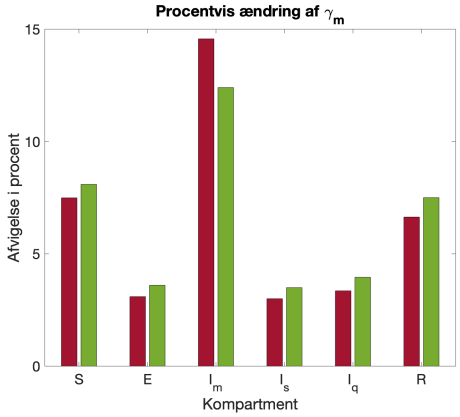
Figur 4.6: Areal af kompartments. Parameter p med ændring $\pm 10\%$.

Af figur 4.6 ses dog kun større udsving af kompartment I_s og I_q. Dette kan skyldes, at p-værdien er lav, hvorved, når vi ændrer på denne, ændres det kompartment, der er styret af p mere end det, der er styret af $1 - p$. Altså påvirkes I_s og dermed også I_q i høj grad, da

netop disse to kompartments er styret af p.



(a) Ændringer i areal af hver kompartment for $\gamma_m = 0{,}07 \pm 10\%$. Af de blå søjler ses udgangspunktet med $\gamma_m = 0{,}07$, af de røde søjler ses ændringer ved $\gamma_m - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $\gamma_m + 10\%$.



(b) Procentvis afvigelse i areal fra udgangspunkt for $\gamma_m = 0{,}07 \pm 10\%$. Af de røde søjler ses ændringer ved $\gamma_m - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $\gamma_m + 10\%$.

Figur 4.7: Areal af kompartments. Parameter γ_m med ændring $\pm 10\%$.

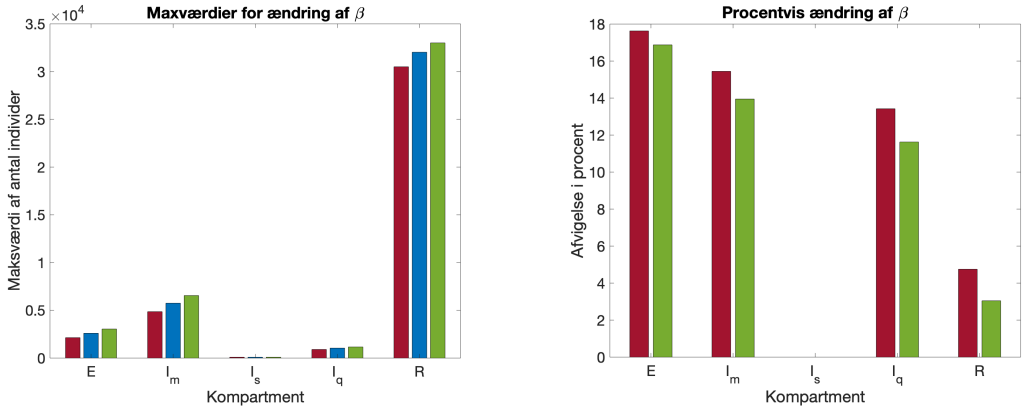
Af figur 4.7 ses der især store afvigelsesprocenter af kompartment I_m. Dette er som forventet, da vi ved at sætte raten, hvormed man forlader dette kompartment, op eller ned ændres længden af ophold i I_m. Dermed ændres arealet naturligvis. Dog ses også store udsving i de resterende kompartments. Dette mener vi må skyldes, at disse individer er smitsomme i hhv. kortere og længere tid, hvorved de kan smitte hhv. færre og flere og dermed ændres antallet af individer, der gennemgår et sygdomsforløb ved ændring af γ_m.

Integralet alene kan dog ikke sige noget om varigheden af epidemien og bør derfor kombineres med SEIIIR-simuleringer.

4.2.3 Toppunkt af kompartments

Ved at plotte hvert toppunkt for hvert kompartment, altså maxværdien, med den angivne ændring i procent af parameteren, viser hvordan hvert toppunkt ændres ved at skrue på parameteren. Dette er relevant for at kigge på hvordan skyggebærere har indflydelse på toppunktet af en epidemi. Toppunktet skal helst holdes lavt da sundhedssystemets kapacitet er en faktor.

Vi har bevidst valgt ikke at medtage toppunktet af kompartment S, da det ikke er påvirkeligt af parameterændringer. Dette skyldes, at toppunktet vil altid være S_0-værdien, da vi ikke har en indgående rate for S, men blot en udgående.



(a) Ændringer i toppunkt af hver kompartment for $\beta = 0{,}2 \pm 10\%$. Af de blå søjler ses udgangspunktet med $\beta = 0{,}2$, af de røde søjler ses ændringer ved $\beta - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $\beta + 10\%$.

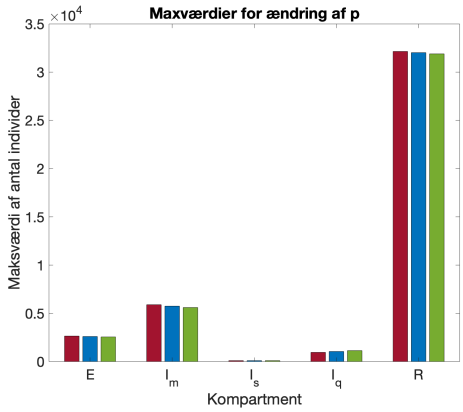
(b) Procentvis afvigelse i toppunkt fra udgangspunkt for $\beta = 0{,}2 \pm 10\%$. Af de røde søjler ses ændringer ved $\beta - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $\beta + 10\%$.

Figur 4.8: Toppunkt af kompartments. Parameter β med ændring $\pm 10\%$.

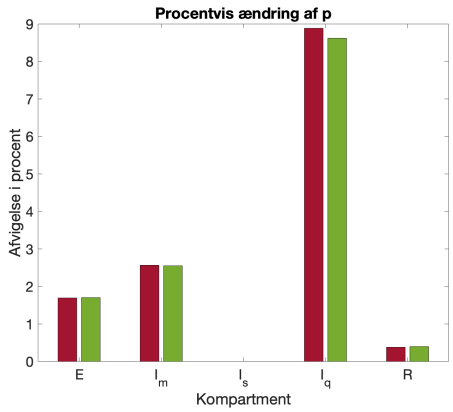
β giver store udsving i alle kompartments i toppunkt pånær I_s, hvilket kan ses på figur 4.4. Dog ses der størst udsving af E kompartmentet, hvilket må hænge sammen med, at det er netop raten, hvormed individer overføres til kompartment E, som bliver ændret. Interessant nok ses ingen afvigelser af kompartment I_s. Vi mener dette skyldes, at overførselsraten α fra I_s til I_q er så hurtig, at individerne overføres til I_q inden det kan nå at påvirkes af ændringer i β. Dermed er $Is0$-værdien den højeste værdi for I_s gennem hele forløbet, hvilket også ses af figur 4.4(d). Derudover ses der også relativt små udsving af kompartment R. Dette betyder, at selvom de andre kompartments' toppunkter påvirkes, vil ændringen i antallet af individer i R ikke påvirkes i lige så høj grad. Dette kunne bekræfte, at epidemien vil forløbe hhv. langsommere og hurtigere ved ned- og opjustering af β, hvilket også ses af figur 4.4. Dog vil antallet af individer, der gennemgår et sygdomsforløb ikke ændres markant.

En ændring i p værdi når $p = 0{,}1$ giver forholdsvis lave procentvise ændringer i I_m i forhold til I_q, hvilket ses af figur 4.9. Dette giver mening da vores I_s kompartment kun får

10% af eksponerede individer. Derfor har en 10% ændring i p større numerisk indflydelse på antal alvorligt syge.

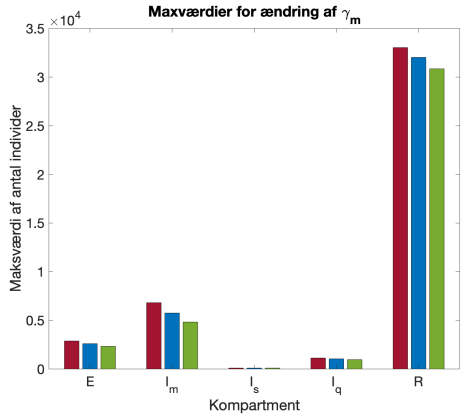


(a) Ændringer i maksværdier af hver kompartment for $p = 0{,}1 \pm 10\%$. Af de blå søjler ses udgangspunktet med $p = 0{,}1$, af de røde søjler ses ændringer ved $p - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $p + 10\%$.

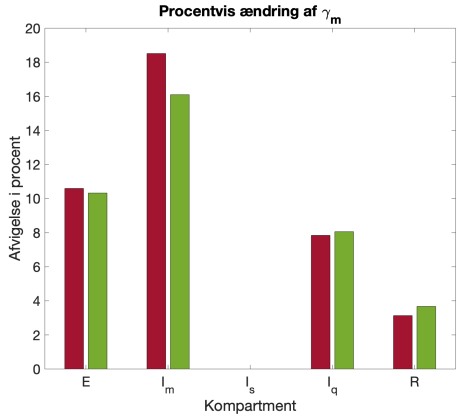


(b) Procentvis afvigelse i maksværdier fra udgangspunkt for $p = 0{,}1 \pm 10\%$. Af de røde søjler ses ændringer ved $p - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $p + 10\%$.

Figur 4.9: Toppunkt af kompartments. Parameter p med ændring $\pm 10\%$.



(a) Ændringer i maksværdier af hver kompartment for $\gamma_m = 0{,}07 \pm 10\%$. Af de blå søjler ses udgangspunktet med $\gamma_m = 0{,}07$, af de røde søjler ses ændringer ved $\gamma_m - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $\gamma_m + 10\%$.



(b) Procentvis afvigelse i maksværdier fra udgangspunkt for $\gamma_m = 0{,}07 \pm 10\%$. Af de røde søjler ses ændringer ved $\gamma_m - 10\%$ og af de grønne søjler ses ændringer ved $\gamma_m + 10\%$.

Figur 4.10: Toppunkt af kompartments. Parameter γ_m med ændring $\pm 10\%$.

Af figur 4.10 ses det største udsving i mildt syge af alle kompartments, hvilket er logisk siden vi ændrer på hastigheden, hvorved mildt syge bliver raske. Dette giver også en betydelig ændring i, hvor mange, der eksponeres i alt, da tiden hvori de mildt syge er smitsomme ændres.

4.2.4 Ændring af startværdier med +10% og betydning for kompartments

Udover parameterværdierne har startværdierne også betydning for, hvordan modeloutputtet udformer sig. En epidemi opstår ved, at mindst én inficeret person omgås modtagelige individer i en befolkning. Vi har opstillet vores model efter denne forudsætning. Det er altså et kriterie for modeloutputtet, at vi til tiden $t = 0$ har mindst én inficeret og derfor mindst ét individ i kompartment I_m eller I_s. Vores simuleringer er, som nævnt, foretaget med $I_{m0} = 0$, men $I_{s0} = 100$ eller $I_{s0} = 1$.

Analyse af startværdier

Startbetingelse	S_0	E_0	I_{m0}	I_{s0}	I_{q0}	R_0
Udgangspunkt	35.488	100	100	100	0	0
+10%	35.488	110	110	110	0	0

Tabel 4.2: Oversigt over startværdier samt ændringer i disse brugt i vores sensitivitetsanalyse af vores startværdier.

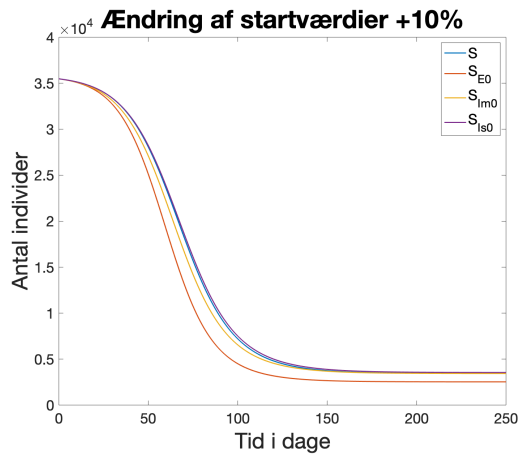
For at få en forståelse for, hvordan startværdierne har indflydelse på epidemi-forløbet, har vi foretaget nogle simuleringer, hvori vi har ændret disse startværdier. Vi foretager kun simuleringer, hvor vi ændrer på startparametrene E_0, I_{m0} og I_{s0}. Dette har vi valgt, da vi mener at ændringer i resten af startværdierne er irrelevante.

S_0-værdien betegner blot befolknings-/teststørrelsen, og vil altså kun have betydning for hvor mange individer, der i alt vil komme gennem forløbet, og ikke have betydelig indflydelse på de enkelte kompartments.

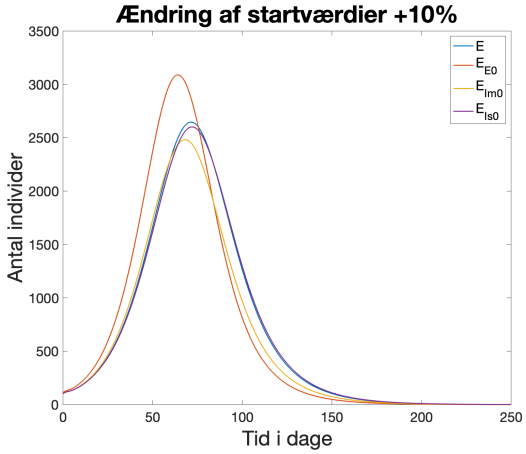
I_{q0} mener vi heller ikke er relevant at ændre på, da individer i dette kompartment allerede er udtaget af systemet, da de er i karantæne, og derfor heller ikke vil have indflydelse på epidemi-forløbet. Desuden er det urealistisk, at man vil placere individer i karantæne ved første dag af en epidemi. Da vi antager, at der ingen immunitet er inden epidemiudbruddet, er startparameteren R_0 heller ikke en relevant værdi at skrue på.

Vi har som udgangspunkt sat vores startværdier som set af tabel 4.2 og ændret på dem enkeltvis med +10%. Dernæst har vi plottet hvert kompartment med ændring af hver startværdi, som ses i figur 4.11. Af denne figur ses det, at startværdi E_0 har indflydelse på, hvor hurtigt epidemien forløber. Dette kan ses, da både S- og R-kurverne, hvorved vi har foretaget en opjustering af E_0, forekommer stejlere, hvormens de resterende kurver har et højere toppunkt, som også indfinder sig tidligere end udgangspunktet. Dette hænger sammen med, at individer i kompartment E allerede har været eksponeret for virussen, er blevet smittede men bliver dog først syge 5 dage efter. De kommer altså hurtigere gennem forløbet end, hvis de var startet i kompartment S.

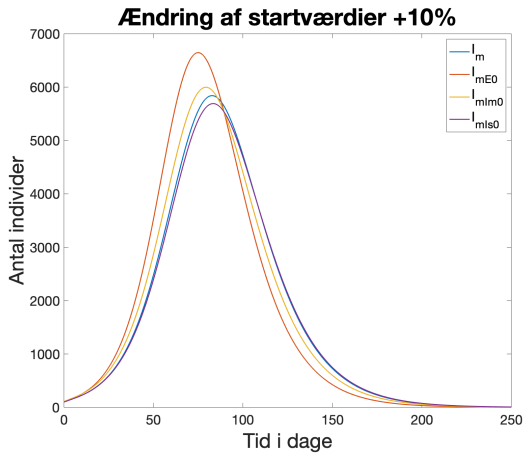
Det samme gælder for opjustering af I_{m0}, hvorimod opjustering af I_{s0} forsinker epidemien en smule. Alt dette bakker op om vores hypotese om, at skyggebærere (I_m) har indflydelse på epidemi-forløbet og at de endda får epidemien til at forløbe hurtigere.



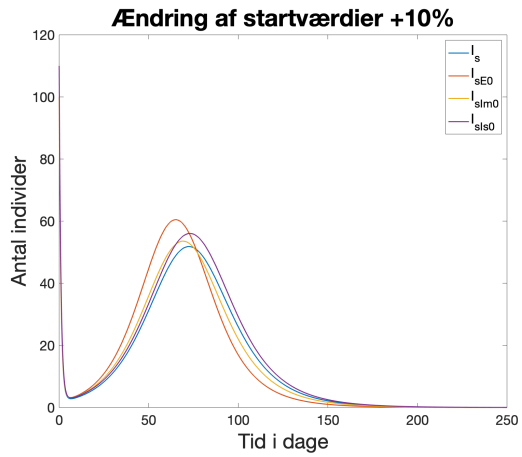
(a) Kompartment S



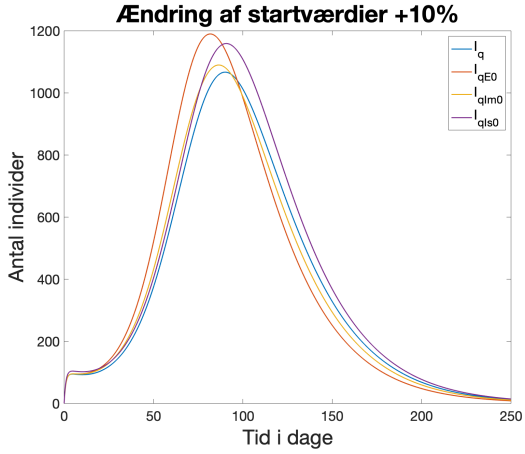
(b) Kompartment E



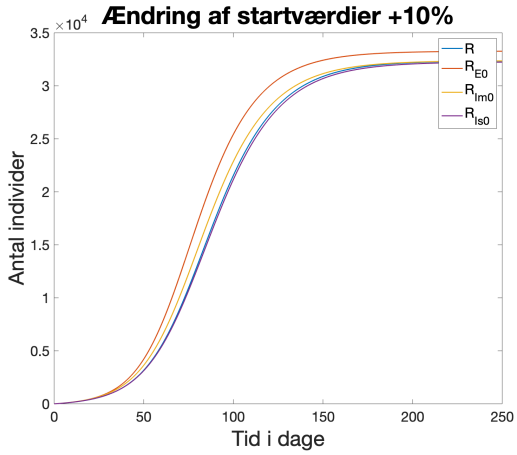
(c) Kompartment I_m



(d) Kompartment I_s



(e) Kompartment I_q



(f) Kompartment R

Figur 4.11: Hvert kompartment med ændring af startværdierne E_0, I_{m0} og I_{s0} +10% over tidsperiode på 250 dage. Fuld størrelse af hvert kompartment ses i appendix af figur 8.39 til 8.44

.

4.2.5 Analyse af parameter p

Vi vil foretage en analyse af parameter p for at undersøge nærmere, hvordan p-parameteren påvirker modeloutputtet.

Vi undersøger, hvordan fordelingen af syge er på de tre I-kompartments vi har. Dette har vi gjort på nogle forskellige måder. Først har vi udregnet, hvor mange der total set har været syge med hhv. milde og stærke symptomer. Dette har vi gjort ved at tage integralet under hver af sygdomskurverne, hvormed man får antal individer · tid. Dette ganges med deres udgående rate, som har enheden $\frac{1}{tid}$. Tiden er opgjort i dage. Dette giver et tal for hvor mange individer der har været i hhv. I_m, I_s og I_q i løbet af hele simuleringen. Altså det totale antal syge i hvert kompartment.

Hvis man har alvorlige symptomer så kommer man både igennem I_s og I_q, altså skal man kun bruge én af dem. Den samlede mængde individer i I_q over hele simuleringen er altså det samme som i I_s.

$$\begin{aligned}
\text{Antal mildt syge total} &= \int I_m \, dt \cdot \gamma_m \\
\text{Antal alvorligt syge i karantæne total} &= \int I_s \, dt \cdot \alpha \\
&= \int I_q \, dt \cdot \gamma_q
\end{aligned}$$

Herved kan vi udregne, hvor stor en procentdel af de, der har været syge, der har haft milde symptomer, i forhold til alvorlige. Dette gøres ved at dele hhv. antal mildt og alvorligt syge med det samlede antal syge. Herved fås den totale fordeling af mildt og alvorligt syge.

$$\text{Andel mildt syge total} = \frac{\int I_m \, dt \cdot \gamma_m}{\int I_m \, dt \cdot \gamma_m + \int I_s \, dt \cdot \alpha}$$
$$\text{Andel alvorligt syge i karantæne total} = \frac{\int I_s \, dt \cdot \alpha}{\int I_m \, dt \cdot \gamma_m + \int I_s \, dt \cdot \alpha}$$

For I_m fås en værdi på 0,89997 og for I_s (og dermed også I_q) fås 0,0100027. Dette er altså meget tæt på 0,9, som er det, vi har sat $1 - p$ til og tæt på 0,1, som vi har sat p til. Forskellen er numerisk 'fejl', da *trapz*-funktionen kun er et estimat på det rigtige integrale. Jo mere finmasket t-vektoren er, des mere nøjagtig et resultat får man.

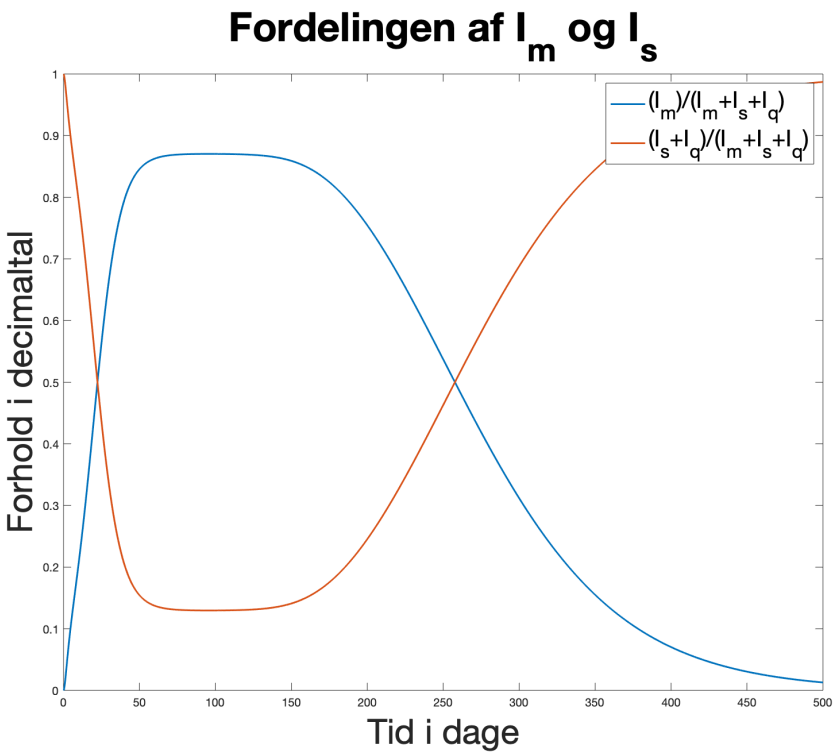
Vil man derimod undersøge fordelingen af mildt og alvorligt syge som funktion af tid, er der til hver tid individer i kompartment I_m, I_s og I_q. Derfor tager man summen af disse som det totale mængde syge pr. tidspunkt.

$$\text{Andel mildt syge over tid} = \frac{I_m}{(I_m + I_s + I_q)}$$
$$\text{Andel alvorligt syge i karantæne over tid} = \frac{(I_s + I_q)}{(I_m + I_s + I_q)}$$

Dette er plottet som funktion af tid, hvorved vi får en kurve som på figur 4.12, hvor $p =$ 0,1. Altså er fordelingen 90% mildt syge og 10% alvorligt syge. Interessant nok er fordelingen ikke konstant. Dette betyder, at i løbet af epidemien er der ikke et konstant forhold imellem hvor mange, der har stærke og milde symptomer, men at dette ændrer sig med tiden. I starten af simuleringen fra $t = 0$ til $t \approx 50$ vil der forekomme et skift i andelen af alvorligt syge, da vores startparameter I_{s0} er 1 og I_{m0} er 0. Efter 250 dage vil der igen forekomme et skift i fordelingen, men her er epidemien så godt som overstået, og antallet af syge er derfor minimalt.

Overordnet set kan vi sige, at vores parameter p styrer forholdet mellem antallet af syge med milde og stærke symptomer. Dette bekræfter altså vores antagelse. Dog kan vi se, at igennem simuleringen er der ikke altid er 90% med milde symptomer og 10% med svære symptomer. Dette mener vi skyldes, at man er syg længere tid i I_q end i I_m, hvorved der opbygges en større mængde op i I_q kompartmentet. Efter de 500 dage, hvor epidemien må

siges at være overstået, er den overordnede fordeling dog lig den fordeling vi bestemte til $t = 0$.



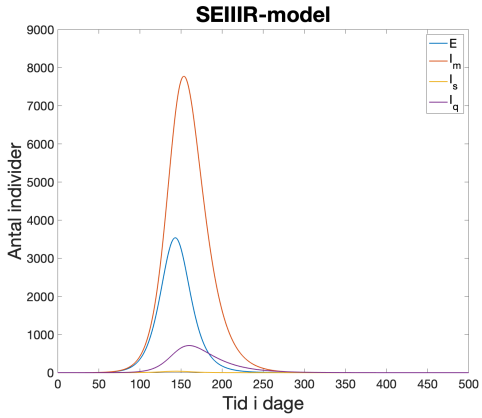
Figur 4.12: Forholdet mellem mildt syge I_m og alvorligt syge I_s, I_q over 500 dage, ved $p = 0{,}1$.

4.3 Dødelighed og epidemiens varighed

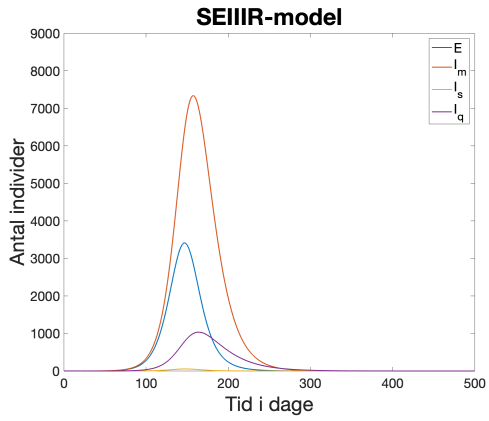
Vi er interesserede i at forstå, hvilken betydning skyggebærere har for forløbet af epidemien. Derfor vil vi udføre en række simuleringer med vores SEIIIR-model samt nogle udregninger heraf. Ved disse simuleringer vil vi kun foretage ændringer i værdien af p-parameteren. Alle andre parametre samt startværdier forholdes på samme værdi under samtlige simuleringer, disse ses af tabel 3.2 og 3.4.

4.3.1 Dødelighed ved ændring af p-værdi

En antagelse vi har om vores model er, at individer i kompartment I_m ikke dør. Dette mener vi er en rimelig antagelse, da vi har en forudsætning om, at der hos individer i dette kompartment ikke opstår symptomer, eller så milde symptomer, at de ikke dør af disse.



(a) Epidemi-forløb for E og I ved $p = 0.055$



(b) Epidemi-forløb for E og I ved $p = 0.082$

Figur 4.13: Forløb over 500 dage ved forskellige p-værdier.

Af figur 3.2(b) udregnede vi p til at være 0,055 og 0,082. Epidemiforløbene med kompartments E og I for begge disse p-værdier ses af figur 4.13. Umiddelbart ses der ikke de store udsving i kurvene for smittede, men vi vil udregne dødeligheden for bedre sammenligning. Dette vil vi gøre ved at tage det samlede antal døde på Island over det samlede antal alvorligt syge set af figur 3.2(a). Herved finder vi dødeligheden af kompartment I_q, som vi kalder D_{Iq},

$$D_{Iq} = \frac{\text{Antal døde}}{\text{Antal alvorligt syge i karantæne}} \cdot 100\% = \frac{R_{\text{døde}}}{I_q} \cdot 100\% = \frac{10}{118} \cdot 100\% = 8{,}5\%$$

På Island er der altså en dødelighed for alvorligt syge på 8,5%. Ved at gange dødeligheden for I_q med p-værdien er det muligt at estimere den teoretiske dødsrate for samtlige smittede, kaldet D_I. Dette har vi gjort for forskellige p-værdier, hvilket ses af tabel 4.3.

$$D_I = \text{Dødelighed for } I_q \cdot \text{Andelen af alvorligt syge} = D_{Iq} \cdot p$$

Den faktiske dødsrate, D_I^*, udregnes ved at finde antallet af døde fra kompartment I_q, altså $D_I = 8{,}5\%$. Dette antal deles med det samlede antal i kompartment R og ganges med 100.

$$D_I^* = \frac{I_q \cdot 8{,}5\%}{R} \cdot 100\%$$

Differencen mellem den teoretiske og faktiske dødsrate skyldes, at vi ved den faktiske regner med heltal og derved runder op/ned. Når p-værdien stiger, falder antallet af syge og vi regner derfor med nogle forholdsvis små tal, hvilket giver større udsving i differencen.

Som reference har vi udregnet den konkrete dødelighed på Island, hvor 10 er døde ud af det samlet antal smittede på 1.801. På Island har COVID-19 altså en dødelighed på $\frac{10}{1.801} \cdot 100 = 0{,}56\%$. Dette svarer til en p-værdi på 0,066.

p-værdi	Syge i alt	alvorligt syge	Døde	Teoretisk dødsrate D_I	Faktisk dødsrate D_I^*
0	34.030	1 (I_{s0})	0	0%	0%
0,055	33.724	1.856	158	0,47%	0,47%
0,082	33.549	2.752	234	0,70%	0,70%
0,5	25.608	12.847	1.092	4,25%	4,26%
0,7	115	97	8	5,95%	6,96%
1	1	1 (I_{s0})	0	8,5%	0%

Tabel 4.3: Antal døde ved dødsrate af I_s på 8,5%. Startinput for I_{s0} var 1.

Når p opjusteres vil en større andel fra kompartment E ryge i kompartment I_s og hermed I_q, hvorved der vil forekomme en større andel alvorligt syge i karantæne. Dødsraten for kompartment I_q holdtes konstant, hvorved andelen af døde fra kompartment I_q altså ikke ændres, det er blot antallet af døde som ændres. Antallet af døde vil derfor stige med opjusteringen af p-værdien. Dog vil det samlet antal syge falde ved opjusteringen af p, da vi antager at alvorligt syge vil sættes i karantæne og derfor ikke være lige så infektiøse som de mildt syge.

Altså stiger dødsraten D_I, når p opjusteres og omvendt.

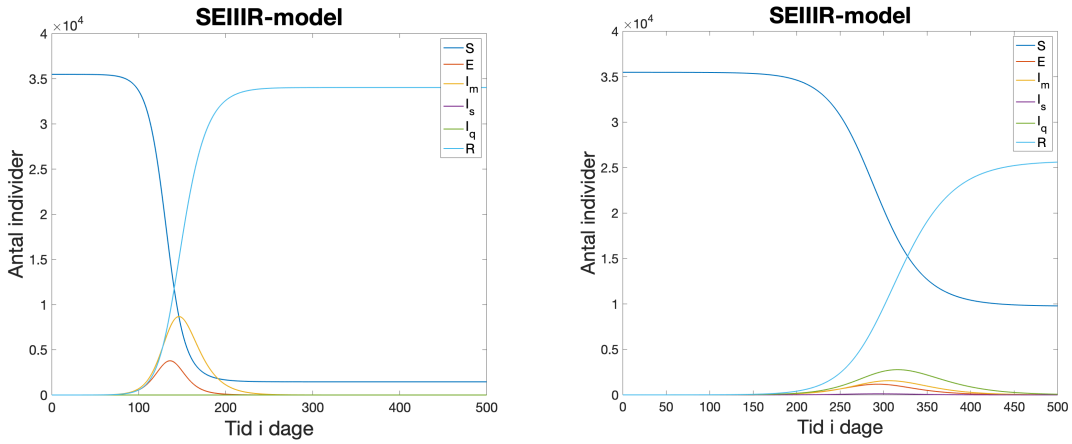
4.3.2 Epidemiens omfang og varighed ved ændring af p-værdi

Ved plotte epidemi-forløbet, hvor vi ændrer på p-værdien og holder de resterende parameterværdier konstante, kan vi undersøge, hvordan p-parameteren påvirker varigheden af epidemien.

Af figur 4.14 har vi demonstreret to epidemi-forløb, hvor vi har skruet markant op for p-værdien på (b). Dette har vi gjort for tydeligt at demonstrere, hvordan varigheden af epidemien forlænges ved opjustering af p. Når vi skruer op for p, ender flere fra kompartment E i I_s og derved I_q. Herved fjerner vi altså individer fra systemet, når vi hæver værdien for p, eftersom kompartment I_q ikke indgår i udtrykket for E.

Når p hæves bliver værdien $1-p$ naturligvis lavere, hvorved antallet i kompartment I_m også mindskes. I sensitivitetsanalysen sås det, at størrelsen af kompartment I_m er afgørende for mange der smittes i alt under epidemien. Det betyder nemlig, at andelen af individer, der kan smitte er lavere, hvormed færre smittes pr. dag. Dette kan også være forklaringen på at samtlige af kuverne på figur 4.14(b) er fladere end (a). Samtidig ses det af tabel 4.3, at antallet af syge i alt falder, des højere p-værdi.

Altså, når p-værdien hæves, vil færre gennemgå et sygdomsforløb, men epidemien vil forløbe over en længere tidsperiode.



(a) Epidemi-forløb ved $p = 0$. *(b) Epidemi-forløb ved $p = 0.5$.*

Figur 4.14: Forløb over 500 dage ved forskellige p-værdier.

4.3.3 Varighed af en epidemi og dets konsekvenser

I en epidemi, når nok folk bliver immune vil smittetrykket begynde at falde. Dette kan på modellen ses på R og I_q, hvor individet ikke længere kan blive inficeret eller inficere andre. Når R er tilpas stor begynder antal syge at falde, da der ikke er nok individer, som er modtagelige for sygdommen. Siden alle individer kommer ud af sygdomsforløbet ved en vis rate, giver det mening, at jo hurtigere sygdommen spreder sig, desto hurtigere vil epidemien finde sin slutning. Dog kan det blive farligt, hvis smittetrykket er for højt, da sygehuse kan overskride deres kapacitet og dermed ikke kan behandle alle inficerede hvorved dødeligheden stiger.

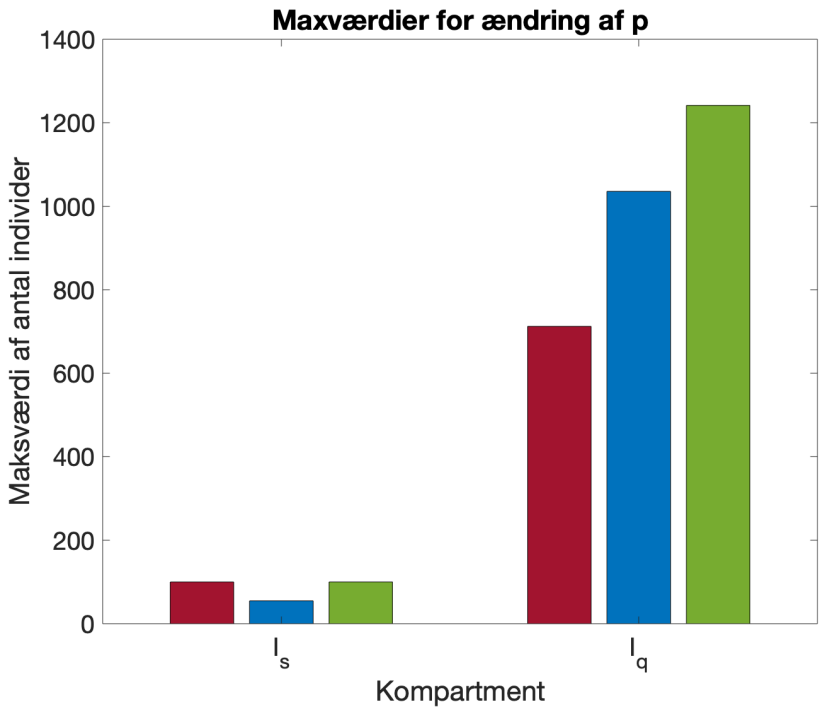
Samfundet sætter smittetrykket ned via tiltag som karantæne, hvilket ses i vores I_q kompartment. Altså vil man helst opnå en kurve, der ikke går over kapaciteten, hvilket desvær-

re for samfundet betyder at epidemien vil vare længere.

Vi kigger på figur 4.9 for at se, hvordan en ændring på forholdet mellem skyggebærere og alvorligt syge har effekt på toppunktet af individer i karantæne. Karantæne er det relevante kompartment her, da det fortæller os hvor mange har brug for pleje. Vi ser at der sker en ændring i toppunktet af karantæne kompartmentet på ca. 9%, ved en ændring af p på 10%.

Vi har set, at smittetrykket stiger jo flere procentvise mildt syge, der er under en epidemi, men på samme tid betyder det selvfølgelig, at procentvis færre har brug for hospitalisering. Dette er årsagen til, at karantæne toppunktet bliver højere jo større p er.

Vi opstiller en figur med relevante p-værdier, og kigger på, hvor mange individer, der kommer i karantæne kompartmentet på en gang.



Figur 4.15: $p = 0{,}055$ ses af de røde bar, $p = 0{,}082$ ses af de blå og $p = 0{,}1$ ses af de grønne.

Vi kan se på figur 4.15, at som p stiger, stiger toppunktet for folk i karantæne. Dette viser os, at selvom smittetrykket falder ved stigning af p, stiger karantæne-toppunktet grundet den større procentvise tildeling af slemt syge.

Diskussion

I dette kapitel vil vi ved at tage udgangspunkt i vores analyse forsøge at diskutere os frem til skyggebæreres effekt på COVID-19's spredning. Vores hypoteser vil blive taget op og diskuteret. Diskussionen er bygget op således, at vi først vil tolke på og vurdere de figurer og værdier vi er kommet frem til i vores analyse. Dernæst vil vi validitetsvurdere vores SEIIIR-model og diskutere mangler og forbedringer, der kunne foretages ved modellen. Her vil modelleringsprocessen blive diskuteret med henblik på, hvilke valg, der er truffet omkring parameterestimering, samt hvilke alternativer, der findes hertil. Til sidst vil vi diskutere skyggebæreres betydning for epidemiens varighed samt dødelighed.

5.1 Tolkning og vurdering af SEIIIR-modellens resultater

5.1.1 Resultater fra sensitivitetsanalysen

Som vi så af vores sensitivitetsanalyse er visse parametre mere sensitive end andre. De parametre, der ikke gav betydelige ændringer har vi valgt ikke at fokusere på i dette projekt. Parameter β giver relativt store ændringer af samtlige kompartments. Dette er vigtigt at have in mente, når man simulerer en epidemi og betyder, at forskellige R_0- og R_t værdier bør analyseres.

I denne rapport udførtes en sensitivitetsanalyse, der undersøgte parametrenes isolerede sensitivitet. Hermed undersøgtes samspillet mellem ændringer i flere parametre på én gang ikke. Der findes programmer, der kan undersøge alle kombinatoriske ændringer i parametrene, hvilket kan give et mere nøjagtigt udbytte af sensitivitetsanalysen, samt en dybere forståelse for hele modellen og samspillet heri. Dog gør dette analysen langt mere tidskrævende at udføre. Derfor har vi valgt blot at kigge på de enkelte ændringers betydning for modeloutputtet.

5.1.2 Betydning af skyggebærere for modeloutputtet

Hvis der i vores SEIIIR-model ikke var skyggebærere, vil det betyde, at alle dem, der bliver smittet, kun får stærke symptomer. Dermed vil alle smittede gå i karantæne med det

samme, og har lav til ingen risiko for at smitte andre. Epidemien ville være betydelig kortere, da de syge vil udtages af systemet, dog vil er stadig være nogle smittede, da det er muligt at smitte dagen inden individet kommer i karantæne. Dette scenarie vil dog nok ikke være realistisk, da der højst sandsynligt vil være individer med stærke symptomer, som ikke er bevidste om at være smittede med COVID-19, og dermed stadig kan smitte andre. Desuden har der været forekomster af læger og sygeplejesker, som er blevet inficerede med COVID-19, måske fra de patienter de behandler, og dermed har kunnet videreføre smitten. Et ekstra I-kompartment for alvorligt syge, der ikke går i karantæne, samt en ændring i værdien for α kunne være en mulig forbedring af vores model. For at inddæmme og endda fjerne en epidemi kan en strategi være, at der testes meget, hvorved de syge opfanges og dermed isoleres, så de ikke kan videreføre smitten.

Vi så af SARS-udbruddet i 2003, at mange flere blev alvorligt syge end mildt syge. Det var derfor meget nemmere at inddæmme sygdommen, når man kunne opfange, hvem der var syg baseret på deres klare symptomer. Sygdommen blev holdt tilbage ved samme metoder som ses ved COVID-19, men med meget større virkning. SARS inficerede kun 8000 mennesker, men dræbte 772 af dem, hvor COVID-19 nu (25-05-2020) har 5.206.614 bekræftede smittetilfælde, og vi formoder, at tallet er meget højere pga. potentielle skyggebærere.

5.1.3 Skyggebæreres betydning for dødelighed og varighed af pandemien

Hvis vi antager at tests er udført som tilfældige stikprøver i en population, kan andelen af smittede af stikprøverne overføres til den givne population. Derfor udregner vi andelen af smittede ud af det samlede antal tests udført.

På Island var der d. 10. maj 2020 udført 54.213 test hvoraf i alt 1.801 er bekræftet at være smittede. Altså burde $\frac{1.801}{54.213} \cdot 100 = 3{,}3\%$ af den islandske befolkning have været smittede under de givne forhold, hvis testene var udført som stikprøver. Heraf vil 91,8 til 94,5% af disse være skyggebærere ud fra vores beregninger.

Udregnes dødeligheden, hvis man antager, at kun indlagte udgør det samlede antal syge, er den som vist af tabel 4.3 på 8,5%. Hvis vi derimod tager udgangspunkt i Island, hvor blot 6,6% bliver alvorligt syge, er dødsraten for den totale mængde syge 0,56%. Herved er dødsraten, hvis samtlige syge individer blev alvorligt syge, 15 gange højere end, hvis

skyggebærere medregnes. Dette er altså en markant højere dødelighed.

Dødelighed og kapacitet hænger tæt sammen. Hvis sygdommen forløber for hurtigt og der kommer mange syge på samme tid, kan sundhedsvæsnet ikke følge med, og ikke alle kan modtage den korrekte behandling. Derfor følger et højt smittetryk, for det meste med en stigning i dødelighed, bl.a. fordi de ikke kan få den optimale behandling, samt at der kommer et højere antal smittede.

Samfundet ser helst den lavest mulige dødelighed, dette ville en opfangelse af skyggebærere hjælpe med. Flere stikprøver og tests ville være til gavn for dette, da man ville opdage flere tilfælde sådan, at folk i kompartment I_m også kommer i karantæne.

Et studie viser, at "viral shedding", altså at man er smittefarlig, er 20 dage (variationsbredde 8-37) hos overlevende patienter, mens i de alvorlige tilfælde varede denne smittefare indtil patienten døde [Zhou et al., 2020a]. Dermed kunne man argumentere for at γ_m burde været sat til $\frac{1}{20\,\text{dage}} = 0{,}05\frac{1}{\text{dage}}$. Derfor burde samtlige syge isoleres i minimum 20 dage for at sikre, at smitten begrænses.

Som vi har set tidligere i afsnit 4.3.3, har parameteren p en stor indflydelse på toppunktet af alvorligt syge individer. Toppunktet af kompartment I_q er essentielt at vide, da det kun er det kompartment, der modtager hjælp fra sundhedsvæsnet. Stigningen i I_q ved opjustering af p giver god mening i forhold til vores model. Selvom smittetrykket falder stiger andelen af alvorligt syge.

5.1.4 Betydning for modeloutputtet, hvis man kan smitte under inkubationstid

Hvis man kan smitte i inkubationstiden, altså inden man udviser symptomer, kan det betyde, at der vil komme væsentlig flere syge hurtigere end antaget. I modellen vil det betyde, at kompartment E kan smitte kompartment S, hvorved forløbet vil kunne beskrives med klassisk SIR-model. I en SIR-model, tages der ikke højde for inkubationstiden, hvilket gør, at hvis der kommer kontakt mellem en modtagelig S og infektiøs I, bliver den modtagelige S inficeret med virus, og rykker over i kompartment I. Flere studier peger dog på, at det ikke er muligt at smitte i inkubationstiden, eller at det kun er muligt at smitte under slutningen af inkubationsperioden. Vi har valgt at antage, at man først er infektiøs efter en inkuberingsperiode, hvilket også afspejles i teorien og i vores SEIIIR-model. Dette

mener vi er en forsvarlig antagelse, da det endnu ikke er bekræftet i litteraturen.

5.2 Validitetsvurdering af SEIIIR-modellen

I vores SEIIIR-model antager vi, at befolkningen er homogen blandet, altså at alle har den samme sandsynlighed for at møde alle. Smittetrykket er det samme for alle aldre, hvilket vil sige, at alle har den samme sandsynlighed, ligegyldig alder, for at blive smittet med COVID-19. Dette er dog ikke muligt i virkeligheden, da COVID-19 mest rammer ældre og dem med nedsat immunforsvar. En befolkning er typisk heterogen blandet, hvor en persons kontakter ikke er tilfældigt fordelt og hermed begrænset. Ved en homogen blandet population i en model, vil man få et højt estimat på spredningen, da man har mange kontakter, modsat en heterogen blandet befolkning. [Del Valle et al., 2013].

Udover dette, spiller R-værdien også en rolle i modellen. Igennem en epidemi, er R-værdien i virkeligheden ikke konstant, men ændrer sig, da der bliver lavet tiltag udefra, såsom øget hygiejne og isolation, som gør at den vil falde, hvis disse indgreb har en effekt. I vores model, ændrer denne R-værdi sig ikke, men er konstant gennem hele epidemien. Hvis R-værdien er høj, vil hele forløbet ske hurtigere, da der kommer flere smittede, og modsat, hvis R-værdien er lav, vil det hele forløbe sig langsommere, da der er færre smittede. Det at R-værdien gennem hele epidemien i vores model holdes konstant gør, at de resultater, der kommer af modeloutputtet ikke vil afspejle virkeligheden. Det kan afspejle selve epidemiens varighed i starten, og se hvilken effekt indgrebene har på denne varighed af epidemien. For at kunne mere præcist afspejle epidemien, skulle R-værdien være dynamisk og ændre sig hele tiden.

R-værdien afspejler som sagt, hvor mange smittetilfælde ét smittetilfælde generer. Det at der er et højt antal skyggebærere, som ikke opfanges eller konstateres syge gør, at R-værdien vil være højere, da de går under radaren og ikke bliver testede. Dette betyder for R-værdien, at den vil være meget højere jo flere skyggebærer der er. Her i midten af maj 2020, er det muligt for alle danskere at blive testet for COVID-19, hvilket betyder, at der muligvis er et højere antal smittede end angivet, da skyggebærere nu også kan blive opfanget og isoleret.

5.2.1 Vurdering af vores parameter- og startværdier

Da vi påbegyndte udviklingen af vores model samt parameter- og startværdier tilbage i februar, var der ikke ligeså meget viden om virussen og epidemien, som man har i dag. Dette betyder, at vores simuleringer er lavet ud fra nogle parameter- og startværdier, som muligvis ser anderledes ud i dag. Som nævnt er bl.a. inkubationstiden blevet diskuteret og undersøgt meget siden da. Derudover er R_0- og R_t-værdier også blevet diskuteret og endda ændret. Det samme gælder perioden, hvori man er infektiøs, hvilket der stadig er tvivl om.

Da denne pandemien stadig er ny og langt fra slut, er viden herom begrænset. Der bliver hver dag publiceret nye studier, hvori nye konklusioner om virussen og sygdommen optræder. Der er derfor mange udfordringer, når man skal forsøge at modellere og forudsige pandemiens omfang. Vi mener, at vores model kan give et bedre billede af pandemien, end en normal SEIR-model. Dog er der stadig en del forhold, som vores model ikke tager højde for, hvor man med en udbygning af modellen kunne belyse disse problematikker nærmere.

Det ville være interessant at lave en model, der tager højde for de tiltag man indfører i løbet af pandemien. Bl.a. en model, hvor R_t kan justeres med tiden, så man får et mere præcist smittebillede og se om tiltag ude fra har en betydning for fordelingen af syge. Alternativt kunne man simulere pandemien i dele, hvor man ved nye tiltag justerer parameterværdier og de forskellige kompartments. Hermed ville man også kunne simulere, hvordan en pandemi kunne forløbe sig ved forskellige tiltag og muligvis afgøre, hvilke tiltag der er mest effektive.

5.2.2 Forsvar af SEIIIR frem for SIR og SEIR

Vi har i denne rapport valgt at udvide den klassiske SEIR-model hvor vi har tilføjet flere kompartments i I, infected med milde symptomer, infected med stærke symptomer, som så går over i infected i karantæne. I den klassiske SEIR-model er alle de infektiøs i ét kompartment, hvor der ikke differentieres i graden af symptomer. Den klassiske SEIR-modellen vil ikke kunne give et estimat på antallet af syge uden symptomer, da alle de infektiøse er i det samme kompartment, både asymptomatiske og symptomatiske.

Dette kan ses i vores sammenligning af SEIR og SEIIIR i analysen af figur 4.1. Her ses det at de to plots er ens. Udover dette, differentieres der ikke i de infektiøse i SEIR-modellen, hvor der i SEIIIR-modellen differentieres. I vores SEIIIR-model, vil sygdomsudviklingen være anderledes, da vi har en p-værdi, der fortæller noget om fordelingen af syge, hvor i SEIR er der ikke denne fordeling af syge. Summen af de forskellige I-kompartments, i SEIIIR, er den samme som I-kompartmentet i SEIR, hvilket bekræfter at epidemien kan beskrives ved en klassisk SEIR, men kan ikke give et billede af skyggebæreres indflydelse på epidemien, hvilket er formålet med vores projekt.

Hvis der i vores SEIIIR-model, kun var alvorligt syge, altså I_s, og i den klassiske SEIR-model, også kun er alvorligt syge, skulle sammenlignes, vil der kunne ses en forskel. De syge i SEIR, vil kun udvise stærke symptomer, og dermed vil dødeligheden også være højere, da der vil være færre syge, da de mildt syge ikke tælles med her, samt de at de ikke kommer i karantæne. De syge i SEIIIR vil indgå i I_s, men der vil være 90% flere sygdomstilfælde, da $p = 0{,}1$, hvilket vil sige at dødeligheden vil være lavere, da der er 90% flere syge i SEIIIR end i SEIR. Det er dog svært at lave en direkte sammenligning, da der i vores SEIIIR-model er et karantæne kompartment, I_q, som der ikke er i SEIR. Udover dette er det også svært at sammenligne, for hvis vi sætter p-værdien til at være lig 1, vil epidemien ifølge SEIIIR-modellen dø meget hurtigt ud, da alle syge, kommer i karantæne og derefter ikke kan smitte mere.

5.2.3 Forsvar af SEIIIR frem for SEIIIRS

Hvis ikke der indtræffer immunitet efter endt sygdomsforløb, vil de personer i kompartment R blive susceptible igen. Dette tager vores model ikke højde for, da de inficerede enten overlever og er immune eller dør. Hvis der ikke indtræder en immunitet efter endt sygdomsforløb, vil vi ikke kunne bruge vores SEIIIR-model over en længere periode, men en SEIIIRS-model vil måske kunne bruges. Denne model er den samme som den klassiske SEIR, bortset fra at efter endt sygdomsforløb, indtræffer immunitet, men denne immunitet vil aftage efter noget tid, hvorved man bliver modtagelig, S, og har muligheden for at blive smittet igen [IDM, 2020].

Vores R kompartment er sidste stop for alle individer i vores model, de kan hverken inficere eller blive inficeret når først de har været det en gang. I mange tilfælde af RNA-virusser

ser man, at virussen indenfor omkring et år har muteret sig så meget, at personer stopper med at være immune, som f.eks. ved influenza. Det ses også, at immuniteten kan aftage og til sidst ophøre efter en periode pga. manglende antistofproduktion. Derfor kan man risikere at epidemien starter op igen, en såkaldt anden 'bølge'. For at forhindre dette bliver man, som med influenza, nødt til at vaccinere løbende som den muterer sig. Man ville modellere dette ved at få R kompartmentet til at overføres tilbage til S med en rate på ca. et år, altså 0,0027 $\frac{1}{\text{dage}}$. Lige nu er der ingen vaccine for COVID-19, hvilket betyder at for at blive immun bliver dette nødt til at ske naturligt. Vi forventer at SARS-CoV-2 højst sandsynlig kommer til at mutere og udueliggøre forhenværende immunitet, men med det fænomen virussen har skabt, regner vi også med at en adaptiv vaccine vil godkendes inden en ny pandemi vil få ben til jorden. Vi ser det altså som mere rigtigt at bruge SEIIIR, da vi regner med en adaptiv vaccine indenfor et år, og at COVID-19 vil have mere af en influenza lignende tilstedeværelse.

Der er altså et godt argument for brugen af SEIIIRS frem for SEIIIR, hvis der ikke optræder immunitet. Dog har vi valgt at bruge SEIIIR, da tidsskalaen for SEIIIRS er langt højere end den vi arbejder med, samt at vi har en antagelse om immunitet indtræder efter endt sygdomsforløb. Desuden har vi ikke et realistisk estimat, for hvor lang tid der vil gå før COVID-19 har muteret sig nok til at gensmitte. Vi prøver altså at simulere en epidemi, og ikke at forudsige en anden bølge af virussen.

5.2.4 Udbyggelse af vores SEIIIR-model

Når en syg er i karantæne kan personen som nævnt ikke smitte andre, altså man fjerner folk fra at kunne smitte S. Samtidig bestemmer p-værdien, hvor mange af de syge får alvorlige symptomer, ergo hvor mange der skal i karantæne og derefter ikke kan smitte mere. Den rate den syge fra I_s går over i I_q, beskrives ved α. I vores model, mener vi der går omkring 1 dag, fra man har udviklet symptomer til man kommer i karantæne. I virkeligheden burde der gå længere tid, så α vil være lavere end 1 $\frac{1}{\text{dag}}$, da det kan tage mere end 1 dag at få svar på en eventuel test, samt at komme i karantæne. Dette vil betyde ifølge modellen, at der vil komme flere smittede ved en lavere α-værdi, altså flere dage, end den nuværende α, fordi de alvorligt syge har mulighed for at smitte inden de kommer i karantæne. I følge modellen, vil dem der får slemme symptomer kun kunne smitte i 1 dag, og

herefter vil de komme i karantæne, hvor de slet ikke kan smitte. Dette kan nok ikke lade sig gøre i virkeligheden, da der nok er en risiko for at smitte mens man er i karantæne. Her spiller hygiejne en stor rolle, da det er vigtigt at de fagfolk, samt besøgende, har forholdsregler og høje hygiejne-standarder for ikke at viderebringe smitten.

Konklusion

Hvilken betydning har skyggebærere for spredning af COVID-19 og kan andelen samt deres indflydelse på epidemien estimeres vha. SEIR-modeller?

SARS-CoV-2 er en coronavirus som forårsager sygdommen COVID-19. Symptomerne hos de smittede, varierer i grad, helt fra slet ikke at forekomme til at der kræves indlæggelse med respirator. Individer med ingen eller milde symptomer bliver sjældent registreret og indgår derfor ikke i det samlede antal smittede. Disse kalder vi skyggebærere. Forskellen på de to kategorier af sygdomstilfælde er, at de alvorligt syge bliver som regel isoleret, og kan derfor ikke videreføre smitten, mens skyggebærerne kan smitte uhæmmet. Derfor er skyggebærere et stort problem, da vi mener, at de udgør en stor andel af sygdomstilfældene.

Vi har derfor i dette projekt, forsøgt at estimere andelen af skyggebærer i en modificeret SEIR-model med data fra Island. Vi har netop valgt data fra Island, da de har testet mange, samt kategoriseret de syge og indlagte. På Island udgør skyggebærere 91,8-94,5% af det samlede antal ud fra vores definitioner.

Vi konkluderer, at skyggebærere har en stor indflydelse på smittetrykket, R-værdien og dødelighed ifølge vores SEIIIR-model. I vores model, er R-værdien den samme under hele epidemien, hvor i virkeligheden er den meget dynamisk, da den ændrer sig hele tiden. Dog tager vores model ikke nok faktorer med til at fortælle os, præcis hvor stor indflydelse R-værdien har på skyggebærer, såsom kontaktmønstre, frivillig karantæne og lignende. Vi mener, at med flere kompartments med tilhørende parametre, samt en måde at estimere ændringen i R-værdi under epidemien, kan man bruge modificerede SEIR-modeller, til at estimere antallet og indflydelsen af skyggebærere meget nøjagtigt. Når epidemien er ovre og mere data er blevet kortlagt, vil man med langt højere nøjagtighed kunne estimere skyggebærer og deres indflydelse på spredningen af COVID-19.

Ifølge vores model har vi en p-værdi på 0,1 der angiver fordelingen af mildt syge og alvorligt syge, hhv. I_m og I_s. Dette betyder at 90% af sygdomstilfældene vil være asymptomatisk og 10% vil være alvorligt syge. Dette har en betydning for dødelighed, og for at kun-

ne finde dødsraten, bliver vi nødt til at se på p-værdien. Antallet af døde vil stige ved en opjustering af p, da der vil være flere alvorlige tilfælde, samt at vi antager i modellen at det er kun individer i I_s, der kan dø. Her er det også værd at notere, at det samlede antal smittede vil falde, da de alvorligt syge bliver isoleret og derfor ikke kan smitte.

Perspektivering

Hvis vi skulle udbygge vores model, kunne vi tilføje flere I-kompartments. Det kunne være tre kompartments, hvor man har mildt syge, moderat syge og alvorligt syge. De mildt syge går ikke til lægen, bliver ikke testet og bliver derfor ikke isoleret. De går altså i ét I-kompartment. I et andet I-kompartment har vi de moderat syge, som når de testes positive, bliver sat i karantæne, hvor de ikke kan videresmitte. Herved går videre i et tredje kompartment. De alvorligt syge, som hospitaliseres ryger i et fjerde kompartment, hvor de hurtigt ryger videre til et femte, da de straks isoleres. Herved ville vi få 5 I-kompartments, med forskellige overførselsrater imellem.

Udover dette ville vores model kunne udbygges ved at have en R-værdi, der ændrer sig igennem hele epidemien, i stedet for at have sat den til en konstant. Her ville man kunne se om de indgreb udefra, såsom hygiejne og isolation, ville have en indflydelse på antallet af syge i en epidemi.

Vi kan få en mere optimal model ved, at befolkningen ikke er homogen blandet, men heterogen, så antallet af kontakter ikke er tilfældigt blandet i befolkingen, men en enkelt person møder et bestemt antal mennesker i gennemsnit om dagen. Her vil det også været oplagt at udbygge modellen med et kompartment, hvor der er nogle der går i frivillig karantæne, som er raske, hvorved de ikke kan blive smittet. Der kunne også tages højde for de få hændelser, hvor syge individer i karantæne inficerer andre individer såsom læger, sygeplejersker eller familie der er på besøg.

Udover dette kunne modellen også justeres, ved at tilføje et E-kompartmentet til at smitte efter en given tidsperiode, da COVID-19 har vist sig muligvis at smitte under inkubationstiden. Hvis dette var sagen, skulle man finde mere data på, hvornår individer er smitsomme under inkubationen af virussen.

Modellen ville forbedres, hvis raten for α var lavere, altså at den tid fra alvorligt syge går i karantæne er længere, da den her i teorien er 1 dag, men i praksis vil den nok være væsentligt længere, nærmere 3-4 dage før man har symptomer til man går i karantæne. Man kunne forsøge at gøre α til en dynamisk parameter, da man i løbet af en epidemi højst

sandsynligt vil være mere opmærksom på symptomer og dermed isolere sig hurtigere.

Alle disse ekstra parametre og kompartments mener vi kunne bidrage til en endnu bedre og mere beskrivende model for pandemiens forløb.

Litteratur

[Abbatecola and Antonelli-Incalzi, 2020] Abbatecola, A. M. and Antonelli-Incalzi, R. (2020). COVID-19 Spiraling of Frailty in Older Italian Patients. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, pages 1–3.

[Alberts et al., 2002] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. (2002). Cell Biology of Infection. *Molecular Biology of the Cell. 4th edition.*

[Bai et al., 2020] Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D.-Y., Chen, L., and Wang, M. (2020). Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*, 323(14):1406–1407.

[Cheng and Shan, 2020] Cheng, Z. J. and Shan, J. (2020). 2019 Novel coronavirus: Where we are and what we know. *Infection*, 48(2):155–163.

[Cohen, 2016] Cohen, F. (2016). How Viruses Invade Cells. *Biophysical journal.*

[COVID.is, 2020] COVID.is (2020). Tölulegar upplýsingar. https://www.covid.is/tolulegar-upplysingar.

[Del Valle et al., 2013] Del Valle, S. Y., Hyman, J. M., and Chitnis, N. (2013). MATHEMATICAL MODELS OF CONTACT PATTERNS BETWEEN AGE GROUPS FOR PREDICTING THE SPREAD OF INFECTIOUS DISEASES. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, 10(0):1475–1497.

[Du et al., 2020] Du, Z., Xu, X., Wu, Y., Wang, L., Cowling, B. J., and Meyers, L. A. (2020). Early Release - Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases - Volume 26, Number 6—June 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC.

[Ganyani et al., 2020] Ganyani, T., Kremer, C., Chen, D., Torneri, A., Faes, C., Wallinga, J., and Hens, N. (2020). Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. Preprint, Infectious Diseases (except HIV/AIDS).

[Gelderblom, 1996] Gelderblom, H. R. (1996). Structure and Classification of Viruses. In Baron, S., editor, *Medical Microbiology.* University of Texas Medical Branch at Galve-

ston, Galveston (TX), fourth edition.

[Gilbert, 2011] Gilbert, W. V. (2011). Functional Specialization of Ribosomes? *Trends in biochemical sciences*, 36(3):127–132.

[Haefner, 2005] Haefner, J. W. (2005). *Modeling Biological Systems:: Principles and Applications*. Springer US, second edition.

[Harko et al., 2014] Harko, T., Lobo, F. S. N., and Mak, M. K. (2014). Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. *Applied Mathematics and Computation*, 236:184–194.

[Hethcote, 2000] Hethcote, H. W. (2000). The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM Review*, 42(4):599–653.

[Hwang et al., 2020] Hwang, J., Park, H., Kim, S.-H., Jung, J., and Kim, N. (2020). Basic and effective reproduction numbers of COVID-19 cases in South Korea excluding Sincheonji cases. Preprint, Infectious Diseases (except HIV/AIDS).

[IDM, 2020] IDM, T. I. f. D. M. (2020). SEIR and SEIRS models — HIV Model documentation. https://www.idmod.org/docs/hiv/model-seir.html.

[John and Samuel, 2000] John, T. J. and Samuel, R. (2000). Herd immunity and herd effect: New insights and definitions. *European Journal of Epidemiology*, 16(7):601–606.

[Küppers, 2006] Küppers, G. (2006). Computer Simulation: Practice, Epistemology, and Social Dynamics. In Lenhard, J., Küppers, G., and Shinn, T., editors, *Simulation: Pragmatic Construction of Reality*, Sociology of the Sciences Yearbook, pages 3–22. Springer Netherlands, Dordrecht.

[Lauer et al., 2020] Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., and Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9):577.

[Li et al., 2020] Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S., Lau, E. H., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., Chen, C., Jin, L., Yang, R., Wang, Q., Zhou,

S., Wang, R., Liu, H., Luo, Y., Liu, Y., Shao, G., Li, H., Tao, Z., Yang, Y., Deng, Z., Liu, B., Ma, Z., Zhang, Y., Shi, G., Lam, T. T., Wu, J. T., Gao, G. F., Cowling, B. J., Yang, B., Leung, G. M., and Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13):1199–1207.

[Marie Louise Schougaard Christiansen et al., 2020] Marie Louise Schougaard Christiansen, Marie Lund, David P. Sonne, Tonny S. Petersen, and Jens Lundgren (2020). Information til læger om status af mulig forbyggelse og behandling af SARS-CoV-2 og COVID-19.

[Morten Blomhøj et al., 2008] Morten Blomhøj, Tinne Hoff Kjeldsen, and Johnny Ottesen (2008). Matematisk modellering af dynamiske systemer.

[Nicholson, 2016] Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3):275–301.

[R&D Systems, 2020a] R&D Systems (2020a). ACE-2: The Receptor for SARS-CoV-2. https://www.rndsystems.com/resources/articles/ace-2-sars-receptor-identified.

[R&D Systems, 2020b] R&D Systems (2020b). Renin-Angiotensin System Research Areas: R&D Systems. https://www.rndsystems.com/research-area/renin–angiotensin-system.

[Robert A. Adams, 2016] Robert A. Adams (2016). *Calculus: A Complete Course : Robert A. Adams : 9780134154367*, volume 2016. Pearson Canada, Toronto, 9th edition edition.

[Rothan and Byrareddy, 2020] Rothan, H. A. and Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109:102433.

[Singhal, 2020] Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*, 87(4):281–286.

[Tyrrell and Myint, 1996] Tyrrell, D. A. J. and Myint, S. H. (1996). Coronaviruses. In Baron, S., editor, *Medical Microbiology*. University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston (TX), fourth edition.

[Varia et al., 2003] Varia, M., Wilson, S., Sarwal, S., McGeer, A., Gournis, E., Galanis, E.,

and Henry, B. (2003). Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 169(4):285–292.

[Virlogeux et al., 2016] Virlogeux, V., Fang, V. J., Park, M., Wu, J. T., and Cowling, B. J. (2016). Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. *Scientific Reports*, 6(1):35839.

[Wang et al., 2020] Wang, H., Wang, Z., Dong, Y., Chang, R., Xu, C., Yu, X., Zhang, S., Tsamlag, L., Shang, M., Huang, J., Wang, Y., Xu, G., Shen, T., Zhang, X., and Cai, Y. (2020). Phase-adjusted estimation of the number of Coronavirus Disease 2019 cases in Wuhan, China. *Cell Discovery*, 6(1):1–8.

[WHO, 2020a] WHO (2020a). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.

[WHO, 2020b] WHO (2020b). Novel coronavirus (COVID-19) situation. https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd.

[Woelfel et al., 2020] Woelfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Mueller, M. A., Niemeyer, D., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Bruenink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirglmaier, K., Drosten, C., and Wendtner, C. (2020). Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv*, page 2020.03.05.20030502.

[Zhou et al., 2020a] Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., and Cao, B. (2020a). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229):1054–1062.

[Zhou et al., 2020b] Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., Zheng, X.-S., Zhao, K., Chen, Q.-J., Deng, F., Liu, L.-L., Yan, B., Zhan, F.-X., Wang, Y.-Y., Xiao, G.-F., and Shi, Z.-

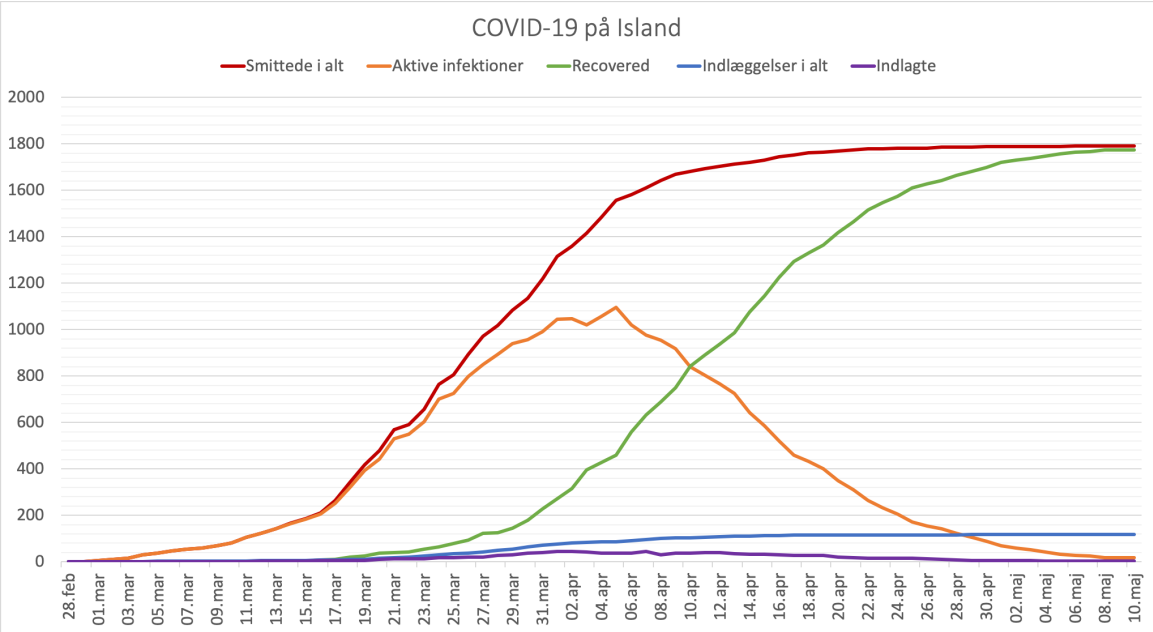
L. (2020b). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798):270–273.

[Zhu, 2004] Zhu, M. (2004). SARS Immunity and Vaccination. *Cellular & Molecular Immunology*, 1(3):193–198.

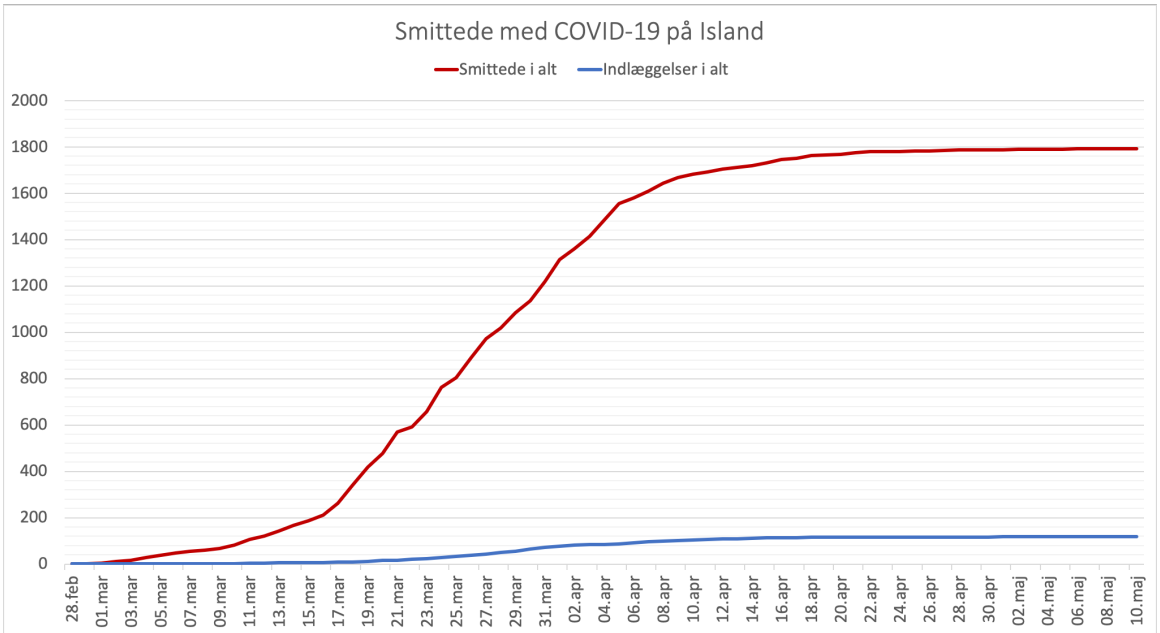
[Zou et al., 2020] Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H.-L., Peiris, M., and Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12):1177–1179. _eprint: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737.

Appendix

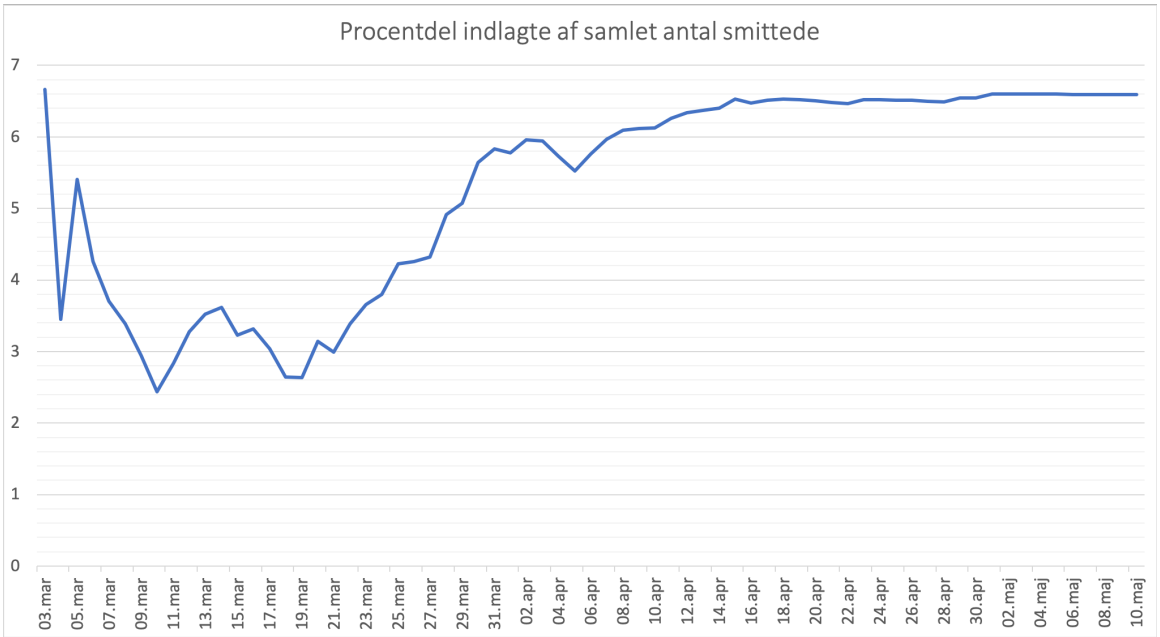
8.1 Data



Figur 8.1: Fuld størrelse af figur 3.1.



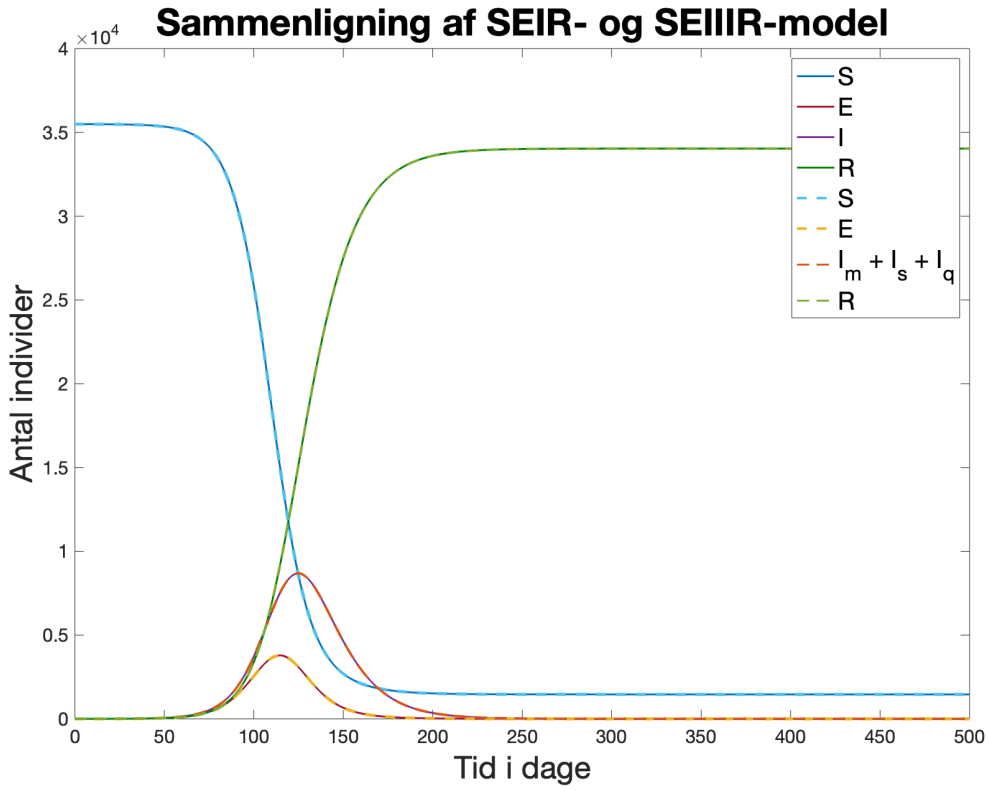
Figur 8.2: Fuld størrelse af figur 3.2(a).



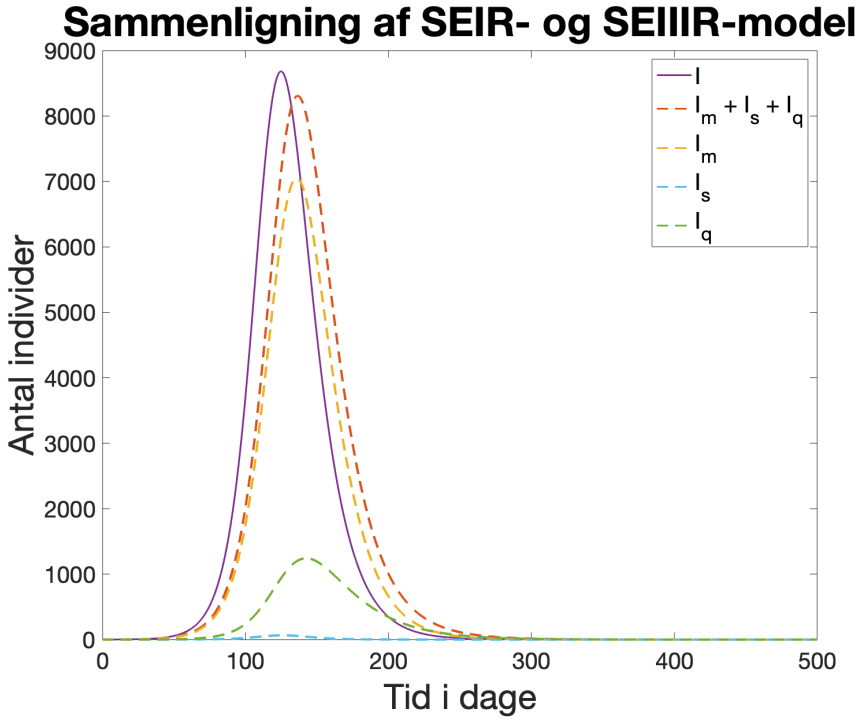
Figur 8.3: Fuld størrelse af figur 3.2(b).

8.2 Simuleringer

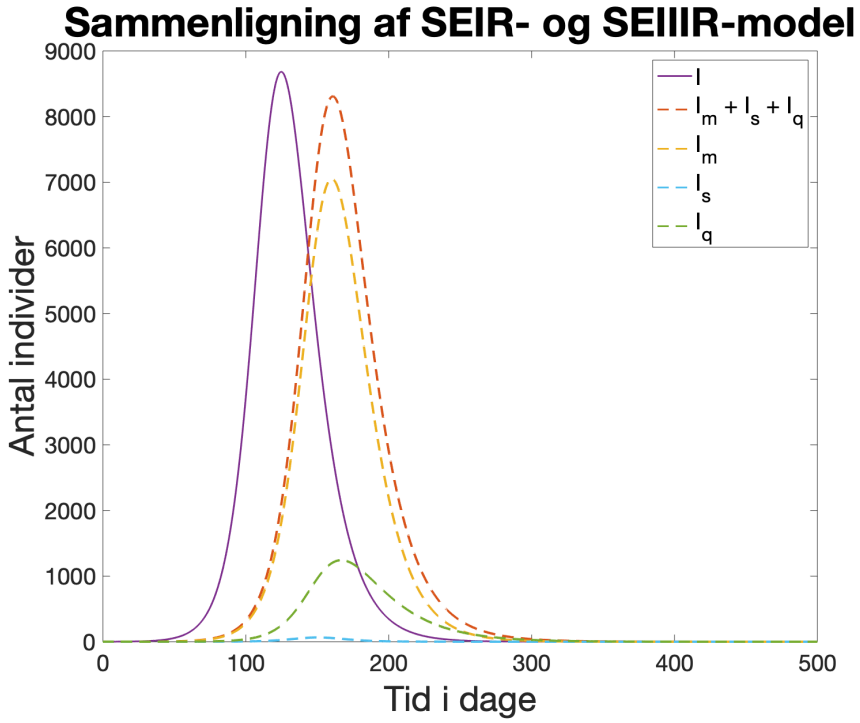
8.2.1 Figurer: Sammenligning af SEIR og SEIIIR



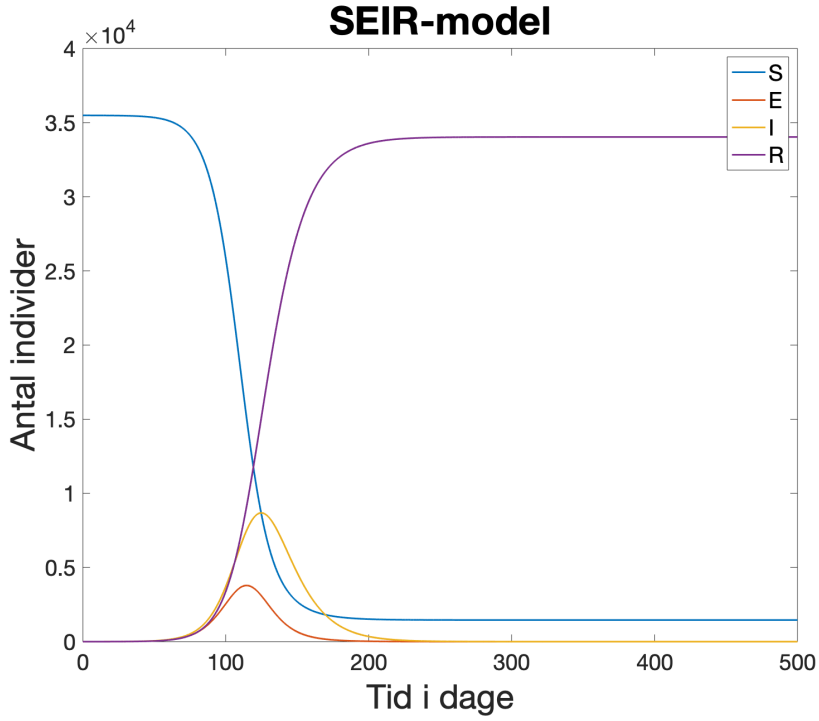
Figur 8.4: Fuld størrelse af figur 4.1.



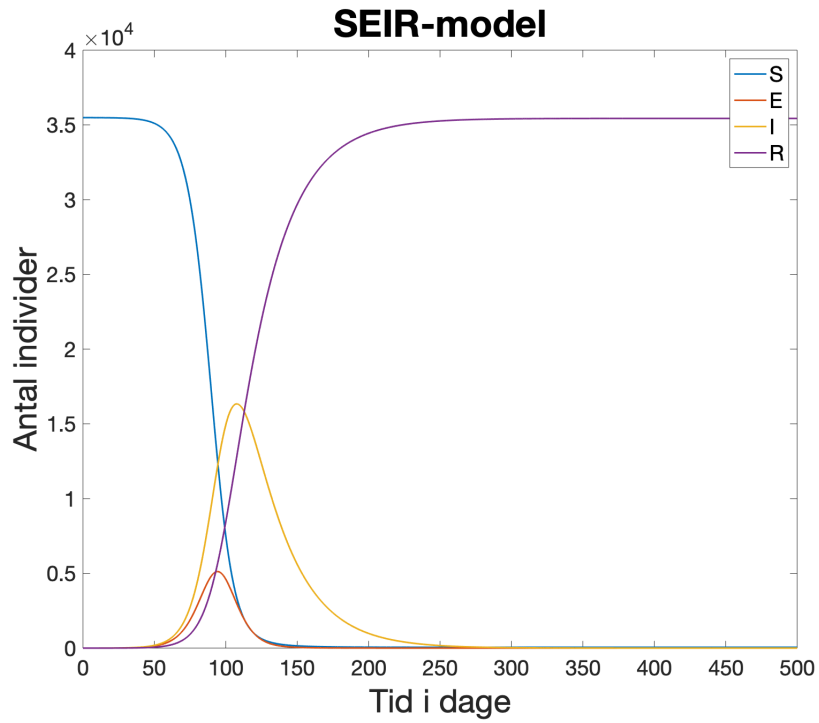
Figur 8.5: Fuld størrelse af figur 4.2 (a).



Figur 8.6: Fuld størrelse af figur 4.2 (b).

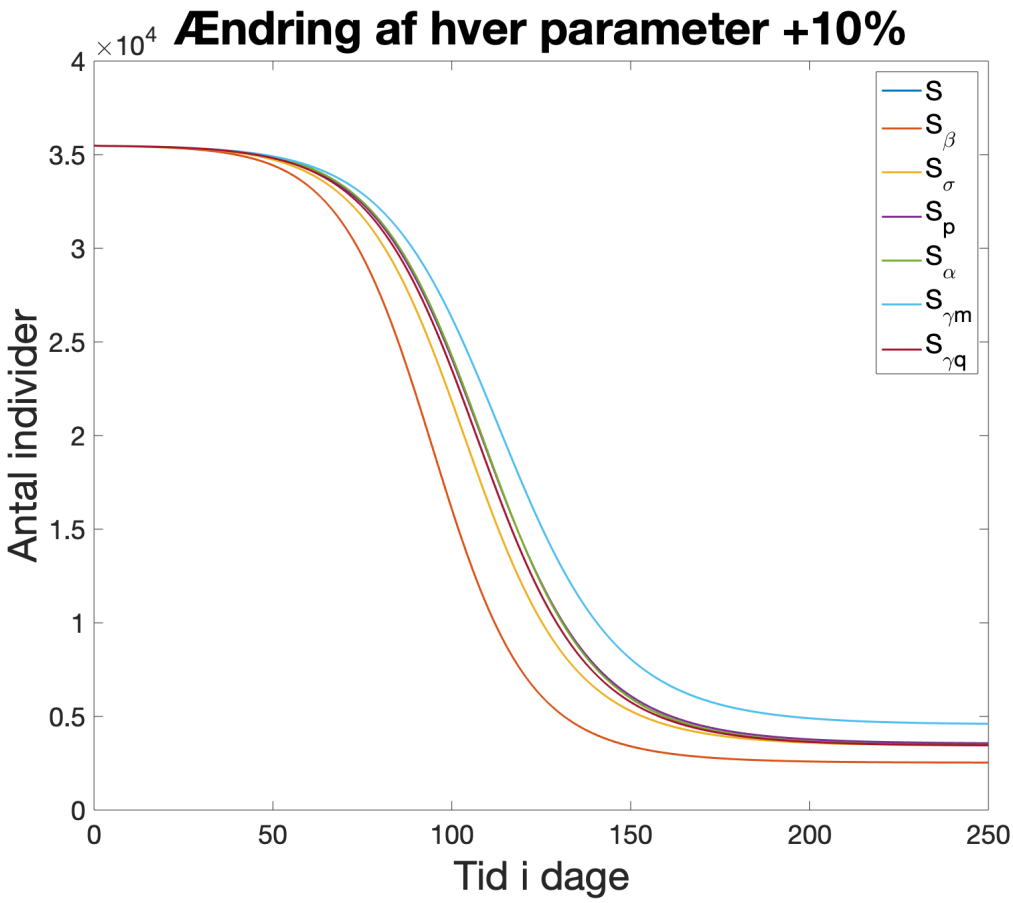


Figur 8.7: Fuld størrelse af figur 4.3 (a).

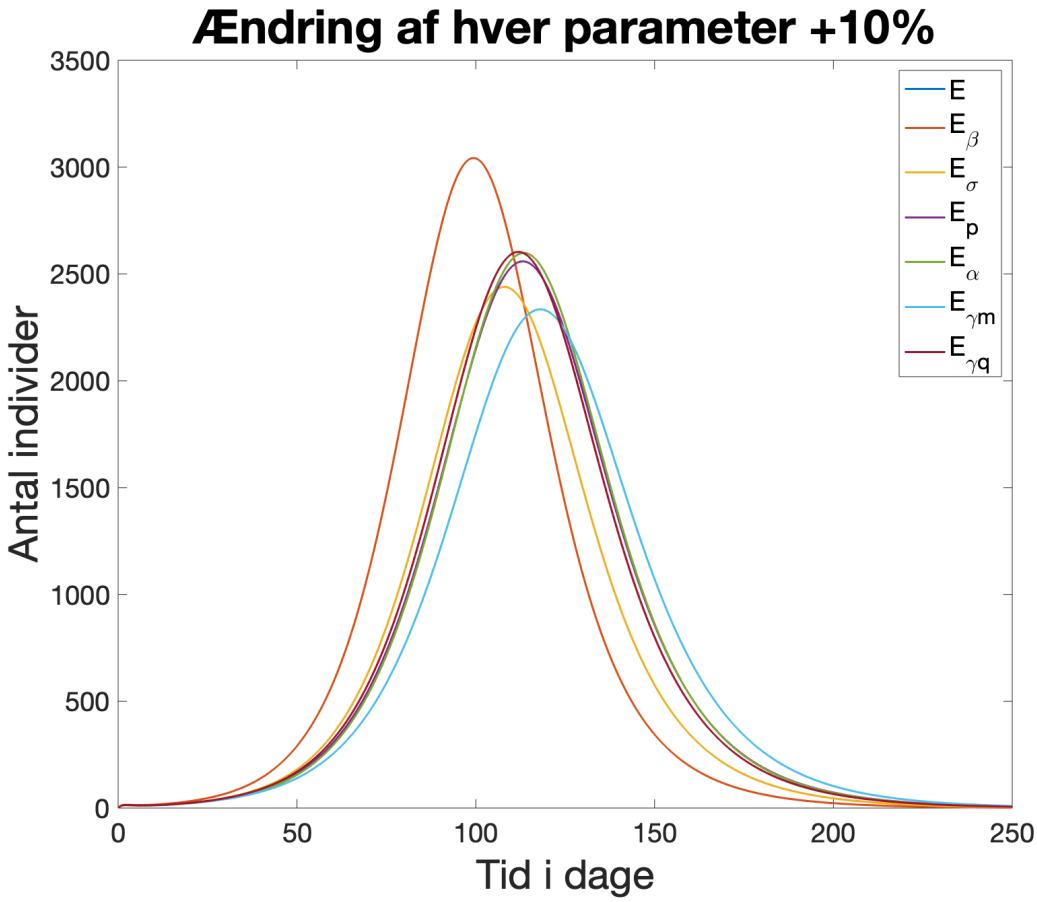


Figur 8.8: Fuld størrelse af figur 4.3 (b).

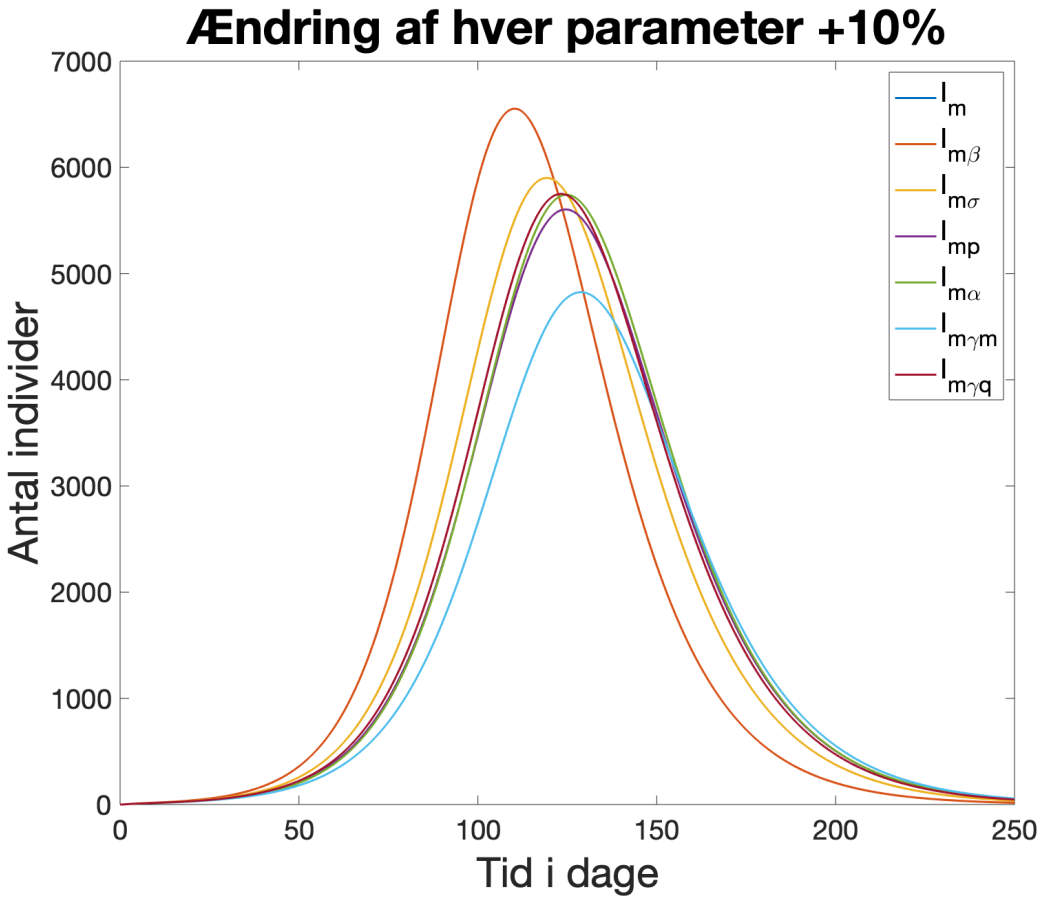
8.2.2 Figurer: Kompartments ved parameterændringer



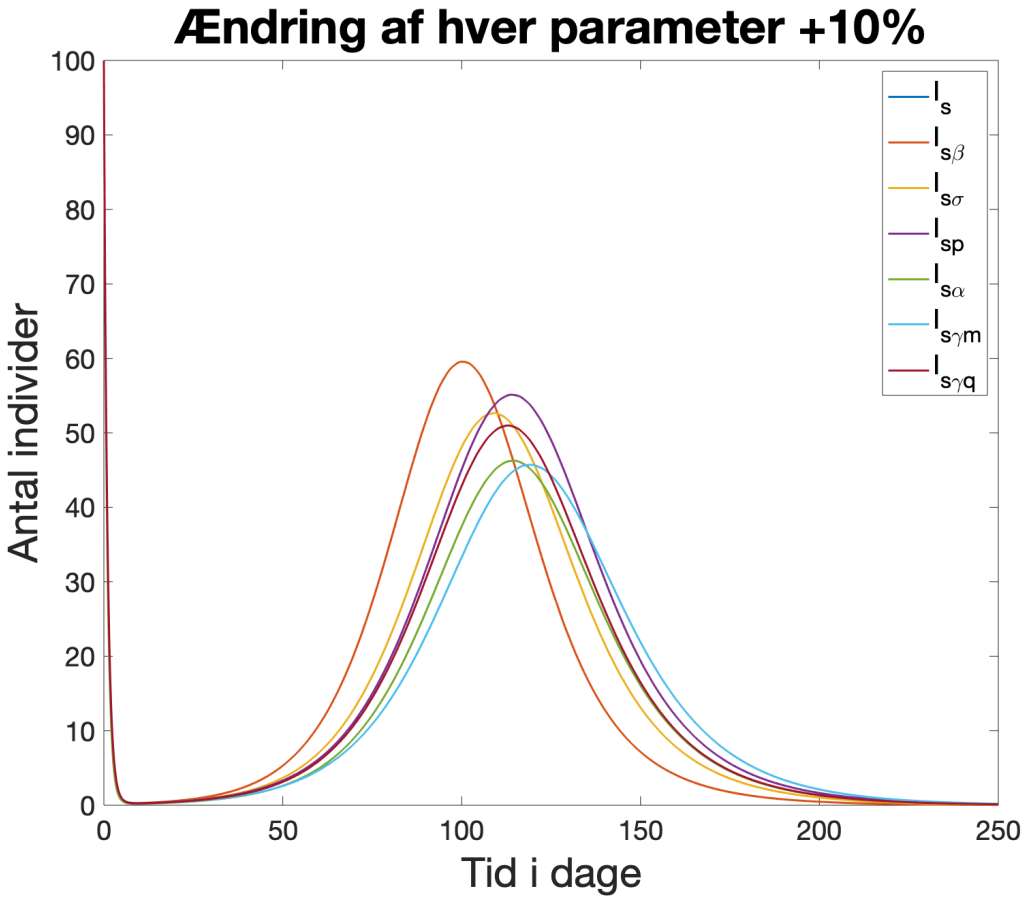
Figur 8.9: Fuld størrelse af figur 4.4(a).



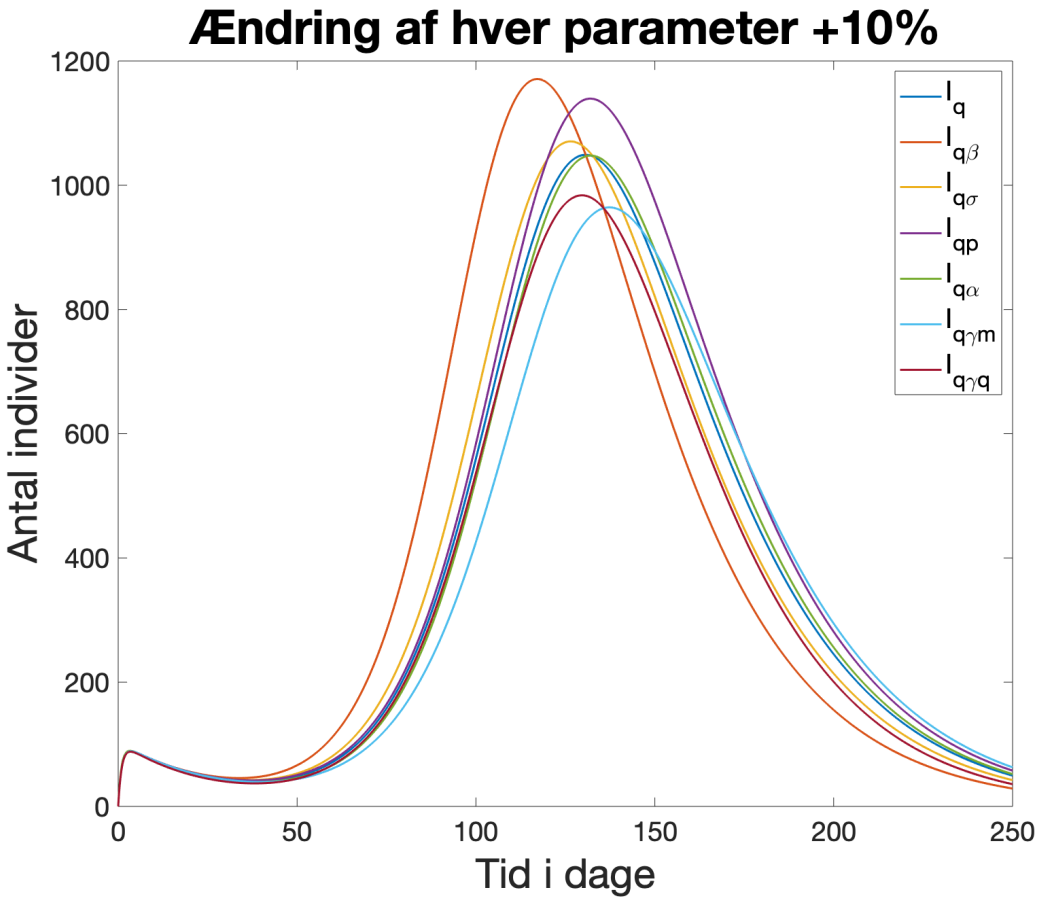
Figur 8.10: Fuld størrelse af figur 4.4(b).



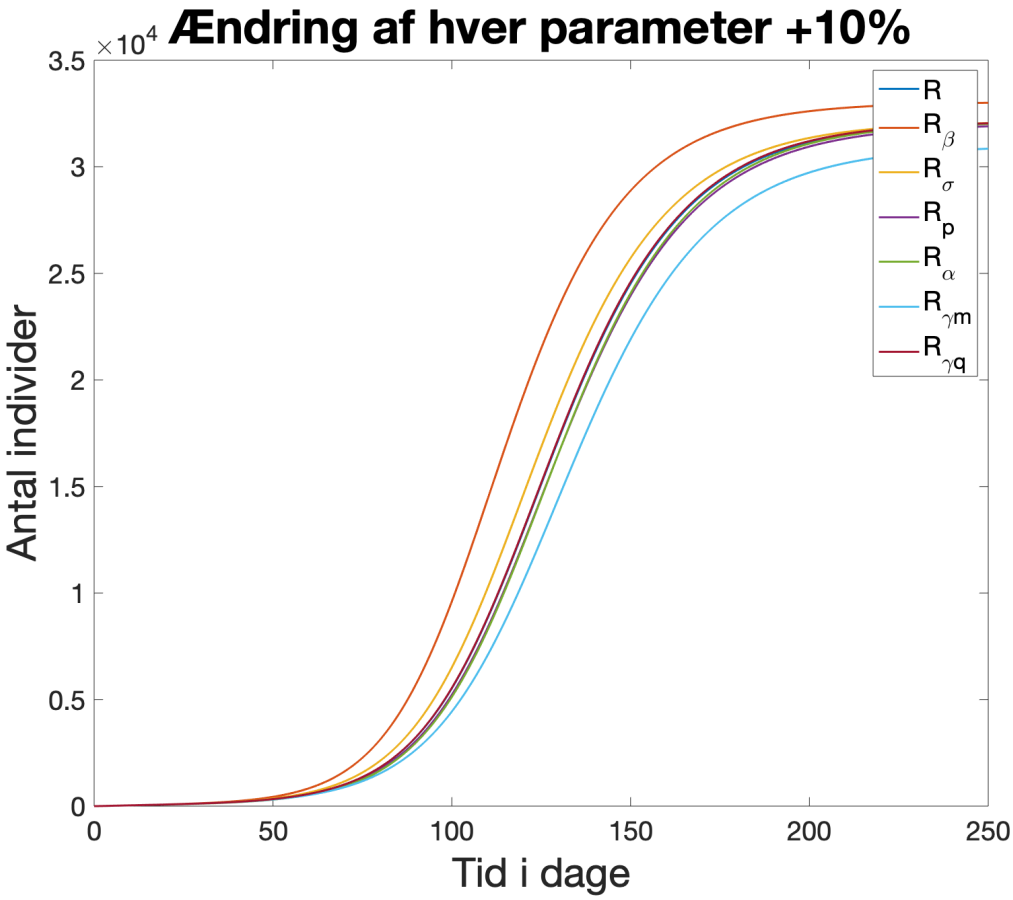
Figur 8.11: Fuld størrelse af figur 4.4(c).



Figur 8.12: Fuld størrelse af figur 4.4(d).

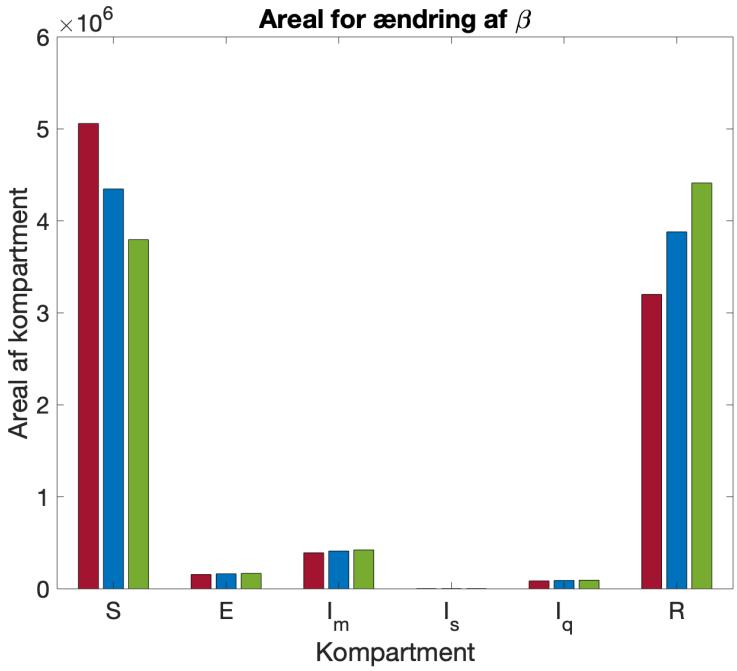


Figur 8.13: Fuld størrelse af figur 4.4(e).

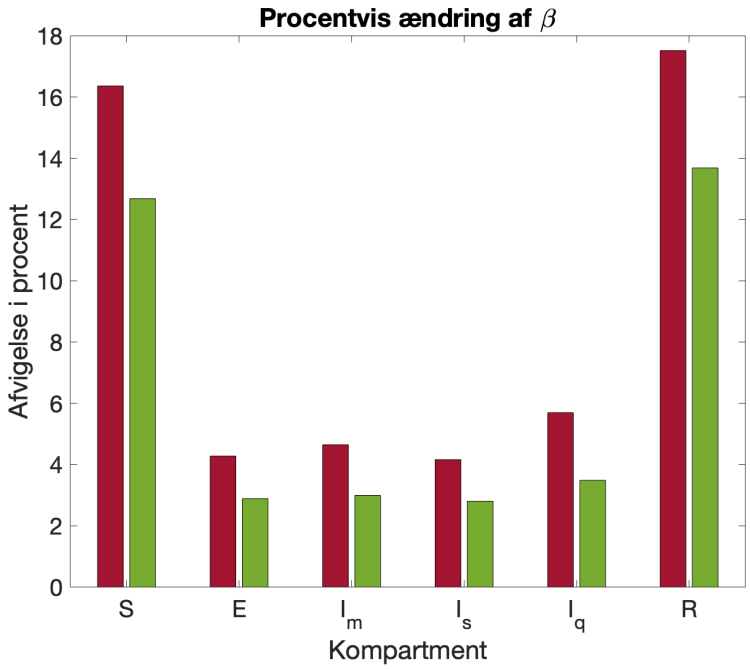


Figur 8.14: Fuld størrelse af figur 4.4(f).

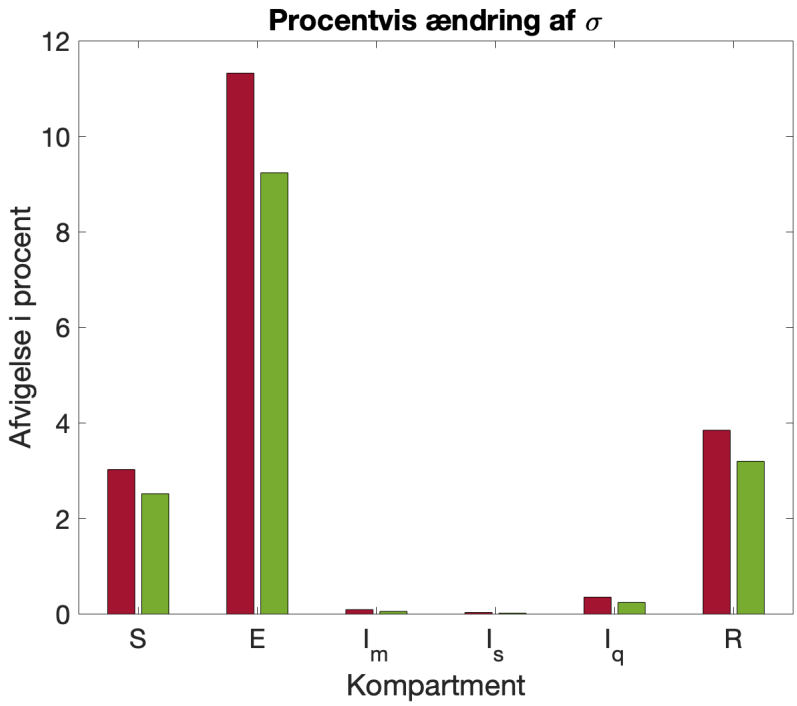
8.2.3 Figurer: Integral af kompartments



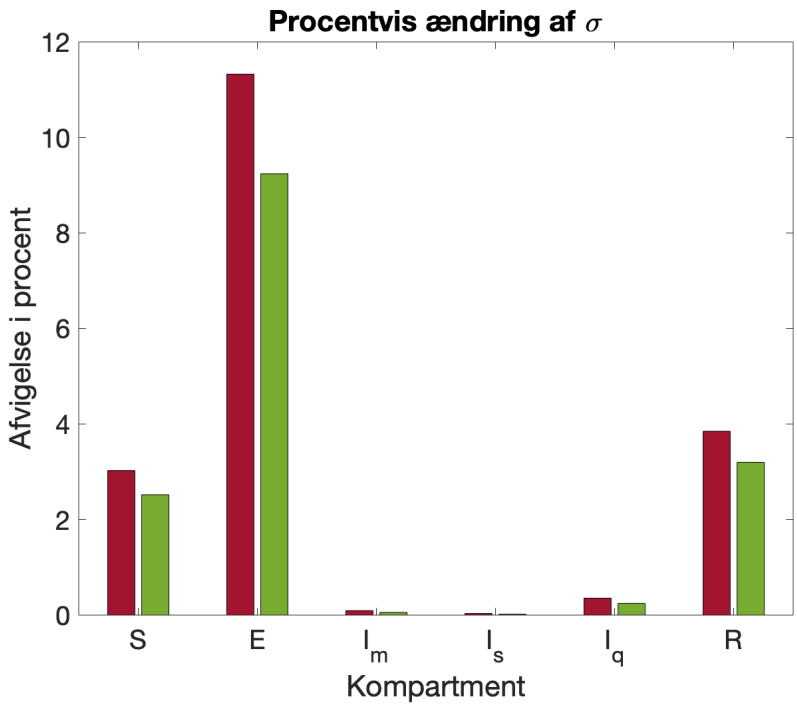
Figur 8.15: Fuld størrelse af figur 4.5(a).



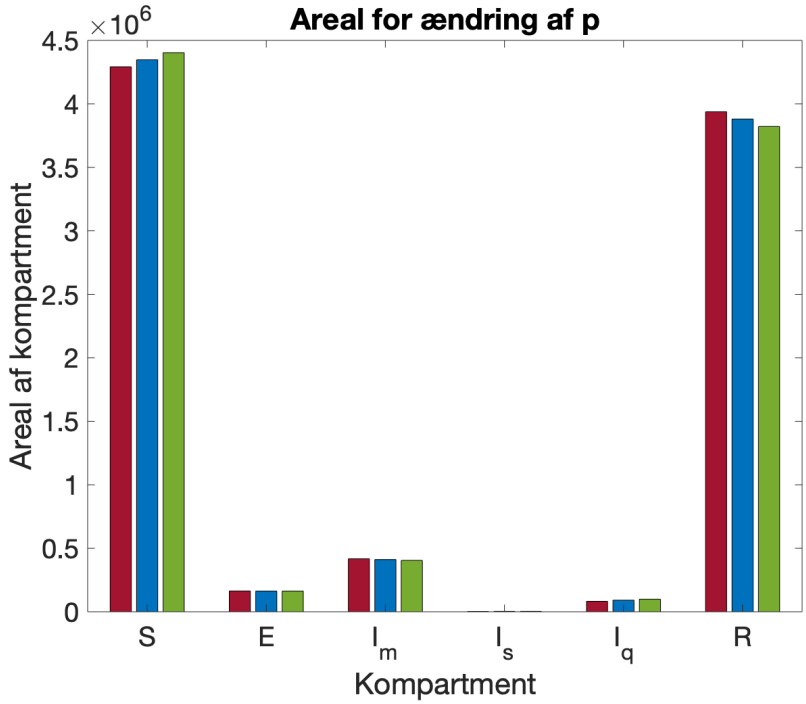
Figur 8.16: Fuld størrelse af figur 4.5(b).



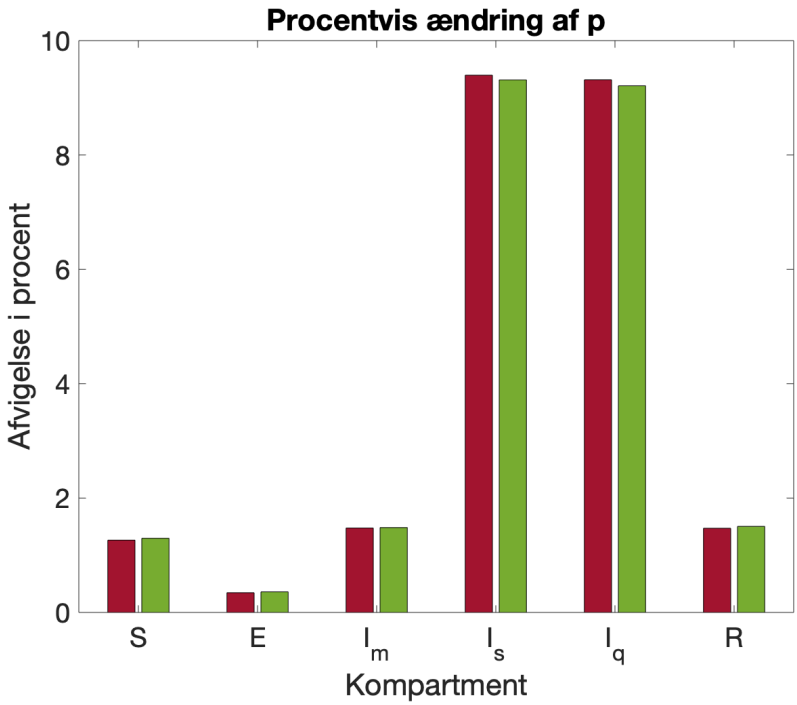
Figur 8.17: Ændringer i areal af hver kompartment for $\sigma = 0{,}196 \pm 10\%$.



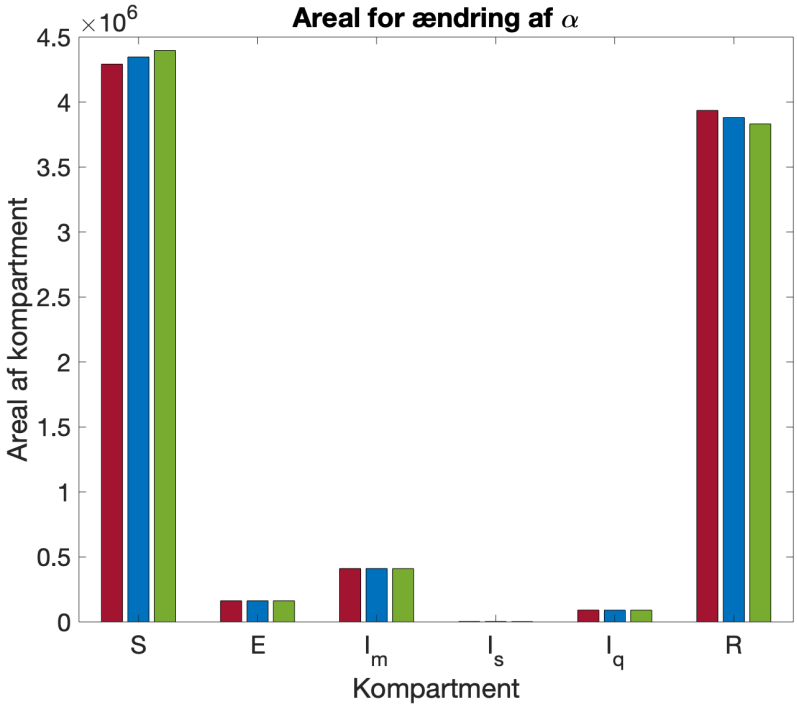
Figur 8.18: Procentvis afvigelse i areal fra udgangspunkt for $\sigma = 0{,}196 \pm 10\%$.



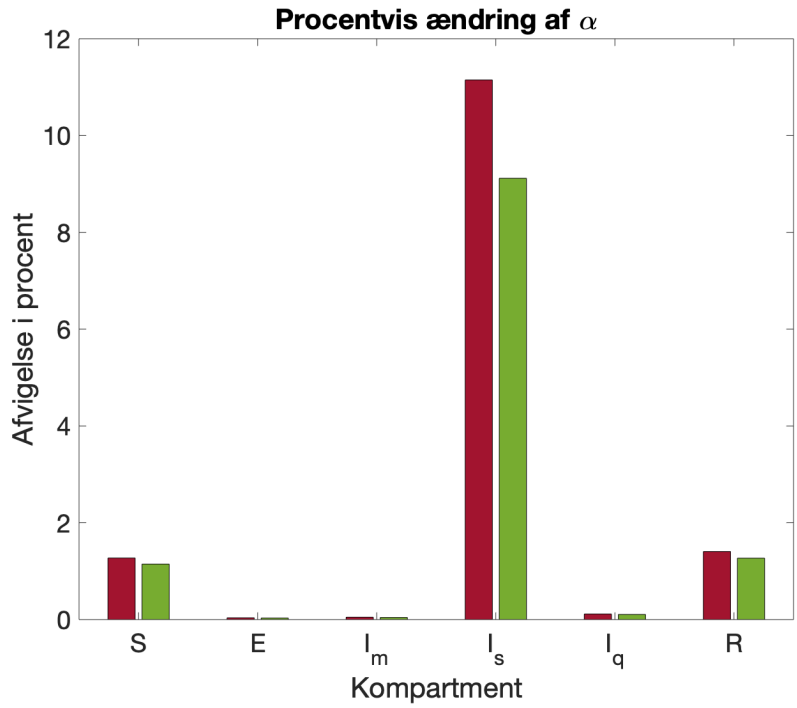
Figur 8.19: Fuld størrelse af figur 4.6(a).



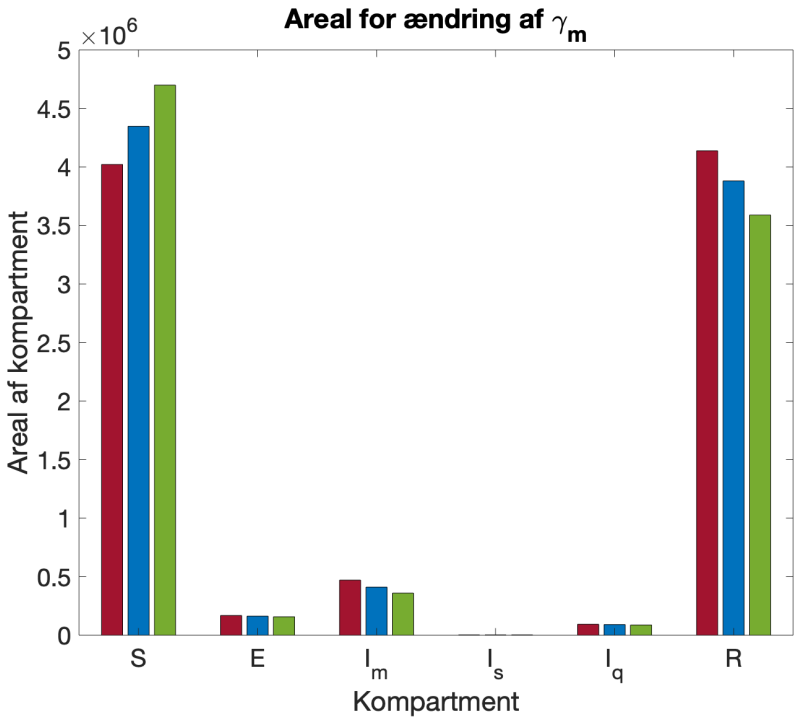
Figur 8.20: Fuld størrelse af figur 4.6(b).



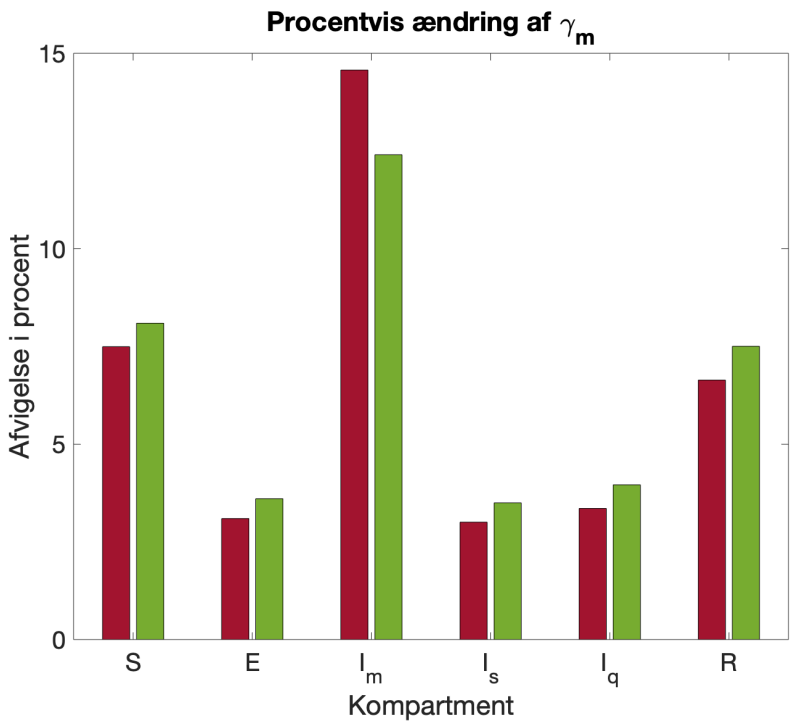
Figur 8.21: Ændringer i areal af hver kompartment for $\alpha = 1 \pm 10\%$.



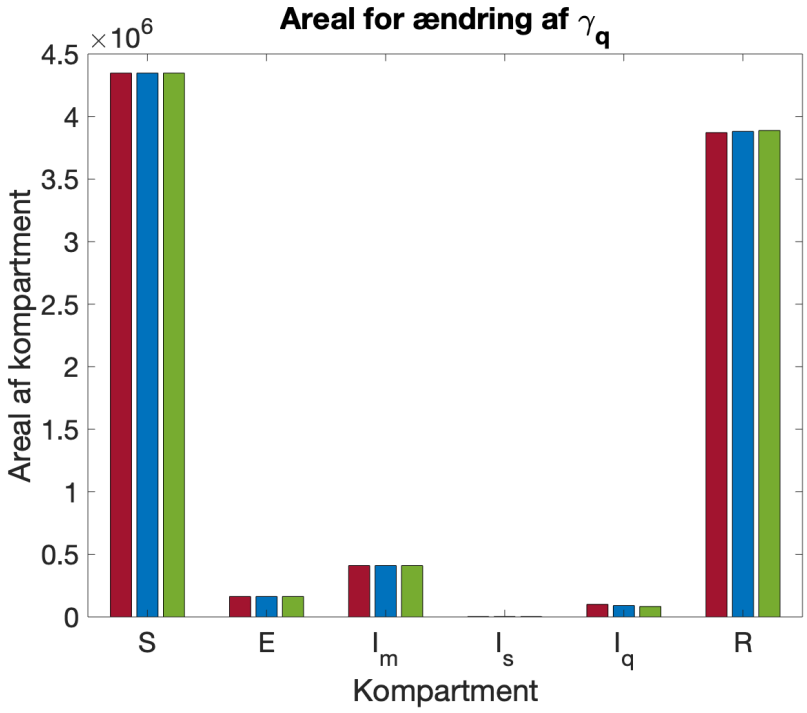
Figur 8.22: Procentvis afvigelse i areal fra udgangspunkt for $\alpha = 1 \pm 10\%$.



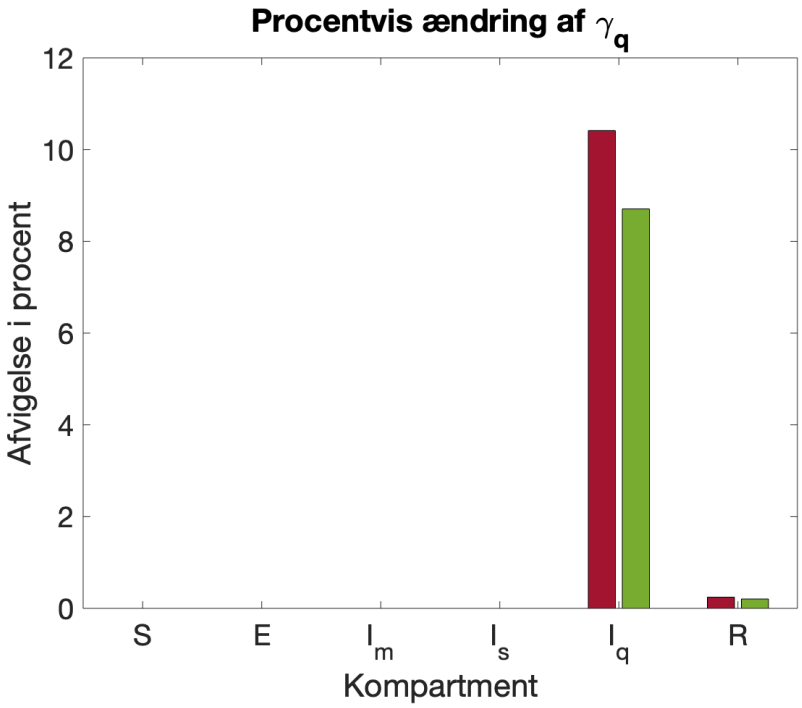
Figur 8.23: Fuld størrelse af figur 4.7(a).



Figur 8.24: Fuld størrelse af figur 4.7(b).

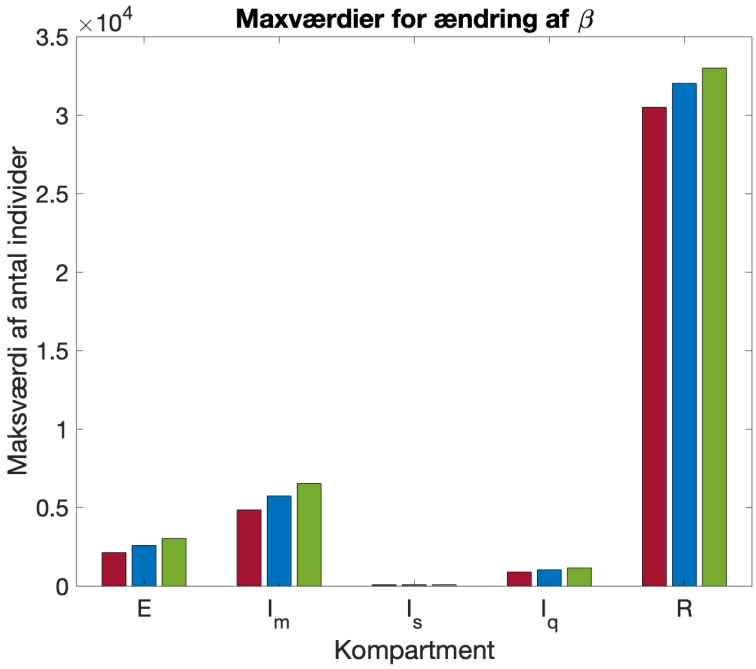


Figur 8.25: Ændringer i areal af hver kompartment for $\gamma_q = 0{,}0357 \pm 10\%$.

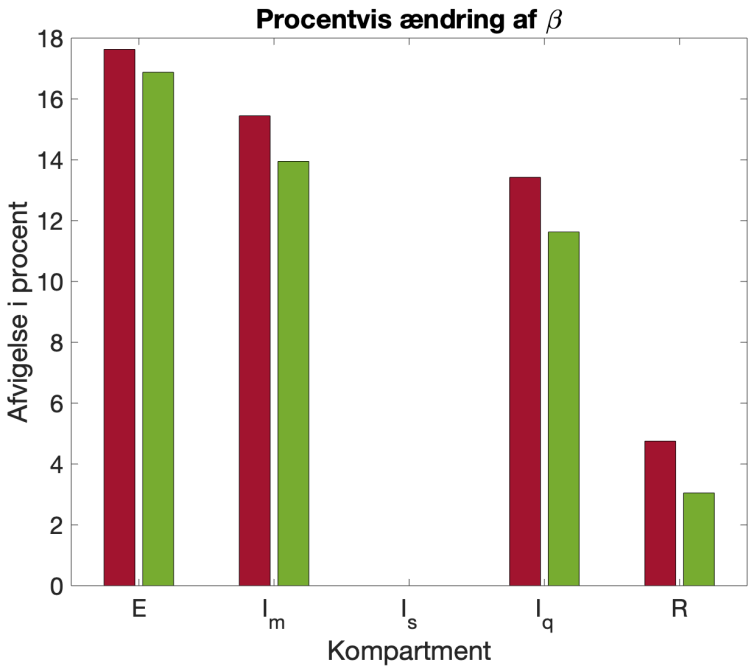


Figur 8.26: Procentvis afvigelse i areal fra udgangspunkt for $\gamma_q = 0{,}0357 \pm 10\%$.

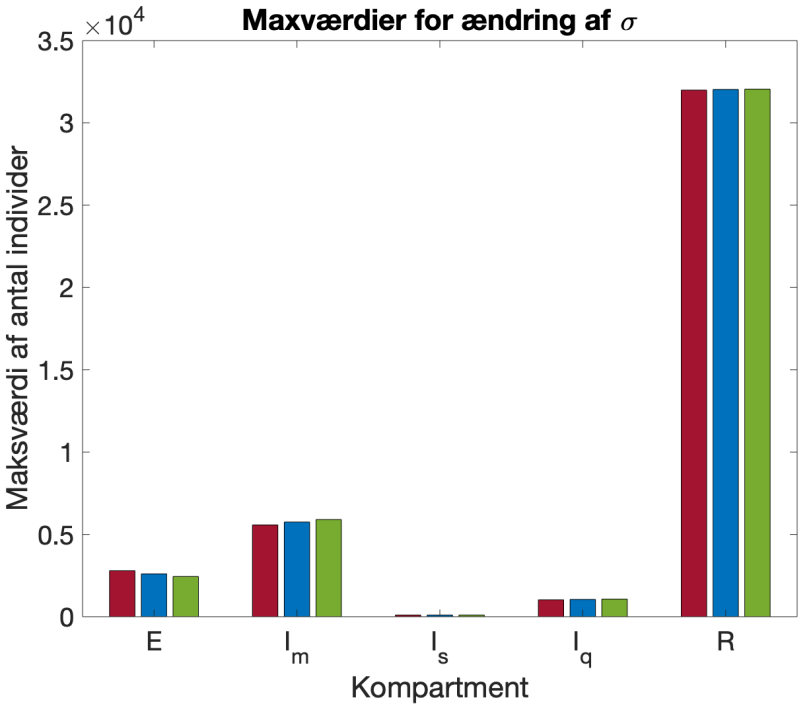
8.2.4 Figurer: Toppunkt af kompartments



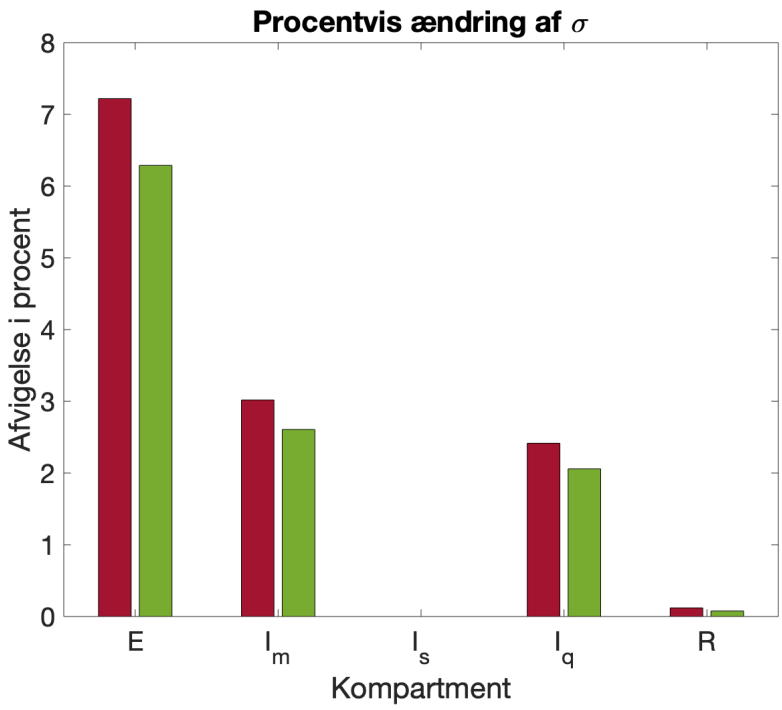
Figur 8.27: Fuld størrelse af figur 4.8(a).



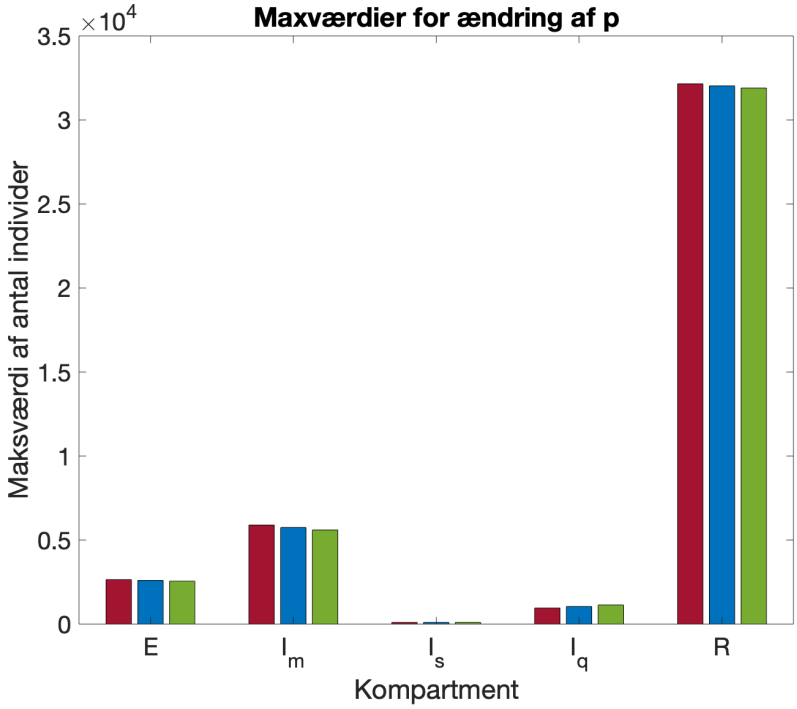
Figur 8.28: Fuld størrelse af figur 4.8(b).



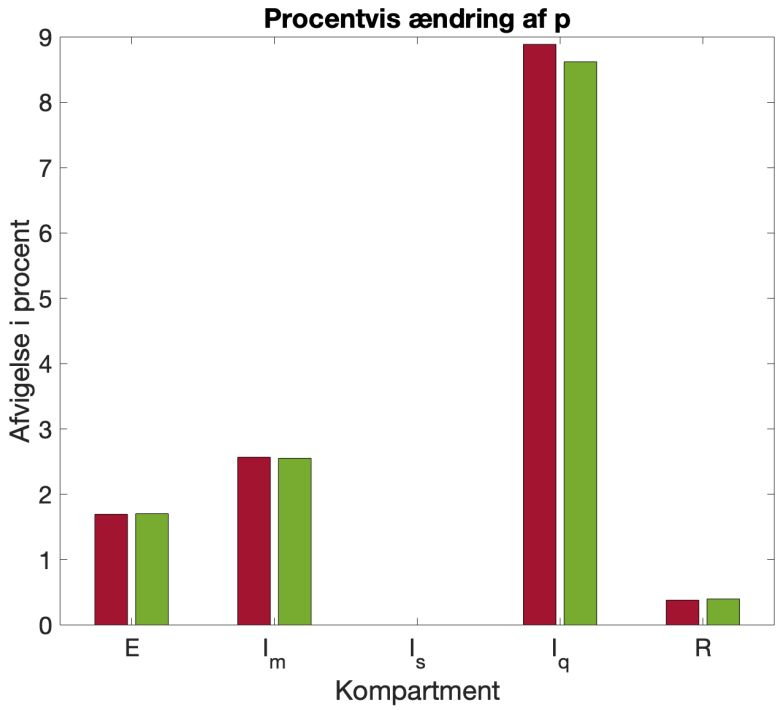
Figur 8.29: Ændringer i maksværdier af hver kompartment for $\sigma = 0{,}196 \pm 10\%$.



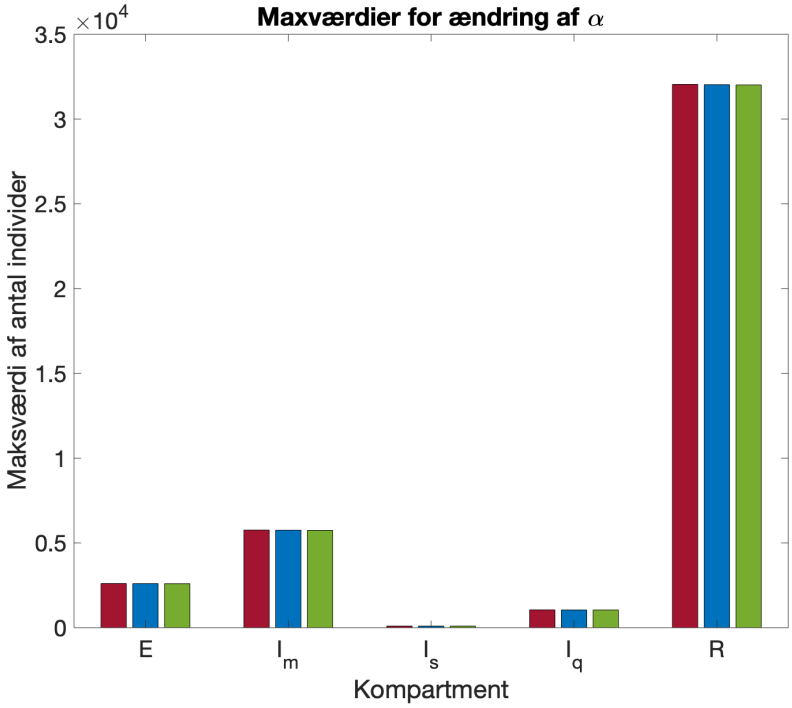
Figur 8.30: Procentvis afvigelse i maksværdier fra udgangspunkt for $\sigma = 0{,}196 \pm 10\%$.



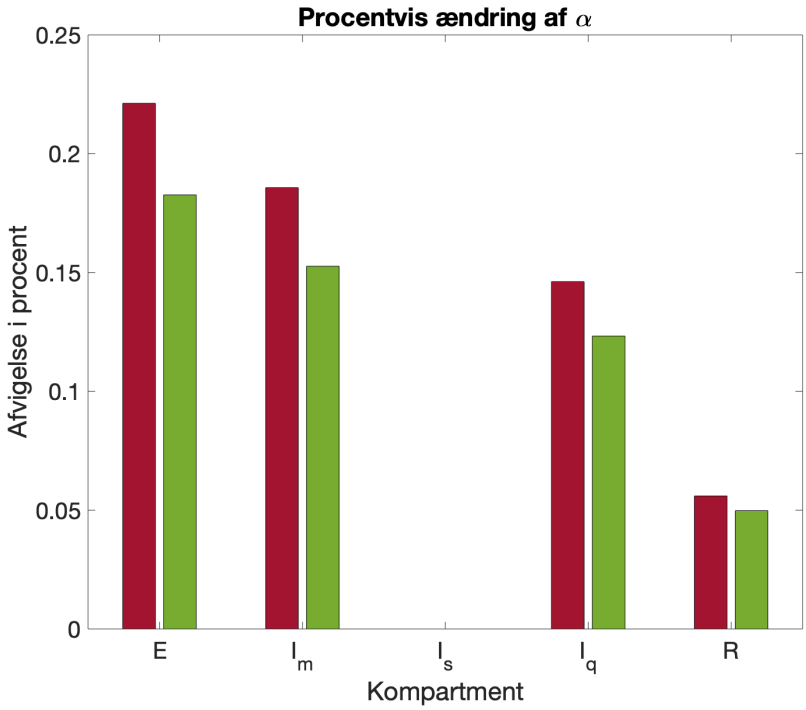
Figur 8.31: Fuld størrelse af figur 4.9(a).



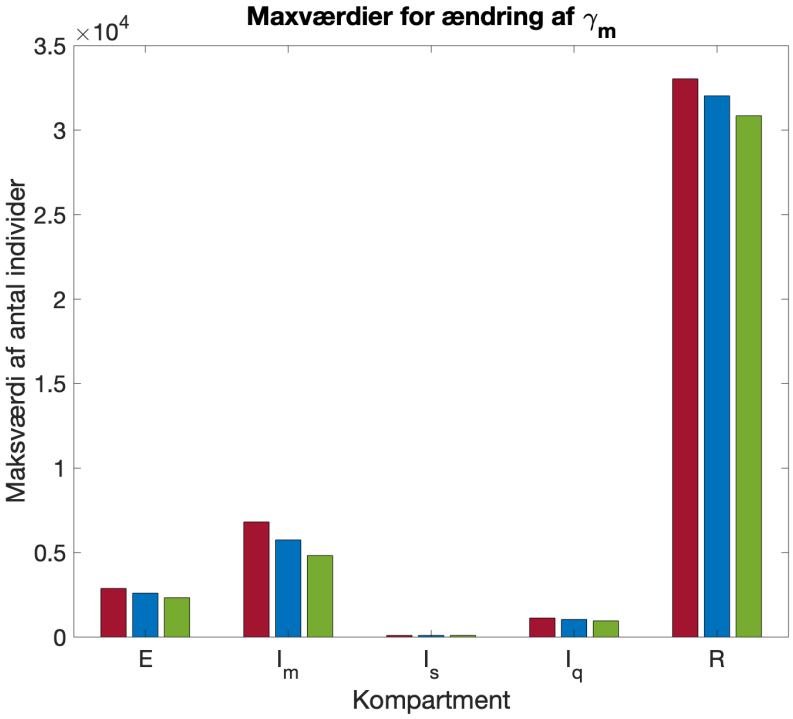
Figur 8.32: Fuld størrelse af figur 4.9(b).



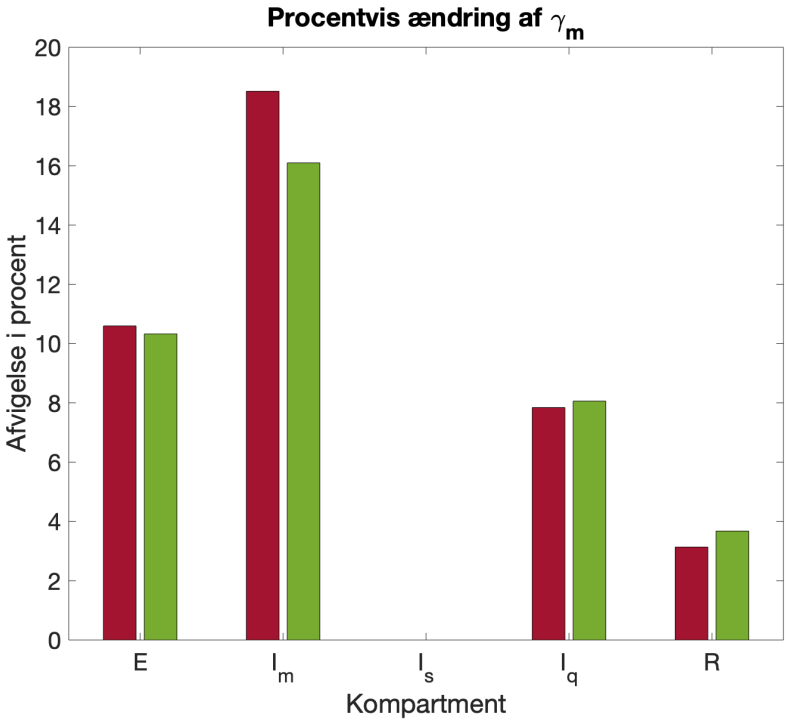
Figur 8.33: Ændringer i maksværdier af hver kompartment for $\alpha = 1 \pm 10\%$.



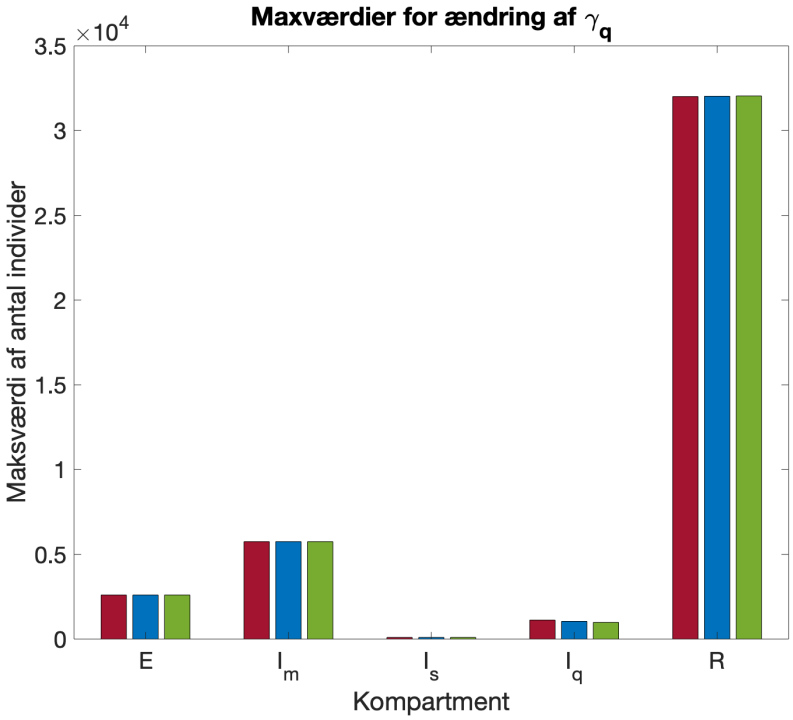
Figur 8.34: Procentvis afvigelse i maksværdier fra udgangspunkt for $\alpha = 1 \pm 10\%$.



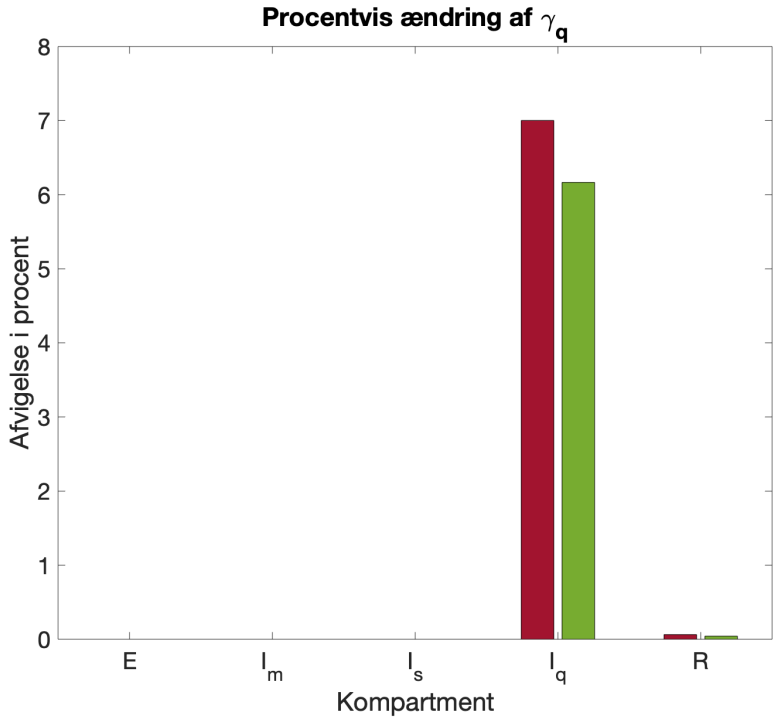
Figur 8.35: Fuld størrelse af figur 4.10(a).



Figur 8.36: Fuld størrelse af figur 4.10(b).

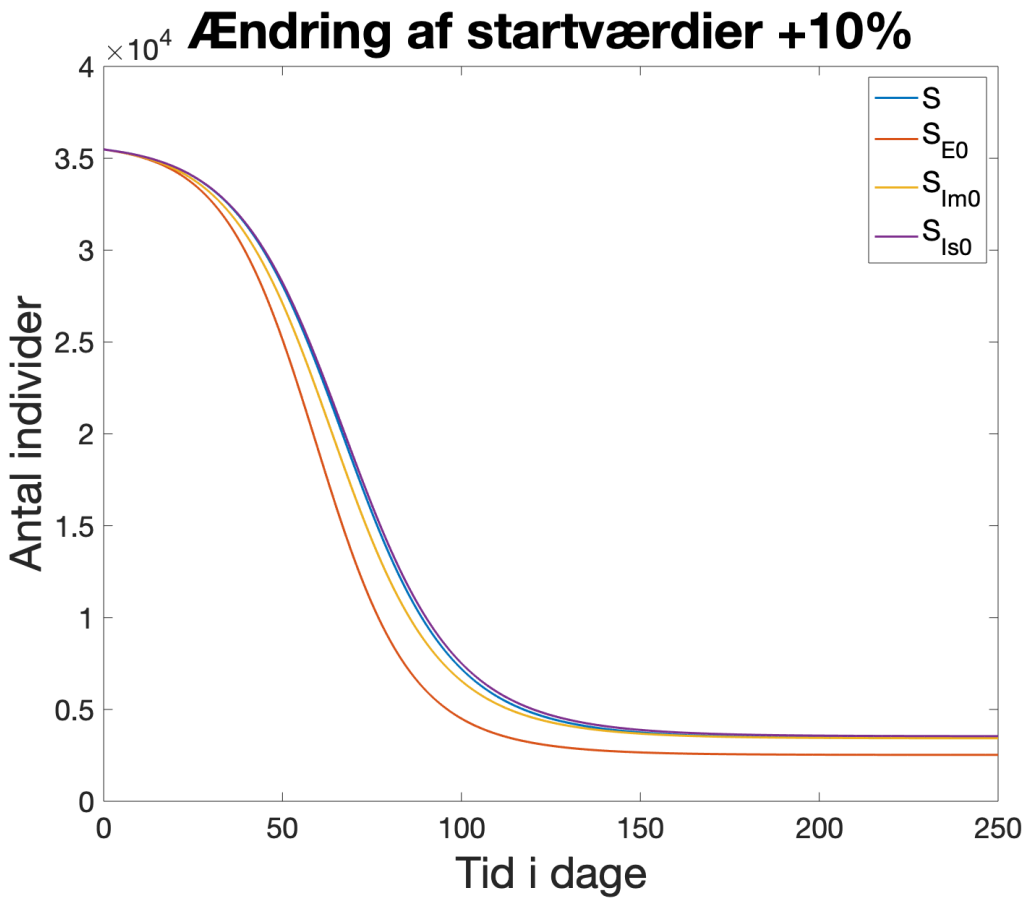


Figur 8.37: Ændringer i maksværdier af hver kompartment for $\gamma_q = 0{,}0357 \pm 10\%$.

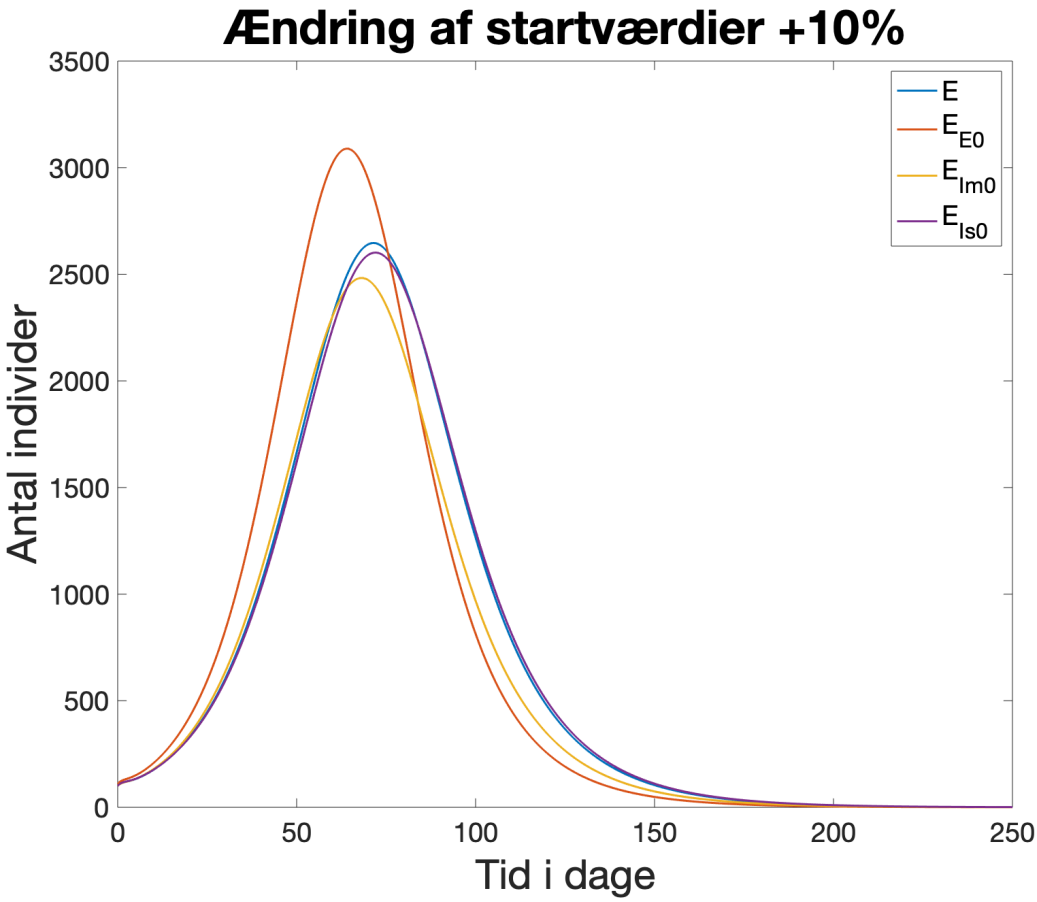


Figur 8.38: Procentvis afvigelse i maksværdier fra udgangspunkt for $\gamma_q = 0{,}0357 \pm 10\%$.

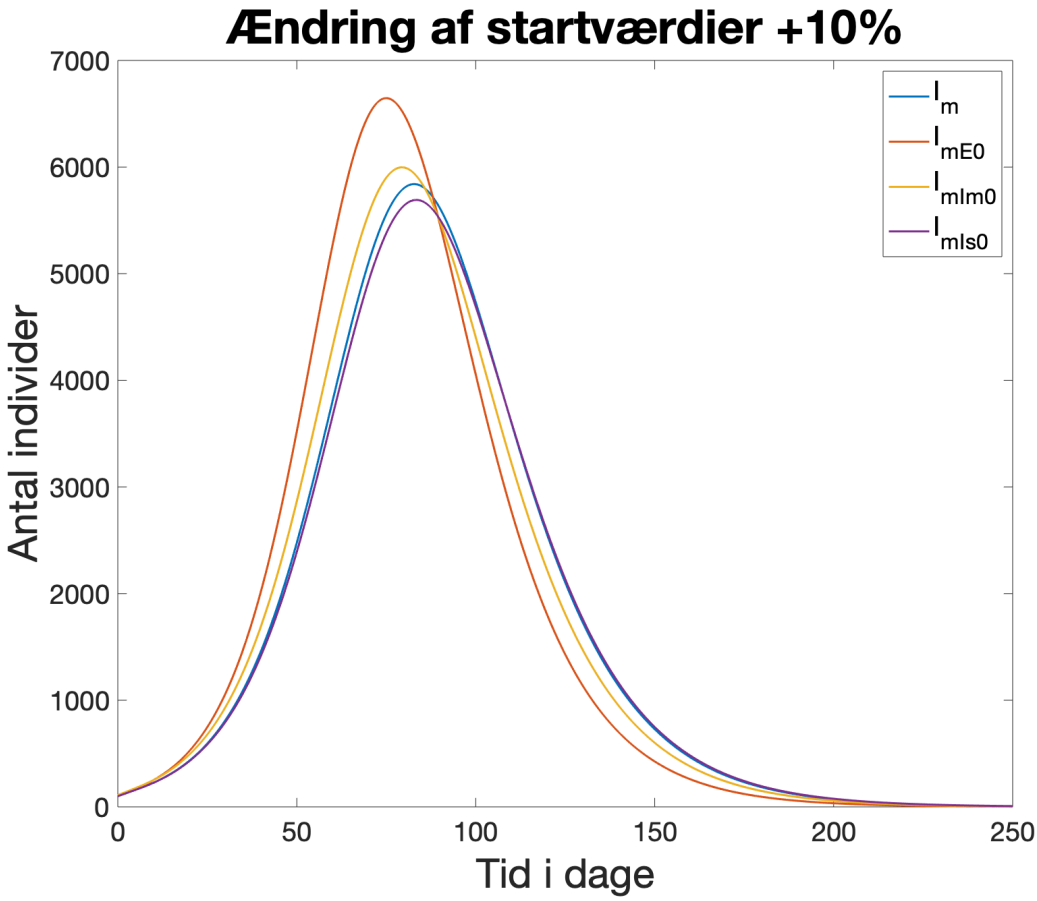
8.2.5 Figurer: Kompartments ved startværdiændringer



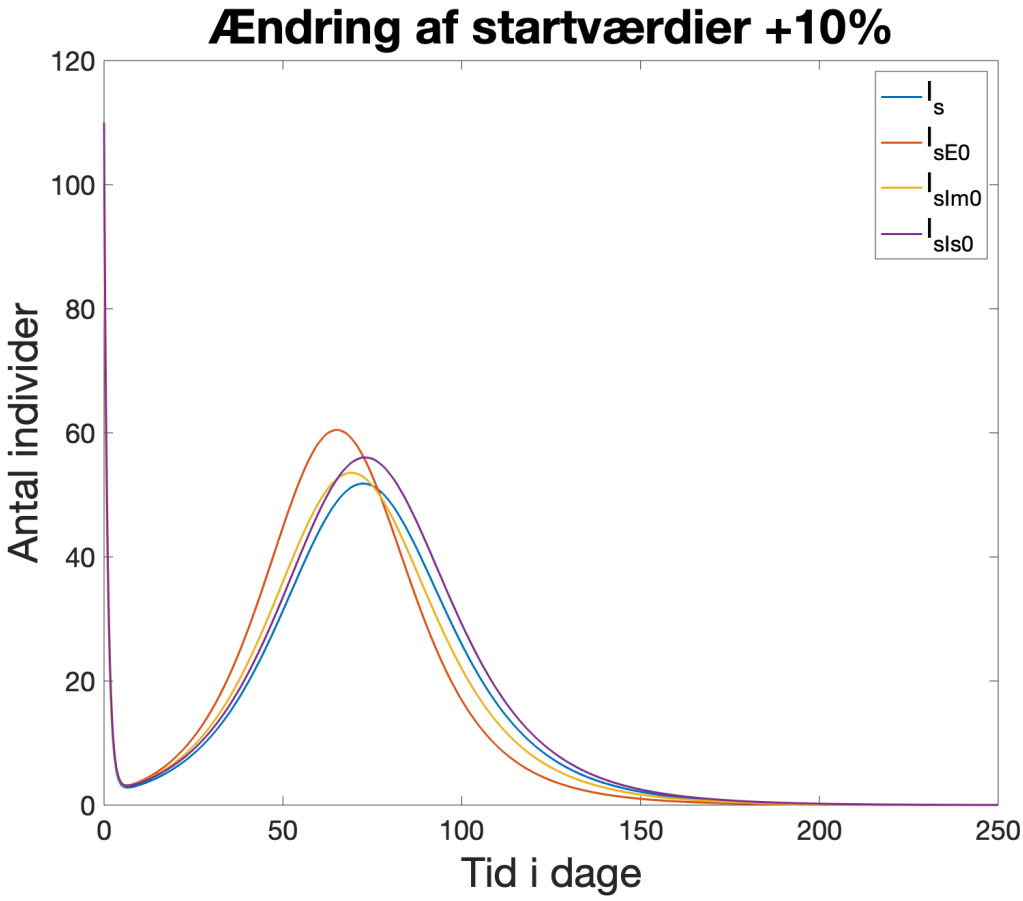
Figur 8.39: Fuld størrelse af figur 4.11(a).



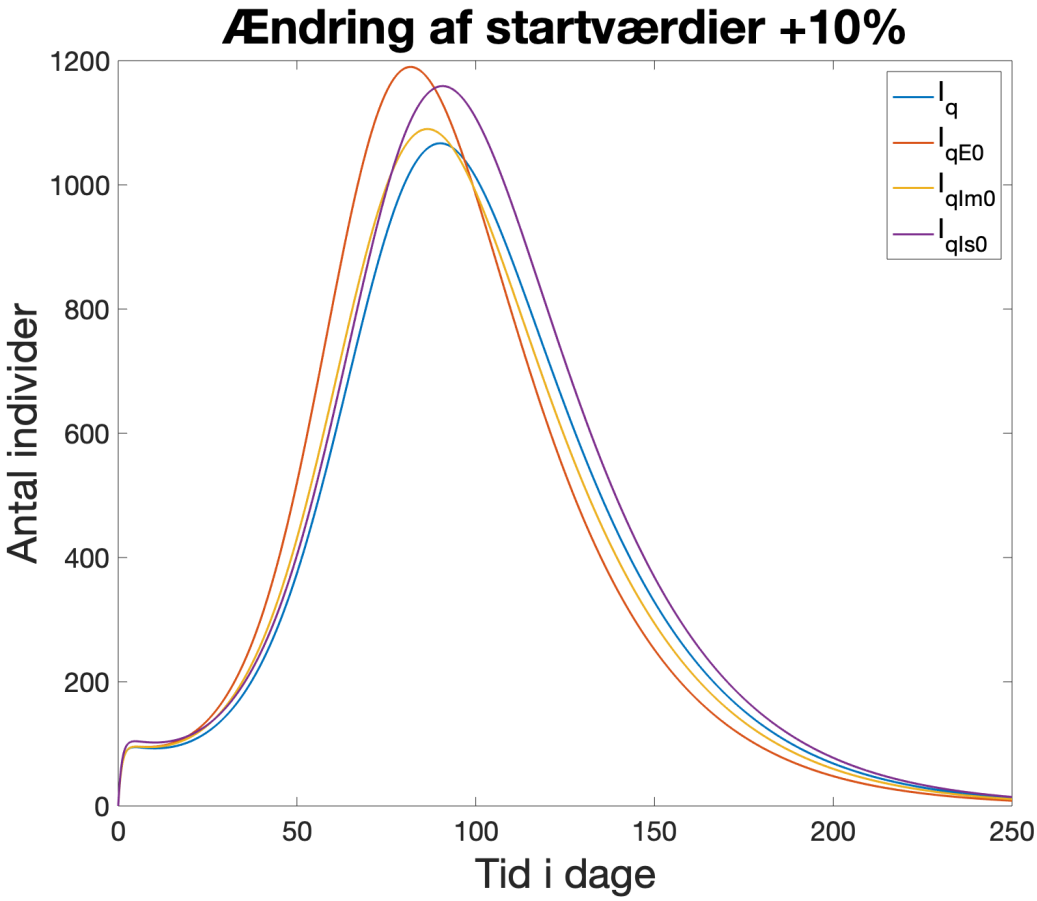
Figur 8.40: Fuld størrelse af figur 4.11(b).



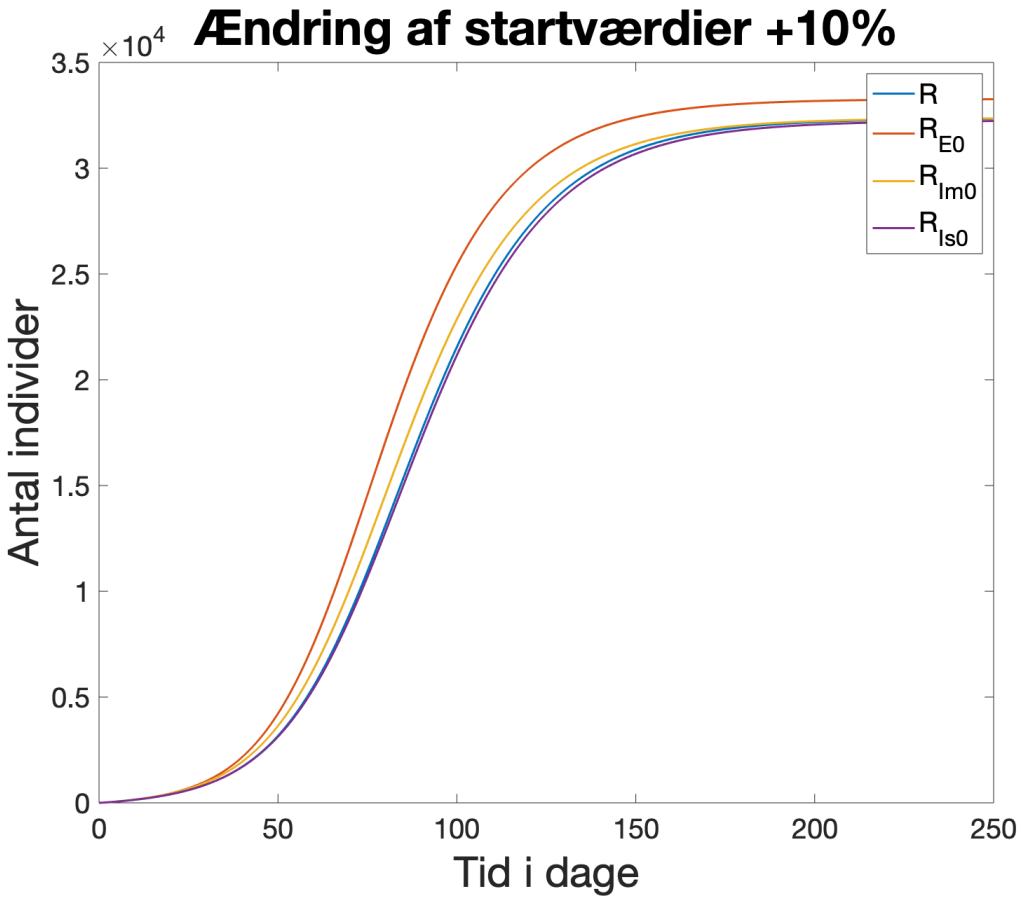
Figur 8.41: Fuld størrelse af figur 4.11(c).



Figur 8.42: Fuld størrelse af figur 4.11(d).

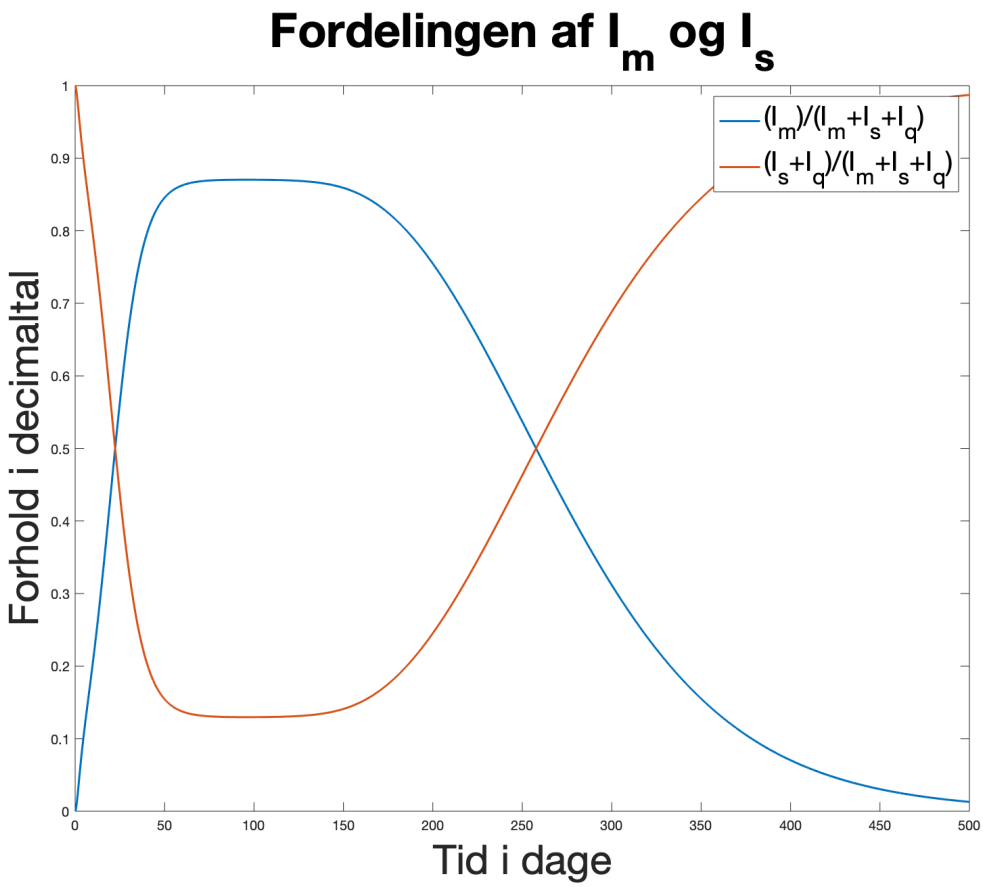


Figur 8.43: Fuld størrelse af figur 4.11(e).



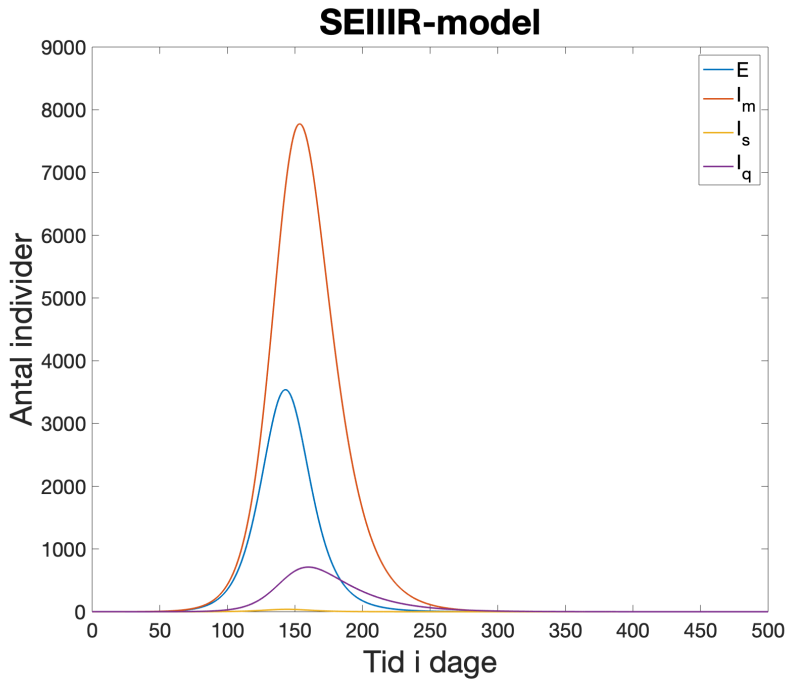
Figur 8.44: Fuld størrelse af figur 4.11(f).

8.2.6 Figur: Fordeling af I_m og I_s

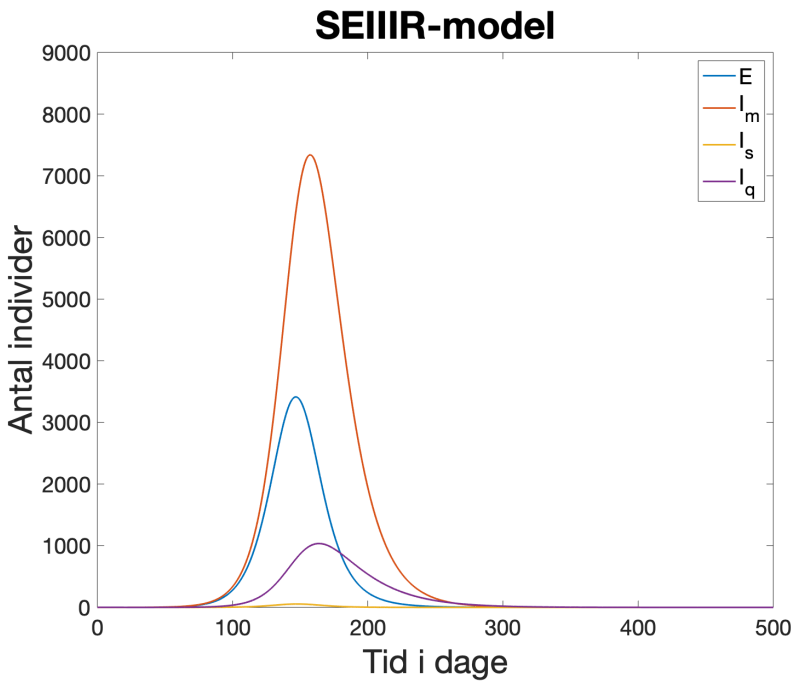


Figur 8.45: Fuld størrelse af figur 4.12.

8.2.7 Figurer: Dødelighed ved ændring af p

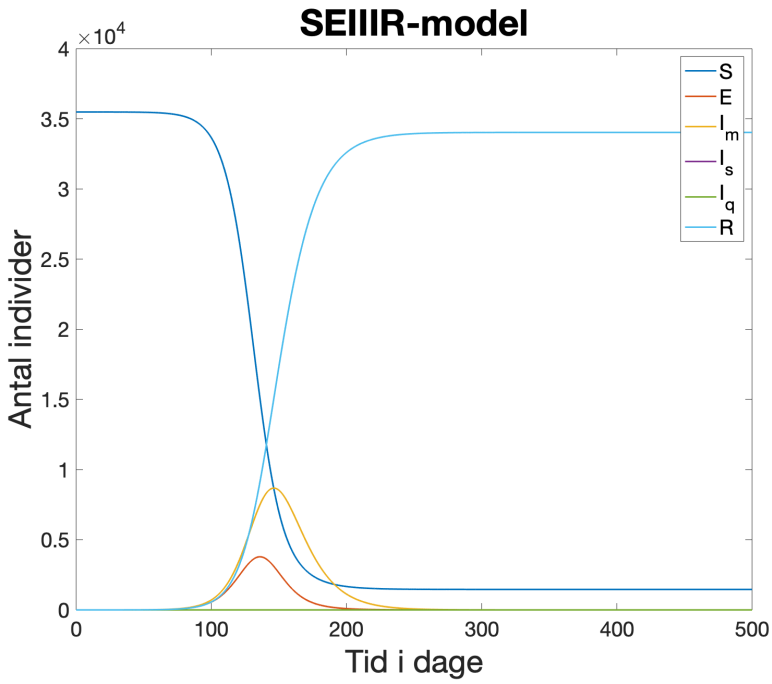


Figur 8.46: Fuld størrelse af figur 4.13(a).

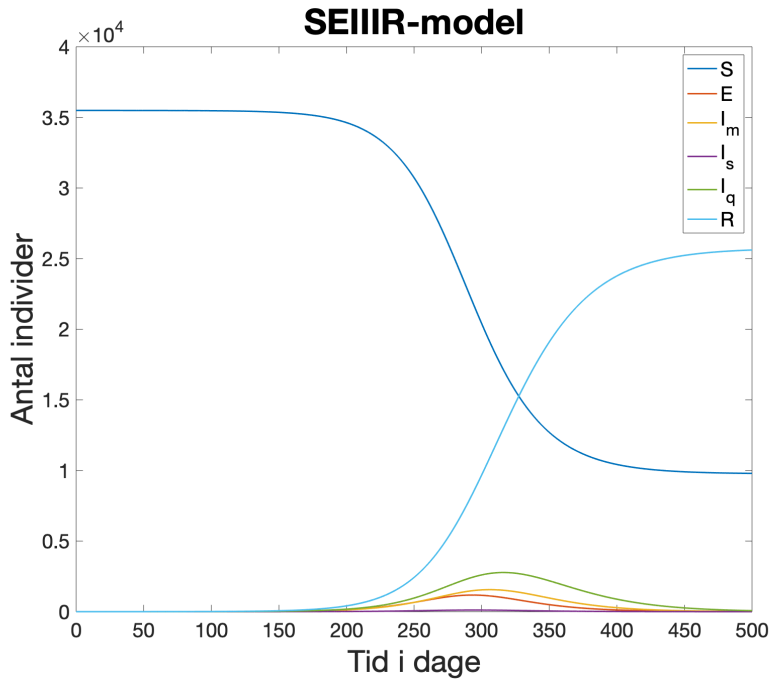


Figur 8.47: Fuld størrelse af figur 4.13(b).

8.2.8 Figurer: Varighed ved ændring af p

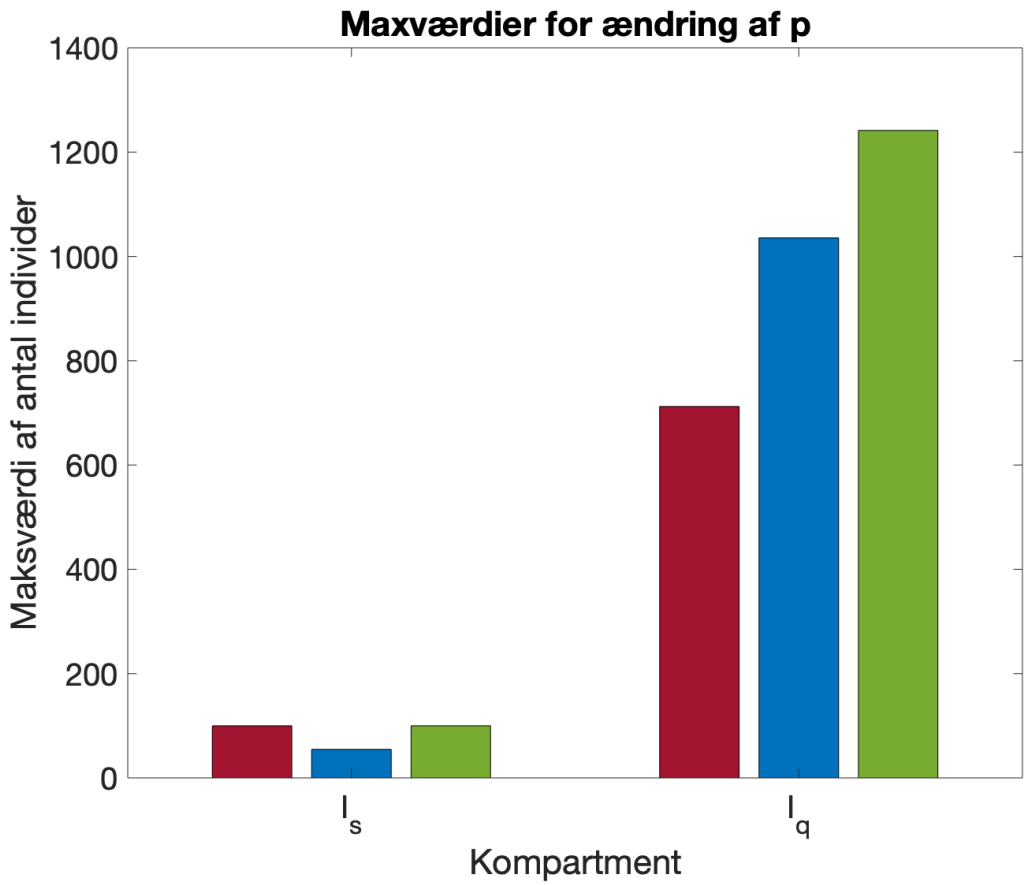


Figur 8.48: Fuld størrelse af figur 4.14(a).



Figur 8.49: Fuld størrelse af figur 4.14(b).

8.2.9 Figur: Varighed af en epidemi og dets konsekvenser



Figur 8.50: Fuld størrelse af figur 4.15.

8.3 Scripts

8.3.1 SEIIIR-funktion

```
function dy = SEIIIR(a,t,y)
%-------------------------------------------------------------------------
% Input
% a: parameter vektor [beta , N , sigma , p , alpha, gammaM, gammaQ]
% t: tids vektor
% y: y-vektor [S, E, I_m, I_s, I_q, R]
%Output
%dy: differnetial lignings vektor [dS/dt , dE/dt, dI_m/dt , dI_s/dt , dI_q/dt, dR/dt]
%-------------------------------------------------------------------------

dy(1) = -a(1)*(y(3)+y(4))*y(1)/a(2); %dS/dt
dy(2) = a(1)*(y(3)+y(4))*y(1)/a(2) - (a(3)*y(2)); %dE/dt
dy(3) = a(3)*(1-a(4))*y(2) - a(6)*y(3); %dI_m/dt
dy(4) = a(3)*a(4)*y(2) - a(5)*y(4); %dI_s/dt
dy(5) = a(5)*y(4) - a(7)*y(5); %dI_q/dt
dy(6) = a(6)*y(3)+a(7)*y(5); %dR/dt

dy = dy';
end
```

Figur 8.51

8.3.2 Numerisk løser af SEIIIR-model

```
%#######løsning af SEIIIR model ##########################################
%clear all; close all;

% løsning af differential ligningerne. Når vi har ordinære differential
% ligninger kan vi bruge ode løserne fra Matlab.

y0 =  [35488, 0, 0, 100, 0, 0]; %startbetingelserne [S_0 , E_0, I_m0, I_s0, I_q0, R_0]
tspan = 0:0.1:250; %tidsinteralet løseren skal integrere over
a = [0.23, sum(y0), 0.196, 0, 1, 0.07, 0.0357]; %Parameter værdier [beta , N , sigma,↙
p, alpha, gammaM, gammaQ]

% output af ode solveren er t: tidsvektor og y: matrice med integreret værdier
[t,y] = ode45(@(t,y) SEIIIR(a,t,y), tspan, y0);


% Plot af resultatet fra simuleringerne
figure
plot(t,y(:,1), 'displayname', 'S'); hold on
plot(t,y(:,2), 'displayname', 'E');
plot(t,y(:,3), 'displayname', 'I_m');
plot(t,y(:,4), 'displayname', 'I_s');
plot(t,y(:,5), 'displayname', 'I_q');
plot(t,y(:,6), 'displayname', 'R');
legend(gca,'show')

title('SEIIIR-model')
xlabel('Tid i dage')
ylabel('Antal individer')
```

Figur 8.52