



WISKUNDIGE MODELLERING VAN DE EPIDEMIOLOGIE

Een effectieve bestrijding van infectieziekten

Rianne Riemens

Wiskundige modellering van de epidemiologie

Een effectieve bestrijding van infectieziekten

“As a matter of fact, all epidemiology, concerned as it is with the variation of disease from time to time or from place to place, must be considered mathematically, however many variables as implicated, if it is to be considered scientifically at all.”

Sir Ronald Ross, MD

Rianne Riemens

V6D, 2019

Natuur & Techniek én Natuur & Gezondheid

Wiskunde, L. Aarts

Voorwoord

Voor u ligt het profielwerkstuk 'Wiskundige modellering van de epidemiologie'. Dit onderzoek gaat over de wijze van toepassing van wiskundige modellering op de epidemiologie, om een effectievere bestrijding van infectieziekten te realiseren. Het is geschreven in het kader van het eindexamen atheneum aan het Stanislascollege Westplantsoen te Delft. Van februari 2018 tot en met december 2019 ben ik bezig geweest met het werken aan dit profielwerkstuk.

Vooruitlopend op de bachelor Klinische Technologie die ik als vervolgopleiding wens te volgen, heb ik een onderzoeksvraag opgesteld die zowel medische als technische aspecten combineert. Tijdens het onderzoek dat hierop volgde ben ik bijgestaan door twee personen die ik graag in het bijzonder wil bedanken voor hun bijdrage aan het afronden van dit profielwerkstuk. Als eerste wil ik mijn begeleider, mevrouw L. Aarts bedanken voor de fijne ondersteuning gedurende dit traject. Zij was continu bereid mijn vragen te beantwoorden of mij te assisteren. Tevens wil ik Dr. Michiel van Boven van de instelling *het RIVM* te Bilthoven bedanken voor de mogelijkheid die hij mij gaf tot het houden van een interview met een deskundige op het gebied van de modellering van infectieziekten. Dit interview heeft mij enkele waardevolle inzichten verschaft, wat het vervolg van het proces vereenvoudigde.

Ik wens u veel leesplezier toe.

Rianne Riemens

Den Hoorn, 10 december 2019

Inhoudsopgave

Voorwoord	0
Inhoudsopgave	1
Inleiding	5
Hoofdstuk 1	7
<i>Werking vaccin en vaccinatiegraad</i>	7
1.1 Immunitet	7
1.1.1 Afweersysteem	7
1.1.2 Immuunrespons	9
1.1.3 Kunstmatige en natuurlijke immunitet	10
1.2 Vaccins	11
1.2.1 Werkzame delen	11
1.2.1.1 Levend verzwakte vaccins	11
1.2.1.2 Geïnactiveerde vaccins	11
1.2.2 Hulpstoffen	12
1.2.2.1 Vulmiddelen	12
1.2.2.2 Immunitet stimulerende middelen	12
1.2.2.3 Conserveringsmiddelen	13
1.2.3 Reststoffen	13
1.2.3.1 Embryocellen	14
1.2.3.2 Antibacteriële reststoffen	14
1.3 Vaccinatiegraad	14
1.3.1 Dalende vaccinatiegraad	15
1.3.2 Groepsimmunitet	15
1.3.3 Basisreproductiegetal	16
1.3.4 Netto reproductiegetal	17
1.3.5 Minimale vaccinatiegraad	18
1.3.6 Beschermingsgraad	19
1.3.6.1 Argumenten tegen vaccinatie	19
1.3.6.2 Vaccinfalen en beschermingsgraad	19
1.4 Conclusie	21
Hoofdstuk 2	23
<i>Formules en transmissiemodellen</i>	23
2.1 Probabilistisch en deterministisch	23
2.1.1 Probabilistische modellen	24
2.1.2 Deterministische modellen	24

2.2	Discrete en continue dynamische modellen	24
2.2.1	Discrete dynamische modellen	25
2.2.1.1	Differentievergelijkingen	25
2.2.1.2	Discreet griepmodel	27
2.2.2	Continue dynamische modellen	28
2.2.2.1	Differentiaalvergelijkingen	29
2.2.2.2	Homogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde	30
2.2.2.3	Inhomogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde	30
2.2.2.4	Niet-lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde	31
2.3	SIR model	33
2.3.1	Ziektecompartimenten	33
2.3.2	SIR model zonder vitale dynamiek	34
2.3.2.1	Differentiaalvergelijkingen	34
2.3.2.2	Basisreproductiegetal	36
2.3.2.3	Fractie vatbare individuen na afloop van een epidemie	37
2.3.2.4	Model van een mazelenepidemie	38
2.3.2.5	Evenwichtstoestanden	41
2.3.2.6	Vaccinatie	42
2.3.3	SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte	46
2.3.3.1	Differentiaalvergelijkingen	46
2.3.3.2	Basisreproductiegetal	47
2.3.3.3	Evenwichtstoestanden	48
2.3.4	SIR model met vitale dynamiek, variabele bevolkingsgrootte en virulentie	51
2.3.4.1	Differentiaalvergelijkingen	52
2.3.4.2	Basisreproductiegetal	53
2.3.4.3	Evenwichtstoestanden	53
2.3.5	Uitbreidingen op het SIR model	57
2.3.5.1	SIS model	58
2.3.5.2	SIRS model	61
2.3.5.3	SIRC model	62
2.3.5.4	SEIR model	63
2.3.5.5	MSEIR model	66
2.3.5.6	Overige uitbreidingen	67
2.4	Conclusie	68
	Samenvatting	71
	Aanbevelingen vervolgonderzoek	73

Bibliografie	75
<i>Parameters</i>	75
<i>Hoofdstuk 1</i>	75
<i>Hoofdstuk 2</i>	78
<i>Figuren</i>	82
<i>Overig</i>	82
Bijlagen	83
<i>Globale planning</i>	83
<i>Logboek</i>	83

Inleiding

Bij de term wiskunde wordt veelal gedacht aan de zuivere wetenschap van de bestuderingen van getallen, patronen en formules. Wiskunde omvat echter veel meer toepassingen en kent onder andere grote raakvlakken met de biologie. Een biologisch verschijnsel zoals de verspreiding van infectieziekten doet wellicht aan als ongrijpbaar met functies, maar binnen de epidemiologie speelt wiskundige modellering een cruciale rol.

Epidemiologie is de wetenschappelijke studie waarin preventie van verspreiding van infectieziekten centraal staat. Door risicofactoren van het ontstaan van epidemieën te analyseren kan de wijze van verspreiding geïdentificeerd worden, waarna beleidsstrategieën hierop aangepast kunnen worden. Wiskundige modellen zijn uitgegroeid tot essentiële hulpmiddelen in de analyse van de verspreiding van infectieziekten. Om dit te waarborgen is een integratie van kennis uit verschillende disciplines benodigd. Gebruikte parameters binnen een epidemiologisch model moeten immers complementair zijn aan de geformuleerde werkelijkheid. Hiervoor is kennis benodigd over de werking van het immuunsysteem, het proces van verspreiding van een infectieziekte en de functionaliteit van verschillende preventie- en interventiemethoden. Door hierop een adequate keuze betreffende de waardes van de parameters te baseren, kunnen voorspellingen worden gedaan over het verloop van de verspreiding van infectieziekten.

Deze verspreiding kan bijvoorbeeld beïnvloed worden door rekening te houden met het inzetten van vaccins. Hoewel effectieve vaccins voor vele infectieziekten beschikbaar zijn, is waargenomen dat deze enkel het gewenste resultaat geven naarmate wiskundig bepaalde doelstellingen behaald worden. Door een versimpeling van de werkelijkheid te formuleren en unieke parameters toe te voegen kunnen dus grenswaardes bepaald worden waarvoor een epidemie niet tot uiting zal worden.

Een andere reden waarom de epidemiologie een vooraanstaand toepassingsveld is voor de wiskunde, is het feit dat, in tegenstelling tot andere studies, hypothesen niet getest kunnen worden aan de hand van praktisch onderzoek. Gezien de gevaren en complicaties van infectieziekten zou deze vorm van onderzoek immers onethisch zijn. Deze noodzaak voor wiskundige analyses van een biologisch probleem maakt dat het ten volle aansluit bij mijn persoonlijke interesses. Het is een voorbeeld van een onderzoeksgebied waarin zowel een medisch/biologisch aspect als een technisch/wiskundig aspect benodigd is om de probleemstelling te doorgronden.

Dit onderzoek is ontworpen als introductie op de wiskundige modellering van infectieziekten. Hiervoor zal in Hoofdstuk 1 aandacht worden besteed aan de basis van het biologisch toepassingsveld, met als leidraad de werking en toepassing van vaccins. Hierin zullen tevens wiskundige basisbegrippen behandeld worden die benodigd zijn voor Hoofdstuk 2. In Hoofdstuk 2 zullen namelijk formules opgesteld worden die vervolgens verwerkt zullen worden in epidemiologische transmissiemodellen. Hierbij zal begonnen worden bij een relatief eenvoudig discreet griepmodel en een zogenaamd SIR model zonder vitale dynamiek, waarna de complexiteit zal worden opgebouwd door aannames te veranderen en uitbreidingen toe te passen. Hierin zal gestreefd worden naar een beter begrip van de rol van wiskundige modellering binnen de epidemiologie.

Om dit doel te bereiken zal uitgegaan worden van de volgende onderzoeksvraag in combinatie met twee ondersteunende deelvragen:

Onderzoeksvraag:

Hoe wordt wiskundige modellering toegepast op de epidemiologie om een effectievere bestrijding van infectieziekten te realiseren?

Deelvragen:

1. *Hoe beïnvloedt de samenstelling van een vaccin de werking ervan en wat de is rol van de vaccinatiegraad in de onderdrukking van epidemieën van deze infectieziekten?*
2. *Welke wiskundige formules hebben toepassing op de epidemiologie en hoe worden deze door middel van transmissiemodellen toegepast?*

Gedurende dit onderzoek zal voor de modellering gebruik gemaakt worden van waarden voor de parameters die afgeleid zijn van de volgende bronnen:

- ❖ *Bevolking | Regionaal & Internationaal | Geboorte en sterfte | Volksgezondheidszorg.info.* (z.d.).
- ❖ Burgmeijer, R., Bolscher, N., & K. Hoppenbrouwers, R. B. (2007). *Handboek vaccinaties, Deel A.* Assen, Nederland: Van Gorcum.
- ❖ *Discrete dynamische modellen, Stelsels.* (z.d.).
- ❖ GGD. (2010, 15 december). *Mazelen.*
- ❖ van den Hof, S., van den Kerkhof, J. H. T. C., ten Ham, P. B. G., van Binnendijk, R. S., Conyn-van Spaendonck, M. A. E., & van Steenbergen, J. E. (2001, 30 december). *Mazelenepidemie in Nederland, 1999-2000 | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.*
- ❖ van Lier, E. A., Geraedts, J. L. E., Oomen, P. J., Giesbers, H., van Vliet, J. A., Drijfhout, I. H., ... de Melker, H. E. (2018). *Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2017.*
- ❖ *Vragen en antwoorden Griep.* (z.d.).
- ❖ *Ziekten in het Rijksvaccinatieprogramma | Cijfers & Context | Mazelen | Volksgezondheidszorg.info.* (z.d.).

Dit onderzoek is dus, kortom, een introductie op de wiskundige modellering van infectieziekten door gebruik te maken van kennis die vergaard is uit verscheidene disciplines die verwant zijn aan de epidemiologie. Hierbij zal de nadruk liggen op het behalen van een effectievere bestrijding van infectieziekten, waarbij vaccinatie uitgelicht zal worden als adequate preventie- en interventiemethode. Lezers van dit onderzoek zullen aldus inzicht kunnen verkrijgen in dit speciale toepassingsveld en zullen naar te hopen ook zien hoe belangrijk toegepaste wiskundige is voor de epidemiologie, en misschien zelfs interesse ontwikkelen om zelf een vervolgonderzoek uit te gaan voeren binnen de epidemiologie.

Veel leesplezier!

Hoofdstuk 1

Werking vaccin en vaccinatiegraad

Vaccinatie heeft als preventiemethode een grote invloed gehad op de medische wereld. Door middel van complexe epidemiologische modellen worden de meest effectieve toepassingen van vaccins getoond, waarna beleidsontwikkelingen zich hierop aan kunnen passen. Voordat deze modellen samengesteld en begrepen kunnen worden is het van belang het toepassingsveld van dit wiskundige vraagstuk te begrijpen. Bij de bepaling van de juiste vaccinatiestrategie moet er immers ook rekening gehouden worden met factoren zoals het type vaccin, de werking, de effectiviteit en het bijpassende toedieningsschema. Een combinatie van deze eigenschappen realiseert immers de gewenste immuniteit voordat de betreffende ziektekiemen in contact komen met het lichaam. Om een correcte toepassing van vaccins mogelijk te maken, moet dus begrepen worden hoe de samenstelling hiervan precies een infectie kan voorkomen. Behalve over de werking van het vaccin, zal er ook kennis verkregen worden over de wiskundige basis van de epidemiologie: de vaccinatiegraad.

Allereerst zal er dus gekeken worden naar de werking van het menselijke immuunsysteem en de biologische werking van het vaccin op celniveau. Vervolgens zal de samenstelling van het vaccin behandeld worden, samen met de rol van zijn bestanddelen. Tevens zal behandeld worden welke rol de vaccinatiegraad speelt in de onderdrukking van infectieziekten en zal begrepen worden waarom groepsimmuniteit gewenst is bij het voorkomen van epidemieën. Afsluitend zal besproken worden wanneer deze groepsimmuniteit plaatsvindt onder inleiding van de begrippen basisreproductiegetal, netto reproductiegetal, effectiviteit, beschermingsgraad en vaccinfalen.

1.1 Immuniteit

1.1.1 Afweersysteem

In het geval dat het menselijk lichaam in aanraking komt met ziekteverwekkers is dit in staat om de schadelijke invloed te beperken. Om dit te realiseren kunnen twee verschillende afweermechanismen in werking worden gezet: de aspecifieke en de specifieke afweer. De aspecifieke afweer wordt gekenmerkt door het feit dat dit systeem geen onderscheid maakt tussen de verschillende typen ziekteverwekkers. De specifieke afweer wordt daarentegen gekenmerkt door het feit dat dit systeem wel onderscheid maakt tussen verschillende typen ziekteverwekkers, waarbij een bepaalde cel van de specifieke afweer enkel geactiveerd wordt door een uniek pathogeen.

De eerste bescherming door het aspecifieke systeem gebeurt door de eerstelijnsdefensie: een mechanische barrière die het binnendringen van ziekteverwekkers tegengaat. Tot deze eerstelijnsdefensie hoort de gesloten structuur van de huid, de bijbehorende 'gezonde' bacteriën en de slijmvliezen (waaraan ziekteverwekkers blijven kleven). In het geval dat pathogenen toch tot het inwendige milieu binnen weten te dringen begint de tweedelijnsdefensie een rol te spelen bij de opruiming van lichaamsvreemde stoffen. Deze tweedelijnsdefensie betreft een combinatie van witte bloedcellen en bloedeiwitten die een deel van de 'indringers' onschadelijk maakt en opruimt. Een belangrijk type witte bloedcel is de fagocyt, waarvan de voornaamste rol het opruimen van lichaamsvreemde cellen door middel van omsluiting is. Bij omsluiting neemt de fagocyt de ziekteverwekker in zijn cel op, waar deze vervolgens verteerd wordt. In het geval van infectieziekten hebben de cellen van de aspecifieke afweer voornamelijk de rol om de antigenen (lichaamsvreemde stoffen) van de ziekte af te weren totdat de specifieke afweer met een gerichtere respons kan reageren.

Aangezien het effect van de cellen behorend tot de aspecifieke afweer niet voldoende is om het lichaam te verdedigen tegen een aanval van een infectieziekte, activeren de fagocyten daarvan tevens de cellen van de specifieke afweer. Complementerend aan de naam werken de cellen van dit specifieke afweermechanisme specifiek aan de bestrijding van hun eigen type antigeen.

In het lymfevatenstelsel bevinden zich lymfeknopen, waarin niet-gedifferentieerde witte bloedcellen liggen opgeslagen: lymfocyten. Deze lymfocyten zijn de belangrijkste witte bloedcellen van het immuunsysteem. De niet-gedifferentieerde lymfocyten kunnen zich ontwikkelen tot B-lymfocyten en tot T-lymfocyten: de twee hoofdtypen van de cellen die de hoofdrol spelen bij de specifieke afweer. Deze twee soorten lymfocyten vormen samen met de stoffen die ze produceren het specifieke afweermechanisme, oftewel de derdelijns defensie. Dit afweersysteem komt langzaam op gang omdat er voor een binnengedrongen ziekteverwekker eerst een passende lymfocyt gevonden moet worden, waarna deze specifieke defensiecel zich moeten delen en specialiseren. Deze vertraagde activatie van het specifieke afweersysteem verklaart waarom de tweedelijnsdefensie benodigd is om de tot het lichaam binnengedrongen ziekteverwekkers lang genoeg af te weren totdat de specifieke respons optreedt. De bovengenoemde defensielijnen zijn hieronder ter verduidelijking gecategoriseerd in een tabel:

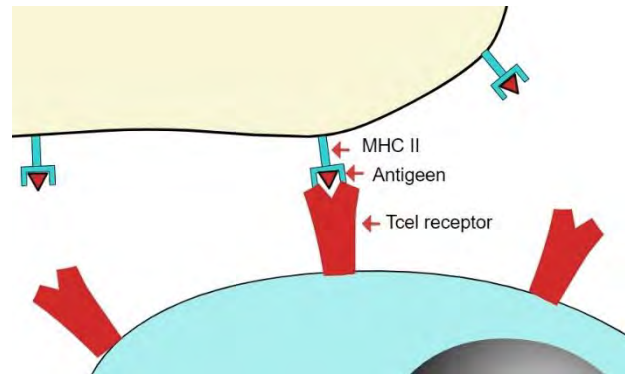
Afweer		
<i>Aspecifieke afweer</i>		<i>Specifieke afweer</i>
<i>Eerstelijnsdefensie</i>	<i>Tweedelijnsdefensie</i>	<i>Derdelijns defensie</i>
Huid Slijmvliezen	Fagocyten	B-Lymfocyten en T-lymfocyten Antistoffen (geproduceerd door B-lymfocyten)

Het specifieke afweersysteem is vervolgens ook op te delen in twee categorieën: de humorale en de cellulaire afweer. Tot de humorale afweer behoren de B-lymfocyten en de hierdoor geproduceerde antistoffen. De humorale afweer komt in actie zodra ziekteverwekkers gedetecteerd worden buiten lichaamscellen, bijvoorbeeld los in de bloedbaan. Tot de cellulaire afweer behoren de T-lymfocyten, die de pathogenen bestrijden waar de B-lymfocyten geen toegang tot hebben: ziekteverwekkers opgenomen door lichaamscellen. Deze T-lymfocyten kunnen tevens ook onderscheiden worden op hun functie: de T-helpercellen en de cytotoxische T-cellen. De T-helpercellen zorgen voor de regulatie van de immuunrespons en de cytotoxische T-cellen maken ziekteverwekkers onschadelijk.

Bij het differentiëren van de lymfocyten moeten de cellen algemene kenmerken meekrijgen. Aangezien elke lymfocyt enkel met een immuunrespons kan reageren op de specifieke ziekteverwekker waarvoor ze geactiveerd is, moet het specifieke afweersysteem voorzien zijn van specificiteit, adaptatie, differentie en geheugen. Door middel van specificiteit herkennen de antigeen specifieke receptoren van de T-helpercellen hun passende antigeen. Adaptatie is nodig om bij nieuwe ziektes T-lymfocyten te ontwikkelen die aangepast zijn aan de antigenen waar het lichaam voor het eerst mee in aanraking komt. Daarnaast is het cruciaal dat de lymfocyten gecontroleerd worden op hun vermogen om de differentie te kunnen maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde antigenen. In het geval dat lymfocyten dit kenmerk van differentie niet mee zouden krijgen zouden lymfocyten namelijk gedifferentieerd kunnen worden tot cellen die lichaamseigen antigenen aanvallen, met een auto-immuunziekte als gevolg. Als laatste bezit de specifieke afweer over een geheugen, waarin de antigenen waarmee het systeem in contact is geweest geregistreerd worden. Hierdoor zal bij een volgend contact met hetzelfde antigeen de ziekteverwekker herkend worden, waardoor er een snellere en probatere respons zal optreden.

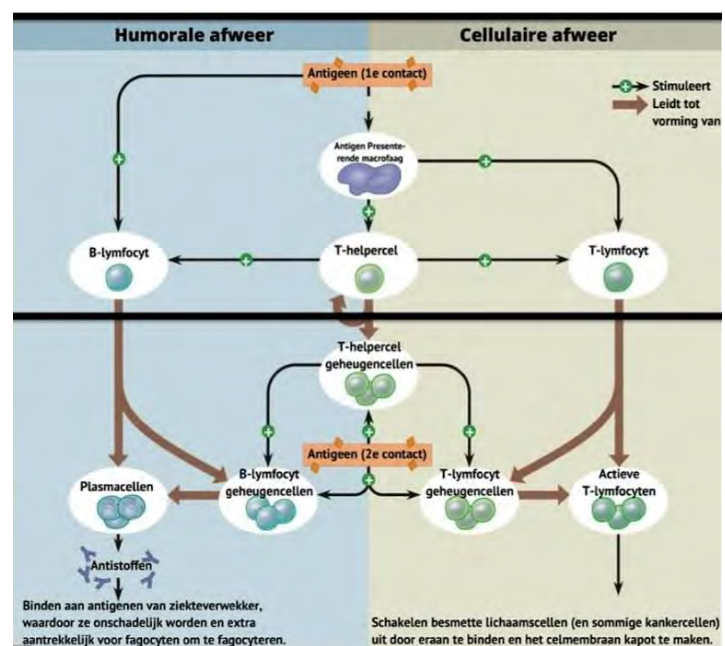
1.1.2 Immunrespons

Zodra de fagocyten van de tweedelijnsdefensie lichaamsvreemde cellen detecteren, nemen ze de ziekteverwekker via omsluiting (fagocytose) op in hun cel. In de fagocyten komt het erfelijk materiaal van de ziekteverwekker vrij, waarna deze verteerd wordt, om vervolgens de antigenen te presenteren op zijn celmembraan door middel van een MHC-II molecuul. MHC-II moleculen zijn eiwitten die zich bevinden op het celmembraan van een fagocyt. Door aan deze eiwitten delen van de ziekteverwekker te binden, wordt de fagocyt een AntigeenPresenterende Cel (APC). Hij presenteert immers antigenen als gevolg van de vertering van de ziekteverwekker. Deze APC gaat vervolgens op zoek naar een geschikte T-helpercel, die de immunrespons verder zal reguleren. Zodra de specifieke receptoren van de T-helpercel bindingen vormen met het gepresenteerde antigeen, wordt de T-helpercel gestimuleerd om te gaan delen. De nieuw ontstane T-helpercellen activeren vervolgens B-cellen en cytotoxische T-cellen, specifiek voor dat antigeen.



Figuur 1: APC koppelt met T-helpercel

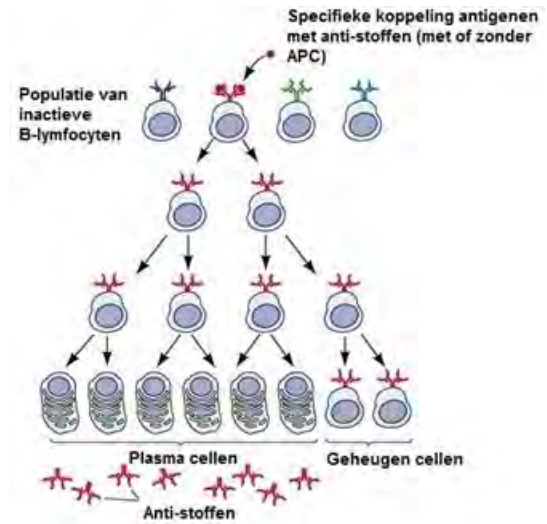
De cytotoxische T-cellen (T_c -cellen) die geactiveerd worden behoren tot het cellulaire immuunsysteem en hebben als rol het vernietigen van cellen die geïnfecteerd zijn met de ziekteverwekkers van het infectievirus. Net als fagocyten nemen gewone lichaamscellen via omsluiting (endocytose) ziekteverwekkers op in hun cel. In deze lichaamscellen worden de viruseiwitten vervolgens gekopieerd en geproduceerd, waarna de cellen fragmenten van deze eiwitten (de antigenen) presenteren op hun celmembraan met behulp van MHC-I moleculen. Deze MHC-I moleculen zijn net zoals MHC-II moleculen eiwitten op het celmembraan. Het verschil tussen deze twee moleculen is het type cel waarop ze zich bevinden. MHC-II moleculen behoren tot het celmembraan van fagocyten en MHC-I moleculen komen specifiek voor op het celmembraan van algemene lichaamscellen.



Figuur 2: Humorale en cellulaire afweer

Zodra een koppeling plaatsvindt tussen de specifieke receptor van een T_c -cel en het gepresenteerde antigeen, geeft de T_c -cel stoffen vrij die een vernietiging van de lichaamscel veroorzaken. Nadat de T_c -cellen alle geïnfecteerde lichaamscellen bestreden hebben met celdodende stoffen, blijven er T_c -geheugencellen over die bij een volgende aanval met een directe respons reageren. Deze T_c -geheugencellen worden gevormd zodra de T_c -cellen geactiveerd worden. De T_c -cellen moeten zich immers eerst kloneren en specialiseren voordat ze met een immunrespons kunnen reageren. De T_c -geheugencellen die mede ontstaan bij deze klonering hebben geen effect op de immunrespons bij de eerste infectie. Ze hebben zoals genoemd invloed op de volgende aanval van de ziekteverwekker, doordat ze immuniteit creëren.

Naast de bestrijding met T_c-cellen, worden ziekteverwekkers ook onschadelijk gemaakt met behulp van antistoffen. Antistoffen zijn speciale eiwitten die ook wel aangeduid worden met de term immunoglobuline (Ig). Antistoffen worden geproduceerd door B-cellen, behorend tot het humorele immuunsysteem. Na de activatie van de B-cellen door T-helpercellen gaan deze zich delen tot B-geheugencellen en antistofproducerende plasmacellen. De antistoffen die door de plasmacellen geproduceerd worden komen terecht in de bloedbaan. Hier kan vervolgens een koppeling plaatsvinden tussen de antistoffen en hun specifieke antigenen. Als gevolg van deze koppeling zal de ziekteverwekker onschadelijk gemaakt worden.



Figuur 3: Humorale afweer

Het humorele immuunsysteem begint na activatie zijn respons direct met de aanmaak van IgM-antistoffen. Deze primaire respons met IgM-antistoffen werkt snel, maar als gevolg hiervan is de kwaliteit matig. De kwalitatief hoogwaardigere IgG-antistoffen worden geproduceerd nadat de antistofproducerende plasmacellen zijn gevormd uit de gedeelde B-cellen. De gelijktijdig gevormde B-geheugencellen zullen net als de T_c-geheugencellen bij een tweede aanval van dezelfde ziekteverwekker overgaan tot een secundaire respons. Deze secundaire respons is dan probater en sneller, doordat de B-geheugencellen zich gelijk kunnen omvormen tot plasmacellen en zich vervolgens beginnen te vermeerderen. Door deze geheugencellen merkt de geïnfecteerde (vrijwel) niets van de secundaire respons die optreedt bij een tweede infectie.

1.1.3 Kunstmatige en natuurlijke immuniteit

Zoals hiervoor genoemd is wordt immuniteit verkregen bij het cellulaire immuunsysteem door de aanmaak van T_c-geheugencellen en bij het humorele immuunsysteem door de vorming van B-geheugencellen. Dit proces van immunisatie komt voor in een kunstmatige en natuurlijke vorm en beide varianten kunnen passief of actief optreden.

Bij natuurlijke immunisatie produceert of ontvangt een mens zonder ingrepen van buitenaf de geheugencellen van het immuunsysteem. Natuurlijke *actieve* immunisatie is het proces waarbij het lichaam actief ziekteverwekkers bestrijdt waarmee hij op natuurlijke wijze mee in contact is gekomen, onder de aanmaak van geheugencellen. Bij natuurlijke *passieve* immunisatie treedt er echter geen geheugenrespons op. Antistoffen komen in dit geval in de bloedbaan van een kind terecht door transplacentaire overdracht, oftewel stofuitwisseling via de placenta.

Actieve en passieve immunisatie komen ook voor in een kunstmatige vorm, waarbij immuniteit optreedt door een bewuste handeling van de mens, zodat de ziekteverwekker de gastheer niet kan infecteren. Bij direct levensgevaar door contact met gifstoffen is kunstmatige passieve immunisatie de uitkomst. Hierbij krijgt het geïnfecteerde individu immunoglobuline tegen het virus toegediend om het ziekteproces te keren. Het nadeel van kunstmatige passieve immunisatie is het feit dat er geen vorming van geheugencellen optreedt, waardoor bij een tweede aanraking met het virus een nieuwe toediening van antistoffen benodigd is. Om deze bescherming wel te realiseren kan gebruik worden gemaakt van een vaccin. Vaccinatie is een vorm van kunstmatige actieve immunisatie, waarbij dezelfde geheugenrespons optreedt als bij de natuurlijke vorm. De term 'kunstmatig' is om deze reden misleidend: hoewel de toedieningswijze van de ziekteverwekker verschilt treedt hetzelfde proces van immunisatie op.

1.2 Vaccins

Kunstmatige actieve immunisatie met vaccins stimuleert door middel van een geplande immuunrespons een bescherming tegen infectieziekten. Deze werking van vaccins komt tot stand door een combinatie van drie bestanddelen: de belangrijke werkzame delen, hulpstoffen en reststoffen. Onder de werkzame delen valt (een gedeelte van) het virus of de bacterie waartegen immuniteit gewenst is, de hulpstoffen hebben als doel verbetering van de werkzaamheid, houdbaarheid en wijze van toediening en de term reststoffen omvat de achtergebleven bestanddelen afkomstig van het productieproces.

1.2.1 Werkzame delen

1.2.1.1 *Levend verzwakte vaccins*

De werkzame bestanddelen van het vaccin kunnen worden ingedeeld in twee categorieën: levend verzwakt en geïnactiveerd. Een levend verzwakt vaccin bevat complete levende bacteriën of virussen die door middel van een speciale behandeling gekweekt zijn tot een verzwakte variant met minder virulentie. Dit betekent dat de levend verzwakte variant zijn vermogen heeft behouden om een respons van het immuunsysteem op te wekken, hoewel deze niet sterk genoeg zal zijn om de gevaccineerde ziek te maken. De mate waarin de ziekteverwekker schade aan kan richten aan de gevaccineerde is dus drastisch verlaagd. Deze verzwakte ziekteverwekkers worden verkregen door ze te kweken onder niet-optimale omstandigheden, zoals onder een afwijking van de optimumtemperatuur.

Er is bij levend verzwakte vaccins echter een uiterst minimaal risico dat de ziekteverwekkers een gevaccineerde toch ziek maken. Dit potentieel gevaar geldt voor mensen met een afwijkende cellulaire immuniteit en zwangere vrouwen. Daarnaast is er bij levend verzwakte vaccins een kans aanwezig dat het vaccin niet 'aanslaat', oftewel geen activering van het immuunsysteem teweeg brengt. Hierdoor is in enkele gevallen een tweede vaccinatie nodig, ter realisatie van de gewenste immuniteit. Tevens moeten levend verzwakte vaccins altijd gekoeld bewaard worden door hun thermolabiele eigenschap. Daartegenover staat dat deze vorm van vaccinatie een sterke respons van het immuunsysteem oplevert, waardoor één aangeslagen vaccinatie veelal toereikend is voor een (levens)lange immuniteit.

1.2.1.2 *Geïnactiveerde vaccins*

Levend verzwakte vaccins kunnen worden geproduceerd voor ziekteverwekkers met relatief eenvoudig genetisch materiaal. Het verzwakken tot een veilig niveau van complexere pathogenen is echter vrijwel onmogelijk. De meeste vaccins bestaan om deze reden uit geïnactiveerde ziekteverwekkers, bestaande uit delen van de ziekteverwekker (subunit vaccins) of het gif van een bacterie (toxoid-vaccins). Deze inactivatie kan gerealiseerd worden door een behandeling met chemische stoffen, een thermische behandeling of zuivering van de ziekteverwekker. Welke vorm van inactivatie toegepast wordt verschilt per vorm vaccin. Geïnactiveerde vaccins bestaande uit het gif van een bacterie, worden door middel van een behandeling met chemische stoffen onschadelijk gemaakt. Geïnactiveerde vaccins die delen van bacteriën of virussen bevatten worden echter geproduceerd door de ziekteverwekkers in delen te knippen en vervolgens de geschikte combinaties cellen te isoleren voor het vaccin.

In tegenstelling tot levend verzwakte vaccins is er bij gebruik van geïnactiveerde vaccins geen potentieel gevaar voor infectie van de gevaccineerde. De beschermingsduur is echter korter, waardoor er revaccinaties benodigd zijn om de immuniteit te behouden. Om de immuniteit op te bouwen is een primaire serie van een tot drie vaccinaties vereist, waarna deze immuniteit onderhouden dient te worden door revaccinaties, oftewel boosters. Het doel van de primaire serie is het behalen van immuniteit in een korte tijd, door de geheugencellen van het immuunsysteem te activeren met een primaire immuunrespons. Deze opgebouwde geheugencellen worden vervolgens na een bepaald interval gereactiveerd door een boosterreactie die plaatsvindt als gevolg van revaccinatie. Deze boosterreactie is een secundaire immuunrespons die probater en sneller is dan de primaire respons en elk interval herhaald dient te worden.

1.2.2 Hulpstoffen

Hulpstoffen zijn noodzakelijk om de werkzaamheid van het vaccin te verbeteren, aangezien de kwaliteit van conservering, werking en toediening niet voldoende is in het geval dat een vaccin louter bestaat uit de werkzame bestanddelen. Hierbij is het van belang dat de juiste balans wordt gevonden tussen de benodigde activatie van het immuunsysteem om de immunogeniciteit te verhogen en de kans op bijwerkingen afkomstig van de bestanddelen. De benodigde hulpstoffen zijn onder te verdelen in drie categorieën: vulmiddelen, immuniteit stimulerende middelen en conserveringsmiddelen.

1.2.2.1 Vulmiddelen

Vulmiddelen kunnen onder andere zout, gelatine of sucrose zijn en zorgen voor een stimulatie van het gemak van de wijze van toediening.

1.2.2.2 Immuniteit stimulerende middelen

Immuniteit stimulerende middelen worden hoofdzakelijk toegepast in geïnactiveerde vaccins, aangezien bij deze vorm van vaccinatie de stimulans van de ziekteverwekker aanzienlijk lager is dan bij levend verzwakte vaccins. Door de toevoeging van deze soort hulpstoffen, oftewel adjuvans, kan de immunogeniciteit tot aanvaardbare hoogte worden gebracht. Dit betekent dat de mate waarin de antigenen van de toe te dienen ziekteverwekker de aanmaak van antistoffen stimuleert, verhoogd wordt door de toevoeging van adjuvans. Deze adjuvans hebben dit effect doordat ze langzaam stoffen afgeven die fagocyten en lymfocyten stimuleren. Hoewel deze adjuvans dus nodig zijn als toevoeging aan geïnactiveerde vaccins, veroorzaken ze voor een deel ook de bijwerkingen op de lokale injectieplaats. Doordat de adjuvans een chemische ontstekingsreactie veroorzaken, hebben ze een toename van roodheid, zwelling en pijn als gevolg.

Een veelgebruikte adjuvans is aluminium, waarbij aluminiumzouten zoals aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat de meest courante vormen zijn. Aluminiumzouten verbeteren de werking doordat ze een meer geleidelijke afgifte van de werkzame stof realiseren (depot effect) en de immunogeniciteit bevorderen. Daarnaast absorberen ze eiwitten, waardoor de antigenen optimaal oplossen in het vaccin, zodat ze volledig geïnjecteerd worden. Vaccins die aluminiumzouten bevatten veroorzaken echter wel een vergrote kans op roodheid en verharding van de injectieplaats.

1.2.2.3 Conserveringsmiddelen

De eerst ontwikkelde vaccins gaven soms fatale bacteriële infecties of besmettingen met schimmels na toediening. Om deze reden zitten er tegenwoordig conserveringsmiddelen en stabilisatoren in vaccins, die de houdbaarheid en werkzaamheid bevorderen.

Thiomersal is een voorbeeld van een conserveringsmiddel dat toegevoegd kan worden aan vaccins. Het hoofddoel van thiomersal is het voorkomen van groei van micro-organismen tijdens opslag of gebruik, waardoor infecties door vaccinatie tegen kunnen worden gegaan zonder de effectiviteit van het vaccin te verminderen. Ondanks deze positieve werking zijn er geen vaccins opgenomen in het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma die thiomersal bevatten. Dit komt doordat thiomersal een ethylkwikverbinding is die 49,6% kwik bevat en uit een onderzoek van de jaren 70 bleek dat de grotendeels overeenkomende methylkwikverbinding grote gezondheidsrisico's met zich mee brengt. Als gevolg van deze ontdekking werden de risico's van ethylkwik onderzocht. Hier bleek echter dat er geen sluitend bewijs was voor de schadelijkheid van ethylkwik. Om deze reden werd de conclusie getrokken dat ethylkwik, in tegenstelling tot methylkwik, een veilig en effectief conserveringsmiddel was. Dit zou worden veroorzaakt door de eigenschap dat ethylkwik een halveringsduur van 7 dagen bezit, waardoor deze niet de mogelijkheid heeft om zich op te hopen in het lichaam, maar in tegenstelling hiervan via de nieren wordt uitgescheiden. Toch bleef bezorgdheid over de mogelijk giftige eigenschappen van ethylkwik aanwezig, waardoor eind jaren 90 het gebruik van thiomersal sterk werd teruggedrongen.

Aangezien de toevoeging van thiomersal aan vaccins onverantwoord wordt geacht, is een ander conserveringsmiddel in de vaccins van het Nederlands Rijksvaccinatieprogramma benodigd. Om deze reden wordt formaldehyde tijdens de productie en opslag van vaccins gebruikt ter bescherming tegen de groei van bacteriën en schimmels. Hoewel formaldehyde dankzij zijn bacteriedodende werking in opgeloste vorm (formaline) tevens bekend is als sterk water, is het van nature een lichaamseigen stof die gelokaliseerd is in verscheidene voedingsmiddelen en gebruikt wordt bij de stofwisseling. Een hoge concentratie formaldehyde (50-100 mg/kg/dag) in de bloedbaan kan leiden tot verschillende gezondheidsklachten, zoals irritaties en ontstekingen aan de luchtwegen, hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid en in sommige gevallen zelfs neuskanker. Een dosis vaccin bevat echter slechts 0,05-0,1 mg formaldehyde, terwijl een peer van 100 g al een hoeveelheid van 4-6 mg formaldehyde bevat. De aanwezige hoeveelheid formaldehyde in een vaccin brengt om deze reden geen gezondheidsrisico's met zich mee: de dagelijkse inname via voedsel ligt immers vele malen hoger.

Door de mate van instabiliteit van vaccins - zoals de thermolabiliteit van levend verzwakte vaccins - zijn behalve conserveringsmiddelen ook stabilisatoren nodig voor het behouden van de werkzaamheid. Om de stabiliteit te bevorderen kunnen vaccins gevriesdroogd worden, waarbij het vaccin heel snel wordt ingevroren tussen miljoenen glucosemoleculen. Hierdoor wordt water uit de vaccins onttrokken, om een staat voor permanente opslag te realiseren. Aangezien vriesdrogen een ingewikkeld en problematisch proces is, wordt deze methode van stabilisatie zelden toegepast. In de gebruikelijke vaccins worden daarom vaak suikers als stabilisatoren in het productieproces verwerkt.

1.2.3 Reststoffen

Reststoffen zijn achtergebleven bestanddelen in vaccins, afkomstig van het productieproces. Bij het kweken van de werkzame delen van het vaccin, zoals levend verzwakte ziekteverwekkers, worden stoffen gebruikt die na de productie uit het vaccin verwijderd worden. Er bestaat echter de kans dat resten hiervan achter kunnen blijven in de samenstelling. De concentratie van deze zogeheten reststoffen is echter dusdanig klein dat het geen gezondheidsrisico's met zich meebrengt.

1.2.3.1 Embryocellen

Bij de productie van levend verzwakte en geïnactiveerde vaccins moeten bacteriën en virussen gekweekt worden. Hoewel de kweekbodem van virussen dient te bestaan uit levende cellen, kan deze bodem verkregen worden zonder celdonaties van mensen of dieren. In plaats daarvan wordt deze celbodem geproduceerd door middel van celkweken, waarbij cellen buiten een organisme kunstmatig worden geactiveerd tot delen. De levende cellen die gebruikt worden als kweekbodem voor vaccins zijn afkomstig van menselijke of dierlijke embryocellen. De menselijke embryocellen worden onder andere toegepast bij de productie van rode hond en hepatitis A vaccinaties. Deze menselijke embryocellen hoeven echter zoals genoemd niet verkregen te worden door donatie van celmateriaal, maar worden verkregen door de doorkweking van celmateriaal afkomstig van één embryo uit de jaren 60. Ethisch gezien wordt dit acceptabel bevonden, aangezien het celmateriaal dat momenteel in gebruik is niet meer als menselijk beschouwd wordt er tevens geen medisch alternatief is.

Bij de productie van bepaalde vaccins kunnen naast kweekbodems van menselijke embryocellen, ook bodems van dierlijke embryocellen toegepast worden. Bij het ontwikkelen van vaccins die niet tot het Nederlands Rijksvaccinatieprogramma behoren, zoals de vaccins tegen griep, mazelen of gele koorts, kunnen virussen worden gekweekt op cellen afkomstig van bebroede kippeneieren. Hoewel bij kinderen jonger dan vijf jaar ei-allergie regelmatig voorkomt, moet dit volgens het RIVM geen bezwaar zijn om hun niet te vaccineren. Uit onderzoek is immers gebleken dat de restanten kippenei-eiwitten dusdanig klein zijn dat zelfs kinderen met een dergelijke ei-allergie de vaccinatie probleemloos zouden moeten kunnen ondergaan.

1.2.3.2 Antibacteriële reststoffen

Zoals eerder genoemd bevat een vaccin conserveringsmiddelen om bacteriële groei tegen te gaan, zoals formaldehyde. Formaldehyde kan echter ook geïdentificeerd worden als reststof, aangezien het naast antibacteriële hulpstof tevens gebruikt wordt bij de inactivatie van ziekteverwekkers. Behalve formaldehyde en andere blijvende conserveringsmiddelen worden tijdens het productieproces ook desinfecterende stoffen toegevoegd, die vervolgens uit het vaccin worden gefilterd voordat deze wordt gedistribueerd. Een voorbeeld van een desinfecterende reststof is antibiotica. Hoewel de resthoeveelheden antibiotica zeer laag zijn, kunnen in enkele gevallen de sporen toch allergische reacties met lokale jeuk als gevolg hebben. Deze jeuk is echter een onschuldige bijwerking als gevolg van een vertraagd-type allergische reactie. Sommige antibiotica kunnen daarentegen ook ernstige acute reacties geven, maar vanwege de frequente klachten als gevolg hiervan worden deze typen antibiotica niet verwerkt in vaccins.

1.3 Vaccinatiegraad

Zoals eerder besproken is heeft het individu veel baat bij vaccinaties, aangezien vaccins op tamelijk eenvoudige wijze besmettingen met infectieziekten kunnen preveniëren. Daarnaast geldt dat interventie in epidemieën van virusinfecties door middel van medicatie weinig effect heeft, terwijl preventie door middel van vaccins een duidelijke afname van het aantal infectiegevallen met zich mee brengt. Dit wordt zoals eerder genoemd veroorzaakt doordat de geïnactiveerde of verzwakte ziekteverwekkers nog een adequate immuunrespons kunnen opwekken, ongeacht de verminderde virulentie.

1.3.1 Dalende vaccinatiegraad

Ondanks de duidelijke voordelen van vaccineren is er de afgelopen jaren een trend waargenomen van een dalende vaccinatiegraad. Lage vaccinatiegraden zijn in Nederland vooral waarneembaar in de biblebelt: een 'strook' aaneengesloten gemeentes van de Zeeuwse eilanden naar Overijssel, waarin een hoge concentratie van bevindelijk gereformeerden wonend is. Deze groep anti-vaxxers meent dat vaccins schadelijk zijn voor kinderen door de aanwezigheid van onder andere de hulp- en reststof formaldehyde. Ze negeren hierbij het feit dat de concentratie formaldehyde, zoals eerder genoemd een zeer geringe dosering betreft vergeleken met de waarde die het lichaam zelf produceert en die dagelijks ingenomen wordt via het voedsel, waardoor deze geen gezondheidsrisico's met zich mee kan brengen.

De anti-vaxxers creëren echter wel een maatschappelijk gezondheidsrisico door zich niet te laten vaccineren. Vaccinatieprogramma's zijn immers hoofdzakelijk opgezet om de gehele bevolking te beschermen door middel van bescherming van het individu. Een infectieziekte kan alleen een epidemie veroorzaken mits er genoeg vatbare personen zijn om de verspreiding voort te zetten en elk geïnfecteerd persoon minstens één ander individu besmet. Infectieziekteverspreiding kan om deze reden ingeperkt of stopgezet worden als het aantal vatbare individuen verminderd wordt. Hierbij is het niet noodzakelijk dat ieder individu ingeënt is, mits de vaccinatiegraad hoog genoeg is om verdere verspreiding te voorkomen. Vatbare mensen die niet zijn ingeënt, worden dan door deze zogeheten groepsimmunitet beschermt tegen het risico van infectie.

1.3.2 Groepsimmunitet

Bij de vaccinatie van individuen worden deze dus niet enkel zelf beschermd, maar er wordt ook bijgedragen aan de bescherming van kwetsbare niet-gevaccineerde individuen. Gevaccineerde individuen kunnen immers naast het feit dat ze de infectieziekte zelf niet kunnen krijgen, de ziekteverwekker ook niet overdragen op anderen. Als dit percentage van beschermde individuen 100% zou zijn, kan de ziekte niet gekregen noch overgedragen worden, waardoor deze uitgeroeid zal zijn. Hoewel deze uitroeiing van infectieziekten, oftewel eradicatie, het ultieme doel is bij de bestrijding van infectieziekten, hoeft (afhankelijk van de besmettelijkheid) de vaccinatiegraad niet 100% te zijn. Hierbij geldt dan wel de eis dat dit percentage niet onder de minimale vaccinatiegraad voor die ziekte mag komen te liggen. Zolang hieraan wordt voldaan zal een zogenaamde groepsimmunitet heersen die de bevolking kan beschermen tegen de uitbraak van epidemieën, zonder dat elk individu gevaccineerd is.

Groepsimmunitet is ook wel te definiëren als een epidemiologisch fenomeen, waarbij de bescherming van een bevolking gerealiseerd wordt door de weerstand van losstaande individuen. Hoewel dit complex aanvoelt valt het eenvoudig te beredeneren vanuit voorbeelden gebaseerd op de dagelijkse realiteit. We kunnen bijvoorbeeld regen voorstellen als de ziekteverwekker en paraplu's als vaccins. Als de inwoners van een wijk allemaal met een paraplu dicht opeen in een brede rij voor de supermarkt zouden gaan staan, zou niemand nat worden gezien het feit dat iedereen beschermd wordt door zijn of haar paraplu. In het geval dat er enkele individuen in de rij zouden staan zonder paraplu, zouden deze toch droog blijven aangezien zij dan kunnen schuilen onder de paraplu's van hun wijkgenoten. Zouden er echter te veel inwoners zonder paraplu komen, dan zouden er als gevolg hiervan gaten vallen in de beschermende laag van paraplu's, waardoor mensen nat zullen worden. Oftewel: zolang genoeg mensen gevaccineerd zijn zullen niet-gevaccineerde individuen beschermd worden door de groepsimmunitet.



Figuur 4: Groepsimmunitet

Hetzelfde principe kan ook worden beschreven aan de hand van het domino-effect. Een epidemie heeft qua verspreiding verscheidene overeenkomsten met een kettingreactie: door blootstelling aan een ziekteverwekker, die vervolgens wordt doorgegeven aan een bepaalde hoeveelheid vatbare personen, vergroot de geïnfecteerde groep zich op exponentiële of lineaire wijze. Dit is vergelijkbaar met het domino-effect: als het steentje op de voorste rij omvalt tegen de volgende steen, zal er een kettingreactie van omvallende dominostenen teweeg worden gebracht. Stel dat een staand dominosteentje een gezond individu voorstelt, een vallend dominosteentje een besmettelijk individu en een platliggend dominosteentje een immuun individu. Als er geen vaccinatie plaatsvindt staan alle steentjes rechtop, waardoor er gemakkelijk een kettingreactie plaats kan vinden. Mochten alle individuen echter gevaccineerd zijn, dan liggen alle dominosteentjes plat, waardoor er geen vatbare individuen aanwezig zijn en dus wederom geen kettingreactie plaats kan vinden. Als laatste kan er ook groepsimmunitet optreden. In dat geval liggen er voldoende steentjes plat om te zorgen dat een vallend steentje geen ander steentje kan aantikken, oftewel de ziekteverwekker niet naar een ander individu overgebracht kan worden. In dat geval zijn er wel vatbare rechtopstaande steentjes, maar deze kunnen enkel als losse individuen omvallen en om deze reden geen epidemie veroorzaken. De kwetsbare individuen worden zodoende dus beschermd door de weerstand van de groep.

1.3.3 Basisreproductiegetal

Het doel van groepsimmunitet door vaccinatie is het voorkomen van epidemieën. Om te bepalen of deze epidemieën uit zullen breken moet – naast de vaccinatiegraad – hoofdzakelijk rekening gehouden worden met de mate van besmettelijkheid van een infectieziekte. In het bovenstaande voorbeeld van het domino-effect werd uitgegaan van één mogelijke volgende besmetting per geïnfecteerd individu. Het basisreproductiegetal was daarmee gelijk aan 1: elk geïnfecteerd persoon besmette gemiddeld één ander individu. In de lijn hiermee kan worden gesteld dat het basisreproductiegetal R_0 gelijk staat aan het gemiddelde aantal infecties dat wordt veroorzaakt door een geïnfecteerd persoon in een volledig onbeschermd bevolking.

Het basisreproductiegetal is ziekteafhankelijk en wordt beïnvloed door: het aantal contacten van de patiënt, de besmettingsgraad en de duur van de infectieziekte. Hoe hoger het basisreproductiegetal is, hoe groter de kans op een epidemie binnen een bevolking is. Of een epidemie zal ontstaan in een volledig onbeschermd bevolking, kan dus worden afgeleid van de grote van het basisreproductiegetal. Hierbij geldt dat $R_0 > 1$ betekent dat elk geïnfecteerd individu gemiddeld meer dan één ander persoon besmet, oftewel dat de ziekte zich exponentieel zal verspreiden. Daarnaast behoort $R_0 = 1$ tot een lineaire verspreiding van de ziekte, aangezien elke patiënt precies één ander individu besmet. Hierbij zal de hoeveelheid nieuwe ziektegevallen niet toenemen of afnemen, oftewel een lineaire verspreiding veroorzaken. Als laatste kan het basisreproductiegetal ook kleiner zijn dan 1, oftewel $R_0 < 1$. In dit geval besmet elk geïnfecteerd individu minder dan 1 ander persoon, waardoor de verspreiding van de infectieziekte uiteindelijk op natuurlijke wijze zal stoppen.

Wordt bijvoorbeeld gesteld dat $R_0 = 3$ per tijdseenheid t , uitgaande van de aanname dat een geïnfecteerd individu slechts één tijdseenheid besmettelijk is en zelf niet herstelt, dan zal de volgende infectieverspreiding plaatsvinden in een onbeschermd bevolking:

Tijdstip	Totaal aantal geïnfecteerde individuen	Toename aantal geïnfecteerde individuen
t	1	1
$t + 1$	$1 + 1 \cdot 3 = 4$	$3^1 = 3$
$t + 2$	$4 + (4-1) \cdot 3 = 13$	$3^2 = 9$
$t + 3$	$13 + (13-4) \cdot 3 = 40$	$3^3 = 27$
...	...	...

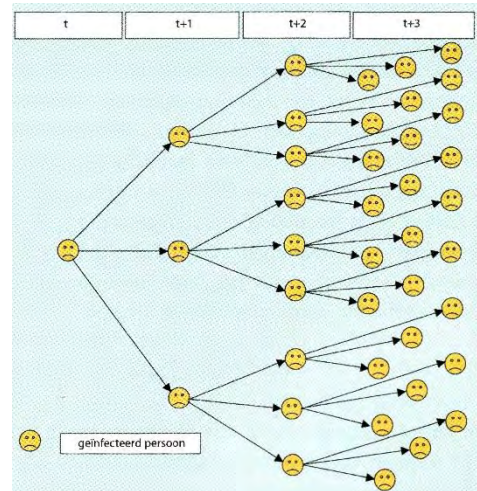
Deze verspreiding komt tot stand doordat op tijdstip $t + 1$ de eerste gedocumenteerde patiënt (het indexgeval) drie personen besmet, waarna op tijdstip $t + 2$ deze drie patiënten elk ook drie personen besmetten, enz. Hieruit kan worden afgeleid dat bij $R_0 = 3$ (wat valt onder voorwaarde $R_0 > 1$) geldt: *het aantal nieuw geïnfecteerde individuen per tijdseenheid* $= 3^x$, wat een variant is van de exponentiële basisformule $y = b * g^x$. Dit betekent dat het aantal geïnfecteerde individuen dus exponentieel toeneemt in de tijd. Aangezien een exponentiële verspreiding gelijk staat aan het ontstaan van een epidemie, kan worden gesteld dat er een epidemie in een onbeschermd bevolking uitbreekt als $R_0 > 1$. Deze exponentiële verspreiding zal zich echter niet eindeloos kunnen voorzetten dankzij het feit dat het aantal vatbare personen voor de infectieziekte niet oneindig is.

Onafhankelijk van het basisreproductiegetal zal elke vorm van infectieziekteverspreiding dus op natuurlijke wijze tot een einde komen.

1.3.4 Netto reproductiegetal

In de voorgaande gevallen wordt het basisreproductiegetal gedefinieerd als het gemiddelde aantal infecties dat wordt veroorzaakt door een geïnfecteerd persoon in een volledig onbeschermd bevolking. Hierbij wordt dus geen rekening gehouden met de introductie van vaccins, die de verspreiding van infectieziekten tegengaan. Ondanks dat net zoals bij het bovenstaande voorbeeld $R_0 = 3$ dan nog steeds kan gelden, betekent dit niet dat in een deels door vaccins beschermde bevolking, elk geïnfecteerd persoon ook daadwerkelijk gemiddeld drie andere individuen besmet. Als er wordt gesteld dat immune personen geen andere individuen kunnen besmetten, kan het netto aantal besmette personen per geïnfecteerd persoon (R_n) worden uitgerekend. Hierbij geldt $R_n = \text{duur van de infectie in dagen} * \text{aantal contacten van het geïnfecteerd individu} * \text{percentage niet gevaccineerde individuen} * \text{transmissiekans}$.

Deze formule is echter niet volledig toepasbaar op een echte bevolking, aangezien hierin de R_n niet enkel ziekteafhankelijk, maar ook persoonsafhankelijk zou zijn. Deze berekening van R_n zou dus alleen worden gemaakt voor een bevolking waarin gevaccineerde en ongevaccineerde personen gelijk zijn verdeeld over het woongebied en iedereen qua gedrag identiek is. Daarnaast houdt deze formule ook geen rekening met het feit dat natuurlijk geïmmuniseerde individuen ook niet meer geïnfecteerd kunnen worden door de infectieziekte. Aangezien beide foutieve aannames een onrealistisch beeld zouden schetsen van de Nederlandse samenleving, wordt de algemene R_n ter compensatie berekend met de volgende formule: $R_n = R_0 * \frac{S}{N}$ waarbij S gelijkstaat aan het aantal vatbare personen in de bevolking. S is hierbij dan niet gelijk aan het aantal ongevaccineerde personen, maar aan het aantal vatbare personen. Oftewel $S = \text{totale bevolking} - \text{kunstmatig geïmmuniseerde individuen} - \text{natuurlijk geïmmuniseerde individuen} - \text{huidige zieke individuen}$. Hierbij geldt dat R_n dus veranderlijk is in de tijd aangezien de gebruikte variabelen niet constant blijven. R_0 is echter in deze formule per ziekte wel constant, aangezien dit een door onderzoek bepaald gemiddeld getal is, dat per ziekte de besmettelijkheid moet weergeven.



Figuur 5: Transmissie Infectieziekte bij $R_0 = 3$

1.3.5 Minimale vaccinatiegraad

Hoewel met de waarde van het netto reproductiegetal R_n , in tegenstelling tot met de waarde van het basisreproductiegetal R_0 , in een gemiddelde bevolking goed bepaald kan worden of een epidemie zal plaatsvinden, is dit in realiteit een uiterst complex getal om te bepalen. Aangezien het aantal vatbare personen constant fluctueert en elk individu getest zou moeten worden op de aanwezigheid van antistoffen tegen een specifieke ziekteverwekker, is ook de bepaling van R_n niet de oplossing om de kans op een epidemie te achterhalen. Het is echter wel mogelijk om de formule voor R_n om te schrijven, zodat deze het minimum aantal gevaccineerde personen (de vaccinatiegraad p_c) definieert. Dit gaat als volgt:

$R_n = R_0 * \frac{s}{N}$ $R_n = R_0 * s$ $R_0 * s \leq 1$ $R_0 * (1 - q) \leq 1$ $1 - q \leq \frac{1}{R_0}$ $q \geq 1 - \frac{1}{R_0}$	Stel $s = \frac{s}{N} = \text{perunage vatbare individuen}$ Er breekt geen epidemie uit als geldt $R_n \leq 1$ dus: Hierbij geldt $s = 1 - q$ waarbij q gelijk is aan het perunage immune (en zieke) personen.
--	--

Deze verkregen formule definieert het (minimum)perunage van de bevolking dat immuun (of al ziek en daarom niet vatbaar) moet zijn voor de infectieziekte om een epidemie te voorkomen. q betreft hierbij een perunage van de combinatie van het aantal kunstmatig geïmmuniseerde, natuurlijk geïmmuniseerde en zieke personen. Het doel is echter om een formule voor de minimum vaccinatiegraad p_c te verkrijgen. Stel dat we q gelijkstellen aan p_c , dan krijgen we de formule $p_c \geq 1 - \frac{1}{R_0}$. Ondanks dat deze formule niet volledig correct geacht kan worden aangezien $q \neq p_c$, wordt hiermee de benodigde vaccinatiegraad wel zo goed mogelijk benaderd, aangezien het aantal gevaccineerden het grootste deel van q omvangt. Daarnaast geldt dat bij deze benadering van de benodigde vaccinatiegraad het werkelijke aandeel immune individuen in een samenleving hoger uit zal vallen dan de vaccinatiegraad, waardoor de nodige veiligheidsmarge wordt ingebouwd. Tevens is de waarde van R_0 ook slechts een benadering, aangezien er in de praktijk vele factoren het basisreproductiegetal beïnvloeden. Om deze redenen zal vanaf nu uitgegaan worden dat de minimum vaccinatiegraad berekend kan worden met $p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$, waarbij er gewerkt wordt met het isgelijktken aangezien het de *minimum* vaccinatiegraad betreft.

De hierboven behaalde formule $p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ geeft het omslagpunt aan waarop verdere verspreiding van de ziekteverwekker constant is of stopt doordat het netto reproductiegetal R_n onder invloed van de vaccinatiegraad p_c kleiner of gelijk is aan 1. De formule voor de minimum vaccinatiegraad p_c geeft dus niet de waarde aan wanneer er geen verspreiding optreedt, maar de waarde waarbij de verspreiding gecontroleerd (constant) is. Om te zorgen dat de infectieziekte uit zal sterven moet de werkelijke vaccinatiegraad dus groter zijn p_c , waardoor zal gelden dat $R_n < 1$. Bij een basisreproductiegetal van bijvoorbeeld 2 geldt dus dat $p_c = 1 - \frac{1}{2} = 0,50$; oftewel als 50% van de bevolking gevaccineerd is, zal gelden dat $R_n = 2 * 0,50 = 1$ (mits enkel naar vaccinatie wordt gekeken), waardoor de verspreiding lineair zal zijn. Wordt de vaccinatiegraad echter verhoogd tot een waarde boven 50%, dan zal gelden $R_n < 1$, wat zal resulteren in een einde van de ziekteverspreiding. Hieruit kan worden afgeleid dat met $p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ berekend kan worden wat de minimumwaarde van de vaccinatiegraad moet zijn om groepsimmunitet te bereiken, zodat epidemieën voorkomen kunnen worden.

De formule $p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ geeft aan dat hogere waarden van R_0 resulteren in hogere waarden van p_c om eradicatie te bereiken. Zoals eerder genoemd is verschilt het basisreproductiegetal per ziekte. De waarde van R_0 voor bijvoorbeeld de griep is slechts 2, waardoor een vaccinatiegraad van 50% voldoende dient te zijn om een griep epidemie te voorkomen. De erg besmettelijke ziekte 'de mazelen' heeft echter een R_0 van 18, waardoor de minimumvaccinatiegraad wel 94% dient te zijn. Hoewel deze vaccinatiegraad van 94% gemiddeld in Nederland net gehaald wordt, zakt de vaccinatiegraad in de Biblebelt soms tot slechts 51,3%. Gezien dit niet-vaccinerende deel van de bevolking geconcentreerd gehuisvest is in veelal geheel eigen gemeenten - in plaats van gemengd woont met de gevaccineerde groeperingen - volstaat hier de gemiddelde vaccinatiegraad van krap 94% niet om groepsimmunitet te veroorzaken. Dit wordt bewezen door de mazelenepidemie in 2013/2014, waarbij een besmetting in de Biblebelt resulteerden in 2600 ziektegevallen, 182 ziekenhuisopnames en één overlijdensgeval.

1.3.6 Beschermingsgraad

1.3.6.1 Argumenten tegen vaccinatie

Hoewel de meerderheid van de ziektegevallen onder ongevaccineerde personen tijdens epidemieën voortkomt uit godsdienstige overtuigingen, groeit de groep antroposofische anti-vaxxers momenteel snel. Zij baseren hun argumenten om niet te vaccineren onder andere op niet-wetenschappelijke publicaties die verspreid worden door sociale media. Een voorbeeld hiervan is een gerucht van negentien jaar geleden, waarin werd beweerd dat kinderen een verhoogd risico op autisme kunnen hebben als gevolg van vaccinatie. Ondanks dat deze publicatie officieel werd ingetrokken door een tekort aan wetenschappelijk bewijs, wordt het nog regelmatig als bewijsstuk aangehaald in maatschappelijke debatten over vaccinatie.

1.3.6.2 Vaccinfalen en beschermingsgraad

Naast de argumenten gebaseerd op niet-wetenschappelijk onderbouwde publicaties, wordt door anti-vaxxers ook het argument gebruik dat bij een epidemie meer gevaccineerde personen getroffen worden door de infectieziekte, dan ongevaccineerde individuen. Hoewel dit absoluut niet voor elke epidemie geldt, is deze stelling wel gebaseerd op door onderzoek bewezen materiaal. Dit betekent echter niet dat vaccineren zinloos is, wat vervolgens wel beweerd wordt door anti-vaxxers. Het verschil tussen de beschermingsgraad (het percentage inwoners dat immuun is door vaccinatie) en de vaccinatiegraad (het percentage inwoners dat gevaccineerd is) komt voort uit vaccinfalen. Zoals eerder genoemd kunnen levend verzwakte vaccins 'aanslaan' of niet en geïnactiveerde vaccins hebben boosters nodig om de effectiviteit op respectabele hoogte te houden. Dit betekent dat vaccineren niet volledig gelijkstaat aan immuniseren, aangezien een vaccin geen perfecte immuniteit garandeert. De kans op immunisatie na toediening van een vaccin is afhankelijk van de ziekte waartegen immuniteit gewenst is en het soort vaccin. Ondanks dat in het Nederlands Vaccinatieprogramma tweede-kans-prikken en boosterprikken opgenomen zijn om de kans op immunisatie te vergroten en de moderne vaccins tevens een hoge effectiviteit bezitten, blijven vaccinfalen bestaan. Om te bewijzen dat vaccinaties toch een grote bijdrage leveren aan de bescherming van de bevolking, ongeacht het feit dat gevaccineerde personen nog steeds ziek kunnen worden, zullen enkele rekenvoorbeelden aangehaald worden.

Voorbeeld 1:

Stel we gaan uit van een geboortecohort van 500.000 kinderen. Een belangrijke ziekte waartegen op jonge leeftijd gevaccineerd wordt, is de eerder genoemde mazelen. Het mazelenvaccin is een zeer betrouwbaar vaccin met een effectiviteit van 99% bij een dubbele dosis (de basis- en tweede-kans-prik) en een effectiviteit van 95% bij enkel de basisprik. Aangezien een overduidelijke meerderheid van de gevaccineerde kinderen de dubbele dosis aanhoudt, zal uitgegaan worden van een gemiddelde effectiviteit van 98%. Bij een geboortecohort van 500.000 kinderen met een vaccinatiegraad van 93,8% zijn dus $0,938 * 500.000 = 469.000$ kinderen gevaccineerd, waarvan er dan $0,98 * 469.000 = 459.620$ geïmmuniseerd zijn. Dit betekent dat de beschermingsgraad behorend tot dit voorbeeld $\frac{459.620}{500.000} * 100\% = 0,938 * 0,98 * 100\% \approx 91,9\%$ is. Gesteld dat de vatbare kinderen werkelijk geïnfecteerd worden, zullen in dit geval ruim drie keer zo veel ongevaccineerde kinderen (31.000) ziek worden als gevaccineerde kinderen (9.380). Gezien de hoge mate van effectiviteit van dit vaccin zullen er dus 459.620 individuen beschermd worden, ondanks dat een deel van de gevaccineerde kinderen door vaccinfalen vatbaar bleef. Om de werking van dit vaccin te verduidelijken zijn de getallen uit dit voorbeeld verwerkt in de volgende tabel:

	Geïmmuniseerd	Niet beschermd (vaccinfalen en anti- vaxxers)	Totaal
Gevaccineerd	459.620	9.380	469.000
Niet gevaccineerd	0	31.000	31.000
Totaal	459.620	40.380	500.000
Vaccinatiegraad	91,9%	1,9%	93,8%

Zoals in het bovenstaande voorbeeld te zien is houdt het argument dat bij een epidemie meer gevaccineerde personen getroffen worden door de infectieziekte, dan ongevaccineerde individuen, geen stand in het geval van het mazelenvaccin. Dit is namelijk een zeer betrouwbaar vaccin dat in hoge mate wordt ingezet via het Rijksvaccinatieprogramma. Uit de berekening van de beschermingsgraad van het mazelenvaccin, blijkt dat deze niet voldoet aan de minimale bescherming van 94% die benodigd is om een mazelenepidemie te voorkomen. Om het marge vaccinfalen mee te nemen wordt daarom in nieuwsfragmenten frequent 96% benoemd als de minimale vaccinatiegraad, zodat de werkelijke bescherming wel zal kunnen voldoen.

Voorbeeld 2:

In tegenstelling tot het mazelenvaccin zijn er genoeg vaccins waarbij de effectiviteit een aanzienlijk verschil veroorzaakt tussen de vaccinatie- en de beschermingsgraad, waardoor bij een groeiende groep gevaccineerde individuen geen immunisatie optreedt. Om de waarheid achter het eerder genoemde argument van de anti-vaxxers te verduidelijken zal gekeken worden naar het kinkhoestvaccin. De effectiviteit van het kinkhoestvaccin wordt geschat op 66 – 92%, bij een vaccinatiegraad van 92,7% in 2012. Immunisatie tegen kinkhoest wordt verkregen door vaccinatie met het DKTP-vaccin welke bestaat uit een primaire serie en een revaccinatie, waarbij 97,5% van de kinderen gerevaccineerd is. Aangezien de effectiviteit 66% betreft bij enkel de primaire serie en 92% bij revaccinatie, zal hierbij uitgegaan worden van een gemiddelde effectiviteit van $0,975 * 92 + (1 - 0,975) * 66 = 91,35\%$. Bij eenzelfde geboortecohort van 500.000 kinderen met een DKTP-vaccinatiegraad van 92,7% zijn dus $0,927 * 500.000 = 463.500$ kinderen gevaccineerd, waarvan $0,9135 * 463.500 \approx 423.407$ geïmmuniseerd zijn. Dit betekent dat de bijbehorende beschermingsgraad $\frac{423.407}{500.000} * 100\% = 0,927 * 0,9135 * 100\% \approx 84,7\%$ is. Als er eveneens wordt gesteld dat ieder vatbaar kind geïnfecteerd wordt zullen er 36.500 niet-gevaccineerde kinderen ziek worden, terwijl het aantal ziektegevallen door vaccinfalen ongeveer 40.093 betreft.

Deze gegevens zijn wederom verwerkt in de onderstaande tabel. Deze tabel verduidelijkt dat er meer gevaccineerde kinderen onbeschermd kunnen zijn dan ongevaccineerde kinderen. Hierbij blijft echter gelden dat bij 91,35% van de gevaccineerde groep immunisatie optreedt. Ondanks de aanwezigheid van vaccinfalen komt het effect van vaccinatie dus wederom duidelijk naar voren. Hierdoor wordt de noodzaak van een hoge vaccinatiegraad extra benadrukt, omdat er nu ook nog eens rekening gehouden moet worden met het ontbreken van immunisatie na vaccinatie. Om de gewenste bescherming dan toch te verkrijgen zal de vaccinatiegraad in werkelijkheid dus hoger moeten liggen dan de minimale vaccinatiegraad bij een perfecte effectiviteit.

	Geïmmuniseerd	Niet beschermd (vaccinfalen en anti-vaxxers)	Totaal
Gevaccineerd	423.407	40.093	463.500
Niet gevaccineerd	0	36.500	36.500
Totaal	423.407	76.593	500.000
Vaccinatiegraad	84,7%	8,0%	92,7%

1.4 Conclusie

In dit hoofdstuk hebben we gezien hoe het menselijk immuunsysteem werkt, door de rollen van het specifieke en het aspecifieke immuunsysteem aan de hand van fagocyten, B-lymfocyten en T-lymfocyten te bespreken. Vervolgens hebben we ontdekt dat immuniteit verdeeld kan worden in de categorieën natuurlijk en kunstmatig, waarbij van beide een passieve en een actieve vorm bestaat. Dit werd gevolgd door een verdieping in de kunstmatig actieve immunisatie, oftewel vaccinatie, door de belangrijkste bestanddelen en zijn werkingen na te lopen. Vaccins bestaan namelijk uit 3 typen bestanddelen die samen een immuunrespons veroorzaken: werkzame delen, hulpstoffen en reststoffen. Het belangrijkste onderscheid tussen vaccins wordt gemaakt bij de werkzame delen, die een categorisatie tussen levend verzwakte en geïnactiveerde vaccins teweegbrengt.

Nadat verduidelijkt was hoe geïnactiveerde of verzwakte ziekteverwekkers een adequate immuunrespons kunnen opwekken, werd het belang van een hoge vaccinatiegraad benadrukt. Een hoge vaccinatiegraad heeft namelijk groepsimmuniteit als gevolg, oftewel de bescherming van een bevolking door de weerstand van losstaande individuen. Een infectieziekte kan immers louter een epidemie veroorzaken mits er genoeg vatbare personen beschikbaar zijn om de verspreiding voort te zetten en elk geïnfecteerd persoon minstens één ander individu besmet. Gezien de complexiteit van het epidemiologisch fenomeen groepsimmuniteit, is dit verduidelijkt door een brug te maken naar de dagelijkse realiteit door middel van het paraplumodel en het domino-effect.

Zodra de rol van de vaccinatiegraad in de onderdrukking van epidemieën beschreven was, hebben we gekeken naar de variabelen die de vaccinatiegraad beïnvloeden. Hieruit is de formule $p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ tot stand gekomen, door de invloed van de besmettelijkheid van een infectieziekte aan de hand van het basisreproductiegetal en het netto reproductiegetal te bespreken. R_0 en R_n staan hierbij respectievelijk voor de besmettingsgraad in een onbeschermd en een (deels) beschermd bevolking. Hoewel uit beide reproductiegetallen valt af te leiden of een epidemie plaatsvindt door de voorwaarden $R > 1$, $R = 1$ en $R < 1$ toe te passen, is de formule voor de minimale vaccinatiegraad p_c beter toepasbaar op een gemiddelde bevolking. Dit kwam voort uit de grote mate waarin variabelen aanwezig waren in de formules van de reproductiegetallen, terwijl in de formule $p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ enkel (door onderzoek verkregen) constanten voorkomen. Afsluitend zijn argumenten van anti-vaxxers weerlegd door de positieve invloeden van vaccinatie te bewijzen, ondanks dat onder invloed van vaccinfalen een afwijkende beschermingsgraad tot stand kan komen.

In het volgende hoofdstuk zal gekeken worden naar stof die voortbouwt op de theorie besproken in Hoofdstuk 1 en vooral gericht is op de wiskundige benadering van de epidemiologie: transmissiemodellen aan de hand van complexe formules.

Hoofdstuk 2

Formules en transmissiemodellen

De dreiging van infectieziekten is erg reëel; regelmatig wordt er in het nieuws aandacht besteed aan dodelijke epidemieën, zoals de epidemie van het Ebolavirus in West-Afrika. Om de bevolking te beschermen tegen infectieziekten is kennis over de verspreiding van ziekten en de invloed van verschillende maatregelen benodigd. Door een integratie van kennis uit de verschillende disciplines biologie, statistiek, immuunsystemen, vaccinaties en wiskunde kan een passende analyse van de verschillende preventie- en interventiemethoden gemaakt worden. De resulterende beleidsbepaling zal zich vervolgens vertalen in een effectievere infectieziektebestrijding.

Het hoofddoel kan dus beschreven worden als het controleren en uitroeien van infectieziekten. Aan de hand van transmissiemodellen kan geëxtrapoleerd worden hoe een ziekteverwekker zich verspreidt binnen een bevolking onder wisselende condities. Hierdoor kunnen modellen een voorspelling geven van het verloop van een epidemie en het effect van bepaalde preventie- en interventiemethoden. Om een accuraat model te verkrijgen dient echter wel rekening gehouden te worden met de complexiteit van elke unieke ziekteverwekker, waardoor verschillende aannames gedaan dienen te worden om een beeld te verkrijgen dat overwegend complementair is aan de werkelijkheid.

Allereerst zal er gekeken worden naar de verschillende kenmerken waarnaar een model geclassificeerd kan worden, beginnend met de categorisatie probabilistisch en deterministisch, waarbij onderscheid wordt gemaakt op basis van het modelleren van toeval. Dit zal gevolgd worden door een verdieping in het verschil tussen discrete en continue modellen en de bijbehorende differentievergelijkingen respectievelijk differentiaalvergelijkingen. Hiermee zal de basis gelegd zijn voor het model dat de basis vormt voor alle epidemiologische modellen: het SIR model. Dit model zal vervolgens uitgebreid bekeken worden, waarbij aandacht besteed zal worden aan de rol van het basisreproductiegetal, het verloop en de consequenties van een epidemie, de mogelijke evenwichtstoestanden en de rol van vaccinatie. Tevens zal gevarieerd worden met enkele aannames van dit model om een accuratere beeldvorming te krijgen. Afsluitend zal het SIR model een aantal uitbreidingen ondergaan, waarbij onder andere de toepassing op verschillende infectieziekten naar voren zal komen. Gedurende de behandeling van de verschillende varianten van het SIR model zullen de gemaakte stappen toegelicht worden door grafische modellen en grafieken complementair met de besproken voorwaardes. Hierdoor zal een compleet beeld worden verkregen van de gevolgen van de aannames die binnen een model gemaakt kunnen worden, waardoor voor specifieke typen infectieziekten op correcte wijze een meest passend model opgesteld kan worden.

2.1 Probabilistisch en deterministisch

Door middel van een wiskundig model van een epidemiologisch vraagstuk kan meer inzicht worden verkregen in de transmissie van infectieziekten. Deze wiskundige modellen creëren een beeld van de vordering van infectieziekten om te bepalen onder welke omstandigheden een epidemie zal uitbreken. Op grond van bepaalde kenmerken wordt een onderscheid gemaakt in twee soorten modellen: het deterministische en het probabilistische model.

2.1.1 Probabilistische modellen

Een model is probabilistisch zodra één of meer van de variabelen stochastisch is. Een variabele is stochastisch als deze per berekening een andere waarde aan kan nemen: hij wordt dan bepaald door het toeval en dankt hieraan de naam toevalsvariabele. De waarden die de stochastische variabele kan aannemen worden om deze reden beschreven door kansverdelingen. Door het gebruik van probabilistische modellen kunnen de kansverdelingen van de potentiële uitkomsten geschat worden. Aangezien de transmissie van infectieziekten onder invloed van variaties in onder andere het risico aan blootstelling, weerstand en onderling contact, willekeurig is, kunnen enkel probabilistische epidemiemodellen de werkelijkheid. Gezien de complexiteit van de factoren die deze transmissie en verspreiding van infectieziekten beïnvloeden, kan een probabilistisch model echter zelden expliciet worden opgelost. Om deze reden wordt er vaak een bepaling gemaakt van de meest waarschijnlijke waarde van de variabelen, waarbij de correlaties verwaarloosd worden. Hierdoor zullen deterministische systemen ontstaan, die in tegenstelling tot probabilistische modellen altijd resulteren in een expliciete oplossing.

2.1.2 Deterministische modellen

Een model waarin toevalsprocessen geen rol spelen zijn deterministisch. In een deterministisch model worden onafhankelijke variabelen ingevoerd, waarna de afhankelijke variabelen bepaald worden door het model. Voor de voorwaarde dat de onafhankelijke variabelen constant zijn, zullen de afhankelijke variabelen (de uitkomst) bij herhaaldelijke uitvoering van het model altijd dezelfde waarden aannemen. In de epidemiologie worden de invoervariabelen bepaald door de kenmerken van een specifieke infectieziekte, waarbij de uitvoervariabelen voorspellingen maken over de ontwikkeling van het aantal ziektegevallen in de tijd. Onder de kenmerken van een infectieziekte vallen onder andere de infectieduur, besmettingsduur, de infectiesnelheid, etc. Door deze factoren een weging te geven in het model, wordt deze een vereenvoudigde weergave van de werkelijkheid.

Bij de epidemiologie worden deterministische modellen vaak toegepast in de vorm van compartimentele wiskundige modellen. Hierbij worden de individuen van een bevolking gecategoriseerd in verschillende groepen, die elk representatief zijn voor een specifieke fase van de epidemie. De snelheid waarmee individuen zich verplaatsen tussen de fasen wordt uitgedrukt met behulp van afgeleiden van een functie. Dit verklaart waarom compartimentele modellen beschreven worden aan de hand van differentiaalvergelijkingen (zie 2.2.2.1).

2.2 Discrete en continue dynamische modellen

Een andere manier om de soorten epidemiologische modellen in te delen, is aan de hand van de termen discreet en continu, toegepast op dynamische modellen. Bij de epidemiologie betreft het altijd een dynamisch model omdat de gebruikte variabelen afhankelijk zijn van de tijd: het aantal ziektegevallen verandert immers gedurende het verloop van een epidemie. Daarnaast wordt de term dynamisch ook verbonden aan modellen waarbij de functie niet louter afhankelijk is van de tijd, maar ook van de vorige toestanden van het systeem. Ook deze interpretatie kan worden toegepast op epidemiologische modellen: het nieuwe aantal ziektegevallen is immers een ontwikkeling als gevolg van het oude aantal ziektegevallen.

2.2.1 Discrete dynamische modellen

Een discreet dynamisch model is een model waarbij de eigenschappen in stappen veranderen. Bij een discreet model kunnen de elementen onderscheiden worden in losse telbare toestanden. Aangezien er geteld wordt in tijdseenheden kan je met een discreet model dus wel de uitkomst bepalen op de gehele tijdstippen $t, t + 1, t + 2$, etc., maar niet op de momenten tussen twee tijdstippen in. Oftewel, bij een discreet model ben je afhankelijk van tijdsintervallen. De toestanden van het model hoeven in de realiteit echter niet losstaand te zijn, ze worden dan enkel als discrete tijdsintervallen gepresenteerd. In het geval dat een model zowel discreet als dynamisch is wordt deze ook wel aangeduid met de term discretetijdmodel. Bij een discretetijdmodel worden de veranderingen vaak weergegeven met behulp van differentievergelijkingen.

2.2.1.1 Differentievergelijkingen

Differentievergelijkingen leggen een verband tussen de waarden van een functie op discrete tijdstippen. Hierbij wordt met behulp van een recursieve formule het verband aangegeven tussen de term u_n en de direct voorafgaande term u_{n-1} . Een recursieve formule is dus een formule waarmee een rij berekend wordt waarbij elke volgende term afhangt van de voorafgaande term, oftewel: $u_n = a * u_{n-1} + b$. Hierbij moet altijd de startwaarde, oftewel de waarde van u_0 worden vermeld. Om hieruit een differentievergelijking te verkrijgen moet je nagaan dat hierbij op zoek gegaan moet worden naar het verschil (=differentie). Hieruit volgt dus $\Delta u_n = u_n - u_{n-1}$, oftewel $\Delta u_n = a * u_{n-1} + b - u_{n-1} = (a - 1) * u_{n-1} + b$. Hierbij geldt dat a de groeifactor is en $(a - 1)$ de groeivoet. De groeivoet $(a - 1)$ wordt ook wel aangegeven met k en definieert het werkelijke deel van u_{n-1} dat bij de volgende tijdstap erbij komt. Aangezien het hierbij gaat om een lineair verband tussen u_n en u_{n-1} betreft het bij deze formule een differentievergelijking van de eerste orde.

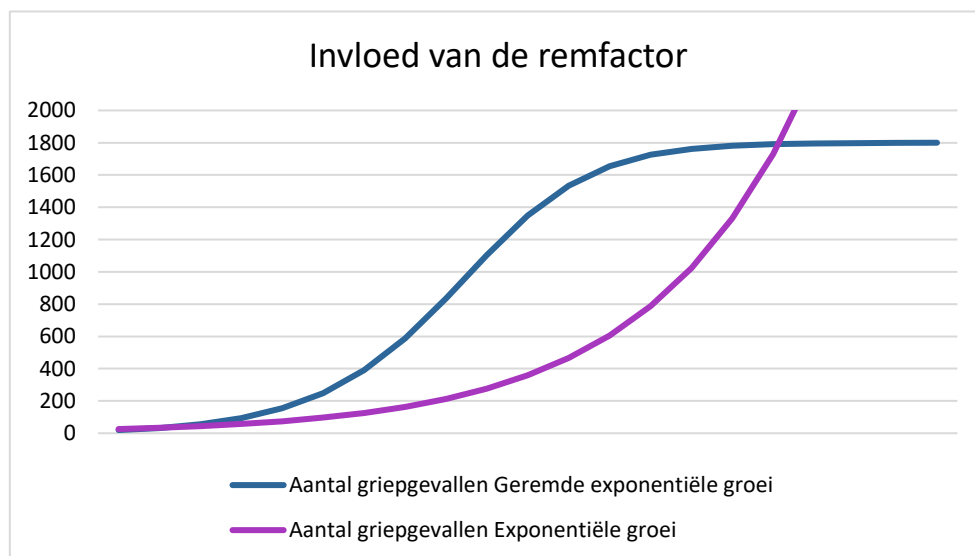
In het geval van een epidemie zal echter ook rekening gehouden moeten worden met het maximale aantal ziektegevallen. Zoals eerder besproken is zal een epidemie namelijk ongeacht het basisreproductiegetal een eindig proces zijn. Om dit feit te verwerken in een differentievergelijking dient de recursieve formule $u_n = a * u_{n-1} + b$ eerst omgeschreven te worden tot de differentievergelijking $u_n = u_{n-1} + k * u_{n-1} + b$, waarbij k gelijk is aan de groeivoet en waarbij gesteld wordt dat $b = 0$. Hierin zal vervolgens een remfactor verwerkt moeten worden om te zorgen dat het aantal ziektegevallen u_n nadert tot het maximale aantal ziektegevallen: de grenswaarde G , oftewel $u_n = u_{n-1} + k * u_{n-1} * remfactor$. Voor deze remfactor geldt dus $0 < Remfactor < 1$ en gezien het feit dat de ziekteverspreiding geleidelijk afneemt, moet de remfactor kleiner worden naarmate u_{n-1} de grenswaarde verder nadert. Hieruit volgt $remfactor = 1 - \frac{u_{n-1}}{G}$, dus $u_n = u_{n-1} + k * u_{n-1} * \left(1 - \frac{u_{n-1}}{G}\right)$. Aangezien hier de exponentiele groei van het aantal ziektegevallen geremd wordt door een lineaire remfactor betreft het verloop van een epidemie een logistische groei.

Om deze formule te verduidelijken zal gekeken worden naar een voorbeeld met getallen. Stel dat er op 1 januari 2020 een griep epidemie uitbreekt op een school met 2000 leerlingen. Het aantal leerlingen u_n dat na n dagen besmet is geraakt neemt zonder invloeden exponentieel toe, maar wordt in de werkelijkheid geremd door de remfactor. Uitgaande van een groeivoet van 0,3; een beginwaarde van $u_0 = 20$ en een grenswaarde van 1800, wordt de differentievergelijking verkregen:

$u_n = u_{n-1} + 0,3 * u_{n-1} * \left(1 - \frac{u_{n-1}}{1800}\right)$ met $u_0 = 20$. Met behulp van het rijen-invoerscherm van een Grafische Rekenmachine kan de volgende tabel verkregen worden:

	Aantal griepgevallen (afgerond)	Remfactor $\left(1 - \frac{u_{n-1}}{G}\right)$
u_0	20	/
u_5	73	$1 - \frac{43,493}{1800} \approx 0,98$
u_{10}	248	$1 - \frac{195,81}{1800} \approx 0,89$
u_{15}	706	$1 - \frac{587,21}{1800} \approx 0,67$
u_{20}	1348	$1 - \frac{1231,2}{1800} \approx 0,32$
u_{25}	1695	$1 - \frac{1655}{1800} \approx 0,08$
u_{30}	1781	$1 - \frac{1773,1}{1800} \approx 0,01$

Uit de waarden van deze tabel komt naar voren dat de remfactor inderdaad kleiner wordt naar mate u_{n-1} de grenswaarde verder nadert. In het geval dat de remfactor bij benadering gelijk is aan 0 zal dus gelden $1 - \frac{u_{n-1}}{G} = 0$, oftewel $1 = \frac{u_{n-1}}{G}$, dus $G = u_{n-1}$. Wanneer G gelijk is aan u_{n-1} zal dankzij het feit dat $Remfactor = 0$, dan gelden dat $u_n = u_{n-1}$. Vanaf dat moment zal voor elke volgende waarde van n (dus op elk opeenvolgende tijdstip) het totaal aantal griepgevallen gelijk zijn aan 1800. Deze onderdrukking van de exponentiële groei is dus nodig om de toenemende stijging van aantal griepgevallen in dit voorbeeld over te laten gaan in een afnemende stijging totdat deze afvlakt op de waarde $u_n = 1800$, waardoor de ziekteverspreiding uitsterft. Ditzelfde effect is te zien in de onderstaande grafiek behorend tot de getallenwaarden uit het voorbeeld. Door de remfactor zal een toenemende stijging overgaan in een afnemende stijging in het punt $u_n = \frac{1}{2}G$, waarna de lijn de waarde $u_n = 1800$ asymptotisch zal naderen.



2.2.1.2 Discreet griepmodel

In het voorgaande voorbeeld werkt met behulp van de remfactor het aantal griepgevallen berekend. Hierbij werd echter geen rekening gehouden met de mogelijke genezing van de patiënten. Om een verbeterd beeld te krijgen van een griep epidemie aan de hand van een discreet model zal de bevolking onderscheiden worden in drie groepen:

G de gezonde, maar wel vatbare individuen.

Z de zieke individuen.

I de immune (herstelde) individuen.

In dit vereenvoudigde model wordt geen rekening gehouden met de kans dat individuen al voor de uitbraak van de epidemie (ofwel kunstmatig, ofwel natuurlijk) immuun zijn. Elke inwoner kan zich dus enkel tussen de groepen verplaatsen in de volgorde $G \rightarrow Z \rightarrow I$. Aangezien we hier werken met een gesloten systeem zal de som van de drie groepen constant zijn. Daarnaast geldt dat $\Delta G < 0$, aangezien het aantal gezonde individuen afneemt naarmate de epidemie vordert en $\Delta I > 0$, aangezien het aantal immune individuen zal toenemen door het herstel van de zieke inwoners. Je kan tevens bewijzen dat $\Delta G + \Delta Z + \Delta I = 0$ zal gelden:

Het totale bevolkingsgetal is constant dus:

$$\begin{aligned}G_t + Z_t + I_t &= G_{t-1} + Z_{t-1} + I_{t-1} \\G_t - G_{t-1} + Z_t - Z_{t-1} + I_t - I_{t-1} &= 0 \\ \Delta G + \Delta Z + \Delta I &= 0\end{aligned}$$

Vervolgens kan je een vergelijking opstellen voor G_t . Hiervoor geldt dat de groep G sneller zal krimpen naarmate de grootte van groep Z stijgt: als er meer zieke individuen zijn is de kans op de besmetting van een gezond individu immers groter. Het aantal gezonde individuen dat ziek wordt kun je dus evenredig veronderstellen met het product van Z_{t-1} en G_{t-1} . Zodra er twee keer zoveel zieken individuen (Z_{t-1}) zijn is de kans op besmetting voor individuen uit groep G namelijk ook twee keer zo groot. Hetzelfde effect op het aantal ziektegevallen geldt tevens in het geval dat de groep gezonden individuen (G_{t-1}) twee keer zo groot is, aangezien het aantal besmettingen dan zal verdubbelen. Voor G_t geldt dus $G_t = G_{t-1} + \Delta G$, oftewel $G_t = G_{t-1} - a * G_{t-1}Z_{t-1}$, waarbij a voor de kans staat dat een willekeurig individu met griep een willekeur gezond individu besmet.

Aangezien $\Delta G + \Delta Z + \Delta I = 0$ zal gelden dat $\Delta Z = -\Delta G - \Delta I$. De groep Z zal dus elk tijdsinterval toenemen met het aantal besmette individuen afkomstig van groep G en afnemen met het aantal geïmmuniseerde individuen verplaatsend naar groep I . Hieruit valt de volgende vergelijking voor Z af te leiden: $Z_t = Z_{t-1} + a * G_{t-1}Z_{t-1} - b * Z_{t-1}$, waarbij b voor de kans staat dat een willekeurig individu herstelt van de griep.

Aan de hand van de vergelijking $\Delta G + \Delta Z + \Delta I = 0$ is tevens af te leiden dat $\Delta I = -\Delta G - \Delta Z$. Invullen van de formules voor ΔG en ΔZ geeft dan:

$$\begin{aligned}\Delta I &= -(-a * G_{t-1}Z_{t-1}) - (a * G_{t-1}Z_{t-1} - b * Z_{t-1}) \\ \Delta I &= a * G_{t-1}Z_{t-1} - a * G_{t-1}Z_{t-1} + b * Z_{t-1} \\ \Delta I &= b * Z_{t-1}\end{aligned}$$

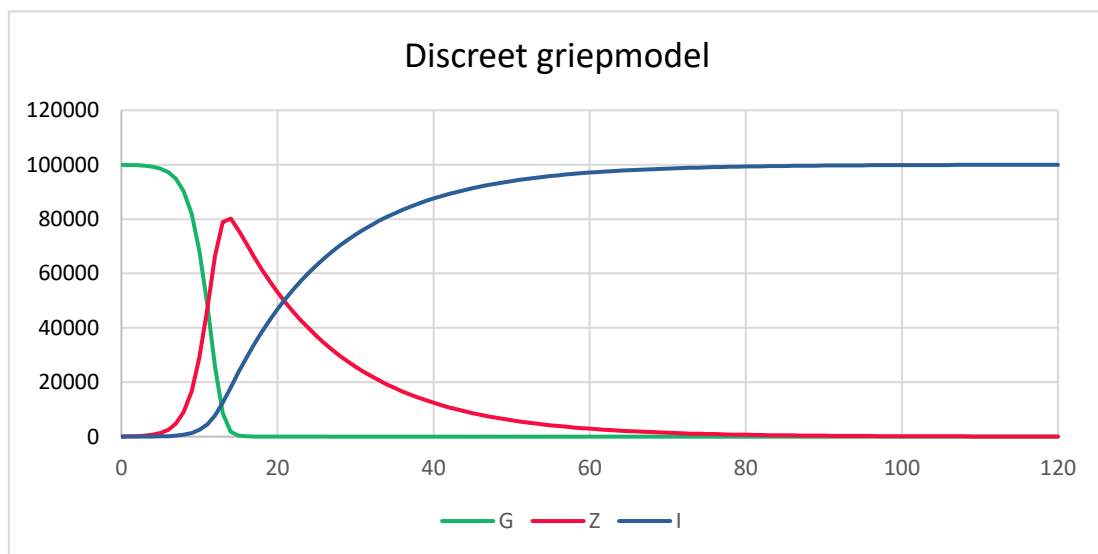
Hieruit valt vervolgens de volgende vergelijking voor I af te leiden: $I_t = I_{t-1} + b * Z_{t-1}$.

Om te kunnen rekenen met deze differentievergelijkingen dient een schatting gemaakt te worden van de parameters. Aangezien een griep gemiddeld twee weken duurt zal voor de parameter b :

$\frac{1}{14} \approx 0,07$ genomen worden, oftewel $b = 0,07$. Bij het bepalen van de parameter a zal rekening gehouden moeten worden met de kans dat de ontmoeting tussen een ziek en een gezond individu plaatsvindt, de besmettelijke periode van de ziekteverwekker en de vatbaarheid van mensen voor griep. Aan de hand van de kenmerken van een ziekteverwekker kan dus de kans dat een besmetting plaatsvindt (a) bepaald worden. In het volgende diagram zal uitgegaan worden van de waarde $a = 0,00001$.

Door de voorgaande vergelijkingen voor G , Z en I in combinatie met de voorwaarden dat $b = 0,07$; $a = 0,00001$; *bevolkingsaantal* = 100.000; $G_0 = 99.500$; $Z_0 = 50$ en $I_0 = 0$ in Excel in te voeren, kan het volgende diagram voor het verloop van de griepepidemie bepaald worden:

Variabelen		Startwaarden	Parameters	Modelformules
<i>Tijd</i>	t	0 dagen	a 0,00001	
<i>Tijdsinterval</i>		1 dag	b 0,07	
<i>Totale bevolkingsaantal</i>		100000		
<i>Aantal gezonde individuen</i>	G	99950		$G(t) = G(t-1) - 0,00001 * G(t-1) * Z(t-1)$
<i>Aantal zieke individuen</i>	Z	50		$Z(t) = Z(t-1) + 0,00001 * G(t-1) * Z(t-1) - 0,07 * Z(t-1)$
<i>Aantal immune individuen</i>	I	0		$I(t) = I(t-1) + 0,07 * Z(t-1)$



2.2.2 Continue dynamische modellen

Een continu dynamisch model is een model waarbij, in tegenstelling tot een discreet model, de eigenschappen geleidelijk van waarde veranderen. Daarnaast ben je bij een continu model niet afhankelijk van tijdsintervallen, maar kan de uitkomst op elk reëel tijdstip bepaald worden. In het geval dat een model zowel continu als dynamisch is wordt deze ook wel aangeduid met de term continu-tijdmodel. Bij een continu-tijdmodel worden de veranderingen vaak weergegeven met behulp van differentiaalvergelijkingen.

2.2.2.1 Differentiaalvergelijkingen

Een differentiaalvergelijking is een vergelijking voor een functie waarin niet enkel de functie zelf, maar ook een of meer van zijn afgeleiden voorkomen. Een differentiaalvergelijking is net als een gewone vergelijking een uitdrukking met een isgelijktteken, waarbij aan beide kanten hetzelfde moet komen te staan. Hierbij is de onbekende echter niet een getal (vaak vertegenwoordigt door x), maar een functie. Deze functie kan bijvoorbeeld aangegeven worden met $y(t)$, waarbij t het verband met de tijd weergeeft. Een differentiaalvergelijking wordt dus niet opgelost door de bepaling van een getal, maar door de bepaling van een functie die voldoet aan de vergelijking. Deze onbekende functie wordt aangegeven met de term afhankelijke variabele ($y(t)$) en is een functie van de onafhankelijke variabele t . De oplossingsstrategie voor een differentiaalvergelijking hangt af van het type differentiaalvergelijking. Om de juiste strategie te bepalen dient de differentiaalvergelijking dus eerst geclassificeerd te worden.

Als eerste dient er gekeken te worden naar de orde en de graad van een differentiaalvergelijking. Deze orde is de orde van de hoogste afgeleide en de graad van een differentiaalvergelijking is de hoogste macht van deze hoogste orde. Om de orde te vinden kijk je welke afgeleiden er in de vergelijking voorkomen. Als bijvoorbeeld de hoogste orde afgeleide in een vergelijking de term y'' is, is de orde dus 2. Met de graad van de hoogste orde wordt vervolgens de macht bedoeld waarmee deze hoogste afgeleide voorkomt. Als de hoogste afgeleide wederom y'' is en deze voorkomt als $(y'')^2 = \left(\frac{d^2y}{dt^2}\right)^2$ is deze vergelijking dus van orde 2 en graad 2. Aangezien in de toepassingen op de epidemiologie die verder in dit verslag bekeken zullen worden enkel differentiaalvergelijkingen van de eerste orde voorkomen, zal alleen deze categorie verder behandeld worden.

Een andere eigenschap van een differentiaalvergelijking die geïdentificeerd kan worden is de vraag of de vergelijking lineair is. Een differentiaalvergelijking is lineair als de afhankelijke variabele $y(t)$ en zijn afgeleiden in losse termen tot de eerste macht voorkomen. De vergelijking $a \frac{dy}{dt} = by(t) + c(t)$, waarbij a en b constanten zijn en $c(t)$ een bepaalde functie is, is dus lineair.

Als laatste dient er bij lineaire differentiaalvergelijkingen gekeken te worden naar de homogeniteit. Een differentiaalvergelijking is homogeen als er behalve de onbepaalde functie $y(t)$ geen andere functie in de vergelijking voorkomt. De bovenstaande functie $a \frac{dy}{dt} = by(t) + c(t)$ is dus inhomogeen, terwijl de functie $a \frac{dy}{dt} = by(t)$ wel homogeen zou zijn.

Uit elke categorie differentiaalvergelijkingen valt een functie als oplossing te vinden, die het verband tussen y en t weergeeft. Als deze functie wordt weergegeven aan de hand van een grafiek krijgt deze de term 'oplossingskromme'. Om een oplossing te vinden dient echter vaak geïntegreerd te worden. De vergelijking $y' = y$ geeft bijvoorbeeld de oplossing $y = e^x$. Aangezien bij een primitieve ook rekening gehouden dient te worden met een constante (in dit geval is de oplossing dus $y = Ce^x$) hoort bij één differentiaalvergelijking een oneindig aantal oplossingskrommen. Deze oneindige oplossingskrommen vertegenwoordigen de algemene oplossingen (functies) van een differentiaalvergelijking. Als aan de hand van een punt op een oplossingskromme de constante voor die kromme achterhaald wordt, zal de oplossing worden verkregen. Het ingevulde punt wordt ook wel aangeduid met de term 'beginvoorwaarde'. In de oplossing van de vergelijking $y = Ce^x$ is de constante C van de algemene oplossing dus als gevolg van een beginvoorwaarde vervangen door een getal.

2.2.2.2 Homogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde

De standaardvorm van een homogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde is $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$, waarbij a een willekeurig constant getal is. Deze standaardvorm kan overigens op meerdere manieren genoteerd worden: $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0 \leftrightarrow \frac{dy}{dt} + f(t)y = 0 \leftrightarrow y' + f(t)y(t) = 0$.

Uitgaande van de vorm $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$ kan je zien dat de functie $y(t)$ op een constante na gelijk is aan zijn afgeleide. Aangezien de enige functie die gelijk is aan zijn afgeleide de functie $y = e^x$ is, geldt dat de algemene oplossing van $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$ gelijk is aan $y(t) = Ce^{-at}$. Dit kan op de volgende manier bewezen worden:

Voor $y(t) = Ce^{-at}$ geldt $\frac{dy}{dt} = -aCe^{-at}$. Dit invullen in $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$ geeft $-aCe^{-at} + aCe^{-at} = 0$, oftewel $0 = 0$ en dit klopt. Voor een homogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde is de algemene oplossing dus $y(t) = Ce^{-at}$.

Aan de hand van een beginvoorwaarde is een oplossing van een homogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde te achterhalen. Stel dat $y(0) = 4$ en $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$. Zelfs zonder kennis over de constante a kan de particuliere oplossing dan opgesteld worden. Dit gaat als volgt:

Voor $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$ geldt $y(t) = Ce^{-at}$. Als in de algemene oplossing de beginvoorwaarde $(t, y) = (0, 4)$ ingevuld wordt volgt $Ce^{-a \cdot 0} = 4$. Omdat $e^0 = 1$ valt dit als volgt te herschrijven: $Ce^{-a \cdot 0} = 4 \rightarrow C \cdot 1 = 4 \rightarrow C = 4$. Onder de beginvoorwaarde $y(0) = 4$ geldt dus de oplossing $y(t) = 4e^{-at}$.

2.2.2.3 Inhomogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde

De standaardvorm van een inhomogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde is $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t)$, waarbij a een willekeurig constant getal is. Deze standaardvorm kan overigens wederom op meerdere manieren genoteerd worden: $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t) \leftrightarrow \frac{dy}{dt} + f(t)y = g(t) \leftrightarrow y' + f(t)y(t) = g(t)$. Voor een inhomogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde geldt dat de algemene oplossing van $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t)$ gelijk is aan de som van een particuliere oplossing ($y_p(t)$) van $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t)$ en de algemene oplossing van de homogene variant ($y_h(t)$) van de vergelijking $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$. Voor de algemene oplossing $y(t)$ geldt dus $y(t) = y_h(t) + y_p(t)$.

Allereerst zal uitgegaan worden van de vorm $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t)$, waarbij $g(t) = b$ en b een constante is. Er dient begonnen te worden met de bepaling van de algemene oplossing van de bijbehorende homogene differentiaalvergelijking. Hiervoor geldt $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$ dus $y_h(t) = Ce^{-at}$. Vervolgens dient een particuliere oplossing van $\frac{dy}{dt} + ay(t) = b$ bepaald te worden, waaruit $y_p(t) = \frac{b}{a}$ volgt. Dat deze oplossing voldoet kan op de volgende manier bewezen worden:

Stel dat $y_p(t) = \frac{b}{a}$, waarbij a en b beide constanten zijn, dan zal de afgeleide gelijk zijn aan 0. Substitutie van $y(t) = \frac{b}{a}$ en $\frac{dy}{dt} = 0$ in $\frac{dy}{dt} + ay(t) = b$ geeft $0 + a \cdot \frac{b}{a} = b \rightarrow b = b$ en dat klopt. Voor de algemene oplossing van de differentiaalvergelijking geldt vervolgens $y(t) = y_h(t) + y_p(t) = Ce^{-at} + \frac{b}{a}$.

Aan de hand van een beginvoorwaarde is een oplossing van deze inhomogene differentiaalvergelijking van de eerste orde te achterhalen. Stel dat weer geldt $y(0) = 4$ en $\frac{dy}{dt} + ay(t) = b$. Zelfs zonder de constanten a en b kan de oplossing dan opgesteld worden. Dit gaat als volgt:

Er is gevonden dat voor $\frac{dy}{dt} + ay(t) = b$ geldt dat $y(t) = Ce^{-at} + \frac{b}{a}$. Als in deze algemene oplossing de beginvoorwaarde $(t, y) = (0, 4)$ ingevuld wordt volgt $Ce^{-a \cdot 0} + \frac{b}{a} = 4$. Gezien $e^0 = 1$ valt dit als volgt te herschrijven: $Ce^{-a \cdot 0} + \frac{b}{a} = 4 \rightarrow C \cdot 1 + \frac{b}{a} = 4 \rightarrow C = 4 - \frac{b}{a}$. Onder de beginvoorwaarde $y(0) = 4$ geldt dus de oplossing $y(t) = \left(4 - \frac{b}{a}\right)e^{-at} + \frac{b}{a}$.

Voor de meeste inhomogene differentiaalvergelijkingen van de eerste orde geldt echter dat $g(t)$ geen constante is, maar een 'echte' functie is die afhankelijk is van t . De vorm van deze vergelijking is dan gelijk aan de standaardvorm, namelijk $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t)$. Voor de algemene oplossing van deze vergelijking geldt wederom $y(t) = y_h(t) + y_p(t)$. Hierbij is $y_h(t)$ eveneens gemakkelijk te bepalen. Op eenzelfde manier neem je de homogene variant $\frac{dy}{dt} + ay(t) = 0$, waarbij voor de algemene homogene oplossing $y_h(t) = Ce^{-at}$ geldt. Een particuliere oplossing van $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t)$ is in deze situatie echter niet op dezelfde manier te bepalen. Om deze oplossing te achterhalen wordt gebruik gemaakt van de methode van variatie van constante. Bij deze methode wordt als standaardformule voor de algemene oplossing van $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t)$ nagenoeg dezelfde formule gebruikt als voor de oplossing voor de homogene vergelijking. Voor de standaardformule wordt enkel de integratieconstante uit $y_h(t)$ vervangen door de te bepalen functie $u(t)$, oftewel $y(t) = u(t)e^{-at}$. Deze functie dient vervolgens gesubstitueerd te worden in de inhomogene differentiaalvergelijking, waarna deze vereenvoudigd dient te worden:

$y(t) = u(t)e^{-at}$ en $\frac{dy}{dt} = u'(t)e^{-at} + (-a * u(t)e^{-at}) = u'(t)e^{-at} - a * u(t)e^{-at}$ substitueren in $\frac{dy}{dt} + ay(t) = g(t)$ geeft $u'(t)e^{-at} - a * u(t)e^{-at} + a * u(t)e^{-at} = g(t) \rightarrow u'(t)e^{-at} = g(t) \rightarrow u'(t) = \frac{g(t)}{e^{-at}} = g(t)e^{at}$. Hieruit volgt dat $u(t) = \int g(t)e^{at} dt$.

Dit geeft $y(t) = u(t)e^{-at} = \left(\int g(t)e^{at} dt\right)e^{-at}$. Als de primitieve in de formule aan de hand van getallen herschreven wordt, zal er door het primitiveren weer een constante verwerkt zitten in de algemene oplossing. Als er een beginvoorwaarde gegeven is kan de waarde van deze constante vervolgens achterhaald worden.

2.2.2.4 Niet-lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde

Zoals eerder genoemd, is een differentiaalvergelijking lineair als de afhankelijke variabele $y(t)$ en zijn afgeleiden in losse termen tot de eerste macht voorkomen. Bij een niet-lineaire differentiaalvergelijking wordt de afhankelijke variabele $y(t)$ en/of zijn afgeleiden dus voorafgegaan door een functie in plaats van een constante en/of ze zijn opgenomen in een andere functie, zoals $\sin(y(t))$ en/of de afhankelijke variabele $y(t)$ en/of zijn afgeleiden komen tot een hogere macht voor. Aangezien er voor een niet-lineaire differentiaalvergelijking geen standaardvorm bestaat, is de formule voor de algemene oplossing $y(t) = y_h(t) + y_p(t)$ niet toepasbaar.

De eerste methode om een niet-lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde toch op te kunnen lossen is het scheiden van variabelen. Hiervoor zal worden uitgegaan van een differentiaalvergelijking in de vorm $\frac{dy}{dt} + f(t) * g(t) = 0$. Indien de functie $g(t)$ gelijk is aan $y(t)$ wordt de vergelijking $\frac{dy}{dt} + f(t)y(t) = 0$, waarbij $f(t)$ een willekeurige, maar wel bekende functie is. Bij het scheiden van variabelen wordt de vergelijking herschreven tot de twee functies, namelijk $f(t)$ en $y(t)$, aan verschillende kanten van het isgelijktteken komen te staan. Voor deze herleiding dient de afgeleide $\frac{dy}{dt}$ opgevat te worden als een echte breuk. Voor de vereenvoudiging geldt dus:

$$\frac{dy}{dt} + f(t)y(t) = 0 \rightarrow \frac{dy}{dt} = -f(t)y(t) \rightarrow dy = -f(t)y(t)dt \rightarrow \frac{dy}{y(t)} = -f(t)dt.$$

Om deze vergelijking op te lossen dienen beide kanten geïntegreerd te worden:

$$\int \frac{dy}{y(t)} = \int (-f(t))dt \rightarrow \ln|y(t)| = -F(t) + C.$$

Om de functie $y(t)$ in de bovenstaande vergelijking vrij te maken, dient gebruik gemaakt te worden van de regel $a^{\log b} = b$. Aangezien $\ln(a) = \log_e a$, geldt bij machtsverheffen tot een e-macht:

$$e^{\ln|y(t)|} = e^{-F(t)+C} \rightarrow y(t) = \pm e^{-F(t)+C} \rightarrow y(t) = \pm e^{-F(t)} * e^C.$$

Aangezien e en C beide constanten zijn mag e^C herschreven worden tot C' , waarbij deze nieuwe constante ook ervoor zorgt dat $y(t)$ positief is en daarmee voldoet aan de eerdere voorwaarde $\ln|y(t)| = -F(t) + C$. De uiteindelijke oplossing luidt dan dus:

$$y(t) = C'e^{-F(t)}.$$

Om deze oplossing te controleren worden $y(t) = C'e^{-F(t)}$ en $\frac{dy}{dt} = -f(t)C'e^{-F(t)}$ gesubstitueerd in de originele differentiaalvergelijking $\frac{dy}{dt} + f(t)y(t) = 0$:

$$-f(t)C'e^{-F(t)} + f(t)C'e^{-F(t)} = 0 \rightarrow 0 = 0 \text{ en dit klopt.}$$

De tweede methode om een niet-lineaire differentiaalvergelijking op te lossen kan alleen toegepast worden op een speciale variant van de kwadratische differentiaalvergelijking van de eerste orde. De standaardvorm van een kwadratische differentiaalvergelijking van de eerste orde is $\frac{dy}{dt} = f(t)y^2 + g(t)y + h(t)$. Deze vergelijking is op te lossen aan de hand van de wet van Bernoulli, die stelt dat gebruik gemaakt dient te worden van een substitutie met $z = \frac{1}{y^{n-1}}$. Deze vergelijking is echter ook op te lossen door middel van substitutie met $y(t) = \frac{1}{u}$, mits $f(t)$ en $g(t)$ constant zijn, en $h(t) = 0$, oftewel: $\frac{dy}{dt} = ay^2 + by$.

Om te bewijzen dat een griepmodel met de vergelijking $\frac{dy}{dt} = ay^2 + by$ opgelost kan worden door middel van substitutie met $y(t) = \frac{1}{u}$, zal uitgegaan worden van $a = b = 1$, waardoor de vergelijking omgeschreven kan worden tot de vorm $\frac{dy}{dt} = y(t)(1 - y(t))$. Vervolgens dient gebruik gemaakt te worden van de substitutie van $y(t) = \frac{1}{u}$ waarbij gebruik gemaakt zal worden van de regel $\frac{dy}{dt} = \frac{dy}{du} * \frac{du}{dt}$:

$$\frac{dy}{dt} = y(t)(1 - y(t)) \rightarrow \frac{dy}{dt} = \frac{1}{u} \left(1 - \frac{1}{u}\right).$$

Om de oplossing van $y(t)$ te vinden, dien nu u vrijgemaakt te worden uit de vergelijking, dit gaat als volgt:

$$y = \frac{1}{u} = u^{-1} \text{ en } \frac{dy}{dt} = \frac{dy}{du} * \frac{du}{dt} \text{ dus voor de afgeleide van } y \text{ geldt } \frac{dy}{du} = -u^{-2} \rightarrow \frac{dy}{dt} = -u^{-2} * \frac{du}{dt}.$$

$$\frac{dy}{dt} = -u^{-2} * \frac{du}{dt} \text{ substitueren in } \frac{dy}{dt} = \frac{1}{u} \left(1 - \frac{1}{u}\right) \text{ geeft } -u^{-2} * \frac{du}{dt} = \frac{1}{u} \left(1 - \frac{1}{u}\right) \rightarrow$$

$$-\frac{1}{u^2} * \frac{du}{dt} = \frac{1}{u} \left(1 - \frac{1}{u}\right) \rightarrow \frac{du}{dt} = -u^2 * \frac{1}{u} \left(1 - \frac{1}{u}\right) \rightarrow \frac{du}{dt} = -u \left(1 - \frac{1}{u}\right) \rightarrow \frac{du}{dt} = -u + 1 \rightarrow \frac{du}{dt} + u = 1.$$

Hierdoor is nu dus een inhomogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde verkregen in de vorm $\frac{du}{dt} + u(t) = 1$. Voor de algemene oplossing voor deze vergelijking geldt $u(t) = u_h(t) + u_p(t)$. Allereerst zal de algemene oplossing voor de homogene variant van deze vergelijking bepaald worden, oftewel van $\frac{du}{dt} + u = 0$. Hieruit volgt $y_h(t) = Ce^{-at} = Ce^{-t}$. Vervolgens dient een particuliere oplossing van $\frac{du}{dt} + u(t) = 1$ bepaald te worden, waaruit $u_p(t) = \frac{b}{a} = \frac{1}{1} = 1$ volgt. Hieruit is af te leiden dat de algemene oplossing van $\frac{du}{dt} + u(t) = 1$ gelijk dient te zijn aan $u(t) = u_h(t) + u_p(t) = Ce^{-t} + 1$. Door deze algemene oplossing terug te substitueren in $y(t) = \frac{1}{u}$ wordt de vergelijking voor de algemene oplossing van de vergelijking $\frac{dy}{dt} = \frac{1}{u} \left(1 - \frac{1}{u}\right)$ verkregen, namelijk $y(t) = \frac{1}{Ce^{-t} + 1}$. Deze substitutiemethode is toepasbaar op elke kwadratische differentiaalvergelijking van de eerste orde in de vorm $\frac{dy}{dt} = ay^2 + by$.

2.3 SIR model

Door middel van transmissiemodellen kan het verloop van een epidemie beschreven worden aan de hand van de transmissie van infectie tussen individuen. In 1927 ontwikkelden Kermack en McKendrick het zogeheten SIR model, wat tot op heden het basismodel is voor alle epidemiologische modellen. Dit model gaat uit van een gesloten systeem, oftewel de gemodelleerde bevolking is afgesloten van de buitenwereld. Verder wordt er uitgegaan van een stationaire leeftijdsverdeling en homogene menging van de bevolking.

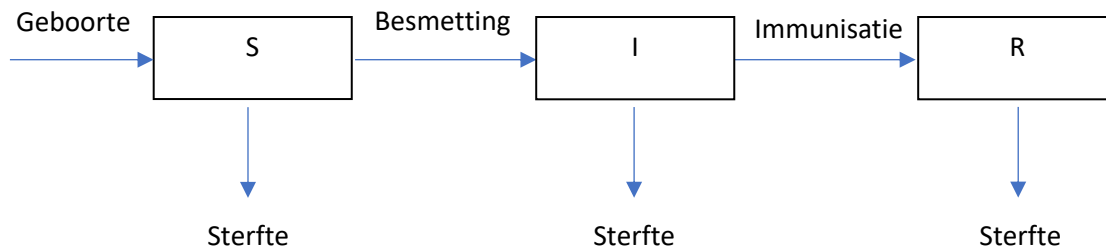
2.3.1 Ziektecompartimenten

Het SIR model is een ziektecompartimentenmodel waarbij alle individuen van de bevolking ingedeeld kunnen worden in een compartiment. Bij het SIR model wordt gebruik gemaakt van drie compartimenten die aangeduid worden met de letters S, I en R:

- **S** is het aantal vatbare (susceptible) individuen. Het gaat dus om de personen die nog niet geïnfecteerd zijn, maar dit nog wel kunnen worden als gevolg van een transmissie van infectie door een besmettelijk individu.
- **I** is het aantal geïnfecteerde (infected) individuen. Deze personen zijn ziek en kunnen hierdoor de ziekte overdragen aan vatbare individuen wanneer ze met hen in contact komen.
- **R** is het aantal genezen (recovered) of immune individuen. Deze personen zijn hersteld van de infectieziekte, waardoor ze niet langer besmettelijk zijn en dus immuniteit hebben opgebouwd. Hierbij wordt aangenomen dat de individuen in dit compartiment levenslang immuun blijven.

Elk individu beweegt zich normaliter van het compartiment vatbaar (S), via geïnfecteerd (I) naar genezen/immuun (R). Aangezien deze transitie beschreven wordt aan de hand van differentiaalvergelijkingen, het een continu proces betreft en de grootte van de compartimenten afhangt van de variabele t , is het SIR model een continu dynamisch proces evenals een deterministisch proces.

Bij een transmissie volgens het SIR-model vindt dus het volgende proces plaats: Als gevolg van geboorte komt een individu in het compartiment vatbaar (S). Vervolgens vindt een transmissie van infectie plaats waardoor het individu overgaat naar het compartiment geïnfecteerd (I). Na enige tijd is het individu hersteld, waardoor natuurlijke actieve immunisatie heeft opgetreden. Het individu eindigt hierdoor in het compartiment genezen (R), waar hij levenslang blijft. Tevens treedt er sterfte op bij de individuen in elk compartiment en het compartiment vatbaar (S) wordt aangevuld door geboortes. Dit proces kan visueel beschreven worden met het stroomschema op de volgende pagina.



2.3.2 SIR model zonder vitale dynamiek

Ter vereenvoudiging zal eerst het SIR model behandeld worden zonder rekening te houden met vitale dynamiek (geboorte en sterfte) tijdens de transmissie van de infectieziekte. In deze situatie kan de

stroom tussen de compartimenten dus aangegeven worden met $S \xrightarrow{\lambda \frac{S}{N}} I \xrightarrow{\delta} R$, waarbij $\lambda \frac{S}{N}$ en δ de snelheid van de verplaatsing tussen de verschillende compartimenten aangeeft.

2.3.2.1 Differentiaalvergelijkingen

Aangezien niet alle contacten van individuen uit het compartiment I leiden tot een besmetting van het andere individu, dient een parameter opgesteld te worden die het aantal infectieuze contacten beschrijft. Het aantal infectieuze contacten per tijdseenheid wordt aangeduid met de term transmissieparameter (β). Deze transmissieparameter voegt het aantal contacten (k) van een persoon samen met de transmissiekans (q) van de infectie, oftewel $\beta = kq$. Hieruit volgt *totaal aantal infectieuze contacten per tijdseenheid* $= \beta I$: het totale aantal infectieuze contacten per tijdseenheid is immers het product van het aantal infectieuze contacten per tijdseenheid per geïnfecteerd individu en het aantal geïnfecteerde (en dus besmettelijke) individuen.

Hoewel voor het aantal infectieuze contacten per tijdseenheid $\lambda = \beta I$ geldt, betekent dit niet dat het totaal aantal besmettingen per tijdseenheid hieraan gelijk is. De infectiekracht λ drukt immers het aantal infectieuze contacten, oftewel het aantal contacten waarbij de ziekteverwekker wordt overgedragen uit. Echter leidt niet elk infectieus contact tot een besmetting, aangezien enkel een infectieus contact met een vatbaar persoon tot een nieuw ziektegeval kan leiden. De fractie van de infectieuze contacten die tot een besmetting leidt wordt dus aangegeven met $\frac{S}{N}$, waarbij N gelijk is aan de totale bevolking. Hieruit volgt *totaal aantal nieuwe besmettingen per tijdseenheid* $= \beta * I * \frac{S}{N} = \frac{\beta SI}{N}$.

De snelheid waarmee individuen zich verplaatsen tussen de compartimenten I en R , hangt af van de gemiddelde infectieperiode D . Als een individu D tijdseenheden besmettelijk is, verliezen de individuen in compartiment I elke tijdseenheid $\frac{1}{D}$ deel van hun besmettelijkheid. Voor het deel van de individuen γ dat op de laatste dag van de infectieperiode zit, oftewel bijna hersteld is, geldt dus $\gamma = \frac{1}{D}$. Hieruit volgt dat voor het totaal aantal nieuw herstelde individuen per tijdseenheid geldt $\delta = \gamma I$: er herstelt immers γ deel van het compartiment I per tijdseenheid, waardoor het totale aantal nieuw herstelde individuen per tijdseenheid gelijk is aan het product van deze twee variabelen.

De verandering van het aantal individuen in de compartimenten kan worden uitgedrukt met behulp van differentiaalvergelijkingen. De verandering van het aantal vatbare individuen is gelijk aan het aantal individuen dat besmet wordt. Aangezien het hier een afname van het compartiment S betreft wordt er een minteken gehanteerd. Daarnaast geldt dat de verandering van het aantal geïnfecteerde individuen gelijk is aan de som van het aantal individuen dat door besmetting geïnfecteerd is en het aantal individuen dat hersteld is van de ziekte. Aangezien de herstelde individuen een afname van het aantal geïnfecteerde individuen veroorzaakt wordt voor dit aantal tevens een minteken gehanteerd. Als laatste geldt dat de verandering van het aantal herstelde individuen gelijk is aan de toename van het compartiment R als gevolg van het aantal herstelde individuen van compartiment I . Deze gegevens samenvoegend worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta SI}{N} \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

Met deze differentiaalvergelijkingen kan bewezen worden dat de populatiegrootte zonder vitale dynamiek inderdaad constant is:

$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} + \frac{\beta SI}{N} - \gamma I + \gamma I = 0 \rightarrow S(t) + I(t) + R(t) = \text{constant} = N(t)$, waarbij $N(t)$ gelijk is aan de bevolkingsgrootte. Aangezien $S(t) + I(t) + R(t) = N(t)$ geldt $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = \frac{dN}{dt} = 0$. Doordat $\frac{dN}{dt}$ gelijk is aan 0 kan worden geconcludeerd dat de bevolkingsgrootte onafhankelijk is van de tijd en dat deze constant is.

Om het systeem voor volgende berekeningen te vereenvoudigen zal uitgegaan worden van relatieve frequenties, oftewel $s(t) = \frac{S(t)}{N(t)}$, $i(t) = \frac{I(t)}{N(t)}$ en $r(t) = \frac{R(t)}{N(t)}$. Hieruit volgt dus $s(t) + i(t) + r(t) = n(t) = 1$, immers geldt $n(t) = \frac{N(t)}{N(t)} = 1$. Door deze aanpassing worden het aantal individuen in elk compartiment dus beschreven als een fractie van de bevolking N . Dit invullen in de differentiaalvergelijkingen geeft:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta si \\ \frac{di}{dt} &= \beta si - \gamma i \\ \frac{dr}{dt} &= \gamma i\end{aligned}$$

2.3.2.2 Basisreproductiegetal

Aangezien het hier een gesloten systeem zonder vitale dynamiek betreft, zal een epidemie genoodzaakt tot een einde komen als gevolg van een tekort aan vatbare individuen. Echter zal waarschijnlijk niet elk individu geïnfecteerd raken. De oorzaak van het einde van de epidemie is dus niet een werkelijk tekort aan vatbare individuen, maar een te kleine fractie van vatbare individuen om de epidemie voort te zetten. Hierbij wordt het einde van de epidemie dus wederom veroorzaakt doordat $R_n < 1$. Zoals beschreven is in §1.3.4 neemt het netto reproductiegetal af doordat de fractie vatbare individuen kleiner wordt. Aan de hand van de formule voor het netto reproductiegetal $R_n = R_0 \frac{S(t)}{N(t)} = R_0 s(t)$, is te zien dat het netto reproductiegetal afneemt naarmate het aantal vatbare individuen (S) kleiner wordt als gevolg van infectie. Zodra het netto reproductiegetal als gevolg van een afnemend aantal vatbare individuen kleiner is dan 1, zal de infectieziekteverspreiding overgaan tot een reductie van het aantal geïnfecteerde individuen en zodoende uiteindelijk tot een einde komen. Bij de top van $i(t)$, oftewel $\frac{di}{dt} = 0$, geldt dus $R_n = 1$: de infectieziekteverspreiding is dan immers constant.

Aangezien bij $R_n = 1$ geldt dat $\frac{di}{dt} = 0$ en een epidemie uitbreekt als $R_n > 1$, moet de ziekteverspreiding groter zijn dan de waarde waarvoor hij constant is, oftewel $\frac{di}{dt} > 0$. Als een epidemie uitbreekt geldt dus $\frac{di}{dt} = \beta si - \gamma i$ en $\frac{di}{dt} > 0$, oftewel $\beta si > \gamma i \rightarrow \beta s > \gamma$. Beide kanten delen door γ geeft vervolgens de vergelijking $\frac{\beta s}{\gamma} > 1$. Stel dat op t_0 alle individuen vatbaar zijn, oftewel $s = n(= 1)$, dan volgt de vergelijking $\frac{\beta}{\gamma} > 1$, oftewel de ziekte zal zich verspreiden als $\frac{\beta}{\gamma} > 1$. Aangezien voor het uitbreken van een epidemie ook geldt $R_n > 1$, waarbij $R_n = R_0 s(t) \rightarrow R_n = R_0$, kan dus gesteld worden dat $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$. Hierdoor wordt bewezen dat het basisreproductiegetal een te bepalen nummer is dat het aantal veroorzaakte ziektegevallen tijdens de besmettelijke periode van een geïnfecteerd individu weergeeft.

Aangezien de waarde van R_0 een invloedrijk getal is in de epidemiologie is het van belang te achterhalen hoe deze waarde gemiddeld bepaald wordt. Hiervoor dient gekeken te worden naar de relatie tussen $i(t)$ en $s(t)$. Hiervoor wordt de differentiaalvergelijking van het compartiment i gedeeld door de differentiaalvergelijking van het compartiment s :

$$\begin{array}{l|l} \frac{\left(\frac{di}{dt}\right)}{\left(\frac{ds}{dt}\right)} = \frac{\beta si - \gamma i}{-\beta si} & \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \left(\frac{a}{b}\right)\left(\frac{c}{d}\right) \\ \left(\frac{di}{dt}\right)\left(\frac{dt}{ds}\right) = -1 + \frac{\gamma}{\beta s} & \\ \frac{di}{ds} = -1 + \frac{1}{R_0 s} & R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \rightarrow \frac{\gamma}{\beta} = \frac{1}{R_0} \end{array}$$

Hierbij is dus de nieuwe differentiaalvergelijking $\frac{di}{ds} = -1 + \frac{1}{R_0 s}$ verkregen. Deze vergelijking is onafhankelijk van de tijd t , dus deze vergelijking geldt voor het gehele verloop van de epidemie. Verder is de nieuwe onafhankelijke variabele de variabele s , waarvan i afhankelijk is. Om R_0 te kunnen bepalen wordt de vergelijking geïntegreerd:

$$i = -s + \frac{1}{R_0} \ln|s| + C$$

Er zijn twee tijdstippen waarop de waarden van i en s benaderd kunnen worden: op $t = 0$ en op $t = \infty$. Aangezien de vergelijking onafhankelijk is van de tijd geldt:

$$\begin{array}{l|l} i_0 + s_0 - \frac{1}{R_0} \ln|s_0| - C = i_\infty + s_\infty - \frac{1}{R_0} \ln|s_\infty| - C & \text{Wegstrepen constante } C \\ i_0 + s_0 - \frac{1}{R_0} \ln|s_0| = i_\infty + s_\infty - \frac{1}{R_0} \ln|s_\infty| & \end{array}$$

In het geval dat i_0 verwaarloosbaar klein is dus $i_0 = 0$ en $i_\infty = 0$ (want iedereen is hersteld), geldt:

$$\begin{aligned} s_0 - \frac{1}{R_0} \ln|s_0| &= s_\infty - \frac{1}{R_0} \ln|s_\infty| \\ \frac{1}{R_0} \ln|s_\infty| - \frac{1}{R_0} \ln|s_0| &= s_\infty - s_0 \\ \frac{1}{R_0} (\ln|s_\infty| - \ln|s_0|) &= s_\infty - s_0 \\ \frac{1}{R_0} &= \frac{(s_\infty - s_0)}{(\ln|s_\infty| - \ln|s_0|)} \\ R_0 &= \frac{(\ln|s_\infty| - \ln|s_0|)}{(s_\infty - s_0)} \end{aligned}$$

Uit deze formule valt wederom af te leiden dat R_0 een waarde is die voor een onbekende ziekte niet vooraf te bepalen is, aangezien voor de berekening het aantal vatbare mensen na afloop van de epidemie benodigd is. Het is echter wel mogelijk een gemiddeld basisreproductiegetal voor een bepaalde ziekte aan de hand van werkelijk uitgebroken epidemieën met deze formule te bepalen.

2.3.2.3 Fractie vatbare individuen na afloop van een epidemie

Zoals eerder genoemd eindigt een epidemie niet door een tekort aan vatbare individuen, maar door de afname van het netto reproductiegetal. Na afloop van een epidemie is de fractie vatbare individuen dus niet gedaald tot $s(t) = 0$, maar tot een positieve waarde waarvoor geldt $s(\infty) < s(0)$. Om de waarde van $s(\infty)$, oftewel de fractie vatbare individuen na afloop van een epidemie te bepalen dient de differentiaalvergelijking van het compartiment s gedeeld te worden door de differentiaalvergelijking van het compartiment r :

$$\left. \begin{aligned} \frac{\left(\frac{ds}{dt}\right)}{\left(\frac{dr}{dt}\right)} &= \frac{-\beta si}{\gamma i} \\ \left(\frac{ds}{dt}\right) \left(\frac{dt}{dr}\right) &= \frac{-\beta s}{\gamma} \\ \frac{ds}{dr} &= \frac{-\beta s}{\gamma} \end{aligned} \right| \quad \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \left(\frac{a}{b}\right) \left(\frac{c}{d}\right)$$

Hierbij is de nieuwe differentiaalvergelijking $\frac{ds}{dr} = \frac{-\beta s}{\gamma}$ verkregen. Deze vergelijking is onafhankelijk van de tijd t , met als gevolg dat hij geldig is gedurende het gehele verloop van de epidemie. Verder is de nieuwe onafhankelijke variabele de variabele r , waarvan s afhankelijk is. Om $s(\infty)$ te kunnen bepalen worden de variabelen gescheiden (zie 2.2.2.4), waarna de vergelijking wordt geïntegreerd:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dr} &= \frac{-\beta s}{\gamma} \\ \gamma ds &= -\beta s dr \\ \frac{\gamma}{s} ds &= -\beta dr \\ \frac{1}{s} ds &= -\frac{\beta}{\gamma} dr \\ \frac{1}{s} ds &= -R_0 dr \\ \int_0^\infty \frac{1}{s} ds &= \int_0^\infty -R_0 dr \\ [\ln(s)]_0^\infty &= [-R_0 r]_0^\infty \\ \ln(s(\infty)) - \ln(s(0)) &= -R_0 r(\infty) + R_0 r(0) \\ \ln(s(\infty)) &= \ln(s(0)) - R_0(r(\infty) - r(0)) \\ e^{\ln(s(\infty))} &= e^{\ln(s(0)) - R_0(r(\infty) - r(0))} \\ s(\infty) &= e^{\ln(s(0))} e^{-R_0(r(\infty) - r(0))} \\ s(\infty) &= s(0) e^{-R_0(r(\infty) - r(0))}\end{aligned}$$

Aan de hand van de verkregen vergelijking $s(\infty) = s(0)e^{-R_0(r(\infty)-r(0))}$ kan worden bepaald hoe groot de fractie vatbare individuen is na afloop van een epidemie. Aangezien $s(t) + i(t) + r(t) = n(t) = 1$ en $i(\infty) = 0$ geldt daarnaast voor de fractie herstelde individuen de volgende vergelijking: $r(\infty) = 1 - s(0)e^{-R_0(r(\infty)-r(0))}$. De vergelijkingen voor $s(\infty)$ en $r(\infty)$ laten zien dat er altijd een fractie van de bevolking vatbaar zal blijven tenzij $s(0) = 0$. Als $s(0) = 0$ geldt zijn er op $t = 0$ namelijk geen vatbare individuen, waardoor er geen epidemie kan uitbreken en er op $s(\infty)$ nog steeds geen vatbare individuen zullen zijn. Gezien $s(0) \neq 0$ en $e^{-R_0(r(\infty)-r(0))} = 0$ niet bestaat kan het compartiment s dus enkel een waarde aannemen waarbij geldt $s(\infty) > 0$. Door de vergelijkingen van $s(\infty)$ en $r(\infty)$ wordt nogmaals bewezen dat een epidemie niet eindigt door een tekort aan vatbare individuen, maar doordat het netto reproductiegetal kleiner is dan 1.

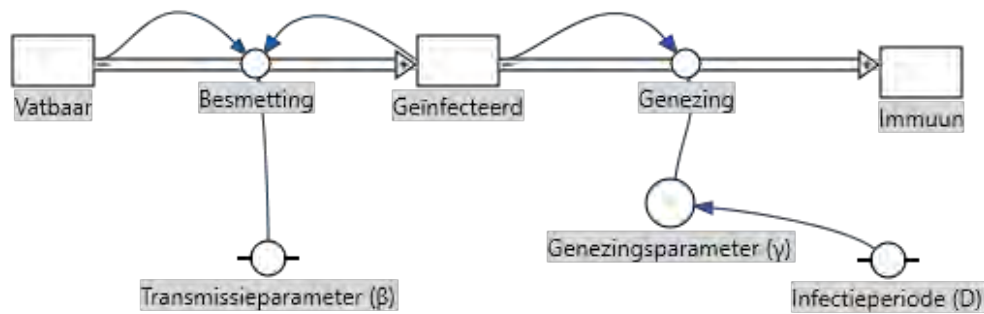
2.3.2.4 Model van een mazelenepidemie

Het verkregen bewijs dat de uitbraak en het einde van een epidemie afhankelijk zijn van het basisreproductiegetal en het netto reproductie getal kan tevens verduidelijkt worden met behulp van de toepassing van het reproductiegetal aan de hand van een getallenvoorbeeld. Voor de infectieziekte de mazelen geldt een basisreproductiegetal van 18, dus $R_0 = 18$ (zie 1.3.5). Een geïnfecteerd individu is ongeveer 6 dagen besmettelijk dus $D = 6$ en $\gamma = \frac{1}{D} = \frac{1}{6}$. Aangezien $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$ geldt $\beta = R_0\gamma = 18 * \frac{1}{6} = 3$. Voor een SIR model zonder vitale dynamiek van de mazelen geldt dus:

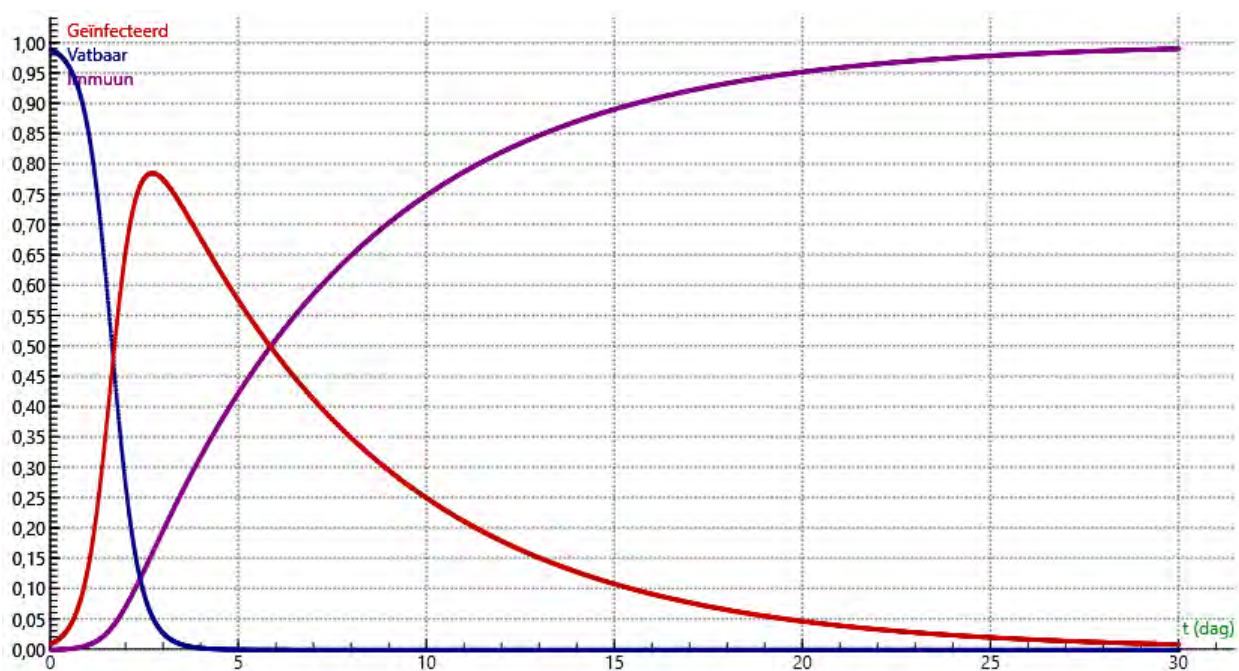
$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta si \\ \frac{di}{dt} &= \beta si - \frac{1}{D}i \\ \frac{dr}{dt} &= \frac{1}{D}i\end{aligned}$$

Aangezien $R_0 = 18 > 1$ zal er een epidemie uitbreken als het aantal vatbare individuen groot genoeg is. Om een beeld te krijgen van een uitbraak van een mazelenepidemie aan de hand van het SIR-model, zal een grafisch model geconstrueerd en een diagram geplot worden met behulp van Coach. Allereerst dienen de differentiaalvergelijkingen en parameters verwerkt te worden in een grafisch model. De compartimenten vatbaar (s), geïnfecteerd (i) en immuun (r) zijn afhankelijke grootheden. Deze zogeheten toestandsgrootheden worden in Coach weergegeven als een rechthoek. De grootte van de relatieve frequenties van deze compartimenten hangt af van de snelheid waarmee de fracties individuen zich verplaatsen tussen de compartimenten: de differentiaalvergelijkingen. Deze differentiaalvergelijkingen worden weergegeven als dubbele pijlen, genaamd stroompijlen. In het grafisch model hebben deze de naam 'Besmetting' en 'Genezing' gekregen.

Om het grafisch model toepasbaar te maken voor elke infectieziekte dienen de parameters β , D en γ verwerkt te worden in het model. De transmissieparameter β en de infectieperiode D zijn constanten die worden weergegeven als cirkels met aan twee zijden een horizontale streep. Aangezien de genezingsparameter γ afhankelijk is van de infectieperiode D dient deze in Coach ingevoerd te worden als een hulpvariabele, weergegeven als een cirkel. Tot slot dienen relatiepijlen ingevoegd te worden. Deze relatiepijlen geven de invloed van de constanten en de grootheden weer op de verplaatsing van de relatieve frequenties individuen tussen de compartimenten. Voor de stroompijl 'Besmetting' geldt de differentiaalvergelijking: *besmettingen per tijdseenheid* $= \beta si$, dus er dienen relatiepijlen van de compartimenten s en i en van de constante β naar de stroompijl 'Besmetting' getrokken te worden. Voor de stroompijl 'Genezing' geldt de differentiaalvergelijking: *genezing per tijdseenheid* $= \gamma i$, dus er dienen relatiepijlen van het compartiment i en van de hulpvariabele γ naar de stroompijl 'Genezing' getrokken te worden. Deze gegevens samenvoegend wordt het volgende grafische model verkregen:



Dit grafische model legt de basis voor elk SIR model zonder vitale dynamiek. Om bij dit grafische model een specifiek diagram te kunnen plotten voor een mazelenepidemie, dienen de bijbehorende waarden voor de parameters ingevuld te worden: $\beta = 3$, $D = 6$ en $\gamma = \frac{1}{D} = \frac{1}{6}$. Er zal nog steeds uitgegaan worden van de relatieve frequenties van de compartimenten, dus $s(t) + i(t) + r(t) = n(t) = 1$. Op tijdstip $t = 0$ geldt $r = 0$. Om de epidemie in gang te zetten zal er een kleine fractie geïnfecteerde individuen aanwezig moeten zijn. Om deze reden zijn de beginwaarden voor de compartimenten s en i respectievelijk 0,99 en 0,01. Door deze waarden in te voeren in Coach en de simulatie uit te voeren wordt het volgende diagram verkregen:



In dit diagram is duidelijk te zien dat het compartiment i toeneemt tot zijn extreme waarde op max. is $i(2,7) \approx 0,79$. Voor $0 \leq t < 2,7$ heeft het compartiment i dus een positieve afgeleide, oftewel $\beta si - \gamma i > 0$. Verder is bij $t = 2,7$ de afgeleide gelijk aan 0, oftewel $\beta si - \gamma i = 0$ en voor $t > 2,7$ heeft het compartiment i een negatieve afgeleide, oftewel $\beta si - \gamma i < 0$.

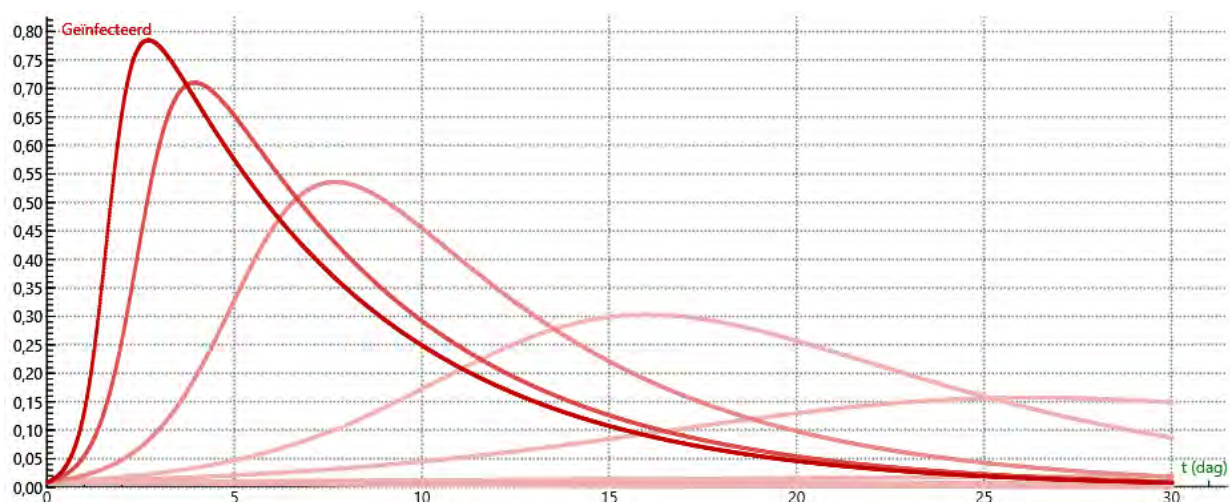
In dit model is ook duidelijk te zien dat vrijwel het gehele compartiment s na afloop van de epidemie leeg is: bijna ieder vatbaar individu wordt getroffen bij een mazelenepidemie. Dit is één van de redenen waarom het RIVM zich inzet om de vaccinatiegraad van mazelen boven de kritische grens te krijgen. De mazelen is immers een van de meest besmettelijke infectieziekten en slechts één geïnfecteerd individu kan al gemakkelijk tot een grootschalige epidemie leiden.

Hoewel uit dit model inzichten behaald kunnen worden betreffende het verloop van een mazelenepidemie en de bijbehorende hoge transmissiesnelheid, is dit model geen volledig correcte weergave van de werkelijkheid. Dit model is immers gebaseerd op enkele opvattingen die de realiteit versimpelen:

- De omvattende tijdsperiode is dusdanig kort dat er geen rekening gehouden dient te worden met natuurlijke geboorte en sterfte.
- De bevolking is een gesloten systeem met homogene menging van individuen.
- Een besmet individu is direct geïnfecteerd/ziek: er wordt geen rekening gehouden met de incubatietijd van een ziekteverwekker.
- Een hersteld individu is op natuurlijke, actieve wijze geïmmuniseerd en blijft levenslang immuun.
- Op $t = 0$ is de fractie geïnfecteerde individuen verwaarloosbaar klein en er bevinden zich geen individuen in het compartiment r .

Enkele van deze aannames kunnen gerechtvaardigd worden voor bepaalde infectieziekten, maar sommige dienen enkel ter vereenvoudiging van het modelleringsproces. Een homogene menging van individuen in de samenleving is bijvoorbeeld altijd een onterechte aanname. Individuen vormen immers contacten in aparte groepen van de samenleving en het aantal contacten is niet voor ieder individu gelijk. Hoewel het SIR model dus altijd een vereenvoudiging is van de werkelijkheid – zoals elk bestaand model – is de mazelen wel één van de meest geschikte ziektes om aan de hand van dit SIR model te modelleren. De mazelen is immers een ziekte die dankzij zijn hoge reproductiegetal in korte tijd een epidemie teweeg kan brengen, waardoor de invloed van vitale dynamiek beperkt blijft. Daarnaast is iemand die in aanraking is geweest met de ziekteverwekker van de mazelen levenslang immuun voor deze infectieziekte, wat overeenkomt met de compartimenten van dit model.

In het vorige diagram werd uitgegaan van de werkelijke waarden voor de parameters behorend tot een mazelenepidemie: $\beta = 3$, $D = 6$ en $\gamma = \frac{1}{D} = \frac{1}{6}$. Aangezien $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$, hoort bij dit diagram een basisreproductiegetal van 18, waardoor er een epidemie zal uitbreken. Als de waarde voor de transmissieparameter echter aangepast wordt, waardoor de waarde van het basisreproductiegetal lager zal worden en uiteindelijk kleiner zal zijn dan 1, zal er geen epidemie plaatsvinden. In het onderstaande diagram is de relatieve frequentie geïnfecteerde individuen uitgezet tegen de tijd voor $\beta = \{\frac{1}{10}, \frac{1}{6}, \frac{1}{5}, \frac{1}{3}, \frac{1}{2}, 1, 2, 3\}$, $D = 6$ en $\gamma = \frac{1}{D} = \frac{1}{6}$.



Dit diagram laat zien dat de epidemie niet uitbreekt als het basisreproductiegetal te laag is als gevolg van een lage waarde van de transmissieparameter. Als het basisreproductiegetal gelijk is aan 1 heeft het compartiment i een constante afgeleide van 0: $\frac{di}{dt} = 0$ en als R_0 kleiner is heeft het compartiment i enkel een negatieve afgeleide. Enkel als het basisreproductiegetal groter is dan 1 heeft het compartiment i zowel een positieve als een negatieve afgeleide en een maximum. Een positieve toenemende afgeleide betekent immers dat de verspreiding sneller dan lineair plaatsvindt en er meer individuen geïnfecteerd raken dan dat er genezen. In het maximum is vervolgens het aantal herstellende individuen gelijk aan het aantal nieuw geïnfecteerde individuen, waarna bij een negatieve afgeleide er meer individuen herstellen dan dat er besmet raken, waardoor de epidemie tot een einde komt. Uit dit diagram is dus wederom af te leiden dat enkel bij $R_0 > 1$ de uitbraak van een epidemie plaatsvindt.¹

2.3.2.5 Evenwichtstoestanden

Het SIR model zonder vitale dynamiek kent twee ziektevrije evenwichten. Een evenwichtstoestand is een toestand waarin de drie compartimenten een constante waarde aanhouden, oftewel $\frac{ds}{dt} = \frac{di}{dt} = \frac{dr}{dt} = 0$. Eén evenwicht is relatief makkelijk te achterhalen. In het geval dat $s = n$, $i = 0$ en $r = 0$ zijn er geen geïnfecteerde individuen op $t = 0$, waardoor een epidemie nooit uit zal kunnen breken. Een ziektevrij evenwicht is dus $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$, waarbij ‘*’ aangeeft dat het de evenwichtswaarde betreft. Als $R_0 > 1$ zal er een epidemie uitbreken, waarbij de tweede ziektevrije evenwichtstoestand kan ontstaan. In deze evenwichtstoestand is er een epidemie geweest, maar de infectieziekteverspreiding is uitgestorven: er heeft eliminatie opgetreden. Gezien het doorlopen van een epidemie een voorwaarde is voor deze evenwichtstoestand dient i op $t = 0$ een waarde te hebben groter dan 0, dus $i > 0$. Daaruit volgt dat $r > 0$, omdat r zal toenemen als gevolg van het herstel van de geïnfecteerde individuen. Echter betekent dit niet dat compartiment i in de evenwichtstoestand niet gelijk mag zijn aan 0; na afloop van een epidemie zullen er immers geen geïnfecteerde individuen meer zijn, maar zal er wel een epidemie hebben plaatsgevonden. Aangezien in een evenwichtstoestand de differentiaalvergelijkingen van de compartimenten gelijk zijn aan 0, kan door gelijkstelling aan 0 de waarden van de compartimenten in de evenwichtstoestand achterhaald worden. Als eerste zal gekeken worden naar de vergelijking van het compartiment i :

$$\begin{array}{l|l} \frac{di}{dt} = 0 & \\ \beta si - \gamma i = 0 & \\ i(\beta s - \gamma) = 0 & \\ i = 0 \vee \beta s - \gamma = 0 & \\ i = 0 \vee \beta s = \gamma & \\ i = 0 \vee s = \frac{\gamma}{\beta} & R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \\ i = 0 \vee s = \frac{1}{R_0} & \end{array}$$

Door de waarde van $i = 0$ in te vullen in de differentiaalvergelijkingen van compartiment s en compartiment r blijkt dat voor deze voorwaarde geldt dat deze differentiaalvergelijkingen dan ook gelijk zijn aan 0:

$$\begin{array}{l} \frac{ds}{dt} = -\beta si \text{ met } i = 0 \text{ dus } \frac{ds}{dt} = 0. \\ \frac{dr}{dt} = \gamma i \text{ met } i = 0 \text{ dus } \frac{dr}{dt} = 0. \end{array}$$

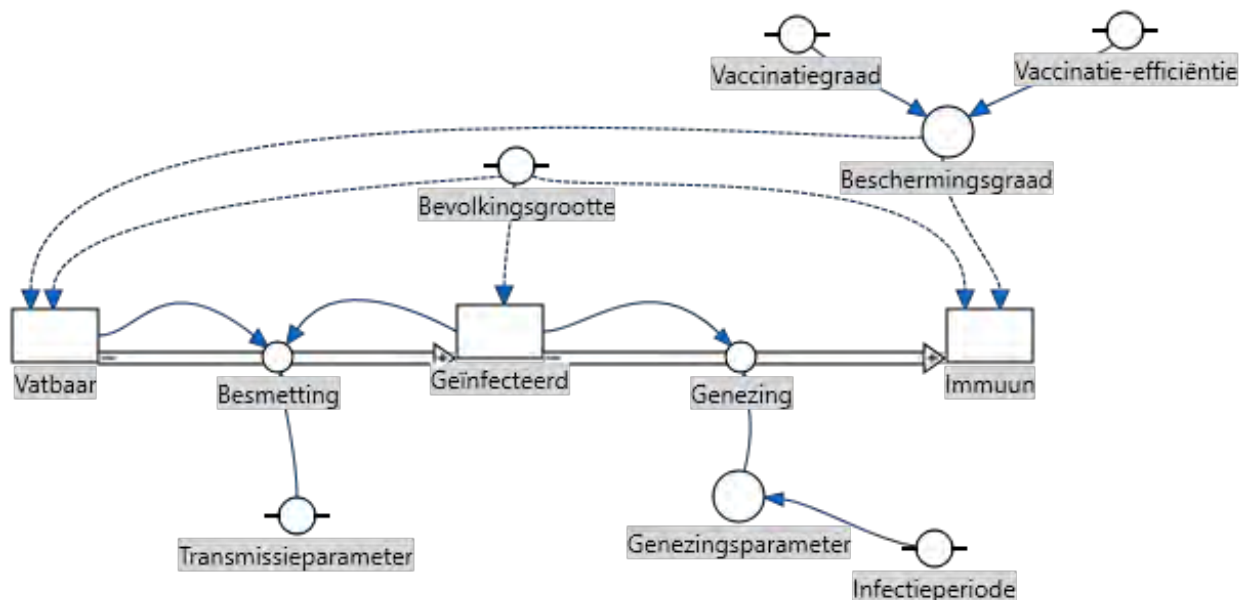
¹ Merk hierbij op dat R_0 gehanteerd wordt gezien compartiment i verwaarloosbaar klein is, waardoor compartiment s bij benadering gelijk is aan de bevolkingsgrootte. Hierdoor kan gesteld worden dat R_0 gelijk is aan R_n .

Voor de beginvoorwaarden van het SIR model zonder vitale dynamiek, met vaccinatie, waarbij $i(0)$ verwaarloosbaar klein is geldt dus:

$$\begin{cases} s(0) = n - v = 1 - v \\ i(0) = 0 \\ r(0) = v \end{cases}$$

Waarbij v de beschermingsgraad is.

De invloed van vaccinatie kan worden weergegeven met behulp van een uitbreiding op het vorige grafische model. Hiervoor dienen de parameters 'Vaccinatiegraad' en 'Vaccinatie-efficiëntie' als constanten toegevoegd te worden. Uit beide constanten dient vervolgens een relatiepijl getrokken te worden naar de hulpvariabele 'beschermingsgraad', die via een relatiepijl verbonden is met de compartimenten i en r . Tevens wordt de bevolkingsgrootte ter verduidelijking toegevoegd als constante, die via relatiepijlen verbonden is met de compartimenten s , i en r . Deze gegevens samenvoegend wordt de volgende uitgebreide variant van het grafische model verkregen:



Als wederom naar de mazelen gekeken wordt kan aan de hand van dit grafische model de formule voor

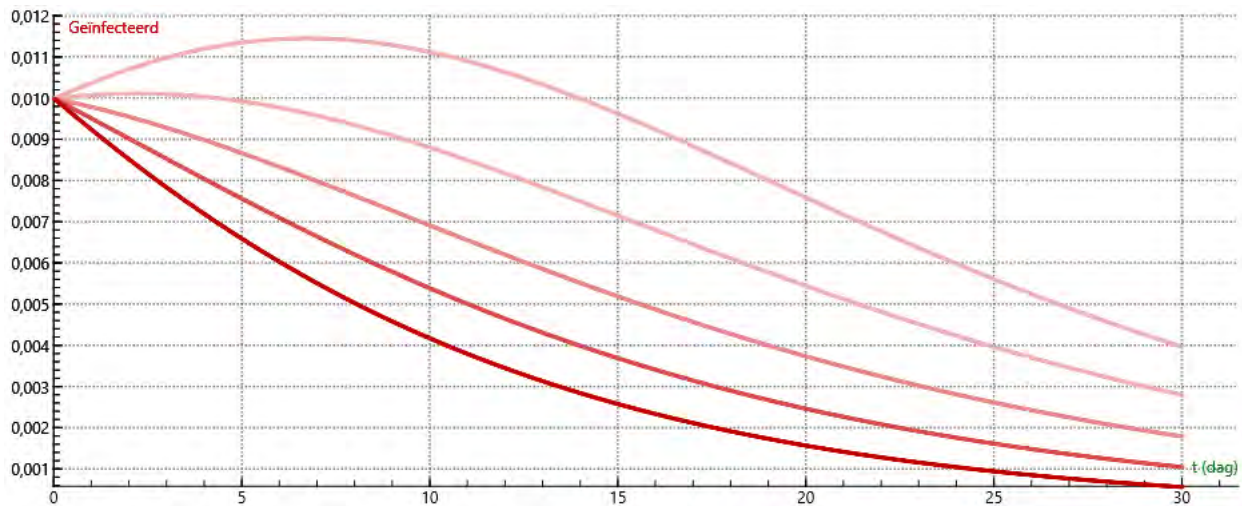
de minimale vaccinatiegraad getoetst worden. Aangezien $R_0 = 18$; $VE = 0,99$ en $p_c = \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{VE}$ geldt

$p_c = \frac{1 - \frac{1}{18}}{0,99} \approx 0,944$ oftewel 94,4%. Volgens deze formule zal er dus geen epidemie uitbreken voor

$p \geq 0,994$ en wel een epidemie uitbreken voor $p < 0,994$. Als in coach een diagram wordt geplott waarin de relatieve frequentie geïnfecteerde individuen wordt uitgezet tegen de tijd voor

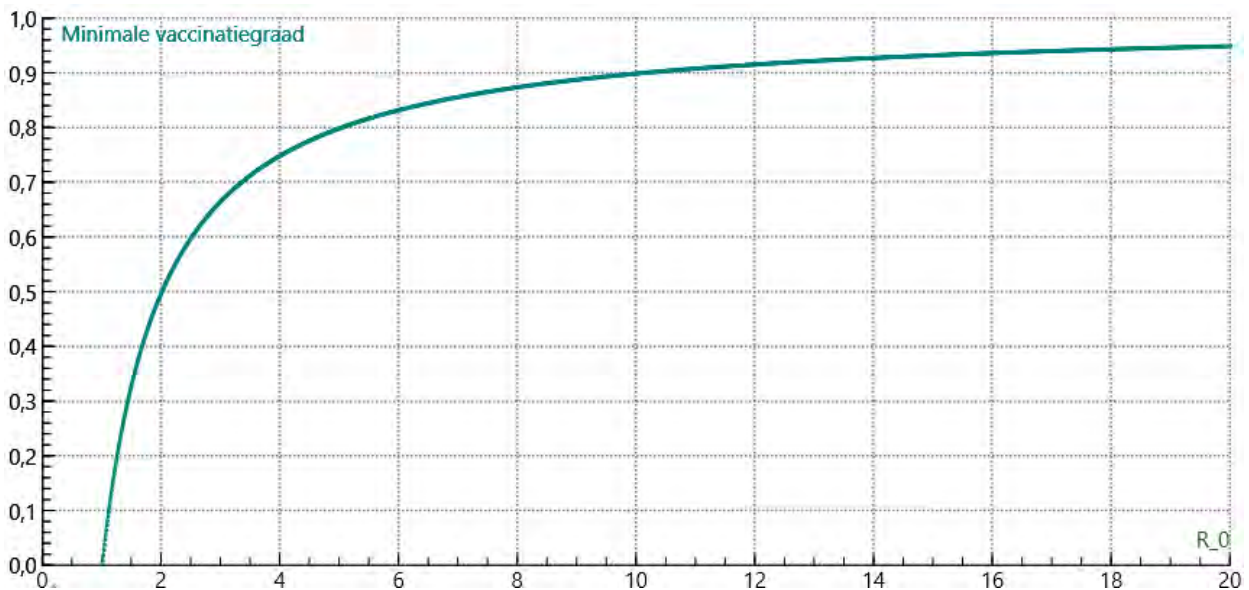
$p = \{0,930; 0,940; 0,950; 0,960; 0,970\}$, $VE = 0,99$, $n = 1$, $\beta = 3$, $D = 6$ en $\gamma = \frac{1}{D} = \frac{1}{6}$, zou volgens

de formule het compartiment i zowel een positieve als een negatieve afgeleide en een maximum moeten hebben voor $p = 0,930 \wedge p = 0,940$ en enkel een negatieve afgeleide moeten hebben voor $p = 0,950 \wedge p = 0,960 \wedge p = 0,970$. Door de waarden in te voeren in Coach en de simulatie uit te voeren wordt het volgende diagram verkregen:



Door dit diagram worden de verwachtingen gebaseerd op de formule voor de minimale vaccinatiegraad bevestigd. Dit diagram laat tevens zien dat een bevolking waarin voldoende individuen gevaccineerd zijn, niet getroffen kan worden door een mazelenepidemie. Een vaccinatiegraad van 95% is dus

benodigd om een mazelenepidemie te voorkomen. Aan de hand van de formule $p_c = \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{VE}$ is voor elke waarde van R_0 de bijbehorende minimale vaccinatiegraad te berekenen. Uitgaande van een vaccinatie-efficiëntie van 100% dus $VE = 1$ wordt het volgende diagram verkregen:



Deze grafiek geeft grafisch weer wat de minimale vaccinatiegraad is per waarde van het basisreproductiegetal. Te zien is dat de grafiek de x-as snijdt in het punt (1,0) en groter is dan 0 voor $R_0 > 1$. Dit wordt verklaard door het feit dat bij $R_0 \leq 1$ er geen vaccinatie benodigd is. Door de lage waarde van het basisreproductiegetal zal er immers ongeacht de vaccinatiegraad geen epidemie plaatsvinden.

Doordat de minimale vaccinatiegraad via de formule $p_c = \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{VE}$ eenvoudig te bepalen is als het basisreproductiegetal bekend is, zijn de meeste vaccinatieprogramma's succesvol. Deze programma's hebben immers een duidelijk doel waarnaar zij streven, waardoor het gewenste resultaat sneller behaald zal worden. Het komt echter ook regelmatig voor dat door een ontoereikende vaccinatie-efficiëntie of door het falen in het behalen van de gestelde doelstellingen voor de vaccinatiegraad, er geen groepsimmuniteit bereikt kan worden. Doordat een deel van de bevolking gevaccineerd is, verandert echter wel het netto reproductiegetal, met als gevolg een verstoorde balans in de stroom tussen de compartimenten. Als de vaccinatie plaatsvindt bij geboorte met de vaccinatiegraad p , waarbij geldt $p < p_c$, geldt voor het netto reproductiegetal vóór de uitbraak van een epidemie $R_n = R_0 s(t) = R_0(1 - p)$. Bij deze voorwaarden neemt het netto reproductiegetal dus de functie van het basisreproductiegetal over.

Hoewel het SIR model zonder vitale dynamiek geen endemisch evenwicht (een evenwicht waarin ziekteverspreiding blijft voortduren) kent, kan de ziekteverspreiding wel voor korte tijd endemisch plaatsvinden. Voor deze endemische vorm binnen het SIR model geldt dat $R_n = R_0 s(t) = 1$, zodat de transmissie van infectie lineair (en dus evenwichtig) blijft. Voor de fractie vatbare individuen in dit evenwicht geldt dus $s(t) = \frac{1}{R_0}$. Voor deze fractie vatbare individuen geldt daarnaast ook de formule $s(t) = \frac{A}{L}$, waarin A de gemiddelde infectieleeftijd is en L de gemiddelde levensverwachting. Als A de gemiddelde infectieleeftijd is, kan immers gesteld worden dat individuen met een leeftijd lager dan A behoren tot compartiment s en dus vatbaar zijn en de individuen met een leeftijd hoger dan A ofwel geïnfecteerd zijn ofwel hersteld zijn en zich dus bevinden in ofwel compartiment i ofwel compartiment r . Deze twee formules zijn aan elkaar gelijk te stellen, waardoor voor het basisreproductiegetal geldt $\frac{1}{R_0} = \frac{A}{L} \rightarrow R_0 = \frac{L}{A}$.

Als er vaccinatie wordt toegepast dient het basisreproductiegetal vervangen te worden door $R_n = R_0(1 - p)$, oftewel $R_p = R_0(1 - p)$. Door de introductie van vaccins wordt dus het basisreproductiegetal verlaagd. Terugkomend op de formule $R_0 = \frac{L}{A}$ heeft deze verlaging van R_0 een relevante invloed op de infectieleeftijd. Uitgaande van een constante levensverwachting in vergelijking met de situatie zonder vaccinatie, zal A dus een nieuwe waarde aan dienen te nemen. De nieuwe formule wordt hierdoor $R_p = \frac{L}{A_p}$. Omschrijven naar A_p geeft $R_p = \frac{L}{A_p} \rightarrow A_p = \frac{L}{R_p}$ en $R_p = R_0(1 - p)$ dus $A_p = \frac{L}{R_0(1-p)}$. Om tot slot het basisreproductiegetal weg te werken kan de formule $R_0 = \frac{L}{A}$ ingevuld worden, waardoor de formule $A_p = \frac{AL}{L(1-p)} \rightarrow A_p = \frac{A}{1-p}$ verkregen wordt. Aan de hand van deze formule kan geconcludeerd worden dat een hogere vaccinatiegraad een hogere infectieleeftijd als gevolg heeft. Vatbare individuen worden immers gedurende een langere tijdsomvang beschermd door het gevaccineerde deel van de bevolking, waarmee de kans op infectie verkleind wordt. De verstreken tijd totdat infectie plaatsvindt komt dus logischerwijs hoger te liggen, waardoor de infectieleeftijd verhoogd wordt.

Een verhoogde infectieleeftijd kan voor sommige infectieziekten aanzienlijke gevolgen hebben. Deze infectieziekten veroorzaken bijvoorbeeld ernstige complicaties voor het besmette individu naarmate de infectieleeftijd vordert of ze kunnen plaatsvinden tijdens de vruchtbare periode, waardoor de foetus een ongewenst syndroom of een ongewenste afwijking kan oplopen. Bijvoorbeeld bij een besmetting met de infectieziekte rode hond tijdens de zwangerschap, kan het ongeboren kind het congenitale rubellasyndroom, oftewel CRS opdoen, met complicaties zoals aangeboren doofheid en blindheid als gevolg. Bij de opstelling van een vaccinatieprogramma dient dus ook rekening gehouden te worden met de averechtse effecten van vaccinatie. Door een ontoereikende vaccinatiegraad kunnen namelijk ernstigere complicaties optreden, met een eventueel verhoogde virulentie als gevolg. Vaccins kunnen dus niet ongegrond worden ingezet bij de bestrijding van infectieziekten, maar er dient zorgvuldig overwogen te worden of de gestelde doelstellingen bereikt kunnen worden.

Hoewel zoals uit bovenstaand voorbeeld blijft vaccinatie dus ook enkele considerabele averechtse effecten kan hebben, kunnen vaccins bij bereiking van groepsimmunitet ook als zeer effectief middel dienen in de bestrijding van infectieziekten. Als de minimale vaccinatiegraad bereikt wordt kan ofwel eliminatie, ofwel eradicatie optreden. Bij eliminatie wordt de infectieziekteverspreiding gestopt doordat het netto reproductiegetal een waarde heeft aangenomen waarvoor geldt $R_n < 1$. Om te voorkomen dat een tweede epidemie plaatsvindt, dient de vaccinatiegraad behouden te worden om daarmee de groepsimmunitet in stand te houden. Daartegenover is eradicatie de wereldwijde uitroeiing van infectieziekten. Door de vaccinatiegraad wereldwijd op een bepaald minimum te handhaven, zullen er uiteindelijk geen geïnfecteerde individuen meer bestaan, waardoor infectie niet kan plaatsvinden. Door de eliminatie in alle regionen van de wereld kan dus op mondiale schaal volledige eradicatie gerealiseerd worden.

2.3.3 SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte

Tot nu toe is aangenomen dat gedurende het verloop van een epidemie het aantal individuen dat geboren wordt en sterft verwaarloosd kan worden. Hoewel voor enkele kortdurende epidemieën van infectieziekten deze aanname gerechtvaardigd kan worden, is het bij andere infectieziekten noodzakelijk om de vitale dynamiek mee te nemen ten behoeve van de nauwkeurigheid.

2.3.3.1 Differentiaalvergelijkingen

Om de vitale dynamiek te verwerken in het SIR model dienen nieuwe parameters meegenomen te worden. Het aantal geboorten hangt af van de bevolkingsgrootte N en dit nieuwe aantal individuen treedt na geboorte toe tot het compartiment S . De snelheid waarmee het compartiment S toeneemt als gevolg van de geboorten kan worden beschreven met μN , waarbij μ het geboortecijfer is. Uitgaande van de aanname dat de bevolkingsgrootte constant blijft moet het geboortecijfer μ gelijk zijn aan het sterftcijfer ν , oftewel $\mu N = \nu N$. Aangezien sterfte plaatsvindt bij individuen in elk compartiment geldt $\nu N = \nu S + \nu I + \nu R$. Omdat het sterftcijfer gelijk is aan het geboortecijfer, kan ν vervangen worden door μ in de differentiaalvergelijkingen van het SIR model met vitale dynamiek. Deze gegevens samenvoegend worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}$$

Aan de hand van deze differentiaalvergelijkingen kan bewezen worden dat de bevolkingsgrootte met vitale dynamiek, waarbij het geboortecijfer gelijk is aan het sterftecijfer, inderdaad constant is:

$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = \mu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S + \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I + \gamma I - \mu R = \mu N - \mu S - \mu I - \mu R = \mu N - (\mu S + \mu I + \mu R) = \mu N - \mu N = 0 \rightarrow S(t) + I(t) + R(t) = \text{constant} = N(t)$, waarbij $N(t)$ gelijk is aan de bevolkingsgrootte. Doordat $\frac{dN}{dt}$ gelijk is aan 0 kan worden geconcludeerd dat de bevolkingsgrootte onafhankelijk is van de tijd en dat deze constant is.

Om het systeem voor volgende berekeningen te vereenvoudigen zal net zoals bij het SIR model zonder vitale dynamiek uitgegaan worden van relatieve frequenties, oftewel $s(t) + i(t) + r(t) = n(t) = 1$. Hierdoor worden het aantal individuen in elk compartiment wederom beschreven als een fractie van de bevolking N . Dit invullen in de differentiaalvergelijkingen geeft:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \mu - \beta si - \mu s \\ \frac{di}{dt} &= \beta si - \gamma i - \mu i \\ \frac{dr}{dt} &= \gamma i - \mu r\end{aligned}$$

2.3.3.2 Basisreproductiegetal

Hoewel er bij het SIR model met vitale dynamiek rekening wordt gehouden met de toename van het aantal vatbare individuen als gevolg van geboorte, zal een epidemie wederom tot een einde komen wegens een tekort aan vatbare individuen. Zoals eerder genoemd betreft het echter geen letterlijk tekort aan vatbare individuen, maar het passeren van de kritische grens van het aantal vatbare individuen waardoor het netto reproductiegetal gedaald is tot een waarde onder 1. Aangezien bij $R_n = 1$ geldt dat $\frac{di}{dt} = 0$ en een epidemie uitbreekt als $R_n > 1$, moet de ziekteverspreiding groter zijn dan de waarde waarvoor hij constant is, oftewel $\frac{di}{dt} = \beta si - \gamma i - \mu i > 0$. Deze vergelijking kan als volgt worden vereenvoudigd:

$$\begin{aligned}\beta si - \gamma i - \mu i &> 0 \\ \beta si - (\gamma + \mu)i &> 0 \\ \beta si &> (\gamma + \mu)i \\ \beta s &> \gamma + \mu \\ \frac{\beta s}{\gamma + \mu} &> 1\end{aligned}$$

Stel dat op t_0 alle individuen vatbaar zijn, oftewel $s = n(= 1)$, dan volgt de vergelijking $\frac{\beta}{\gamma + \mu} > 1$, oftewel de ziekte zal zich verspreiden als $\frac{\beta}{\gamma + \mu} > 1$. Aangezien voor het uitbreken van een epidemie ook geldt $R_n > 1$, waarbij $R_n = R_0 s(t) \rightarrow R_n = R_0$, kan dus gesteld worden dat $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$.

2.3.3.3 Evenwichtstoestanden

Het SIR model met vitale dynamiek kent twee evenwichten. Bij een evenwicht geldt $\frac{ds}{dt} = \frac{di}{dt} = \frac{dr}{dt} = 0$. Eén evenwicht is relatief makkelijk te achterhalen. In het geval dat $s = n$, $i = 0$ en $r = 0$ zijn er geen geïnfecteerde individuen op $t = 0$, waardoor een epidemie nooit uit zal kunnen breken. Het evenwicht waarbij geen infectie is opgetreden is dus $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$. Als $R_0 > 1$ zal er echter wel een epidemie uitbreken, waarbij een tweede evenwichtstoestand kan ontstaan. In deze tweede evenwichtstoestand wordt de toename van het compartiment s als gevolg van geboorten uitgebalanceerd door de transmissie tussen de verschillende compartimenten. In deze evenwichtstoestand geldt dat $R_n = 1$, zodat de transmissie van infectie lineair (en dus evenwichtig) blijft. Tevens geldt dat $i \neq 0 \wedge r \neq 0$, omdat bij deze evenwichtstoestand er wel sprake is van transmissie van de infectie. Aangezien in een evenwichtstoestand de differentiaalvergelijkingen van de compartimenten gelijk zijn aan 0, kan door gelijkstelling aan 0 de waarden van de compartimenten in de evenwichtstoestand achterhaald worden. Als eerste zal gekeken worden naar de vergelijking van het compartiment i :

$\begin{aligned}\frac{di}{dt} &= 0 \\ \beta si - \gamma i - \mu i &= 0 \\ i(\beta s - \gamma - \mu) &= 0 \\ \beta s - \gamma - \mu &= 0 \\ \beta s &= \gamma + \mu \\ s^* &= \frac{\gamma + \mu}{\beta} = \frac{1}{R_0}\end{aligned}$	$i^* \neq 0$ dus delen door i mag
---	-------------------------------------

Vervolgens kan aan de hand van de differentiaalvergelijking van het compartiment s de evenwichtswaarde van het compartiment i achterhaald worden:

$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= 0 \\ \mu - \beta si - \mu s &= 0 \\ \beta si &= \mu - \mu s \\ i &= \frac{\mu - \mu s}{\beta s} \\ i &= \frac{\mu - \mu \frac{1}{R_0}}{\beta \frac{1}{R_0}} \\ i &= \frac{(\mu - \mu \frac{1}{R_0}) R_0}{\beta} \\ i &= \frac{\mu R_0 - \mu}{\beta} \\ i &= \frac{\mu(R_0 - 1)}{\beta} \\ i^* &= \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1)\end{aligned}$	$s^* = \frac{1}{R_0}$
---	-----------------------

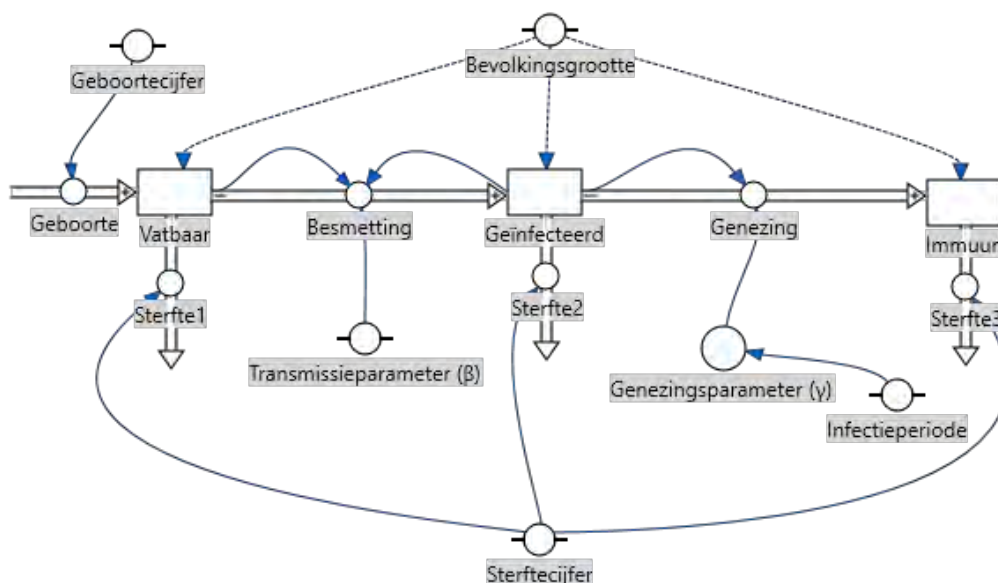
Tot slot kan de evenwichtswaarde van compartiment r bepaald worden door gebruik te maken van de verkregen formule voor de evenwichtswaarde van compartiment i :

$\begin{aligned}\frac{dr}{dt} &= 0 \\ \gamma i - \mu r &= 0 \\ r &= \frac{\gamma i}{\mu} \\ r &= \frac{\gamma \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1)}{\mu} \\ r^* &= \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1)\end{aligned}$	$i^* = \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1)$ Wegdelen μ
--	---

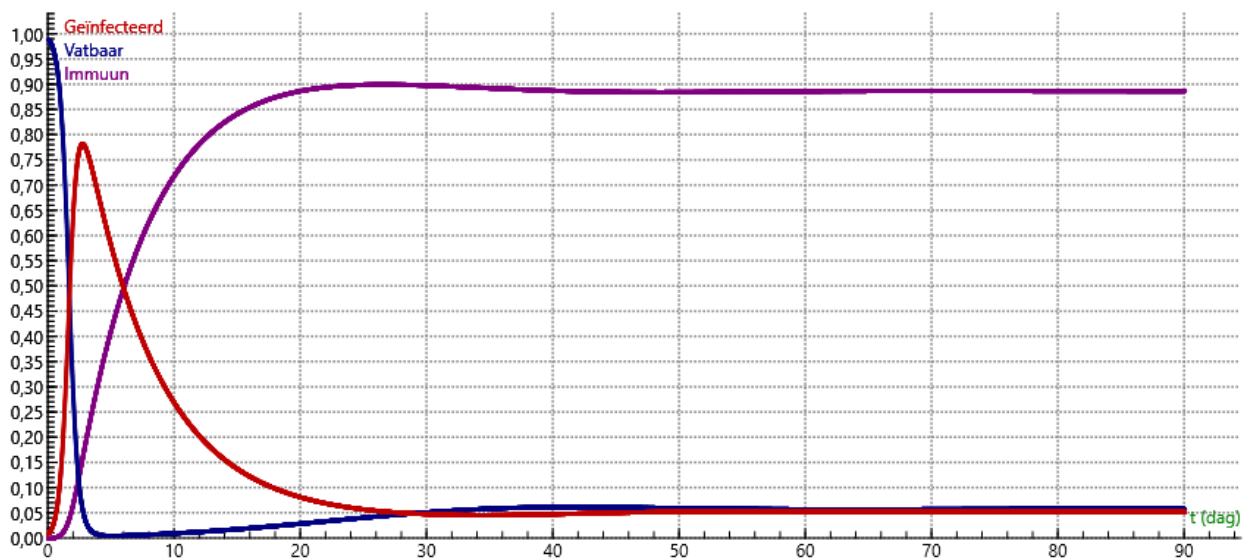
In het geval dat $R_0 > 1$ kan dus de evenwichtstoestand $(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1))$ tot stand komen.

Doordat $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$ en $(s^*, i^*, r^*) = (\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1))$ ingesteld worden onder verschillende omstandigheden, zijn ze beide ook stabiel voor andere waarden van R_0 . Gezien het feit dat een epidemie niet kan uitbreken als $R_0 < 1$ geldt dat het ziektevrije evenwicht stabiel is voor kleine verstoringen onder de voorwaarde $R_0 < 1$. Aangezien bij de tweede evenwichtstoestand de ziekteverwekker gedurende langere periode invloed heeft op de samenleving en de ziekteverspreiding dus endemisch is, wordt deze evenwichtstoestand ook wel aangeduid met de term 'endemisch evenwicht'. Bij dit endemische evenwicht is de verspreiding lineair, oftewel $R_n = 1$. Om aan deze voorwaarde te kunnen voldoen dient het basisreproductiegetal een waarde te hebben die groter is dan 1. R_n heeft immers een waarde die kleiner is dan R_0 . Hierdoor geldt dat het endemische evenwicht stabiel is voor kleine verstoringen onder de voorwaarde dat $R_0 > 1$.

Het instellen van de endemische evenwichtstoestand na een epidemie kan worden weergegeven met behulp van een uitbreiding op het grafische model van het SIR model zonder vitale dynamiek (waarbij vaccinatie achterwege blijft). Hiervoor dienen de parameters 'Geboortecijfer', 'Sterftecijfer' en 'Bevolkingsgrootte' als constanten toegevoegd te worden. Vervolgens dienen de individuen die in het systeem geïntroduceerd worden en de individuen die uit het systeem geëlimineerd worden, weergegeven te worden met behulp van de stroompijlen 'Geboorte' en 'Sterfte'. Waarbij van de stroompijl 'Sterfte' drie varianten voorkomen die elk behoren tot een eigen compartiment. Tot slot dienen de relatie pijlen ingevoegd te worden. De constante 'Bevolkingsgrootte' wordt via relatiepijlen verbonden met de compartimenten s , i en r . De constanten 'Geboortecijfer' en 'Sterftecijfer' worden respectievelijk verbonden met de geboortestroom en de sterftestroom. Deze gegevens samenvoegend wordt het volgende grafische model verkregen:

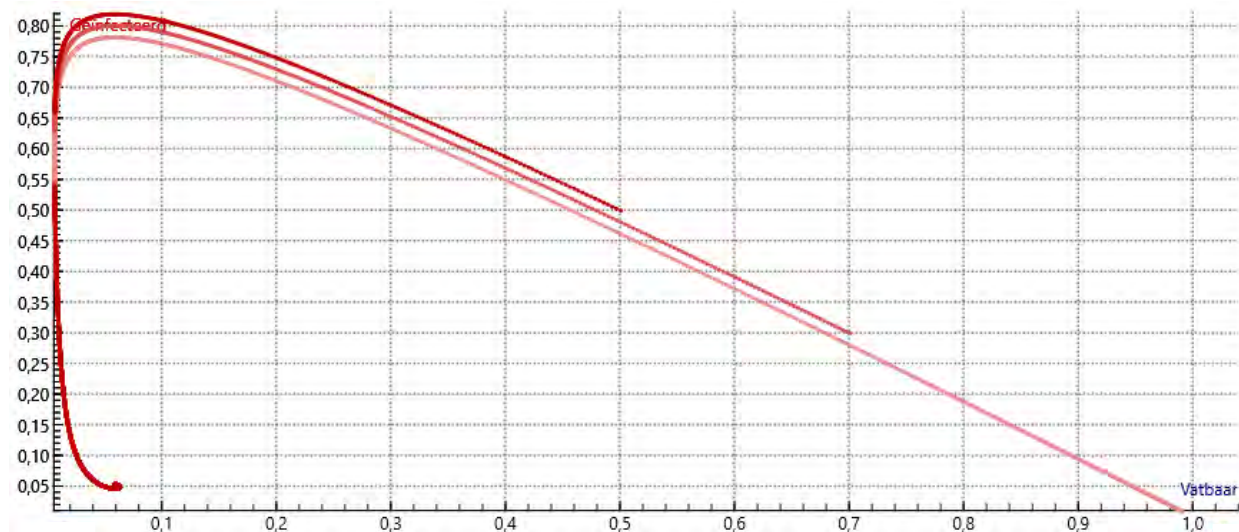


Dit grafische model legt de basis voor elk SIR model met vitale dynamiek. Als wederom naar de mazelen gekeken wordt kan aan de hand van dit grafische model de evenwichtstoestand getoetst worden. Om bij dit grafische model een specifiek diagram te kunnen plotten voor een mazelenepidemie, dienen de bijbehorende waarden voor de parameters ingevuld te worden: $\beta = 3$, $D = 6$ en $\gamma = \frac{1}{D} = \frac{1}{6}$. Voor het geboortecijfer in Nederland geldt volgens het RIVM een gemiddelde van 10,8 kinderen per 1000 inwoners. Er zal nog steeds uitgegaan worden van de relatieve frequenties van de compartimenten, dus $s(t) + i(t) + r(t) = n(t) = 1$. Het geboortecijfer in relatieve frequenties op 2 decimalen is dus $\mu = 0,01$. Uitgaande van een constante bevolkingsgrootte geldt voor het sterftecijfer eveneens $\nu = \mu = 0,01$. Op tijdstip $t = 0$ geldt $r = 0$. Om de epidemie in gang te zetten zal er een kleine fractie geïnfecteerde individuen aanwezig moeten zijn. Om deze reden zijn de beginwaarden voor de compartimenten s en i respectievelijk 0,99 en 0,01. Door deze waarden in te voeren in Coach en de simulatie uit te voeren wordt het volgende diagram verkregen:



Hoewel dit diagram grote overeenkomsten vertoont met het diagram van het SIR zonder vitale dynamiek, zijn er enkele cruciale verschillen. Een duidelijk contrast is zichtbaar in het verloop van compartiment s . In het SIR model zonder vitale dynamiek begon dit compartiment bij $s(0; 0,99)$ om vervolgens af te nemen tot $s(\infty) = s(0)e^{-R_0(r(\infty)-r(0))}$, oftewel $(\infty, s(0)e^{-R_0(r(\infty)-r(0))})$. In het bovenstaande diagram behorend tot het SIR model met vitale dynamiek is te zien dat het compartiment s eveneens aanvangt in het punt $(0; 0,99)$, maar in plaats van asymptotisch af te nemen tot $s = s(0)e^{-R_0(r(\infty)-r(0))}$, vormt de grafiek een minimum om vervolgens bij $t = \infty$ genaderd te zijn tot een nieuwe asymptoot: de evenwichtswaarde van compartiment s . Het belangrijkste verschil in het verloop van de grafiek van compartiment i ligt in de asymptoot van dit compartiment. Bij het SIR model zonder vitale dynamiek gold $i(\infty) = 0$, terwijl bij dit diagram behorend tot het SIR met vitale dynamiek de grafiek bij $t = \infty$ naar een nieuwe asymptoot nadert waarbij geldt $i(\infty) > 0$: de evenwichtswaarde van compartiment i . Tot slot nadert de grafiek van het compartiment r niet asymptotisch $r(\infty) = 1 - s(0)e^{-R_0(r(\infty)-r(0))}$, maar neemt de grafiek vanuit het punt $(0,0)$ toe tot een maximum om vervolgens bij $t = \infty$ genaderd te zijn tot een nieuwe asymptoot: de evenwichtswaarde van compartiment r .

Om het verloop van een compartiment naar een vaststaande evenwichtstoestand te verduidelijken zal expliciet gekeken worden naar het verloop van de fractie geïnfecteerde individuen in verhouding met de fractie vatbare individuen. Dit wordt weergegeven door het onderstaande diagram:



Enkel kijkend naar de verticale as is te zien dat de fractie geïnfecteerde individuen wederom toeneemt tot een maximum en vervolgens afneemt tot een lage waarde. Hierna is echter te zien dat de fractie geïnfecteerde individuen door het proces van vitale dynamiek opnieuw toeneemt en uiteindelijk stabiel blijft op een bepaalde waarde. Enkel kijkend naar de horizontale as is te zien dat de fractie vatbare individuen wederom afneemt tot een minimum en vervolgens als gevolg van het proces van vitale dynamiek zich instelt op een stabiele waarde. Volgens de formule van de evenwichtstoestand zou dit punt zich moeten bevinden op $(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1))$. Aangezien voor dit diagram geldt dat $R_0 = 18$, $\beta = 3$ en $\mu = 0,01$ zou dit punt zich moeten bevinden op $(\frac{1}{18}, \frac{0,01}{3}(\frac{18}{1+0,01} - 1)) \approx (0,059; 0,053)$ en dit komt overeen met de evenwichtstoestand in de grafiek. Voor de evenwichtswaarde van het SIR model met vitale dynamiek geldt dus het endemische evenwicht $(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1))$.

2.3.4 SIR model met vitale dynamiek, variabele bevolkingsgrootte en virulentie

Om het SIR model nog beter aansluitbaar te maken op de werkelijkheid dient naast vitale dynamiek ook rekening gehouden te worden met virulentie. Virulentie is de schade die een ziekteverwekker aanricht aan zijn gastheer in het geval van een infectie. Virulentie uit zich in een extra stroom sterftegevallen uit het compartiment I naast de eliminatie door natuurlijke sterfte. Door de extra sterftegevallen als gevolg van virulentie zal de bevolkingsgrootte bij een geboortecijfer dat gelijk is aan het natuurlijk sterftecijfer afnemen. Deze variabele bevolkingsgrootte kan echter ook onafhankelijk van de aanname dat het geboortecijfer gelijk is aan het natuurlijk sterftecijfer bestaan: een epidemie kan het evenwichtspunt van de samenlevingsgrootte aantasten.

2.3.4.1 Differentiaalvergelijkingen

Om de virulentie te verwerken in het SIR model dient een nieuwe parameter meegenomen te worden. Het aantal sterftegevallen door virulentie hangt af van de grootte van het compartiment I en dit aantal wordt tevens geëlimineerd uit hetzelfde compartiment. De snelheid waarmee het compartiment I afneemt als gevolg van sterfte door virulentie kan worden beschreven met εI , waarbij ε de sterftefactor door virulentie is. Daarnaast dient het geboortecijfer aangegeven te worden met de parameter ν , die onafhankelijk van het sterftecijfer een waarde aan kan nemen. Deze gegevens samenvoegend worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \nu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I - \varepsilon I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}$$

Aan de hand van deze differentiaalvergelijkingen kan bewezen worden dat de populatiegrootte met vitale dynamiek na toevoeging van virulentie variabel kan zijn:

$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = \nu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S + \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I - \varepsilon I + \gamma I - \mu R = \nu N - \mu S - \mu I - \varepsilon I - \mu R = \nu N - (\mu S + \mu I + \mu R) - \varepsilon I = \nu N - \mu N - \varepsilon I$. Aangezien $S(t) + I(t) + R(t) = N(t)$ geldt $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = \frac{dN}{dt} = \nu N - \mu N - \varepsilon I$ en tenzij $\nu N = \mu N + \varepsilon I$ geldt $\frac{dN}{dt} \neq 0$. Doordat $\frac{dN}{dt}$ voor $\nu N \neq \mu N + \varepsilon I$ ongelijk is aan 0, kan geconcludeerd worden dat de bevolkingsgrootte afhankelijk is van de tijd. Voor de aanname dat het geboortecijfer gelijk is aan het natuurlijk sterftecijfer zou immers gelden dat $\frac{dN}{dt} = \nu N - \mu N - \varepsilon I = \mu N - \mu N - \varepsilon I = -\varepsilon I$: de bevolkingsgrootte zou dan inderdaad afnemen.

Om het systeem voor volgende berekeningen te vereenvoudigen zal wederom uitgegaan worden van relatieve frequenties, oftewel $s(t) + i(t) + r(t) = n(t)$. Hierdoor worden het aantal individuen in elk compartiment beschreven als een fractie van de bevolking N . Dit invullen in de differentiaalvergelijkingen geeft:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \nu - \beta si - \mu s \\ \frac{di}{dt} &= \beta si - \gamma i - (\mu + \varepsilon)i \\ \frac{dr}{dt} &= \gamma i - \mu r\end{aligned}$$

2.3.4.2 Basisreproductiegetal

Hoewel bij het SIR model met vitale dynamiek en virulentie een extra parameter meegenomen dient te worden die het compartiment waarop het basisreproductiegetal gebaseerd wordt beïnvloedt, zal een epidemie wederom tot een einde komen als gevolg van een tekort aan vatbare individuen. Omdat de virulentie een grotere eliminatie uit het compartiment i als gevolg heeft, wordt het maximum van dit compartiment verlaagd. Aangezien bij $R_n = 1$ geldt dat $\frac{di}{dt} = 0$ en een epidemie uitbreekt als $R_n > 1$, moet de ziekteverspreiding groter zijn dan de waarde waarvoor hij constant is, oftewel $\frac{di}{dt} = \beta si - \gamma i - (\mu + \varepsilon)i > 0$. Deze vergelijking kan als volgt worden vereenvoudigd:

$$\begin{aligned}\beta si - \gamma i - (\mu + \varepsilon)i &> 0 \\ \beta si - (\gamma + \mu + \varepsilon)i &> 0 \\ \beta si &> (\gamma + \mu + \varepsilon)i \\ \beta s &> \gamma + \mu + \varepsilon \\ \frac{\beta s}{\gamma + \mu + \varepsilon} &> 1\end{aligned}$$

Stel dat op t_0 alle individuen vatbaar zijn, oftewel $s = n (= 1)$, dan volgt de vergelijking

$\frac{\beta}{\gamma + \mu + \varepsilon} > 1$, oftewel de ziekte zal zich verspreiden als $\frac{\beta}{\gamma + \mu + \varepsilon} > 1$. Aangezien voor het uitbreken van een epidemie ook geldt $R_n > 1$, waarbij $R_n = R_0 s(t) \rightarrow R_n = R_0$, kan dus gesteld worden dat $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu + \varepsilon}$.

Uit de formule $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu + \varepsilon}$ volgt complementair aan de verwachtingen, dat het basisreproductiegetal bij aanvang van de epidemie kleiner is als gevolg van de virulentie, waardoor de afname van het compartiment s kleiner zal zijn en er dus minder individuen geïnfecteerd zullen worden. Door de virulentie zullen er dus minder infecties optreden. Hoewel virulentie dus een positief effect heeft op de hoeveelheid infectiegevallen, gaat dit gegeven ten koste van levens en wordt daardoor ongewenst geacht.

2.3.4.3 Evenwichtstoestanden

Het SIR model met vitale dynamiek en virulentie kent één of twee evenwichten, afhankelijk van de verhouding tussen het geboortecijfer en het totale sterftcijfer. Bij een evenwicht geldt

$\frac{ds}{dt} = \frac{di}{dt} = \frac{dr}{dt} = 0$. Voor elke verhouding geldt een overeenkomend evenwicht: het ziektevrije

evenwicht. Voor dit evenwicht geldt $s = n$, $i = 0$ en $r = 0$; dan kan er immers geen infectie optreden.

Het ziektevrije evenwicht wordt dus genoteerd als $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$. Het SIR model met vitale

dynamiek en virulentie kent slechts één evenwicht als $v \neq \mu + \varepsilon i$, omdat het endemische evenwicht

niet kan bestaan bij een variabele bevolkingsgrootte. Voor $v = \mu$ geldt immers $\frac{dn}{dt} = -\varepsilon i$, waardoor

tenzij $i = 0$ (het ziektevrije evenwicht) de evenwichtsvoorwaarde $\frac{ds}{dt} = \frac{di}{dt} = \frac{dr}{dt} = 0$ niet kan gelden.

Hetzelfde geldt voor de variant waarbij geldt $v > \mu + \varepsilon i$, hierdoor zal immers bevolkingsgroei optreden.

Door deze bevolkingsgroei zal na een epidemie het compartiment s weer in grootte toenemen, totdat

geldt $R_n = R_0 s(t) > 1$, waardoor er meerdere epidemieën van dezelfde infectieziekte plaats kunnen

vinden binnen een bevolking. Voor de evenwichtstoestand van het SIR model met vitale dynamiek,

virulentie en $v \neq \mu + \varepsilon i$ geldt dus louter $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$.

Als $R_0 > 1$ zal er een epidemie uitbreken, waarbij een tweede evenwichtstoestand kan ontstaan als geldt $v = \mu + \varepsilon i$. In deze tweede evenwichtstoestand wordt de toename van het compartiment s als gevolg van geboorten uitgebalanceerd door de transmissie tussen de verschillende compartimenten en de eliminatie door virulentie. In deze evenwichtstoestand geldt dat $R_n = 1$, zodat de transmissie van infectie lineair (en dus evenwichtig) blijft. Tevens geldt dat $i \neq 0 \wedge r \neq 0$, omdat bij deze evenwichtstoestand er wel sprake is van transmissie van de infectie. Deze evenwichtstoestand wordt wederom verkregen door de differentiaalvergelijkingen van de compartimenten gelijk te stellen aan 0. Als eerste zal gekeken worden naar de vergelijking van het compartiment i :

$\begin{aligned}\frac{di}{dt} &= 0 \\ \beta si - \gamma i - (\mu + \varepsilon)i &= 0 \\ i(\beta s - \gamma - (\mu + \varepsilon)) &= 0 \\ \beta s - \gamma - (\mu + \varepsilon) &= 0 \\ \beta s &= \gamma + \mu + \varepsilon \\ s^* &= \frac{\gamma + \mu + \varepsilon}{\beta} = \frac{1}{R_0}\end{aligned}$	$i \neq 0$ dus delen door i mag
--	-----------------------------------

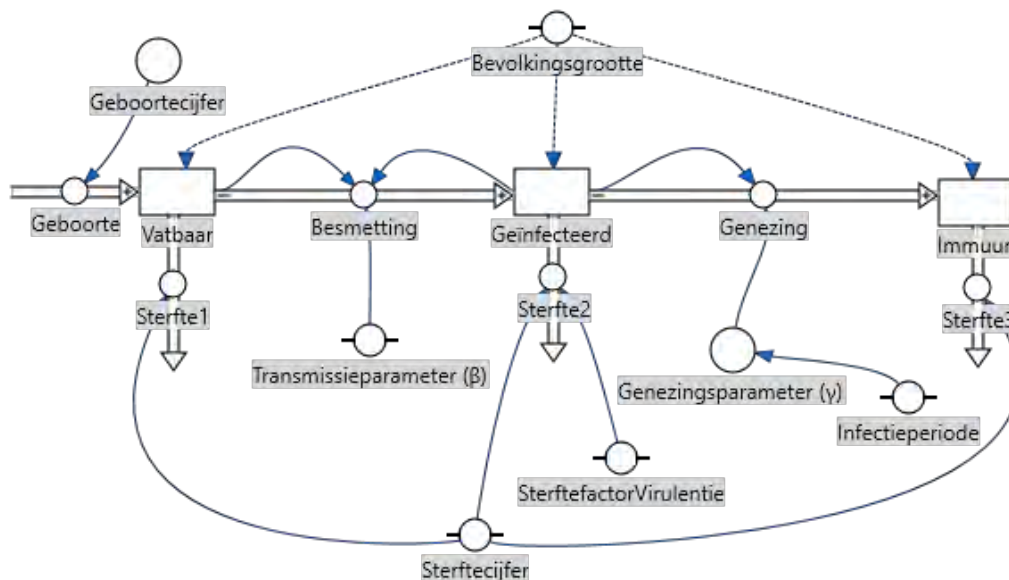
Vervolgens kan aan de hand van de differentiaalvergelijking van het compartiment s de evenwichtswaarde van het compartiment i achterhaald worden:

$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= 0 \\ v - \beta si - \mu s &= 0 \\ \beta si &= v - \mu s \\ i &= \frac{v - \mu s}{\beta s} \\ i &= \frac{v - \mu \frac{1}{R_0}}{\beta \frac{1}{R_0}} \\ i &= \frac{(v - \mu \frac{1}{R_0})R_0}{\beta} \\ i^* &= \frac{vR_0 - \mu}{\beta}\end{aligned}$	$s^* = \frac{1}{R_0}$
--	-----------------------

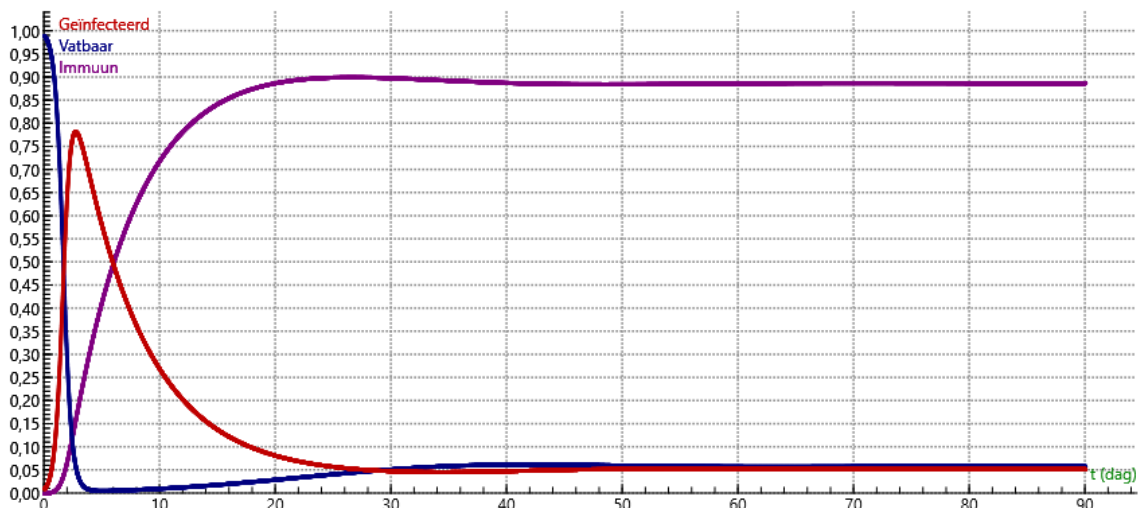
Tot slot kan de evenwichtswaarde van compartiment r bepaald worden door gebruik te maken van de verkregen formule voor de evenwichtswaarde van compartiment i :

$\begin{aligned}\frac{dr}{dt} &= 0 \\ \gamma i - \mu r &= 0 \\ r &= \frac{\gamma i}{\mu} \\ r &= \frac{\gamma \frac{vR_0 - \mu}{\beta}}{\mu} \\ r^* &= \frac{\gamma(vR_0 - \mu)}{\mu\beta}\end{aligned}$	$i^* = \frac{vR_0 - \mu}{\beta}$
--	----------------------------------

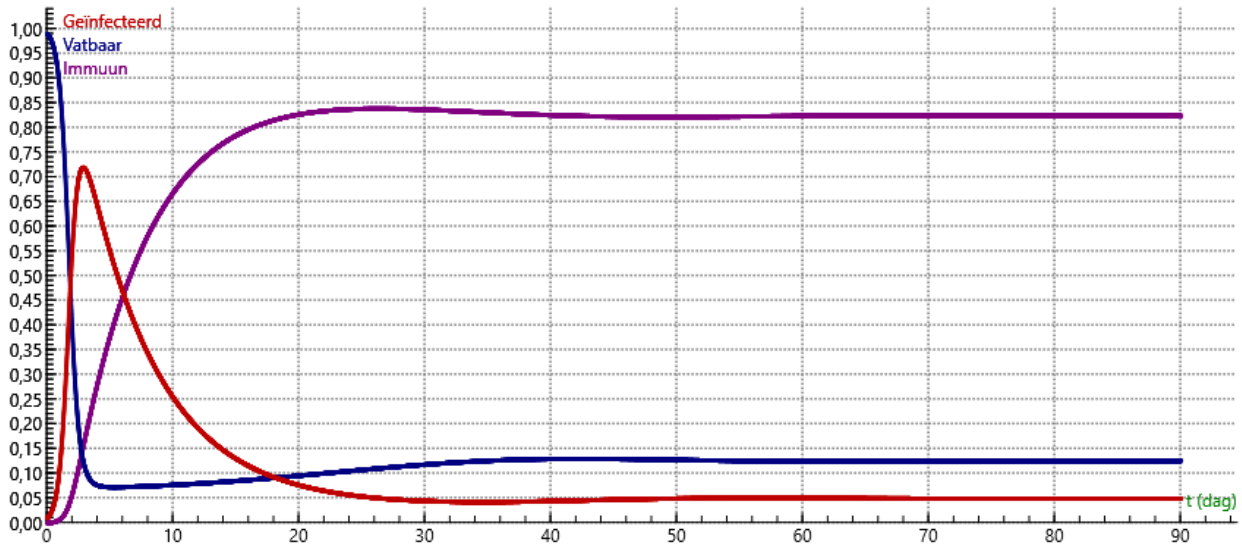
Voor de voorwaardes $R_0 > 1 \wedge v = \mu + \varepsilon i$ kan dus de evenwichtstoestand $(\frac{1}{R_0}, \frac{vR_0 - \mu}{\beta}, \frac{\gamma(vR_0 - \mu)}{\mu\beta})$ tot stand komen. Het instellen van deze evenwichtstoestand kan worden weergegeven met behulp van een uitbreiding op het grafische model van het SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte. Hiervoor dient de parameter 'Sterftfactor virulentie' als constante toegevoegd te worden. Vervolgens dient deze parameter via een relatiepijl verbonden te worden met de stroompijl 'Sterfte' uit het compartiment i . Tot slot moet de constante 'Geboortecijfer' omgezet worden tot een hulpvariabele: het geboortecijfer hangt immers via de formule $v = \mu + \varepsilon i$ af van andere constanten en variabelen en is tevens afhankelijk van de tijd. Deze gegevens samenvoegend wordt het volgende grafische model verkregen:



Dit grafische model legt de basis voor elk SIR model met vitale dynamiek en virulentie. Als wederom naar de mazelen gekeken wordt kan aan de hand van dit grafische model de evenwichtstoestand getoetst worden. Om bij dit grafische model een specifiek diagram te kunnen plotten voor een mazelenepidemie, dienen de complementerende waardes voor de parameters ingevuld te worden: $\beta = 3$, $D = 6$, $\gamma = \frac{1}{D} = \frac{1}{6}$ en $\mu = 0,01$. Volgens het RIVM traden er tijdens de mazelenepidemie van 1999/2000 vier sterfgevallen op als gevolg van de virulentie van de mazelen. Het totale aantal gemelde ziektegevallen van die epidemie was 3292 patiënten. Voor de sterftefactor virulentie zal hierdoor worden uitgegaan van een afgeronde sterftefactor virulentie van $\varepsilon = \frac{4}{3292} \approx 0,001$. Uitgaande van $\nu = \mu + \varepsilon$ geldt voor het geboortecijfer dus $\text{Geboortecijfer} = \text{Sterftecijfer} + \text{SterftefactorVirulentie} * \text{Geïnfecteerd}$. Door deze waarden en formules in te voeren in Coach en de simulatie uit te voeren wordt het volgende diagram verkregen:



Hoewel in dit diagram de virulentie van de ziekteverwekker van de mazelen mee wordt genomen is er nauwelijks een verschil waarneembaar tussen dit diagram en het diagram van het SIR model met vitale dynamiek, zonder virulentie. Deze minimale afwijking wordt veroorzaakt door het feit dat de infectieziekte de mazelen een uiterst beperkte virulentie heeft. Dit in tegenstelling tot een hoog virulente infectieziekte zoals malaria. Bij malaria treedt echter geen immunisatie op na besmetting, waardoor deze infectieziekte niet geschikt is om te modelleren met het SIR model. Zou echter aangenomen worden dat de mazelen een virulentie heeft van $\varepsilon = 0,2$ dan wordt het volgende diagram verkregen:



Bij dit diagram is duidelijk te zien dat het verloop van de grafieken van de compartimenten identiek blijft, maar dat de asymptoten, oftewel de evenwichtswaarden veranderd zijn. Complementerend aan de formule van 2.3.4.2 zijn er minder infecties opgetreden als gevolg van een verhoogde virulentie. Doordat een deel van compartiment i immers geëlimineerd wordt uit het systeem zijn er minder individuen om de ziekteverspreiding voort te zetten, waardoor de epidemie kleinschaliger uit zal vallen.

Terugkomend op de evenwichtstoestand $(\frac{1}{R_0}, \frac{\nu R_0 - \mu}{\beta}, \frac{\gamma(\nu R_0 - \mu)}{\mu\beta})$ zou volgens deze formule de evenwichtstoestand van het diagram met $\varepsilon = 0,001$ een endemisch evenwicht op moeten treden

$$\text{waarvoor geldt } \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\nu R_0 - \mu}{\beta}, \frac{\gamma(\nu R_0 - \mu)}{\mu\beta} \right) = \left(\frac{1}{\left(\frac{3}{\frac{1}{6} + 0,01 + 0,001} \right)}, \frac{\nu * \frac{3}{\frac{1}{6} + 0,01 + 0,001} - 0,01}{3}, \frac{\frac{1}{6} \left(\nu * \frac{3}{\frac{1}{6} + 0,01 + 0,001} - 0,01 \right)}{0,01 * 3} \right) \approx$$

$(0,059; 5,6 * \nu - 0,003; 93,8 * \nu - 0,056)$. Volgens Coach geldt $i(\infty) \approx 0,05$, dus voor het geboortecijfer van de evenwichtstoestand geldt $\nu \approx 0,01 + 0,001 * 0,05 \approx 0,01$. Hieruit volgt dat de evenwichtstoestand kan worden beschreven met $(0,059; 0,053; 0,883)$.

Voor het diagram met $\varepsilon = 0,2$ zou vervolgens een endemisch evenwicht op moeten treden waarvoor

$$\text{geldt } \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\nu R_0 - \mu}{\beta}, \frac{\gamma(\nu R_0 - \mu)}{\mu\beta} \right) = \left(\frac{1}{\left(\frac{3}{\frac{1}{6} + 0,01 + 0,2} \right)}, \frac{\nu * \frac{3}{\frac{1}{6} + 0,01 + 0,2} - 0,01}{3}, \frac{\frac{1}{6} \left(\nu * \frac{3}{\frac{1}{6} + 0,01 + 0,2} - 0,01 \right)}{0,01 * 3} \right) \approx$$

$(0,13; 2,65 * \nu - 0,003; 44,2 * \nu - 0,056)$. Volgens Coach geldt $i(\infty) \approx 0,05$, dus voor het geboortecijfer van de evenwichtstoestand geldt $\nu \approx 0,01 + 0,2 * 0,05 \approx 0,02$. Hieruit volgt dat de evenwichtstoestand kan worden beschreven met $(0,126; 0,050; 0,829)$, overeenkomend met de evenwichtstoestand in de grafiek. Voor de evenwichtstoestand van het SIR model met vitale dynamiek en virulentie geldt dus $(\frac{1}{R_0}, \frac{\nu R_0 - \mu}{\beta}, \frac{\gamma(\nu R_0 - \mu)}{\mu\beta})$.

Dat dit evenwicht zich theoretisch gezien in kan stellen betekent echter niet dat dit in de werkelijkheid een reëel gevolg is na uitbraak van een epidemie waarvoor de aannames van een SIR model met vitale dynamiek en virulentie gelden. Om tot dit evenwicht te komen moet immers de voorwaarde $\nu = \mu + \varepsilon i$ gelden, oftewel naarmate de sterfte binnen een samenleving toeneemt moet het geboortecijfer eveneens toenemen. Dit is echter geen rationale oorzaak-gevolgrelatie: naarmate de sterfte binnen een samenleving toeneemt zijn er immers minder individuen die zich voort kunnen planten. De evenwichtstoestand $(\frac{1}{R_0}, \frac{\nu R_0 - \mu}{\beta}, \frac{\gamma(\nu R_0 - \mu)}{\mu\beta})$ is dus vooral een theoretisch evenwicht dat zich in de werkelijkheid bij de gegeven aannames hoogstwaarschijnlijk niet zal instellen.

2.3.5 Uitbreidingen op het SIR model

Het SIR model is het basismodel voor de transmissiemodellen die het verloop van een epidemie beschrijven. Het SIR heeft echter naast de beperkingen die in 2.3.2.4 aan bod zijn gekomen nog enkele restricties als gevolg van de drie compartimenten waaruit het model bestaat. Dit model kan immers louter toegepast worden op infectieziekten waarbij een levenslange immuniteit optreedt na infectie. Door gebruik te maken van verschillende samenstellingen van de hieronder gedefinieerde compartimenten M, S, E, I, R en C kan voor elke infectieziekte een basismodel tot stand worden gebracht.

Het compartiment M is hierbij het aantal nieuwgeborenen met maternale immuniteit. Maternale immuniteit is een vorm van passieve natuurlijke immuniteit (zie 1.1.3) waarbij IgG antistoffen door transplacentaire overdracht het kind tijdelijk immuun maken voor een specifieke infectieziekte. Het compartiment E (exposed) betreft de individuen die zich bevinden in een latente periode. In deze latente periode heeft al wel infectie opgetreden, maar de ziekteverschijnselen zijn nog niet zichtbaar en het individu is nog niet besmettelijk. Het compartiment C betreft eveneens de individuen die zich in een latente periode bevinden, maar ditmaal de latente periode die kan volgen nadat het individu hersteld is van de infectie. In deze latente periode ondervindt het individu geen ziekteverschijnselen meer, maar diegene is nog wel infectieus en kan dus wel nieuwe infectiegevallen veroorzaken. De individuen in compartiment C zijn dus drager van de infectieziekte geworden. De symbolen die toepasbaar zijn op het SIR model, inclusief de uitbreidingen zijn dan als volgt weer te geven in een tabel:

Symbol	Toelichting	Besmettelijk
M	Nieuwgeborenen met maternale immuniteit	Nee
S	Vatbare individuen	Nee
E	Blootgestelde individuen	Nee
I	Geïnfecteerde, besmettelijke individuen	Ja
R	Herstelde individuen met immuniteit	Nee
C	Dragers	Ja
N	Bevolkingsgrootte	-
m, s, e, i, r, c, n	Relatieve frequenties van de compartimenten	-
ν	Geboortecijfer	-
μ	Sterftecijfer	-
D	Gemiddelde infectieperiode	-
k	Gemiddeld aantal contacten per individu	-
q	Transmissiekans	-
γ	Genezingsparameter (deel van I dat herstelt van de infectieziekte)	-
β	Transmissieparameter (infectieuze contacten per tijdseenheid)	-
ξ	Afname van immuniteit van compartiment R	-
θ	Deel van γI dat drager wordt in plaats van immuun	-
Γ	Gereduceerde kans op transmissie door dragers	-
α	Deel van E dat besmettelijk wordt	-
ζ	Deel van ν met maternale immuniteit	-
φ	Deel van M dat vatbaar wordt	-
R_0	Basisreproductiegetal	-
R_n	Netto reproductiegetal	-

2.3.5.1 SIS model

Gezien bij het SIS model het compartiment R wegvalt is dit model niet hoofdzakelijk een uitbreiding op het SIR model, maar eerder een variant hierop. Het SIS model gaat uit van de aanname dat een infectie niet gevolgd wordt door immuniteit, maar dat het individu weer vatbaar wordt voor de infectieziekte. Hierdoor vindt er een stroom van individuen plaats van compartiment I naar compartiment S en omgekeerd. Een ziekte waar het SIS model toepasbaar op is, is pneumonie (longontsteking). Pneumonie wordt veroorzaakt door infectie met ziekteverwekkers en na de primaire infectie treedt vaak geen immuniteit op, waardoor een secundaire infectie zelfs een hogere virulentie met zich mee kan brengen.

Om de differentiaalvergelijkingen van het SIS model op te stellen dient rekening gehouden te worden met enkele aanpassingen ten opzichte van het SIR model. Allereerst zal in het SIS model rekening gehouden worden met vitale dynamiek, om het model ook toepasbaar te maken op infectieziekten die een langere tijdsperiode omvatten. Hierbij zal echter wel $\nu = \mu$ aangenomen worden, zodat er gewerkt kan worden met een constante bevolkingsgrootte. Daarnaast zal het compartiment R geëlimineerd moeten worden, waardoor herstelde individuen met dezelfde snelheid terecht komen in compartiment S . Deze gegevens samenvoegend worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N + \gamma I - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I \end{aligned} \right\} \quad \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu(N - S) - \frac{\beta SI}{N} + \gamma I \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - (\gamma + \mu)I \end{aligned}$$

Aan de hand van deze differentiaalvergelijkingen kan bewezen worden dat de bevolkingsgrootte met vitale dynamiek, waarbij het geboortecijfer gelijk is aan het sterftcijfer, bij het SIS model inderdaad constant is:

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} = \mu N + \gamma I - \frac{\beta SI}{N} - \mu S + \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I = \mu N - \mu S - \mu I = \mu N - (\mu S + \mu I) = \mu N - \mu N = 0 \rightarrow S(t) + I(t) = \text{constant} = N(t), \text{ waarbij } N(t) \text{ gelijk is aan de bevolkingsgrootte.}$$

Door $S(t) + I(t) = N(t)$ geldt $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} = \frac{dN}{dt} = 0$. Doordat $\frac{dN}{dt}$ gelijk is aan 0 kan worden geconcludeerd dat de bevolkingsgrootte onafhankelijk is van de tijd en dat deze constant is.

Om het systeem voor de volgende berekeningen te vereenvoudigen zal net als bij het SIR model uitgegaan worden van de relatieve frequenties van de compartimenten. Hierdoor worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \mu(1 - s) - \beta si + \gamma i \\ \frac{di}{dt} &= \beta si - (\gamma + \mu)i \end{aligned}$$

Aan deze differentiaalvergelijkingen dient opgemerkt te worden dat de vergelijking van compartiment I overeenkomt met de differentiaalvergelijking van dit compartiment in het SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte. Hierdoor geldt voor het SIS model $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$. Hierbij geldt echter wel dat de epidemie langer voort zal duren en/of er sneller een tweede epidemie zal plaatsvinden gezien het compartiment s met een hogere snelheid toeneemt.

Doordat in het SIS enkel rekening gehouden dient te worden met twee compartimenten kunnen er directe formules worden opgesteld voor de compartimenten. Om dit te bewerkstelligen dient gebruik gemaakt te worden van $n(t) = s(t) + i(t) = 1$ dus $s(t) = 1 - i(t)$. Dit invullen in de differentiaalvergelijking van compartiment i geeft:

$$\left. \begin{aligned} \frac{di}{dt} &= \beta i(1 - i) - (\gamma + \mu)i \end{aligned} \right\} \quad \frac{di}{dt} = (\beta - \gamma - \mu)i - \beta i^2$$

Om de directe formule voor i te bepalen dient uitgegaan te worden van de volgende condities:

$$i(0) = i_0, s(0) = s_0, \beta > 0, i_0 > 0 \text{ en } s_0 > 0.$$

De formule $\frac{di}{dt} = (\beta - \gamma - \mu)i - \beta i^2$ is een speciale variant van de kwadratische differentiaalvergelijking van de eerste orde en kan volgens de wet van Bernoulli worden opgelost. Het oplossen van een differentiaalvergelijking van deze variant is besproken in 2.2.2.4. Om de directe formule te verkrijgen wordt gebruik gemaakt te worden van de substitutie van $y = i^{-1}$. Door vervolgens gebruik te maken van de regel $\frac{dy}{dt} = \frac{dy}{di} * \frac{di}{dt}$ met $\frac{dy}{di} = -i^{-2}$ wordt de formule $\frac{dy}{dt} = -i^{-2} * \frac{di}{dt}$ verkregen. Hieruit volgt $\frac{di}{dt} = -i^2 * \frac{dy}{dt}$. Deze formule samenvoegend met $\frac{di}{dt} = (\beta - \gamma - \mu)i - \beta i^2$ kan de volgende herleiding uitgevoerd worden:

$$\begin{array}{l|l} \frac{di}{dt} = (\beta - \gamma - \mu)i - \beta i^2 & \frac{di}{dt} = -i^2 * \frac{dy}{dt} \\ -i^2 * \frac{dy}{dt} = (\beta - \gamma - \mu)i - \beta i^2 & \\ \frac{dy}{dt} = (\beta - \gamma - \mu)i * -i^{-2} - \beta i^2 * -i^{-2} & \\ \frac{dy}{dt} = -(\beta - \gamma - \mu)i^{-1} + \beta & y = i^{-1} \\ \frac{dy}{dt} = -(\beta - \gamma - \mu)y + \beta & \\ \frac{dy}{dt} + (\beta - \gamma - \mu)y = \beta & \end{array}$$

De verkregen differentiaalvergelijking is een inhomogene lineaire differentiaalvergelijking van de eerste orde, waardoor deze oplosbaar is volgens de regel $y(t) = y_h(t) + y_p(t)$. Hierbij geldt $y_h(t) = C e^{-at}$ oftewel $y_h(t) = C e^{-(\beta - \gamma - \mu)t}$. De macht van e kan herschreven worden tot $-(\gamma + \mu)(R_0 - 1)t$. Dit kan bewezen worden door te stellen dat $-(\beta - \gamma - \mu)t = -(\gamma + \mu)(R_0 - 1)t$, dit gegeven te herleiden en te controleren of beide zijdes van het isgelijktteken overeenkomen:

$$\begin{array}{l|l} -(\beta - \gamma - \mu)t = -(\gamma + \mu)(R_0 - 1)t & \\ \beta - \gamma - \mu = (\gamma + \mu)(R_0 - 1) & R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \\ \beta - \gamma - \mu = (\gamma + \mu) \left(\frac{\beta}{\gamma + \mu} - 1 \right) & \\ \beta - \gamma - \mu = \frac{\beta\gamma}{\gamma + \mu} - \gamma + \frac{\beta\mu}{\gamma + \mu} - \mu & \\ \beta - \gamma - \mu = \frac{\beta\gamma + \beta\mu}{\gamma + \mu} - \gamma - \mu & \\ \beta - \gamma - \mu = \frac{\beta(\gamma + \mu)}{\gamma + \mu} - \gamma - \mu & \\ \beta - \gamma - \mu = \beta - \gamma - \mu & \end{array}$$

Beide zijdes van het isgelijktteken komen overeen dus de homogene oplossing van

$$\frac{dy}{dt} + (\beta - \gamma - \mu)y = \beta \text{ kan herschreven worden tot } y_h(t) = C e^{-(\gamma + \mu)(R_0 - 1)t}. \text{ Voor de particuliere oplossing van deze differentiaalvergelijking geldt vervolgens } y_p(t) = \frac{b}{a} = \frac{\beta}{\beta - \gamma - \mu} = \frac{1}{1 - \frac{\gamma + \mu}{\beta}} = \frac{1}{1 - \frac{1}{R_0}} =$$

$\frac{R_0}{R_0 - 1}$. Hieruit volgt $y(t) = y_h(t) + y_p(t) = C e^{-(\gamma + \mu)(R_0 - 1)t} + \frac{R_0}{R_0 - 1}$. Voor de oplossing $(0, i_0)$ geldt dus $\frac{1}{i_0} = C e^0 + \frac{R_0}{R_0 - 1}$, waardoor voor de constante C de formule $C = \frac{1}{i_0} - \frac{R_0}{R_0 - 1}$ geldt. Deze formule kan vervolgens herleid worden tot de directe formule van het compartiment i :

$$\begin{aligned}
y(t) &= \left(\frac{1}{i_0} - \frac{R_0}{R_0-1}\right)e^{-(\gamma+\mu)(R_0-1)t} + \frac{R_0}{R_0-1} \\
\frac{1}{i} &= \left(\frac{1}{i_0} - \frac{R_0}{R_0-1}\right)e^{-(\gamma+\mu)(R_0-1)t} + \frac{R_0}{R_0-1} \\
\frac{1}{i} &= \frac{\left(\frac{1}{i_0} - \frac{R_0}{R_0-1}\right)}{e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}} + \frac{R_0}{R_0-1} \\
\frac{1}{i} &= \frac{(R_0-1)\left(\frac{1}{i_0} - \frac{R_0}{R_0-1}\right)}{(R_0-1)e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}} + \frac{R_0e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}}{(R_0-1)e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}} \\
\frac{1}{i} &= \frac{(R_0-1)\left(\frac{1}{i_0} - \frac{R_0}{R_0-1}\right) + R_0e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}}{(R_0-1)e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}} \\
i &= \frac{(R_0-1)e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}}{(R_0-1)\left(\frac{1}{i_0} - \frac{R_0}{R_0-1}\right) + R_0e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}} \\
i &= \frac{e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}}{\frac{R_0e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}}{(R_0-1)} + \frac{1}{i_0} - \frac{R_0}{R_0-1}} \\
i(t) &= \frac{e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}}{\frac{R_0(e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t-1})}{(R_0-1)} + \frac{1}{i_0}}
\end{aligned}$$

$$y = i^{-1}$$

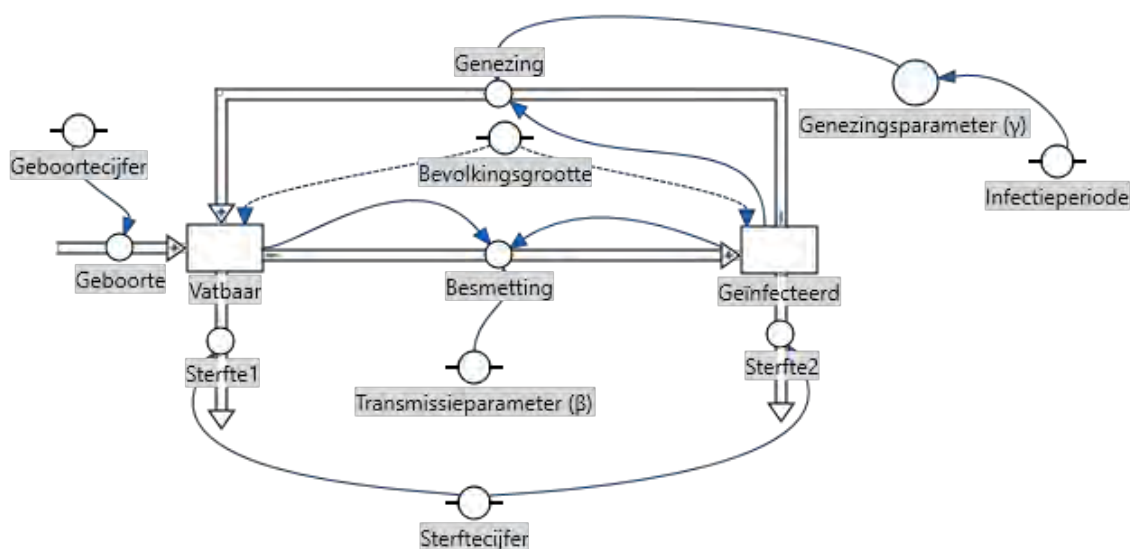
Teller en noemer verwisselen

Teller en noemer delen door $(R_0 - 1)$

Aan de hand van de verkregen vergelijking $i(t) = \frac{e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}}{\frac{R_0(e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t-1})}{(R_0-1)} + \frac{1}{i_0}}$ kan worden bepaald hoe groot de fractie geïnfecteerde individuen is op elk gewenst tijdstip. Gezien $s(t) = 1 - i(t)$ geldt voor de fractie vatbare individuen op elk gewenst tijdstip de vergelijking $s(t) = 1 - \frac{e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t}}{\frac{R_0(e^{(\gamma+\mu)(R_0-1)t-1})}{(R_0-1)} + \frac{1}{i_0}}$. Het SIS model

kenmerkt zich dus door de mogelijkheid een directe formule op te stellen voor de betrokken compartimenten. Hierdoor kan het verloop van een epidemie eenvoudig algebraïsch of exact bepaald worden, mits te betrokken parameters van de infectieziekte en de fractie geïnfecteerde individuen waardoor de epidemie uitbreekt bekend zijn.

De stroom van individuen binnen een SIS model kan worden verduidelijkt met behulp van enkele aanpassingen op het grafische model van het SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte. Hiervoor dient de afhankelijke grootheid 'Immuun' verwijderd te worden, waarna de stroompijl 'Genezing' verlegd wordt om als verbinding te dienen tussen de afhankelijke grootheden 'Vatbaar' en 'Geïnfecteerd'. Deze gegevens samenvoegend wordt het volgende grafische model verkregen:



2.3.5.2 SIRS model

Het SIRS model gaat uit van afnemende immuniteit van de herstelde individuen in compartiment R . Na het proces van infectie doorlopen te hebben worden de individuen behorend tot dit model wel immuun, maar deze immuniteit zal vervolgens afnemen. Hierdoor vindt er een stroom van individuen plaats van compartiment R naar compartiment S : nadat de immuniteit is verdwenen worden deze individuen immers weer vatbaar. Een ziekte waar het SIRS model toepasbaar op is, is influenza. De natuurlijke immunisatie die optreedt na een infectie met het influenzavirus houdt immers slechts vijf jaar stand en nieuwe virusmutanten kunnen zelfs na één jaar een nieuwe infectie veroorzaken.

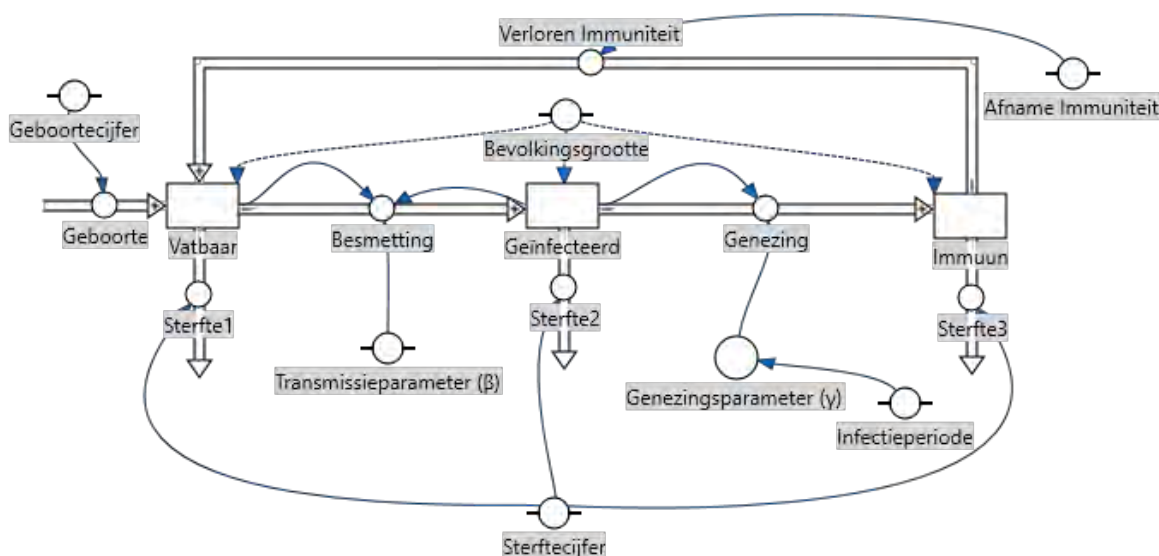
Om de differentiaalvergelijkingen van het SIRS model op te stellen dient rekening gehouden te worden met enkele aanpassingen ten opzichte van het SIR model. Allereerst dient in het SIRS model rekening gehouden te worden met vitale dynamiek, gezien de afname van immuniteit meestal een langere tijdsperiode omvat. Daarnaast dient ook een nieuwe parameter geïntroduceerd te worden die de afname van immuniteit weergeeft. Deze parameter zal worden aangeduid met ξ en zorgt voor een afname van het compartiment R en een toename van het compartiment S . Deze gegevens samenvoegend worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \nu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S + \xi R \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R - \xi R \end{aligned} \right\} \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \nu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S + \xi R \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - (\gamma + \mu) I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - (\mu + \xi) R \end{aligned}$$

Aan deze differentiaalvergelijkingen dient opgemerkt te worden dat de vergelijking van compartiment I overeenkomt met de differentiaalvergelijking van dit compartiment in het SIS model en het SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte. Hierdoor geldt voor het SIRS model $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$.

Hierbij geldt echter vergelijkbaar met het SIS model dat de epidemie langer voort zal duren en/of er sneller een tweede epidemie plaatsvinden, gezien het compartiment S met een hogere snelheid toeneemt.

De stroom van individuen binnen een SIRS model kan worden verduidelijkt met behulp van een uitbreiding op het grafische model van het SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte. Hiervoor dient de constante 'Afname Immuniteit' toegevoegd te worden, waarna deze via een relatiepijl verbonden dient te worden met de stroompijl 'Verloren Immuniteit' tussen de afhankelijke grootheden 'Vatbaar' en 'Immuun'. Deze gegevens samenvoegend wordt het volgende grafische model verkregen:



2.3.5.3 SI^R_C model

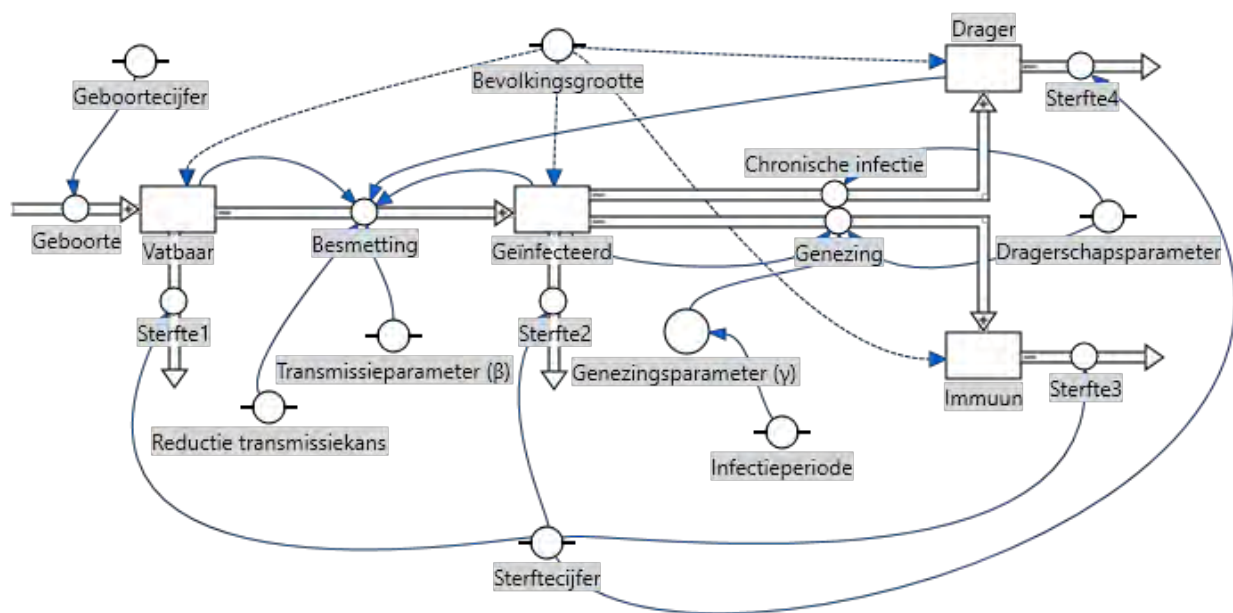
Het SI^R_C model is benodigd bij infectieziekten met een complexer verloop van het herstel vergeleken met de stroom van compartiment I naar compartiment R in het SIR model. In dit model verkrijgen de individuen namelijk niet per definitie immuniteit als gevolg van herstel aan de infectieziekte. Individuen kunnen vanuit het compartiment I doorstromen naar twee losstaande compartimenten: compartiment R en compartiment C . Hierbij is compartiment R de bekende fase waarin gezonde individuen met (levenslange) immuniteit zich bevinden en is compartiment C de nieuwe fase waarin zich individuen bevinden die drager zijn geworden van de infectieziekte. Zoals genoemd in 2.3.5 zijn deze individuen hersteld van de ziekte, maar kunnen ze nog wel vatbare individuen besmetten. Deze besmetting vindt echter wel plaats met een andere kans dan de besmetting door geïnfecteerde individuen. Een infectieziekte waar het SI^R_C model op toepasbaar is, is onder andere hepatitis B. Bij hepatitis B blijft bij een deel van de geïnfecteerde individuen het pathogeen achter in het lichaam, waarbij geen opvallende klachten voorkomen. Deze individuen lijden dan aan de chronische vorm van hepatitis B en kunnen andere vatbare individuen blijven besmetten.

Om de differentiaalvergelijkingen van het SI^R_C model op te stellen dient rekening gehouden te worden met enkele aanpassingen ten opzichte van het SIR model. Allereerst dient in het SI^R_C model vitale dynamiek opgenomen te worden, gezien de vorming van en besmetting door dragers een langere tijdsperiode omvat. Daarnaast dient uitgegaan te worden van de aanname dat individuen die drager worden van de ziekte, ook levenslang deze eigenschap zullen behouden. Vervolgens dienen ook enkele nieuwe parameters geïntroduceerd te worden om de invloed van dragers op het verloop van besmetting weer te geven. De eerste nieuwe parameter zal worden aangeduid met θ en geeft het deel van de herstelde individuen aan dat drager wordt. De tweede parameter zal worden aangeduid met Γ en geeft de gereduceerde snelheid van transmissie van de infectieziekte aan door individuen in de categorie 'dragere'. Deze gegevens samenvoegend worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \nu N - \frac{\beta SI}{N} - \frac{\Gamma \beta SC}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} + \frac{\Gamma \beta SC}{N} - \gamma I - \mu I \\ \frac{dC}{dt} &= \theta \gamma I - \mu C \\ \frac{dR}{dt} &= (1 - \theta) \gamma I - \mu R \end{aligned} \right\} \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \nu N - \frac{\beta S}{N} (I + \Gamma C) - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta S}{N} (I + \Gamma C) - (\gamma + \mu) I \\ \frac{dC}{dt} &= \theta \gamma I - \mu C \\ \frac{dR}{dt} &= (1 - \theta) \gamma I - \mu R \end{aligned}$$

Aan deze differentiaalvergelijkingen dient opgemerkt te worden dat de vergelijking van compartiment I een hogere waarde aanneemt dan in het SIR model, gezien er niet enkel besmettingen teweeg worden gebracht door de geïnfecteerde individuen, maar ook door de dragers. Voor het SI^R_C model geldt dus een groter basisreproductie getal dan R_0 van het meest overeenkomende SIR model, respectievelijk het SIR model met vitale dynamiek. Hoewel een geïnfecteerd persoon nog met een vergelijkbare snelheid infecties veroorzaakt, wordt de ziekteverwekker immers ook verspreid door dragers van de infectieziekte. Hoewel het basisreproductiegetal volgens de definitie dus niet toeneemt gezien de transmissie door een geïnfecteerd persoon gelijk blijft, kan gesteld worden dat gezien het aantal besmettingen in verhouding met het aantal geïnfecteerde individuen wel zal toenemen, de voorwaarde $R_0 > \frac{\beta}{\gamma + \mu}$ zal gelden. Dit is echter dus geen letterlijke verhoging van het basisreproductiegetal, maar een aanname die gedaan wordt om de transmissie van infectie beter te kunnen nabootsen. Onder deze aanname zal dus het cumulatieve aantal geïnfecteerde individuen toenemen vergeleken met de waarde binnen een epidemie volgens het SIR model met vitale dynamiek, mits deze epidemieën plaatsvinden onder vergelijkbare omstandigheden: er worden immers meer individuen besmet.

De stroom van individuen binnen een SI^R_C model kan worden verduidelijkt met behulp van een uitbreiding op het SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte. Hiervoor dient de afhankelijke grootheid 'Drager' toegevoegd te worden en via een stroompijl genaamd 'Chronische infectie' verbonden te worden met de onafhankelijke grootheid 'Geïnfecteerd'. De afhankelijke grootheid 'Drager' dient tevens via een relatiepijl verbonden te worden met de constante 'Bevolkingsgrootte'. Vanuit dezelfde afhankelijke grootheid 'Drager' dient daarna een stroompijl genaamd 'Sterfte4' geplaatst te worden, die via een relatiepijl verbonden dient te worden met de constante 'Sterftecijfer', om de eliminatie van individuen door natuurlijke sterfte weer te geven. Vervolgens dient deze nieuwe afhankelijke grootheid via een relatiepijl verbonden te worden met de stroompijl 'Besmetting'. Tot slot dienen de constanten 'Reductie transmissiekans' respectievelijk 'Dragerschapparameter' verbonden te worden met de stroompijl 'Besmetting' respectievelijk de stroompijlen 'Chronische infectie' en 'Genezing'. Deze gegevens samenvoegend wordt het volgende grafische model verkregen:



2.3.5.4 SEIR model

Het SEIR model gaat uit van een vertraging tussen de infectie en de infectieuze periode. Hiervoor wordt het compartiment E opgenomen als overgang tussen compartiment S en compartiment I . Tot dit compartiment behoren dus individuen die wel geïnfecteerd zijn, maar nog niet infectieus en zich zodoende bevinden in een latente periode. Het compartiment E is enkel een verduidelijking op het SIR model, maakt past geen wezenlijke verandering hierop toe gezien de interactie tussen compartiment S en compartiment I niet verandert. Het SEIR model is om deze reden toepasbaar op de meeste ziektes die normaliter gemodelleerd worden met het SIR model, waaronder de mazelen. Vrijwel elke ziekte heeft immers een incubatietijd die zorgt voor een vertraging tussen de infectie en een toename van het aantal geïnfecteerde, besmettelijke individuen.

Om de differentiaalvergelijkingen van het SEIR model op te stellen dient rekening gehouden te worden met enkele aanpassingen ten opzichte van het SIR model. Allereerst moet afhankelijk van de ziekte vitale dynamiek verwerkt worden in de differentiaalvergelijkingen. Daarnaast dient ook een nieuwe parameter geïntroduceerd te worden die de invloed van de incubatietijd in het model verwerkt. Deze parameter zal worden aangeduid met α , waarbij geldt $\alpha = \frac{1}{\text{Incubatietijd}}$. Deze parameter zorgt voor een afname van compartiment E en een toename van compartiment I . Deze gegevens samenvoegend worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \nu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \alpha E - \mu E \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha E - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \right\} \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \nu N - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - (\alpha + \mu)E \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha E - (\gamma + \mu)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R \end{aligned}$$

Aan deze differentiaalvergelijkingen dient opgemerkt te worden dat de vergelijking van compartiment I afwijkt van de differentiaalvergelijking van dit compartiment in het SIR model met vitale dynamiek.

Hierdoor zal door gebruik te maken van $\frac{dI}{dt} > 0$ dus niet dezelfde formule voor het basisreproductiegetal verkregen worden. Het basisreproductiegetal voor het SEIR model kan verkregen worden door gebruik te maken van de definitie van het basisreproductiegetal gegeven in 1.3.3: R_0 staat gelijk aan het gemiddelde aantal infecties dat wordt veroorzaakt door een geïnfecteerd persoon in een volledig onbeschermd bevolking. Hieruit volgt dat R_0 in het SIR model met vitale dynamiek berekend kan worden door vermenigvuldiging van het aantal contacten per tijdseenheid (k), de transmissiekans (q) en de gemiddelde infectieperiode ($\frac{1}{\gamma+\mu}$), oftewel $R_0 = k * q * \frac{1}{\gamma+\mu} = \beta * \frac{1}{\gamma+\mu} = \frac{\beta}{\gamma+\mu}$. Om het basisreproductiegetal van het SEIR model te verkrijgen dient daarnaast echter ook rekening gehouden te worden met de kans dat een besmet individu de tijd in compartiment E overleeft. Onder het aantal infecties dat een geïnfecteerd persoon veroorzaakt wordt namelijk het aantal individuen dat zelf ook besmettelijk wordt verstaan. Het basisreproductiegetal is dus het aantal individuen dat als gevolg van één individu in compartiment I ook in compartiment I terecht komt en dus de ziekteverspreiding voort kan zetten. R_0 is immers een maat waarop de kans op een epidemie gebaseerd kan worden en daarvoor is de vorming van een nieuwe generatie besmettelijk individuen cruciaal. Voor het basisreproductiegetal van het SEIR model geldt dus $R_0 = \frac{\beta}{\gamma+\mu} * \text{kans op overleving blootgestelde fase} = \frac{\beta}{\gamma+\mu} * \frac{\alpha}{\alpha+\mu}$.

Hoewel er dus gewerkt dient te worden met een andere formule voor het basisreproductiegetal, blijft het aantal besmettingen (onafhankelijk van overleving van de blootgestelde fase) dat een geïnfecteerd individu veroorzaakt gelijk. Door de introductie van de incubatietijd zal er dus een vertraging plaatsvinden tussen de overgang van individuen tussen compartiment S en compartiment I , waardoor de grootte van de epidemie langzamer zal groeien. Hierbij blijft echter het aantal werkelijke besmettingen ten opzichte van het SIR model gelijk, waardoor ook geldt dat het cumulatieve (totale) aantal individuen dat besmet wordt gelijk zal blijven.

The diagram illustrates a compartmental model for COVID-19. It shows the flow between different states: Geboorte (Birth), Geboortecijfer (Birth rate), Bevolkingsgrootte (Population size), Vatbaar (Susceptible), Besmetting (Infection), Blootgesteld (Exposed), Besmettelijk (Infectious), Incubatieperiode (Incubation period), Geïnfecteerd (Infected), Genezing (Recovery), Genezingsparameter (γ) (Recovery parameter), Sterfte1 (Death 1), Sterfte2 (Death 2), Sterfte3 (Death 3), Sterfte4 (Death 4), Sterftcijfer (Death rate), and Immuun (Immune). The model uses compartments (rectangles) and transitions (arrows) to represent the dynamics of the disease spread and its impact on the population.

The graph illustrates the SIR model dynamics for COVID-19 in the Netherlands. The y-axis represents the proportion of the population (0.00 to 1.00), and the x-axis represents time in days (0 to 90). The legend identifies four curves: 'Geïnfecteerd' (red), 'Vatbaar' (blue), 'Immune' (purple), and 'Biotgesteld' (green). The 'Vatbaar' curve starts at 1.00 and drops to near zero by day 10. The 'Immune' curve rises to a plateau of approximately 0.88 by day 30. The 'Geïnfecteerd' curve peaks at about 0.45 around day 10 and then declines. The 'Biotgesteld' curve peaks at about 0.42 around day 8 and then declines.

In dit diagram is duidelijk te zien dat het compartiment e eerst toeneemt en een maximum bereikt, gevolgd door compartiment i die toeneemt en zijn maximum bereikt. Hieruit volgt dus complementair aan de verwachtingen dat de ziekteverspreiding vertraagd wordt door de introductie van het nieuwe compartiment. Deze vertraging gebeurt dus zowel door het maximum naar rechts te verplaatsen over de horizontale as, als door de epidemie over een langere tijdsspan te laten verlopen vergeleken met de epidemie van het SIR model met vitale dynamiek in 2.3.3.3. Uit dit diagram volgt tevens dat het cumulatieve aantal individuen dat besmet wordt inderdaad onveranderd is ten opzichte van de epidemie van het SIR model met vitale dynamiek. Dit blijkt uit de evenwichtswaarden van het compartimenten 'Vatbaar'. De evenwichtswaarde van compartiment s binnen het SEIR model en het SIR model met vitale dynamiek komt immers overeen: de hoeveelheid individuen die als gevolg van besmetting het systeem doorloopt is dus identiek.

2.3.5.5 MSEIR model

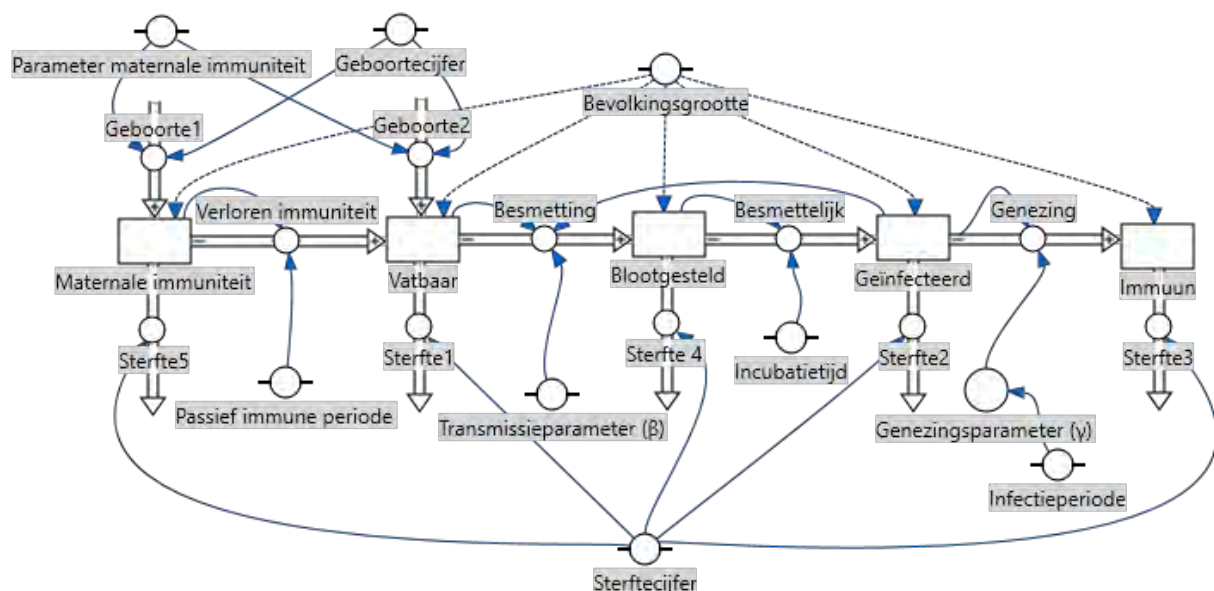
Het MSEIR model gaat niet louter uit van een vertraging tussen de infectie en de infectieuze periode, maar ook van maternale immuniteit. Zoals genoemd in 2.3.5 dient maternale immuniteit geïntroduceerd te worden met behulp van compartiment M . In dit compartiment komen nieuwgeborenen die door passieve natuurlijke immunisatie, als gevolg van een transplacentaire overdracht van IgG antistoffen, tijdelijk immuun zijn. Het MSEIR model is dus geschikt voor ziektes waarbij nieuwgeborenen maternale immuniteit kunnen ontvangen en waarbij er sprake is van een latente periode na de besmetting.

Om de differentiaalvergelijkingen van het MSEIR model op te stellen dient rekening gehouden te worden met enkele aanpassingen ten opzichte van het SEIR model. Allereerst dient het nieuwe compartiment M verwerkt te worden in de differentiaalvergelijkingen. Hiervoor dient een nieuwe parameter geïntroduceerd te worden die bepalend is voor het aantal nieuwgeborenen dat met maternale immuniteit ter wereld komt. Deze parameter zal aangeduid worden met ζ , waarbij deze een verdeling van het aantal pasgeborenen over de compartimenten M en S implementeert. Vervolgens dient een tweede nieuwe parameter geïntroduceerd te worden die de snelheid aangeeft waarmee pasgeborenen hun passieve immuniteit verliezen. Deze parameter zal aangeduid worden met φ , waarbij geldt $\varphi = \frac{1}{\text{passief immune periode}}$. φ zorgt hierbij voor een afname van compartiment M en een toename van compartiment S . Deze gegevens samenvoegend worden de volgende differentiaalvergelijkingen verkregen:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= \zeta vN - \varphi M - \mu M \\ \frac{dS}{dt} &= (1 - \zeta)vN + \varphi M - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \alpha E - \mu E \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha E - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \right\} \begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= \zeta vN - (\varphi + \mu)M \\ \frac{dS}{dt} &= (1 - \zeta)vN + \varphi M - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - (\alpha + \mu)E \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha E - (\gamma + \mu)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R \end{aligned}$$

Aan deze differentiaalvergelijkingen dient opgemerkt te worden dat de vergelijking van compartiment I overeenkomt met de differentiaalvergelijking van dit compartiment in het SEIR model. Aangezien compartiment M in een volledig onbeschermd omgeving een waarde heeft van 0, beïnvloedt dit compartiment het basisreproductiegetal niet. Hieruit volgt dat de formule voor het basisreproductiegetal van het MSEIR model identiek is aan de formule voor het basisreproductiegetal van het SEIR model, oftewel $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} * \frac{\alpha}{\alpha + \mu}$.

De stroom van individuen binnen een MSEIR model kan worden verduidelijkt met behulp van een uitbreiding op het grafische model van het SEIR model. Hiervoor dient de afhankelijke grootte 'Maternale immuniteit' toegevoegd te worden voor de afhankelijke grootte 'Vatbaar' en via een relatiepijl verbonden te worden met de constante 'Bevolkingsgrootte'. Vervolgens dient deze afhankelijke grootte met 'Vatbaar' verbonden te worden met behulp van de stroompijl 'Verloren immuniteit'. Deze nieuwe stroompijl dient tevens via een relatiepijl verbonden te worden met de afhankelijke grootte 'Maternale immuniteit'. Vanuit deze afhankelijke grootte dient daarna een stroompijl genaamd 'Sterfte5' geplaatst te worden, die via een relatiepijl verbonden dient te worden met de constante 'Sterftcijfer', om de eliminatie van individuen door natuurlijke sterfte weer te geven. Naar dezelfde afhankelijke grootte dient bovendien een stroompijl genaamd 'Geboorte1' getrokken te worden, die via een relatiepijl verbonden dient te worden met de constante 'Geboortecijfer'. Tot slot dienen de constanten 'Passief immune periode' respectievelijk 'Paramater maternale immuniteit' toegevoegd te worden en via relatiepijlen verbonden te worden met de stroompijl 'Verloren immuniteit' respectievelijk de stroompijlen 'Geboorte1' en 'Geboorte2'. Deze gegevens samenvoegend wordt het volgende grafische model verkregen:



2.3.5.6 Overige uitbreidingen

Tot nu toe is consequent uitgegaan van enkele algemene aannames ter vereenvoudiging van het model, waaronder:

- ❖ De bevolking is een gesloten systeem met homogene menging van individuen.
- ❖ Elk individu is even bevattelijk voor de infectieziekte.
- ❖ Er wordt geen rekening gehouden met de leeftijdsverspreiding en variabele geboorte- en sterftcijfers binnen een bevolking.
- ❖ Er wordt uitgegaan van constante parameters betreffende de overdracht van de infectie, waardoor er geen sprake is van een seizoenafhankelijke transmissieparameter of stochasticiteit.
- ❖ De besmetting vindt plaats tussen individuen onderling.

De basis van het SIR model en de verschillende varianten hiervan zijn dus gebaseerd op enkele onrealistische aannames. Om de modellen nog beter aan te laten sluiten op de werkelijkheid dienen enkele van deze aannames vervangen te worden door voorwaarden die representatiever zijn voor de heterogeniteit van de werkelijkheid. Hiervoor kan bijvoorbeeld rekening gehouden worden met de vorming van subgroepen in een samenleving, variabele parameters, een vergrijsde bevolking of een overdracht van de infectieziekten via andere soorten organismen. Hoewel enkele aanpassingen een grote impact zullen hebben op de uitkomsten van het model, zullen andere geen of enkel een kleine verandering teweeg brengen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat enkele van de eerdergenoemde aannames al voldoende representatief zijn voor de werkelijkheid, en dat daardoor een nog complexere modellering niet noodzakelijk is. Voor andere kan dit echter wel essentieel zijn.

Hoewel het SIR model dus steeds verder aangepast kan worden zodat deze in toenemende conformerend is met de daadwerkelijke kenmerken van de reële bevolking, zal het altijd in enige mate een versimpeling van de werkelijkheid blijven. Dit betekent echter niet dat dit model geen belangrijke functie heeft binnen de epidemiologie. In tegenstelling juist. Door de bepaling van het basisreproductiegetal van elke infectieziekte kunnen bijvoorbeeld voorspellingen worden gedaan over de omstandigheden waaronder een epidemie plaatsvindt, de gevolgen van een uitbraak van de infectieziekte en hoe ingegrepen kan worden door middel van preventie en interventie, aan de hand van vaccins. Door de verkregen inzichten in de potentiële gevaren van elke infectieziekte, kan een effectievere en specifiekere beleidsbepaling opgesteld worden, waardoor de verspreiding geëvenaard kan worden of zelfs eliminatie en eradicatie kan optreden.

2.4 Conclusie

Dit hoofdstuk is aangevangen met de fundering van elk model: het categoriseren van de aard van het probleem dat via het model benaderd dient te worden. Hiervoor is kennisgemaakt met de termen probabilistisch, deterministisch, dynamisch, discreet en continu. Dit werd gevolgd door een verdieping van twee manieren waarop de epidemiologie gemodelleerd kan worden: met discrete en continue dynamische modellen. Gezien is dat discrete en continue dynamische modellen gemodelleerd worden met behulp van verschillende typen vergelijkingen en er is op beide een toelichting gegeven, gevolgd door de toepassing en de oplosbaarheid van de typen vergelijkingen. Aan de hand van de differentievergelijkingen van het discrete dynamische model is tevens een discreet griepmodel opgesteld, waaraan de eerste inzichten in het verloop van een epidemie werden ontleend. Bij de behandeling van de werking van de differentiaalvergelijkingen van het continue dynamische model werd daarentegen vooral de nadruk gelegd op de verschillen op basis van de orde, graad, homogeniteit en het lineaire aspect van de differentiaalvergelijking en de gevolgen daarvan op de benodigde oplostechieken.

Hierna kon de werkelijke modellering van een epidemie van start gaan met behulp van een ziektecompartimentenmodel, in het bijzonder specifiek het SIR model. Door de bevolking op te delen in verschillende compartimenten die de staat van de leden van een bevolking representeerden konden de specifieke stromen van individuen tijdens een epidemie begrepen worden. Met behulp van de bijbehorende differentiaalvergelijkingen werd tevens inzicht verkregen in de prominente rol van het basisreproductiegetal, zoals de mogelijkheid om de ernst van een epidemie, oftewel het aantal vatbare individuen na afloop van een epidemie te voorspellen. Hierbij werd ook duidelijk bewezen dat er na afloop van een epidemie altijd een fractie individuen vatbaar blijft, en dat het einde van een epidemie enkel bepaald wordt doordat het netto reproductiegetal een waarde aanneemt die lager is dan 1.

Vervolgens kon deze kennis toegepast worden op de ontwikkeling van een grafisch model en een diagram van het SIR model zonder vitale dynamiek: een mazelenmodel. Dit model werd tevens geanalyseerd op betrouwbaarheid en toepasbaarheid betreffende de infectieziekte de mazelen. Zodra de behandeling van dit relatief eenvoudige model afgerond was diende de belangrijke factor uit Hoofdstuk 1 verwerkt te worden in het SIR model: vaccinatie. Door vaccinatie te verwerken in de differentiaalvergelijkingen konden aan de hand van een grafisch model verschillende diagrammen gecreëerd worden die de werking van groepsimmuniteit bewezen. Vaccinatie bleek echter ook enkele considerabele averechtse effecten te kunnen hebben, bijvoorbeeld met betrekking tot de infectieleeftijd en daaropvolgende mogelijke ernstigere complicaties. Hoewel de inzet van vaccins dus altijd zorgvuldig overwogen dient te worden, kunnen vaccins vooral bij de bereiking van groepsimmuniteit ook de gewenste eliminatie of eradicatie bereiken: het hoofddoel in infectieziektebestrijding.

Na de behandeling van het SIR model zonder vitale dynamiek kon gekeken worden naar enkele complexere varianten waarin vitale dynamiek en virulentie het verloop van het model beïnvloedde. Hierbij werden wederom differentiaalvergelijkingen opgesteld, waarna aan de hand van de aangepaste basisreproductiegetallen de evenwichtstoestanden bepaald en geanalyseerd konden worden. Om inzicht te krijgen in de gevolgen van deze aanpassingen op het SIR model zonder vitale dynamiek werden grafische modellen en diagrammen ingezet. Hieraan werd de informatie ontleend dat bij een epidemie onder de juiste omstandigheden twee evenwichten ingesteld kunnen worden, namelijk het ziektevrije evenwicht en het endemische evenwicht. Beide evenwichten waren tevens afhankelijk van het basisreproductiegetal. Enkel bij de juiste waarden van R_0 waren deze evenwichten namelijk stabiel voor kleine verstoringen.

Afsluitend is behandeld dat het SIR enkele uitbreidingen kan ondergaan, waarbij het SIS, SIRS, $SI\frac{R}{C}$, SEIR en MSEIR model aan bod kwamen. Hierbij werd aandacht besteed aan de toepassing van de verschillende modellen op de unieke infectieziekten en de relevantie van de verschillende nieuwe compartimenten die geïntroduceerd werden. Van elk model zijn differentiaalvergelijkingen opgesteld om de stroom van de individuen tussen de compartimenten te verduidelijken. Tevens zijn de aangepaste basisreproductiegetallen aan bod gekomen en zijn grafische modellen gecreëerd om de beeldvorming te stimuleren. Bij het SIS model zijn daarnaast ook de kenmerkende directe formules voor de compartimenten opgesteld, waarmee verduidelijkt is dat dit model uniek is in de algebraïsche bepaling van de waardes die de compartimenten aannemen in de tijd. De uitbreidingen zijn afgesloten met een algemene reflectie op de beschreven epidemiologische modellen. Hoewel de aannames van het SIR model aangepast kunnen worden tot deze nagenoeg conformeren met de werkelijkheid, zal dit model toch altijd een versimpeling blijven. Dit betekent echter niet dat epidemiologische modellen geen importantie hebben voor de bestrijding van infectieziekten. Door de integratie van kennis over infectieziekten kunnen via transmissiemodellen namelijk cruciale inzichten worden verkregen betreffende de werking van verschillende preventie- en interventiemethoden en het verloop van een epidemie. Door de toepassing van wiskundige modellen binnen de epidemiologie wordt in toenemende mate een stap vooruit gezet richting een wereld waarin eradicatie heeft opgetreden van elke infectieziekte: een ziektevrij bestaan.

Samenvatting

In dit onderzoek werd getracht een antwoord te vinden op de vraag hoe wiskundige modellering toegepast wordt op de epidemiologie om een effectievere bestrijding van infectieziekten te realiseren. Hierbij is het hoofddoel controle, eliminatie en eradicatie van ziekteverwekkers. Om dit te bereiken kunnen vaccins ingezet worden als preventie- of interventiemethode, gezien zij het aandeel immune individuen in een bevolking vergroten en daarmee het netto reproductiegetal verkleinen. Bij de analyse van de verspreiding van infectieziekten is het reproductiegetal de voornaamste parameter die een omvangrijke bijdrage levert aan de vorming van inzicht in een epidemiologisch vraagstuk. Door wiskundig de waarde van het basisreproductiegetal te bepalen met behulp van de formule $R_0 = \frac{(\ln|s_\infty| - \ln|s_0|)}{(s_\infty - s_0)}$ of een formule af te leiden van de gemiddelde infectieperiode, het gemiddelde aantal contacten per individu en de transmissiekans én deze formule kloppend te maken voor de gekozen aannames, kan worden bepaald of een epidemie al dan niet zal uitbreken in een volledig onbeschermd bevolking. Door vervolgens met behulp van $R_n = R_0 \frac{S(t)}{N(t)}$ het netto reproductiegetal te berekenen kan voor elke mate van bescherming van een bevolking bepaald worden of een epidemie nog steeds kan plaatsvinden.

Naast het feit dat het reproductiegetal bepalend is in de vraag of een epidemie zal uitbreken binnen een bevolking geeft het ook nog eens een aantal andere fundamentele inzichten in de verspreiding van infectieziekten. Het basisreproductiegetal bepaalt bijvoorbeeld in het SIR model de fractie vatbare individuen in een endemisch evenwicht naar $s^* = \frac{1}{R_0}$ en geeft de stabiliteit aan van evenwichtstoestanden. Tevens stelt het de ernst van een epidemie vast met behulp van de formule $s(\infty) = s(0)e^{-R_0(r(\infty) - r(0))}$. Tot slot is R_0 bepalend voor de minimale vaccinatiegraad die benodigd is om een epidemie te preveniëren. Deze vereiste vaccinatiegraad wordt immers berekend aan de hand van de formule $p_c = \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{VE}$.

De grote waarde die gehecht wordt aan het reproductiegetal valt terug te leiden naar de bevinding dat groepsimmuniteit benodigd is om de uitbraak van een epidemie te voorkomen. Door te realiseren dat elk geïnfecteerd individu maximaal één secundaire infectie kan veroorzaken zal een epidemie immers niet plaats kunnen vinden. Door vaccins worden niet louter de gevaccineerde individuen beschermd, maar er wordt ook een bijdrage geleverd aan het waarborgen van de gezondheid van het nog steeds vatbare deel van de bevolking. Echter werd ook de ontdekking gedaan dat vaccinatie enkele considerabele averechtse effecten kan hebben indien de gestelde doelstellingen niet behaald worden.

Deze doelstellingen kunnen opgesteld worden met behulp van discrete of continue transmissiemodellen, in de vorm van bijvoorbeeld grafische modellen en diagrammen. Door een aantal aannames van het SIR model te veranderen en onder andere virulentie en vitale dynamiek toe te voegen of het SIR model uit te breiden aan de hand van bijvoorbeeld latente periodes, wisselende immuniteit, maternale immuniteit en dragerschap kan voor elke gewenste infectieziekte een voorstelling gemaakt worden van de omstandigheden waaronder ziekteverspreiding optreedt. Hierdoor kunnen inschattingen gemaakt worden over de grenswaarden van de betrokken parameters waardoor een aansluitende beleidsbepaling goed onderbouwd en op betrouwbare wijze zal volgen.

Hoewel ook de uitkomsten van deze modellen op basis van de gedane aannames niet geheel als de waarheid aangenomen dienen te worden, bieden ze cruciale inzichten binnen de epidemiologie. Aan de hand van de toegelichte wiskundige modellen kunnen immers voorspellingen worden gedaan over de omstandigheden waaronder een epidemie plaatsvindt, de gevolgen van een uitbraak van een infectieziekte en hoe verschillende preventie- en interventiemethoden de verspreiding ervan beïnvloeden. Deze inzichten zorgen vervolgens voor een effectievere bestrijding van infectieziekten. Door verschillende toekomstscenario's op te stellen kan immers bepaald worden hoe het gewenste resultaat behaald kan worden. Hoewel een biologisch verschijnsel zoals de verspreiding van infectieziekten dus in eerste instantie misschien aandoet als ongrijpbaar, zijn wiskundige formules en modelleringen binnen de epidemiologie een zeer effectief en vooralsnog onmisbaar hulpmiddel om de maatschappij 'beter' te maken en levens te redden.

Aanbevelingen vervolgonderzoek

Om een volledig beeld te krijgen van de toepassing van wiskundige modellen binnen de epidemiologie, is aanvullend onderzoek nodig waarin de focus verlegd wordt van de effectieve werking van vaccins naar de kosteneffectiviteit hiervan. Ondanks dat een hoge vaccinatiegraad de gewenste groepsimmunitet realiseert, waardoor het de potentie heeft om epidemieën te preveniëren of om te interveniëren in de verspreiding, hangt de besluitvorming steeds frequenter af van de verhouding tussen de kosten en de effectiviteit van vaccins. De centrale vraag is dan of de kosten van de preventie- en interventiemethoden opwegen tegen de gezondheidswinst. Bij het ontwikkelen van vaccins worden daarom tegenwoordig de kosten per gewonnen levensjaar berekend, voordat een werkend vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma wordt opgenomen.

De gewonnen levensjaren worden veelal uitgedrukt in QALY's, oftewel quality adjusted life years. Een QALY is een maat voor het aantal levensjaren dat gewonnen wordt door de ingezette gezondheidszorg, gecorrigeerd door de kwaliteit van deze levensjaren. Bij een dergelijk kosteneffectiviteitsratio wordt dus binnen de gezondheidseconomie gekeken naar de kosten per QALY. Vervolgens worden de gevonden waardes vergeleken met opzette richtlijnen voor specifieke infectieziekten.

Het is noodzakelijk dat aanvullend onderzoek gedaan wordt dat rekening houdt met de kosteneffectiviteit van preventie- en interventiemethoden om de betrouwbaarheid van de voorspelde beleidsbepaling verder te verbeteren. Om dit onderzoek aan te laten sluiten op de analyse aan de hand van transmissiemodellen binnen de epidemiologie, dient deze bij voorkeur mede gebaseerd te worden op een wiskundige modellering van de gezondheidseconomie. Een onderzoeksvraag die gesteld zou kunnen worden is: *Hoe worden wiskundige modellen toegepast om de kosteneffectiviteit van vaccins te analyseren?* Een vervolgonderzoek zou zich dus kunnen richten op beleidsbepaling resulterend uit wiskundige modellen, die vanuit de hoek van de gezondheidseconomie de invloed van het kosteneffectiviteitsratio implementeert.

Bibliografie

Parameters

- ❖ *Bevolking | Regionaal & Internationaal | Geboorte en sterfte | Volksgezondheidszorg.info.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/bevolking/regionaal-internationaal/geboorte-en-sterfte#!node-geboortecijfer-gemeente>
- ❖ Burgmeijer, R., Bolscher, N., & K. Hoppenbrouwers, R. B. (2007). *Handboek vaccinaties, Deel A*. Assen, Nederland: Van Gorcum.
- ❖ *Discrete dynamische modellen, Stelsels.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van http://math4allview.appspot.com/view?comp=vd-c2&subcomp=vd-c24&variant=m4a_view&parent=www.math4all.nl/overzichten/vwo-d/33&repo=m4a2015&item=explanation
- ❖ GGD. (2010, 15 december). *Mazelen*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://www.vggm.nl/ggd/infectieziekten_en_hygiene/infectieziekten_a-z/mazelen
- ❖ van den Hof, S., van den Kerkhof, J. H. T. C., ten Ham, P. B. G., van Binnendijk, R. S., Conyn-van Spaendonck, M. A. E., & van Steenbergen, J. E. (2001, 30 december). *Mazelenepidemie in Nederland, 1999-2000 | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.ntvg.nl/artikelen/mazelenepidemie-nederland-1999-2000/volledig>
- ❖ van Lier, E. A., Geraedts, J. L. E., Oomen, P. J., Giesbers, H., van Vliet, J. A., Drijfhout, I. H., ... de Melker, H. E. (2018). *Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2017*. Geraadpleegd van <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0008.pdf>
- ❖ *Vragen en antwoorden Griep.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.rivm.nl/griep-grieprik/griep/vragen-en-antwoorden-griep>
- ❖ *Ziekten in het Rijksvaccinatieprogramma | Cijfers & Context | Mazelen | Volksgezondheidszorg.info.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/ziekten-het-rijksvaccinatieprogramma/cijfers-context/mazelen#!node-aantal-sterfgevallen-door-mazelen>

Hoofdstuk 1

- ❖ *Aspecifieke afweer.* (z.d.). Geraadpleegd op 5 december 2019, van <https://biologielessen.nl/index.php/dna-25/759-aspecifieke-afweer>
- ❖ *Attenuated Vaccine - an overview | ScienceDirect Topics.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/attenuated-vaccine>
- ❖ Burgmeijer, R., Bolscher, N., & K. Hoppenbrouwers, R. B. (2007). *Handboek vaccinaties, Deel A*. Assen, Nederland: Van Gorcum.
- ❖ Burgmeijer, R., Hoppenbrouwers, K., & van Gompel, F. (2011). *Handboek Vaccinaties*. Assen, Nederland: Koninklijke Van Gorcum.
- ❖ Coffee MD, M. (2019, 21 november). *R0 for Determining the Spread of Disease*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.verywellhealth.com/some-diseases-spread-some-dont-how-to-know-which-will-1958758>
- ❖ den Hond, B. (1992, 30 september). *VACCINATIE/De R0 van de kudde en de prik die Achilles kreeg. Trouw*. Geraadpleegd van <https://www.trouw.nl/nieuws/vaccinatie-de-r0-van-de-kudde-en-de-prik-die-achilles-kreeg~bca07ca4/?referer=https%3A%2F%2Fmyprivacy.dpgmedia.net%2F>
- ❖ Dietrich, G. (2014, 10 november). *Basisprincipes van farmaceutisch vriesdrogen*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.gea.com/nl/stories/freeze-drying-fundamentals.jsp>

- ❖ *Epidemic theory (effective & basic reproduction numbers, epidemic thresholds) & techniques for analysis of infectious disease data (construction & use of epidemic curves, generation numbers, exceptional reporting & identification of significant clusters).* (2019, 8 juli). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/epidemic-theory>
- ❖ *Formaldehyde - Gezondheid en Milieu.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.gezondheidenmilieu.be/nl/subthemas/formaldehyde-447.html>
- ❖ Fritzel, J. (z.d.). *What is an Attenuated Vaccine? - Definition & Examples | Study.com.* Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://study.com/academy/lesson/what-is-an-attenuated-vaccine-definition-examples.html>
- ❖ Harris, R., Popovich, N., & Powell, K. (2015, 5 februari). Watch how the measles outbreak spreads when kids get vaccinated – and when they don't. *The Guardian*. Geraadpleegd van <https://www.theguardian.com/society/ng-interactive/2015/feb/05/-sp-watch-how-measles-outbreak-spreads-when-kids-get-vaccinated>
- ❖ *Het vaccinatiedebat: een feitelijke analyse - Wetenschapsforum.* (2018, 17 augustus). [Forum-post]. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.wetenschapsforum.nl/viewtopic.php?t=206367>
- ❖ *Hoe werkt een Vaccin - Gezondheid.* (2014, 5 november). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.gezondheid.nl/medische-dossiers-informatie/hoe-werkt-een-vaccin/>
- ❖ Incao, P. F. (2016). *How Vaccinations Work.* Geraadpleegd van <http://novaccine.com/wp-content/uploads/2014/03/How-Vaccinations-Work-Dr.-Incao-M.D1.pdf>
- ❖ Killewo, J., & Heggenhougen, K. (2011). *Epidemiology and Demography in Public Health* (1ste editie). Amsterdam, Nederland: Elsevier Science Publishing Co Inc.
- ❖ Leunissen, M. (2016). Samen ziek. Of niet? *de Volkskrant*. Geraadpleegd van <https://www.volkskrant.nl/kijkverder/2016/vaccinatie/>
- ❖ *Live Attenuated Vaccines vs Inactivated Vaccines | Immunisation Alliance WA.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://immunisationalliance.org.au/news/live-attenuated-vaccines-vs-inactivated-vaccines/>
- ❖ LUMC. (2016, 16 december). *Oratie prof.dr. J. Wallinga | LUMC.* Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.lumc.nl/over-het-lumc/hoo/oraties-redes/2016/Oratie-Wallinga/>
- ❖ *macrofagen ipad.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.bioplek.org/animaties/afweer/macrofagenx.html>
- ❖ Ministerie van Algemene Zaken. (2019, 29 mei). *Visuals.* Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.rijksoverheidinbeeld.nl/graphics/visuals>
- ❖ Moorer-Lanser, N., & Vermeer-de Bondt, P. E. (2009). Thiomersal in vaccins. *Veiligheidsbewaking en Consultatie vaccins.* Geraadpleegd van <https://www.rivm.nl/documenten/thiomersal-in-vaccins>
- ❖ RIVM. (z.d.-a). *Handig die LCI-richtlijn van het RIVM.* Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/kinkhoestvaccinatie-volwassenen>
- ❖ RIVM. (z.d.-b). *Vaccinaties | Regionaal & Internationaal | Internationaal | Volksgezondheidszorg.info.* Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/vaccinaties/regionaal-internationaal/internationaal#!node-internationale-vergelijking-vaccinatiegraad-influenza>
- ❖ RIVM. (z.d.). *Wat is groepsimmunitet?* Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/infectieziekten/groepsimmunitet>
- ❖ Rummens, E. (z.d.). *Samenstelling en werking van vaccins | CM.* Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.cm.be/ziekte-en-behandeling/vaccinaties/algemeen/samenstelling-werking>
- ❖ Schoonen, W. (2019, 4 maart). Opnieuw bewezen: vaccinatie veroorzaakt geen autisme (maar of dat tegenstanders overtuigt...). *Trouw*. Geraadpleegd van <https://www.trouw.nl/nieuws/opnieuw-bewezen-vaccinatie-veroorzaakt-geen-autisme-maar-of-dat-tegenstanders-overtuigt~b870a586/>

- ❖ *Specifieke afweer.* (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://biologielessen.nl/index.php/dna-25/758-specifieke-afweer>
- ❖ ten Broeke, A. (2016, 1 juli). Vaccineren doe je voor de groepsimmunitet. *de Volkskrant*. Geraadpleegd van <https://www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/vaccineren-doe-je-voor-de-groepsimmunitet~bde9ec85/?referer=https%3A%2F%2Fmyprivacy.dpgmedia.net%2F>
- ❖ *Vaccine ingredients | Vaccine Knowledge.* (2019, 30 augustus). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/vaccine-ingredients>
- ❖ van der Aa, E. (2019, 24 juni). RIVM: vaccinatiegraad gestabiliseerd, maar nog niet terug op 'veilige' 95 procent. *AD*. Geraadpleegd van <https://www.ad.nl/politiek/rivm-vaccinatiegraad-gestabiliseerd-maar-nog-niet-terug-op-veilige-95-procent~ac7c0a5b/?referrer=https://www.google.com/&referrer=https://myprivacy.dpgmedia.net/>
- ❖ van Lier, E. A., Geraedts, J. L. E., Oomen, P. J., Giesbers, H., van Vliet, J. A., Drijfhout, I. H., ... de Melker, H. E. (2018). *Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2017*. Geraadpleegd van <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0008.pdf>
- ❖ van Wijhe, M., Tulen, A. D., Korthals Altes, H., McDonald, S. A., de Melker, H. E., Postma, M. J., & Wallinga, J. (2018). Quantifying the impact of mass vaccination programmes on notified cases in the Netherlands. *Epidemiology and Infection*, 146(6), 716–722. <https://doi.org/10.1017/s0950268818000481>
- ❖ VPRO Zondag met Lubach. (2016, 23 oktober). *YouTube* [YouTube]. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.youtube.com/watch?v=9bYqgp6RcPM>
- ❖ J. (2009, 19 december). *Wat zit er allemaal in vaccins*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.kritischdenken.info/wat-zit-er-allemaal-in-vaccins/>
- ❖ *Wat zit er in een vaccin?* (2019, 7 november). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/wat-zit-er-in>
- ❖ Weeda, F. (2018, 24 juni). Vaccinatiegraad zakt verder, zorg bij kinderartsen groeit. *NRC*. Geraadpleegd van <https://www.nrc.nl/nieuws/2018/06/24/schrikken-van-ouders-die-vaccinatie-misdadig-vinden-a1607781>
- ❖ Wikipedia contributors. (2019, 13 september). *Basic reproduction number*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number
- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2019, 9 september). *Immuunsysteem*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://nl.wikipedia.org/wiki/Immuunsysteem>
- ❖ World Health Organization. (z.d.). *Foods Known to Contain Naturally Occurring Formaldehyde*. Geraadpleegd van https://www.cfs.gov.hk/english/whatsnew/whatsnew_fa/files/formaldehyde.pdf
- ❖ World Health Organization. (2011, 12 oktober). *WHO | Thiomersal*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/thiomersal/en/>
- ❖ World Health Organization. (2012, 2 oktober). *WHO | Statement on thiomersal*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/statement_jul2006/en/

Hoofdstuk 2

- ❖ Bastin, G. (2018, 22 augustus). *Lectures on Mathematical Modelling of Biological Systems* [Slides]. Geraadpleegd van <https://perso.uclouvain.be/georges.bastin/lectures-bio.pdf>
- ❖ *Bernoulli Equation for Differential Equations, Part 1*. (2016, 21 september). [YouTube]. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.youtube.com/watch?v=hNCE3AxbWj0>
- ❖ *Bevolking | Regionaal & Internationaal | Geboorte en sterfte | Volksgezondheidszorg.info*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/bevolking/regionaal-internationaal/geboorte-en-sterfte#!node-geboortecijfer-gemeente>
- ❖ Blackwood, J. C., & Childs, L. M. (2018). An introduction to compartmental modeling for the budding infectious disease modeler. *Letters in Biomathematics*, 5(1), 195–221. <https://doi.org/10.1080/23737867.2018.1509026>
- ❖ Bossaert, J. (z.d.). *Differentiaalvergelijkingen* [Slides]. Geraadpleegd van <https://users.ugent.be/~jebossae/docs/differentiaalvergelijkingen.pdf>
- ❖ Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2012). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems* (10th Edition International Student Version). Amsterdam, Nederland: Athenaeum Uitgeverij.
- ❖ Catlett, J. (z.d.). *Epidemic Modeling Using Differential Equations* [Slides]. Geraadpleegd van <https://mse.redwoods.edu/darnold/math55/DEProj/sp15/JamesonCatlett/SIRpdfscreen.pdf>
- ❖ Chitnis, N. (2017, 8 mei). *Introduction to SEIR models* [Slides]. Geraadpleegd van <http://indico.ictp.it/event/7960/session/3/contribution/19/material/slides/0.pdf>
- ❖ *Compartmental models and EMOD — Generic Model documentation*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://institutefordiseasemodeling.github.io/Documentation/general/model-compartments.html>
- ❖ de Haan, T. (2016 maart). *Differentiaalvergelijkingen* [YouTube]. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.youtube.com/watch?v=GhHHgupsncE&list=PLgpHBF6BoesDjNFTtb8ZcOUjm7RM3z-Km&index=1>
- ❖ de Koster, C., Hoefsloot, H., & Zwanenburg, G. (2011). *Modellen van gezondheid en ziekte*. Geraadpleegd van http://www.bdagroup.nl/content/Education/Courses/Modellen_van_gezondheid_en_ziekte.pdf
- ❖ Deprez, J., & Roels, J. (2004). *Discrete dynamische systemen: wiskundige modellen met rijen, vectoren en matrices*. Geraadpleegd van <https://www.math4all.nl/files/1415219403ee6358d7bcd8f35a1f9ce9cd540a7cc3.pdf>
- ❖ *Differentiaalvergelijkingen*. (z.d.). [Slides]. Geraadpleegd van http://inwefiles.martenserver.com/files/wiskundelll/wiskundelll_cursus_theorie.pdf
- ❖ *Discrete dynamische modellen, Stelsels*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van http://math4allview.appspot.com/view?comp=vd-c2&subcomp=vd-c24&variant=m4a_view&parent=www.math4all.nl/overzichten/vwo-d/33&repo=m4a2015&item=explanation
- ❖ *Discretetijdmodel - Systeemmodellering*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://mod-est.tbm.tudelft.nl/wiki/index.php/Discretetijdmodel>
- ❖ Doeschl-Wilson, A. (z.d.). *Modelling Epidemics* [Slides]. Geraadpleegd van https://jvanderw.une.edu.au/L5_ModellingEpidemics1.pdf
- ❖ dos Santos, M. A. F. (2012). Rich dynamics in multi-strain models: non-linear dynamics and deterministic chaos in dengue fever epidemiology. *Vrije Universiteit Amsterdam*. Geraadpleegd van <https://research.vu.nl/ws/portalfiles/portal/77592427/complete+dissertation.pdf>

- ❖ Drijvers, P., van de Giessen, C., Hooyman, K., & Savelsbergh, E. (2006). Hoofdstuk 1 Kennismaken met dynamische modellen. In CTWO (Red.), *Dynamische modellen. Een lesmodule voor Wiskunde D en Natuur, Leven en Technologie* (pp. 1–19). Geraadpleegd van <http://www.fi.uu.nl/ctwo/WiskundeD/MateriaalDomeinenWiskundeD/NLTDynamischeModellenVwo/docs/2006-10-01DM-H1COACH.pdf>
- ❖ DV van Bernoulli. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.studeersnel.nl/nl/document/anton-de-kom-universiteit-van-suriname/differentiaalvergelijkingen/overige/dv-van-bernoulli/960712/view>
- ❖ Eggen, M. (2017, 18 januari). YouTube [YouTube]. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.youtube.com/watch?v=dnZ9Q03nBUY>
- ❖ Elling, S. S. H. (z.d.). *Epidemieën: de 10 ergste aller tijden*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://wibnet.nl/geneeskunde/ziektes/de-10-ergste-epidemieen-aller-tijden>
- ❖ El-Shahed, M. (2019, 3 december). *The Fractional SIRC Model and Influenza A*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.hindawi.com/journals/mpe/2011/480378/>
- ❖ *Epidemiology*. (z.d.). [Slides]. Geraadpleegd van https://www.cim.pt/files/CIM_Course_Epidemiology.pdf
- ❖ GGD. (2010, 15 december). *Mazelen*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://www.vggm.nl/ggd/infectieziekten_en_hygiene/infectieziekten_a-z/mazelen
- ❖ *Handig die LCI-richtlijn van het RIVM*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/mycoplasma-pneumoniae-infectie>
- ❖ *Hepatitis B - Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV)*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.leverpatientenvereniging.nl/hepatitis-b>
- ❖ Hethcote, H. W. (1989). Three Basic Epidemiological Models. *Applied Mathematical Ecology*, 119–144. https://doi.org/10.1007/978-3-642-61317-3_5
- ❖ Hethcote, H. W. (2008). THE BASIC EPIDEMIOLOGY MODELS: MODELS, EXPRESSIONS FOR R_0 , PARAMETER ESTIMATION, AND APPLICATIONS. *Lecture Notes Series, Institute for Mathematical Sciences, National University of Singapore*, 1–61. https://doi.org/10.1142/9789812834836_0001
- ❖ Hofstede, H. (z.d.). *Differentiaalvergelijkingen*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <http://www.hhofstede.nl/modules/lijnelementen.htm>
- ❖ Hooyman, K. (2010). *Dynamische modellen VWO*. Geraadpleegd van https://betavak-nlt.nl/dmedia/media/site-files/919ba/3449e/4f1d4/7d26a/8e928/Dynamische_Modellen_vwo_-_leerlingenmater_Ys7awvb.pdf
- ❖ Huppert, A., & Katriel, G. (2013). Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(11), 999–1005. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12308>
- ❖ *Infectious disease dynamics*. (z.d.). [Slides]. Geraadpleegd van pages.physics.cornell.edu/~myers/teaching/ComputationalMethods/LectureNotes/InfectiousDiseases.pdf
- ❖ *Infectious Disease Management*. (z.d.). [Slides]. Geraadpleegd van https://daphnia.ecology.uga.edu/drakelab/wp-content/uploads/2014/07/2014_SISMID_02_3.pdf
- ❖ Jones, J. H. (2007). Notes ON R_0 . *Stanford University*. Geraadpleegd van <https://web.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf>
- ❖ Jones, J. H. (2008, 3 mei). *Models of Infectious Disease* [Slides]. Geraadpleegd van <https://web.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/Jones-Epidemics050308.pdf>
- ❖ Keeling, M. J., & Rohani, P. (2007). Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals. *Princeton University Press*. Geraadpleegd van <https://pdfs.semanticscholar.org/09d5/eed4e3107c5c4479b05da11cbaffa20c0ec5.pdf>

- ❖ Keeling, M.J. and Rohani, P.: *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://homepages.warwick.ac.uk/%7Emasfz/ModelingInfectiousDiseases/Chapter2/index.html>
- ❖ Killewo, J., & Heggenhougen, K. (2011). *Epidemiology and Demography in Public Health* (1ste editie). Amsterdam, Nederland: Elsevier Science Publishing Co Inc.
- ❖ Kretzschmar, M., Wallinga, J., & Coutinho, R. A. (z.d.). *Wiskundige modellering voor bestrijding van infectieziekten*. Geraadpleegd van <https://rivm.openrepository.com/bitstream/handle/10029/6773/kretzschmar2006.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- ❖ Lloyd-Smith, J. (z.d.). *Disease control* [Slides]. Geraadpleegd van http://archive.dimacs.rutgers.edu/Workshops/AIMS/slides/JLS_ASI_5.pdf
- ❖ Longontsteking | Patient1. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.patient1.nl/encyclopedie/longontsteking>
- ❖ Maheswari, U. (2018). A Study on Epidemic Model. *Sri Krishna College of Arts and Science*. Geraadpleegd van https://www.researchgate.net/profile/Uma_Maheswari100/publication/327542464_A_Study_on_Epidemic_Model/links/5b94ec31a6fdccfd542e92ce/A-Study-on-Epidemic-Model.pdf
- ❖ Modellen in een notendop – NM Magazine. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.nm-magazine.nl/artikelen/modellen-in-een-notendop/>
- ❖ Modelschema - Systeemmodellering. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://mod-est.tbm.tudelft.nl/wiki/index.php/Modelschema>
- ❖ More advanced epidemic models. (z.d.). [Slides]. Geraadpleegd van <https://mysite.science.uottawa.ca/rsmith43/MAT3395/advancedepinotes.pdf>
- ❖ Pruim, A. H., Schouten, J., Elhaidouri, S., Gretna, I., & Groenewold, A. (z.d.). *Dynamische modellen havo v1.4* [Slides]. Geraadpleegd van https://betavak-nlt.nl/dmedia/media/site-files/24511/c0f24/aff8b/42ebb/cafd9/Dynamische_Modellen_havo_-_leerlingmateri_2K4dmPe.pdf
- ❖ Rohani, P., & Drake, J. (z.d.). *Mathematical Models of Infectious Diseases* [Slides]. Geraadpleegd van https://daphnia.ecology.uga.edu/drakelab/wp-content/uploads/2016/07/Lecture1_Intro2016.pdf
- ❖ Seijlhouwer, M. (2016, 18 november). *Bekijk: De wiskunde van...mazelen*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.nemokennislink.nl/publicaties/de-wiskunde-van-mazelen/>
- ❖ Shabbir, G., Khan, H., & Sadiq, M. A. (2010). A note on Exact Solution of SIR and SIS epidemic models. *ResearchGate*. Geraadpleegd van https://www.researchgate.net/publication/48173364_A_note_on_Exact_solution_of_SIR_and_SIS_epidemic_models
- ❖ Simple epidemic models. (z.d.). [Slides]. Geraadpleegd van <https://mysite.science.uottawa.ca/rsmith43/MAT4996/Epidemic.pdf>
- ❖ SIR Model for Spread of Infection. (z.d.). [Slides]. Geraadpleegd van http://alun.math.ncsu.edu/wp-content/uploads/sites/2/2017/09/ODE_Integration_MATLAB.pdf
- ❖ Sluimer, R. (z.d.). *Samenvatting: NLT module dynamisch modellen - Stuvia*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.stuvia.nl/doc/282332/nlt-module-dynamisch-modellen>
- ❖ The SIR Model for Spread of Disease - The Differential Equation Model | Mathematical Association of America. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.maa.org/press/periodicals/loci/joma/the-sir-model-for-spread-of-disease-the-differential-equation-model>
- ❖ TUDelft. (z.d.-a). *Differentiaalvergelijkingen* [Slides]. Geraadpleegd van <http://homepage.tudelft.nl/11r49/documents/wi2030wbmt/boyce10/college1a.pdf>
- ❖ TUDelft. (z.d.). *Eerste orde differentiaalvergelijkingen* [Slides]. Geraadpleegd van <http://homepage.tudelft.nl/11r49/onderw0102/diffvglwb/college/week11.pdf>

- ❖ TUEindhoven. (z.d.-a). *Dynamische Modellen* [Slides]. Geraadpleegd van https://assets.tue.nl/fileadmin/content/faculteiten/win/Studeren/Voorlichting/VWO/model_01.pdf
- ❖ TUEindhoven. (z.d.). *Lineaire differentiaalvergelijkingen met constante coëfficiënten*. Geraadpleegd van <https://www.win.tue.nl/~sjoerdr/2DT01/lineairedv.pdf>
- ❖ *Typologie van modellen - Systeemmodellering*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://mod-est.tbm.tudelft.nl/wiki/index.php/Typologie_van_modellen
- ❖ *Typologie van systeemgedrag - Systeemmodellering*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://mod-est.tbm.tudelft.nl/wiki/index.php/Typologie_van_systeemgedrag
- ❖ UCI Open. (2014, 13 februari). *YouTube* [YouTube]. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.youtube.com/watch?v=Mgc93ztSDQ0&t=1961s>
- ❖ van den Hof, S., van den Kerkhof, J. H. T. C., ten Ham, P. B. G., van Binnendijk, R. S., Conyn-van Spaendonck, M. A. E., & van Steenbergen, J. E. (2001, 30 december). *Mazelenepidemie in Nederland, 1999-2000* | *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.ntvg.nl/artikelen/mazelenepidemie-nederland-1999-2000/volledig>
- ❖ van Leeuwen, J. (2013, 20 september). *Intreerede prof.dr.* Geraadpleegd op 3 december 2019, van <http://docplayer.nl/5915317-Grootschalige-interactie-met-wiskunde.html>
- ❖ Verheyen, J. (2015, 22 mei). *Mazelen, Ebola en Zombies*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://waaromwiskunde.wordpress.com/2015/05/22/mazelenziekte0-ebola-en-zombies/>
- ❖ Verhulst, F. (2008). *Wiskunde D Modellen en Dynamische Systemen*.
- ❖ Vermeulen, M. (2013, 11 oktober). *Expres een malaria-infectie oplopen*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://decorrespondent.nl/148/expres-een-malaria-infectie-oplopen/6448508-7c72dfda>
- ❖ VETserius.nl. (z.d.). *Epidemiologie en Fokkerij samenvatting* [Slides]. Geraadpleegd van [http://www.vetserius.nl/wp-content/uploads/samenvattingen/3e_jaar/1e_periode/blok_19_epidemiologie_en_fokkerij%20\(2\).pdf](http://www.vetserius.nl/wp-content/uploads/samenvattingen/3e_jaar/1e_periode/blok_19_epidemiologie_en_fokkerij%20(2).pdf)
- ❖ *Voldoende vaccineren*. (z.d.). Geraadpleegd van <https://www.math4all.nl/files/1413921085220dced8997f794e9dc5c42df2c8cb52.pdf>
- ❖ *Vragen en antwoorden Griep*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.rivm.nl/griep-griep prik/griep/vragen-en-antwoorden-griep>
- ❖ Weiss, H. H. (2013). *The SIR model and the Foundations of Public Health* [Slides]. Geraadpleegd van <http://mat.uab.cat/matmat/ebook2013/V2013n03-ebook.pdf>
- ❖ Wikipedia contributors. (2019, 28 oktober). *Compartmental models in epidemiology*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://en.wikipedia.org/wiki/Compartmental_models_in_epidemiology
- ❖ Wikipedia contributors. (2019b, 31 oktober). *Mathematical modelling of infectious disease*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://en.wikipedia.org/wiki/Mathematical_modelling_of_infectious_disease
- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2015, 28 mei). *Besmettelijkheid*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://nl.wikipedia.org/wiki/Besmettelijkheid>
- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2016a, 19 juni). *Deterministisch proces*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://nl.wikipedia.org/wiki/Deterministisch_proces
- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2016, 6 augustus). *Virulentie*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://nl.wikipedia.org/wiki/Virulentie>
- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2017, 13 maart). *Ziektecompartimentenmodel*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://nl.wikipedia.org/wiki/Ziektecompartimentenmodel>
- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2018, 1 december). *Stochastisch proces*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://nl.wikipedia.org/wiki/Stochastisch_proces

- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2019, 1 mei). *Reproductiegetal*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://nl.wikipedia.org/wiki/Reproductiegetal>
- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2019b, 30 augustus). *Dynamisch systeem*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://nl.wikipedia.org/wiki/Dynamisch_systeem
- ❖ *Ziekten in het Rijksvaccinatieprogramma | Cijfers & Context | Mazelen | Volksgezondheidszorg.info*. (z.d.). Geraadpleegd op 3 december 2019, van <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/ziekten-het-rijksvaccinatieprogramma/cijfers-context/mazelen#!node-aantal-sterfgevallen-door-mazelen>
- ❖ Maliki, S. O. (2011). Analysis of Numerical and Exact solutions of certain SIR and SIS Epidemic models. *Journal of Mathematical Modelling and Application*. Geraadpleegd van <https://pdfs.semanticscholar.org/45da/4f335e9b6afd2b621d8931877cc5c4a4fd60.pdf>

Figuren

- Figuur 1 *Macrofagen ipad*. (z.d.). Geraadpleegd op 4 december 2019, van <https://www.bioplek.org/animaties/afweer/macrofagenx.html>
- Figuur 2 *YouTube*. (2015, 2 maart). [YouTube]. Geraadpleegd op 4 december 2019, van <https://www.youtube.com/watch?v=dOZSmmlh7oA>
- Figuur 3 *Specifieke afweer*. (z.d.). Geraadpleegd op 4 december 2019, van <https://biologielessen.nl/index.php/dna-25/758-specifieke-afweer>
- Figuur 4 Ministerie van Algemene Zaken. (2019, 29 mei). *Visuals*. Geraadpleegd op 4 december 2019, van <https://www.rijksoverheidinbeeld.nl/graphics/visuals>
- Figuur 5 Burgmeijer, R., Bolscher, N., & K. Hoppenbrouwers, R. B. (2007). *Handboek vaccinaties*, Deel A. Assen, Nederland: Van Gorcum.

Overig

- ❖ Bos, J. M., Rümke, H. C., Welte, R., Postma, M. J., Zwanepol, E., & Jager, J. C. (2000). *Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokken en meningokokken infecties bij kinderen*. Geraadpleegd van <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/403505005.pdf>
- ❖ van den Berg, M., de Wit, G. A., Vijgen, S. M. C., Busch, M. C. M., & Schuit, A. J. (2008). *Kosteneffectiviteit van preventie: kansen voor het Nederlandse volksgezondheidsbeleid*. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*. Geraadpleegd van https://www.researchgate.net/publication/242638856_Kosteneffectiviteit_van_preventie_kansen_voor_het_Nederlandse_volksgezondheidsbeleid
- ❖ van Gils, P. F., Tariq, L., Hamberg-van Reenen, H. H., & van den Berg, M. (2009). *Kosteneffectiviteit van preventie*. Geraadpleegd van <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270091009.pdf>
- ❖ Vijgen, S., van Heesch, F., & Obradovic, M. (z.d.). *Ziektelaast in de praktijk*. Geraadpleegd van <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2018/05/07/ziektelaast-in-de-praktijk>
- ❖ Wikipedia-bijdragers. (2019, 23 november). *Quality-adjusted life year*. Geraadpleegd op 3 december 2019, van https://nl.wikipedia.org/wiki/Quality-adjusted_life_year

Bijlagen

Globale planning

Datum	Geplande werkzaamheden	Opmerkingen
Week 5	Opstellen basisstructuur	
Week 6	2 ^e PWS bijeenkomst	Dinsdag 05-02-2019
Week 12	3 ^e PWS bijeenkomst	Dinsdag 19-03-2019
Week 15	Uiterlijke inleverdatum eerste deel PWS	Maandag 08-04-2019 → Donderdag 18-04-2019
Week 6 – 15	Schrijven eerste deel PWS: Vooronderzoek	
Week 33 – 36	Schrijven Hoofdstuk 1	
Week 37 – 47	Schrijven Hoofdstuk 2	
Week 48 – 50	Schrijven voorwoord, inleiding, samenvatting en aanbevelingen én werken aan de opmaak en algemene afronding van het PWS	

Logboek

Datum	Tijdsduur	Verrichte werkzaamheden	Opmerkingen
02-02-2019	14:52 – 18:12 3 uur, 20 min.	Structuur opstellen; Brainstormen over te behandelen onderwerpen; Onderzoeksvragen formuleren; Globale planning maken; begin literatuurstudie.	
03-02-2019	15:40 – 17:00 1 uur, 20 min.	Vastleggen bronnen beginnende literatuurstudie; Samenvatten relevante delen bronnen beginnende literatuurstudie.	
17-03-2019	14:00-15.34 & 16:22-17.47 2 uur, 59 min.	Uitwerken basisinformatie per deelvraag, data ophalen uit de jaarverslagen van het RIVM om eigen grafieken/modellen te kunnen maken.	
13-04-2019	11:25-12.10 45 min.	Titelblad invoegen, toelichting geven bij onderzoeksvraag, vastleggen mogelijkheid interview.	Totaal: 8 uur, 24 min.
12-08-2019	13.10-15.32 & 16.31 – 17.26 3 uur, 17 min.	Werken aan deelvraag 1.	Na de eerder verzamelde bronnen op informatie gesorteerd te hebben per deelvraag heb ik de ruwe tekst over het immuunsysteem geschreven. Hierbij heb ik hoofdzakelijk het boek 'Handboek vaccinatie' geraadpleegd.

13-08-2019	12.55-14.35 & 14.57-16.17 3 uur	Werken aan deelvraag 1.	Geschreven over de soorten immuniteit en de werkzame delen in een vaccin. Daarnaast ook een begin gemaakt aan het deel over hulpstoffen.
14-08-2019	13.10-14.19 & 14.30-16.12 2 uur, 51 min.	Werken aan deelvraag 1 .	Ruwe tekst over hulpstoffen afgerond en ongeveer $\frac{3}{4}$ van het deel over reststoffen geschreven.
15-08-2019	13.10-14.25 & 14.38-16.24 3 uur, 1 min.	Werken aan deelvraag 1 en literatuur verzamelen over de vaccinatiegraad en groepsimmuniteit.	Ruwe tekst over de bestandsdelen van een vaccin afgerond. Daarnaast ook begonnen aan het verwerken van de vaccinatiegraad en groepsimmuniteit. Hierover was voldoende literatuur te vinden, waaruit inspiratie is opgedaan voor het originele voorbeeld van het domino-effect om groepsimmuniteit te beschrijven.
16-08-2019	13.01-14.29 & 14.50-16.20 2 uur, 58 min.	Werken aan deelvraag 1 en literatuur verzamelen over formules voor het basis- en netto reproductiegetal.	Voordat ik zou beginnen aan de formule voor de minimale vaccinatiegraad, leek het mij van belang de enige variabele/constante die hierin voorkomt (het basisreproductiegetal) verder uit te diepen.
17-08-2019	13.02-14.10 & 14.22 – 15.50 2 uur, 36 min.	Werken aan deelvraag 1.	Eindelijk begonnen aan de formule $p_c \geq 1 - 1/R_0$, welke ik gelijk ook heb afgerond. Daarnaast heb ik ook nog een stukje ingevoegd over de argumenten van anti-vaxxers.
30-08-2019	13.04-14.17 & 14.50-16.10 2 uur, 33 min.	Werken aan deelvraag 1 en literatuur verzamelen over de beschermingsgraad tegenover de vaccinatiegraad.	Aan de hand van twee voorbeelden heb ik de beschermingsgraad gedefinieerd en een veelgebruikt argument van anti-vaxxers weerlegd. Met de afronding van dit deel is de ruwe tekst van deelvraag 1 afgerond.

31-08-2019	13.40-15.39 & 16.00-17.35 3 uur, 34 min.	Werken aan deelvraag 1 en mailen Michiel van Boven.	Gezien de ruwe tekst van deelvraag 1 (met uitzondering van de inleiding en conclusie) afgerond is, heb ik deze volledig gecontroleerd en deels herschreven tot een net geheel. Daarnaast heb ik ter verduidelijking van enkele onderwerpen afbeeldingen ingevoegd en ten slotte heb ik de tekst structuur gegeven door kopjes in te voegen. Naast werken aan mijn deelvraag heb ik ook een mail geformuleerd en gestuurd aan Michiel van Boven ten behoeve van het interview. Hierin heb ik contact met hem opgenomen met enkele voorstellen van data.
02-09-2019	13.30-15.32 2 uur, 2 min.	Voltooien deelvraag 1 en datum afgesproken met Michiel van Boven.	Om de voorlopige versie van deelvraag 1 te voltooien heb ik te complementerende inleiding en conclusie geschreven. Hij is zoals gepland voor het begin van het schooljaar 2019/2020 afgerond. De datum voor het interview staat nu vrijwel definitief op 27 september om 15.30. Dit was tevens de enige datum dat Michiel van Boven beschikbaar was, maar dit is verder geen probleem.
13-09-2019	13.30 – 16.28 2 uur, 58 min.	Literatuur verzamelen voor deelvraag 2 en opbouw bepalen van deelvraag 2.	Voordat ik kon beginnen aan het schrijven van mijn tweede deelvraag, was het van belang om aanvullende literatuur te verzamelen. Voor elk onderwerp dat ik plan te behandelen is voldoende literatuur te vinden. Aan de hand van deze bronnen heb ik een korte opbouw voor mijn tweede deelvraag samengesteld.

17-09-2019	13.02-14.05 & 18.19 – 20.18 3 uur, 2 min.	Herschrijven 1.1.1 en werken aan deelvraag 2.	In het eerste verplichtte PWS blokuur heb ik 1.1.1 herschreven zodat deze toegankelijker is voor lezers van buitenaf. Tevens ben ik thuis begonnen met het schrijven van mijn 2e deelvraag. De ruwe tekst over probabilistische en deterministische modellen is afgerond.
18-09-2019	15.12 – 18.46 3 uur, 34 min.	Werken aan deelvraag 2	Geschreven over discrete dynamische modellen. De ruwe tekst over de basis van differentievergelijkingen is afgerond.
19-09-2019	14.00 – 17.12 & 17.24 – 17.56 3 uur, 56 min	Werken aan deelvraag 2	Geschreven over het discrete griepmodel. Dit model vertoont overeenkomstige eigenschappen met het SIR model dat ik later zal uitwerken. Om het verloop van een epidemie te verduidelijken heb ik de waarden en formules ingevoerd in Excel, waarna ik een grafiek behorend tot dit discrete griepmodel heb geplote en toegevoegd heb aan de tekst. De ruwe tekst over discrete dynamische modellen is hiermee afgerond.
24-09-2019	15.07 – 18.15 & 19.15 – 20.43 4 uur, 36 min.	Werken aan deelvraag 2	Begonnen aan de ruwe tekst over differentiaalvergelijkingen. Nadat ik de betekenis en de toepassing van differentiaalvergelijkingen heb beschreven heb ik toegelicht hoe homogene en inhomogene lineaire differentiaalvergelijkingen van de eerste orde opgelost dienen te worden.

27-09-2019	9.25 – 11.51 & 12.09 – 13.33 & 15.25 – 16.30 4 uur, 55 min.	Werken aan deelvraag 2, opstellen vragenlijst voor het interview met Michiel van Boven en houden van het interview te Bilthoven.	De ruwe tekst geschreven over niet-lineaire differentiaalvergelijkingen van de eerste orde. Toegelicht hoe deze opgelost kunnen worden door middel van het scheiden van variabelen of substitutie. De ruwe tekst over differentiaalvergelijkingen in het algemeen is hiermee afgerond. Vervolgens heb ik een vragenlijst opgesteld voor het interview dat ik later deze middag zou houden met Michiel van Boven. Na afronding van deze vragenlijst ben ik naar Bilthoven gereisd waar ik gedurende een uur Michiel van Boven heb kunnen interviewen.
01-10-2019	8.15 – 11.19 & 14.32 – 15.42 & 16.20 – 18.40 6 uur, 34 min.	Werken aan deelvraag 2, literatuur verzamelen over het SIR model en herschrijven 1.1.2.	Voordat ik aan de tekst over het SIR model kon beginnen heb ik literatuur verzameld over dit model. In het 2 ^e PWS uur heb ik vervolgens 1.1.2 herschreven zodat deze toegankelijker is voor lezers van buitenaf. Eenmaal thuis heb ik geschreven wat het SIR model in essentie inhoudt. Vervolgens ben ik begonnen aan het uitwerken van het SIR model zonder vitale dynamiek door de bijbehorende differentiaalvergelijkingen op te stellen en toe te lichten. Als laatste heb ik de berekening van het netto reproductiegetal uit het basisreproductiegetal herhaald.
02-10-2019	17.13 – 19.18 2 uur, 15 min.	Werken aan deelvraag 2	Omdat het basisreproductiegetal een essentiële waarde is in het verloop van een epidemie en alle transmissiemodellen heb ik besloten verder uit te werken hoe deze waarde bepaald kan worden en waarom dit enkel na afloop van een epidemie kan. Hiervoor heb ik een formule afgeleid die het basisreproductiegetal beschrijft.

04-10-2019	13.15 – 16.37 3 uur, 22 min.	Werken aan deelvraag 2	Om te benadrukken dat een epidemie tot een einde komt door een te laag netto reproductiegetal i.p.v. een letterlijk tekort aan individuen heb ik een formule afgeleid die de fractie vatbare individuen na afloop van een epidemie beschrijft, waarmee bewezen wordt dat er na afloop van een epidemie altijd vatbare individuen overblijven.
12-10-2019	10.17 – 15.20 & 15.45 – 17.11 & 17.33 – 18.18 7 uur, 14 min.	Werken aan deelvraag 2 en leren werken met het programma Coach.	Om het verloop van een epidemie te verduidelijken heb ik besloten een model van een mazelenepidemie te maken. Hiervoor heb ik eerst de waardes van de parameters behorend tot de mazelen opgezocht, waarna ik heb leren werken met het programma Coach. Het was een complex proces om tot inzicht te komen wat betreft het werken met dit programma, maar uiteindelijk is een simpel grafisch model en een diagram tot stand gekomen van het SIR model zonder vitale dynamiek van een mazelenepidemie.
13-10-2019	12.43 – 16.31 & 16.38 – 18.12 5 uur, 22 min.	Werken aan deelvraag 2	Allereerst heb ik het diagram van de mazelenepidemie geanalyseerd en de toepasbaarheid op de werkelijkheid beschreven, gevolgd door een algemene analyse van het punt van uitbreken van een epidemie aan de hand van een variabel basisreproductiegetal. Vervolgens heb ik een SIR model opgesteld waarin rekening wordt gehouden met vaccinatie en heb ik tevens gekeken of de formule voor de minimale vaccinatiegraad correct is. Tot slot heb ik een diagram opgesteld die het verband tussen het basisreproductiegetal en de benodigde vaccinatiegraad weergeeft.

15-10-2019	14.25 – 15.40 & 16.34 – 18.03 2 uur, 44 min.	Werken aan deelvraag 2, bijwerken logboek en herschrijven 2.1 t/m 2.2.2.2	In het derde PWS uur heb ik deelvraag 2.1 t/m 2.2.2.2 herschreven en heb ik het logboek bijgewerkt. Vervolgens heb ik thuis een begin gemaakt aan het SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte.
16-10-2019	16.33 – 18.03 1 uur, 30 min.	Werken aan deelvraag 2	Gezien het basisreproductiegetal een vooraanstaand getal is in de epidemiologie heb ik een formule opgesteld voor R_0 die rekening houdt met vitale dynamiek. Daarnaast heb ik de ziektevrige evenwichtstoestand opgesteld en ben ik begonnen aan de afleiding van de endemische evenwichtstoestand.
18-10-2019	14.54 – 16.21 1 uur, 27 min.	Werken aan deelvraag 2	De afleiding van de endemische evenwichtstoestand die ik op 16 oktober gestart was heb ik voltooid, waardoor de twee evenwichtstoestanden van dit model bepaald zijn.
9-11-2019	9.59 – 11.59 & 12.45 – 14.28 3 uur, 43 min.	Werken aan deelvraag 2 en herstellen bronnen	Ongelukkigerwijs zijn gedurende de SE week mijn bronnen verloren gegaan, waardoor ik via een analyse van mijn geschiedenis heb getracht de meerderheid te herstellen. Hier ben ik goed in gelukt. Slechts enkele bronnen zijn verloren gegaan. Vervolgens heb ik de endemische evenwichtstoestand van het SIR model met vitale dynamiek en constante bevolkingsgrootte verwerkt in een diagram, waarna ik deze geanalyseerd heb.

10-11-2019	11.27 – 13.45 & 14.24 – 17.40 5 uur, 44 min.	Werken aan deelvraag 2	Om het SIR nog breder toepasbaar te maken heb ik besloten een variant met virulentie op te stellen. Na de complementerende differentiaalvergelijkingen verkregen te hebben, heb ik wederom het nieuwe basisreproductiegetal behorend tot dit model opgesteld om af te sluiten met de twee evenwichtstoestanden. Om de endemische evenwichtstoestand te controleren heb ik een grafisch model en een diagram opgesteld van deze variant op het SIR model, waarna ik het getoonde evenwicht geanalyseerd heb. Vervolgens heb ik bij het SIR model zonder vitale dynamiek ook een beschrijving van de evenwichtstoestanden toegevoegd om de varianten tot een samenhangend geheel te maken.
11-11-2019	11.17 – 12.37 & 13.16 – 15.44 & 16.00 – 17.37 5 uur, 25 min.	Werken aan deelvraag 2	Gezien het SIR model slechts beperkt toepasbaar is op de grote verscheidenheid aan infectieziekten heb ik besloten enkele uitbreidingen op het SIR model toe te lichten. Ik heb de korte beschrijving van het SIRS model en het SEIR model voltooid.
12-11-2019	16.22 – 16.42 20 min.	Werken aan deelvraag 2	Omdat ik in de evenwichtstoestand van het SIR model zonder vitale dynamiek een fout in de analyse heb weten te achterhalen heb ik de analyse aangepast om deze correct toepasbaar te maken.

13-11-2019	16.52 – 17.47 55 min.	Werken aan deelvraag 2	Als onderdeel van de uitbreidingen op het SIR model ben ik begonnen aan de omschrijving van het SIR model met dragerstadium. Hierbij heb ik de basis van dit model beschreven en volgende keer wil ik nog enige verdieping toevoegen.
15-11-2019	13.10 – 15.36 2 uur, 26 min.	Werken aan deelvraag 2	Omdat ik in de beredenering van het basisreproductiegetal en het grafische model van het SEIR model enkele fouten heb weten te achterhalen heb ik de tekst (en afbeeldingen) behorend tot dit model herschreven. Tevens heb ik de beschrijving van het SIR/C model afgerond en een complementarend grafisch model ontworpen.
17-11-2019	12.14 – 14.03 14.25 – 17.58 5 uur, 16 min.	Werken aan deelvraag 2	Als onderdeel van de uitbreidingen op het SIR model heb ik een beschrijving van het MSEIR model ingevoegd en ben ik begonnen aan de uitwerking van het SIS model.
19-11-2019	14.25 – 15.39 & 17.04 – 18.44 2 uur, 54 min.	Werken aan deelvraag 2	Het SIS model is voltooid, maar er bleef een vraag bestaan betreffende de opgestelde directe formule van het SIS model. Hier zal ik later naar terugkijken om de fout te achterhalen. Vervolgens heb ik mijn verwerking van vaccinatie in het SIR model zonder vitale dynamiek vervolgd vanuit het oogpunt van de resulterende gevolgen op de infectieleeftijd.
20-11-2019	16.37 – 18.36 1 uur, 59 min.	Werken aan deelvraag 2	Het onderdeel over vaccins en de infectieleeftijd is hierbij afgerond, waarna ik tevens een de toelichting over overige uitbreidingen op het SIR model op heb kunnen stellen.

29-11-2019	14.50 – 16.28 1 uur, 38 min.	Werken aan deelvraag 2	Gezien de ruwe tekst betreffende de tweede deelvraag hierbij afgerond is heb ik de inleiding van dit hoofdstuk kunnen uitbreiden zodat deze aansluit op de behandelde onderwerpen. Daarnaast heb ik de directe formule van het SIS model die op 19-11-2019 opgesteld was kunnen verbeteren, zodat deze nu in de juiste vorm ingevoegd is.
30-11-2019	15.17 – 15.49 & 16.31 – 18.49 2 uur, 50 min.	Voltooien deelvraag 2 en schrijven algemene inleiding van het PWS	Om de tekst van deelvraag 2 te voltooien heb ik een conclusie geschreven van dit hoofdstuk, complementierend aan de behandelde onderwerpen. Tevens heb ik de algemene inleiding van het PWS geschreven, die een kernachtig beeld geeft van het toepassingsveld van mijn onderzoek.
01-12-2019	16.13 – 18.19 19.10 – 19.44 2 uur, 40 min.	Schrijven algemene samenvatting PWS en aanbevelingen voor een vervolgonderzoek	Gezien mijn onderzoek niet toewerkt naar een treffende conclusie heb ik gekozen om mijn PWS af te sluiten met een samenvatting van het geheel. Op de gestelde 'hoe' van mijn onderzoeksvraag worden hierin de belangrijkste punten aangehaald. Daarnaast heb ik de aanbevelingen geschreven voor een vervolgonderzoek die gebaseerd kan worden op mijn PWS. Dit is de derde deelvraag die ongelukkigerwijs door tijdsgebrek niet meer opgenomen kon worden in het door mij uitgevoerde onderzoek.
03-12-2019	15.50 – 18.51 3 uur, 1 min.	Schrijven voorwoord en opstellen bibliografie	Om mijn PWS in te leiden heb ik een voorwoord geschreven die zowel het onderwerp introduceert, mijn motivatie toont en als dankwoord fungeert. Tevens heb ik de bibliografie opgesteld waarin de geraadpleegde bronnen volgens de APA stijl zijn opgenomen.
04-12-2019	17.03 – 19.24 2 uur, 21 min.	Herlezen van mijn PWS en werken aan de opmaak van de titelpagina en informatiepagina	Om te controleren dat de tekst van mijn PWS geen spelfouten en inhoudelijke fouten meer bevat heb ik besloten het geheel door te lezen.

05-12-2019	19.00 – 22.12 3 uur, 12 min.	Herlezen van mijn PWS	
06-12-2019	14.47 – 16.23 & 20.06 – 22.53 4 uur, 23 min.	Herlezen van mijn PWS	
07-12-2019	9.39 – 12.09 13.30 – 17.30 6 uur, 30 min.	Herlezen van mijn PWS, werken aan de opmaak en werken aan de poster voor de presentatiemiddag	Na de afronding van de controle en opmaak van de geschreven tekst heb ik één van mijn posters ontworpen waarin de grafische modellen die behandeld zijn in mijn PWS naar voren komen.
08-12-2019	15.02 – 21.34 6 uur, 32 min.	Laatste controle uitvoeren en de tweede poster ontwerpen en produceren voor de presentatiemiddag	Nadat ik de laatste controle had uitgevoerd betreffende de opmaak en de tekst heb ik mijn tweede poster ontworpen waarin de belangrijkste elementen van mijn PWS opgenomen zijn, zonder de betrokkenen van mijn doelgroep af te schrikken door de complexiteit van de behandelde domeinen.

Totale geïnvesteerde tijd: 149 uur en 34 minuten.