

Düsseldorf, 26. Januar 2007

Mathematische Modelle in der Infektionsepidemiologie

Hans-Peter Duerr

Institut für Medizinische Biometrie
Klinikum der Universität Tübingen



Eberhard-Karls-Universität
UKT
Universitätsklinikum Tübingen

EBERHARD KARLS

UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Programm

Theoretische Grundlagen und Beispiele

- I Wozu mathematische Modelle?
- II Führerschein zum Modellieren
- III Fahrstunden im SIR-Modell

Mathematische Modelle in der Praxis

Interventionsplanung bei
Influenza und SARS

- Impfung, antivirale Medikamente
- Isolation, contact tracing

Vormittag

Nachmittag

Teil I: Wozu Modelle? - Beispiele

Number of simulated cases

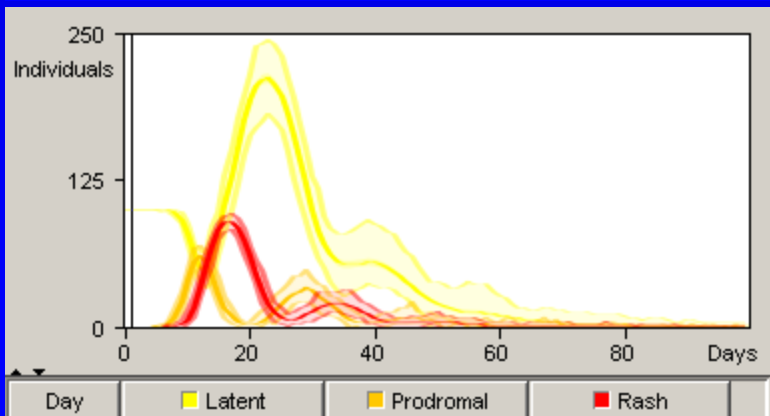
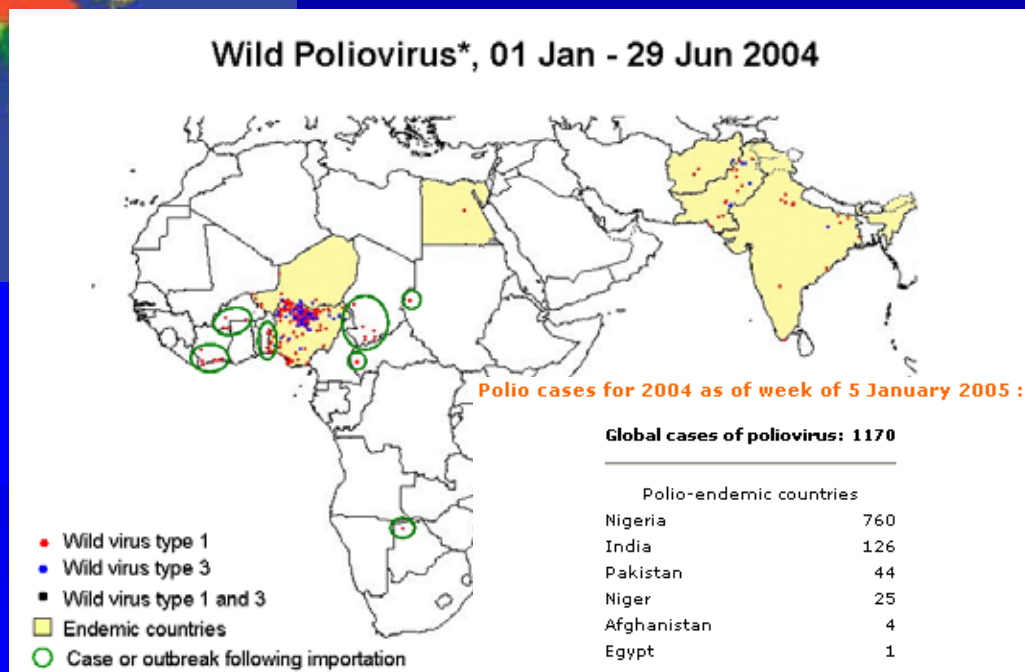


SARS:

Wie schnell breitet sich SARS aus?

Welche Gegenmaßnahmen?

Polio: Wann können wir sicher sein, dass Polio ausgerottet ist? Wann aufhören zu impfen?



Pocken: Wie würde sich ein Terroranschlag mit Pocken heutzutage auswirken? Wie immun sind wir noch?

Wozu Modelle? - Kategorien

○ Verständnis

- ... der Übertragungsmuster und -wege
- ... der zeitlichen Dynamik von Ausbrüchen

○ Schätzung

- ... von biologisch relevanten Parametern

○ Vorhersage

- ... des Verlaufs von Ausbrüchen
- ... der Erfolgsaussichten von Interventionen

○ Planung

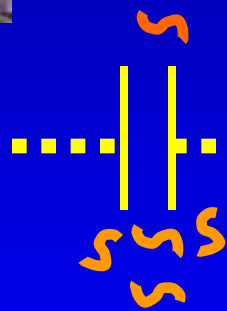
- ... von Interventions- / Präventionsstrategien

Ein Beispiel aus Afrika: Onchozerkose

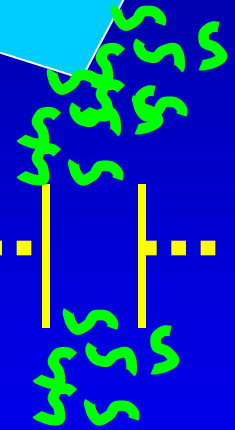


Mensch

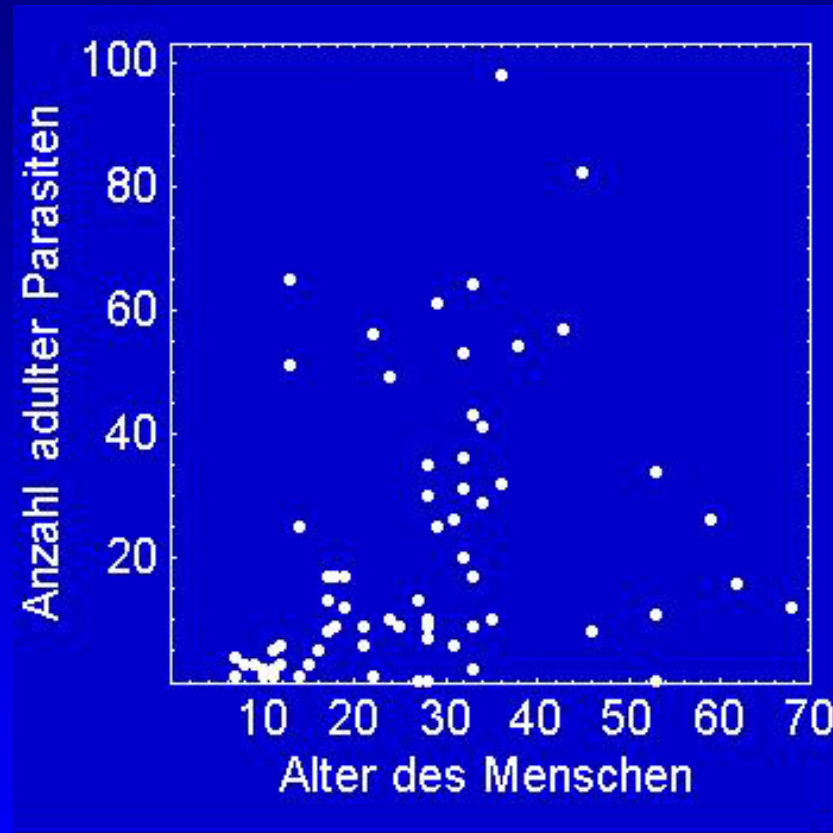
" wieviele Parasiten infizieren einen Menschen pro Jahr ?"



Mücke



Die Daten hierzu sind:



Die Frage lautet:

"wieviele Parasiten infizieren einen Menschen pro Jahr ?"

Wozu Modelle? - Verständnis

○ Verständnis

- ... der Übertragungsmuster und -wege
- ... der zeitlichen Dynamik von Ausbrüchen

○ Schätzung

- ... von biologisch relevanten Parametern

○ Vorhersage

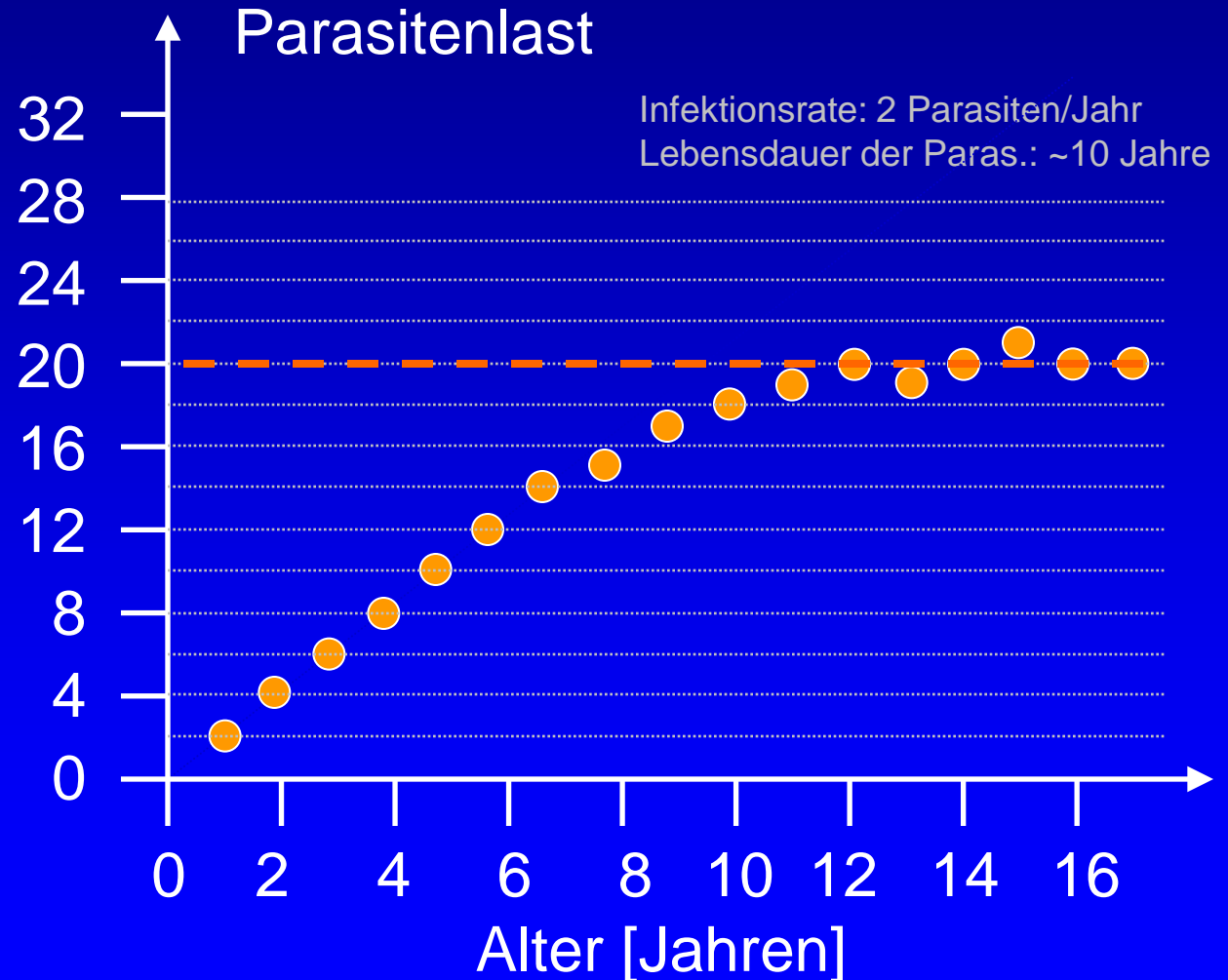
- ... des Verlaufs von Ausbrüchen
- ... der Erfolgsaussichten von Interventionen

○ Planung

- ... von Interventions- / Präventionsstrategien

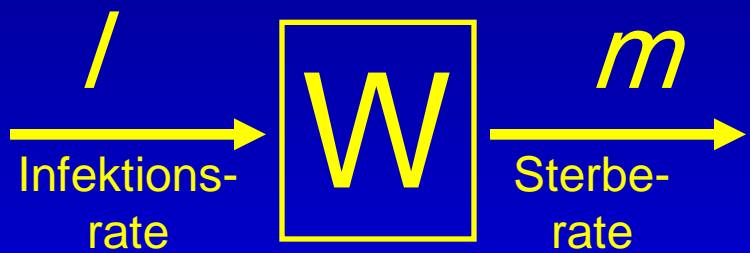
Verständnis durch Modellierung (1)

" Parasiten befallen den Wirt und sterben nach einer gewissen Zeit ab "



Verständnis durch Modellierung (2)

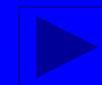
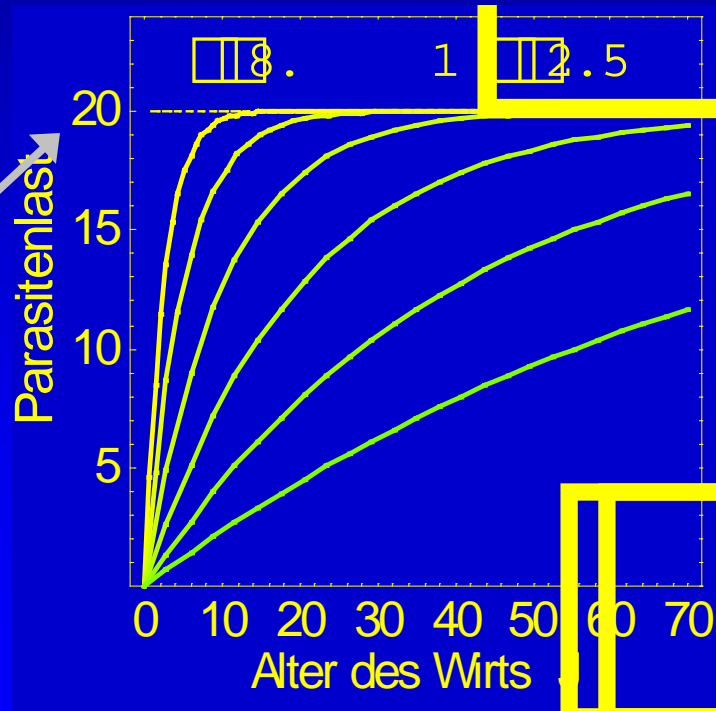
"Parasiten befallen den Wirt und sterben nach einer gewissen Zeit ab"



Differentialgleichung: $\frac{dW}{da} = I - mW$

Gleichgewicht: $W^* = \frac{I}{m}$

Lösung: $W(a) = \frac{I}{m}(1 - e^{-ma})$



Wozu Modelle? - Schätzung

○ Verständnis

- ... der Übertragungsmuster und -wege
- ... der zeitlichen Dynamik von Ausbrüchen

○ Schätzung

- ... von biologisch relevanten Parametern

○ Vorhersage

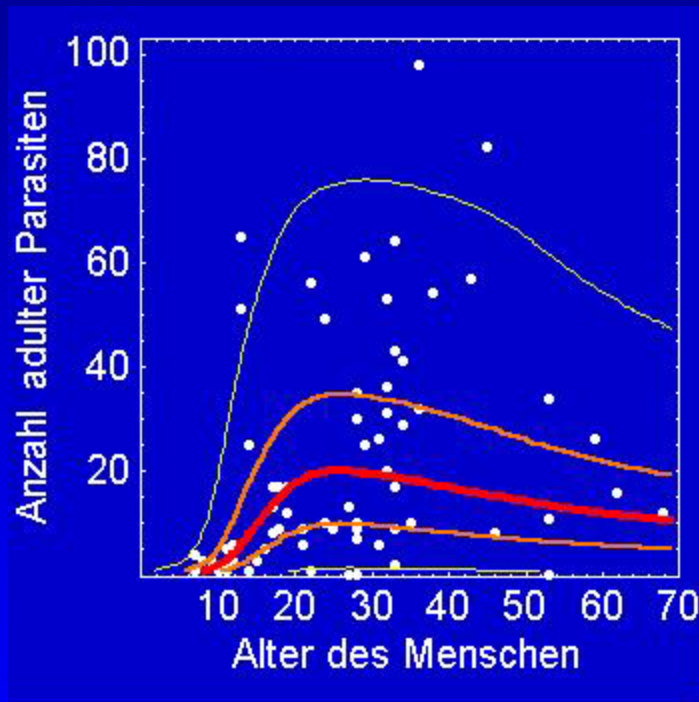
- ... des Verlaufs von Ausbrüchen
- ... der Erfolgsaussichten von Interventionen

○ Planung

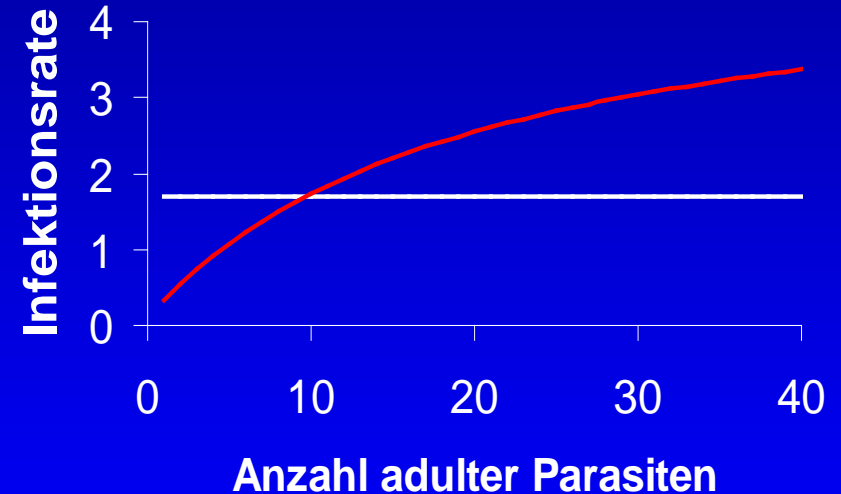
- ... von Interventions- / Präventionsstrategien

Schätzung anhand von Modellen

Daten



Modell



*Mathematische Modelle erzielen Erkenntnisgewinn,
wo direkte Experimente nicht möglich sind*

Wozu Modelle? - Vorhersage

○ Verständnis

- ... der Übertragungsmuster und -wege
- ... der zeitlichen Dynamik von Ausbrüchen

○ Schätzung

- ... von biologisch relevanten Parametern

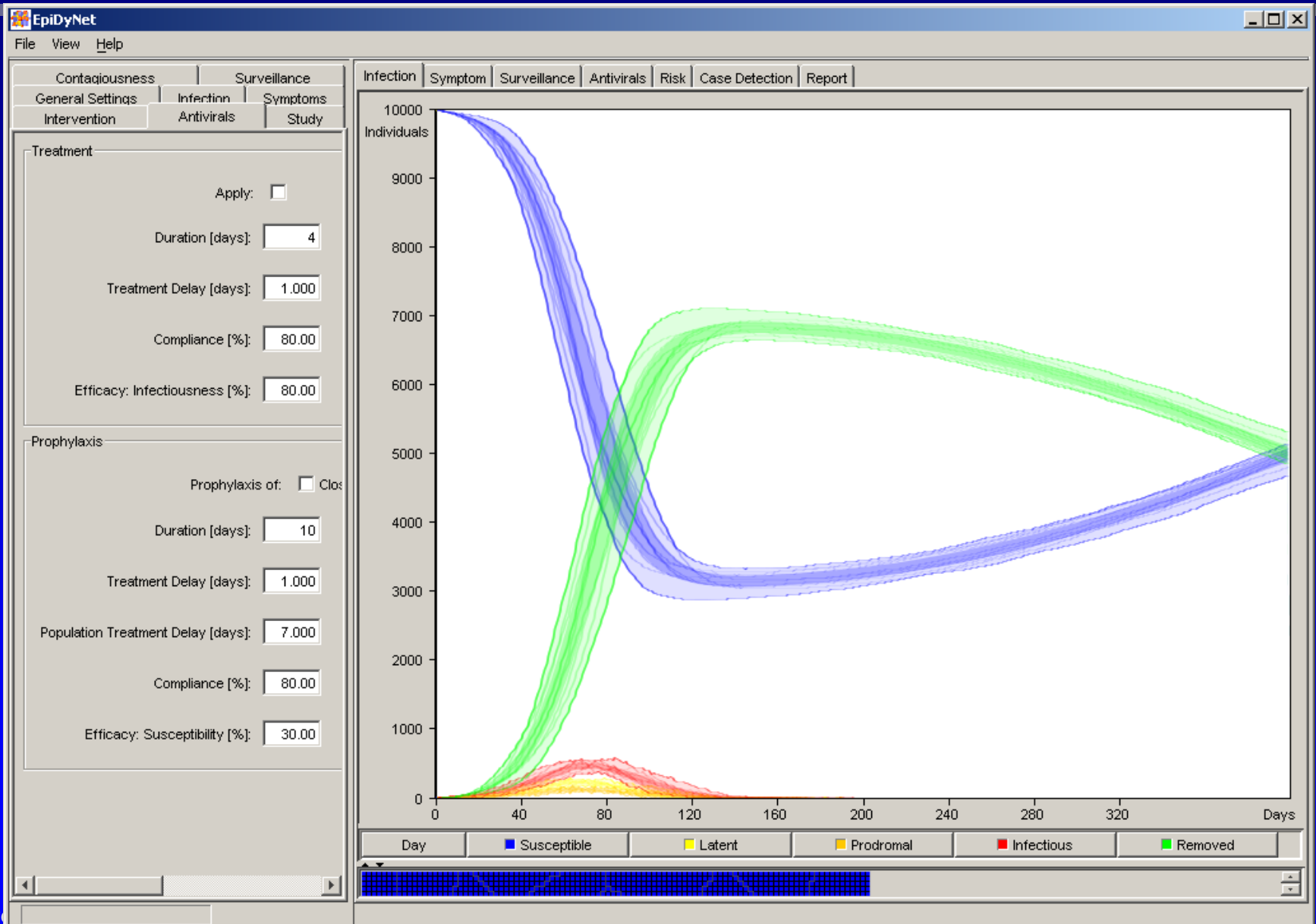
○ Vorhersage

- ... des Verlaufs von Ausbrüchen
- ... der Erfolgsaussichten von Interventionen

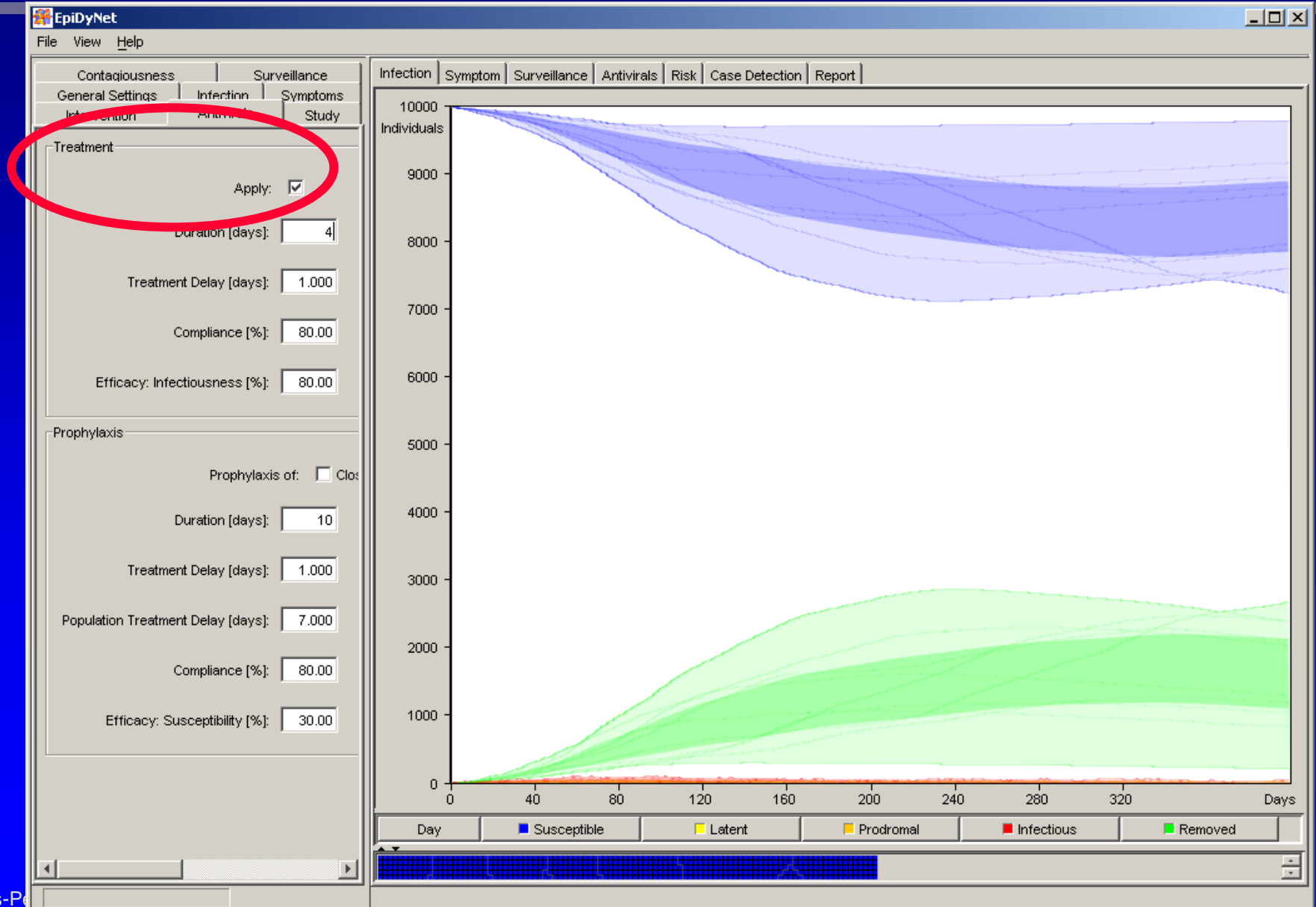
○ Planung

- ... von Interventions- / Präventionsstrategien

Modelle zur Vorhersage



Modelle zur Planung



Zusammenfassung Teil I

Mathematische Modelle sind

nützliche Werkzeuge, mit denen wir unser Verständnis von biologischen (allgemein: dynamischen) Prozessen verifizieren können.

Wenn geeignet entworfen und an Daten validiert, können mit mathematischen Modellen

- Parameter geschätzt werden, die über Experimente nicht zugänglich sind
- universell Verläufe von Prozessen vorausgesagt werden (Bakterienwachstum, Epidemieverlauf, Wetter, Börse ...)
- Interventionsmaßnahmen geplant werden (Impfkampagnen, Quarantäne,...)

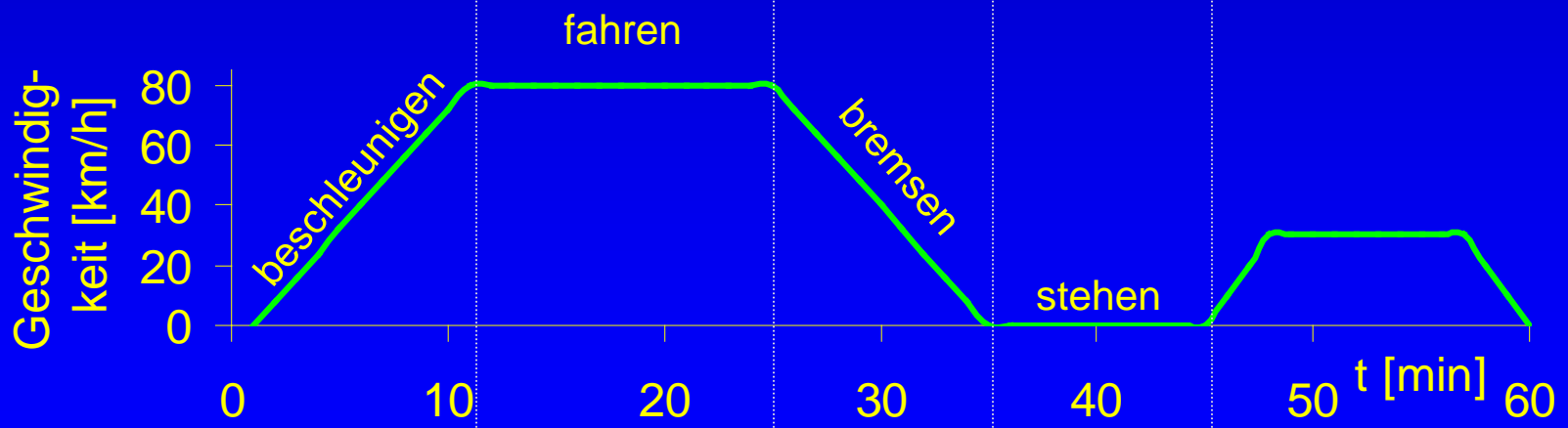
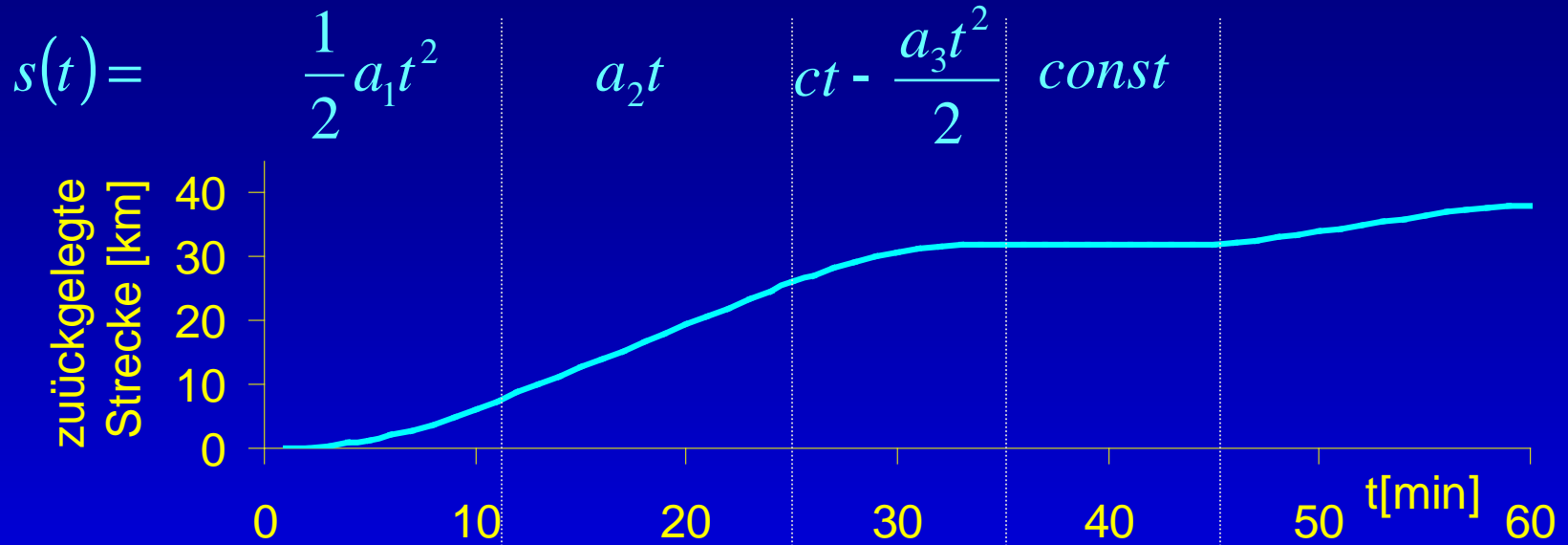
Mathematischen Modelle können nichts beweisen

- sie übersetzen lediglich unseren *input* (Annahmen, Daten) in einen *output*, der aus dem Modell-Design und der Kalibrierung resultiert.

Teil II: Führerschein zur Modellierung



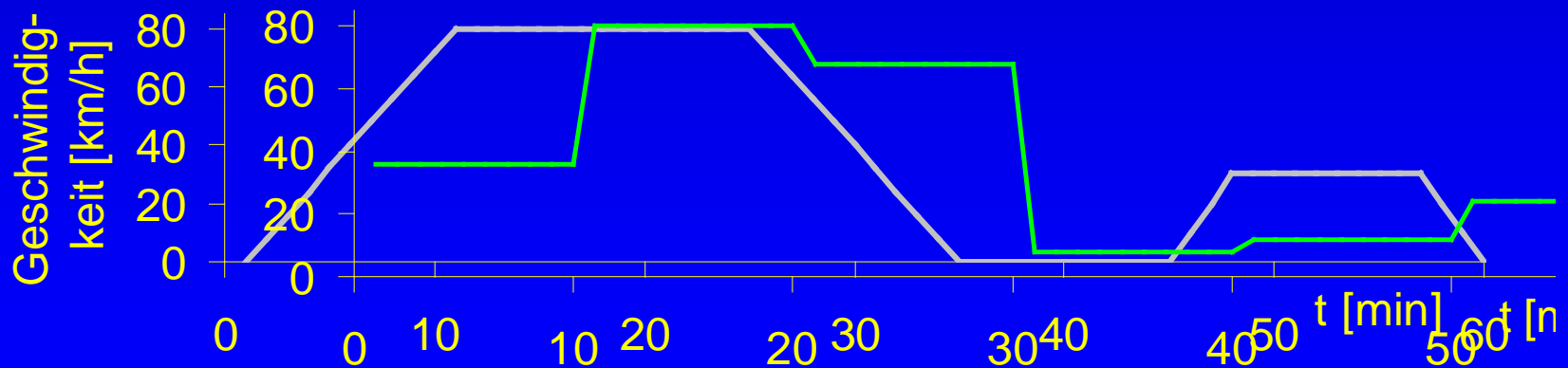
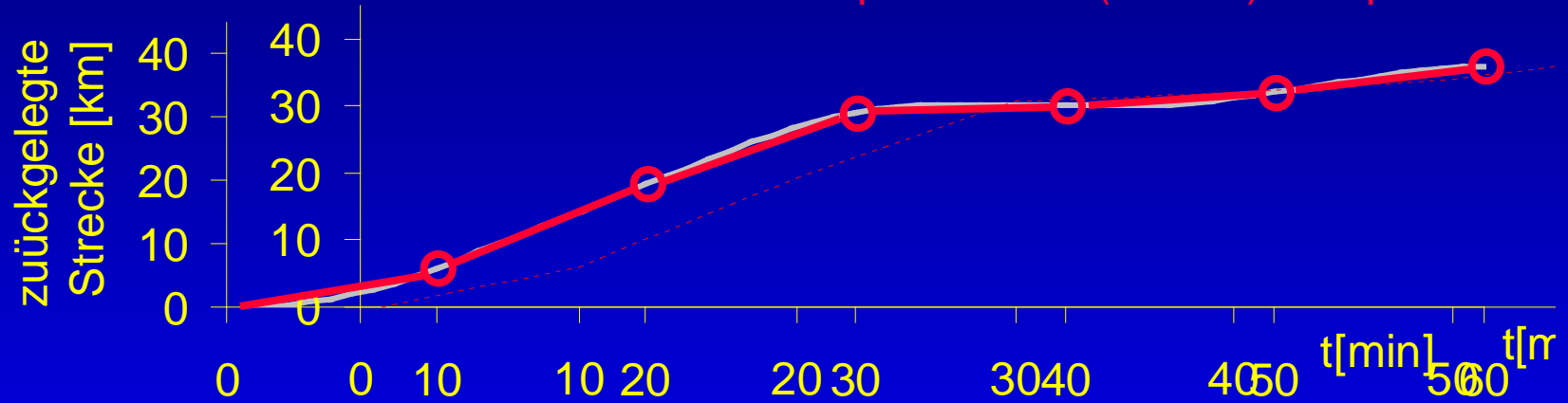
Autofahrt: wahre Situation



$v = s' = \frac{ds}{dt} = \begin{matrix} a_1 t & a_2 = const & c - a_3 t & 0 \end{matrix}$

Autofahrt: Beobachtung (Messung)

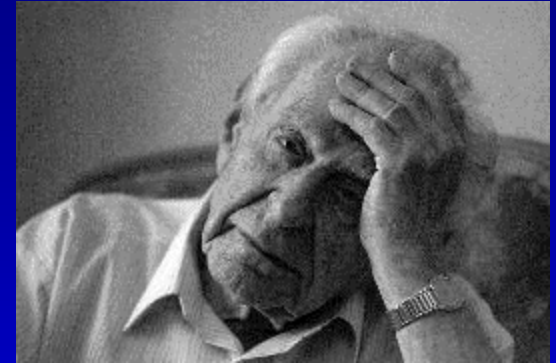
Gemessene Daten: Messzeitpunkte und (lineare) Interpolation



Mathematisches Modell
(mit jeweils konstanten Geschwindigkeitsphasen)

Zusammenfassung Teil II

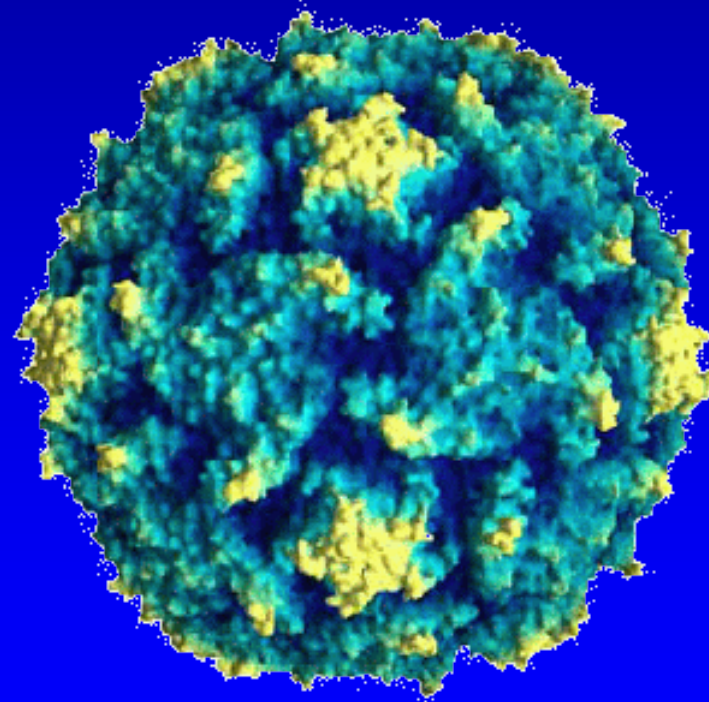
- Mathematische Modelle sind "nur" eine *Übersetzung* unserer Annahmen in ein berechenbares Konstrukt.
- Sind unsere Annahmen unvollständig, kann das Modell die Realität nur unvollständig wiedergeben.
- Es ist jedoch möglich, dass ein Modell *trotz* falscher Annahmen die Realität (beobachtete Daten) vernünftig wiedergibt.
- Auch wenn beobachtete Daten ein Modell validieren, ist dies *kein Beweis* dafür, dass die zugrundeliegenden Annahmen richtig sind.
- Mathematische sind jedoch hervorragende Werkzeuge zur *Falsifizierung*



Karl Popper

Teil III

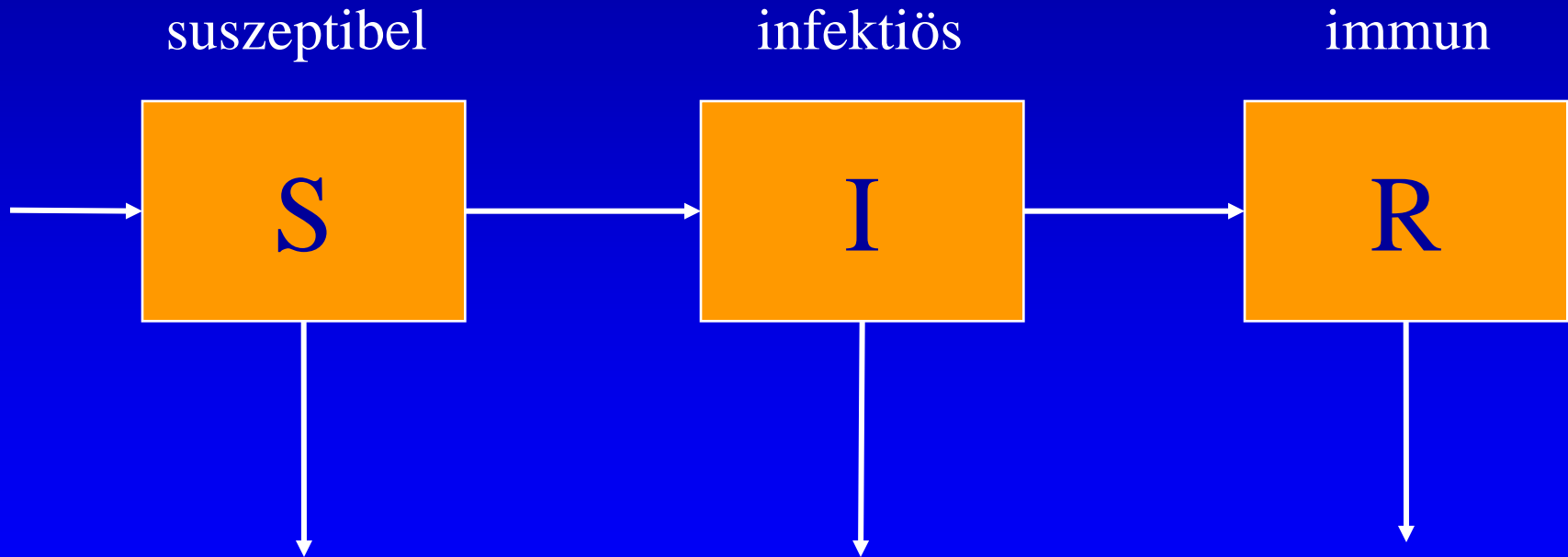
SIR-Modell



Polio virus type 1

Erweiterungen:
SIRS
SEIR
SEIRS

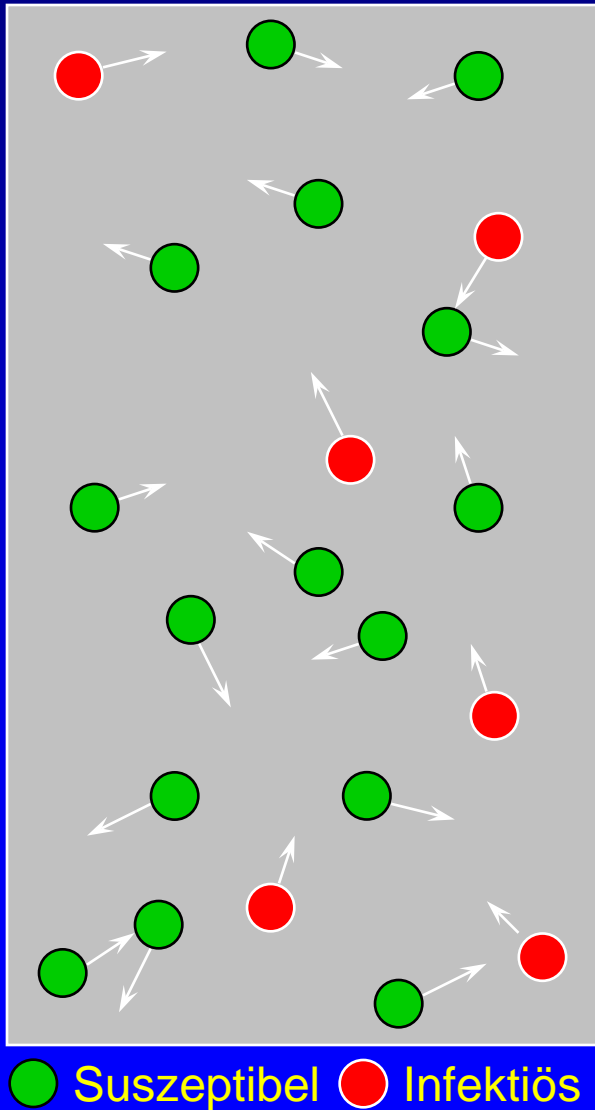
SIR Modell



Benötigte Informationen

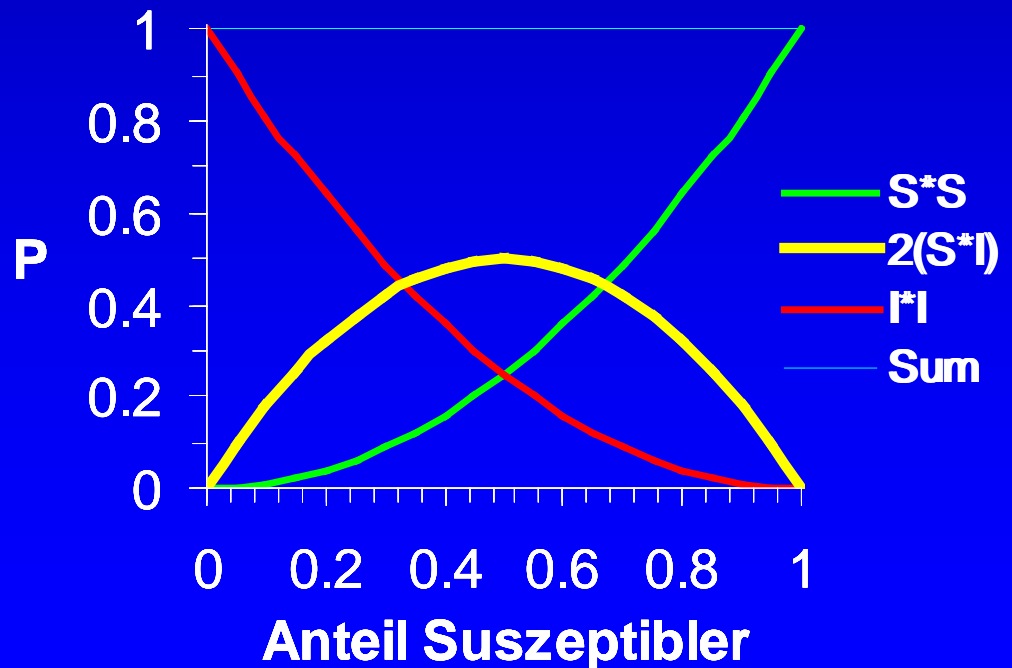
- Altersstruktur, Geburten- und Sterberaten
- Dauer der latenten und infektiösen Periode
- Anteil inapparenter Infektionen
- Kontaktraten und Kontaktstrukturen
- Übertragungswahrscheinlichkeiten

Massenwirkungsgesetz



Die Begegnungshäufigkeit zwischen Suszeptiblen und Infektiösen hängt ab von:

- der Kontaktrate b ("Temperatur")
- dem "Konzentrationsverhältnis" von Suszeptiblen : Infektiösen



SIR-Modell



$$dS(t) / dt = m - bc I(t) S(t) - mS(t)$$

$$dI(t) / dt = bc I(t) S(t) - gI(t) - mI(t)$$

$$dR(t) / dt = gI(t) - mR(t)$$

S suszeptibler Anteil

I infektiöser Anteil

R immuner Anteil

m pro-Kopf-Geburtenrate = Sterberate

b Kontaktrate

g Infektionsverlustrate

c Infektionswahrscheinlichkeit pro Kontakt

Numerische Lösung des dynamischen Modells

- **Initialisierung**

- wähle Parameterwerte für b , c , g und m
- wähle Startwerte für $S(0)$ und $I(0)$

- **Iterationen**

- berechne, wie sich $S(t)$ und $I(t)$ im Laufe eines kurzen Zeitintervalls (z.B. 1 Tag) verändern
- Verändere die Werte von $S(t)$ und $I(t)$ entsprechend den berechneten Veränderungen

R_0 : Basisreproduktionszahl

- Mittlere Anzahl von Sekundärinfektionen, die ein Infizierter in einer völlig suszeptiblen Population erzeugen würde

Definition: $R_0 = bc D$

- $R_0 > 1$: die Infektion kann persistieren;
ein endemischer Zustand ist möglich
- $R_0 < 1$: die Infektion stirbt aus

$D = 1 / (g+m)$ mittlere Dauer der Infektiosität

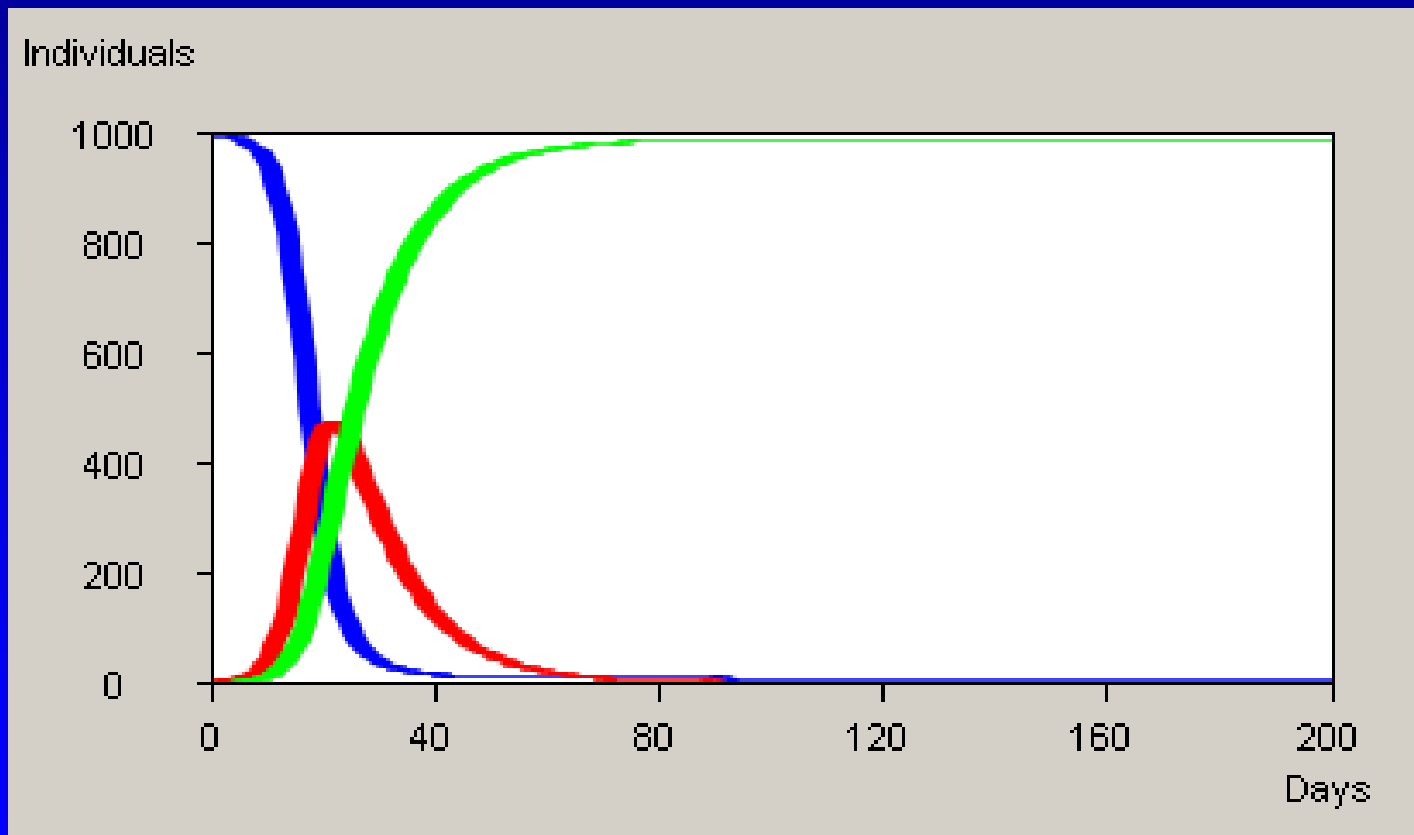
bc Anzahl von (ausreichend engen) Kontakten pro Zeiteinheit

Epidemie

SIR Modell; ohne Geburten und Todesfälle

$bc = 0,5/\text{Tag}$, $g = 0,1/\text{Tag}$, $m = 0/\text{Tag}$ β $R_0 = 5$

settings

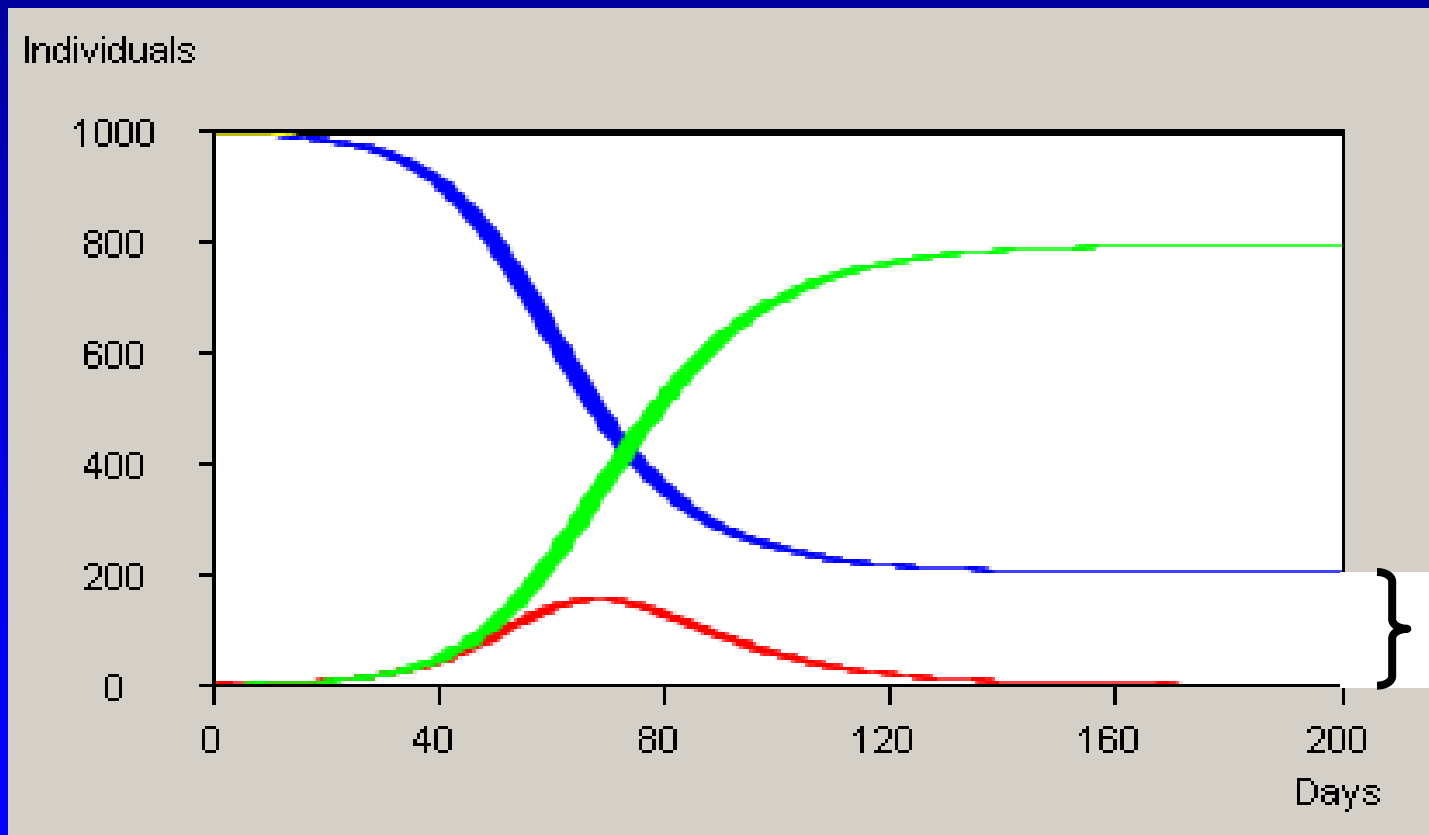


Epidemie

SIR Modell; ohne Geburten und Todesfälle

$bc = 0,2/\text{Tag}$, $g = 0,1/\text{Tag}$, $m = 0/\text{Tag}$ $\triangleright R_0 = 2$

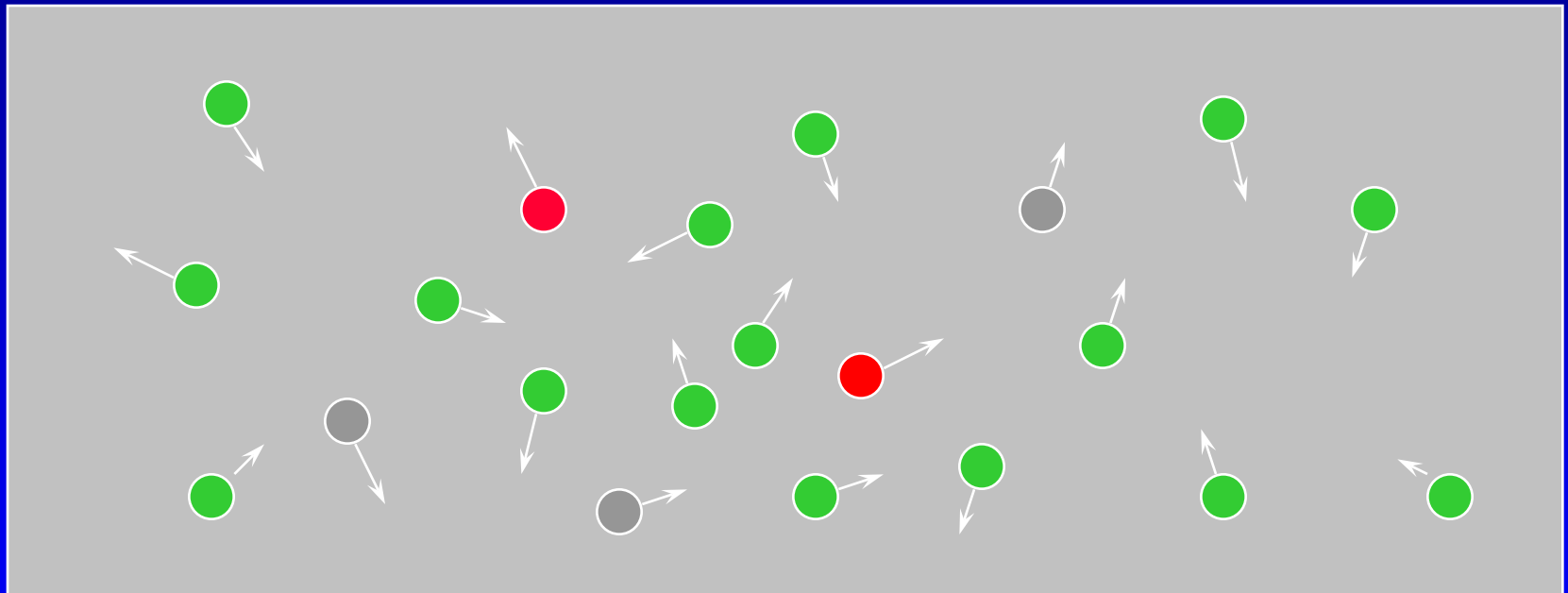
settings



S_{\neq}

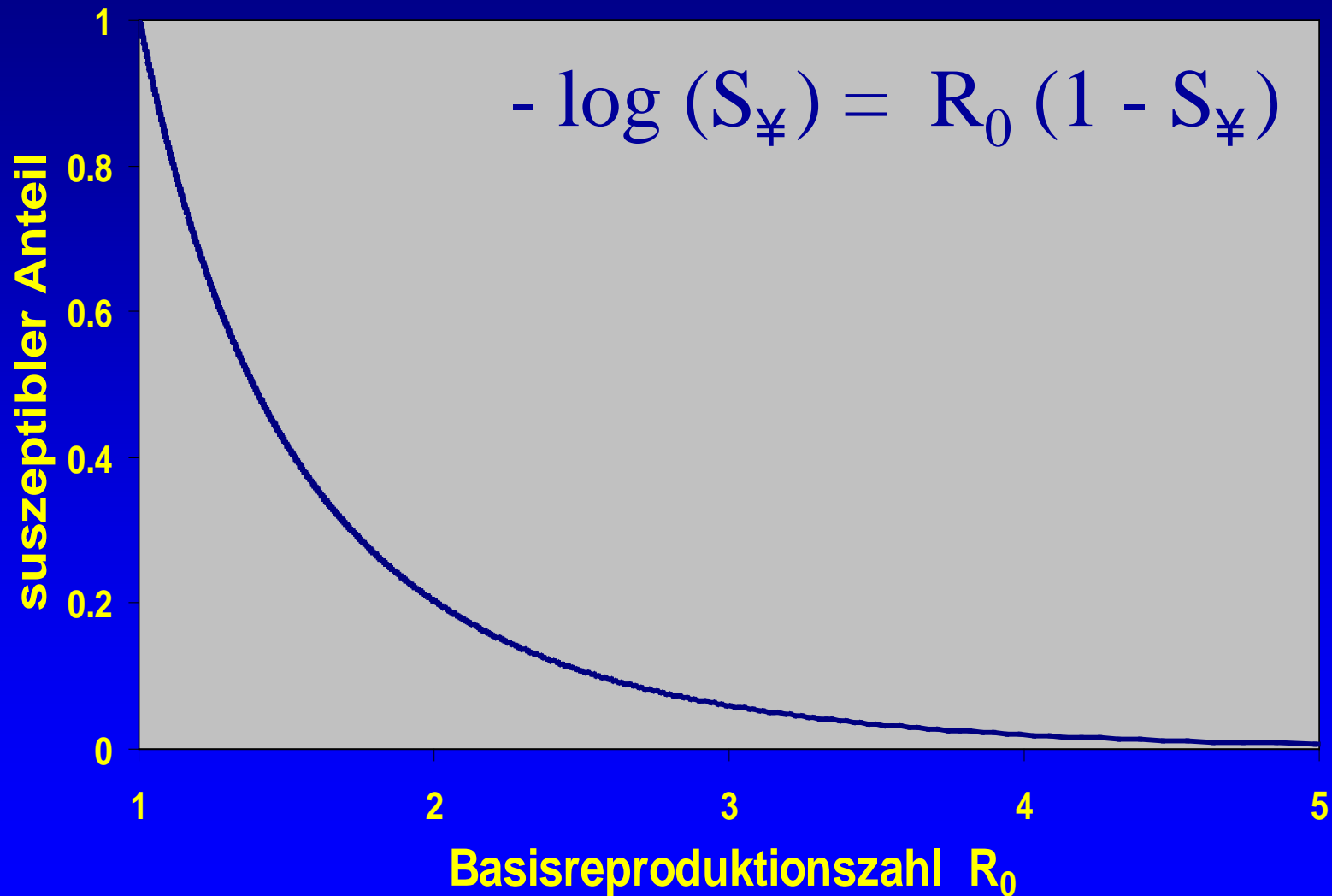
Am Ende einer Epidemie...

...bleiben immer Suszeptible übrig



- **S** uszeptibel
- **I** nfectiös
- **R** esistent

Suszeptibler Anteil S_{\neq} am Ende der Epidemie



Anteil Immuner $R(0)$ zu Beginn der Epidemie

- klar: je mehr Immune, desto schwächer fällt die Epidemie aus
- ABER: desto länger dauert sie auch (Suszeptible werden nicht so schnell verbraucht, da die Begegnung S-I seltener wird)

Anteil Infizierter $I(0)$ zu Beginn der Epidemie

- klar: je mehr Infizierte, desto schneller entwickelt sich die Epidemie (der Effekt ist jedoch relativ schwach)

- R_0
- je höher R_0 , desto "fulminanter" verläuft die Epidemie (damit aber auch schneller zu Ende)
 - je höher R_0 , desto weniger Suszeptible bleiben übrig

$$R_0 = bcD = \frac{bc}{g+m}$$

g Infektionsverlustrate

- je schneller Immunität erreicht wird, desto kürzer verläuft die Epidemie.

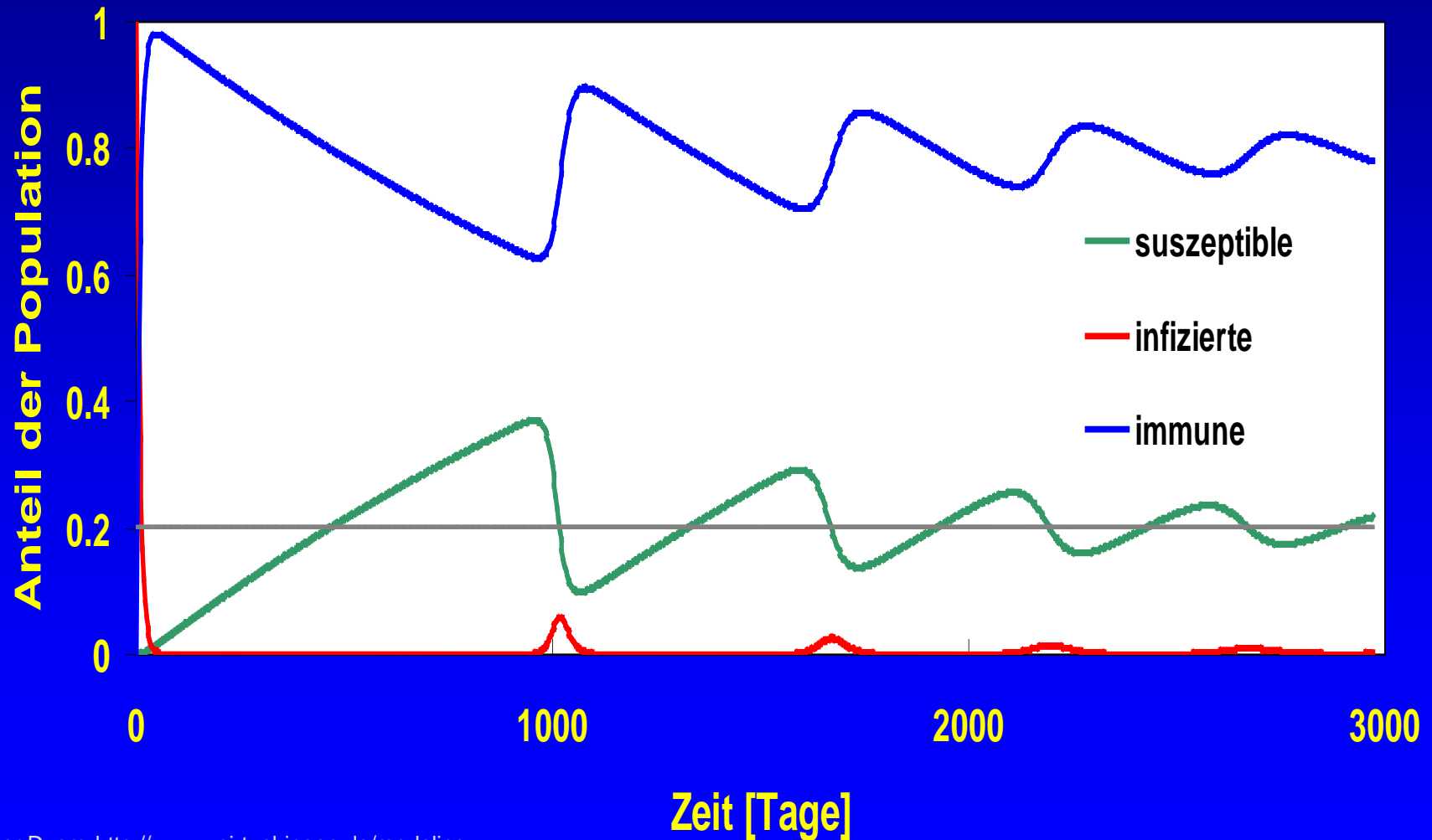
Mortalitäts- und Geburtenrate

- durch den demographischen Prozess werden neue Suszeptible nachgeschoben
- ABER: wohin führt das? (Bsp.: nur Demographie $I(0)=50\%$, $E(0)=0$)
Und: Wie verändert sich der Anteil Suszeptibler nach den Epidemien?

Endemische Situation

SIR Modell mit Demographie

$bc = 0,5/\text{Tag}$, $g = 0,1/\text{Tag}$, $m = 0,0005/\text{Tag}$ \wedge $R_0 = 5$



Abstand zwischen Ausbrüchen

- Das (deterministische) SIR Modell zeigt regelmäßige Schwankungen in der Inzidenz
- Die Dauer T zwischen zwei Ausbrüchen lässt sich berechnen aus

$$T \gg 2\rho \sqrt{\frac{LD}{R_0 - 1}}$$

Beispiel: Masern

$$R_0 = 12$$

$$D = 1/52 \text{ Jahr}$$

$$L = 52 \text{ Jahre}$$

$$T = 1,81$$

ρ	3,14159...
$L = 1/m$	Lebenserwartung
$D = 1/(g+m)$	Dauer der inf. Periode
$R_0 = cb/(g+m)$	Basisreproduktionszahl

Gleichgewichtszustand

konstante Anteile



$$0 = m(1-p) - bc I(t) S(t) - mS(t)$$

$$0 = bc I(t) S(t) - gI(t) - mI(t)$$

$$0 = mp + gI(t) - mR(t)$$

S suszeptibler Anteil

I infektiöser Anteil

R immuner Anteil

m pro-Kopf-Geburtenrate = Sterberate

b Kontaktrate

g Infektionsverlustrate

c Infektionswahrscheinlichkeit pro Kontakt

p geimpfter Anteil

Gleichgewichtszustand

Schätzung von R_0
durch den Anteil
der Suszeptiblen im
Gleichgewicht

konstante Anteile

$$R_0 = bc / (g+m)$$



$$S = (g+m) / (bc) = 1 / R_0$$

$$I = (1 - 1/R_0 - p) m / (g+m) \leftarrow$$

$$R = 1 - S - I$$

S suszeptibler Anteil

I infektiöser Anteil

R immuner Anteil

m pro-Kopf-Geburtenrate = Sterberate

b Kontaktrate

g Infektionsverlustrate

c Infektionswahrscheinlich-
keit pro Kontakt

p geimpfter Anteil

Kritische Durchimpfung

Berechnung der kritischen Durchimpfung



$$I = (1 - 1/R_0 - p) m / (g + m)$$

$$R_0 = bc / (g+m)$$

Basisreproduktionszahl

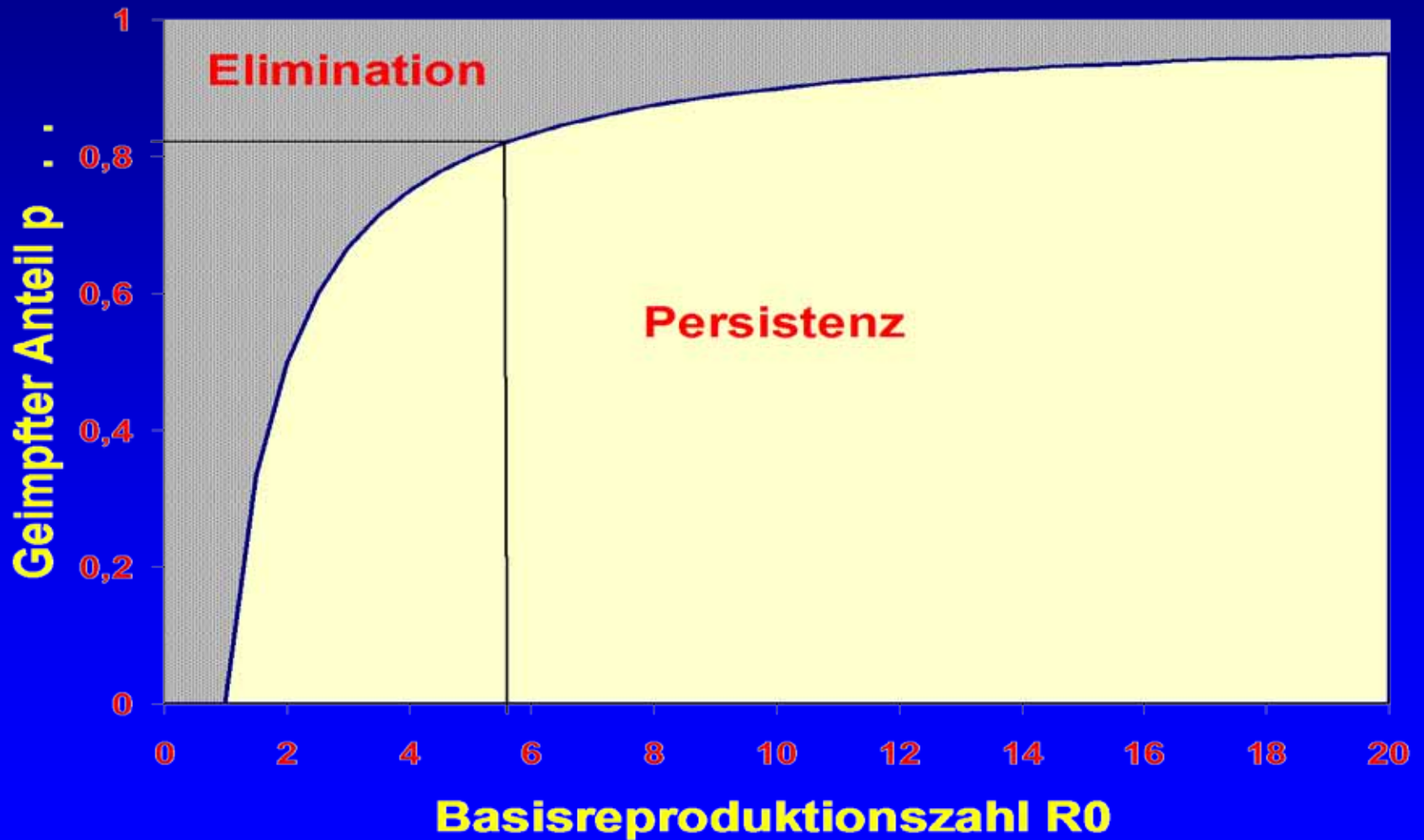
I immuner Anteil

m pro-Kopf-Geburtenrate = Sterberate

g Infektionsverlustrate

p geimpfter Anteil

Kritische Durchimpfung



Zusammenfassung (1)

- Wenn wir Geburten und Todesfälle vernachlässigen,
 - können wir eine Epidemie modellieren;
 - bis zum Ende der Epidemie bleibt ein Teil der Population suszeptibel, der von R_0 abhängt logKurve
- Wenn wir Geburten und Todesfälle berücksichtigen,
 - streben die Modellvariablen gegen den endemischen Zustand (falls $R_0 > 1$);
 - die endemische Prävalenz hängt ebenfalls von R_0 ab

Zusammenfassung (2)

- Der endemische Anteil von Suszeptiblen S hängt nicht von der Durchimpfung p ab
- Übertragung hört auf, wenn $p \geq p_{\text{crit}}$ ist
- Die kritische Durchimpfung ist

$$p_{\text{crit}} = 1 - 1/R_0$$

Zusammenfassung (3)

- das Modell kann verwendet werden, um Impfstrategien zu beurteilen und zu vergleichen
 - Berechnung der kritischen Durchimpfung
 - Abschätzen des Einflusses von Impfungen auf Inzidenz und Prävalenz von Infektionen
 - Quantitativer Vergleich von Impfstrategien
 - Grundlage für Nutzen-Kosten-Abschätzungen

Schätzung der SIR Modellparameter

m pro-Kopf-Geburtenrate = Sterberate

$1 / m$ ist die mittlere Lebenserwartung

g Infektionsverlustrate

$1 / (g+m)$ ist die mittlere Dauer der infektiösen Periode

R_0 Basisreproduktionszahl

$1 / R_0$ ist der Gleichgewichtsanteil der Suszeptiblen

p_{crit} kritische Durchimpfung

$$p_{crit} = 1 - 1 / R_0$$

bc effektive Kontaktrate

$$bc = R_0 (g+m)$$

Parameterschätzwerte für einige Infektionskrankheiten

Krankheit	Mittleres Infektionsalter [Jahre]	R_0	kritische Durchimpfung p_{crit} [%]
Masern	5	15.6	94
Keuchhusten	4.5	17.5	94
Mumps	7.0	11.5	91
Rubella	10.2	7.2	86
Polio	10.4	6.1	84
Diphtherie	10.4	6.1	84