

5 Mathematische Epidemiologie

Nehmen wir an, dass sich eine neue Infektionskrankheit in einer Bevölkerung ausbreitet. Wir interessieren uns für die Dynamik in der Zahl der Infizierten, von Menschen, die die Krankheit “durchgemacht” haben und jetzt eventuell immun sind und möglicherweise von weiteren Gruppen (z.B. Personen im Krankenhaus oder die Anzahl der Verstorbenen). Die Konstruktion von Modellen für solche Krankheitsdynamiken ist die Aufgabe der mathematischen Epidemiologie, Wie wir sehen werden, sind die Modelle mit denen der mathematischen Ökologie eng verwandt, aber die Fragestellungen sind typischerweise etwas anders.

Einer der “Väter” der epidemiologischen Modellbildung war Sir Ronald Ross (1857 – 1932, Nobelpreis 1902), der Entdecker der Übertragung von Malaria über *Anopheles* Moskitos. Er schlug vor, Malaria durch die Bekämpfung der Moskitos auszurotten. Es war freilich klar, dass es nie möglich sein würde, alle Moskitos nachhaltig zu beseitigen und seine Zeitgenossen waren sehr skeptisch. Sir Ronald entwarf daraufhin ein (größtenteils verbales) mathematisches Modell, um zu zeigen, dass seine Strategie dennoch erfolgreich sein könnte.

Ein Schüler von Ross, der schottische Militärarzt Andersen McKendrick, hatte sich bei seinen Feldforschungen mit einer Tropenkrankheit angesteckt und musste als Invaliden nach Edinburgh zurückkehren. Hier traf er auf William Kermack, einen jungen Chemiker, der bei einer Explosion im Labor sein Augenlicht verloren hatte. Nachdem beide ihre empirischen Forschungen nicht mehr fortsetzen konnten, wandten sie sich, als begabte Amateure, der mathematischen Modellierung zu. Auf ihren Arbeiten aus den Jahren 1927 bis 1933 basiert das sogenannte SIR Modell und die Kermack-McKendrick-Theorie, die auch heute noch die konzeptuelle Grundlage der mathematischen Epidemiologie darstellt.

5.1 Das SIS Modell

Der Modellansatz von Kermack und McKendrick ist es, die Population in verschiedene Kompartimente aufzuteilen, die jeweils durch einen Zustand der Infektion gekennzeichnet sind. Individuen innerhalb des selben Kompartiments verhalten sich bezüglich der epidemiologischen Dynamik identisch. Durch Interaktionen oder andere Prozesse können Individuen von einem Kompartiment in ein anderes wechseln.

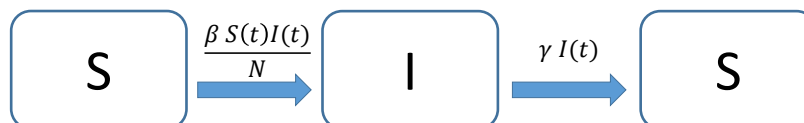


Abbildung 1: SIS Modell mit Kompartimenten S (suszeptibel, infizierbar) und I (krank, infektiös) und Übergangsraten.

Im einfachsten Fall besteht die Population nur aus zwei Klassen, suszeptiblen (gesunden und infizierbaren) Personen $S(t)$ und momentan infizierten (kranken und infektiösen) Personen $I(t)$. Wir nehmen an, dass die epidemiologische Dynamik sehr viel schneller abläuft als die Populationsdynamik der betroffenen Population. Wir ignorieren deshalb Geburten und Tode, sodass die Gesamtgröße der Population zeitlich konstant ist,

$$N = S(t) + I(t). \quad (1)$$

Es gibt zwei grundlegende Prozesse für den Übergang zwischen S und I : Neuinfektion und Genesung.

1. Neuinfektionen geschehen durch Übertragung der Krankheit von einer infizierten Person auf eine suszeptible Person. Sie ist deshalb proportional zur Anzahl der Kontakte zwischen Personen dieser Gruppen. Im einfachsten Fall ist die Rate der Neuinfektionen (die sogenannte *Inzidenz*) einfach proportional zur Größe beider Kompartimente,

$$F(S, I) = \beta S(t) \cdot \frac{I(t)}{N}. \quad (2)$$

Dabei ist β die Kontaktrate pro Individuum und $I(t)/N$ die Wahrscheinlichkeit, dass ein Zufallskontakt tatsächlich ein Kontakt mit einer infizierten Person ist.

2. Genesung von Infizierten geschieht im einfachsten Fall mit einer konstanten Rate γ pro infizierte Person, also

$$G(I) = \gamma I(t). \quad (3)$$

Eine genesene Person ist wieder in Kompartiment S und kann insbesondere auch direkt wieder infiziert werden. Es gibt in diesem Modell also keine Immunität. Andererseits werden mit der Zeit alle Personen irgendwann wieder genesen, die Krankheit ist also insbesondere nicht tödlich.

Mit diesen Annahmen erhalten wir das folgende System von Differentialgleichungen für die Änderung in beiden Kompartimenten,

$$\dot{S}(t) = -F(S, I) + G(I) = -\frac{\beta S(t)I(t)}{N} + \gamma I(t) \quad (4)$$

$$\dot{I}(t) = F(S, I) - G(I) = \frac{\beta S(t)I(t)}{N} - \gamma I(t). \quad (5)$$

Obwohl dies wie ein zweidimensionales Problem aussieht, kann es über die Randbedingung $S(t) = N - I(t)$ leicht in ein eindimensionales Problem umgewandelt werden. Wenn wir insbesondere den *Anteil* der Infizierten an der Gesamtbevölkerung

$$p(t) = \frac{I(t)}{N}$$

betrachten, gilt

$$\dot{p}(t) := g(p) = \beta(1 - p(t))p(t) - \gamma p(t) = (\beta - \gamma)p(t) \left(1 - \frac{p(t)}{1 - \gamma/\beta}\right). \quad (6)$$

Dies ist nichts anderes als (einmal mehr) die logistische Differentialgleichung mit pro-Kopf Wachstumsrate $\lambda = \beta - \gamma$ und Kapazität $K = 1 - \gamma/\beta$. Aus (??) sehen wir, dass das dynamische System zwei Gleichgewichtspunkte hat, $p_1^* = 0$ und $p_2^* = K = 1 - \gamma/\beta$. Für $\beta > \gamma$ ist das sogenannte *endemische Gleichgewicht* $p_2^* = K$ stabil, aber für $\beta < \gamma$ ist $K < 0$ und unbiologisch und das Gleichgewicht ohne Krankheitserreger $p_1^* = 0$ ist stabil. Am Übergangspunkt $\beta = \gamma$ hat das dynamische System eine *transkritische Bifurkation*: beide Gleichgewichte treffen aufeinander und tauschen ihre Stabilität aus.

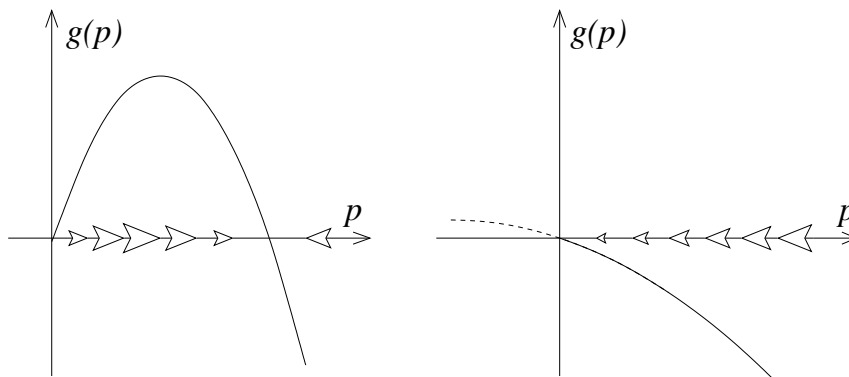


Abbildung 2: Phasenliniendiagramm für das SIS Modell (??). Links: $\beta > \gamma$, rechts: $\beta < \gamma$.

Ronald Ross' Argument

Das SIS Modell in der Form (??) kann als eine Mathematisierung von Ronald Ross' ursprünglichem Modell für die Übertragung von Malaria gesehen werden. Im Fall von Malaria wird der Erreger (*Plasmodium*) durch die *Anopheles*-Mücke als (biologischer) *Vektor* von Mensch zu Mensch übertragen. Im einfachsten Fall können wir deshalb annehmen, dass die Kontaktrate β proportional zur Dichte der *Anopheles* Moskitos ist. Eine Reduktion der Mückendichte führt dann zu einer proportionalen Reduktion von β . Die Analyse oben zeigt nun, dass wir gar nicht alle Mücken zu vernichten brauchen, um die Krankheit auszurotten. Es genügt völlig, β unter den Bifurkations-Schwellenwert γ zu drücken.

Dies war Ronald Ross' Einsicht und er versuchte seine Mitmenschen mit Hilfe seiner Modelle zu überzeugen. In der Tat hielt er selbst diese Modelle (trotz seines Nobelpreises) immer für seinen bedeutendsten Beitrag zur Wissenschaft. Er hat freilich zu Lebzeiten nur wenige davon überzeugen können. Erst Jahre nach seinem Tod hat sich die mathematische Epidemiologie (mit Hilfe seines Schülers McKendrick) zu einem weit beachteten Forschungszweig entwickelt. Übertragungsraten unter eine kritische Schwelle zu drücken (mit Insektiziden oder mit Moskitonetzen), um die Krankheit gegebenenfalls lokal auszurotten ist auch heute noch ein epidemiologisches Ziel.

Infektionsdauer und Reproduktionszahl

Eine hilfreiche Sichtweise auf die epidemiologische Dynamik betrachtet nicht die einzelnen Kompartimente oder Klassen, sondern eine einzelne infizierte Person und fragt nach der (erwarteten) Dauer ihrer Infektion und nach der Anzahl an Sekundärinfektionen, die sie in dieser Zeit verursacht. Laut Modellannahme wird eine infizierte Person mit zeitlich konstanter Rate γ wieder gesund. Sei $q_I(t)$ die Wahrscheinlichkeit, dass die Person nach Zeit t noch immer krank (und damit auch infektiös) ist. Dann ist

$$\dot{q}_I(t) = -\gamma q_I(t) \quad \Rightarrow \quad q_I(t) = \exp[-\gamma t] \quad (7)$$

mit der Anfangsbedingung $q_I(0) = 1$. Mit anderen Worten: die Infektionsdauer ist *exponentialverteilt* mit Parameter γ und Dichte $\gamma \exp[-\gamma t]$. Damit ergibt sich die mittlere Infektionsdauer

zu

$$T_I = \int_0^{\infty} t\gamma \exp[-\gamma t] dt = \frac{1}{\gamma}. \quad (8)$$

Die Neuinfektionsrate zum Zeitpunkt t , die auf ein einziges infiziertes Individuum zurückgeht ist

$$F(S(t), I = 1) = \frac{\beta S(t)}{N}$$

und damit ist

$$\mathcal{R}(t) = \frac{T_I \beta S(t)}{N} = \frac{\beta S(t)}{\gamma N} \quad (9)$$

die erwartete Anzahl an Sekundärinfektionen durch eine zum Zeitpunkt t infizierte Person. $\mathcal{R}(t)$ wird auch als *effektive Reproduktionszahl* bezeichnet. Sie hängt vom Anteil $S(t)/N$ der suzeptiblen Individuen ab und ändert sich deshalb während eines Ausbruchs. Wir haben

$$\dot{I}(t) = \gamma (\mathcal{R}(t) - 1) I(t)$$

und schließen daraus, dass die Zahl der Infizierten solange ansteigt, wie $R(t) > 1$ ist. Für Werte $R(t) < 1$ nimmt $I(t)$ ab und der Ausbruch ist "unter Kontrolle". Von besonderem Interesse ist die Frage, ob sich eine Krankheit ausbreiten kann, wenn sie neu in einer Population auftritt. Wir können dann annehmen, dass $S(t) \approx N$ ist und die erwartete Anzahl an Sekundärinfektionen wird durch die sogenannte *Basisreproduktionszahl*

$$\mathcal{R}_0 = T_I \beta = \frac{\beta}{\gamma}. \quad (10)$$

angegeben. Analog zu β kann auch \mathcal{R}_0 die Rolle eines *Bifurkationsparameters* spielen: für $\mathcal{R}_0 > 1$ kann eine neu auftretende Infektion einen epidemischen Ausbruch auslösen, während sie bei $\mathcal{R}_0 < 1$ rasch wieder ausstirbt.

Die Basisreproduktionszahl bestimmt (fast) alle relevanten Größen eines epidemischen Ausbruchs. Mit einer reskalierten Zeiteinheit $\tau = \gamma t$ können wir die Differentialgleichung für den Anteil der Infektiösen schreiben als

$$\dot{p}(\tau) = (\mathcal{R}_0 - 1)p(\tau) \left(1 - \frac{p(\tau)}{1 - \mathcal{R}_0^{-1}} \right). \quad (11)$$

Damit ist insbesondere der anfängliche exponentielle Anstieg einer neuen Krankheit

$$\exp[(\mathcal{R}_0 - 1)\tau] = \exp[(\mathcal{R}_0 - 1)\gamma t]$$

und das endemische Gleichgewicht $K = 1 - \mathcal{R}_0^{-1}$.

Impfungen und Herdenimmunität

Ein wesentliche Fragestellung der Epidemiologie ist die Auswirkung von Impfungen auf die Dynamik eines Ausbruchs. Insbesondere interessiert man sich dafür, wann man durch Impfung den Ausbruch einer Krankheit in der Population ganz verhindern kann. Das wesentliche Konzept für diese Frage ist das der *Herdenimmunität*.

Wir nehmen an, dass eine Impfung zu einer sofortigen dauerhaften Immunität der geimpften Personen gegen die Krankheit führt. Wir nehmen weiter an, dass ein Anteil κ_I der

Population geimpft ist. Wir können fragen, wie hoch dieser Anteil sein muss, damit die Krankheit nicht ausbrechen kann. Für eine Antwort verwenden wir wieder die Sichtweise mit den Sekundärinfektionen. Ohne Impfung ist die erwartete Anzahl solcher Sekundärinfektionen zu Beginn des Ausbruchs gerade durch \mathcal{R}_0 gegeben. Mit einer Impftrate von κ_I erkrankt aber nur ein Anteil $1 - \kappa_I$ und kann seinerseits die Infektion weitergeben. Ein Ausbruch kann deshalb verhindert werden wenn

$$(1 - \kappa_I)\mathcal{R}_0 \leq 1$$

ist, bzw. für

$$\kappa_I \geq \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0}. \quad (12)$$

Der Schwellenwert $(\mathcal{R}_0 - 1)/\mathcal{R}_0$ wird auch als *Herdenimmunitätslevel* bezeichnet. Wenn er erreicht wird, ist auch der verbleibende ungeimpfte Anteil der Population (maximal $1/\mathcal{R}_0$) durch die "Herde" der Geimpften geschützt, da die Krankheit sich nicht effektiv verbreiten kann.