
Ausbreitung von Infektionskrankheiten

1 Einleitung

In der mathematischen Biologie wird die Ausbreitung von Epidemien auf der Basis von Modellen untersucht. In diesem Vortrag will ich einerseits einige übliche Modelle vorstellen, aber auch eines etwas tiefer beleuchten. Wie genau ein Modell die Krankheitsausbreitung in einer Gesellschaft beschreibt, hängt sehr davon ab, wie viel Realismus und damit wie viele Annahmen hineingesteckt werden. Da in der Medizin viele Einflüsse zunächst vernachlässigt werden müssen, haben die Modelle sehr selten einen endgültigen Charakter und es ist sehr oft möglich und manchmal nötig, die Modelle weiter zu verfeinern und anzupassen, wobei unterschiedliche Krankheiten unterschiedliche Modelle erfordern können. So kann es möglich sein, dass eine Verfeinerung eines Modells, dass für 2 Krankheiten annehmbare Näherungswerte liefert, für eine Krankheit sehr gute Näherungen bringt, aber dafür bei der anderen Krankheit versagt. Auch deshalb werde ich hier auf einer recht allgemeinen Ebene bleiben.

Bei der Anpassung der Modelle an einzelne Epidemien (im Allgemeinen durch die Anpassung von Parametern) hat man oft das Problem, dass es nur wenige verlässliche Daten gibt. Es ist beinahe unmöglich, festzustellen, wie viele Personen pro Zeiteinheit infiziert werden, beispielsweise weil Symptome erst nach einigen Tagen auftreten. Es ist im Allgemeinen kein leichtes Unterfangen, die Anzahl der zum Zeitpunkt t infizierten Personen zu ermitteln, bei bestimmten Krankheiten ist es aber möglich, zu ermitteln, wie viele Personen die Krankheit nicht mehr weitergeben können, insbesondere, wenn die Krankheit tödlich ist. Weiterhin hat man oft das Problem, dass die Anfangsbedingungen fehlen, also zum Beispiel wie viele Personen die Krankheit in eine Gesellschaft eingebracht haben und wie viele Personen die Gesellschaft am Anfang umfasste oder ob es bereits Personen gibt, die gegen diese Krankheit immun sind.

Auf dem Gebiet der Epidemiemodellierung haben sich insbesondere Kermack und McKendrick hervorgetan, die 1927 einige der folgenden Modelle vorstellten:

2 Der Ansatz

Die ursprüngliche Idee von Kermack und McKendrick war die Unterteilung der Menschen in Klassen. Es werden fast immer die folgenden beiden Klassen benutzt: Gesunde, welche die Krankheit bekommen können (**S**usceptibles) und Infizierte, welche die Krankheit weitergeben können (**I**nfective). Je nach Modell wird weiter unterteilt, zum Beispiel in Personen, die die Krankheit nicht weitergeben können (**I**mmune, Personen in Quarantäne, in bestimmten Modellen auch Krankheitstote, **R**emoved) oder auch in Infizierte, die die Krankheit noch nicht weitergeben können (**E**xposed). Es gibt noch weitere Verfeinerungen, diese sollen uns aber hier nicht interessieren. Es ist noch wichtig zu erwähnen, dass die Klasseneinteilung disjunkt ist.

Aus dieser Basis entstehen unter anderen folgende Modelle:

2.1 Das SIS-Modell

Hier bezeichnet $S(t)$ die Anzahl der zum Zeitpunkt t gesunden und $I(t)$ die zum Zeitpunkt t infizierten Individuen.

N sei die Gesamtzahl der Individuen.

Voraussetzungen:

- Konstante Individuenzahl (keine Tote, keine Geburten), also $S + I = N \forall t \geq 0$
- Infizierte sind sofort ansteckend
- Gesunde erkranken mit der Rate $a > 0$
- Infizierte erholen sich mit der Rate $b > 0$, wobei sie wieder zu gesunden Individuen werden und wieder infiziert werden können
- alle Klassen bleiben im biologisch sinnvollen Bereich, d.h. $S(t) \geq 0$, endlich; $I(t) \geq 0$, endlich

Damit kommt man zu folgendem Differentialgleichungssystem:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -aIS + bI \\ \dot{I} &= aIS - bI\end{aligned}$$

2.2 Das SIR-Modell

Dieses Modell kann verwendet werden, falls eine einmalige Erkrankung Immunität gewährt. Dabei sind $S(t)$, $I(t)$ und N wie oben definiert, $R(t)$ bezeichne die zum Zeitpunkt t immune Individuen (vgl. auch „Der Ansatz“, R-Klasse).

Voraussetzungen:

- Konstante Individuenzahl (Krankheitstote sind durch $R(t)$ erlaubt), also $S + I + R = N \forall t \geq 0$
- sonst wie beim SIS-Modell

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -aIS \\ \dot{I} &= aIS - bI \\ \dot{R} &= bI\end{aligned}$$

2.3 Das SIRS-Modell

Diese Erweiterung beschreibt unter anderen den Fall, dass die Immunität zeitlich begrenzt ist. $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$, N sollen wie oben definiert sein.

Voraussetzungen:

- Im Gegensatz zum SIR-Modell sind keine Todesfälle erlaubt, da es möglich sein soll, von der R-Klasse in die S-Klasse zu wechseln.
- Immune verlieren die Immunität mit der Rate $c > 0$
- sonst wie SIR-Modell

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -aIS + cR \\ \dot{I} &= aIS - bI \\ \dot{R} &= bI - cR\end{aligned}$$

2.4 Das dynamische SIRS-Modell

In diesem Modell werden Geburten/ natürliche Todesfälle berücksichtigt. Wieder sind $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$, N wie oben definiert.

Voraussetzungen:

- hier speziell: Geburtenrate=Todesrate $d > 0$
- sonst wie SIRS-Modell

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -aIS + cR - dS + dN \\ \dot{I} &= aIS - bI - dI \\ \dot{R} &= bI - cR - dR\end{aligned}$$

3 Das SIR-Modell

Das SIR-Modell ist für Krankheiten geeignet, an denen man nicht zweimal erkranken kann, sei es durch Immunität, Tod oder anderes. Es gelten folgende Annahmen:

- $S(t), I(t), R(t) \geq 0$ endlich, Definition wie oben
- Bilineare Vermehrung der Infizierten/Verminderung der Gesunden mit der Rate $a > 0$ konstant
- Lineare „Heilung“ der Erkrankung mit der Rate $b > 0$ konstant, wobei „Heilung“ nur bedeutet, dass die Krankheit nicht mehr weitergegeben werden kann
- „Heilung“ verschafft Immunität, vgl. „Der Ansatz“, R-Klasse
- die Zeit, in der ein Erkrankter keine anderen Personen anstecken kann, ist vernachlässigbar kurz
- Jede Klasse hat dieselbe Wahrscheinlichkeit, miteinander in Kontakt zu kommen, wodurch man (bi)lineare Zusammenhänge annehmen kann

Gleichungen:

$$\frac{dS}{dt} = -aSI \tag{1}$$

$$\frac{dI}{dt} = aSI - bI \tag{2}$$

$$\frac{dR}{dt} = bI \tag{3}$$

Es sollen folgende Anfangsbedingungen gelten:

$$S(0) = s_0 > 0$$

$$I(0) = i_0 > 0$$

$$R(0) = 0$$

Falls $R(0) \neq 0$ ist, so kann man das Modell trotzdem anwenden, indem man für die Rechnungen $R(0) = 0$ annimmt und im Endergebnis zu R noch die entsprechende Personenzahl addiert.

Offensichtlich gilt

$$\dot{S}(t) + \dot{I}(t) + \dot{R}(t) = 0 \Rightarrow N = S + I + R = s_0 + i_0 \text{ konstant} \tag{4}$$

Dadurch sollten mit dem Modell nur kurzfristige Epidemien modelliert werden, so dass Geburten und natürliche Todesfälle vernachlässigbar sind. Falls die Geburten und Todesfälle nicht vernachlässigbar sind, sollte ein dynamisches Modell benutzt werden.

3.1 Epidemie oder nicht?

Wenn man s_0, i_0, a und b gegeben hat, dann stellt sich die Frage, ob sich die Krankheit ausbreitet oder nicht, also ob die Anzahl der Infizierten zum Zeitpunkt $t=0$ steigt oder nicht.

Dazu untersucht man

$$\frac{dI}{dt}(0) = i_0(as_0 - b) \begin{cases} > 0 \\ < 0 \end{cases} \text{ falls } s_0 \begin{cases} > \\ < \end{cases} \frac{b}{a} =: \rho \text{ (Schwellenwert)}$$

Da $\dot{S} \leq 0 \forall t \geq 0$ und falls $s_0 < \rho$

$$\dot{I} = I(aS - b) \leq 0 \forall t \geq 0$$

also $i_0 > I(t) \forall t > 0$ und $I(t) \rightarrow 0$ für $t \rightarrow \infty$

Also verringert sich die Anzahl der Infizierten immer, daher kommt es nicht zu einer Epidemie

aber falls $s_0 > \rho \Rightarrow \dot{I}(0) > 0$, Epidemie tritt auf

Warum gilt $I(\infty) = 0$? Die folgende Überlegung sollte dies verdeutlichen:

Ang. $I(\infty) \neq 0$, also gibt es eine Konstante $c > 0$ mit $I(t) \geq c$ ab einer Zeit t_0 . Sei dieses c oBdA 1. Das bedeutet wiederum, dass es zu jedem Zeitpunkt $t > t_0$ mindestens einen Infizierten gibt. Dadurch werden alle Personen der Klasse S irgendwann angesteckt. Also ist irgendwann kein „Nachschub“ an gesunden Personen mehr da. Es ist nun intuitiv klar, dass niemand unendlich lange krank ist und deshalb muss $I(t)$ irgendwann 0 sein, weshalb c nicht existieren kann.

3.2 Trajektorien

aus (1) und (2) folgt

$$\frac{dI}{dS} = -\frac{(aS - b)I}{aSI} = -1 + \frac{\rho}{S}, I \neq 0$$

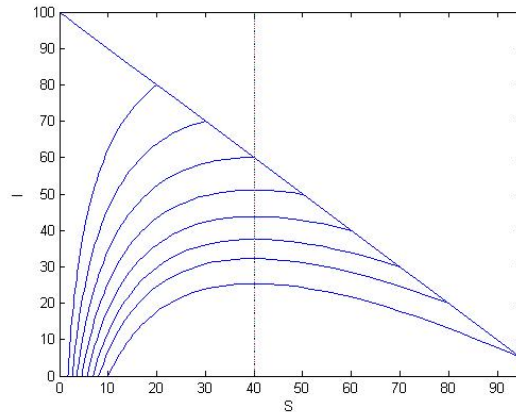
(Die Singularitäten befinden sich alle auf der $I = 0$ -Achse)

Durch Integration erhält man die (I, S) -Trajektorien mit

$$I + S - \rho \ln S = \text{konstant} = i_0 + s_0 - \rho \ln s_0 \quad (5)$$

Die Trajektorien beginnen auf der $S + I = N$ -Geraden und bewegen sich gegen $I = 0$. Es ist hier sehr gut zu sehen, dass eine Epidemie nur auftritt, falls $s_0 > \rho$ ist.

(Die senkrechte Linie markiert ρ , hier also 40)



3.3 Max. erkrankte Personen

Wie man an den Trajektorien gut sehen kann, befindet sich I_{max} offensichtlich bei $S = \rho$ (wenn $s_0 > \rho$, sonst ist $I_{max} = i_0$).

Mit (5) und $S = \rho$ folgt für eine Epidemiesituation:

$$\begin{aligned} I_{max} &= \rho \ln \rho + i_0 + s_0 - \rho \ln s_0 \\ &= i_0 + (s_0 - \rho) + \rho \ln \left(\frac{\rho}{s_0} \right) \\ &= N - \rho + \rho \ln \left(\frac{\rho}{s_0} \right) \end{aligned}$$

3.4 $S(\infty)$

Es ist interessant zu wissen, ob, und wenn ja, wie viele Personen die Epidemie überstehen, ohne angesteckt zu werden. Dazu benutzen wir (1) und (3):

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dR} &= -\frac{S}{\rho} \\ \Rightarrow S &= s_0 \exp \left(\frac{-R}{\rho} \right) \geq s_0 \exp \left(\frac{-N}{\rho} \right) > 0 \\ \Rightarrow 0 &< S(\infty) \leq N \end{aligned} \tag{6}$$

An den Trajektorien sieht man, dass $0 < S(\infty) < \rho$, wegen $I(\infty) = 0$ folgt

$$\begin{aligned} \Rightarrow R(\infty) &= N - S(\infty) \\ \Rightarrow S(\infty) &= s_0 \exp \left(\frac{-R(\infty)}{\rho} \right) = s_0 \exp \left(\frac{S(\infty) - N}{\rho} \right) \end{aligned}$$

Also ist $S(\infty) = z$ mit z ist die positive Wurzel von

$$s_0 \exp\left(\frac{z - N}{\rho}\right) = z$$

Das ist eine transzendente Gleichung, d.h. es gibt zwar eine Lösung, diese kann aber nicht explizit errechnet werden. Allerdings könnte man z.B. die Gleichung umstellen und mit dem Newton-Verfahren die Nullstelle bestimmen.

Damit ist die Gesamtzahl der Infizierten

$$I_{total} = i_0 + s_0 - S(\infty) \neq N$$

Also mangelt es bei Epidemieende an Infizierten und nicht an Gesunden.

3.5 Andere Länder, andere Sitten

Das eine Infektionskrankheit in einer Gesellschaft ausbricht und in einer anderen nicht, hängt direkt vom Schwellenwert ρ ab - und der hängt von der Gesellschaft ab und wird durch die medizinische Versorgung, Hygiene, Quarantänemaßnahmen u.ä. beeinflusst. Wie oben angesprochen, ist natürlich auch die Größe der Gesellschaft von Bedeutung, wobei kleinere Gesellschaften mit den selben Werten für a und b Vorteile haben.

3.6 Vorbereitung für den „praktischen“ Einsatz

Für die praktische Anwendung sucht man meist die 4 Parameter/Anfangsbedingungen a , b , s_0 und i_0 , so dass die Abweichungen von den vorhandenen Daten möglichst gering sind (\rightarrow inverses Problem, Variation der Parameter). Weiterhin ist es sehr schwierig, festzustellen, wie viele Personen pro Zeiteinheit infiziert werden. Wir versuchen jetzt, die Anzahl der Parameter zu reduzieren, außerdem ist es in bestimmten Fällen möglich, festzustellen, wie viele zu einen bestimmten Zeitpunkt „geheilt“ (im eigentlichen Wortsinn, tot, in Quarantäne, ...) sind, wir kennen also $R(t)$ oder $\dot{R}(t)$ zumindest teilweise.

Aus (3), (4) und (6) erhalten wir:

$$\frac{dR}{dt} = bI = b(N - R - S) = b\left(N - R - s_0 \exp\left[-\frac{R}{\rho}\right]\right), R(0) = 0 \quad (7)$$

Falls a, b, s_0, i_0 bekannt sind, kann man die DGL relativ einfach numerisch am Computer lösen. Diese sind aber meistens unbekannt.

Kermack und McKendrick haben gezeigt, dass man, falls $\frac{R}{\rho}$ klein ist, insbesondere falls $\frac{R}{\rho} < 1$, (7) durch die folgende Formel approximieren kann:

$$\frac{dR}{dT} = b\left[N - s_0 + \left(\frac{s_0}{\rho} - 1\right)R - \frac{s_0 R^2}{2\rho^2}\right]$$

Daraus erhält man

$$R(t) = \frac{\rho^2}{s_0} \left[\left(\frac{s_0}{\rho} - 1 \right) + \alpha \tanh \left(\frac{\alpha b t}{2} - \Phi \right) \right] \quad (8)$$

mit

$$\alpha = \left[\left(\frac{s_0}{\rho} - 1 \right)^2 + \frac{2s_0(N - s_0)}{\rho^2} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad \Phi = \frac{\tanh^{-1} \left(\frac{s_0}{\rho} - 1 \right)}{\alpha}$$

Damit ist

$$\frac{dR}{dt} = \frac{b\alpha^2\rho^2}{2s_0} \operatorname{sech}^2 \left(\frac{\alpha b t}{2} - \Phi \right) \quad (9)$$

$$\left(\text{Sekans Hyperbolicus: } \operatorname{sech}(z) = \frac{1}{\cosh z} = \frac{2}{e^z + e^{-z}} \right)$$

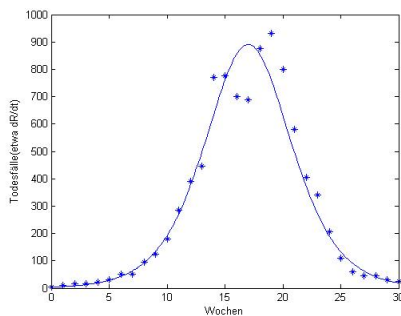
Damit haben wir nur noch 3 Parameter: $\frac{b\alpha^2\rho^2}{2s_0}$, αb und Φ . Falls $\frac{R}{\rho} < 1$, kann man je nach den vorhandenen Daten entweder (8) oder (9) verwenden. Falls $\frac{R}{\rho}$ nicht klein ist, muss man (7) oder (1)-(3) verwenden.

3.7 Beispiele

3.7.1 Bombay Plague Epidemic 1905-1906

Die Seuche dauerte ungefähr ein Jahr. Da die meisten Infizierten starben, ist $\frac{dR}{dt}$ ungefähr gleich der Anzahl der Todesfälle pro Woche. Auf der Basis, dass die Epidemie nicht sehr gefährlich war (relativ zur Gesamtbevölkerung, d.h. $R/\rho < 1$), verglichen Kermack und McKendrik die Daten mit (9), ermittelten die passendsten Werte für die Parameter und bekamen

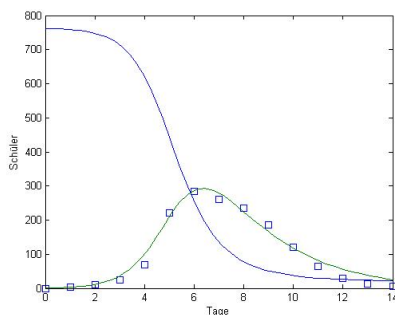
$$\frac{dR}{dt} = 890 \operatorname{sech}^2(0.2t - 3.4)$$



3.7.2 Grippeepidemie an einem englischen Jungeninternat 1978

An dieser Schule wurden 763 Jungen unterrichtet, anscheinend hat ein Junge die Epidemie ausgelöst, in deren Verlauf 512 Jungen angesteckt wurden. Jeder, der angesteckt wurde, wurde in's Bett gesteckt, also haben wir $I(t)$ direkt von den Daten. Offensichtlich war die Epidemie schwerwiegend, weshalb das ganze System benutzt werden musste. Die Gleichungen wurden dann mittels „best fit“ numerisch gelöst:

$N = 763$, $i_0 = 1$, $s_0 = 762$, $\rho = 202$, $a = 2.18 \cdot 10^{-3}/\text{Tag}$; damit ergibt sich $b = 0.44036$ (Der Schwellenwert ist offensichtlich kleiner als s_0 , also gab es eine Epidemie.)



4 Erweiterungsmöglichkeiten des Modells - Inkubationszeit

Diese Veränderung beschreibt den Fall, dass die Krankheit von einer gerade angesteckten Person nicht sofort wieder übertragen werden kann. Damit das modelliert werden kann, wird eine neue Klasse eingeführt: **Exposed**

Es gilt auch weiterhin:

$$\dot{S} = -aSI \quad (10)$$

Also (wie oben auch) $S(t_2) < S(t_1) < S(0)$ für $t_2 > t_1 > 0$. Da $S \geq 0$, muss $S(\infty)$ existieren.

Außerdem muss eine Lösung von (10) der folgenden Gleichung genügen:

$$S(t) = s_0 \exp \left(-a \int_0^t I(u) du \right) \quad (11)$$

Angenommen, die Epidemie wird durch eine Anzahl infizierter Personen ausgelöst, wobei die Infektionskrankheit in der Gesellschaft noch nicht aufgetreten ist. Angenommen, wir wissen, wie viele dieser ursprünglichen Infizierten zu verschiedenen Zeitpunkten t noch krank sind. Solange die Gesellschaft keine Infizierten „produziert“, gilt

$$I(t) = I_0(t) \quad (12)$$

mit $I_0(t)$ bekannt. Weiterhin nehmen wir an, dass Personen, die zum Zeitpunkt t angesteckt werden, bis zum Zeitpunkt $t+T$ keine anderen Personen anstecken können.

Also gilt für

$0 \leq t \leq T$:

$$E(t) = s_0 - s(t) \quad (13)$$

und für $t \geq T$

$$E(t) = s(t - T) - s(t)$$

Durch die konstante Population folgt

$$S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N \quad (14)$$

Solange $t \leq T$ ist, verhindert die Inkubationszeit das Auftreten neuer Infizierter. Also gilt (12) und $S(t)$ kann aus (11) berechnet werden. $E(t)$ folgt dann aus (13) und $R(t)$ aus (14). Also sind alle Größen für $t \leq T$ bekannt.

Sobald $t \geq T$, werden einige der Ausgangsgesellschaft infiziert sein, nämlich alle, die zum Zeitpunkt $t-T$ angesteckt wurden. Also muss (12) durch folgendes ersetzt werden:

$$I(t) = I_0(t) + s_0 - s(t-T) \quad (15)$$

Aus (15) und (10) kann $S(t)$ bestimmt werden, die Lösung wird hier aber nicht benötigt.

Wir nehmen an, dass eine Person nur für die Zeit σ andere Personen infizieren kann. Also ist auch $I_0(t) = 0$ für $t > \sigma$ und (15) gilt im Intervall $T \leq t \leq T + \sigma$.

Sobald $t \geq T + \sigma$, können einige der Infizierten keine anderen Personen mehr infizieren, nämlich die, die zum Zeitpunkt $t - T - \sigma$ angesteckt wurden. Also müssen diese von den Infizierten abgezogen werden und (15) muss durch folgende Gleichung ersetzt werden:

$$I(t) = I_0(t) + s(t - T - \sigma) - s(t - T) \quad (16)$$

wobei I_0 eigentlich weggelassen werden kann, da $I_0(t) = 0$ für $t \geq \sigma$, also auch für $t \geq T + \sigma$.

Um $S(\infty)$ auszurechnen, muss man das Integral aus (11) berechnen. Also für $t > T + \sigma$:

$$\int_0^t I(u) du = \int_0^T I(u) du + \int_T^{T+\sigma} I(u) du + \int_{T+\sigma}^t I(u) du$$

Hier muss man jetzt jeweils (12), (15) und (16) einsetzen. Nachdem man noch S in die Gleichung mit einführt und $I_0(u)$ für $u > \sigma$ verschwindet, sieht die Gleichung dann so aus:

$$\int_0^t I(u) du = \int_0^\sigma I_0(u) du + \sigma s_0 - \int_{t-T-\sigma}^{t-T} S(u) du$$

Für $t \rightarrow \infty$ werden beide Grenzen des $S(u)$ -Integrals groß und wir wissen, dass $S(u) \rightarrow S(\infty)$ für $u \rightarrow \infty$, so dass man $S(u)$ im Integral durch $S(\infty)$ ersetzen kann:

$$\int_{t-T-\sigma}^{t-T} S(u) du \approx S(\infty) \int_{t-T-\sigma}^{t-T} du = \sigma S(\infty)$$

für $t \rightarrow \infty$. Also

$$\int_0^\infty I(u) du = \int_0^\sigma I_0(u) du + \sigma(s_0 - S(\infty))$$

Also

$$S(\infty) = s_0 \exp \left[-a \int_0^\sigma I_0(u) du - a\sigma(s_0 - S(\infty)) \right]$$

womit wir wieder bei einer transzendenten Gleichung sind.

5 Anhang

Das folgende Bild sollte verdeutlichen, wie sich eine Änderung der Parameter auswirkt: bei größeren a steigt die Zahl der maximal Infizierten sowie die Zahl der total Infizierten, entsprechend verringert sich $S(\infty)$. Ein größeres b bewirkt das Gegenteil, aber man kann feststellen, dass es nicht nur auf das Verhältnis der beiden Parameter zueinander ankommt: eine gleichmäßige Erhöhung von a und b bewirkt, dass I_{max} , I_{total} und $S(\infty)$ gleich bleiben, die Epidemie sich aber schneller ausbreitet und schneller zurückgeht.

