

Modelle in der Infektionsepidemiologie

Florian.Burckhardt@lgl.bayern.de

Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit, Oberschleissheim

Das SIR-Spiel I

- jeder bekommt einen roten und einen weißen Würfel
- jeder bekommt eine rote, eine weiße und eine blaue Mütze
- empfänglich, infiziert, resistent
- zu Beginn des Spiels zieht jeder die weiße Mütze auf, bis auf 5 Personen. Von den 5 ziehen 3 die rote und 2 die blaue Mütze auf
- jeder verteilt sich zufällig im runden Saal

Das SIR Spiel II

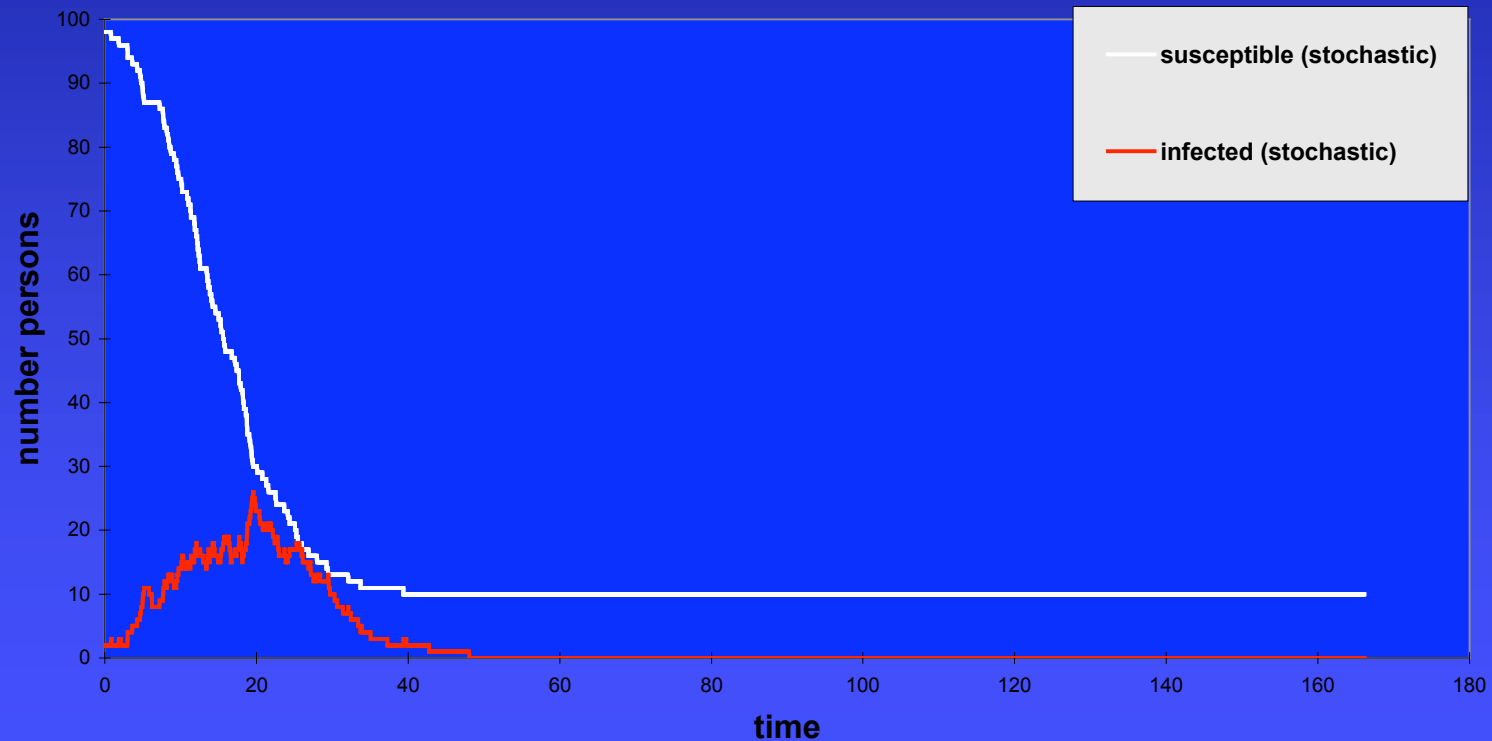
- jeder richtet sich in eine zufällige Richtung aus (evtl. würfeln) und geht so lange geradeaus, bis er/sie auf eine 2. Person (oder eine Wand) trifft
- nun wird je nach Mützenbegegnung gewürfelt...

Das SIR Spiel III

- **weiß** - **weiß**: keine Würfel
- **weiß** - **blau**: keine Würfel
- **blau** - **blau**: keine Würfel
- **blau** - **rot**: keine Würfel
- **rot** - **rot**: keine Würfel
- **weiß** - **rot**: beide Mützenträger würfeln;
 - ◆ Ergebnis gerade: **weiße** Mütze wird **rot**
 - ◆ Ergebnis ungerade: keine Änderung
- am Ende der Begegnungen würfeln alle zu Beginn der Runde **roten** Träger ihren Würfel: bei einer 6 wird die **rote** Mütze gegen die **blaue** getauscht

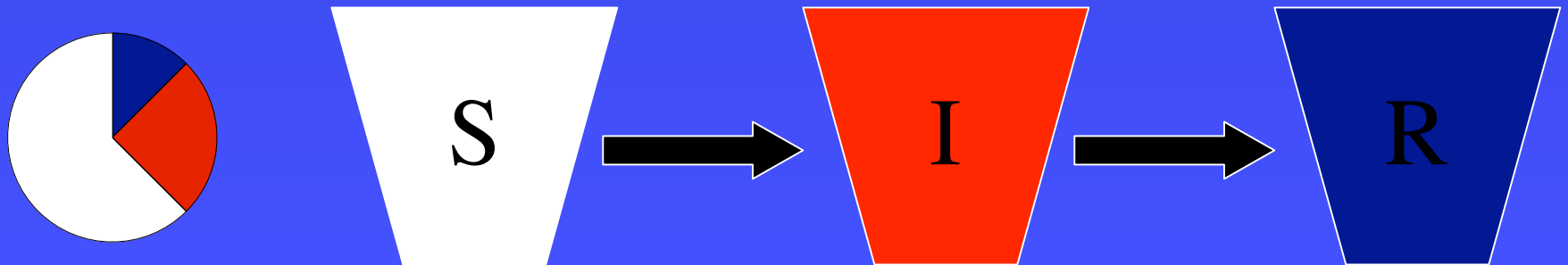
Das SIR Spiel IV

- Jede Runde werden die **weißen**, **roten** und **blauen** Mützen gezählt



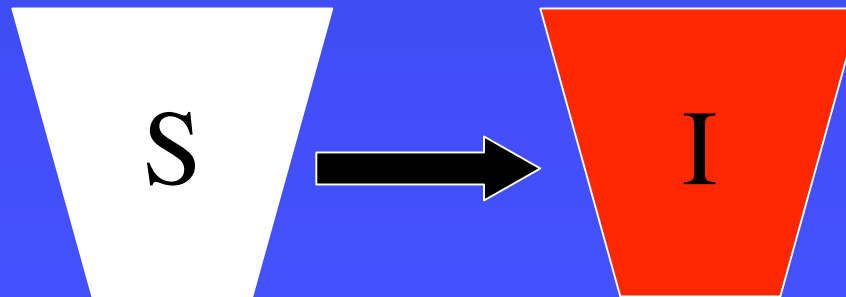
Das SIR Modell I

- **Susceptible**
- **Infected**
- **Removed (resistant, recovered)**
- ein „Compartmental Model“, d.h. die verschiedenen Fraktionen der Population werden in Kompartimente aufgeteilt, die untereinander verknüpft sind
- Annahme: gleichmäßige Durchmischung: jeder kann jedem mit gleicher Wahrscheinlichkeit begegnen



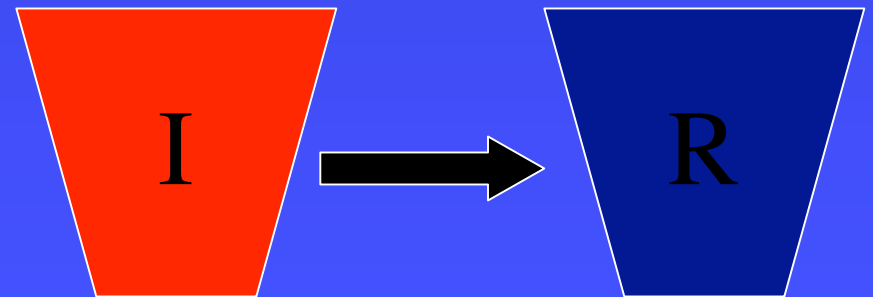
Das SIR Modell II

- Wieviele stecken sich an? Wieviele $S \Rightarrow I$ Übergänge finden statt? Abhängig von
 - ◆ Anzahl Kontakte „Infizierter:Empfänglicher“ (SIR-Spiel: höchstens 1)
 - ◆ Infektionsrisiko pro Kontakt (SIR Spiel: 1/2, gerade - ungerade)



Das SIR Modell III

- Wieviele Infizierte werden wieder gesund ?
Wieviele $I \Rightarrow R$ Übergänge finden statt?
Abhängig von:
 - ◆ Erholungsrate/Gesundungsrate (SIR-Spiel: 1/6)



SIR Modellparameter I

- Anzahl der Personen in den Kompartimenten verändert sich im Lauf der Zeit t
- $S(t)$ ist Anzahl Empfänglicher zum Zeitpunkt t . $s(t)$ ist Anteil zwischen 0 und 1 der Empfänglichen an Gesamtbevölkerung N , also $S(t)/N$.
- $I(t)$ ist Anzahl Infizierter zum Zeitpunkt t .
- $R(t)$ ist Anzahl Resistenter zum Zeitpunkt t .
- $S(t) + I(t) + R(t) = N$

SIR Modellparameter II

- alpha ist Infektionsrisiko pro Kontakt
„Infizierter:Empfänglicher“
- gamma ist mittlere Anzahl der Kontakte pro Person
- Anzahl Neuinfizierter ist: $I(t) \times s(t) \times \text{gamma} \times \text{alpha}$, in Worten: Infizierte x Anteil Empfänglicher x Anzahl Kontakte pro infiziertem x Infektionsrisiko
- kappa ist Erholungsrate (Gesundungsrate) $I \Rightarrow R$
- Anzahl neuer Resistenter ist: $\text{kappa} \times I(t)$
- $S(t+1) = S(t) - I(t) \times s(t) \times \text{gamma} \times \text{alpha}$
- $I(t+1) = I(t) + I(t) \times s(t) \times \text{gamma} \times \text{alpha} - \text{kappa} \times I(t)$
- $R(t+1) = R(t) + \text{kappa} \times I(t)$

SIR Beziehungen

- $I(t+1) = I(t) + I(t) \times s(t) \times \text{gamma} \times \text{alpha} - \text{kappa} \times I(t)$
- $I(t+1) = I(t) \times (1 + \text{gamma} \times \text{alpha} \times s(t) - \text{kappa})$
- wenn $(1 + \text{gamma} \times \text{alpha} \times s(t) - \text{kappa}) > 1$, dann nehmen die Infizierten zu und die Epidemie weitet sich aus
- $\text{gamma} \times \text{alpha} \times s(t) > \text{kappa}$ bedeutet nichts anderes als „Anzahl neuer Infektionen pro Infiziertem größer als Anzahl Erholter pro Infiziertem“
- Vorsicht: SIR-Parameter heissen in jedem Buch/Paper anders.

SIR Erweiterungen

- Kompartimentübergänge detaillierter beschreiben
- Kompartimente bekommen Sterberaten, Geburtenraten
- Kontakte modellieren
- SEIR: E=exposed; Latenzzeit= infiziert, aber noch nicht selbst infektiös
- SIS: $S \Rightarrow I \Rightarrow S$ (...) bei temporärer Immunität, z.B. Malaria, Erkältung
- MSIR: M= maternale Immunität (Masern,...)
- Impfungen (Dr. Ludwig)

Die Basisreproduktionsrate R_0 I

- „basic reproduction rate R_0 “ = Anzahl der durchschnittlich infizierten Personen pro Erkrankungsfall in einer empfänglichen Population = Anzahl Sekundärinfektionen pro Erkranktem in einer empfänglichen Bevölkerung
- Randbedingung: 100% Empfängliche
- wenn $R_0 > 1$ breitet sich die Infektion aus
- wenn $R_0 < 1$ ebbt die Infektion ab
- R' ist bevölkerungsspezifische Rate und beinhaltet auch Geimpfte, etc.
- Ziel der Public-Health Maßnahmen ist es, $R' < 1$ zu bringen

Die Basisreproduktionsrate R_0 II

- $R_0 = \text{Infektionsrisiko pro Kontakt} \times \text{Kontaktrate} \times \text{Dauer der Infektion}$
- Parameter werden aus beobachteten Daten bekannter Infektionsverläufe geschätzt (z.B. Anzahl Sekundärinfektionen/ Anzahl Primärinfektionen)
- R_0 ist für jeden Ausbruch anders, selbst bei gleichem Erreger:
 - ◆ Medikamente verändern Infektionsrisiko, Infektionsdauer
 - ◆ Isolationsmaßnahmen setzen Kontaktrate herab

Die Basisreproduktionsrate R_0 III

- Simulationen helfen, geeignete Interventionsstrategien (Medikamente lagern, Impfen, Isolation) zu ergreifen
- Vortrag Dr. Ludwig

Räumliche Häufung: SaTScan

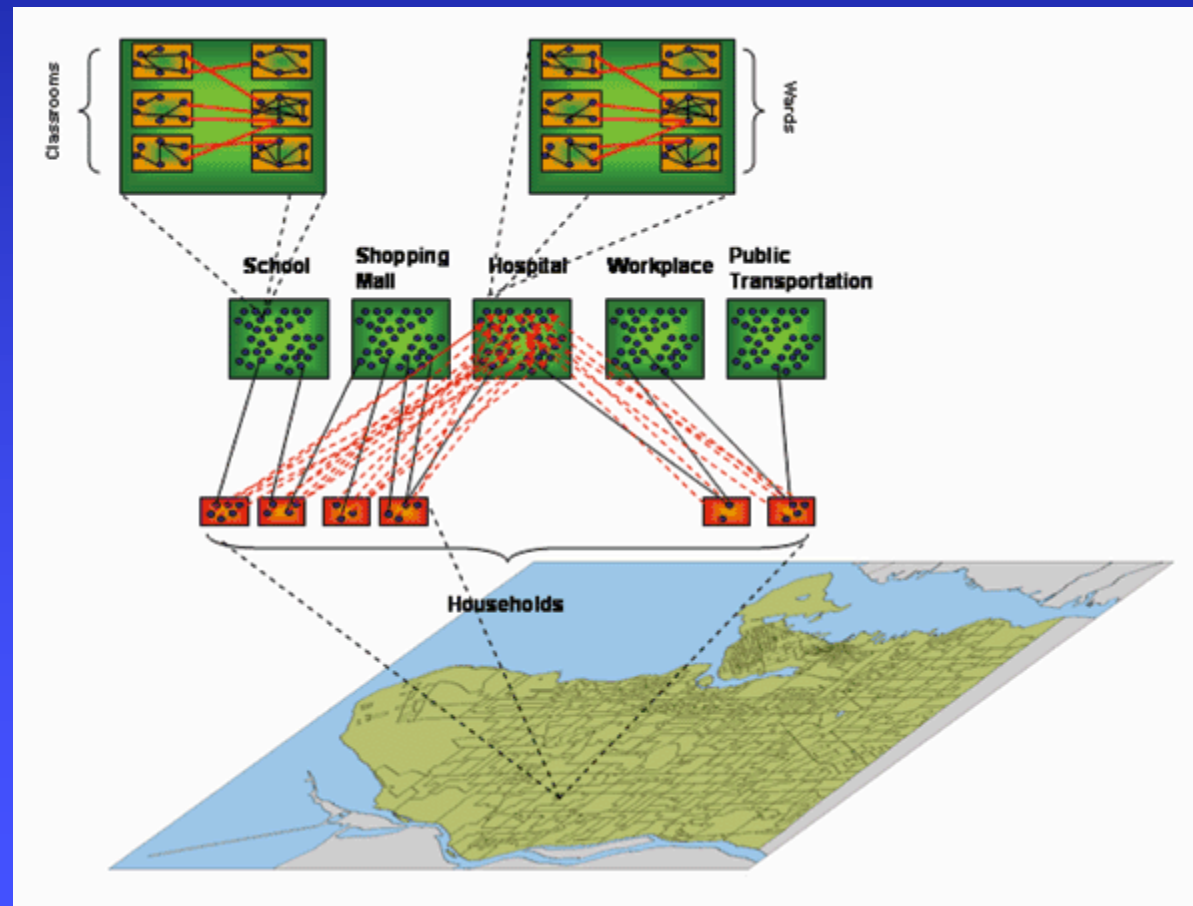
- Landesgesundheitsamt Niedersachsen verwendet SurvNet-Daten, um mittels SaTScan Häufungen (Cluster) von Infektionen in räumlich zusammenhängenden Regionen (=Landkreise) zu entdecken
- Vergleich der unter Poisson-Verteilung angenommenen erwarteten Fälle mit den tatsächlichen
- Kulldorff M. A spatial scan statistic. Communications in Statistics: Theory and Methods, 26:1481-1496, 1997.

Kontaktnetzwerke I

- SIR Annahme: gleichmäßige Durchmischung: jeder begegnet jedem mit gleicher Wahrscheinlichkeit
- Verbesserung: Modellierung der heterogenen Kontaktmuster in der Bevölkerung, die der Krankheitsübertragungen zu Grunde liegen
 - ◆ gemeinsamer Haushalt vs. Arbeitsplatz
- Jede Person ist ein Knoten („vertex“), jeder Kontakt zwischen 2 Personen eine Kante („edge“)
- Die Zahl der Kanten von einem Knoten ist der Grad des Knotens

Kontaktnetzwerke II

- Modeling control strategies of respiratory pathogens: SARS, Pocken



Kontaktnetzwerke III

- Die Verteilung der Knotengrade bestimmt die Wahrscheinlichkeit der Krankheitsausbreitung durch das Kontaktnetzwerk
- Die mittlere Übertragungswahrscheinlichkeit T zwischen 2 Knoten hängt von der Kontaktintensität, Dauer der Infektiösität, Wirtsempfindlichkeit, etc. ab, aber NICHT von der Zahl der Kontakte wie etwa R_0
 - ◆ Ein Krankenhaus und ein Dorf können ähnliche T haben
 - ◆ durch die engen Kontakte im Krankenhaus wird R_0 im Krankenhaus-Setting höher sein als im Dorf
- Sinnvoll bei heterogenem Kontaktmuster, z.B. Geschlechtskrankheiten (Kontakt Daten bekannt!)

Agenten-basierte Verfahren I

- jedes Individuum wird einzeln simuliert und hat Geschlecht, Alter, Beruf, Familie, ... („Die Sims“)
- die Kontakte zu (Arbeitskollegen, Klassenkameraden, Krabbelgruppenmitglieder) sind mit verschiedenen Übertragungswahrscheinlichkeiten belegt
- oft wird auch die räumliche Nähe simuliert
- Daten werden aus den statistischen Registern geholt
- Interventionen (Behandlung, Impfung) werden simuliert

Agenten-basierte Verfahren II

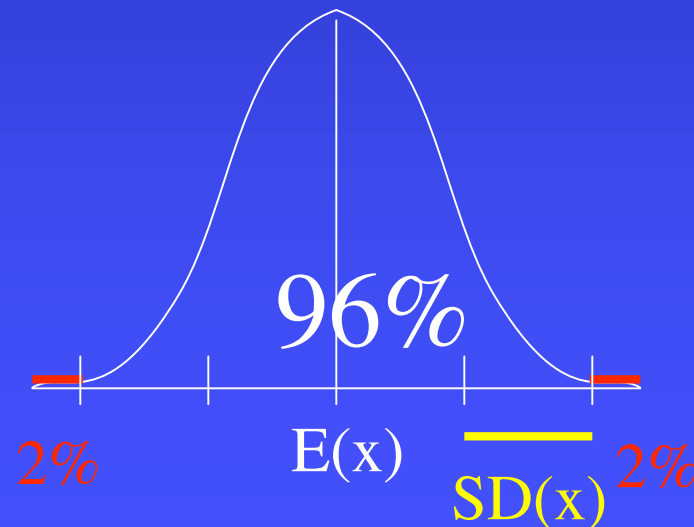
- Longini et al. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents, Am J Epidemiol 2004; 159: 623-633
 - ◆ Impfung von 80% der Kinder unter 19 Jahren ähnlich effektiv wie die Impfung von 80% der Bevölkerung
 - ◆ Antivirale Prophylaxe bei 80% der exponierten Bevölkerung für die Dauer von 8 Wochen ähnlich effektiv wie die Impfung von 80% der Bevölkerung
 - ◆ Prophylaxe müsste spätestens 3 Tage nach Ausbruch beginnen, um eine Epidemie zu vermeiden
 - ◆ Prophylaxe von weniger als 80% der exponierten Bevölkerung wäre nicht sehr effektiv, würde aber dennoch zu einer moderaten Reduktion an Fällen/Todesfälle führen

Ausbruchsschwellen I

- Datengestützte Ausbruchsschwellen geben objektive Kriterien für die Beurteilung von Surveillancedaten und ggf. das Einleiten von Interventionsmaßnahmen
- Abwägung von Sensitivität und Spezifität: Blindheit vs. Fehlalarm
- robuste Methoden, die im Idealfall mit fehlenden Daten zu Recht kommen (! Meldeverzug !)

Ausbruchsschwelle II

- Wiederholung Normalverteilung
- Bei einer normalverteilten Variable enthält der Erwartungswert plusminus doppelter Standardabweichung 96% aller Werte



Ausbruchsschwelle Datengrundlage I

- Infektionsschutzgesetz sammelt seit 2001 bundesweit Daten über infizierte Personen: Landkreis, Meldewoche, Erreger
- Falldefinition
- Wochenschwankungen sollten ausgeglichen/ geglättet werden

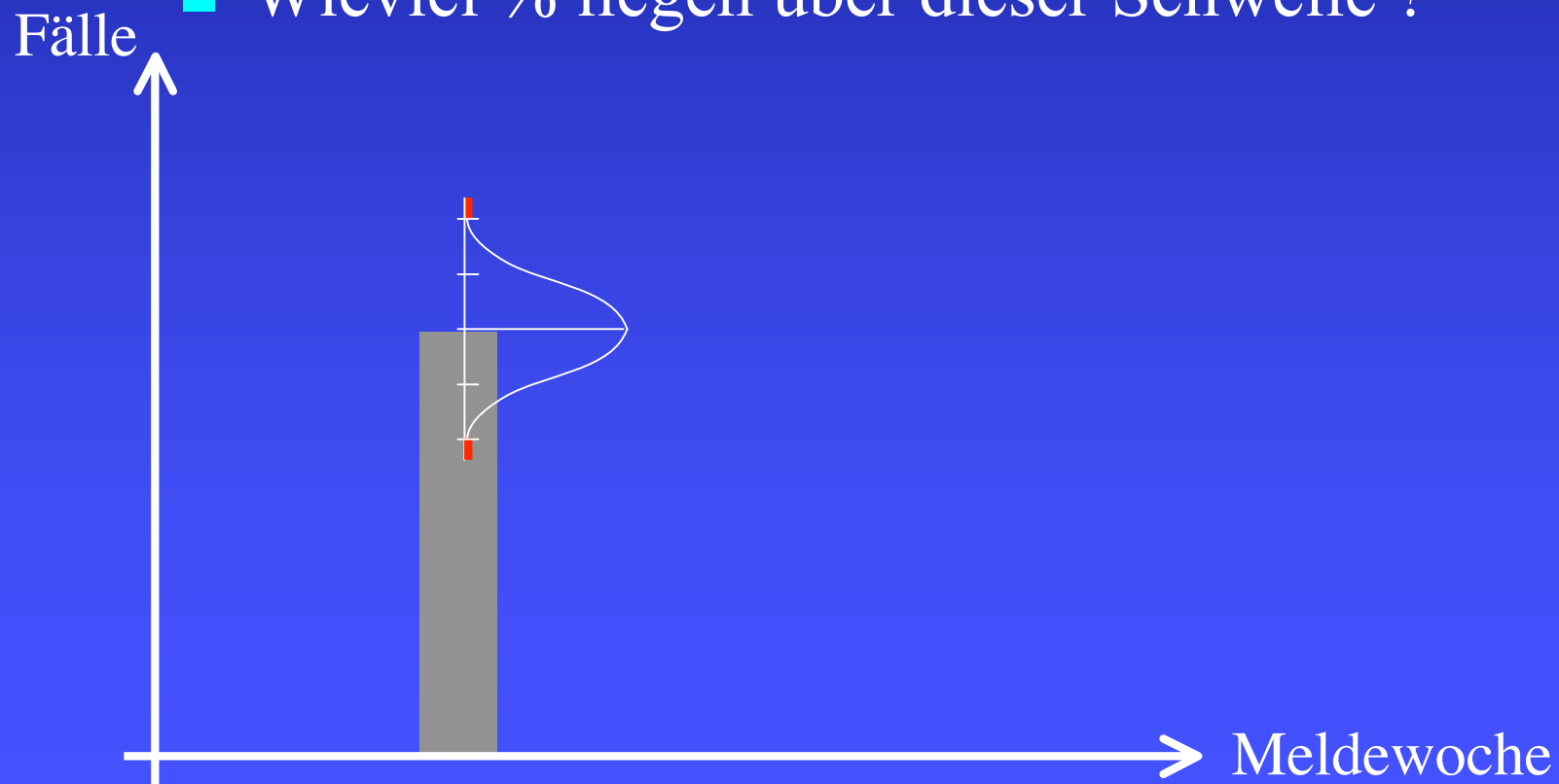
Ausbruchsschwelle Datengrundlage II

- MW-2, MW-1, MW, MW+1, MW+2 für die Jahre 2001, 2002, 2003, 2004 bilden die Datengrundlage für die Berechnung des Erwartungswerts und der Standardabweichung der Meldewoche (MW) 2005

Meldewoche	2001	2002	2003	2004	2005	MW-Mittel 2005	Schwelle 2005
1	55	79	52	50	101	79,1	138,0
2	64	75	83	57	80	76,1	125,9
3	90	87	147	74	104	78,5	126,6
4	90	82	120	72	67	83,4	127,4
5	103	62	71	57	50	86,2	128,3
6	101	86	81	65	58	85,5	121,6
7	97	81	91	66	64	84,0	124,6
8	116	85	110	74	60	85,1	127,9

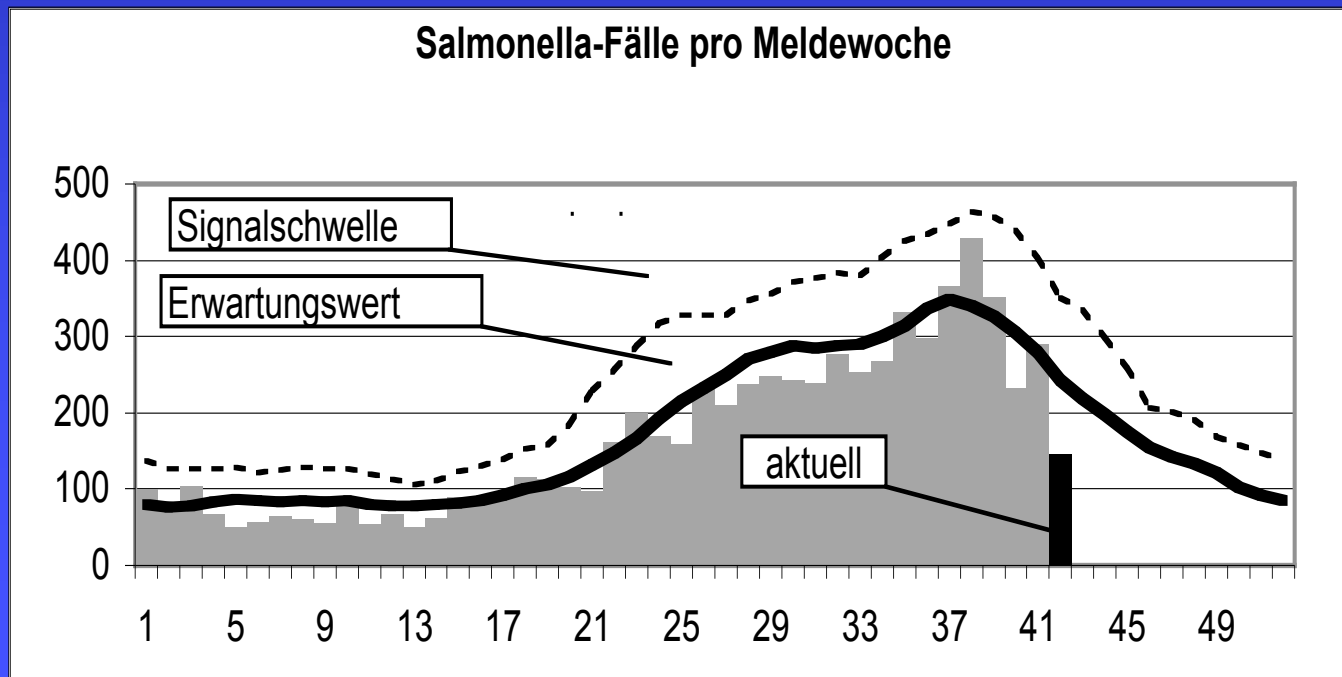
Ausbruchsschwelle III

- Ausbruchsschwelle wird festgelegt als: Mittelwert + 2x Standardabweichung
- Wieviel % liegen über dieser Schwelle ?



Ausbruchsschwelle IV

- 2% über der Schwelle = $1/50 = 1$ Woche aus 52 wird zufällig über der Schwelle liegen
- cave: Modellannahmen (Normalverteilung), Meldeverzögerung, Gewichtung, Falldefinitionen



Links

- Spatiotemporal Epidemiological Modeler
<http://www.alphaworks.ibm.com/tech/stem>
- SaTScan <http://www.satscan.org/>
- Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods*, 26:1481-1496, 1997.
- Pourbohloul B, Meyers LA, Skowronski DM, Krajden M, Patrick DM, Brunham RC. Modeling control strategies of respiratory pathogens. *Emerg Infect Dis*
- Longini et al. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents, *Am J Epidemiol* 2004; 159: 623-633
- Scan Statistics for Temporal Surveillance for Biologic Terrorism, S Wallenstein, J. Naus, p74-78, *MMWR* 53, 2004