Simulationsmodelle in der

Infektionsepidemiologie

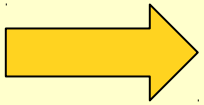
- Eine Einführung -

Marcus Wetzler, Mai 2012

License

This work is licensed under the Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/ or send a letter to Creative Commons, 444 Castro Street, Suite 900, Mountain View, California, 94041, USA.

Inhalt



Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

'Praktischer Teil' - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern

Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

... für Ärzte

"Wofür nützt mir dieses Wissen?"

Um zu verstehen, ...

- wie **Impfpläne** entwickelt werden.
- warum **Impfprogramme** nur sinnvoll sind, wenn sie konsequent durchgeführt werden.
- warum es die **Meldepflicht** gibt.
- Um Medienberichte **kritisch** bewerten zu können.
- Für ein Verständnis der **Ausbreitungsdynamik** von Infektionen wie AIDS, SARS, Neue Grippe, etc zu entwickeln.
- Zu Verstehen, nach welchen Prinzipien **(Simulations)modelle** entwickelt werden (Medizinische Forschung geht nicht mehr ohne!).
- Für **interessante Jobs**, z.B. bei Organisationen wie der *WHO* oder *Ärzte ohne Grenzen.*

Was ist 'Infektionsepidemiologie'?

Infektionskrankheit: durch Erreger oder deren Toxine hervorgerufene Erkrankung.

epi = auf/über, demos = Menschen/Volk, logos = Lehre

Aspekte:

Analyse, Beschreibung, Vorhersage von...

- Ausbreitungsdynamik
- Verbreitungswegen
- Übertragungsart
- Risikofaktoren
- Protektiven Faktoren
- Vulnerablen Bevölkerungsgruppen

→

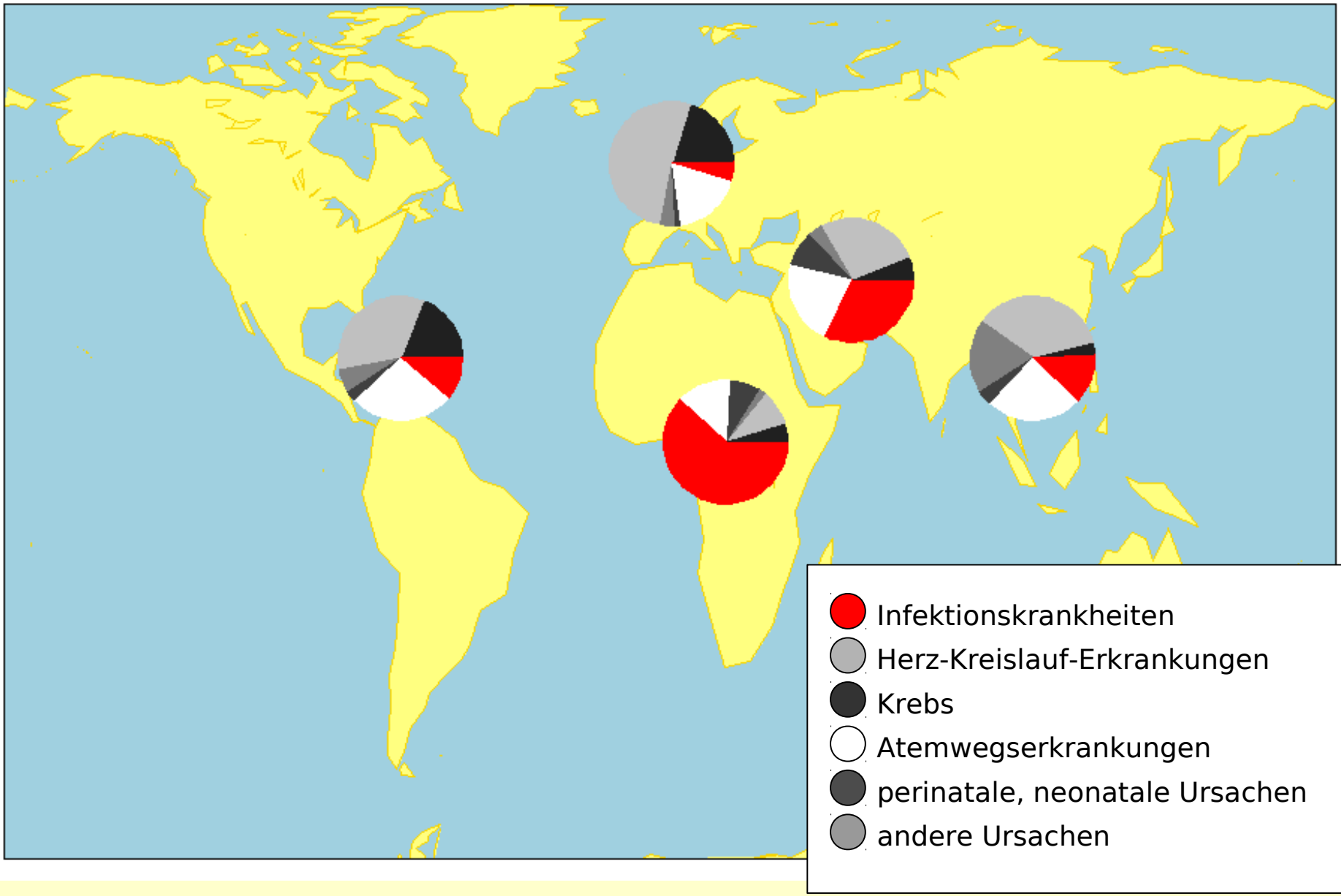
Ziele:

Prävention!

Intervention!

Eradikation!?

Globale Verteilung von Todesursachen I

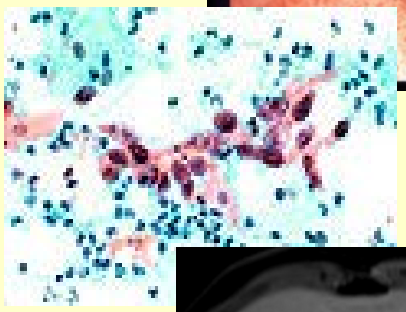


Infektiöse Genese 'nicht-infektöser' Krankheiten

Beispiele:

H. pylori → Ulcus ventriculi/duodeni

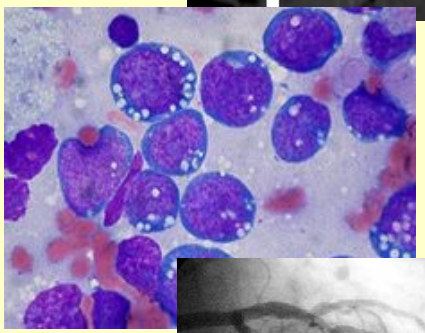
Hepatitis B/C → Hepatozelluäres CA



HPV 16/18 → Zervix-CA

Epstein-Barr-Virus → M. Hodgkin, Burkitt-Lymphom

HIV → u.a. Kaposi-Sarkom, Burkitt-Lymphom

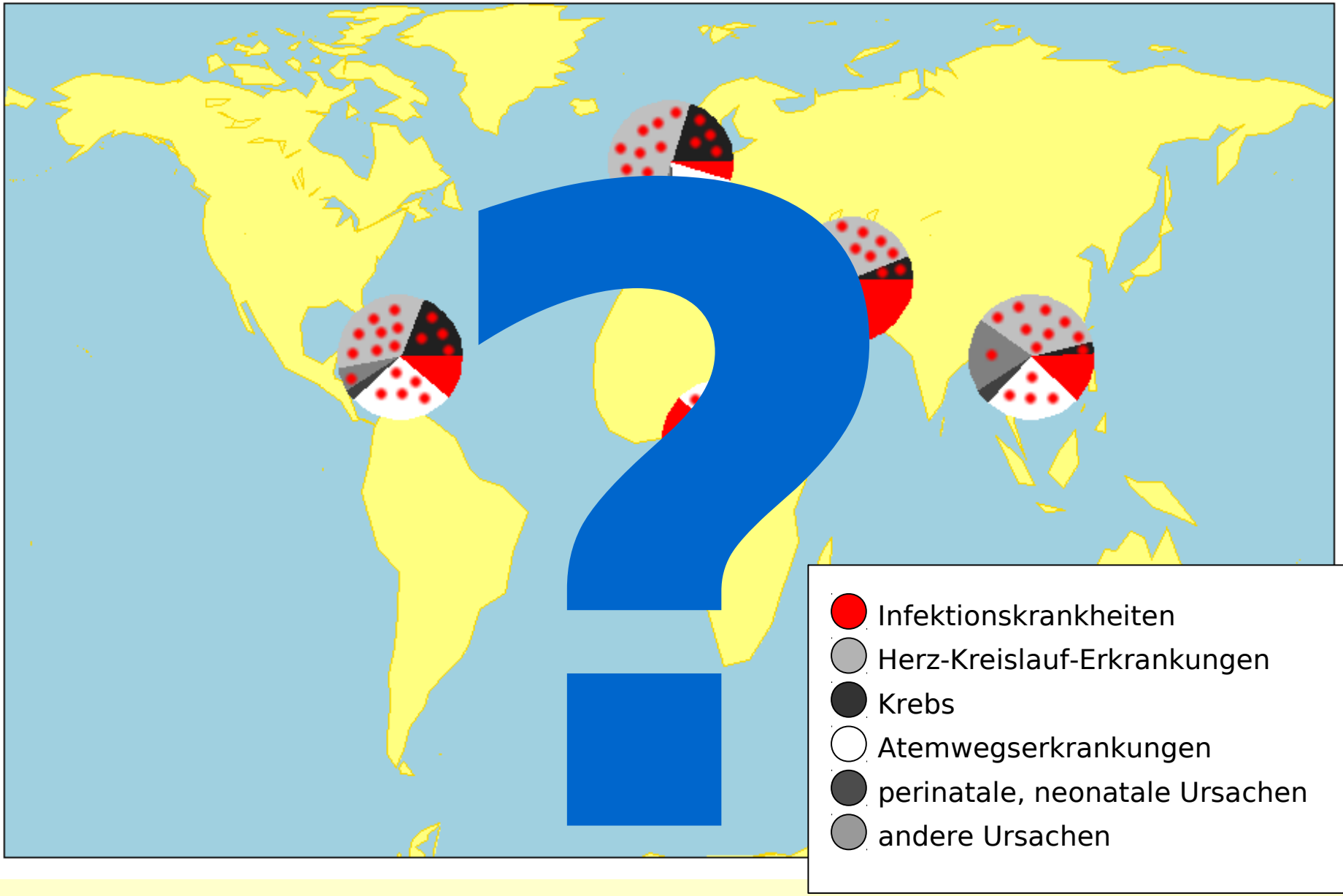


Campylobacter (jejuni) → Guillain-Barré-Syndrom

Chlamydia pneumoniae ⇢ KHK, Arterosklerose

Bildnachweise: *Nobelpreis: http://en.wikipedia.org/wiki/Nobel_Prize; Koronare Herzkrankheit: http://en.wikipedia.org/wiki/Angioplasty; Zervixkarzinom: http://de.wikipedia.org/wiki/Zervixkarzinom; Burkitt-Lymphom: http://en.wikipedia.org/wiki/Burkitt's_lymphoma; Hepatozelluläres Karzinom: http://www.hindawi.com/journals/ijhep/2011/489342/; Gastritis: http://en.wikipedia.org/wiki/Gastritis.*

Globale Verteilung von Todesursachen II



Epidemie

Epidemie: zeitliche und örtliche Häufung einer Infektionskrankheit innerhalb einer Population...

Beispiele aus Deutschland

2007

- Hantavirus (n=1687)
- Norovirus (n>200.000)

2006

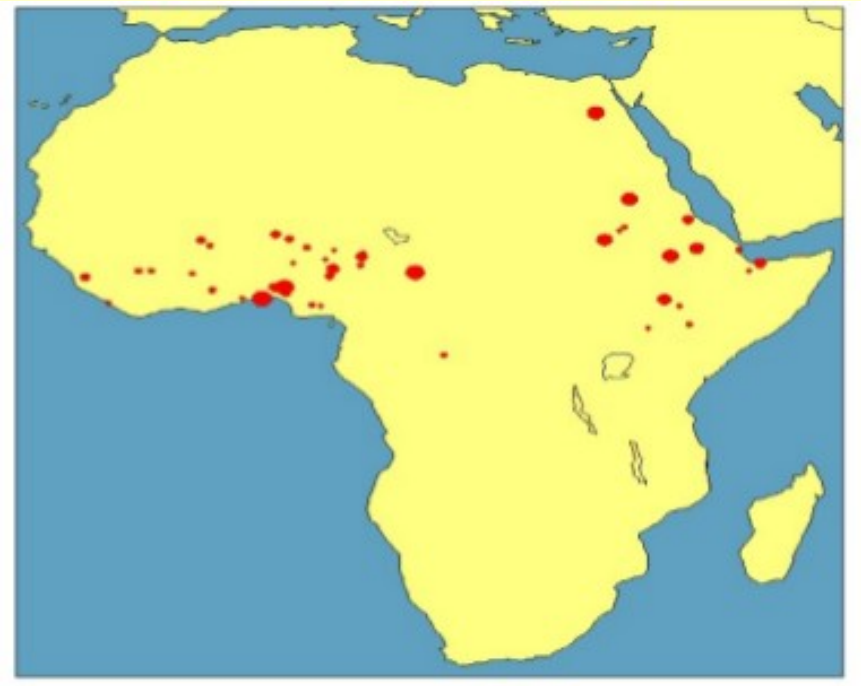
- Masern (NRW) (n>1100)

2005

- Masern (Hessen) (n=223, bis Mai)
- Masern (Bayern) (n=279, bis Juli)

Endemie

Endemie: dauerhaft gehäuftes Auftreten einer Infektionskrankheit in einem begrenzten Gebiet ...



Beispiele

- Meningokokken-Meningitis: südlich der Sahara
- Borreliose: Süddeutschland
- Leishmaniose (viszerale): u.a. in Indien, Bangladesh, Brasilien
- Malaria: u.a. in Tansania, Kenia und Uganda

Pandemie

Pandemie: Länder- und kontinentübergreifende Ausbreitung einer Infektionskrankheit...

Beispiele

- AIDS
- SARS (Flugtourismus)
- Spanische Grippe, 1918-1920
- Pest (v.a. 13. - 17. JH, Handelsschiffe aus Asien)

Eradikation:

(a) “Ausrottung” eines Erregers

(b) “Ausrottung” einer Krankheit

Frage 1: Warum konnten die Pocken so “'leicht” eradiziert werden?

Frage 2: Können Masern, Röteln, Herpes zoster, HIV, Pest oder Influenza A eradiziert werden?

Beispiele

- **Pocken (Variola):** zuletzt 1977 in Äthiopien; weltweite WHO-Impfprogramme
- **Polio:** eradiziert u.a. in Ghana (2006), Somalia (2008); 1341 Fälle in Nigeria Indien & Pakistan (2008). Schweiz: Poliovirus im Trinkwasser (2007)
- **Masern** (WHO-Ziel: 2010)
- **Malaria** (WHO, Ziel: ???)

Eradikation

Eradikation:

(a) “Ausrottung” eines Erregers

(b) “Ausrottung” einer Krankheit

Frage 1: Warum konnten die Pocken so 'leicht' eradiziert werden?

Frage 2: Können Masern, Röteln, Herpes zoster, HIV, Pest oder Influenza A eradiziert werden?

Antwort 1:

- immer Krankheitsausbruch
  -> keine persistierenden, latenten Infektionen
- (fast) kein Reservoir im Tierreich, keine Vektoren
- virale Antigene unveränderlich
- Impfung -> langanhaltende Immunität

Antwort 2:

- .....

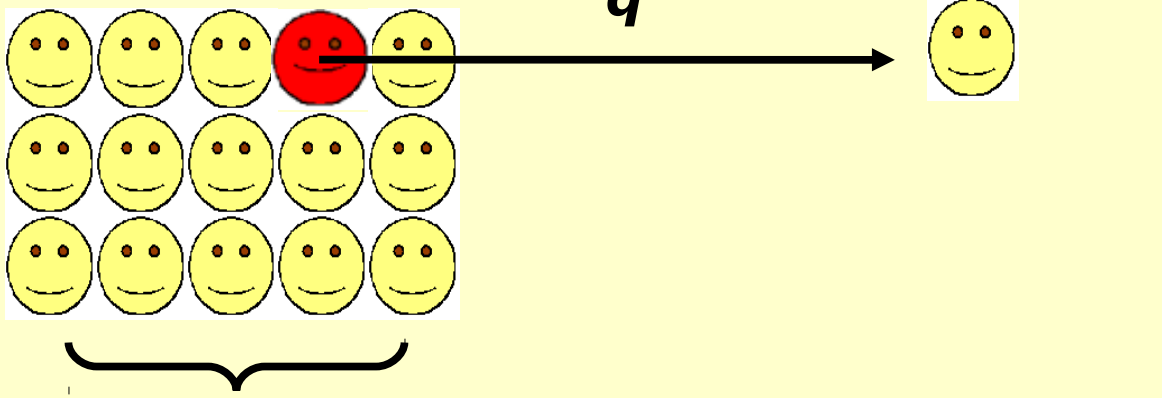
Indexfall, Kontagionsindex

Kontagionsindex

Ansteckungs-
wahrscheinlichkeit

Indexfall

Erster Fall einer Infektion in
einer suszeptiblen Population



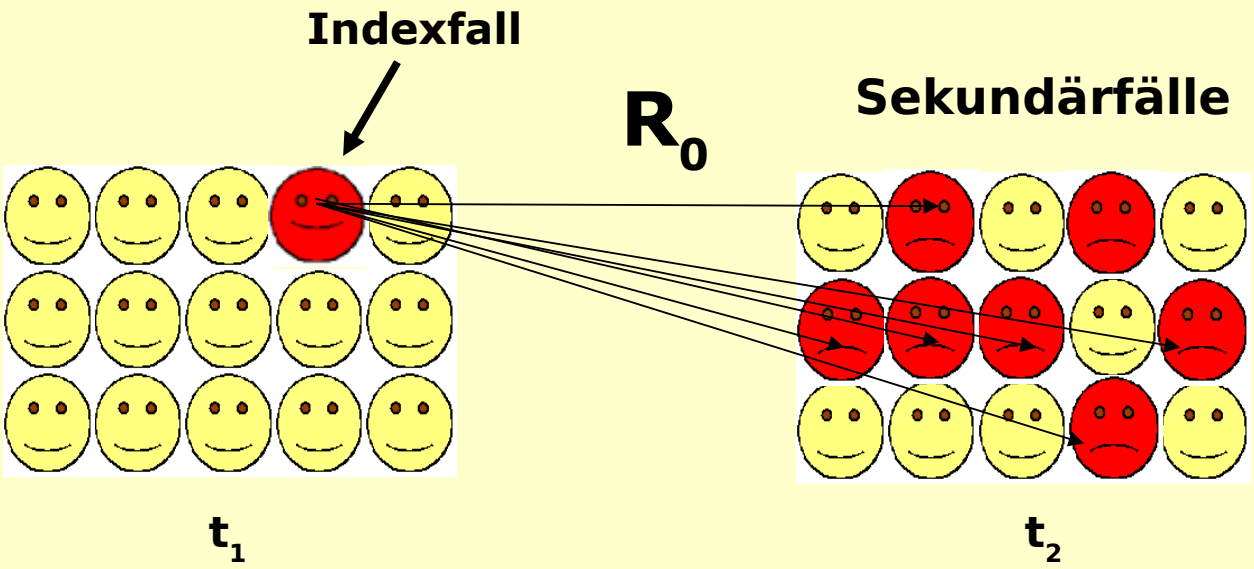
suszeptible Population

Anfälligkeit für eine
Infektionskrankheit

Sekundärfälle, Basisreproduktionszahl R_0

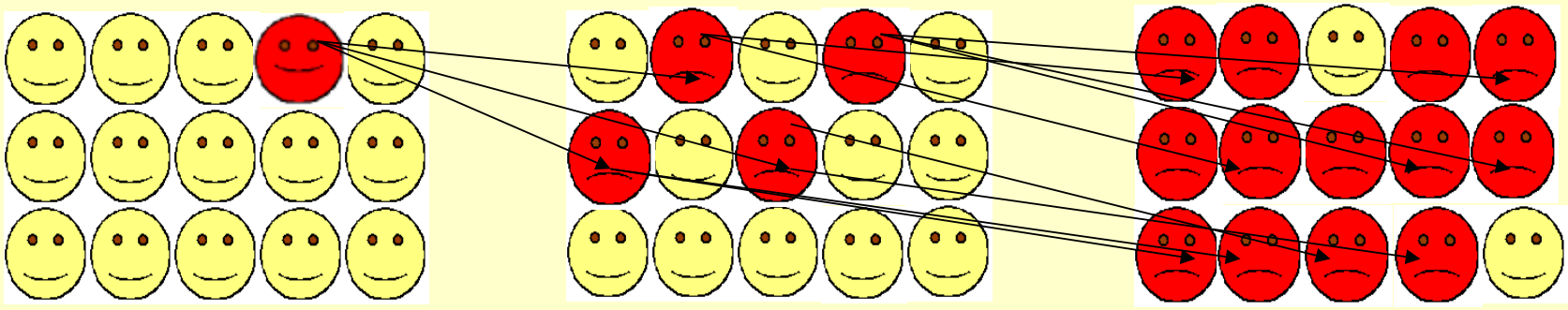
Basisreproduktionszahl R_0

Die mittlere Zahl von Sekundärfällen, die ein Indexfall während seiner gesamten infektiösen Periode in einer Population verursacht.



Basisreproduktionszahl R_0

Wenn $R_0 > 1$

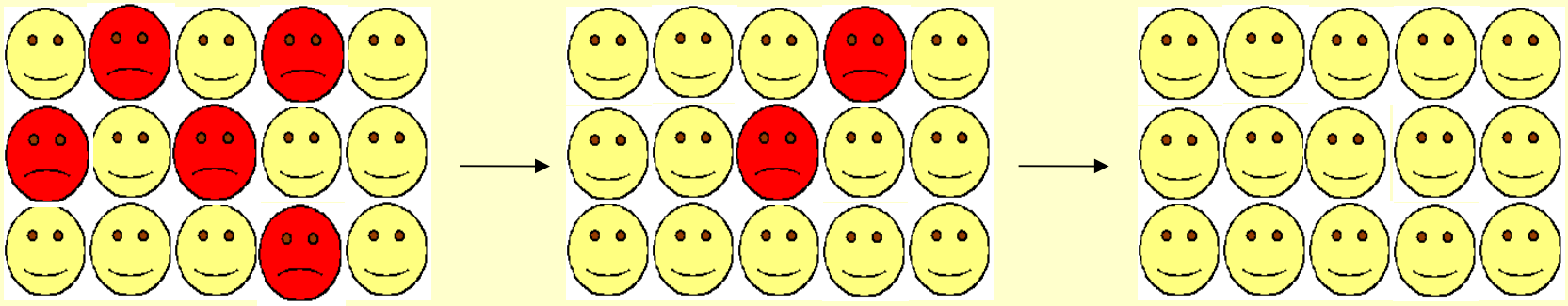


Basisreproduktionszahl R_0

Wenn $R_0 < 1$

Krankheit	Hauptübertragungsweg	R_0
Masern	Luft	12-18
Pertussis	Luft, Tröpfchen	12-17
Diphtherie	Speichel	6-7
Pocken	sozialer Kontakt	5-7
Polio	Fäkal-oral	5-7
Röteln	Luft	5-7
Mumps	Luft	4-7
HIV/AIDS	sexueller Kontakt	2-5
SARS	Luft, Tröpfchen	2-5
Influenza*	Luft, Tröpfchen	2-3

*1918-1920 (Spanische Grippe)



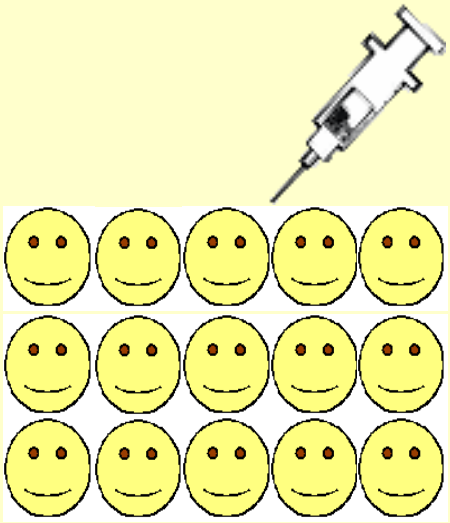
t_1 t_2 t_3

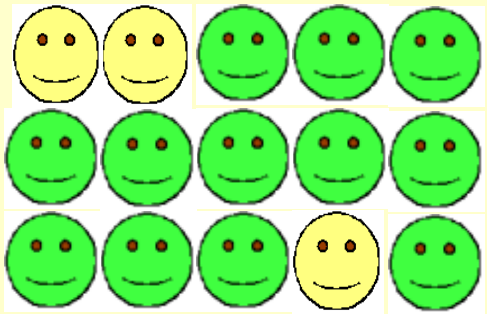
'Herd Immunity', Kritische Durchimpfungsrate

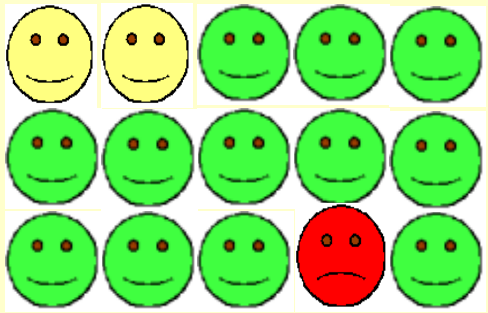
Durchimpfungs-rate p = $\frac{\text{☺}}{\text{☹} + \text{☹} + \text{☺}}$

Ziele:

- individuelle Infektionsprophylaxe
- Prävention von Epidemien

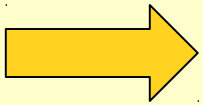






Immunisierung → **Herd(en)immunität** ('herd immunity') → **keine Epidemie**

Inhalt



Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

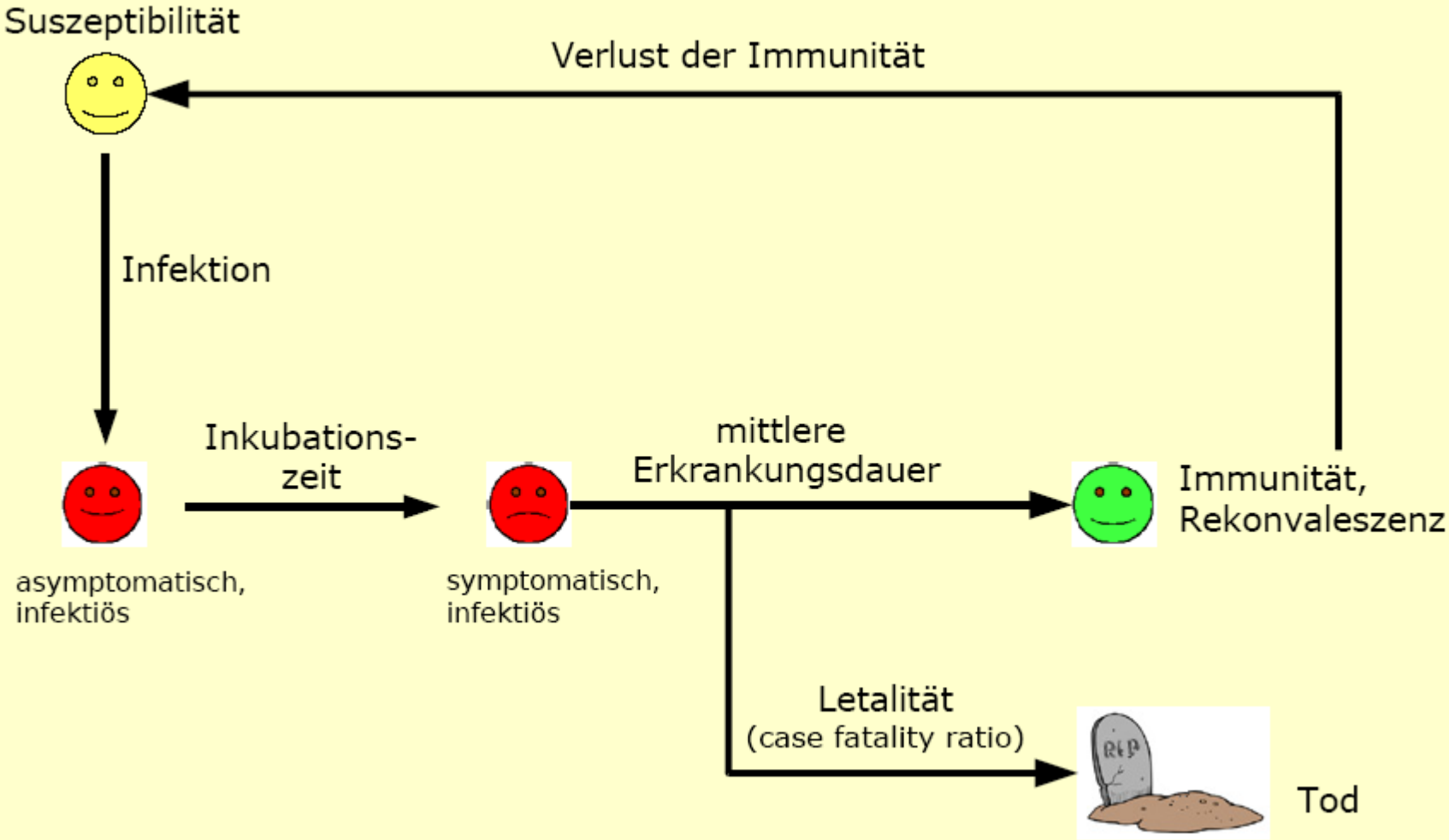
'Praktischer Teil' - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern

Schlusswort

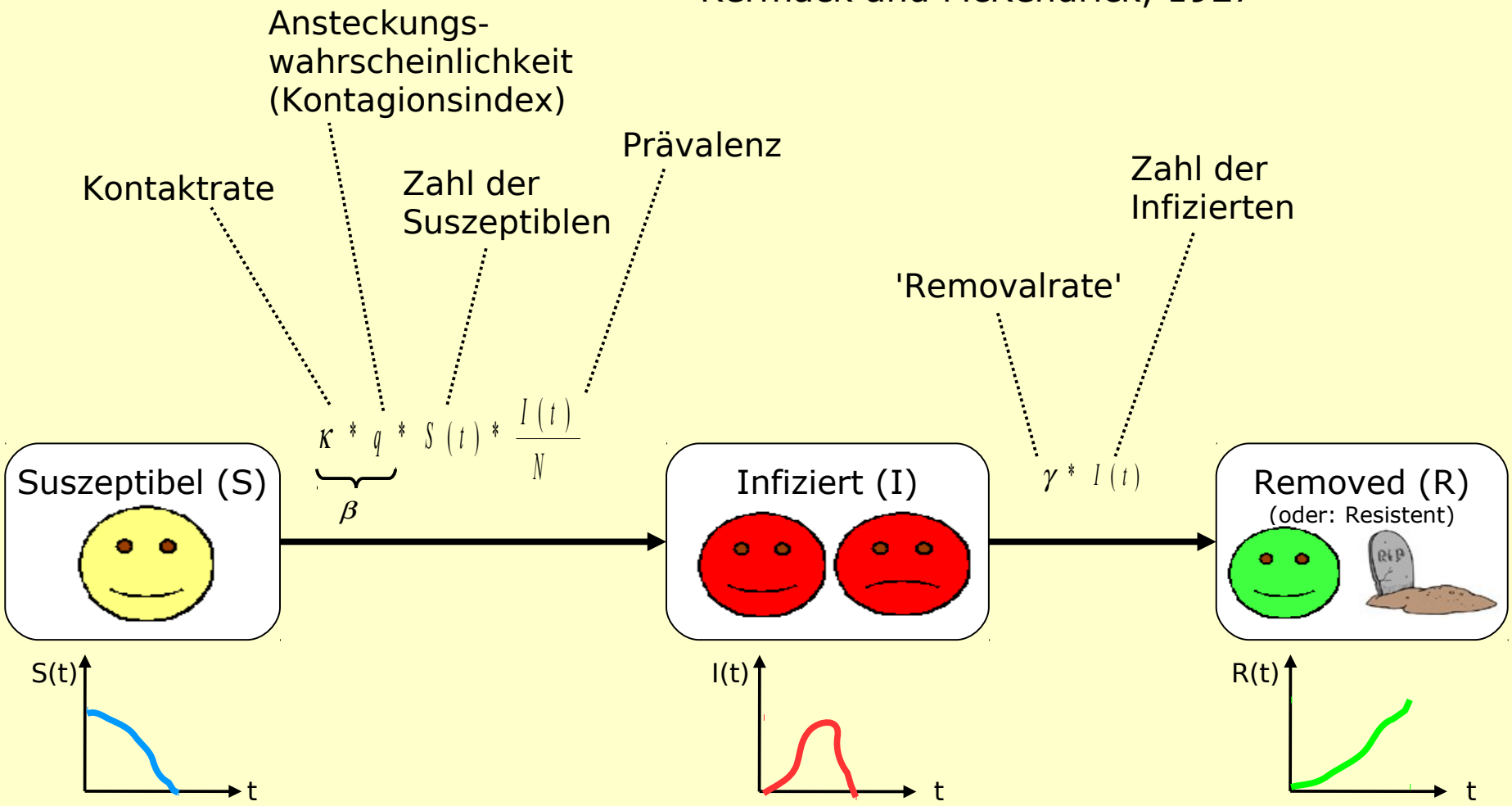
- Wie gefährlich ist Impfen?

Lebenszyklus einer Infektionskrankheit



SIR-Modell

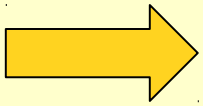
- Einteilung der Gesamtpopulation (N) in drei Kompartimente (S, I, R)
- Berechnung der Kompartimentgrößen mittels Differenzialgleichungen (DGL)
- Kermack and McKendrick, 1927



Inhalt

Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell



'Praktischer Teil' - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern

Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

Hostorisches Beispiel: Pest in Eyam, 1665

Praktische Anwendung des SIR-Modells zur Beschreibung eines Epidemieverlaufs:

- Pestepidemie in England, 1665
- Stoffballen aus London, Rattenflöhe
- Dorf Eyam: 350 Einwohner
- William Mompesson isolierte das Dorf
- genaue Aufzeichnungen des Epidemieverlaufs
- nur 82 Überlebende

Zu der Beginn der zweiten Epidemiephase lebten noch 261 Personen, sieben waren bereits erkrankt ...

Daten:

Tage	S	I
0	254	7
16	235	16
31	200	22
46	152	28
62	126	21
78	106	6
94	95	8
123	82	1

Bildnachweise: *Karte England: http://en.wikipedia.org/wiki/Eyam;*
"Die Pest" von Arnold Böcklin: http://de.wikipedia.org/wiki/Pest

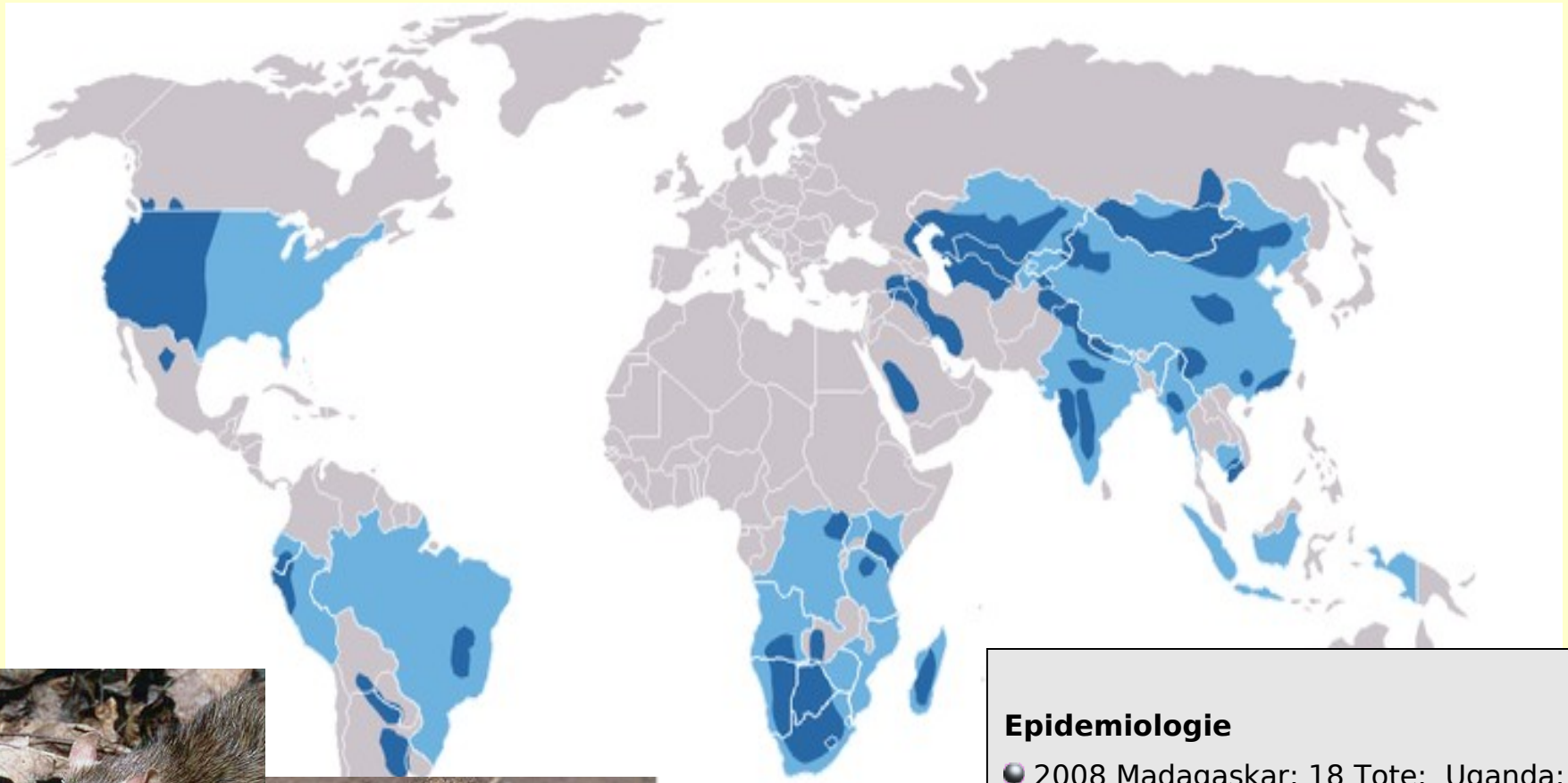
Hostorisches Beispiel: Pest in Eyam, 1665

Warum das Beispiel “Pest”?

- Einmalig gut dokumentierte Daten
- Eyam war eine komplett isolierte Umgebung

  → Verständnis der idealtypischen Dynamik einer Epidemie
- (nachher gibt's noch aktuellere Beispiele)

Rolle der Pest heute



Epidemiologie

- 2008 Madagaskar: 18 Tote; Uganda: 12 Tote
- 2005 Lungenpest im Kongo, 100 Tote
- 1994 Pestepidemie in Indien
- 1979 - 1992: > 1500 Todesfälle in 21 Ländern (WHO)

Bildnachweise: *Präriehund: http://de.wikipedia.org/wiki/Präriehund; Ratte: http://af.wikipedia.org/wiki/Rot; Karte: http://de.wikipedia.org/wiki/Pest; Rattenfloh: http://de.wikipedia.org/wiki/Xenopsylla_cheopis.*

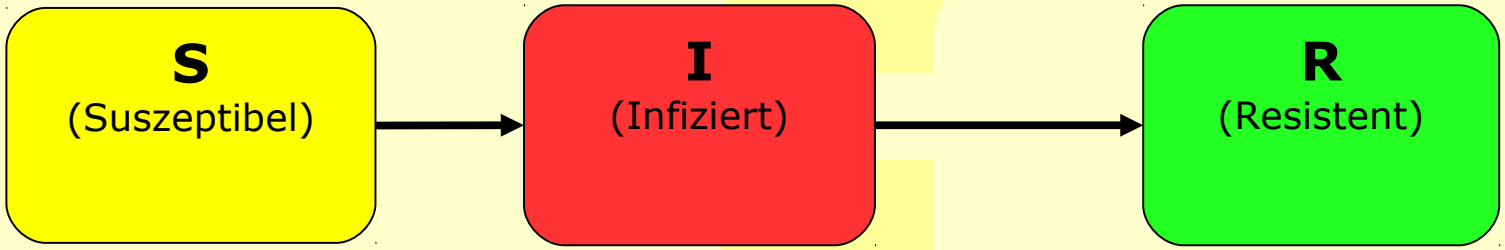
Modellerweiterung des SIR-Modells

Erweiterung des Modells ...

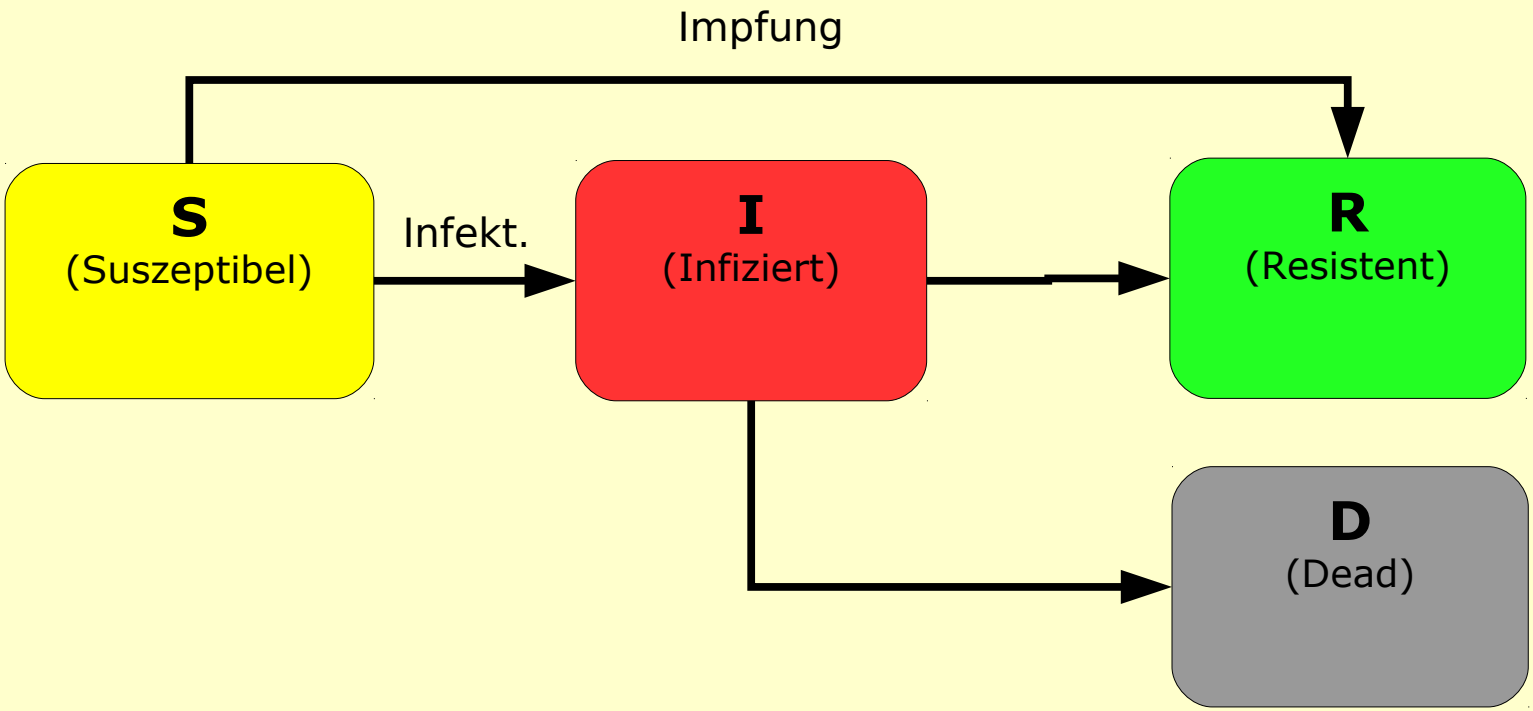
Berücksichtigung von:

- Impfung
- Antibiotika
- Tod durch Infektion → Differenzierung

von immunen “R” und verstorbenen “R”



Modellerweiterung des SIR-Modells



Antibiotika

- Verkürzung der mittleren Erkrankungsdauer
  → Verkleinerung von gamma
- Verringerung der Letalität

Impfung

- entweder: Pfeil S → R
- oder: Veränderung der Anfangswerte von S und R

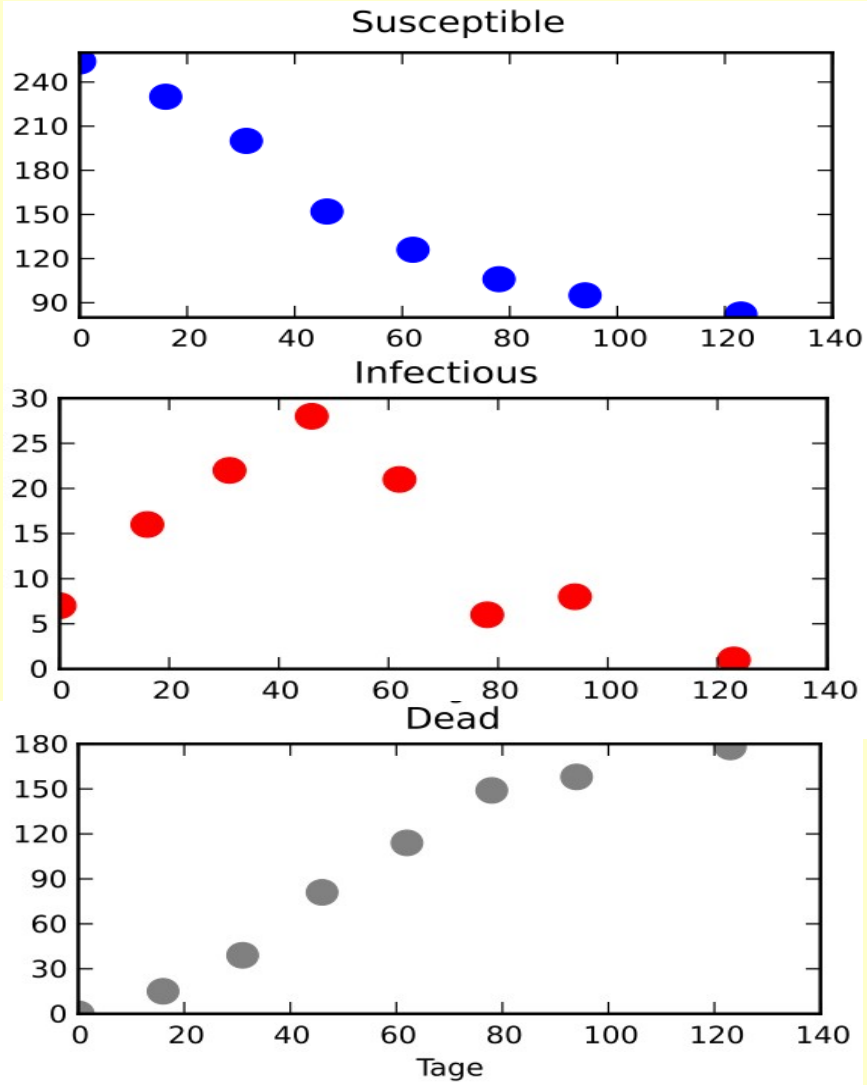
Daten

Daten:

Tage	S	I
0	254	7
16	235	16
31	200	22
46	152	28
62	126	21
78	106	6
94	95	8
123	82	1

... jeder Erkrankte im Dorf ist an der Pest gestorben ...

=> 172 Tote



Modellsimluation

Modellparameter:

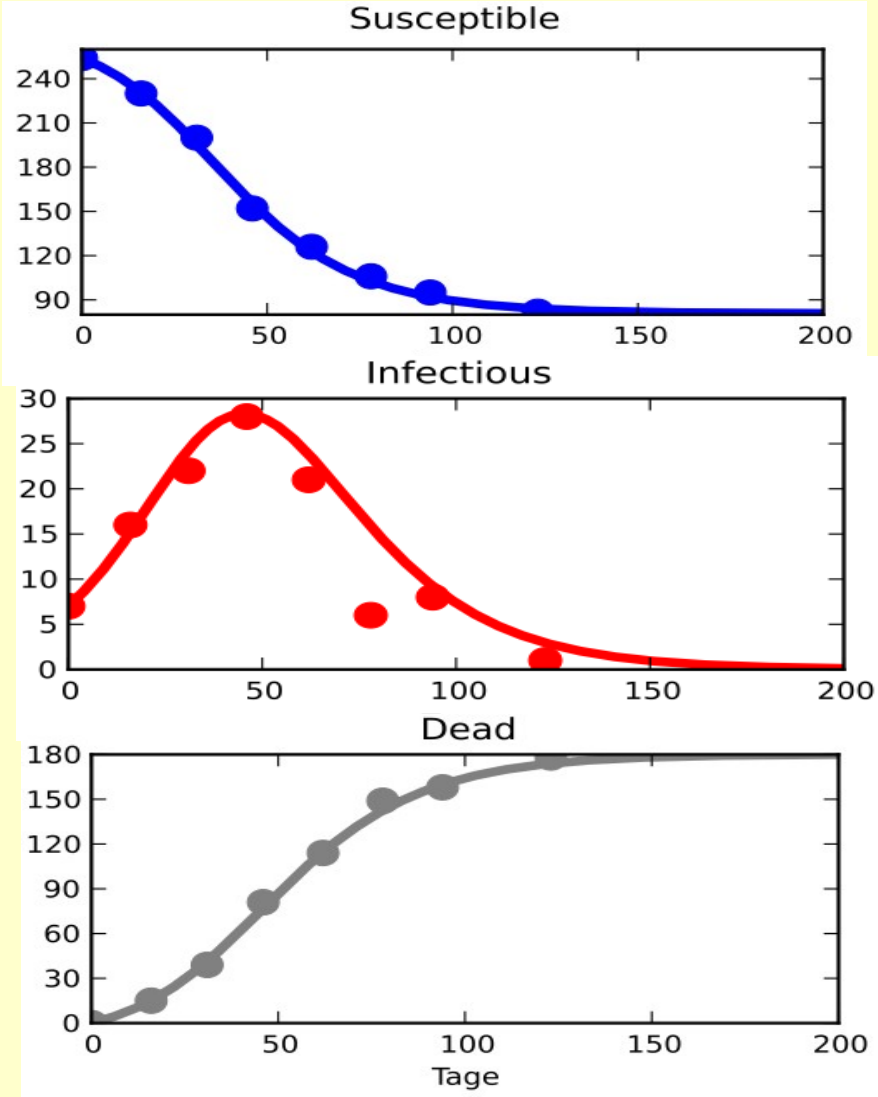
$$\beta = 0.146$$

$$\gamma = 0.088$$

$$S_{t_0} = 254$$

$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 0$$



wenn jeder Erkrankte stirbt (Letalität 100%), dann ...

=> 172 Tote (Simulation: 180)

Modellanalyse

Krankheit	Hauptübertragungsweg	R_0
Masern	Luft	12-18
Pertussis	Luft, Tröpfchen	12-17
Diphtherie	Speichel	6-7
Pocken	sozialer Kontakt	5-7
Polio	Fäkal-oral	5-7
Röteln	Luft	5-7
Mumps	Luft	4-7
HIV/AIDS	sexueller Kontakt	2-5
SARS	Luft, Tröpfchen	2-5
Influenza*	Luft, Tröpfchen	2-3

*1918-1920 (Spanische Grippe)

Berechnung der mittleren Erkrankungsdauer:

$$\frac{1}{\gamma} = 11.4 \text{ Tage}$$

Berechnung der Basisreproduktionszahl:

$$\beta = 0.146$$
$$\gamma = 0.088$$
$$\longrightarrow \quad R_0 = \frac{\beta}{\gamma} = 1.66$$

Software

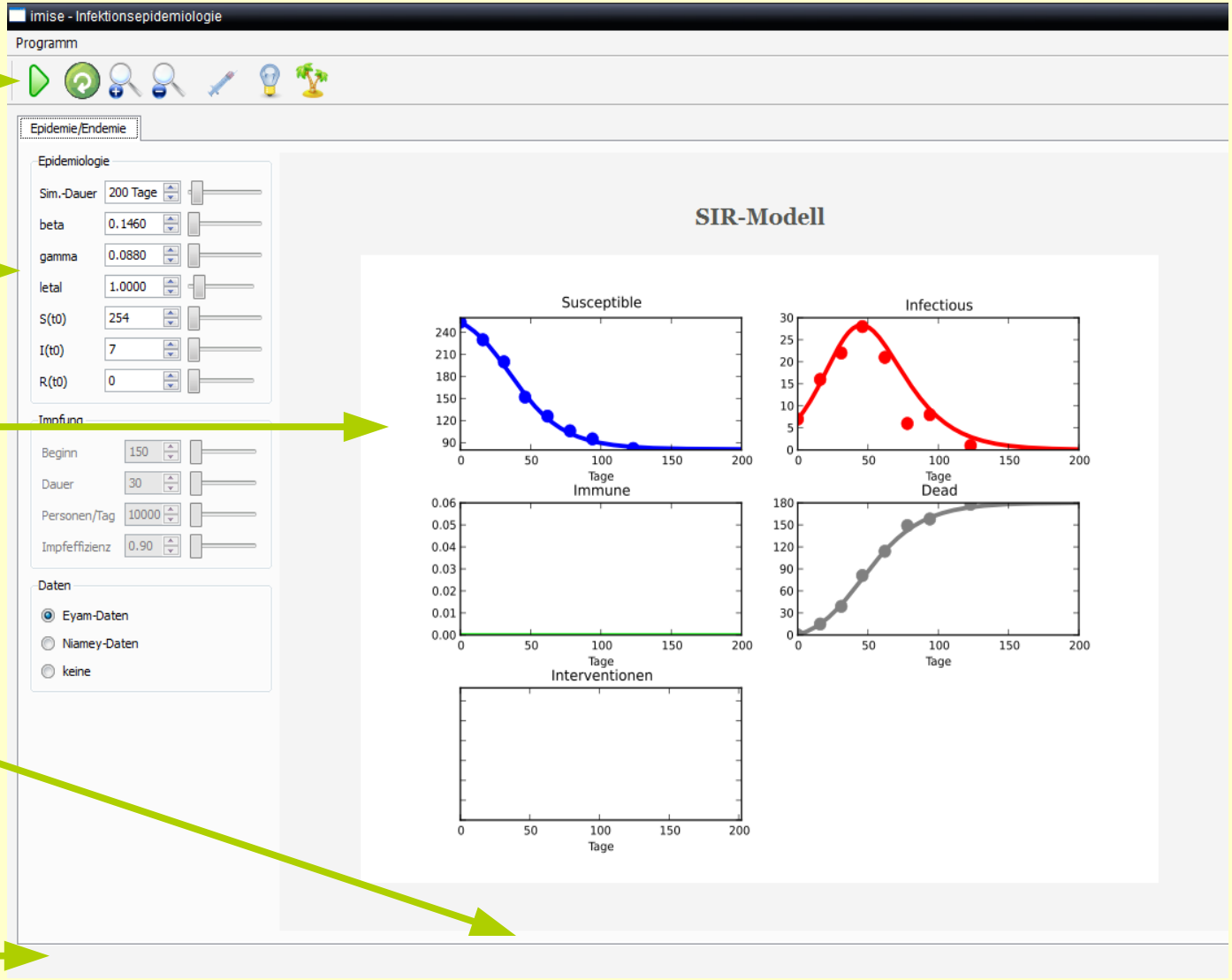
Simulation starten

Modell-parameter

Simulations-ergebnis

epidemiologische Kennzahlen
(nach unten scrollen)

Hinweise



Aufgabe 1: Bitte führen Sie eine Modellsimulation mit den Standardeinstellungen durch.

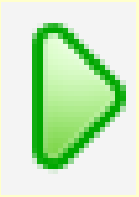
Szenarien ...

Therapie der Pest heute

- Streptomycin (4g, 3g, 2g); Gesamtdosis 30 g
- Besserung der Symptome n. 3-5 Tagen
- Fortsetzung Antibiose: > 3 d nach Entfieberung

Alternative AB

- Aminoglykoside (Gentamicin)
- Tetracycline (Doxycyclin)
- Sulfonamide (Trimethoprim-Sulfamethoxazol)
- Chloramphenicol



Was denken Sie?

Angenommen, ...

- es hätte 1665 in Eyam Antibiotika gegeben.
- die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen.
- es hätte Antibiotika gegeben und die Hälfte des Dorfes wäre geimpft gewesen.
- es gäbe nur (a) entweder Antibiotika oder (b) die Impfung - welche Option würden Sie dann vorschlagen?

Szenario 1

Angenommen, es hätte 1665 in Eyam Antibiotika gegeben ...

Modellannahmen:

- mittlere Erkrankungsdauer = 7 Tage
- Letalität unter Antibiose 15%,

dann ...

Modellparameter:

???

=> ??? Infizierte
=> ??? Tote

gamma = 0.143; letal = 0.15

Szenario 1

Angenommen, es hätte 1665 in Eyam Antibiotika gegeben ...

Modellannahmen:

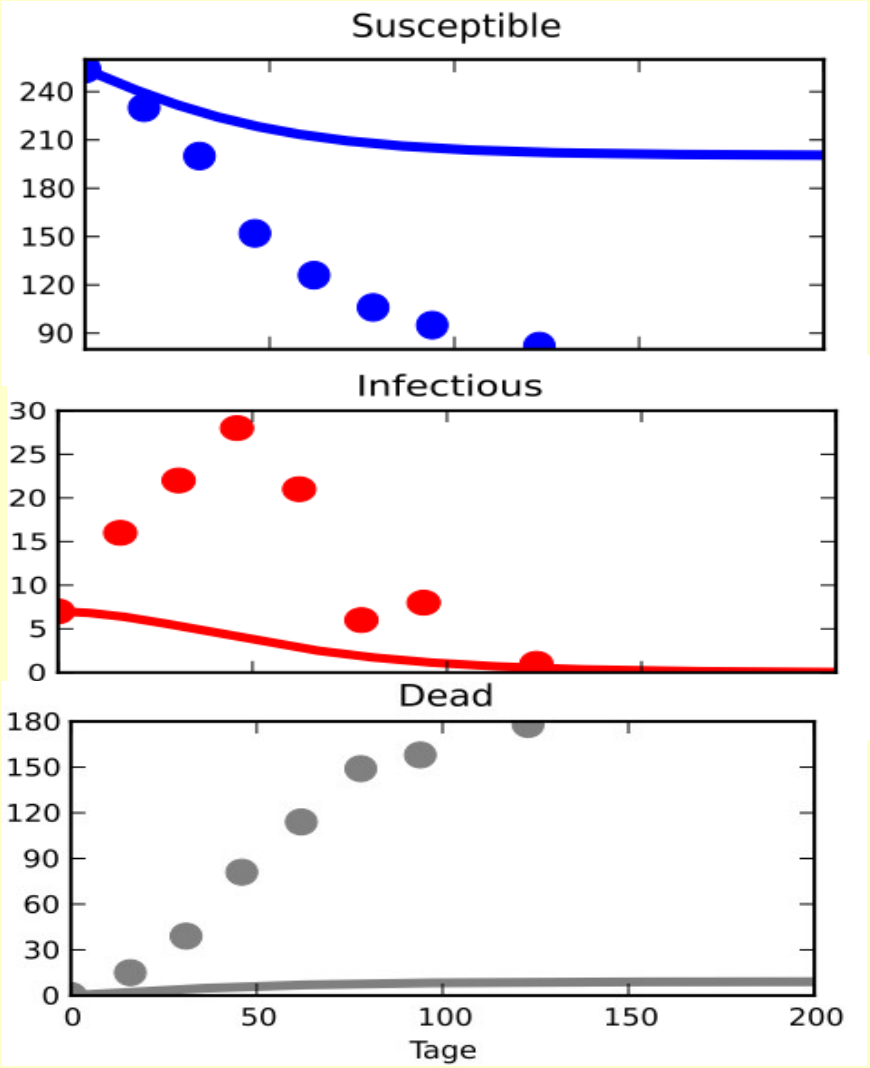
- mittlere Erkrankungsdauer = 7 Tage
- Letalität unter Antibiose 15%,

dann ...

Modellparameter:

$$\beta = 0.146$$
$$\gamma = 0.143$$
$$S_{t_0} = 254$$
$$I_{t_0} = 7$$
$$R_{t_0} = 0$$

=> 60 Infizierte
=> 9 Tote



Szenario 2

Angenommen, die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen ...

Modellannahmen:

- mittlere Erkrankungsdauer = 11.4 Tage
- Letalität 100 %
- Durchimpfungsrate p = 50 %

dann ...

Modellparameter:

???

=> ??? Tote

S(t0) = 127; R(t0)=127

Szenario 2

Angenommen, die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen ...

Modellannahmen:

- mittlere Erkrankungsdauer = 11.4 Tage
- Letalität 100 %
- Durchimpfungsrate p = 50 %

dann ...

Modellparameter:

$$\beta = 0.146$$

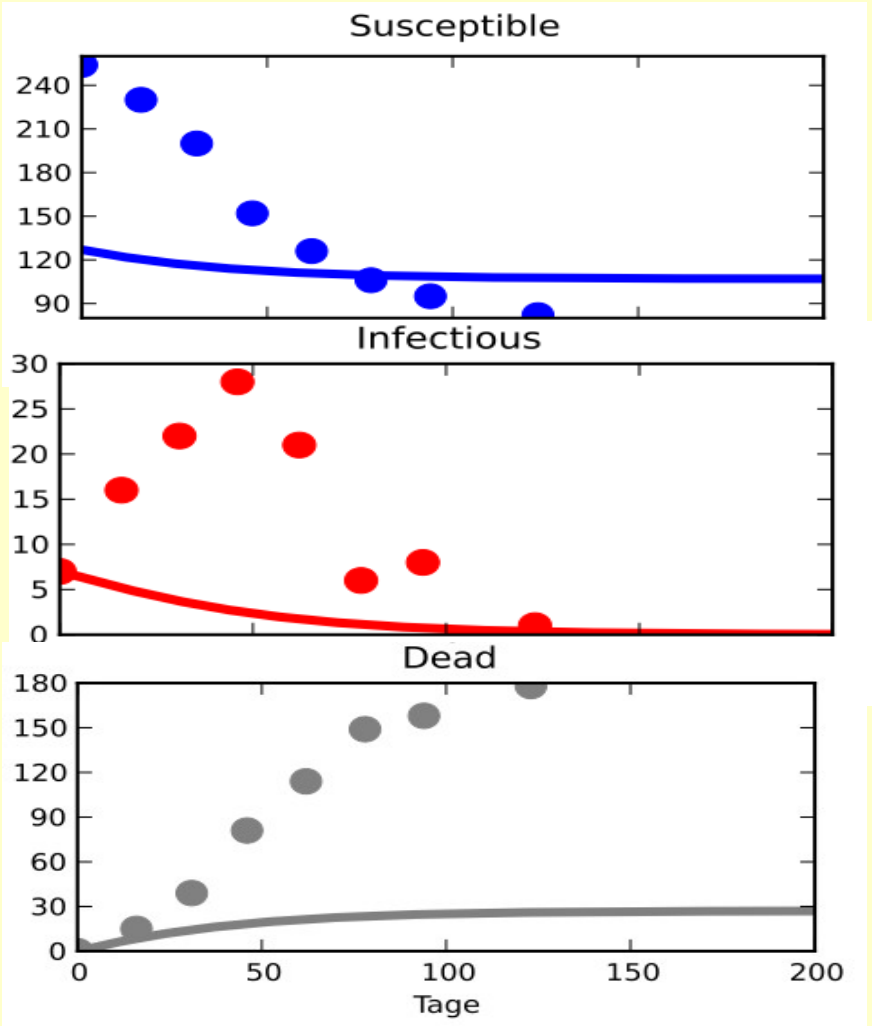
$$\gamma = 0.088$$

$$S_{t_0} = 127$$

$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 127$$

=> 27 Infizierte/Tote



Szenario 3

Angenommen, es hätte Antibiotika gegeben und die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen ...

Modellannahmen:

- mittlere Erkrankungsdauer = 7 Tage
- Letalität 15 %
- Durchimpfungsrate p = 50 %

dann ...

Modellparameter:

???

=> ??? Infizierte
=> ??? Tote

Szenario 3

Angenommen, es hätte Antibiotika gegeben und die Hälfte des Dorfes wäre (vor Ausbruch der Krankheit!) geimpft gewesen ...

Modellannahmen:

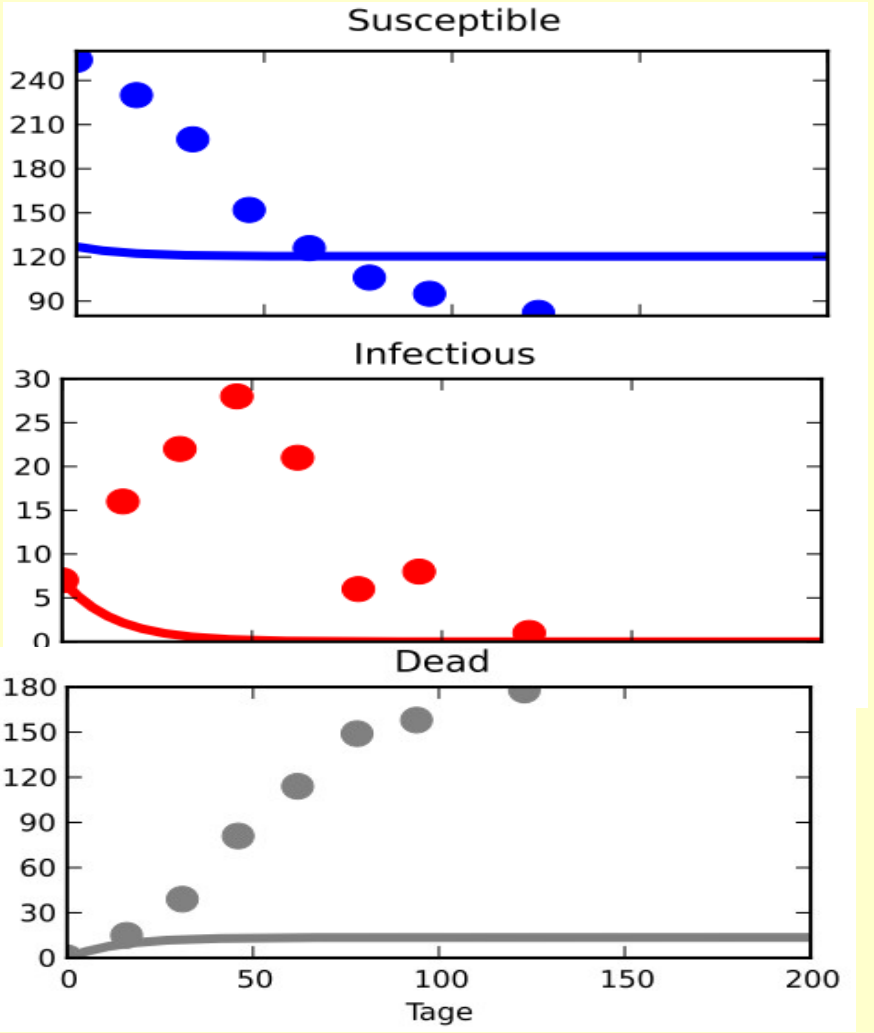
- mittlere Erkrankungsdauer = 7 Tage
- Letalität 15 %
- Durchimpfungsrate p = 50 %

dann ...

Modellparameter:

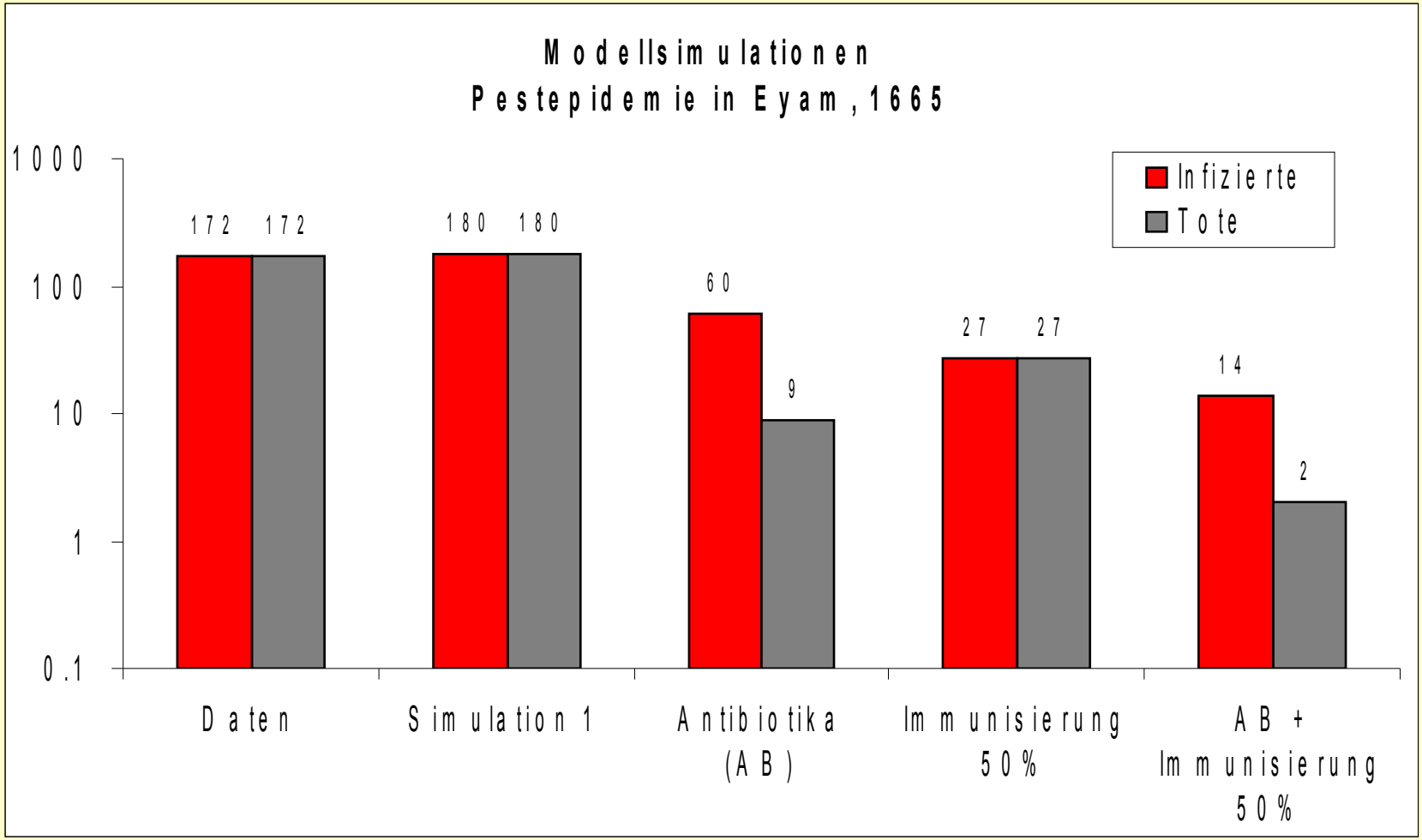
$$\beta = 0.146$$
$$\gamma = 0.143$$
$$S_{t_0} = 127$$
$$I_{t_0} = 7$$
$$R_{t_0} = 127$$

=> 14 Infizierte
=> 2 Tote



Modellszenarien

Vergleich der Modellszenarien:

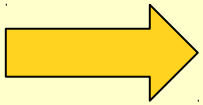


Inhalt

Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

'Praktischer Teil' - Modellsimulationen



- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern

Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

Outbreak Response Vaccination (ORV)

Nigeria

Ärzte ohne Grenzen (MSF):

Meningokokken-meningitis in Nigeria , 2009

Quelle: http://doctorswithoutborders.org

- Situation: 700 dead
- > 20 000 suspected cases
- Ziel: 3 Mio. Personen impfen
- 'mass vaccination will reduce number of new infections within 2 weeks'
- unbehandelt: Letalität 50%,
- Tod innerhalb von 48 h
- Therapie: AB-Einzeldosis (z.B. Ampicillin+Chloramphenicol)

Bildnachweis Karte: *http://de.wikipedia.org/wiki/Nigeria*

Outbreak Response Vaccination (ORV)

Ärzte ohne Grenzen (MSF) in Nigeria , 2009

Nigeria

Quelle: http://doctorswithoutborders.org

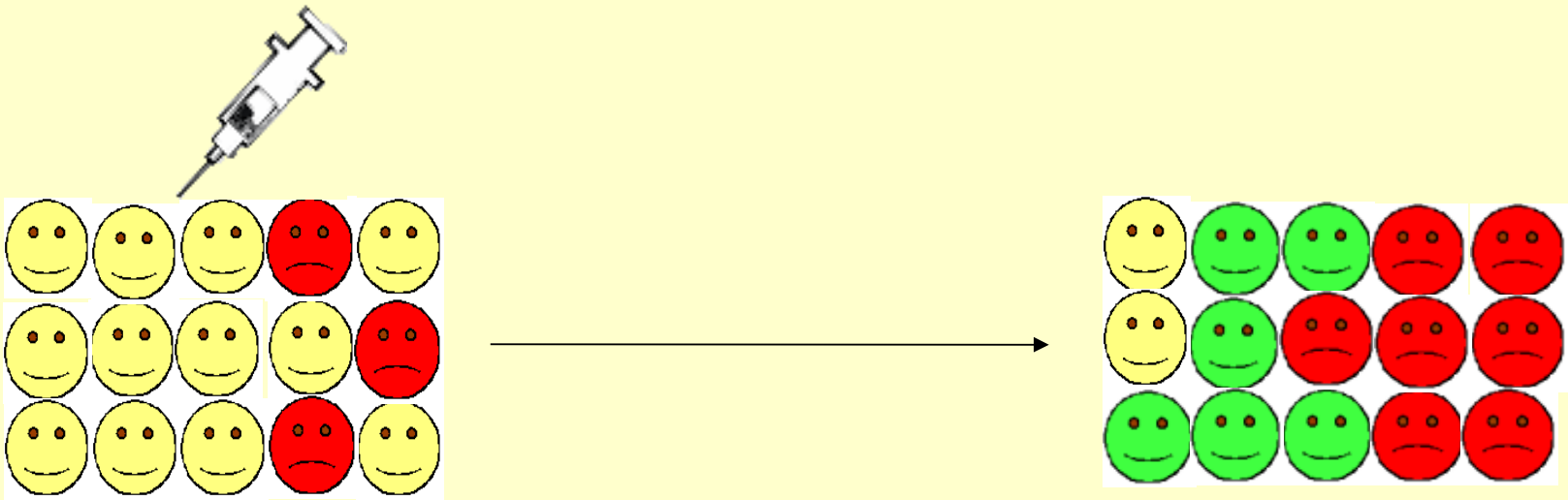
Impfkriterien

- '[...] vaccinating people between 2 and 30 y of age in the areas most at risk'
- '[...] areas of Niger, Burkina Faso, Chad, Cameron [...] MSF teams are evaluating the situation and ready to vaccinate, if necessary.'

Bildnachweis Karte: *http://de.wikipedia.org/wiki/Nigeria*

Outbreak Response Vaccination (ORV)

- ORV: Impfen als Intervention bei einer bereits ausgebrochenen Epidemie
- Ziel: Schadenbegrenzung bei Epidemien (v.a. in Entwicklungsländern)



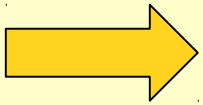
Inhalt

Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

"Praktischer Teil" - Modellsimulationen

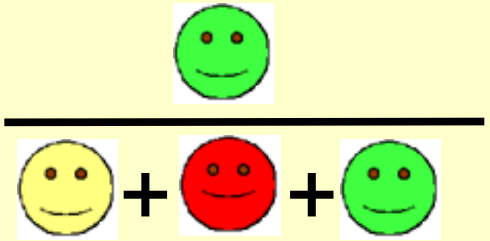
- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern



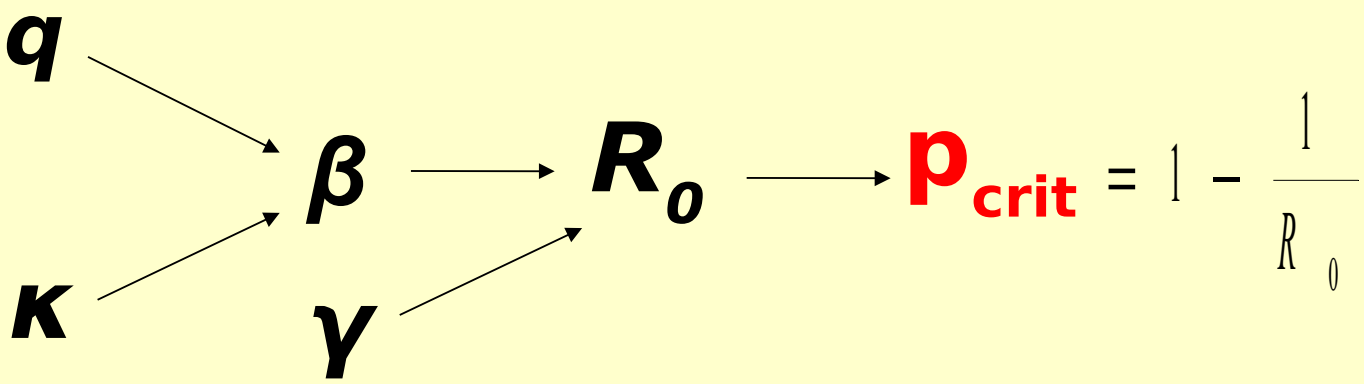
Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

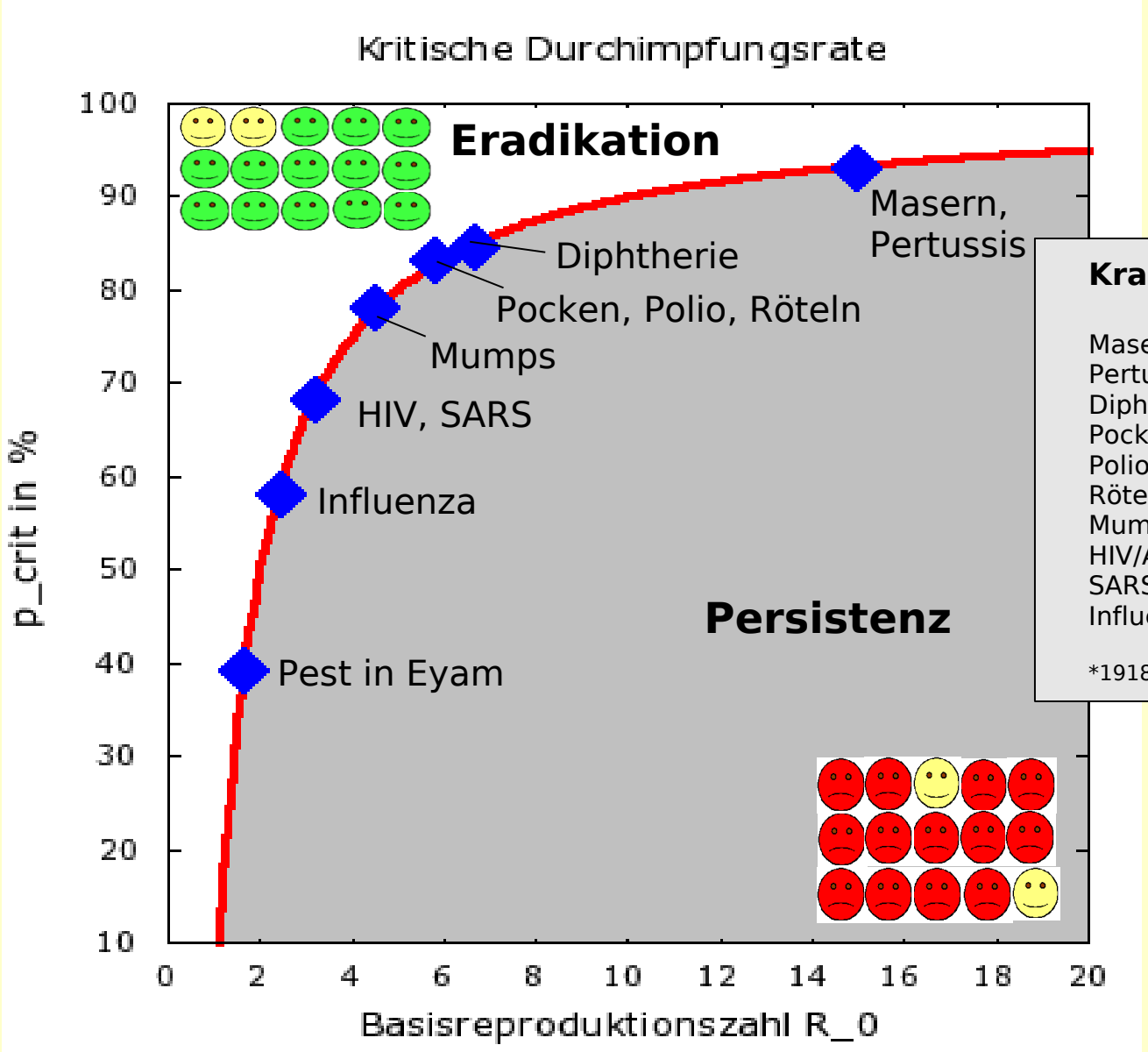
Kritische Durchimpfungsrate

Durchimpfungs-rate p = 

- **kritische Durchimpfungsrate p_{crit} = die p, welche für eine Eradikation notwendig ist**
- **Eradikation nur, wenn: $p >= p_{crit}$**



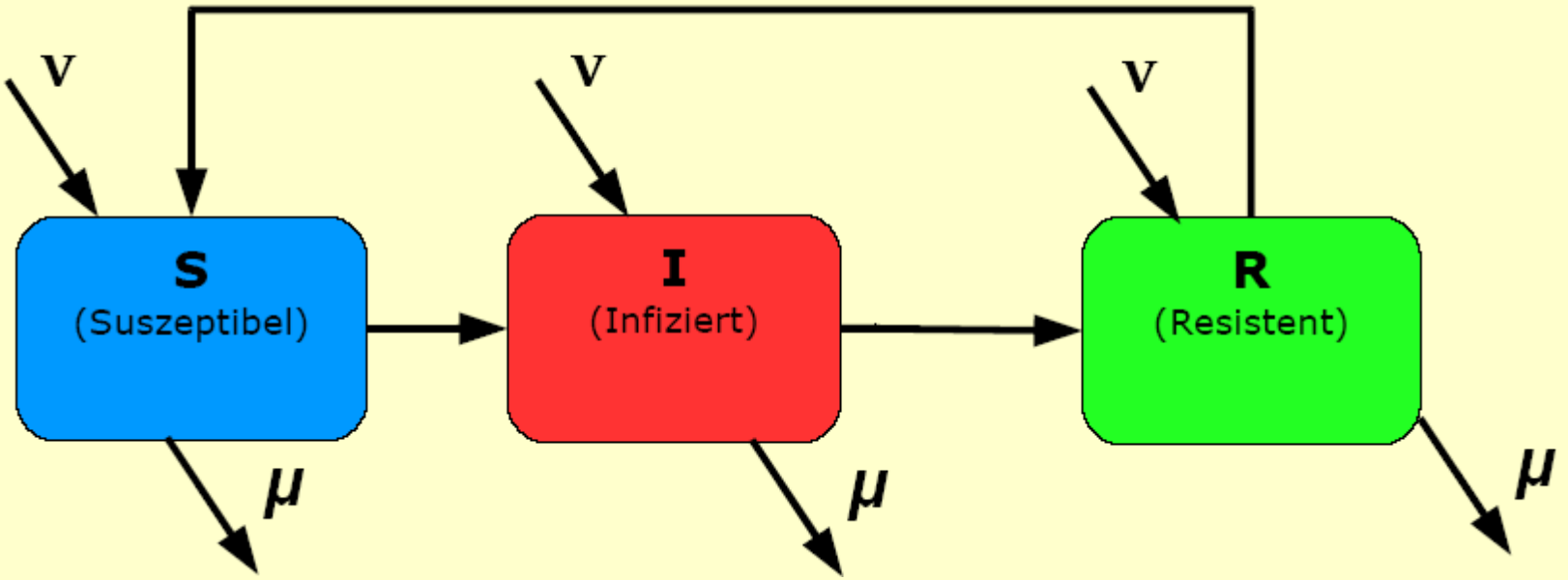
Kritische Durchimpfungsrate

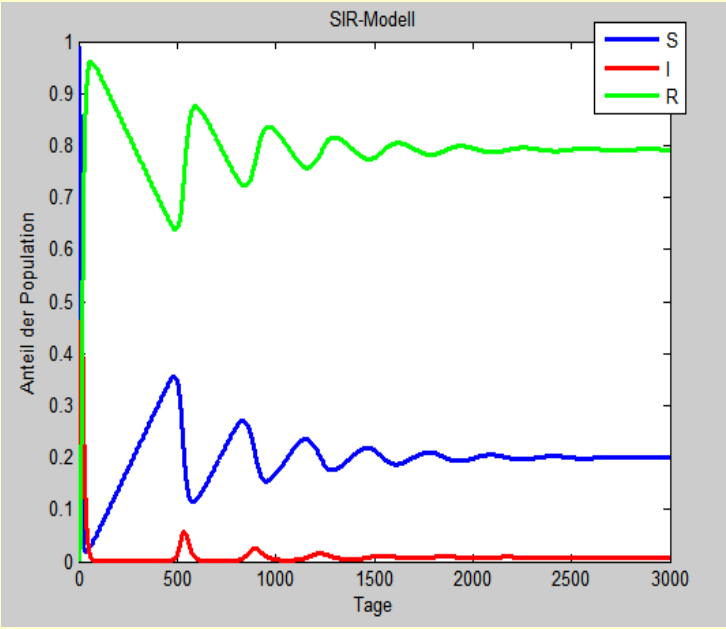


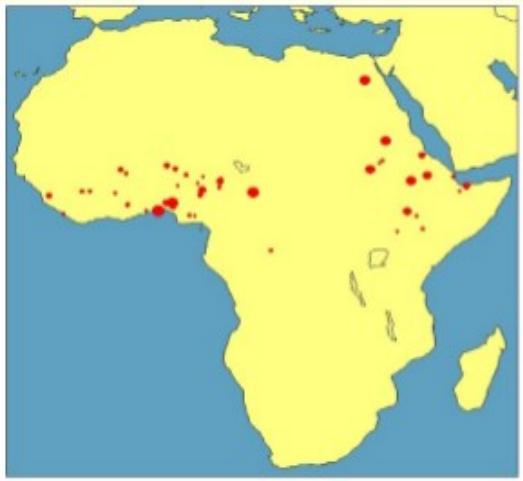
Krankheit	R_0	p_{crit} (in%)
Masern	12-18	91,6 - 94,4
Pertussis	12-17	91,6 - 94,1
Diphtherie	6-7	83,3 - 85,7
Pocken	5-7	80 - 85,7
Polio	5-7	80 - 85,7
Röteln	5-7	80 - 85,7
Mumps	4-7	75 - 85,7
HIV/AIDS	2-5	50 - 80
SARS	2-5	50 - 80
Influenza*	2-3	50 - 66,7

*1918-1920 (Spanische Grippe)

Endemisches Gleichgewicht

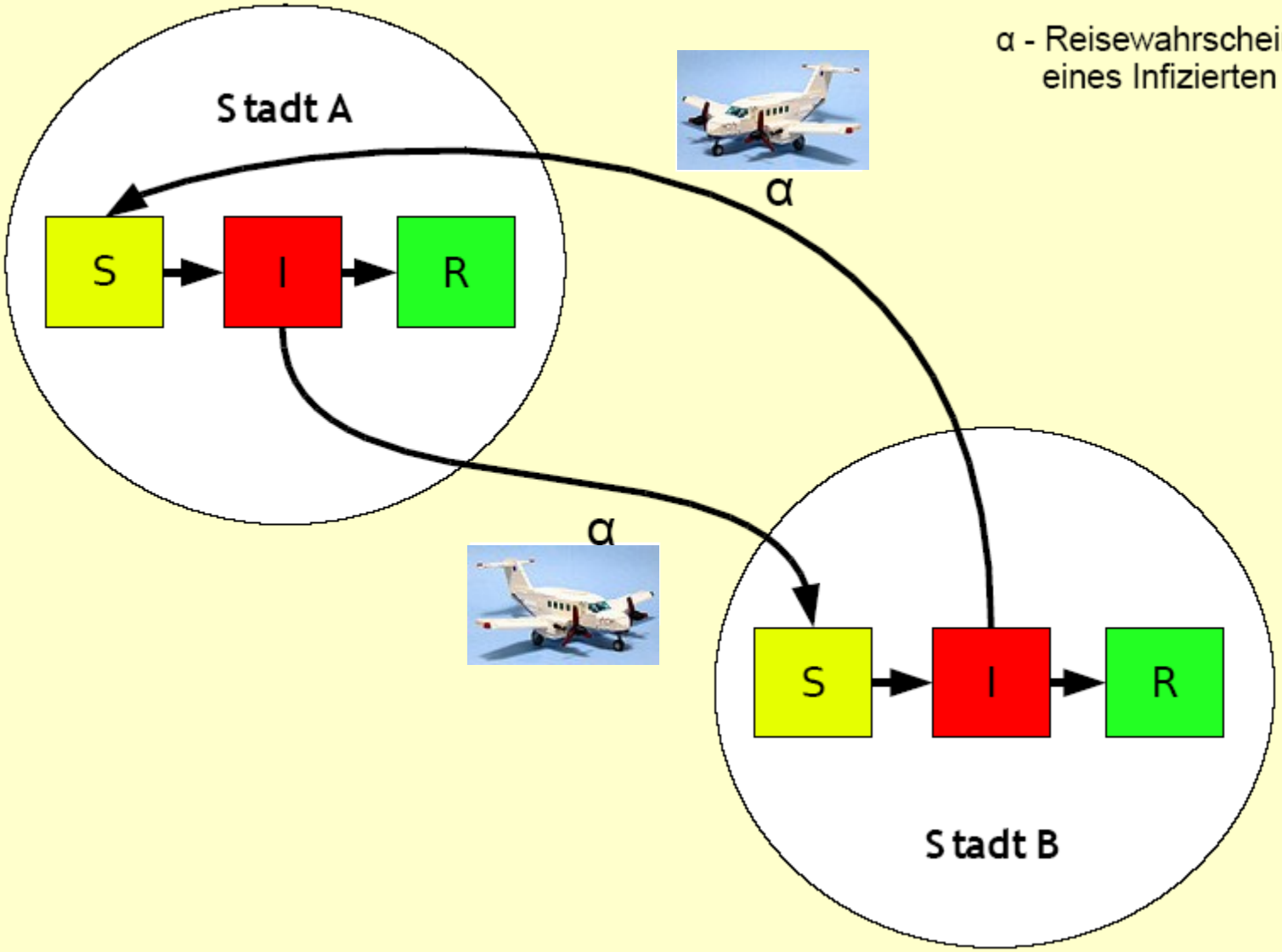






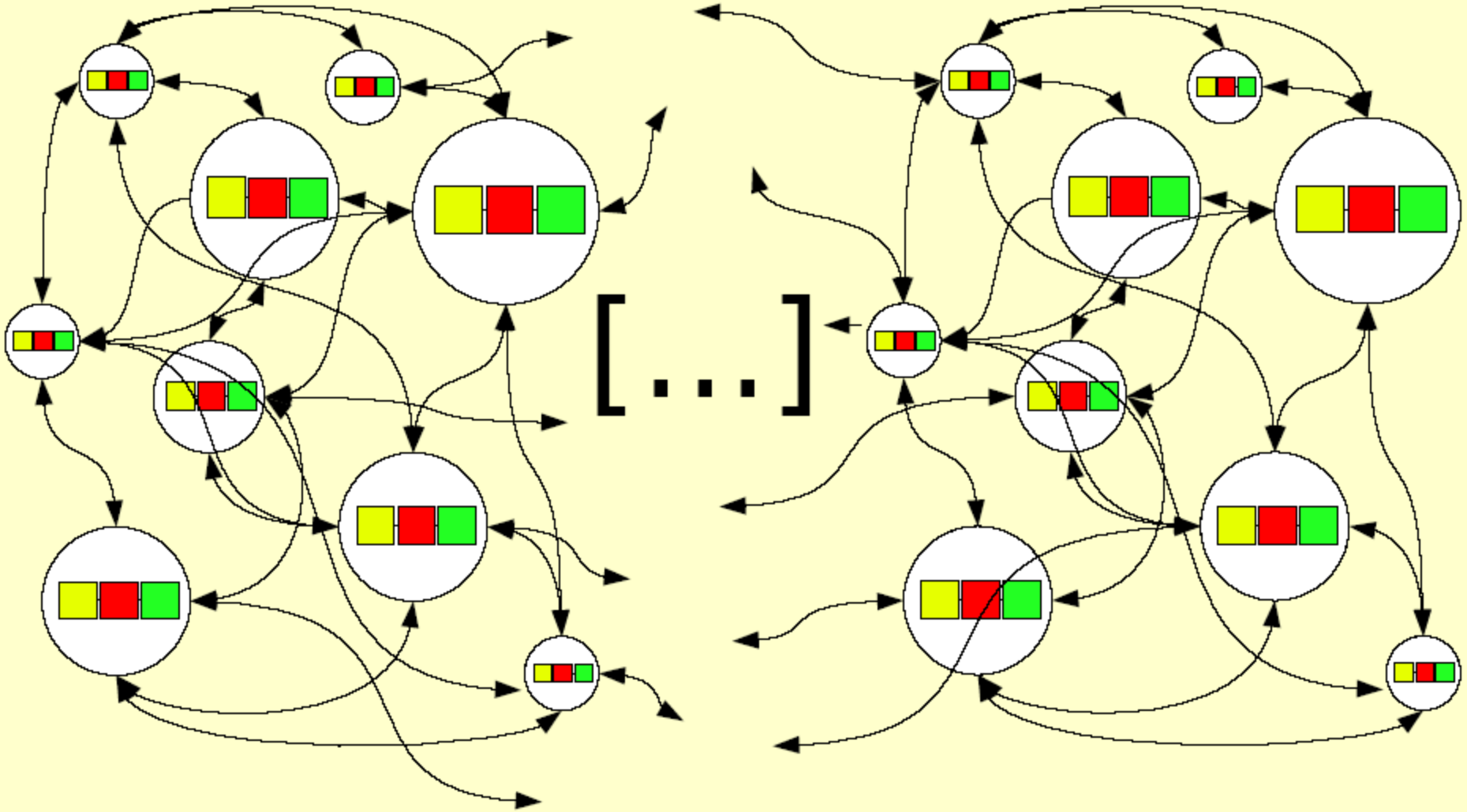
- Reduzierung der S durch Infektion
- Regeneration der S durch Geburten und durch R, die ihre Immunität verlieren
- erneute Epidemiewelle
- Einstellung eines Gleichgewichts

Modellstruktur



Bildnachweis: psiaki (flickr.com)

Modellstruktur



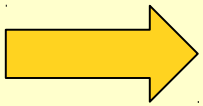
Inhalt

Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

'Praktischer Teil' - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern



Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

Nebenwirkungen

"Ist Impfen gefährlich für mich?"

Impfreaktionen

- Rötung (postvakzinales Exanthem), Schwellung und Druckempfindlichkeit der Injektionsstelle
- Allgemeinsymptome: geringes Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen

Impfschäden

- sind heute extrem selten!
- nach Pocken(Variola)schutzimpfung postvakzinale Enzephalitis
- Nach oraler Poliomyelitis-Schutzimpfung (Sabin): Impfpoliomyelitis in 1:3,3 Mio Fällen → Salk-Impfung mit inaktivierten Polioerregern
- Meldepflichtig und entschädigungspflichtig (bei Impfungen, die von einer Gesundheitsbehörde empfohlen wurden; § 60 Infektionsschutzgesetz).

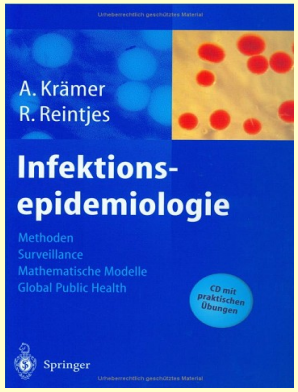
... für Ärzte

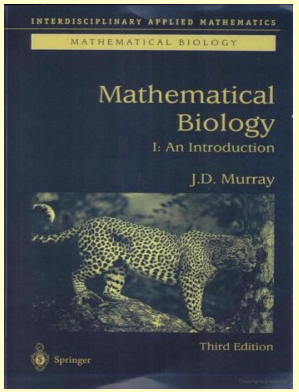
"Wofür nützt mir dieses Wissen?"

Um zu verstehen, ...

- wie **Impfpläne** entwickelt werden.
- warum **Impfprogramme** nur sinnvoll sind, wenn sie konsequent durchgeführt werden.
- warum es die **Meldepflicht** gibt.
- Um Medienberichte **kritisch** bewerten zu können.
- Für ein Verständnis der **Ausbreitungsdynamik** von Infektionen wie AIDS, SARS, Neue Grippe, etc zu entwickeln.
- Zu Verstehen, nach welchen Prinzipien **(Simulations)modelle** entwickelt werden (Medizinische Forschung geht nicht mehr ohne!).
- Für **interessante Jobs**, z.B. bei Organisationen wie der *WHO* oder *Ärzte ohne Grenzen.*

Zum weiterlesen… Weblinks & Buchtipps





Impfplan

Impfplan der STIKO (Ständige Impfkommission):

Impfstoff/ Antigen-Kombinationen	Alter in vollendeten Monaten						Alter in vollendeten Jahren				
	Geburt	2	3	4	11-14	15-23	5-6	9-11	12-17	ab 18	ab 60
Wundstarrkrampf (Tetanus)		1.	2.	3.	4.		A	A		A[d]	A[d]
Diphtherie		1.	2.	3.	4.		A	A		A[d]	A[d]
Keuchhusten (Pertussis)		1.	2.	3.	4.		A	A			
Haemophilus influenza Typ b Hib		1.	2.[a]	3.	4.						
Kinderlähmung (Polio)		1.	2.[a]	3.	4.			A			
Hepatits B		1.	2.[a]	3.	4.			G			
Pneumokokken		1.	2.	3.	4.						S
Meningokokken					1.[c]						
Masern, Mumps, Röteln (MMR)					1.	2.					
Windpocken (Varizellen)					1.	2.[e]		f			
Grippe[b] (Influenza)											S
HPV[g] (Humane Papillomaviren)								SM			

A Auffrischimpfung: Diese sollte möglichst nicht früher als 5 Jahre nach der vorhergehenden letzten Dosis erfolgen.
G Grundimmunisierung aller noch nicht geimpften Jugendlichen bzw. Komplettierung eines unvollständigen Impfschutzes
S Standardimpfungen mit allgemeiner Anwendung = Regelimpfungen
SM Standardimpfungen für Mädchen

Modellgleichungen

Modellparameter

Parameter	Erklärung	Erklärung
κ	Kontaktrate	Zahl der Kontakte pro Zeiteinheit zwischen allen Personen (N)
q	Kontagionsindex	Wahrscheinlichkeit, dass eine infizierte Person eine suszeptible Person ansteckt.
$\frac{I}{N}$	Prävalenz	Anteil der infizierten Personen in einer Population. -> Wahrscheinlichkeit, dass eine beliebige Person aus dieser Population infiziert ist.
λ	Infektionsrate	entspricht $\kappa * q * \frac{I}{N}$
α	Reisewahrscheinlichkeit	festgelegt auf 0.0001 (pro zeiteinheit verreist unter 10000 Einwohnern genau eine Person)
γ	Removalrate	Genesung, Isolation, Tod

Modellgleichungen SIR

Gleichung	Erklärung
$\frac{dS(t)}{dt} = S(t) - \kappa * q * S(t) * \frac{I(t)}{N}$	Inhalt von Kompartiment S
$\frac{dI(t)}{dt} = I(t) + \kappa * q * S(t) * \frac{I(t)}{N} - \gamma * I(t)$	Inhalt von Kompartiment I
$\frac{dR(t)}{dt} = R(t) + \gamma * I(t)$	Inhalt von Kompartiment R

Literaturangaben (Auswahl)

Cliff, A. & Haggett, P.
Time, travel and infection.
Br Med Bull, 2004, 69, 87-99

Colizza, V.; Barrat, A.; Barthélemy, M. & Vespignani, A.
The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics.
Proc Natl Acad Sci, 2006, 103, 2015-2020

Colizza, V.; Barrat, A.; Barthelemy, M.; Valleron, A.-J. & Vespignani, A.
Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions.
PLoS Med, 2007, 4, e13

Colizza, V. & Vespignani, A.
Epidemic modeling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern: theory and simulations.
J Theor Biol, 2008, 251, 450-467

Hufnagel, L.; Brockmann, D. & Geisel, T.
Forecast and control of epidemics in a globalized world.
Proc Natl Acad Sci, 2004, 101, 15124-15129

Iwami, S.; Suzuki, T. & Takeuchi, Y.
Paradox of vaccination: is vaccination really effective against avian flu epidemics?
PLoS One, 2009, 4, e4915

Kuo, C.-L. & Fukui, H.
Geographical structures and the cholera epidemic in modern Japan: Fukushima prefecture in 1882 and 1895.
Int J Health Geogr, 2007, 6, 25

Neerinckx, S. B.; Peterson, A. T.; Gulinck, H.; Deckers, J. & Leirs, H.
Geographic distribution and ecological niche of plague in sub-Saharan Africa.
Int J Health Geogr, 2008, 7, 54

Kontakt

www.mindfulmess.com/contact
twitter.com/@MarcusWetzler

Bildnachweis: Dale Gillard