Die Dynamik von Infektionskrankheiten

Teil 1 - Epidemische Modelle

Carolin Schmitt

15. Januar 2013

Literatur: J.D.Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition, Springer

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Gliederung

Ziele meines Vortrags

- Ein grundlegendes Modell (SIR-Modell) zur Modellierung von Infektionskrankheiten vorstellen
- Beispiele für die praktische Anwendung dieses Modells aufzeigen
- Ausblick auf Modifikationen dieses Modells geben

Motivation: Warum Epidemien modellieren?

1. Sie führen jährlich zu zahlreichen Todesfällen
2. Neue Krankheiten und Mutationen üben Druck aus
3. Krankheitsübertragung durch zunehmenden Massenverkehr wahrscheinlicher

Motivation: Warum Epidemien modellieren?

1. Sie führen jährlich zu zahlreichen Todesfällen
2. Neue Krankheiten und Mutationen üben Druck aus
3. Krankheitsübertragung durch zunehmenden Massenverkehr wahrscheinlicher

$\Rightarrow$

Mathematik kann bei Verlaufsbestimmung und bei Planung von Impfkampagnen helfen

Definition Epidemie

Eine **Epidemie** bezeichnet ein stark gehäuftes, örtlich und zeitlich begrenztes Auftreten einer Erkrankung, vor allem einer Infektionskrankheit.
(vgl. http://flexikon.doccheck.com/de/Epidemie)

Wie sehen epidemische Modelle aus?

- Sie beschreiben den Einfluss der Krankheit auf die Populationsdynamik
- Sie beziehen oft nicht alle Einwirkungen mit ein, sondern sind vereinfacht
- Sie variieren je nach Krankheit
- Unterscheidung: deterministische und stochastische Modelle
- 2 Basistypen: Gesamtpopulation als konstant vs. Beeinflussung durch Geburtsrate, Sterberate, usw.

Die drei Gruppen

Es werden **drei Gruppen** von Individuen unterschieden:

Die drei Gruppen

Es werden **drei Gruppen** von Individuen unterschieden:

- Die gesunden Personen (Anzahl S):
  können von den Infizierten angesteckt werden
- Die Infizierten (Anzahl I):
  können die Gesunden anstecken
- Die immunen Personen (Anzahl R):
  sind immun geworden, gestorben oder isoliert

Modellannahmen

- Jedes Individuum der Population befindet sich zu jedem Zeitpunkt in einem der Zustände S, I oder R
- Das Modell beschreibt, mit welcher Geschwindigkeit (=Rate) der Übergang von einer Gruppe zur nächsten stattfindet
- Schema:
  $S \to I \to R$

Modellannahmen

- Jedes Aufeinandertreffen zweier Individuen ist gleichwahrscheinlich
- Zuwachs von I ist proportional zur Anzahl I und S
- Übergangsrate von I zu R ist propotional zur Anzahl I
- Inkubationszeit ist so kurz, dass sie unbedeutend wird

Modellmechanismen

Mit den gemachten Annahmen ergeben sich damit:

- Der Fluss von S nach I mit rSI
- Der Fluss von I nach R mit aI
- $r > 0$: Infektionsrate, $a > 0$: Genesungsrate

Modellmechanismen

Mit den gemachten Annahmen ergeben sich damit:

- Der Fluss von S nach I mit rSI
- Der Fluss von I nach R mit aI
- $r > 0$: Infektionsrate, $a > 0$: Genesungsrate

Und die Modellmechanismen:

$$\frac{dS}{dt} = -rSI, \quad \frac{dI}{dt} = rSI - aI, \quad \frac{dR}{dt} = aI$$

Erhaltungssatz und Anfangsbedingungen

Die konstante Populationsgröße wird folgendermaßen in das System eingebaut:

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$$

$\Rightarrow S(t) + I(t) + R(t) = N$
mit N als Größe der Gesamtpopulation

Erhaltungssatz und Anfangsbedingungen

Die konstante Populationsgröße wird folgendermaßen in das System eingebaut:

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$$

$\Rightarrow S(t) + I(t) + R(t) = N$
mit N als Größe der Gesamtpopulation

Anfangsbedingungen:

$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad R(0) = 0$

Aussagen über einen Epidemieausbruch

Mit $\frac{dI}{dt} = rSI - aI$ folgt

$$\left.\frac{dI}{dt}\right|_{t_0} = \quad I_0(rS_0 - a) \begin{cases} > 0, & \text{wenn } S_0 > \rho, \\ < 0, & \text{wenn } S_0 < \rho. \end{cases}$$

- $\rho = \frac{a}{r}$
- $\rho =$ relative Genesungsrate

Wenn $S_0 > \frac{a}{r}$, nimmt $I(t)$ zu und eine Epidemie bricht aus.

Es gilt $I(t) > I_0$ für $t > 0$.

Aussagen über einen Epidemieausbruch

Da $\frac{dS}{dt} \leq 0$ und $S \leq S_0$, gilt im anderen Fall, wenn $S_0 < \frac{a}{r}$,

$$\frac{dI}{dt} = I(rS - a) \leq 0 \text{ für alle } t \geq 0.$$

Damit gilt $I(t) \to 0$, wenn $t \to \infty$, und keine Epidemie kann ausbrechen.

Visualisierung in der Phasenebene

Die Dynamik von Infektions-krankheiten

Carolin Schmitt

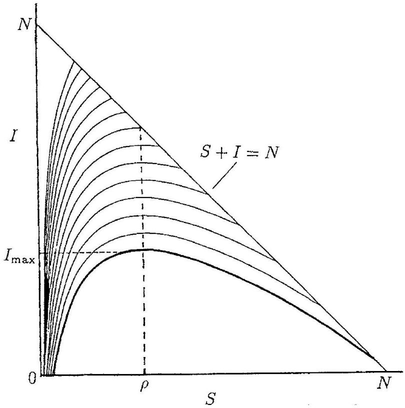
Einführung

Das SIR-Modell von Kermack und McKendrick (1927)

Beispiele zur Anwendung des SIR-Modells

Modifikationen des SIR-Modells

Fazit



Quelle: J.D.Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition, Springer

Basisreproduktionsrate

- $R_0 = \frac{rS_0}{a}$
- gibt an, wie viele neue Infektionen der erste Infizierte während seiner infektiösen Periode verursacht
- $\frac{1}{a}$ ist die Dauer der infektiösen Periode
- $R_0 > 1$: Epidemie bricht aus, $R_0 < 1$: Epidemie bricht nicht aus

Basisreproduktionsrate

Epidemieausbruch ist begünstigt durch großes $R_0 = \frac{rS_0}{a}$, also bei:

Basisreproduktionsrate

Epidemieausbruch ist begünstigt durch großes $R_0 = \frac{rS_0}{a}$, also bei:

- langer Dauer der infektiösen Periode $\frac{1}{a} \rightarrow a$ sehr klein
- großer Infektionsrate r
- großer Anzahl von Gesunden

Schweregrad der Epidemie, I_{max}

Aus den Gleichungen für $\frac{dS}{dt}$ und $\frac{dI}{dt}$ ergibt sich:

$$\frac{dI}{dS} = -\frac{(rS - a)I}{rSI} = -1 + \frac{\rho}{S}$$

mit $\rho = \frac{a}{r}$, $(I \neq 0)$

Integriert man diese Gleichung erhält man die (I, S)-Trajektorien mit

$$I + S - \rho \ln S = \text{konstant} = I_0 + S_0 - \rho \ln S_0 (*)$$

Schweregrad der Epidemie, I_{max}

$$I + S - \rho \ln S = \text{konstant} = I_0 + S_0 - \rho \ln S_0 (*)$$

I_{max} befindet sich offensichtlich bei $S = \rho$, eingesetzt in (*) erhält man:

$$\begin{aligned} I_{max} &= \rho \ln \rho - \rho + I_0 + S_0 - \rho \ln S_0 \\ &= I_0 + S_0 - \rho - \rho \ln(\frac{\rho}{S_0}) \\ &= N - \rho + \rho \ln(\frac{\rho}{S_0}) \end{aligned}$$

Überstehen der Epidemie?, $S(\infty)$

Aus $\frac{dS}{dt}$ und $\frac{dR}{dt}$ folgt:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dR} &= -\frac{S}{\rho} \\ &\Rightarrow \quad S = S_0 \exp(-\frac{R}{\rho}) \geq S_0 \exp(-\frac{N}{\rho}) > 0 \\ &\Rightarrow \quad 0 < S(\infty) \leq N \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} \Rightarrow R(\infty) &= N - S(\infty) \\ \Rightarrow S(\infty) &= S_0 \exp(-\frac{R(\infty)}{\rho}) = S_0 \exp(-\frac{N - S(\infty)}{\rho}) \end{aligned}$$

Überstehen der Epidemie?, $S(\infty)$

Also ist $S(\infty)$ die positive Wurzel $0 < z < \rho$ der transzendenten Gleichung

$$S_0 \exp(-\frac{N-z}{\rho}) = z$$

Für die Gesamtzahl der Infizierten ergibt sich

$$I_{total} = I_0 + S_0 - S(\infty)$$

$\Rightarrow$ Die Epidemie stirbt also wegen fehlenden Infizierten, **nicht** wegen fehlenden Gesunden aus

Vorbereitungen für die praktische Anwendung

- Bei den meisten Epidemien schwierig: die Anzahl der neuen Infizierten pro Zeiteinheit zu bestimmen
- Einfacher: Populationsänderung der Klasse R pro Zeiteinheit bestimmen

Vorbereitungen für die praktische Anwendung

- Bei den meisten Epidemien schwierig: die Anzahl der neuen Infizierten pro Zeiteinheit zu bestimmen
- Einfacher: Populationsänderung der Klasse R pro Zeiteinheit bestimmen

Mit $\frac{dR}{dt} = aI$, $I = N - R - S$ und $S = S_0 \exp(-\frac{R}{\rho})$ folgt:

$$\frac{dR}{dt} = aI = a(N - R - S) = a[N - R - S_0 \exp(-\frac{R}{\rho})]$$

mit $R(0) = 0$

Numerisch lösbar, wenn a, r, S_0 und N bekannt, diese aber meistens unbekannt

Vorbereitungen für die praktische Anwendung

Bei moderaten Epidemien gilt $\frac{R}{\rho} < 1$ und man kann die vorherige Gleichung durch folgende Formel approximieren:

$$\frac{dR}{dt} = a[N - S_0 + (\frac{S_0}{\rho} - 1)R - \frac{S_0 R^2}{2\rho^2}]$$

Nach Integration erhält man

$$R(t) = \frac{r^2}{S_0}[(\frac{S_0}{\rho} - 1) + \alpha \tanh(\frac{\alpha a t}{2} - \phi)],$$

$$\alpha = [(\frac{S_0}{\rho} - 1)^2 + \frac{2S_0(N - S_0)}{\rho^2}]^{1/2}, \quad \phi = \frac{\tanh^{-1}(\frac{S_0}{\rho} - 1)}{\alpha}$$

Vorbereitungen für die praktische Anwendung

Damit ist

$$\frac{dR}{dt} = \frac{a\alpha^2\rho^2}{2S_0}\operatorname{sech}^2\left(\frac{\alpha at}{2} - \phi\right)$$

und man erhält nur noch 3 Parameter: $\frac{a\alpha^2\rho^2}{2S_0}$, αa und ϕ

Vorbereitungen für die praktische Anwendung

Damit ist

$$\frac{dR}{dt} = \frac{a\alpha^2\rho^2}{2S_0}\,\mathrm{sech}^2\left(\frac{\alpha at}{2} - \phi\right)$$

und man erhält nur noch 3 Parameter: $\frac{a\alpha^2\rho^2}{2S_0}$, αa und ϕ

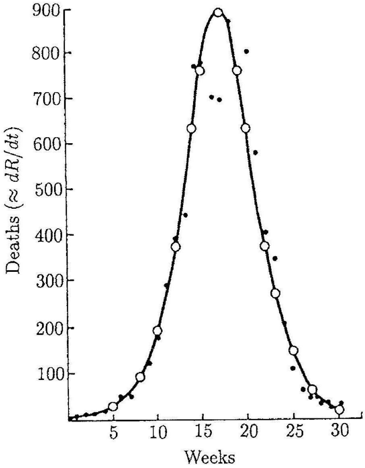
- Falls $\frac{R}{\rho} < 1$: die 3 Parameter werden an die gegebenen Daten angepasst
- Falls $\frac{R}{\rho}$ nicht klein ist: Verwenden der ersten Differentialgleichungen

Pest in Bombay 1905-1906

- Die meisten Infizierten starben $\rightarrow \frac{dR}{dt} \approx$ Anzahl der Todesfälle pro Woche
- Relativ zur Populationsgröße hat sich die Epidemie nicht weit ausgebreitet $\rightarrow \frac{R}{\rho} < 1$
- Vergleich mit gegebenen Daten führte zu folgender Gleichung:

$$\frac{dR}{dt} = 890 \, \mathrm{sech}^2(0,2t - 3,4)$$

Pest in Bombay 1905-1906

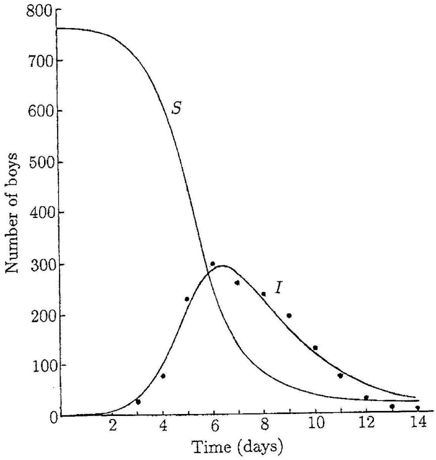


Quelle: J.D.Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition, Springer

Grippeepidemie in einem englischen Jungeninternat 1978

- $I_0 = 1, N = 763, S_0 = 762$
- Relativ zur Populationsgröße war die Epidemie schwerwiegend $\rightarrow \frac{R}{\rho}$ nicht klein und Verwendung des anfänglichen Systems von DGLen
- Die Gleichungen wurden numerisch gelöst
- Die Lösung für $R(t)$ ist proportional zur Fläche unter der $I(t)$-Kurve

Grippeepidemie in einem englischen Jungeninternat 1978



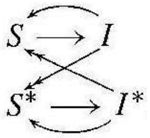
Quelle: J.D.Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition, Springer

Modellierung von Geschlechtskrankheiten: SI-Modell

- Gleiche Anzahl ausschließlich heterosexueller Frauen und Männer
- Infektion wird von einer Klasse in die andere Klasse übertragen
- Annahme des häufigen Partnerwechsels
- Infizierte sind sofort ansteckend
- In der Regel keine Immunität

Modellierung von Geschlechtskrankheiten: SI-Modell

- S, I männliche Gruppen; S^*, I^* weibliche Gruppen
- Schema:



Quelle: J.D.Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition, Springer

- $S(t) + I(t) = N, \quad S^*(t) + I^*(t) = N^*$
- Anfangsbedingungen:

$$S(0) = S_0, I(0) = I_0, S^*(0) = S_0^*, I^*(0) = I_0^*$$

Modellierung von Geschlechtskrankheiten: SI-Modell

- Modellmechanismen:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -rSI^* + aI, \\
\frac{dS^*}{dt} &= -r^*S^*I + a^*I^*, \\
\frac{dI}{dt} &= rSI^* - aI, \\
\frac{dI^*}{dt} &= r^*S^*I - a^*I^*
\end{aligned}$$

mit $r, a, r^*, a^* > 0$

Weitere Modifikationen

Zahlreiche weitere Modifikationen möglich, diese variieren je nach Krankheit und Ort:

- Einbeziehen der Inkubationszeit
- Einbeziehen des Alters der Personen
- Einführen weiterer Untergruppen (z.B.: asymptomatische Infizierte)
- ...

Fazit

- Das SIR-Modell ist ein wichtiges epidemisches Basismodell, aus dem zahlreiche Modifikationen hevorgehen.
- Diese Modifikationen sind notwendig, da das SIR-Modell nur bei bestimmten Krankheiten anwendbar ist.
- Bei diesen Krankheiten liefert es aber, trotz Vereinfachungen, gute Ergebnisse.