ROBERT KOCH INSTITUT

Modelle in der Infektionsepidemiologie

Florian Burckhardt

burckhardtf@rki.de

FETP, RKI

Übersicht

- ▲ SIR Modell
- ● Basisreproduktionsrate
- ▼ Anwendungsbeispiel Geschlechtskrankheiten
- ■ Weitere Modelle: SaTScan, Kontaktnetzwerke, Agenten-basierte Verfahren
- ◆ Anwendung: Ausbruchsschwellen
- alle Dias + Links unter www.burckhardt.de/vorlesung

Warum Modelle ?

- Krankheitsmuster in der Bevölkerung sind nicht zufällig, aber leider beliebig komplex und nie vollständig erfassbar
- Vorgehen: Reduktion auf Kernelemente und deren Interaktionen
- So einfach wie möglich und so komplex wie nötig
- Es sind viele Kompromisse und manchmal auch unrealistische Vereinfachungen nötig
- Belohnung: Vorhersagen und Einblick in unerwartete Wechselwirkungen

Das SIR Spiel 1

- **jeder bekommt einen Würfel**
- **jeder bekommt eine rote, eine** schwarze **und eine blaue Mütze**
- empfänglich, **infiziert, resistent**
- **zu Beginn des Spiels zieht jeder die** schwarze **Mütze auf, bis auf 4 Personen. Von den 4 ziehen 2 die rote und 2 die blaue Mütze auf**
- **jeder verteilt sich zufällig auf der (runden) Tanzfläche**

Das SIR Spiel 2

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

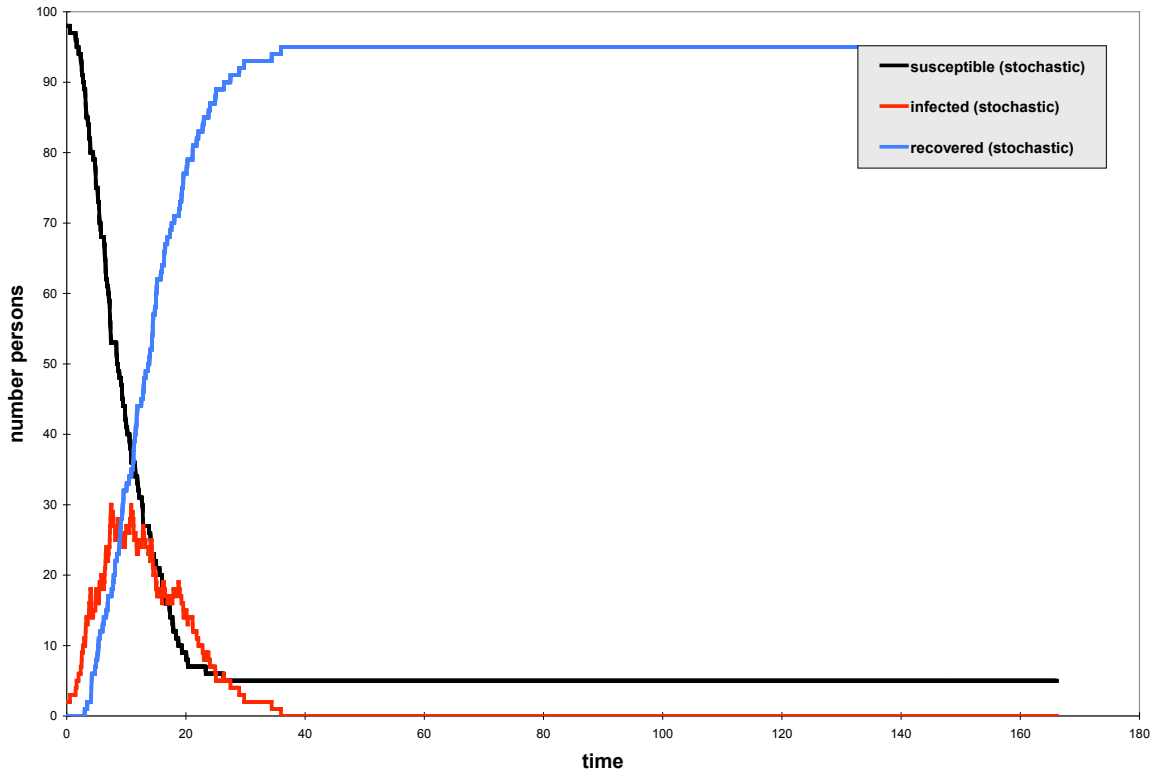
Das SIR Spiel 3

	Schwarz	**Blau**	**Rot**
Schwarz	Nichts	Nichts	Beide würfeln: Gerade: infiziert! Ungerade: nichts
Blau	Nichts	Nichts	Nichts
Rot	Beide würfeln: Gerade: infiziert! Ungerade: nichts	Nichts	Nichts

Am Ende jeder Runde würfeln alle zu Beginn der Runde roten Träger: bei einer 6 wird die rote Mütze gegen die blaue getauscht

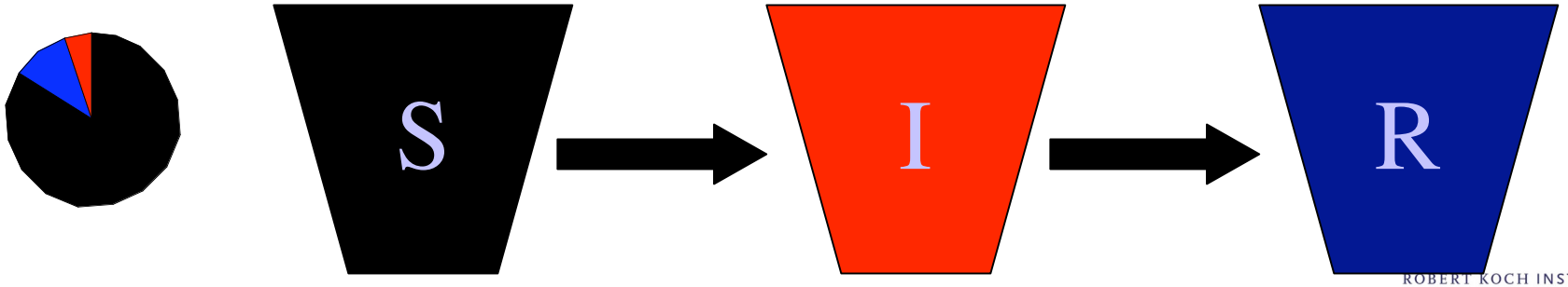
Das SIR Spiel 4

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



Das SIR Modell 1

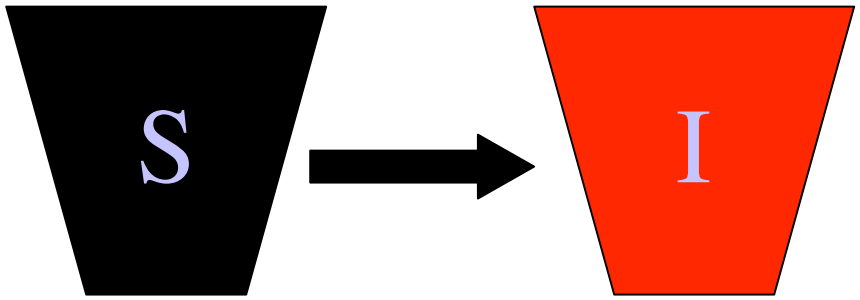
- Susceptible, Infected, Removed (resistant, recovered, R.I.P.)
- „Compartmental Model“: verschiedenen Fraktionen der Population werden in Kompartimente/Töpfchen aufgeteilt
- Kompartimente sind mit Nachbarn verknüpft
- Annahme: gleichmäßige Durchmischung: jeder kann jedem mit gleicher Wahrscheinlichkeit begegnen



Das SIR Modell 2

Wieviele stecken sich an? Wieviele S => I Übergänge finden statt? Abhängig von

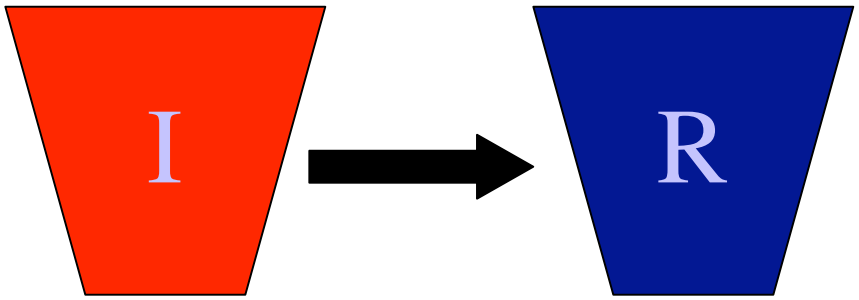
- **Anzahl Kontakte „infiziert:empfänglich“ (SIR-Spiel: höchstens 1)**
- **Infektionsrisiko pro Kontakt (SIR Spiel: 1/2, gerade - ungerade)**



Das SIR Modell 3

Wieviele Infizierte werden resistent ? Wieviele I => R Übergänge finden statt? Abhängig von:

- **Erholungsrate/Gesundungsrate (SIR-Spiel: 1/6)**



SIR Modellparameter 1

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.**
- **RE_t ist Anzahl Resistenter zum Zeitpunkt t.**
- **$S_t + I_t + RE_t = N$**

SIR Modellparameter 2

- **p ist Infektionsrisiko pro Kontakt: infiziert-empfänglich**
- **g ist mittlere Anzahl Kontakte pro Person**
- **$I_{zusätzlich} = I_{alt} \times g \times s_t \times p$; in Worten: Infizierte x Kontakte pro Infiziertem x Anteil Empfänglicher x Infektionsrisiko**
- **k ist Erholungsrate (Gesundungsrate): I ➔ R**
- **$RE_{neu} = RE_{alt} + (k \times I_{alt})$**
- **$S_{neu} = S_{alt} - I_{zusätzlich}$**
- **$I_{neu} = I_{alt} + I_{zusätzlich} - (k \times I_{alt})$**

SIR Beziehungen

- Erinnerung: $I_{zusätzlich} = I_{alt} \times g \times s_t \times p$
- $I_{neu} = I_{alt} + I_{alt} \times g \times s_t \times p - (k \times I_{alt})$
- $= I_{alt} \times \underline{(1 + g \times s_t \times p - k)}$
- Zunahme der Infizierten bei $I_{neu} > I_{alt}$
- $\underline{(1 + g \times s_t \times p - k)} > 1$ bedeutet $g \times s_t \times p > k$
- In Worten: wenn Rate der Neuinfektionen größer ist als Genesungsrate dann nimmt die Gesamtzahl der Infizierten zu

SIR Erweiterungen

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

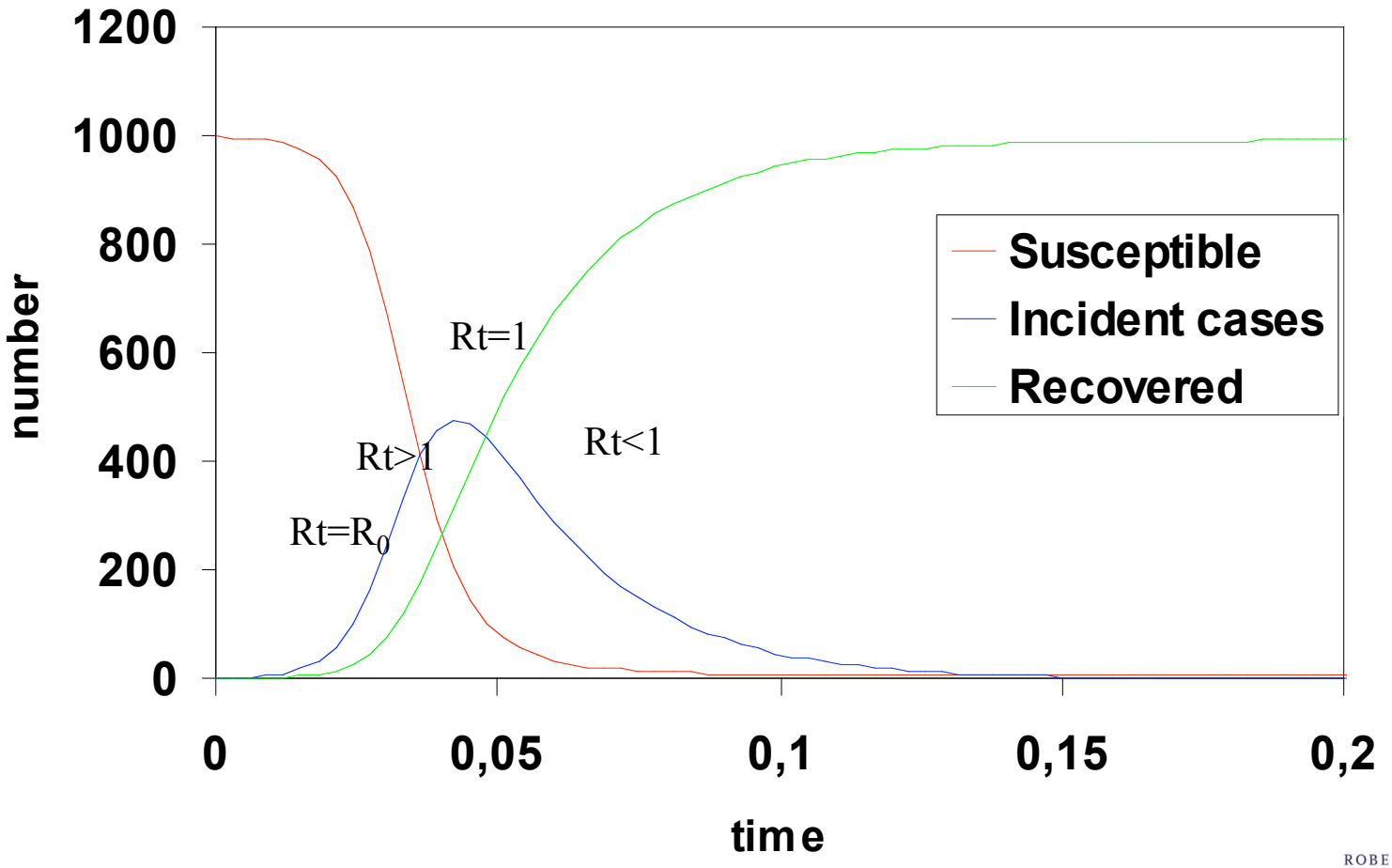
Basisreproduktionsrate R_0

- „basic reproduction rate R_0“ = Anzahl der durchschnittlich infizierten Personen pro Erkrankungsfall in einer völlig empfänglichen Population = Anzahl Sekundärinfektionen pro Erkranktem in einer 100% empfänglichen Bevölkerung
- Abhängig von:
  - Kontaktrate c
  - Infektionsdauer D
  - Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt p
- $R_0 = p \times c \times D$ (!! alle sind empfänglich !!)

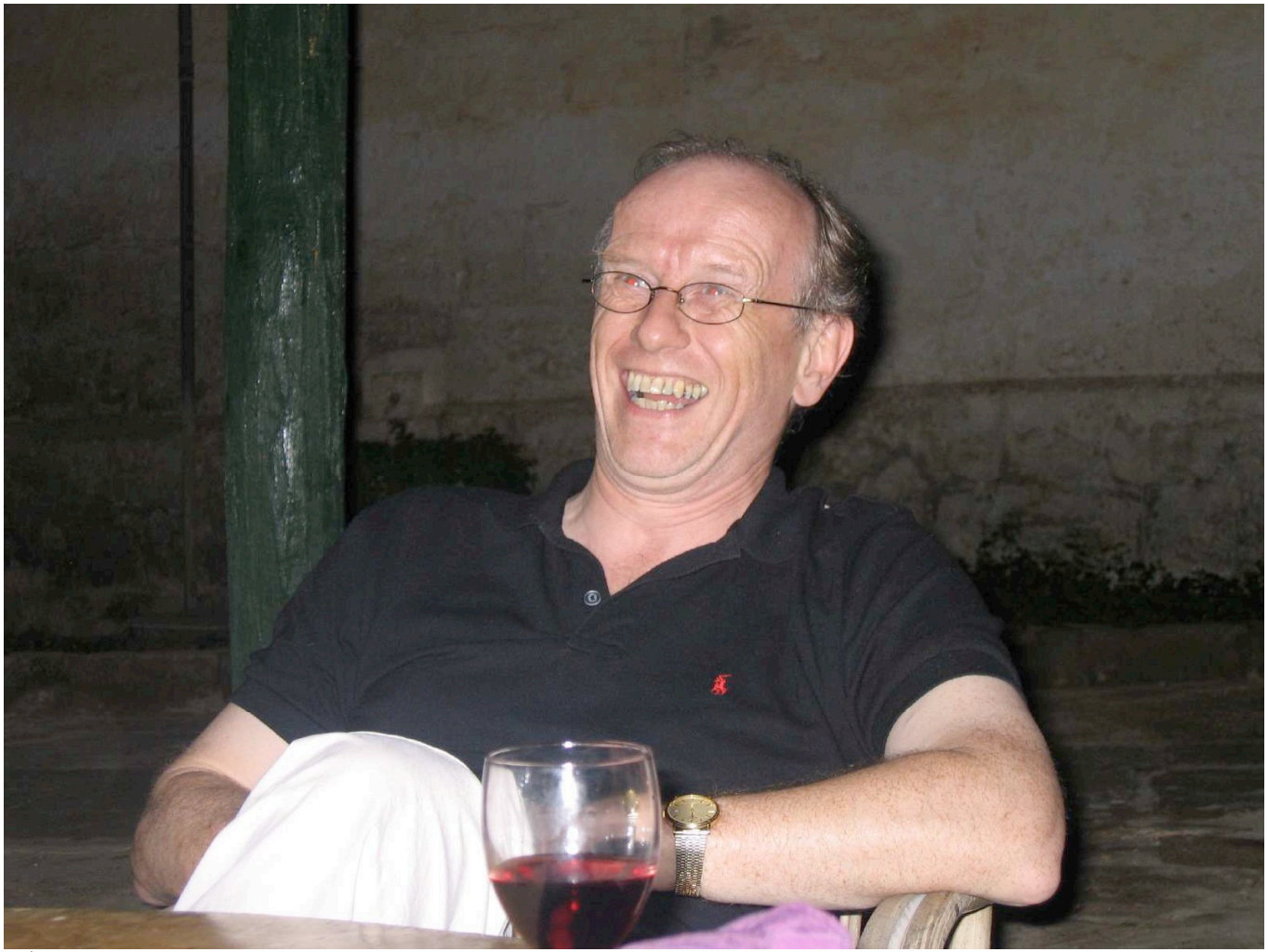
Basisreproduktionsrate $R_0 = p \times c \times D$

- **Parameter werden aus beobachteten Daten bekannter Infektionsverläufe geschätzt (z.B. Anzahl Sekundärinfektionen/ Anzahl Primärinfektionen)**
- **R_0 ist erreger- und populationsspezifisch**
- **R_0 ist Ausbreitungsschwelle:**
  - **$R_0 < 1$ ➔ keine Ausbreitung, Kontrollmaßnahmen unnötig**
  - **$R_0 > 1$ ➔ Ausbreitung, Kontrollmaßnahmen notwendig**
- **R_t ist effektive Reproduktionsrate, verändert sich mit der Zeit**

R_t im Verlauf einer Epidemie



Mike Catchpole, STI Expert



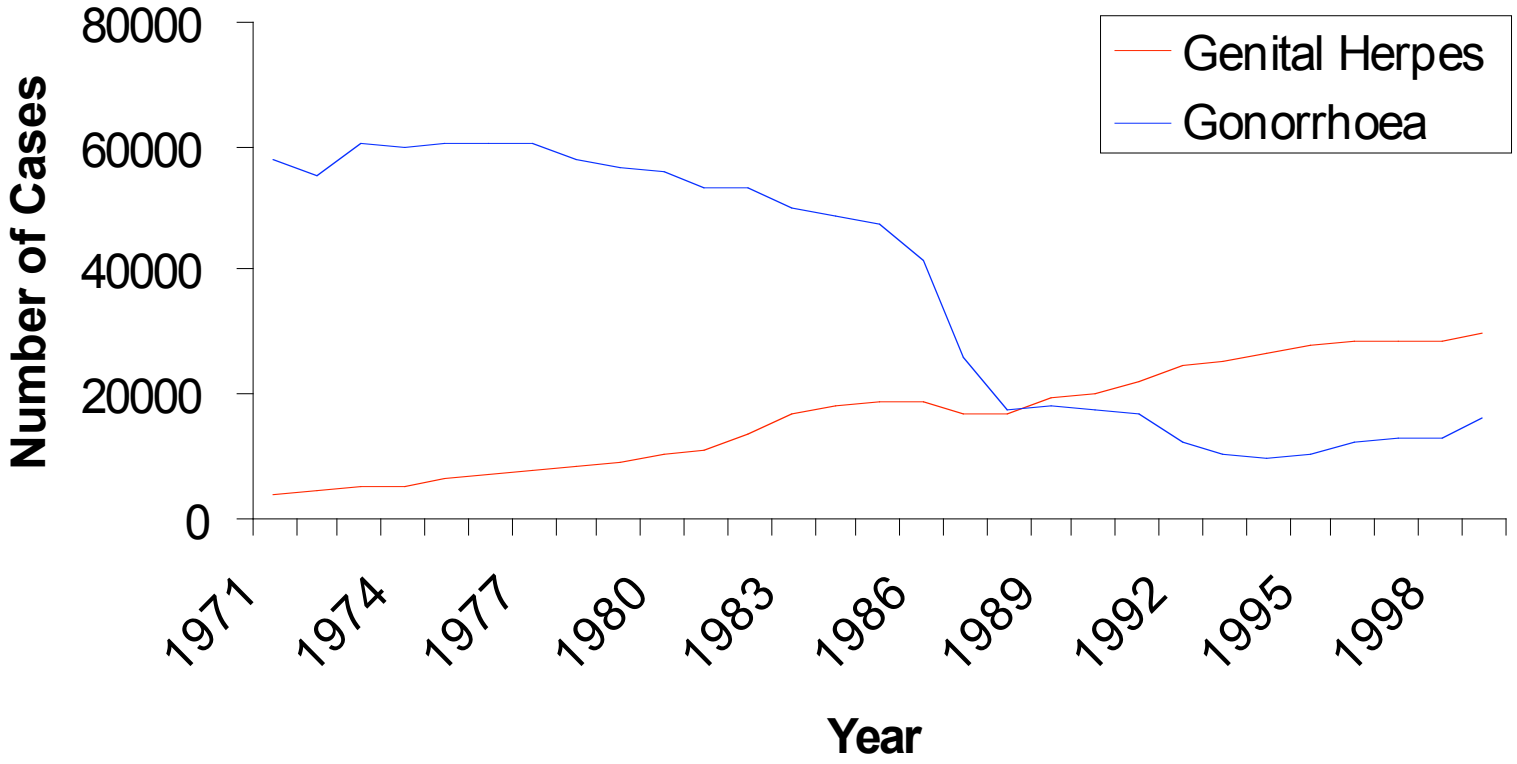
ROBERT KOCH INSTITUT

Exkurs: Geschlechtskrankheiten

- $R_0 = p \times c \times D$

Parameter	p, Übertragungs-wahrschein-lichkeit	c, Rate Partner-wechsel	D, Infektionsdauer
Kontroll-strategie	Kondome, Acyclovir, Impfung (HPV)	Aufklärung, Verhaltens-änderung	Fallsuche (Screening, Partnersuche), Behandlung, Zugang zum Gesundheits-system

Rätsel: Gonorrhoe und Herpes, England 1971-1999

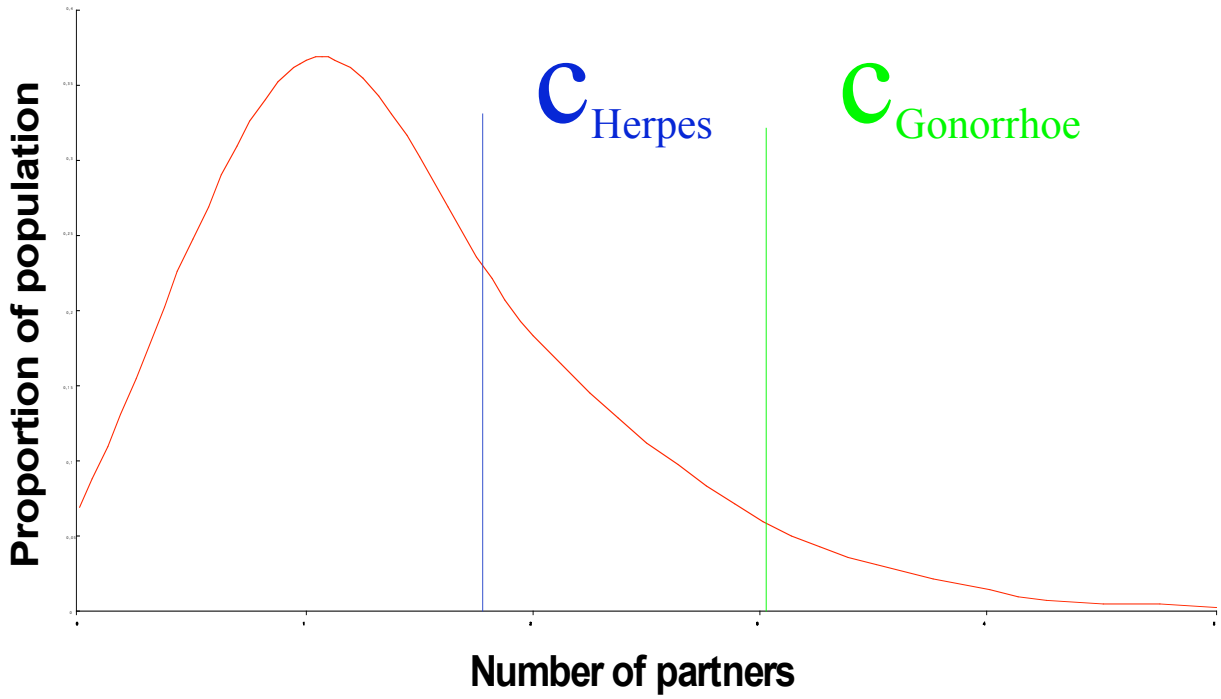


Schwellwert Kontaktrate

- **Ausbreitung: $R_0 > 1$, Schwelle: $R_0 = 1$**
- **$R_0 = p \times c \times D = 1$**
- **Schwellwert $c_{krit} = 1/pD$**

Schwellwert Kontaktrate

- **Schwellwert $c_{krit} = 1/pD$**
- **$D_{Herpes} > D_{Gonorrhoe}$ also $c_{Herpes} < c_{Gonorrhoe}$**



Räumliche Häufungen: SaTScan

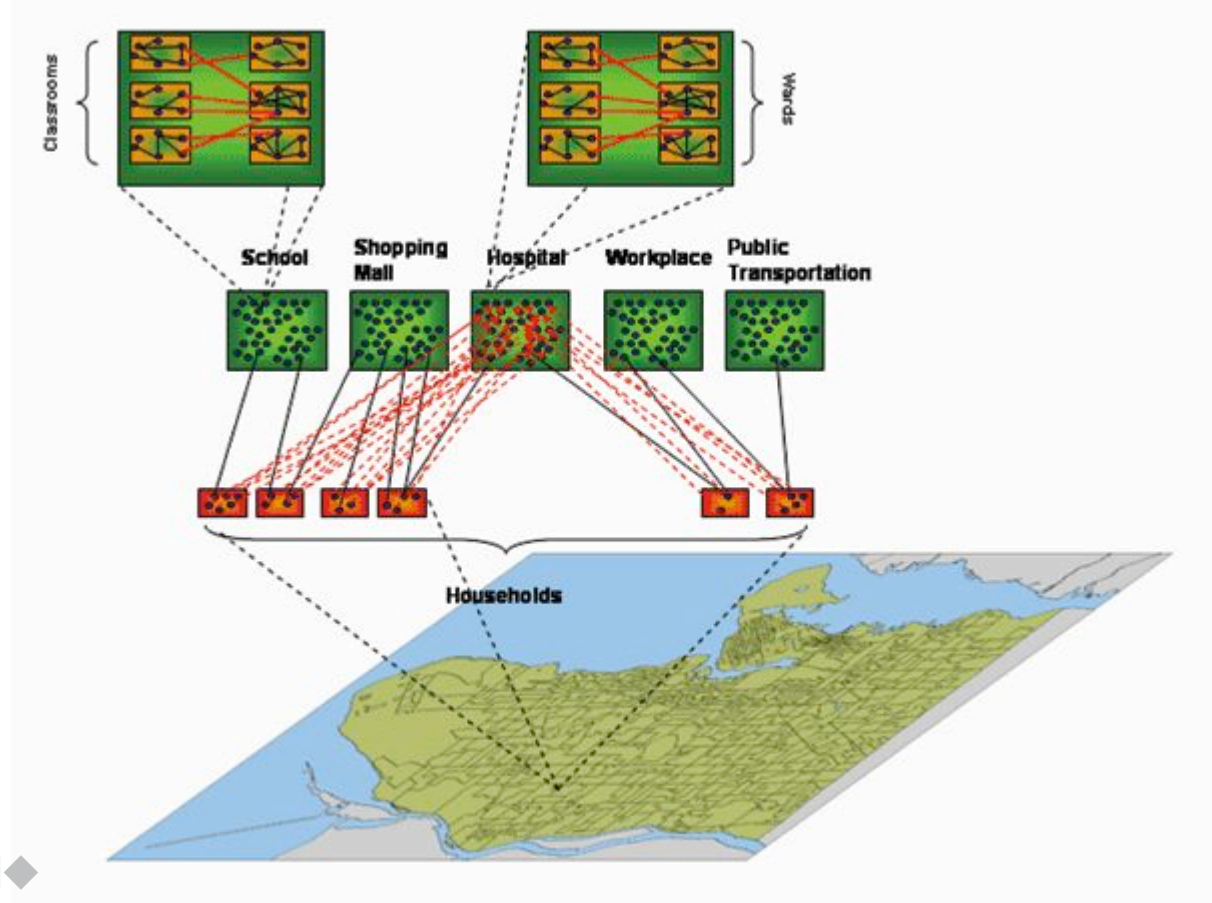
- Landesgesundheitsamt Niedersachsen verwendet Meldedaten, um mittels SaTScan Häufungen (Cluster) von Infektionen in räumlich zusammenhängenden Regionen (=Landkreise) zu entdecken
- Vergleich der unter Poisson-Verteilung angenommenen erwarteten Fälle mit den tatsächlichen, bei Überschreiten eines Schwellwertes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

Kontaktnetzwerke 1

- SIR Annahme: gleichmäßige Durchmischung: jeder begegnet jedem mit gleicher Wahrscheinlichkeit
- Verbesserung: Modellierung der heterogenen Kontaktmuster in der Bevölkerung, die der Krankheitsübertragungen zu Grunde liegen (Haushalt, Schule, Arbeitsplatz, Sport, Freunde)
- 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 2

- **Modeling control strategies of respiratory pathogens: SARS, Pocken. Babak Pourbohloul et al.**



Kontaktnetzwerke 3

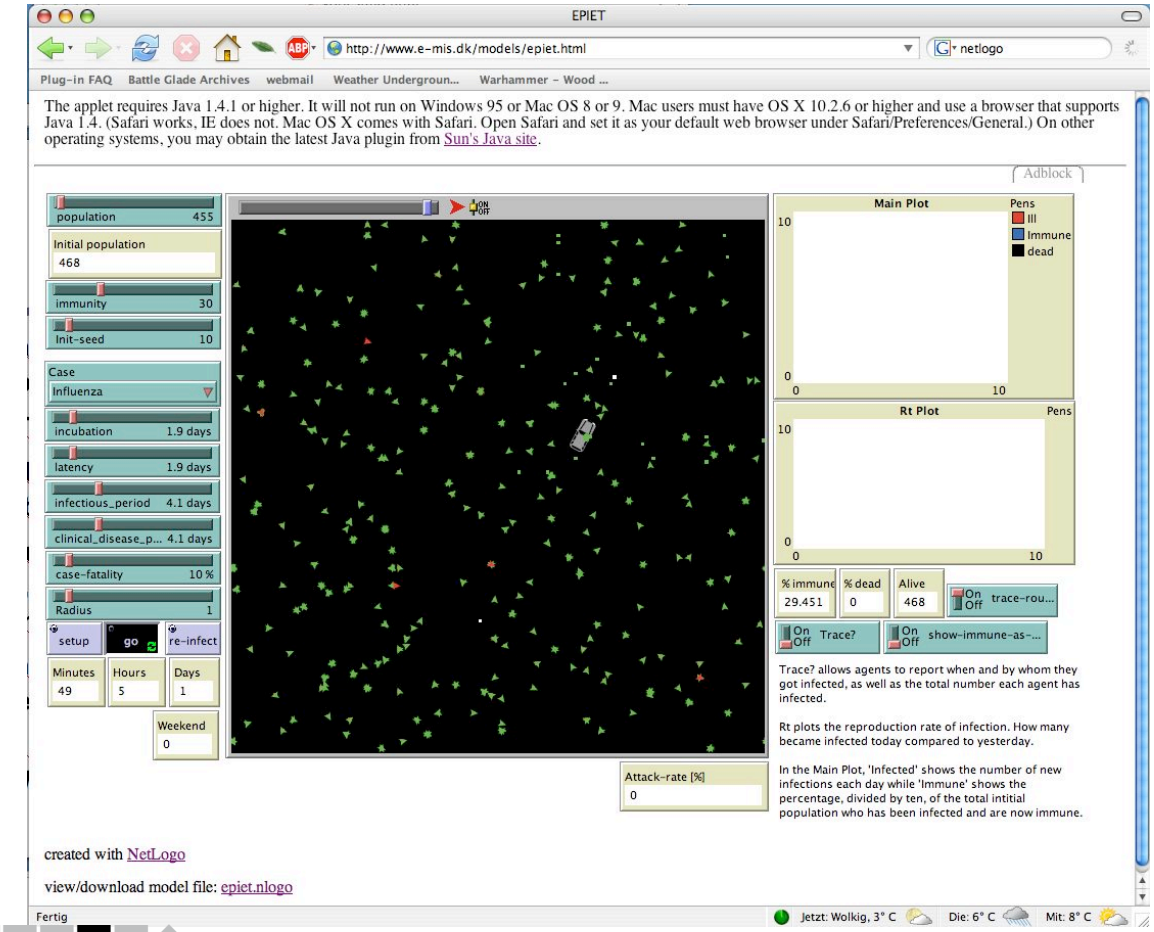
- **Die Verteilung der Knotengrade bestimmt die Wahrscheinlichkeit der Krankheitsausbreitung durch das Kontaktnetzwerk**
- **Sinnvoll bei heterogenem Kontaktmuster, z.B. Geschlechtskrankheiten (Kontaktdaten bekannt!)**
- **Beispiel SARS: Super-Spreader im Hotelaufzug**

Agenten-basierte Verfahren 1

- 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 2

- **Beispiel: Influenzasimulation von Ulrik Pedersen, SSI**



Agenten-basierte Verfahren 3

Longini et al. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents, Am J Epidemiol 2004; 159: 623-633

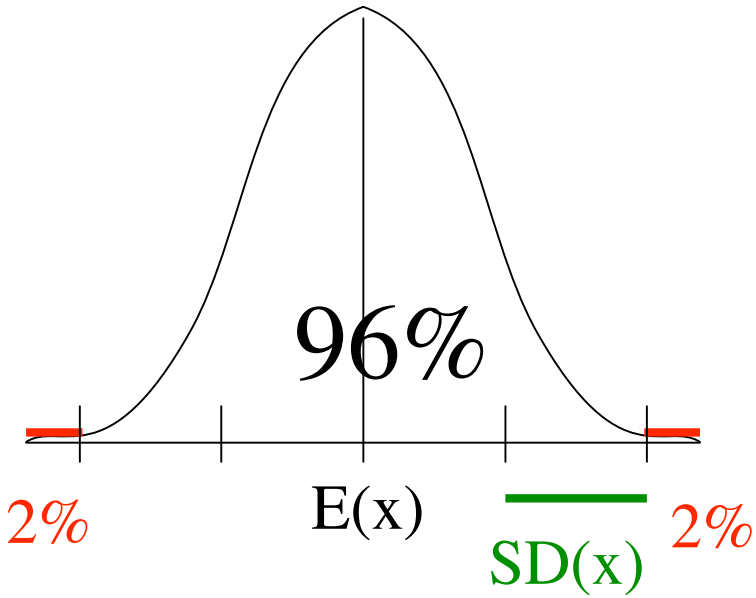
- **Impfung von 80% der Kinder unter 19 Jahren ähnlich effektiv wie Impfung von 80% der Bevölkerung**
- **Antivirale Prophylaxe bei 80% der exponierten Bevölkerung für 8 Wochen ähnlich effektiv wie Impfung von 80% der Bevölkerung**
- **Prophylaxe müsste spätestens 3 Tage nach Ausbruch beginnen, um eine Epidemie zu vermeiden**

Ausbruchsschwellen

- Infektionsgeschehen normal oder erhöht?
- Objektive, datengestützte Entscheidungshilfen
- Explizite Formulierung schafft Transparenz
- Abwägung von Sensitivität und Spezifität: Blindheit vs. Fehlalarm
- Datengrundlage Surveillancedaten nach IfSG
- Vergleichbare Falldefinitionen
- robuste Methoden, die im Idealfall mit fehlenden Daten zu Recht kommen (! Meldeverzug !)

Wiederholung Normalverteilung

Bei einer normalverteilten Variable enthält das Intervall *„Erwartungswert der Stichprobe plusminus doppelter Standardabweichung“* mit 96% Wahrscheinlichkeit den Populationsmittelwert



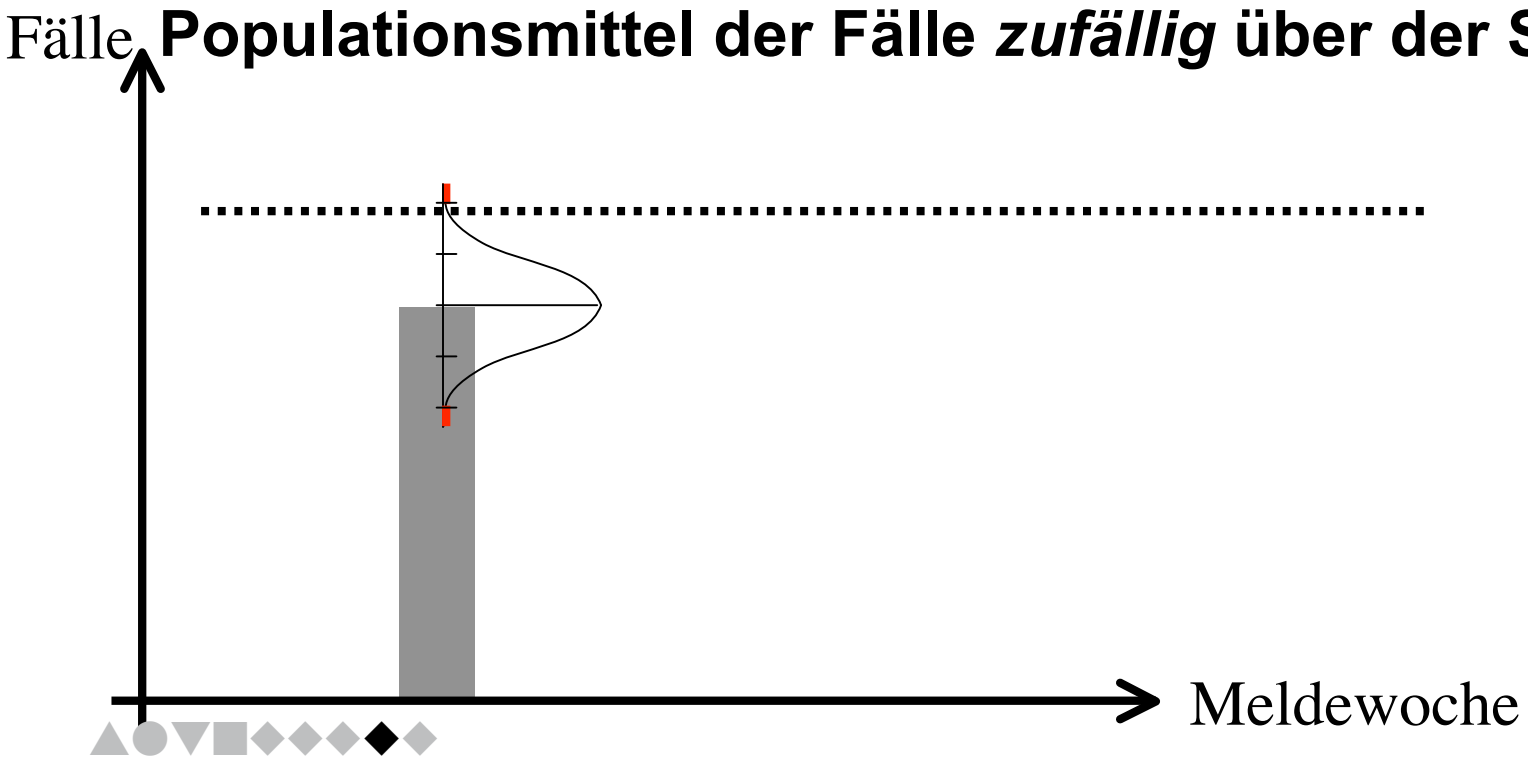
Datengrundlage

- **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		85,5	121,6
7	97	81	91	66		84,0	124,6
8	116	85	110	74		85,1	127,9

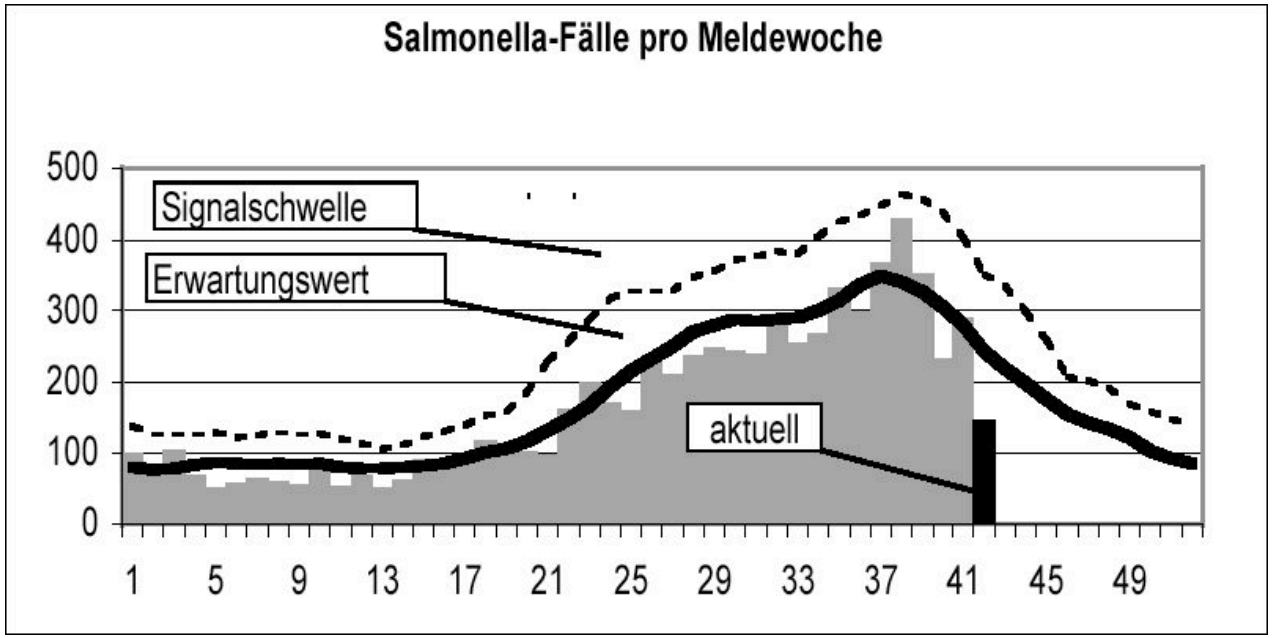
Definition Ausbruchsschwelle

- **Ausbruchsschwelle wird (willkürlich) festgelegt als: Mittelwert + 2x Standardabweichung**
- **Mit wieviel % Wahrscheinlichkeit liegt das wahre Populationsmittel der Fälle *zufällig* über der Schwelle?**



Ausbruchsschwelle Beispiel: Salmonellen in Bayern, 2005

- **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
- Google: netlogo; Simulationen selberbasteln
- 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