

# Ausbreitung von Infektionen: Epidemiologie und Mathematik

Günther Hasibeder\*

## Einführung

Eine Nachricht des ORF-Teletext vom 8. Juli 1996:

### **Welt-Aids-Kongreß in Vancouver**

Im kanadischen Vancouver ist der 11. Internationale Aids-Kongreß eröffnet worden. Bis Freitag diskutieren Forscher und Aktivisten, wie die Immunschwächekrankheit 15 Jahre nach ihrem Ausbruch wirkungsvoll bekämpft werden kann. 15.000 Teilnehmer nehmen an diesem bisher größten Treffen zum Thema HIV teil. Im Mittelpunkt der Vorträge stehen neue Arzneimittel zur Behandlung der Immunschwächekrankheit, sogenannte Protease-Hemmer. Die Zahl der HIV-Positiven werde auf 22 Millionen geschätzt, sagte der Direktor des UNO-Aidsprogramms, Piot.

Kaum eine Infektionskrankheit hat in den vergangenen Jahrzehnten weltweit ein solches Medienecho gefunden und die Öffentlichkeit, auch in Österreich, so sehr beschäftigt wie AIDS (acquired immune deficiency syndrome). Nach einem Bericht des European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS [6] wurden in Österreich seit Beginn der Epidemie bis 31.12.1995 insgesamt 1496 AIDS-Fälle gemeldet, in ganz Europa mehr als 160 000. Mit 25 Neuerkrankungen pro Million Einwohner im Jahr 1995 lag Österreich in dieser Statistik im europäischen Mittelfeld, deutlich hinter Spanien (174), Italien (106), Schweiz (93) und Frankreich (90), etwa gleich mit Großbritannien (25), Schweden (22) und Deutschland (21).

Schon bald nach Beginn der AIDS-Epidemie wurde bereits in den achtziger Jahren versucht, die Ausbreitung der HIV-Infektion in einer Population durch mathematische Modelle zu beschreiben. Die meisten dieser Modelle sind aber viel zu komplex, um sie im Schulunterricht zu behandeln. Teils erfordern sie aufwendige Computer-Simulationen, teils Mathematikkenntnisse, die an höheren Schulen nicht zur Verfügung stehen. Doch bereits anhand einfachster epidemiologischer Modelle können interessante Einsichten gewonnen werden.

Für die folgenden Ausführungen wurden nur Infektionsmodelle ausgewählt, die so einfach sind, daß sie mit den Mitteln der Schulmathematik behandelt werden können.

---

\* Univ.Doiz. Dr. Günther Hasibeder, Abteilung für Mathematik in den Naturwissenschaften und Mathematische Biologie, Technische Universität Wien, Wiedner Hauptstraße 8/118, A-1040 Wien.

Auch alle Rechnungen wurden dementsprechend aufbereitet. Sie sollen als Anregung dienen, um auch mathematische Modelle aus der Epidemiologie, einem für die meisten wohl ungewohnten Anwendungsgebiet, in den Unterricht einzubauen.

## Einige Grundlagen

Die Mitglieder einer Population, welche von einem Krankheitserreger betroffen ist, werden im folgenden als Individuen oder Personen bezeichnet. Damit soll aber nicht gesagt werden, daß die betrachteten Modelle bloß eingeschränkt auf menschliche Populationen zu sehen sind; sie sind gerade auch auf Tierpopulationen anwendbar.

Welche Zustände durchläuft ein Individuum in bezug auf die Infektion? Eine Person, die für bestimmte Krankheitserreger gewissermaßen empfänglich ist, wird (in Anlehnung an das entsprechende englische Wort) *suszeptibel* genannt. Mit dem Zeitpunkt der Infektion beginnt die *Inkubationszeit*, an die sich die Zeit der Krankheit (charakterisiert durch Symptome) anschließt. Inkubation und Krankheit alleine sind aber nicht relevant für die Ausbreitung in einer Population. Zugleich mit der Inkubationszeit beginnt für eine infizierte Person die *Latenzzeit*, während der sie *latent infiziert* ist, die Infektion aber noch nicht weitergeben kann. Diese Weitergabe der Infektion geschieht erst während der anschließenden *infektiösen Periode*. Mit der Genesung wird die Person, je nach Krankheitserreger, sofort wieder suszeptibel oder (vorübergehend oder lebenslänglich) *immun*, also für den Erreger unempänglich.

## Modellannahmen

Auch für epidemiologische Modelle sind vereinfachende Annahmen unerlässlich. Hier wollen wir im folgenden insbesondere voraussetzen:

- keine Latenzzeit;
- keine Inkubationszeit;
- die Population ist unstrukturiert, also *homogen*;
- keine tages- oder jahreszeitlichen Schwankungen;
- keine Geburten und Todesfälle;
- keine Migration.

## Exponentielle Infektionsausbreitung

Mit dem ersten, sehr einfachen Modell studieren wir die bloße Infektionsübertragung. Es wird angenommen, daß einmal infizierte Personen sofort infektiös werden und dies für immer bleiben. Ein Beispiel dafür ist HIV: Jede infizierte Person bleibt bis zu ihrem Tod infektiös.

Bezeichnen wir mit  $t$  die Zeit (z. B. in Tagen), mit  $I(t)$  die jeweils aktuelle Anzahl der infektiösen (bzw. infizierten, kranken) Individuen und mit  $B$  (einem großen

Beta) die Anzahl der Personen, welche eine infektiöse Person pro Tag infiziert. Dieser positive Parameter kann auch als Kontaktrate eines einzigen I-Individuums mit allen S-Individuen interpretiert werden und beinhaltet neben der Anzahl von entsprechenden Kontakten pro Tag auch die Information, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein solcher Kontakt zu einer Neuinfektion führt (Infektionswahrscheinlichkeit pro Kontakt). Diese Wahrscheinlichkeit — hier als konstant vorausgesetzt — ist jedoch bei HIV sehr unterschiedlich: Bald nach der Infektion steigt die Infektiosität stark an, geht jedoch bereits nach einigen Wochen aufgrund der Reaktion des Immunsystems auf einen sehr niedrigen Wert zurück, auf dem sie jahrelang bleiben kann. Erst im weiteren Verlauf der HIV-Erkrankung steigt die Infektiosität dann mit fortschreitendem Zusammenbruch des Immunsystems allmählich wieder auf sehr hohe Werte an.

Von den  $I(t)$  infektiösen Personen zur Zeit  $t$  werden pro Tag  $B \cdot I(t)$  Personen infiziert, sodaß für kleines positives  $\Delta t$  die Infiziertenzahl zur Zeit  $t + \Delta t$  etwa

$$I(t + \Delta t) \approx I(t) + B \cdot I(t) \cdot \Delta t$$

ist.  $I(t + \Delta t)$  ist nicht exakt gleich  $I(t) + BI(t)\Delta t$ , sondern etwas größer, da in diesem Term nicht berücksichtigt ist, daß die im Zeitintervall  $(t, t + \Delta t)$  neu Infizierten noch vor  $t + \Delta t$  bereits weitere S-Individuen infizieren können. Die Anzahl der auf diese Weise in 2., 3., 4. etc. Generation Infizierten hängt wesentlich von  $\Delta t$  ab, ist aber plausiblerweise für sehr kleines  $\Delta t$  vernachlässigbar. Deshalb wird diese Anzahl durch eine Funktion  $o(\Delta t)$  wiedergegeben, welche außer durch die Bedingung

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{o(\Delta t)}{\Delta t} = 0$$

nicht näher spezifiziert werden muß. Damit läßt sich nun aber die Infiziertenzahl am Ende des Intervalls  $(t, t + \Delta t)$  durch eine Gleichung beschreiben:

$$I(t + \Delta t) = I(t) + B \cdot I(t) \cdot \Delta t + o(\Delta t).$$

Eine elementare Äquivalenzumformung führt auf

$$\frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} = B \cdot I(t) + \frac{o(\Delta t)}{\Delta t}$$

woraus sich durch den Grenzübergang  $\Delta t \rightarrow 0$  die einfache Differentialgleichung

$$I'(t) = B \cdot I(t) \tag{1}$$

ergibt, der wir die Anfangsbedingung

$$I(0) = I_0 > 0 \tag{2}$$

hinzufügen ( $I_0$  ist also die Infektiösenzahl zur Zeit  $t = 0$ ).

(1) kann ohne besonderes Wissen über Differentialgleichungen gelöst werden: Eine äquivalente Darstellung lautet

$$\frac{I'(t)}{I(t)} = B,$$

und wegen

$$\frac{I'(t)}{I(t)} = \frac{d}{dt}(\ln I(t))$$

ist

$$\ln I(t) = Bt + C. \quad (3)$$

Für  $t = 0$  wird hier (2) eingesetzt und daraus die Integrationskonstante

$$C = \ln I_0 \quad (4)$$

bestimmt. (3) und (4) liefern zusammen

$$I(t) = I_0 e^{Bt} \quad (5)$$

und damit eine explizite Formel für die zahlenmäßige Ausbreitung der Infektion. Die Infiziertenzahl nimmt also unter den Annahmen dieses Modells *exponentiell* zu.

Das Phänomen der exponentiellen Zunahme war übrigens auch in den ersten Jahren der Ausbreitung von AIDS zu beobachten. Während einiger Zeit galt in den achtziger Jahren die Faustregel, daß sich die Anzahl der AIDS-Kranken jedes Jahr verdoppelt. Die anfangs exponentielle Zunahme der AIDS-Erkrankungen ist umso bemerkenswerter, als die Inkubationszeit von AIDS — anders als die Annahme in diesem Modell — ziemlich lange und unterschiedlich ist.

## Prävalenz, Inzidenz

Bereits an diesem einfachsten Modell können zwei grundlegende epidemiologische Begriffe mathematisch gedeutet werden: die Prävalenz und die Inzidenz. Im *Pschyrembel* [10], dem bekannten medizinischen Standardbuch, lesen wir:

**Prävalenz** (lat. *praevalere* Übergewicht, Vorrang haben) f: (engl.) prevalence; Anzahl der Erkrankungsfälle einer best. Erkrankung bzw. Häufigkeit eines best. Merkmals zu einem best. Zeitpunkt (Punktprävalenz) od. innerh. einer best. Zeitperiode (Periodenprävalenz); epidemiol. Maß z. Charakterisierung des Krankheitsgeschehens in einer best. Population; ...

**Inzidenz** f: (engl.) incidence; (statist.) Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer best. Erkrankung innerh. eines best. Zeitraums; epidemiol. Maß z. Charakterisierung des Krankheitsgeschehens in einer best. Population; ...

Im Modell für die exponentielle Infektionsausbreitung wird somit die Prävalenz durch  $I(t)$  wiedergegeben, während  $I'(t)$  als Inzidenz interpretiert werden kann.

Den zitierten Definitionen von Prävalenz und Inzidenz hinzuzufügen wäre noch, daß mit diesen beiden Begriffen nicht nur *Anzahlen*, sondern auch die entsprechenden *Anteile* der Erkrankungs- bzw. Neuerkrankungsfälle (aber auch Infektions- bzw. Neuinfektionsfälle) an einer bestimmten Population benannt werden können.

## Infektion mit Genesung: SIS-Modell

Nun soll ein mathematisches Modell studiert werden, das die Ausbreitung einer Infektion mit Genesung beschreibt. Infizierte Individuen sollen also nur während eines begrenzten Zeitraumes infektiös sein.

Ergänzend zu den bisherigen Voraussetzungen wird nun angenommen, daß die Population aus  $N$  Individuen besteht und  $S(t)$  die Anzahl der suszeptiblen, d. h. ansteckbaren (engl. susceptible), Personen ist. Wenn eine suszeptible Person infiziert wird, gelangt sie von der S- in die I-Klasse, durch ihre Genesung von der I- zurück in die S-Klasse; deshalb die Bezeichnung SIS-Modell. SIS-Modelle sind insbesondere für bakterielle Infektionen zutreffend (z. B. Gonorrhoe), bei denen infizierte Personen durch die Behandlung mit Antibiotika genesen, dann jedoch praktisch sofort (ohne Immunität) wieder suszeptibel werden.

Der positive Parameter  $\beta$  ist die Kontaktrate zwischen I- und S-Individuen, und zwar pro I-Individuum und pro S-Individuum; die positive Genesungsrate  $\alpha$  gibt denjenigen Anteil an I-Individuen wieder, welcher pro Zeiteinheit abermals suszeptibel wird (und somit dann nicht mehr infektiös ist). Der aus dem Modell für die exponentielle Infektionsausbreitung bekannte Parameter  $B$  kann nun durch

$$B = \beta N \quad (6)$$

definiert werden, was unten noch näher betrachtet wird. Die zeitliche Dynamik der Infektionsausbreitung beschreiben die Gleichungen

$$I'(t) = \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) \quad (7)$$

$$= B \frac{S(t)}{N} I(t) - \alpha I(t) \quad (8)$$

$$S(t) = N - I(t) \quad (9)$$

mit der Anfangsbedingung

$$I(0) = I_0 > 0. \quad (10)$$

Selbstverständlich muß stets  $0 \leq S(t) \leq N$  und  $0 \leq I(t) \leq N$  sein, was durch (7)–(10) gewährleistet ist.

Auch bei diesem Modell kann  $I(t)$  als Prävalenz interpretiert werden; die Inzidenz, also die Anzahl der Neuinfektionen pro Zeiteinheit, ist hingegen hier nicht  $I'(t)$ , worin ja auch die Genesungen mitberücksichtigt sind, sondern bloß der Term

$$\beta \cdot S(t) \cdot I(t) = B \cdot \frac{S(t)}{N} \cdot I(t). \quad (11)$$

Aus (11) ist zu ersehen, daß der Parameter  $B$  in diesem Modell zu interpretieren ist als Anzahl der Personen, welche eine infektiöse Person pro Tag *potentiell* infizieren kann. Anders als im ersten, einfachsten Modell produziert aber nicht jeder der  $B$  Kontakte eine Neuinfektion, sondern davon bloß ein Anteil  $\frac{S(t)}{N}$ , welcher dem Anteil der jeweils gerade suszeptiblen Individuen entspricht. Für eine sich in einer Population neu ausbreitende Infektion,  $S(t) \approx N$ , ist dieser Quotient (nahezu) gleich 1. In dieser Situation kann  $B$  als Anzahl der von einer infektiösen Person *tatsächlich* neu Infizierten interpretiert werden, und dies ist auch exakt die Bedeutung von  $B$  im Modell für die exponentielle Infektionsausbreitung.

Mit (9) können wir  $S(t)$  aus (7) eliminieren, und es ergibt sich

$$I'(t) = \beta [N - I(t)] I(t) - \alpha I(t) \quad (12)$$

$$= \beta \left[ \left( N - \frac{\alpha}{\beta} \right) - I(t) \right] I(t). \quad (13)$$

$I = 0$  ist der infektionsfreie Gleichgewichtszustand des Systems. Aufgrund der Anfangsbedingung (10) kann vorausgesetzt werden, daß  $I(t) > 0$ , wenn wir nun (13) betrachten. Es zeigt sich, daß in diesem SIS-Modell zwei wesentlich verschiedene Fälle — in Abhängigkeit von den Werten der Parameter  $N, \alpha, \beta$  — auftreten können:

1.  $N - \frac{\alpha}{\beta} \leq 0 \implies I'(t) < 0$  stets

2.  $N - \frac{\alpha}{\beta} > 0$  :

$$I'(t) < 0 \iff I(t) > I^* \quad (14)$$

$$I'(t) = 0 \iff I(t) = I^* \quad (15)$$

$$I'(t) > 0 \iff I(t) < I^* \quad (16)$$

mit

$$I^* := N - \frac{\alpha}{\beta}. \quad (17)$$

Im 1. Fall nimmt die Infiziertenzahl  $I(t)$  streng monoton ab und konvergiert gegen den infektionsfreien Zustand, also  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ . Die Infektion erlischt somit in der betrachteten Population.

Im 2. Fall erlischt die Infektion nicht, und es gibt sogar einen positiven stationären Zustand  $I^*$ , ein sogenanntes *endemisches Gleichgewicht*. Ist  $I_0 < I^*$ , wächst die Infiziertenzahl  $I(t)$  streng monoton an, ist  $I_0 > I^*$ , so fällt sie streng monoton, und stets ist  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I^*$ .

Auch bei diesem SIS-Modell kann die Prävalenz durch eine explizite Formel dargestellt werden, nämlich

$$I(t) = \frac{I^*}{\left(\frac{I_0}{I^*} - 1\right)e^{-\beta I^* t} + 1}, \quad (18)$$

die sowohl für  $I^* > 0$  als auch für  $I^* < 0$  gilt (für den Sonderfall  $I^* = 0$  sieht  $I(t)$  anders aus). Insbesondere aber für  $0 < I_0 < I^*$  stellt (18) die z. B. auch aus der Ökologie bekannte Kurve für das sogenannte *logistische Wachstum* dar. (18) kann auf relativ elementarem Weg erhalten werden, indem man in (13) den Term  $N - \frac{\alpha}{\beta}$  durch  $I^*$  ersetzt und berücksichtigt, daß der Kehrwert von (13) gerade  $t'(I)$ , also die Ableitung der Umkehrfunktion zu  $I(t)$ , ist.

Betrachten wir aber nochmals jene Bedingungen, welche die beiden Fälle charakterisiert haben. Sie können folgendermaßen äquivalent dargestellt werden:

$$N - \frac{\alpha}{\beta} \leq 0 \iff \frac{\beta N}{\alpha} \leq 1 \quad (19)$$

$$N - \frac{\alpha}{\beta} > 0 \iff \frac{\beta N}{\alpha} > 1. \quad (20)$$

Die darin auftretende positive Größe

$$R_0 := \frac{\beta N}{\alpha} = \frac{B}{\alpha} \quad (21)$$

heißt **Basisreproduktionszahl** und ermöglicht folgende fundamentale Aussage:

$$\text{Die Infektion erlischt} \iff R_0 \leq 1, \quad (22)$$

$$\text{sie bleibt endemisch} \iff R_0 > 1. \quad (23)$$

Diese Aussage ist deswegen fundamental, weil sie in dieser Form auch für viele andere Modelle in der Mathematischen Epidemiologie gilt, auch für solche, die Infektionen mit ganz anderer und sogar wesentlich komplizierterer Dynamik beschreiben. Die konkrete Formel für  $R_0$  hängt zwar von den Parametern des jeweiligen mathematischen Modells ab und ist selten so einfach wie hier, die grundlegende Interpretation ist jedoch stets ähnlich. Die folgenden Überlegungen dienen als Vorbereitung, um zu einer recht anschaulichen Interpretation für den in der Epidemiologie zentralen Begriff der Basisreproduktionszahl  $R_0$  zu gelangen.

## Mittlere infektiöse Periode

Betrachten wir den Genesungsprozeß einer Gruppe von  $J_0$  Personen, welche zur Zeit  $t = 0$  infektiös werden.  $J(t)$  sei die Anzahl derjenigen, welche zum Zeitpunkt  $t$  noch immer infektiös sind. Dann gilt (mit der Genesungsrate  $\alpha$  aus dem SIS-Modell)

$$J(0) = J_0 > 0 \quad (24)$$

$$J'(0) = -\alpha J(t), \quad (25)$$

und daraus folgt

$$J(t) = J_0 e^{-\alpha t}. \quad (26)$$

Aus den absoluten Anzahlen ergibt sich der relative Anteil derjenigen Personen, welche zur Zeit  $t$  noch immer infektiös sind, als

$$\frac{J(t)}{J_0} = e^{-\alpha t}. \quad (27)$$

Daher kann

$$F(t) := 1 - \frac{J(t)}{J_0} = 1 - e^{-\alpha t} \quad (28)$$

als Verteilungsfunktion für die Länge der infektiösen Periode aufgefaßt werden, die entsprechende Dichte ist

$$f(t) := F'(t) = \alpha e^{-\alpha t} \quad (29)$$

und somit die Dichtefunktion einer Exponentialverteilung. Für kleines  $dt$  kann  $f(t)dt$  interpretiert werden als Anteil jener Personen, deren infektiöse Periode im Zeitintervall  $(t, t + dt)$  endet. Die mittlere infektiöse Periode  $T_i$ , also der Mittelwert dieser Exponentialverteilung, ist folglich

$$T_i = \int_0^{\infty} t f(t) dt = \frac{1}{\alpha}. \quad (30)$$

## Interpretation der Basisreproduktionszahl $R_0$

Nehmen wir an, in der betrachteten Population gibt es nur sehr wenige infektiöse Personen, und praktisch die gesamte Population ist suszeptibel, also  $\frac{S(t)}{N} \approx 1$ . Dann infiziert (siehe (8)) jedes I-Individuum

- pro Tag  $B = \beta N$  S-Individuen
- während seiner gesamten infektiösen Periode, also während durchschnittlich  $T_i = \frac{1}{\alpha}$  Tagen.

Die Basisreproduktionszahl  $R_0 = \frac{B}{\alpha}$  kann daher so interpretiert werden:

$R_0$  ist die Anzahl der *sekundären* Infektionsfälle, die *jeder primäre* Infektionsfall während seiner infektiösen Periode in einer suszeptiblen Population durchschnittlich verursacht.

Das hier behandelte SIS-Modell ist wohl eines der einfachsten epidemiologischen Modelle, das es erlaubt, den so wichtigen Begriff der Basisreproduktionszahl beispielhaft darzulegen. Einigermaßen präzise verbale Interpretationen von  $R_0$  für komplexere Modelle mögen bisweilen sprachlich wesentlich umständlicher (oder überhaupt unmöglich) zu formulieren sein; stets bedeutet  $R_0$  aber auch dort in irgendeiner Weise eine Verallgemeinerung dieses Verhältnisses von Sekundärfällen zu Primärfällen einer Infektion in einer suszeptiblen Population.

Im folgenden wollen wir nun einige anwendungsrelevante Aspekte der Basisreproduktionszahl  $R_0$  betrachten.

## Elimination der Infektion

Eines der Ziele der Epidemiologie ist es, Möglichkeiten aufzuzeigen, wie eine bestimmte Infektionskrankheit aus einer Population eliminiert werden könnte. Elimination bedeutet, daß eine vorhandene Infektion zum Erlöschen gebracht und die Population dauerhaft gegen ein neuerliches Eindringen der Krankheit (verursacht etwa durch einzelne infektiöse Personen, die in diese Population irgendwann immigrieren) abgesichert wird.

Einige grundsätzliche Aussagen und zumindest grobe Abschätzungen betreffend der Elimination einer Infektion ermöglicht  $R_0$ . Aus den bisherigen Überlegungen ergibt sich:

Die Infektion ist endemisch

$$\iff R_0 > 1 \text{ mit } R_0 = BT_i \quad (31)$$

$$\iff B > T_i^{-1}. \quad (32)$$

Die Infektion kann also aus der Population *eliminiert* werden, falls  $R_0$  so weit reduziert wird, daß *dauerhaft*  $R_0 \leq 1$  erreicht wird. Als grundsätzliche Möglichkeiten für gesundheitspolitische Maßnahmen zur Verkleinerung von  $R_0$  bieten sich somit an:



- Verkleinerung der infektionsrelevanten Kontaktrate  $B$   
(wird nicht nur durch eine Reduzierung der Kontakte innerhalb der Population bewirkt, sondern auch durch vorbeugende Maßnahmen, welche die Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt verkleinern);
- Verkürzung der mittleren infektiösen Periode  $T_i$   
(etwa durch verbesserte Diagnose oder Therapie);
- Schutzimpfung  
(wird im letzten Abschnitt behandelt).

## $R_0$ und das endemische Gleichgewicht

Gehen wir nun von Anzahlen zu Anteilen über, und bezeichnen wir mit

$$x(t) = \frac{S(t)}{N} \quad (33)$$

den Anteil der suszeptiblen Personen, mit

$$y(t) = \frac{I(t)}{N} \quad (34)$$

den Anteil der infektiösen Personen, also die relative Prävalenz. Für das SIS-Modell ergeben sich unmittelbar die zu (8) und (9) äquivalenten Modellgleichungen

$$y'(t) = Bx(t)y(t) - \alpha y(t) \quad (35)$$

$$x(t) + y(t) = 1. \quad (36)$$

Bezeichnen wir die Anteile von suszeptiblen bzw. infektiösen Personen im endemischen Gleichgewicht mit  $x^*$  bzw.  $y^*$ , so lassen sich diese aufgrund von (35) und (36) für das SIS-Modell ausschließlich durch  $R_0$  ausdrücken, falls  $R_0 > 1$  ist:

$$x^* = \frac{\alpha}{B} = R_0^{-1} \quad (37)$$

$$y^* = 1 - \frac{\alpha}{B} = 1 - R_0^{-1}. \quad (38)$$

Aus (38) kann man erkennen — und diese Aussage ist nicht ohne weiteres auf andere Modelle übertragbar —, daß die Prävalenz streng monoton mit  $R_0$  anwächst, und zwar am stärksten, wenn  $R_0$  nahe bei 1 ist. Das bedeutet, daß Maßnahmen zur Verkleinerung von  $R_0$  die Prävalenz stets auch dann reduzieren, wenn sie die Infektion nicht gänzlich eliminieren. Allerdings zeigt (38) auch, daß mit wachsendem  $R_0$  nicht nur die Prävalenz zunimmt, sondern auch durch solche Maßnahmen immer weniger reduziert werden kann, die Wirksamkeit solcher Maßnahmen also immer geringer wird.

## Berechnung von $R_0$ im endemischen Gleichgewicht

In der Praxis wird es zumeist schwierig sein, die Basisreproduktionszahl für eine bestimmte Infektionskrankheit in einer bestimmten Population anhand der Formel

$R_0 = BT_i$  zu berechnen. Zwar ist die mittlere infektiöse Periode  $T_i$  für manche Infektionskrankheiten wenigstens ungefähr bekannt, die infektionsrelevante Kontaktrate wird aber zumeist stark von der jeweiligen Population abhängen und nur mit beträchtlichem Aufwand abzuschätzen sein.

Für das SIS-Modell kann  $R_0$  aber ohne Kenntnis der Modellparameter geschätzt werden, sofern die Infektion endemisch ist und sich im Gleichgewicht befindet. Aus (37) und (38) folgt nämlich

$$R_0 = \frac{1}{x^*} \quad (39)$$

und

$$R_0 = \frac{1}{1 - y^*}. \quad (40)$$

Damit ist es möglich, die Basisreproduktionszahl zu berechnen, wenn bloß die Gleichgewichtsprävalenz, bzw. der Anteil der Suszeptiblen, bekannt ist; und diese beiden Größen sind wohl in der Praxis zumeist wesentlich einfacher zu schätzen (etwa durch Antigen- oder Antikörperbestimmung bei Blutuntersuchungen) als die Parameter des Modells.

Beiden Formeln liegt das SIS-Modell zugrunde, und insbesondere (40) ist für andere Infektionstypen, z. B. falls die Infektion auch Immunität bewirkt, nicht mehr anwendbar. Formel (39) hingegen, die bloß den Anteil der Suszeptiblen im stationären Zustand beinhaltet, kann auch in anderen Situationen herangezogen werden (bei Immunität, bei heterogener Kontaktstruktur in der Population), um wenigstens eine näherungsweise Abschätzung von  $R_0$  zu gewinnen.

## Berechnung von $R_0$ aus der Infektionsausbreitung zu Beginn

Befindet sich das epidemiologische System nicht (nahezu) im Gleichgewicht, so könnte  $R_0$  auf eine andere Weise geschätzt werden, falls erst ein sehr kleiner Teil der Population infiziert, also nahezu die gesamte Population noch suszeptibel ist. Die dann gerechtfertigte Annahme

$$\frac{S(t)}{N} \approx 1 \quad (41)$$

erlaubt es, anstatt (8) das Näherungsmodell

$$I'(t) = (B - \alpha)I(t) \quad (42)$$

zu betrachten. Mit der Anfangsbedingung (10) ist dann

$$I(t) = I_0 e^{(B-\alpha)t} \quad (43)$$

eine gute Approximation für die Prävalenz zu Beginn der Infektionsausbreitung, die exponentielle Phase.

Bezeichnen wir mit  $T_2$  die Verdoppelungszeit der Prävalenz, dann ist also

$$I(t + T_2) = 2 \cdot I(t). \quad (44)$$

Durch Äquivalenzumformungen erhalten wir daraus mit (43)

$$\begin{aligned}\ln I(t + T_2) - \ln I(t) &= \ln 2 \\ (B - \alpha)T_2 &= \ln 2\end{aligned}$$

und weiter mit (21) und (30)

$$T_2 = (B - \alpha)^{-1} \ln 2 \quad (45)$$

$$= (B\alpha^{-1} - 1)^{-1} \alpha^{-1} \ln 2 \quad (46)$$

$$= (R_0 - 1)^{-1} T_i \ln 2. \quad (47)$$

Ohne Kenntnis der Kontaktrate  $B$  läßt sich also die Basisreproduktionszahl berechnen, sofern die infektiöse Periode  $T_i$  und die Verdoppelungszeit  $T_2$  bekannt sind:

$$R_0 = 1 + \frac{T_i}{T_2} \ln 2. \quad (48)$$

Analog kann auch eine etwas allgemeinere Formel hergeleitet werden mit  $T_k$ , jener Zeit, während der die Prävalenz um den Faktor  $k$  anwächst, nämlich

$$R_0 = 1 + \frac{T_i}{T_k} \ln k. \quad (49)$$

## Schutzimpfung

Abschließend soll nun gezeigt werden, daß ein epidemiologisches mathematisches Modell auch Aussagen ermöglicht, die für die Planung von Massenimpfungen nützlich sein können.

Bezeichne dazu  $p_I$  jenen Anteil der Population, welcher geimpft wird ( $0 \leq p_I < 1$ ). Es ist jedoch nicht zu erwarten, daß 100% der vakzinierten Individuen immun werden und dadurch vor einer Infektion geschützt sind. Sei  $p_E$  der Anteil der Geimpften, welcher durch die Vakzination dauerhaft immun wird, also der Impferfolg ( $0 < p_E < 1$ ). Von einer Population der Größe  $N$  sind damit  $p_I p_E N$  Personen durch die Schutzimpfung immunisiert, und bloß die restlichen  $(1 - p_I p_E)N$  Individuen können infiziert werden. Das SIS-Modell mit Vakzinierung lautet somit

$$I'(t) = B \frac{S(t)}{N} I(t) - \alpha I(t) \quad (50)$$

$$I(0) = I_0 \quad (51)$$

$$S(0) = (1 - p_I p_E)N - I_0 \quad (52)$$

$$S(t) + I(t) = (1 - p_I p_E)N. \quad (53)$$

Bezeichnen wir mit  $R_0(p_I)$  die nun von  $p_I$  abhängende Basisreproduktionszahl, so erkennen wir durch Vergleich mit dem ursprünglichen Modell (7)-(10) unmittelbar, daß auch in Formel (21) bloß  $N$  durch  $(1 - p_I p_E)N$  ersetzt werden muß. Daher ist

$$R_0(p_I) = \frac{\beta(1 - p_I p_E)N}{\alpha}. \quad (54)$$

Mit der Notation  $R_0$  (ohne Argument  $p_I$ ) für die bekannte Basisreproduktionszahl (21) im SIS-Modell ohne Schutzimpfung, also  $R_0 = R_0(0)$ , ist dann die Darstellung

$$R_0(p_I) = (1 - p_I p_E) R_0 \quad (55)$$

möglich. Um die Infektion zu eliminieren, muß wiederum

$$R_0(p_I) \leq 1 \quad (56)$$

sein, was äquivalent ist zu

$$p_I \geq (1 - R_0^{-1}) p_E^{-1}. \quad (57)$$

Das ist sehr bemerkenswert: Es ist also nicht erforderlich, die gesamte Population zu vakzinieren, damit die Infektion gänzlich erlischt, sondern es genügt ein Anteil von wenigstens  $(1 - R_0^{-1}) p_E^{-1}$ . Für  $R_0 = 2$  und einen Impferfolg von 95% sind das z. B. bloß etwa 53%. Je größer die Basisreproduktionszahl der Infektion und je kleiner der Impferfolg ist, desto mehr Personen sind zu vakzinieren. (57) zeigt aber auch, daß

$$(1 - R_0^{-1}) p_E^{-1} < 1 \quad (58)$$

eine Grundvoraussetzung ist, um die Infektion durch Massenvakzinierung eliminieren zu können, also

$$p_E > 1 - R_0^{-1}. \quad (59)$$

Kann nämlich dieser minimale Impferfolg nicht erreicht werden, falls

$$p_E \leq 1 - R_0^{-1}, \quad (60)$$

so verschwindet die Infektion selbst dann nicht, wenn die gesamte Population lückenlos geimpft wird!

## Literatur

- [1] R. M. Anderson (Hrsg.). *The Population Dynamics of Infectious Diseases: Theory and Applications*. London, New York: Chapman and Hall, 1982.
- [2] R. M. Anderson & R. M. May. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford; New York; Tokyo: Oxford University Press, 1991.
- [3] N. T. J. Bailey. *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications*. London: Griffin, 1975.
- [4] S. Busenberg & K. Cooke. *Vertically Transmitted Diseases: Models and Dynamics*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1993.
- [5] V. Capasso. *Mathematical Structures of Epidemic Systems*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1993.
- [6] European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. *HIV/AIDS Surveillance in Europe: Quarterly Report no. 48*, 31 December 1995.

- [7] B. T. Grenfell & A. P. Dobson. *Ecology of Infectious Diseases in Natural Populations*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- [8] V. Isham & G. Medley. *Models for Infectious Human Diseases: Their Structure and Relation to Data*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- [9] D. Mollison. *Epidemic Models: Their Structure and Relation to Data*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- [10] *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 257. Auflage. Berlin; New York: de Gruyter, 1994.