

POL-Kurs
Einführung in die
Infektionsepidemiologie

- Grundbegriffe und praktische Übungen -

IMISE Leipzig, Juni 2021

Holger Bogatsch, Peter Ahnert

Download dieser Folien: www.imise.uni-leipzig.de

[Home](#) | [Suche](#) | [Inhaltsübersicht](#) | [Kontakt](#) | [Impressum](#) | [Datenschutz](#)

UNIVERSITÄT LEIPZIG

imise.

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE INFORMATIK, STATISTIK UND EPIDEMIOLOGIE

 [English Website](#)

> [Home](#) > [Lehre](#) > [Humanmedizin](#) > **Aktuelles Semester**

Institut

Forschung

Lehre

Medizinische Informatik

Humanmedizin

▶ **Aktuelles Semester**

▶ [Vergangene Semester](#)

▶ [Vorstellung der Lehrveranstaltungen](#)

▶ [Ansprechpartner](#)

Bioinformatik

Sportwissenschaft

PC-Pool

[Infos für Schüler und Bachelorstudenten](#)

Beratung

Weiterbildung

Publikationen

Links

Intern


Aktuelles Semester

Dieser Abschnitt enthält eine Übersicht der angebotenen Lehrveranstaltungen, alle wichtigen Termine sowie weitere organisatorische Hinweise zum Ablauf des Sommersemesters 2019.

Lehrveranstaltungen

Der Querschnittsbereich I "Epidemiologie, medizinische Biometrie und medizinische Informatik" wird wieder im Wintersemester 2019/20 angeboten. Über Neuigkeiten informieren wir Sie hier rechtzeitig.

Im Sommersemester 2019 werden folgende Veranstaltungen angeboten:

- POL-Kurs "Infektionsepidemiologie" 

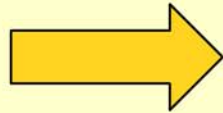
Aktuelles

Informationen zur Nach- und Wiederholungsklausur (QB1, WS 2018/19) entnehmen Sie bitte der [entsprechenden Seite](#).

Ansprechpartner

Informationen zu den Ansprechpartnern für die Lehre im QB1 entnehmen Sie bitte der [entsprechenden Seite](#).

Letzte Änderung: 16.05.2019 Redakteur: Bettina Hentschel Zeit: 0,111 s



Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

"Praktischer Teil" - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern
- Ebola
- SARS-CoV-2

Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

“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, Ebola etc zu entwickeln.
- Zu Verstehen, nach welchen Prinzipien **(Simulations)modelle** entwickelt werden (Medizinische Forschung geht nicht mehr ohne!).
- Für **interessante Jobs** bei Organisationen wie der *WHO* oder *Ärzte ohne Grenzen*.

Coronavirus Situation in Deutschland

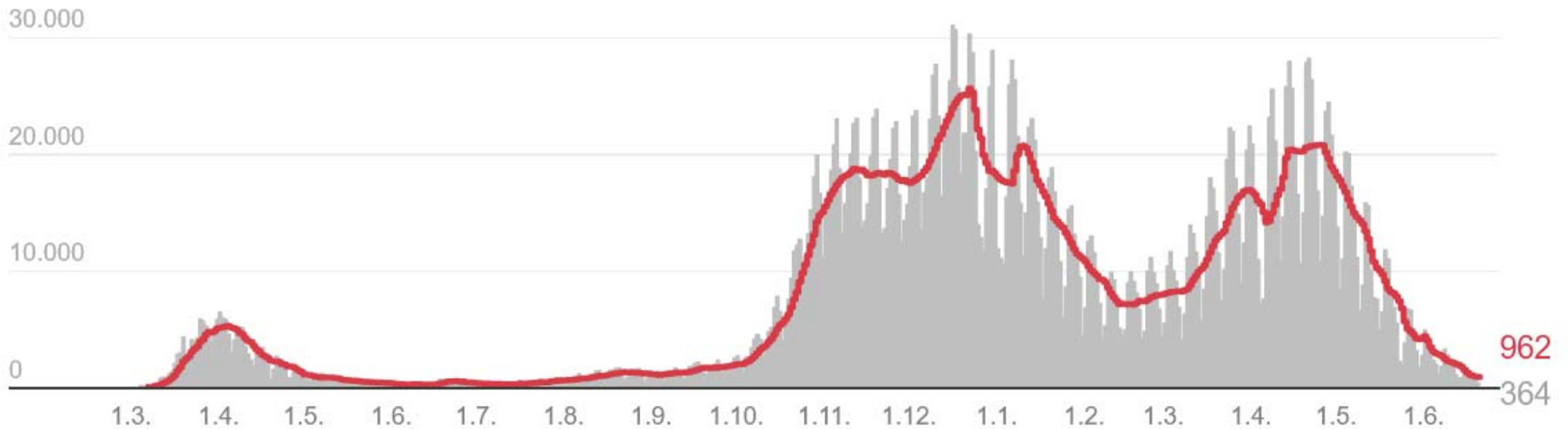
Bitte auswählen:

neue Fälle

Entwicklung

neue Todesfälle

Entwicklung der gemeldeten Neuinfektionen in Deutschland seit dem 1. März 2020 im **täglichen Zuwachs** und im **7-Tage-Schnitt**.



ntv

Grafik: ntv.de / cwo, mmo • Quelle: eigene Berechnung auf Basis der Länderdaten und RKI-Angaben

Was ist 'Infektionsepidemiologie'?

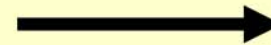
Infektionskrankheit: durch Erreger oder deren Toxine hervorgerufene Erkrankung.

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

Aspekte:

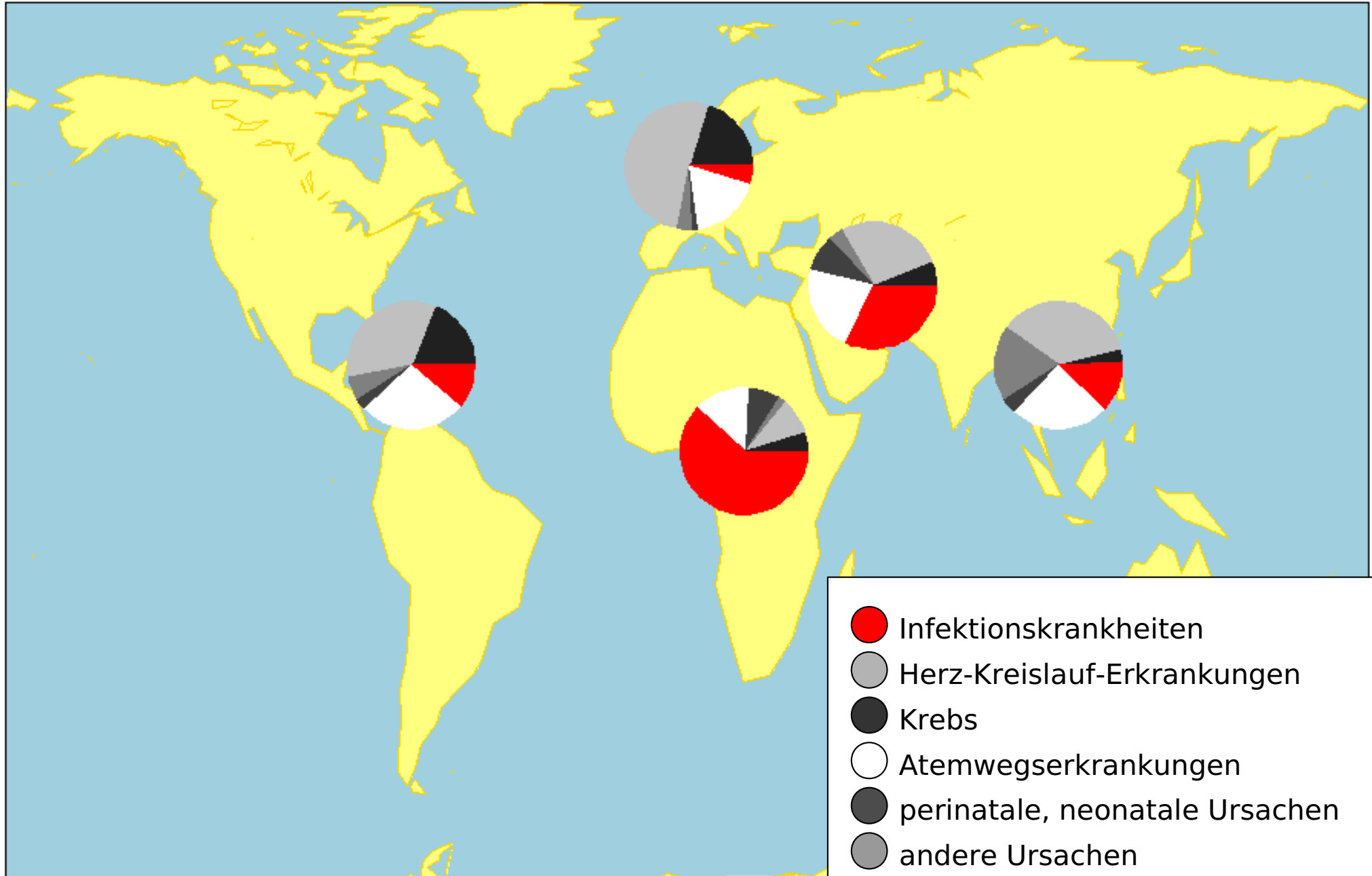
Analyse, Beschreibung, Vorhersage von...

- Ausbreitungsdynamik
- Verbreitungswegen
- Übertragungsart
- Risikofaktoren
- protektiven Faktoren
- vulnerablen Bevölkerungsgruppen



Ziele:

Prävention!
Intervention!
Eradikation!?

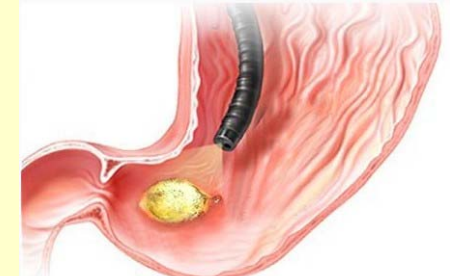


Beispiele:

H. pylori

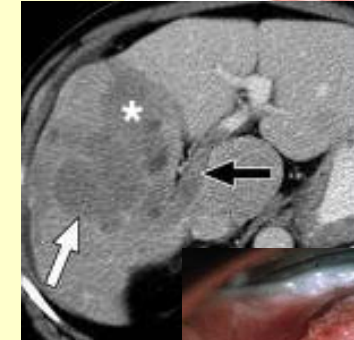


→ Ulcus ventriculi/duodeni



Hepatitis B/C

→ Hepatozelluäres CA



HPV 16/18



→ Zervix-CA

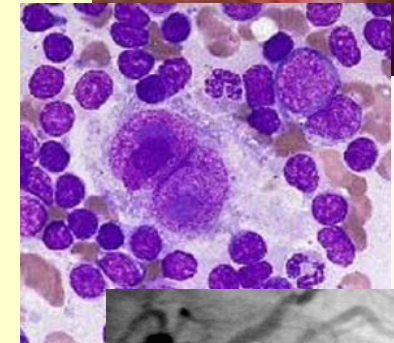


Epstein-Barr-Virus

→ M. Hodgkin, Burkitt-Lymphom

HIV

→ u.a. Kaposi-Sarkom, Burkitt-Lymphom



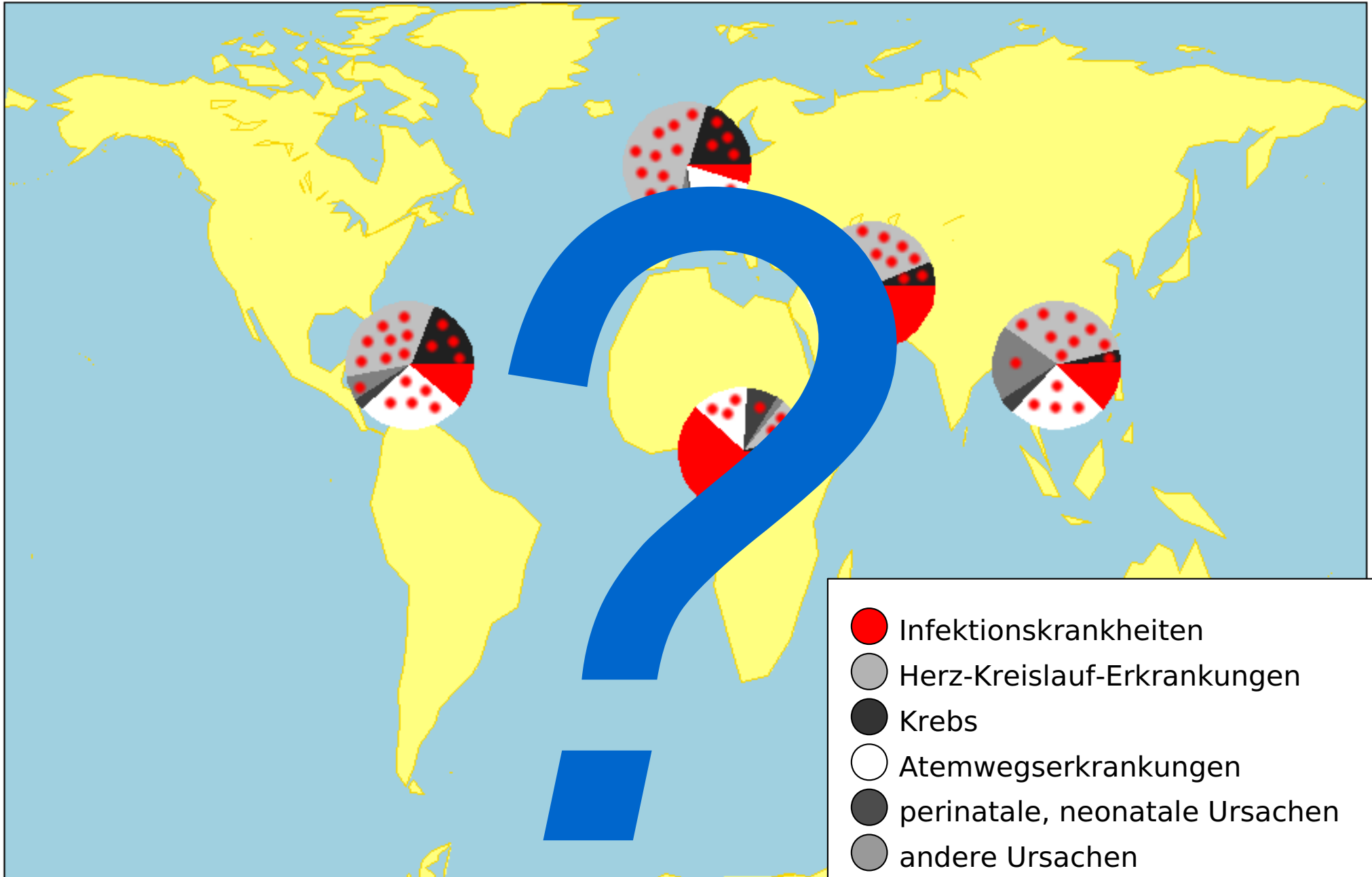
Campylobacter (jejuni)

→ Guillain-Barré-Syndrom

Chlamydia pneumoniae

→ KHK, Arteriosklerose





- Infektionskrankheiten
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Krebs
- Atemwegserkrankungen
- perinatale, neonatale Ursachen
- andere Ursachen

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



Beispiele aus Deutschland

2013

- Masern (n=1769)

2007

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

2006

- Masern (NRW) (n>1100)

2005

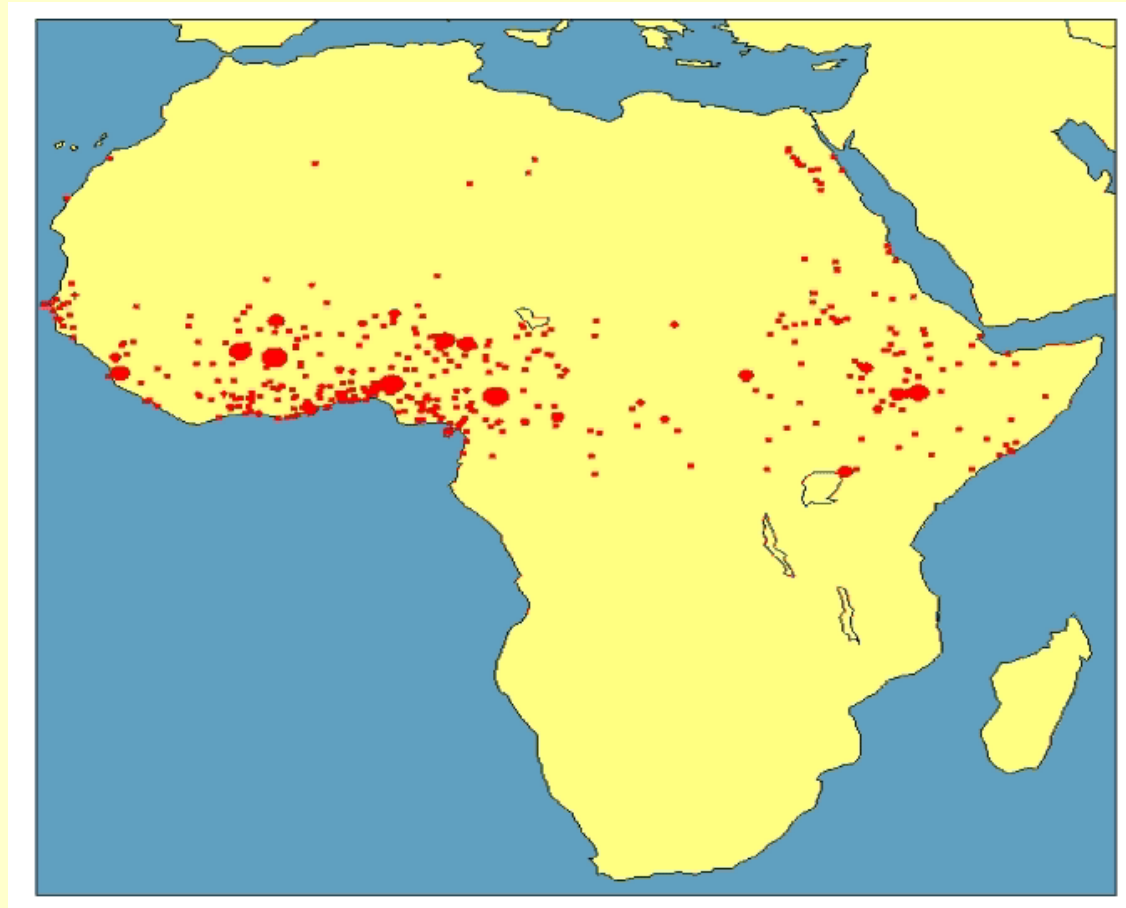
- Masern (Hessen) (n=223, bis Mai)
- Masern (Bayern) (n=279, bis Juli)

Masern in Deutschland

	2012	2013	2014	2015
Baden-Württemberg	20	64	12	111
Bayern	70	783	114	164
Berlin	18	492	135	1243
Brandenburg	0	59	12	103
Bremen	2	7	4	0
Hamburg	6	19	14	87
Hessen	18	15	20	64
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	1	16
Niedersachsen	7	26	7	51
Nordrhein-Westfalen	18	128	59	70
Rheinland-Pfalz	4	15	8	6
Saarland	0	0	2	0
Sachsen	0	56	6	271
Sachsen-Anhalt	0	41	11	71
Schleswig-Holstein	2	13	41	41
Thüringen	0	50	0	169
Deutschland	165	1769	446	2467

Quellen: *Epidemiologisches Bulletin*, 20. Januar 2014 / Nr. 3, Seite 31
Epidemiologisches Bulletin, 19. Januar 2015 / Nr. 3, Seite 23
Epidemiologisches Bulletin, 25. Januar 2016 / Nr. 3, Seite 29

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: länder- und kontinentübergreifende Ausbreitung einer Infektionskrankheit...

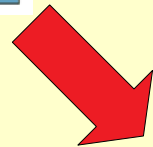
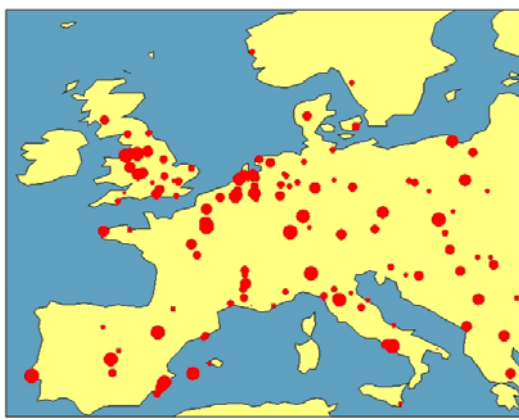


Beispiele

- Pest (v.a. 13. - 17. JH, Handelsschiffe aus Asien)
- Spanische Grippe (1918-1920)
 - AIDS (seit 1980er)
- SARS-CoV-1 (2002-2003) (Flugtourismus)
- SARS-CoV-2 / COVID-19 (2019-2020?)

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: 2020)
- **Malaria** (WHO, Ziel: ???)

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?

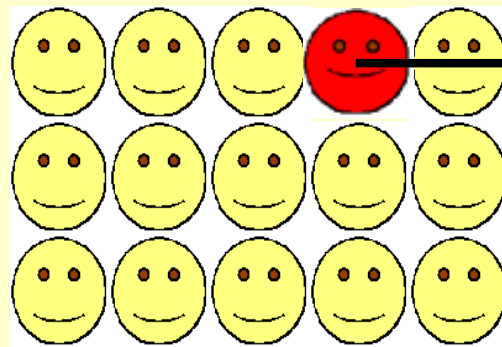
Antwort 1:

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

Antwort 2:

-

Indexfall
Erster Fall einer Infektion in einer suszeptiblen Population



suszeptible Population

Anfälligkeit für eine Infektionskrankheit

Kontagionsindex

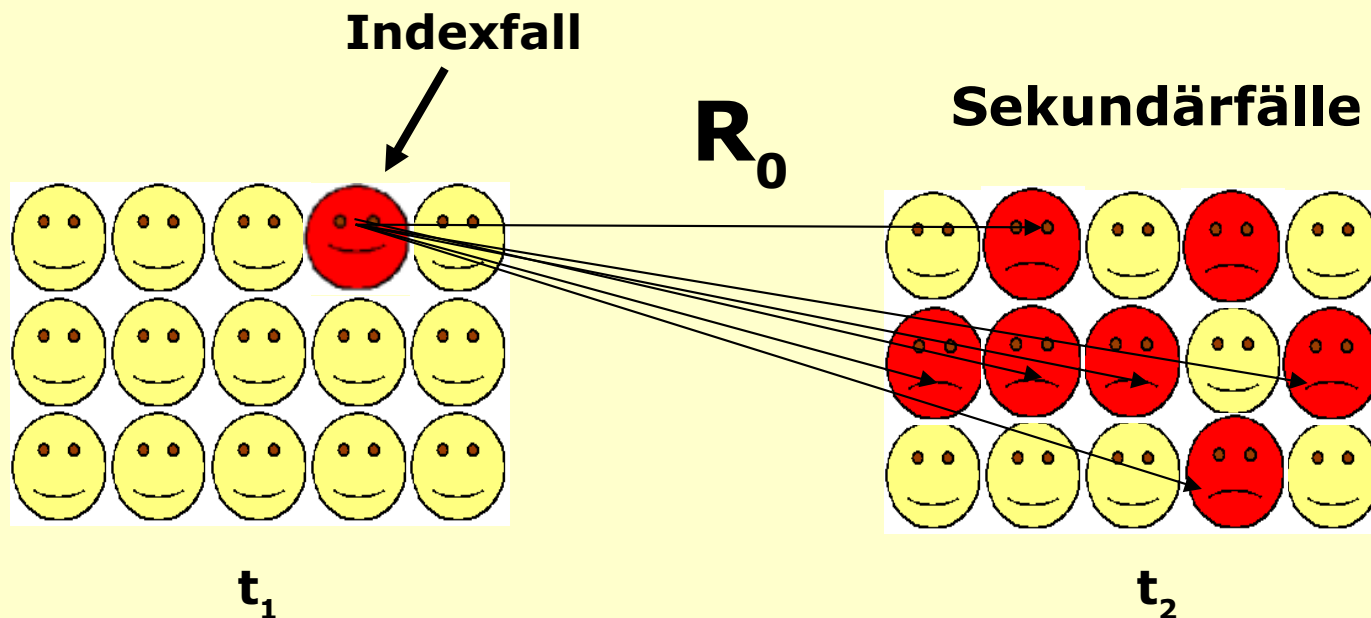
Ansteckungswahrscheinlichkeit

q

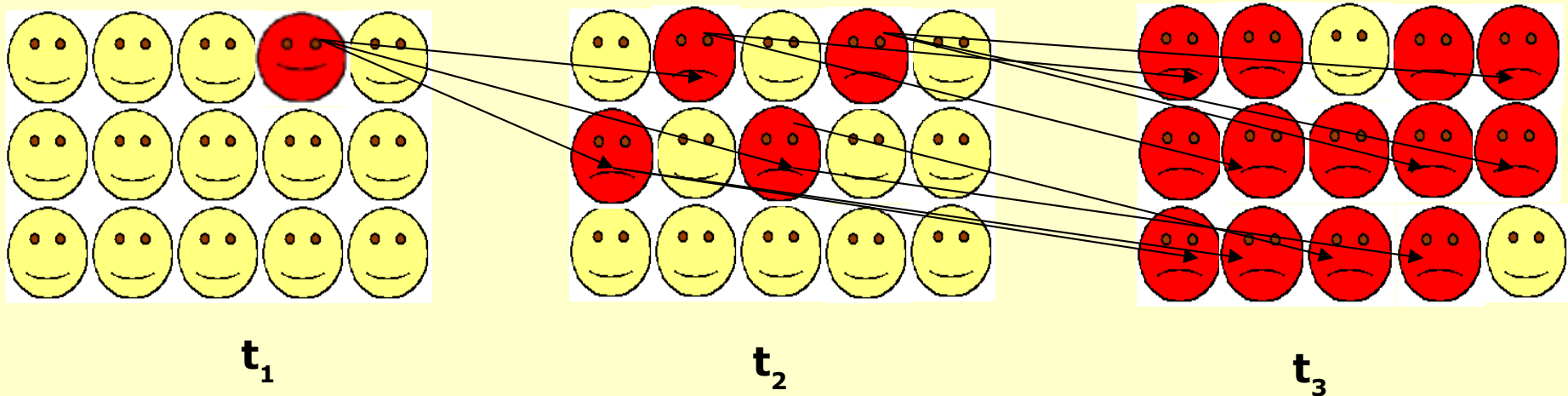


Basisreproduktionszahl R_0

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



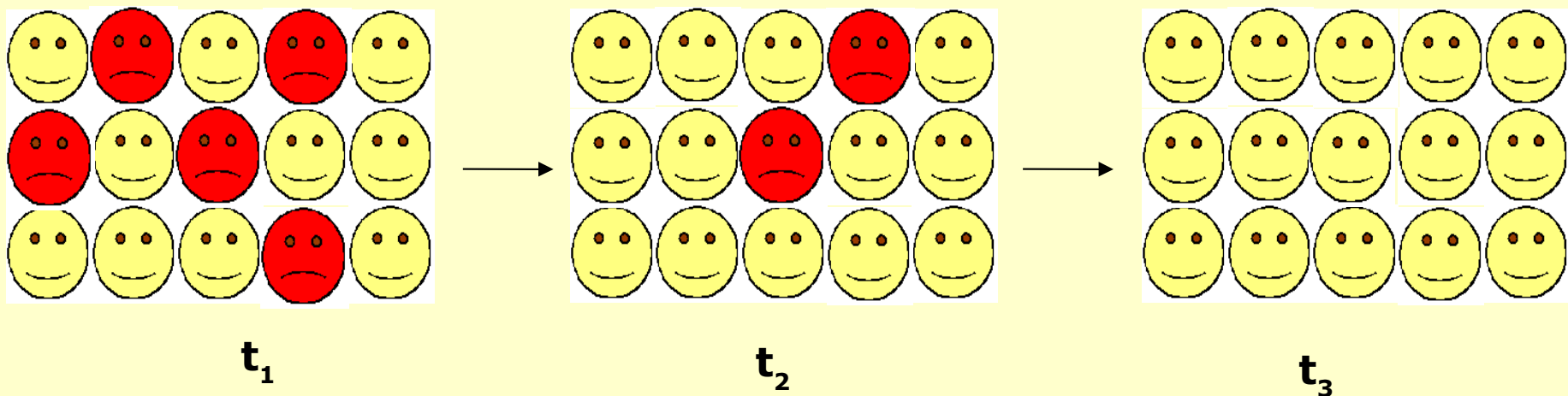
$$R_0 > 1$$



$$R_0 < 1$$

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)

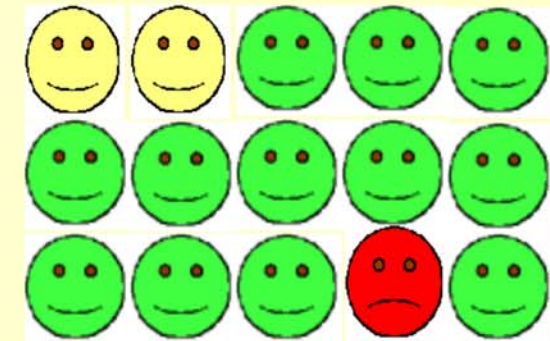
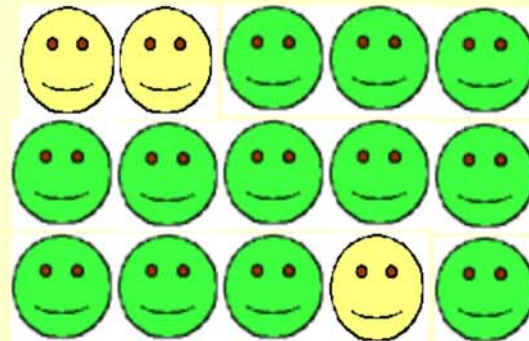
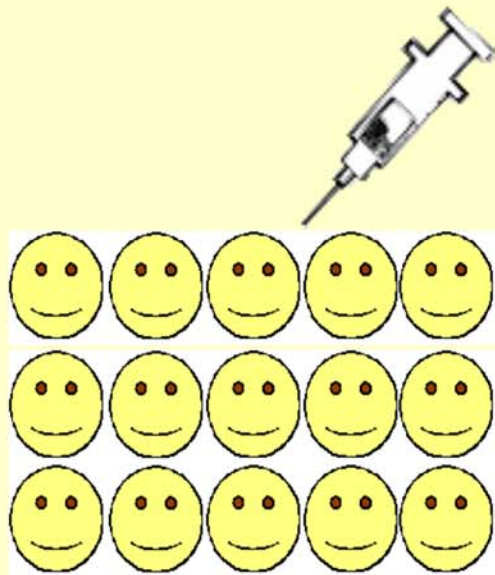


Ziele:

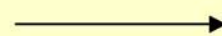
- individuelle Infektionsprophylaxe
- Prävention von Epidemien

Durchimpfungs-
rate p

$$= \frac{\text{Green smiley}}{\text{Yellow smiley} + \text{Red smiley} + \text{Green smiley}}$$



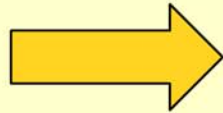
Immunisierung



Herd(en)immunität
("herd immunity")



keine Epidemie



Einführung

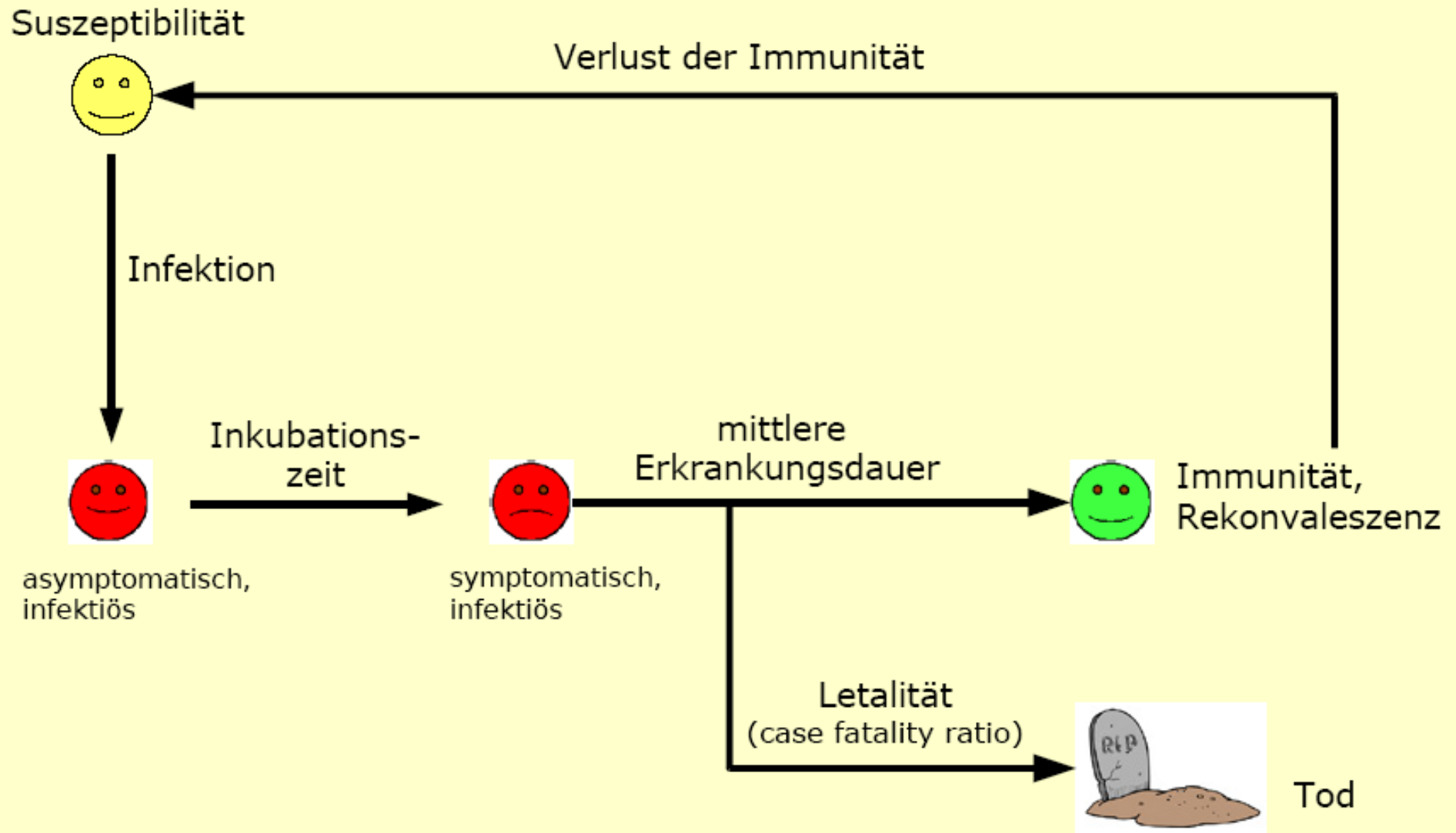
- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

"Praktischer Teil" - Modellsimulationen

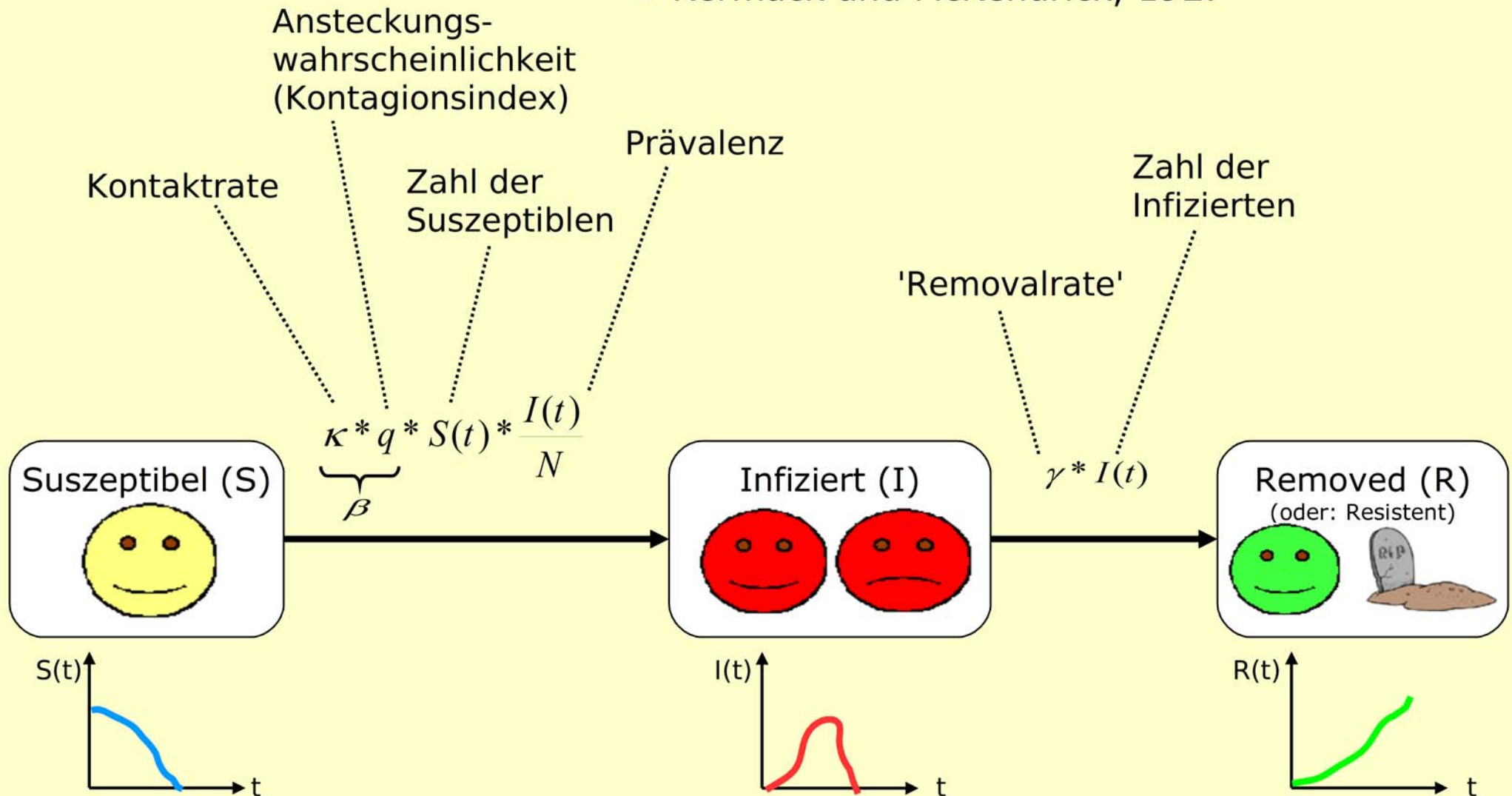
- Pest
- Meningokokken-Meningitis
- Masern
- Ebola
- SARS-CoV-2

Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

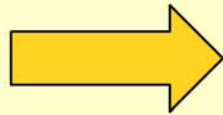


- Einteilung der Gesamtpopulation (N) in drei "Kompartimente" (S, I, R)
- Berechnung der Kompartimentgrößen mittels Differenzialgleichungen (DGL)
- Kermack and McKendrick, 1927



Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell



"Praktischer Teil" - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern
- Ebola
- SARS-CoV-2

Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

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 ...

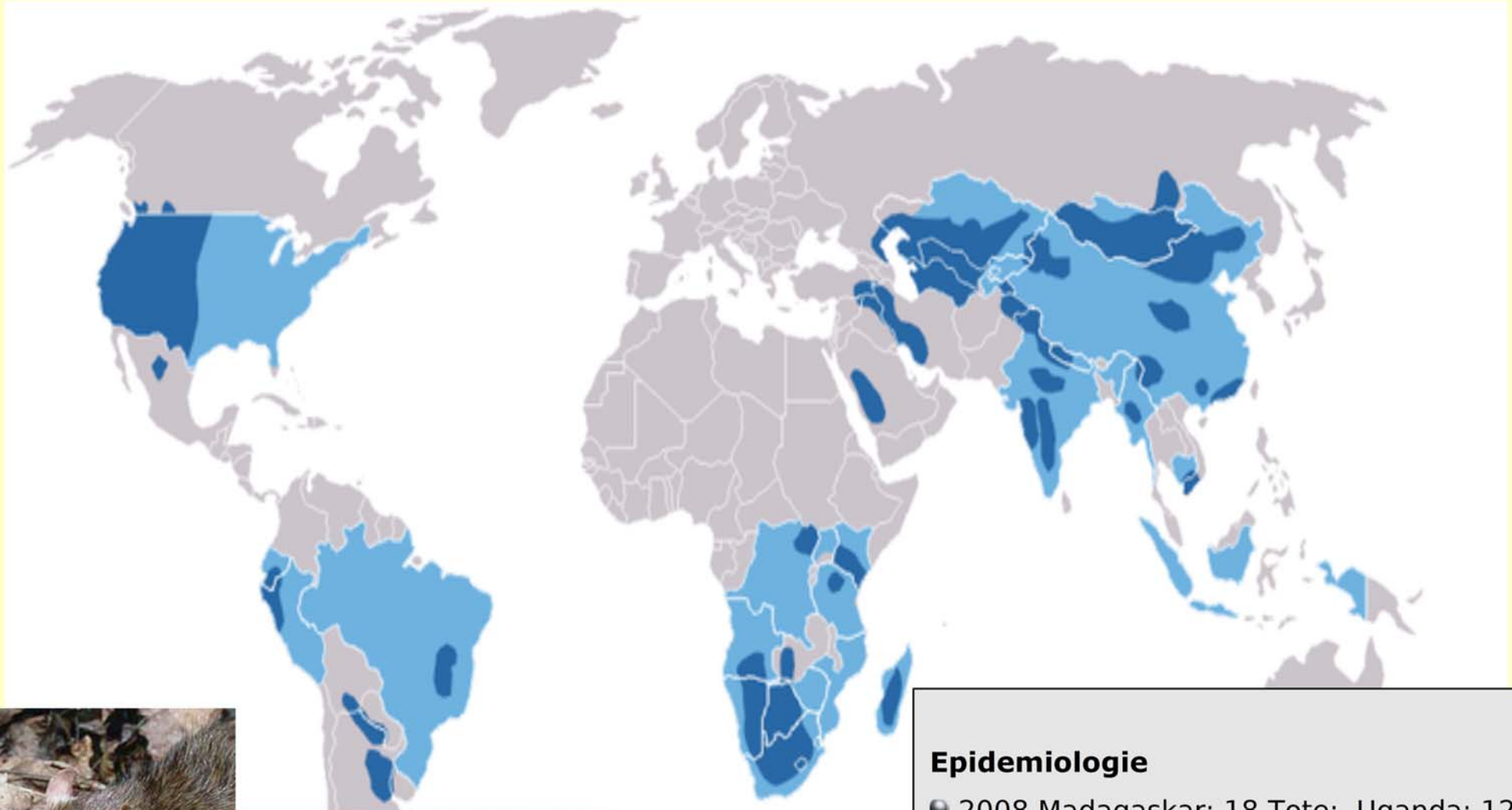


Daten:

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

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)



Epidemiologie

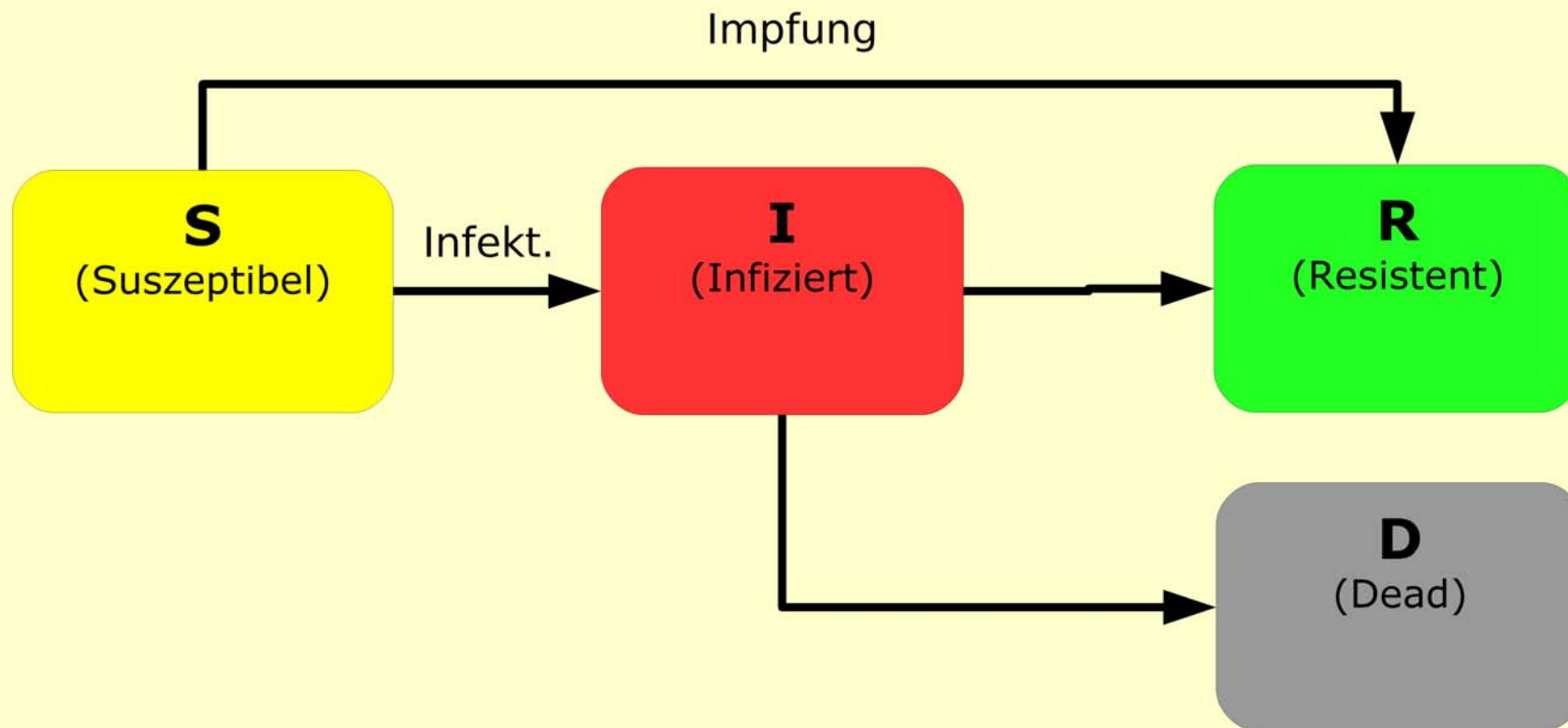
- 2008 Madagaskar: 18 Tote; Uganda: 12 Tote
- 2005 Lungenpest im Kongo, 100 Tote
- 1994 Pestepidemie in Indien
- 1979 - 1992: > 1500 Todesfälle in 21 Ländern (WHO)

Erweiterung des Modells ...

Berücksichtigung von:

- Tod durch Infektion
- Impfung
- Antibiotika





Antibiotika

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

Impfung

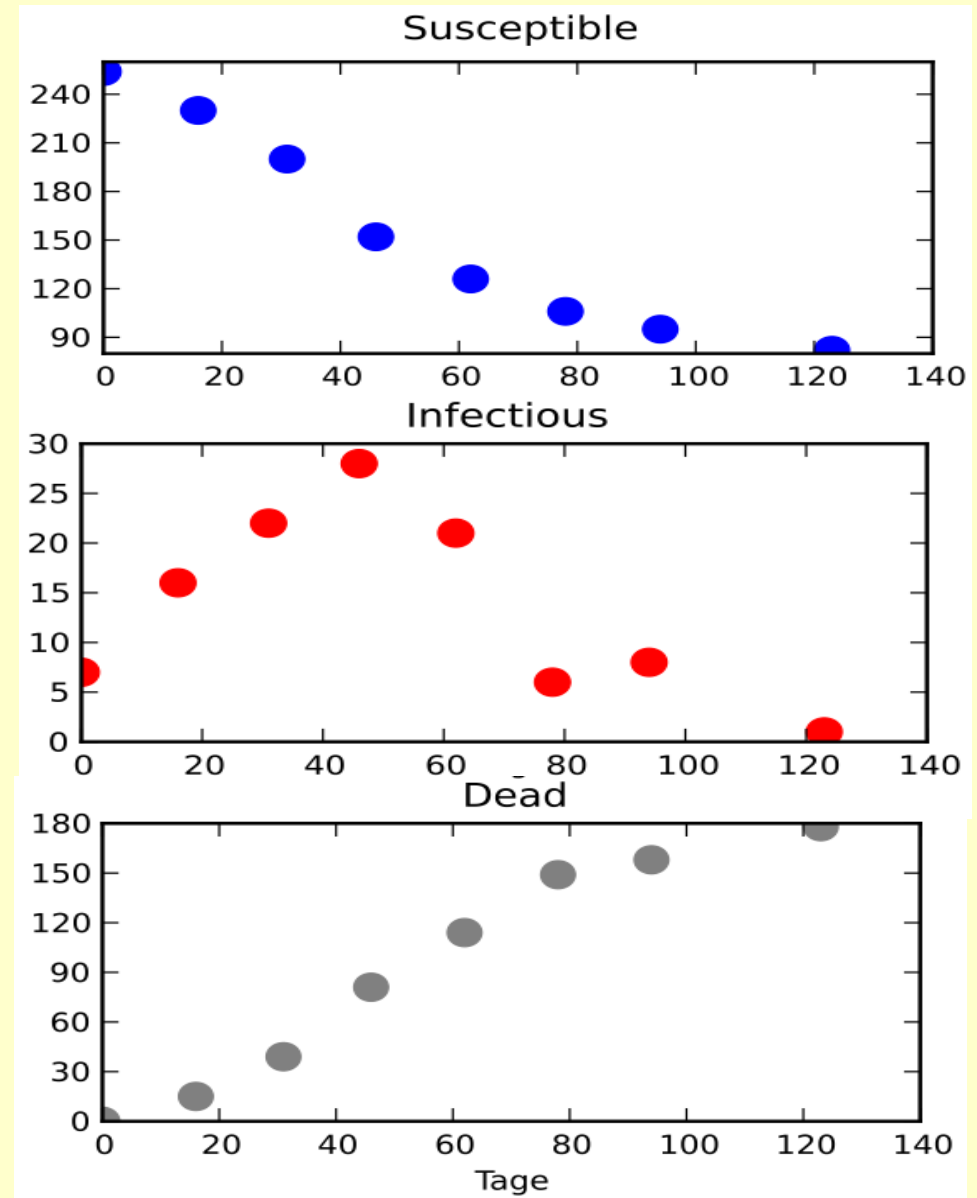
- entweder: Pfeil $S \rightarrow R$
- oder: Veränderung der Anfangswerte von S und R

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



Modellparameter:

$$\beta = 0.146$$

$$\gamma = 0.088$$

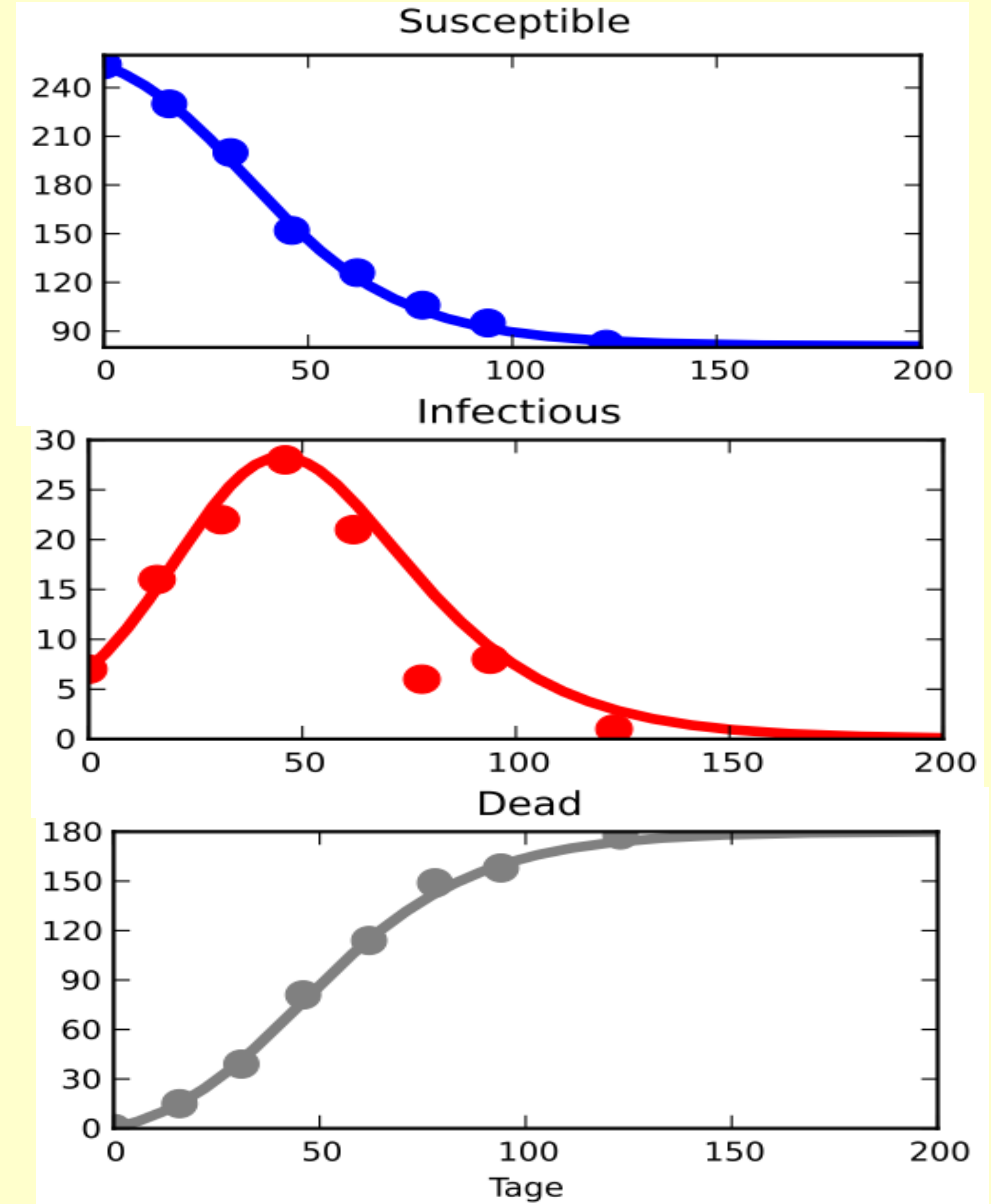
$$S_{t_0} = 254$$

$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 0$$

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

=> 172 Tote (Simulation: 180)



Berechnung der mittleren Erkrankungsdauer:

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

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 Basisreproduktionszahl:

$$\begin{array}{l} \beta = 0.146 \\ \gamma = 0.088 \end{array} \longrightarrow R_0 = \frac{\beta}{\gamma} = 1.66$$

Simulation
starten



Modell-
parameter



Simulations-
ergebnis



epidemiologische
Kennzahlen
(nach unten scrollen)



Hinweise



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



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?

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

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

Modellannahmen:

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

Modellparameter:

???

=> ??? Infizierte

=> ??? Tote



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

Modellannahmen:

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

Modellparameter:

$$\beta = 0.146$$

$$\gamma = 0.143$$

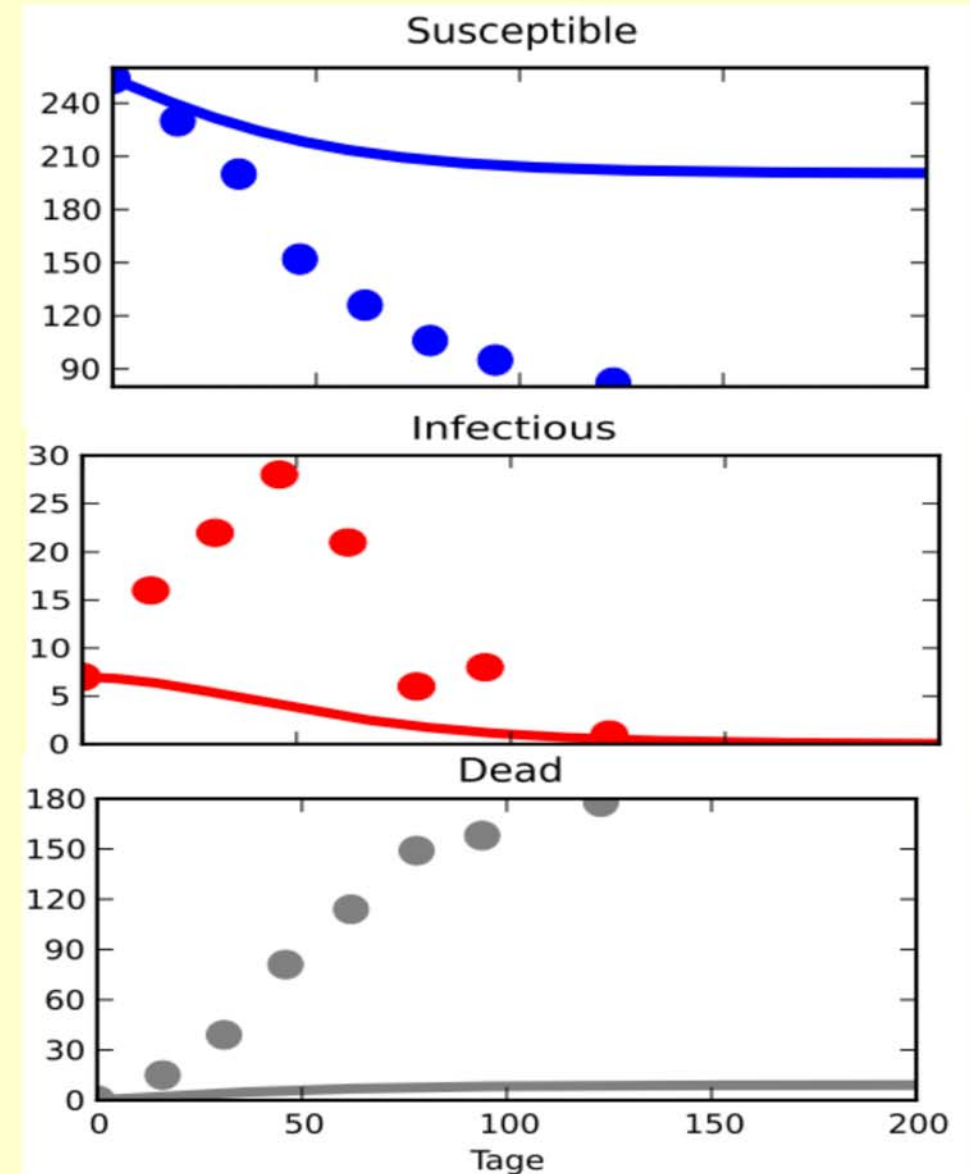
$$S_{t_0} = 254$$

$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 0$$

=> 60 Infizierte

=> 9 Tote



gamma = 0.143; letal = 0.15

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



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:

$$\beta = 0.146$$

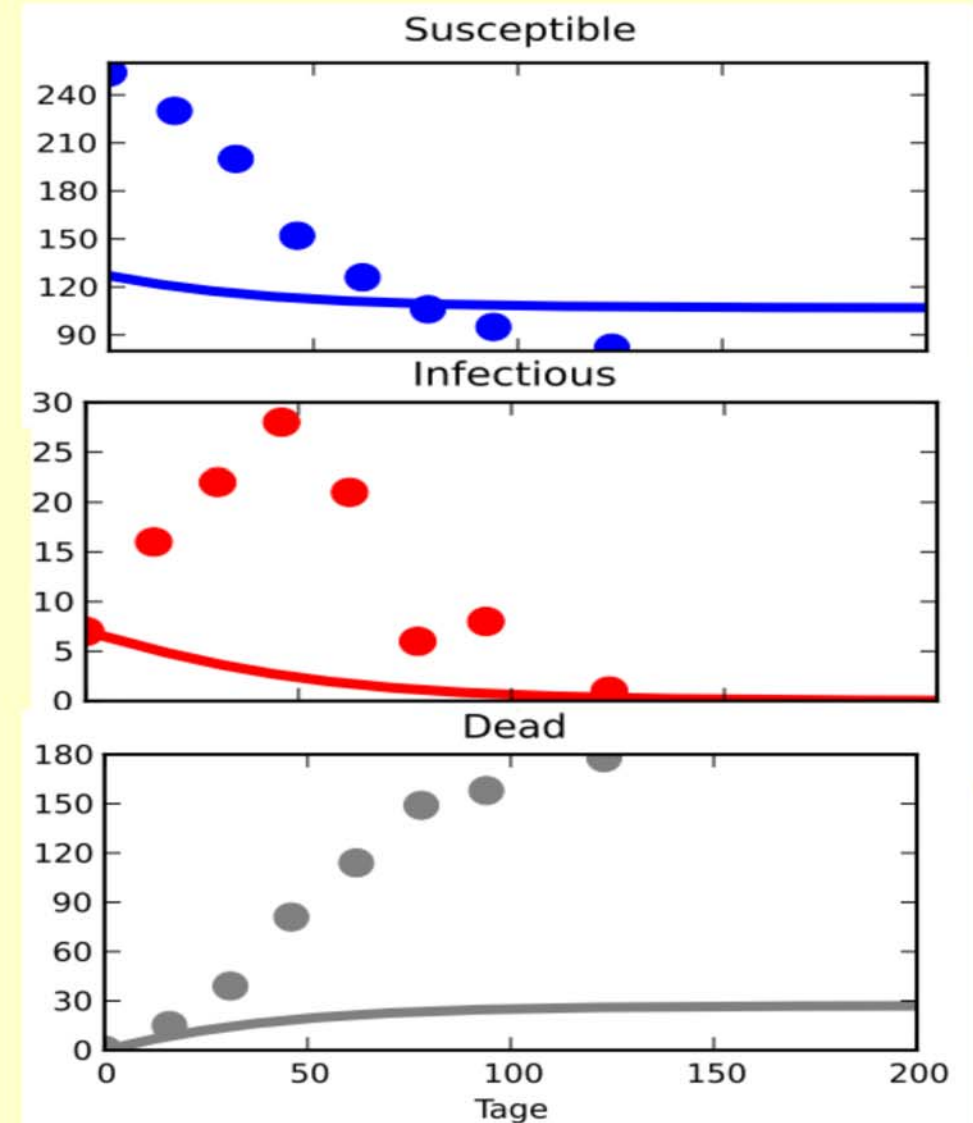
$$\gamma = 0.088$$

$$S_{t_0} = 127$$

$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 127$$

=> **27** Infizierte/Tote



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



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:

$$\beta = 0.146$$

$$\gamma = 0.143$$

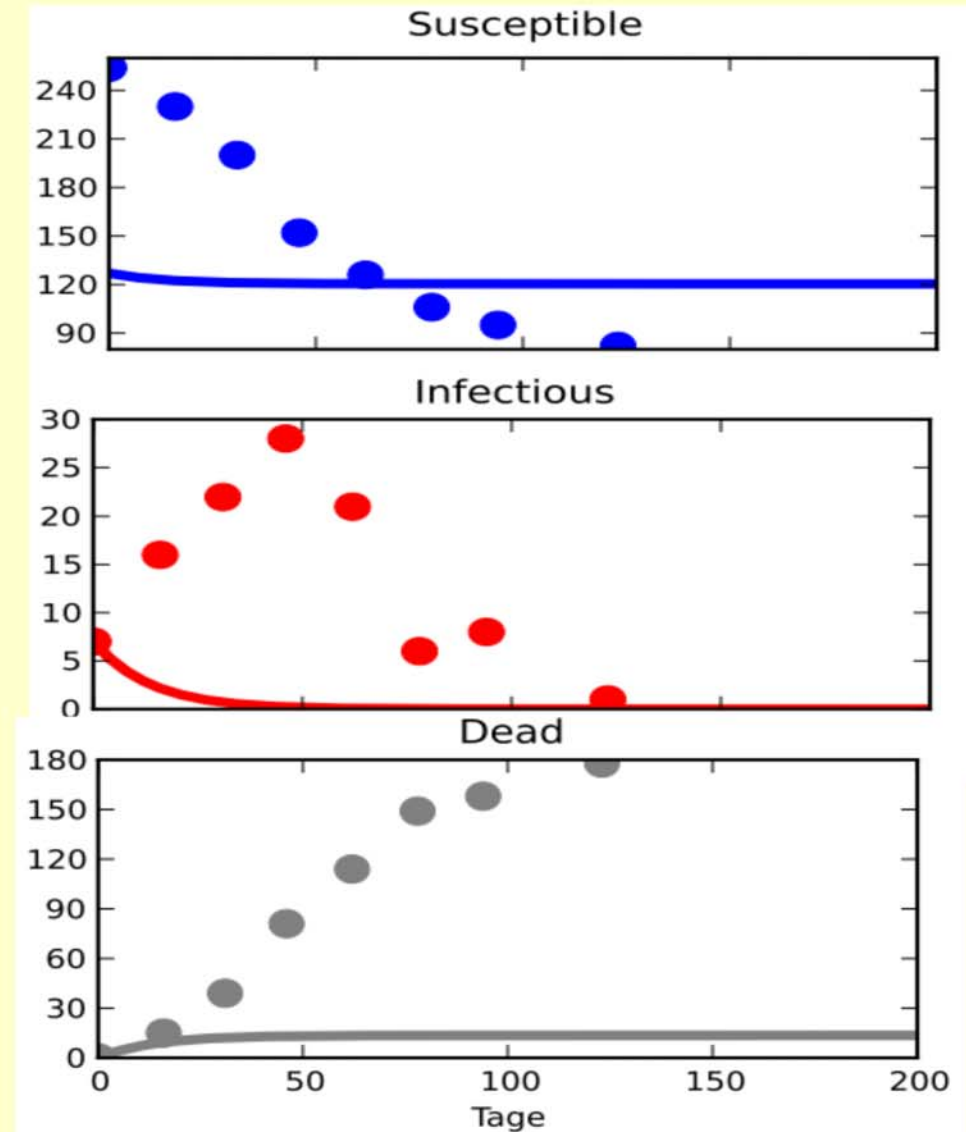
$$S_{t_0} = 127$$

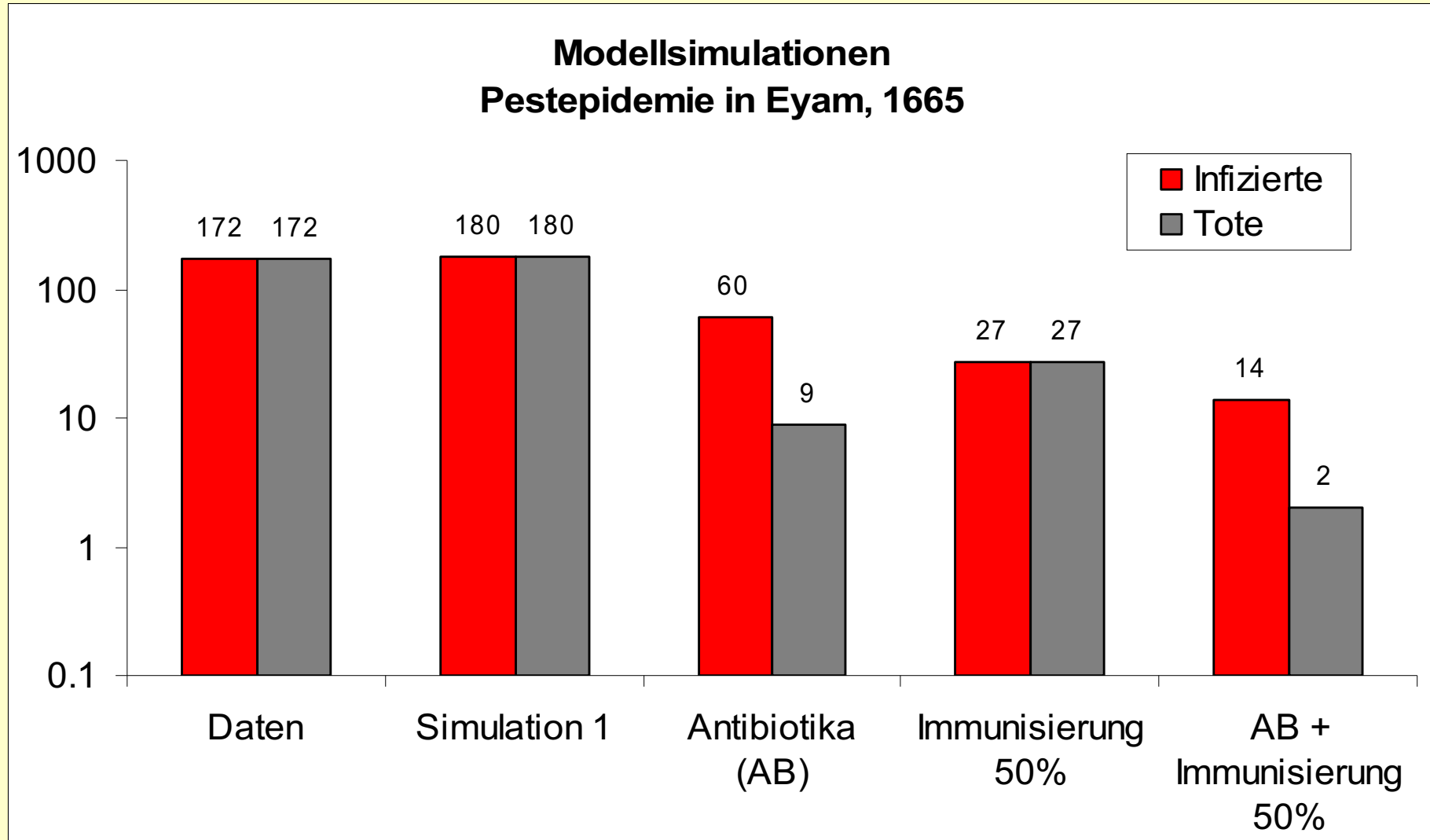
$$I_{t_0} = 7$$

$$R_{t_0} = 127$$

=> 14 Infizierte

=> 2 Tote

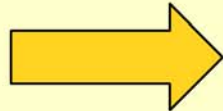


Vergleich der Modellszenarien:

Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

"Praktischer Teil" - Modellsimulationen



- Pest
- Meningokokken-Meningitis
- Masern
- Ebola
- SARS-CoV-2

Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

Ärzte ohne Grenzen (MSF):

Meningokokken- meningitis in Nigeria, 2009



- 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)

Quelle: <http://doctorswithoutborders.org>

Ärzte ohne Grenzen (MSF) in Nigeria , 2009



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, Cameroon [...] MSF teams are evaluating the situation and ready to vaccinate, if necessary.'

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



Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

"Praktischer Teil" - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern
- Ebola
- SARS-CoV-2

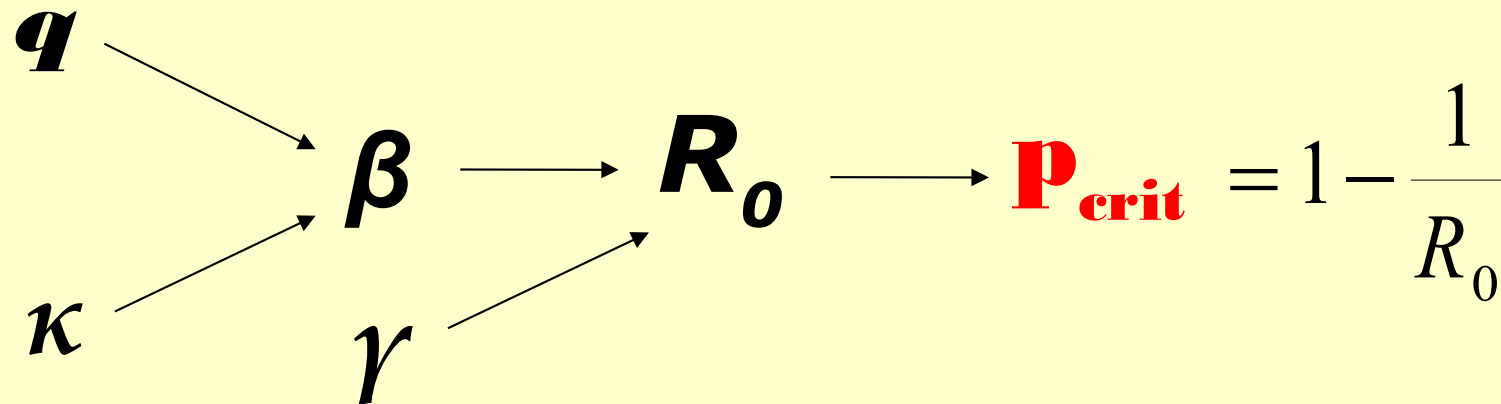


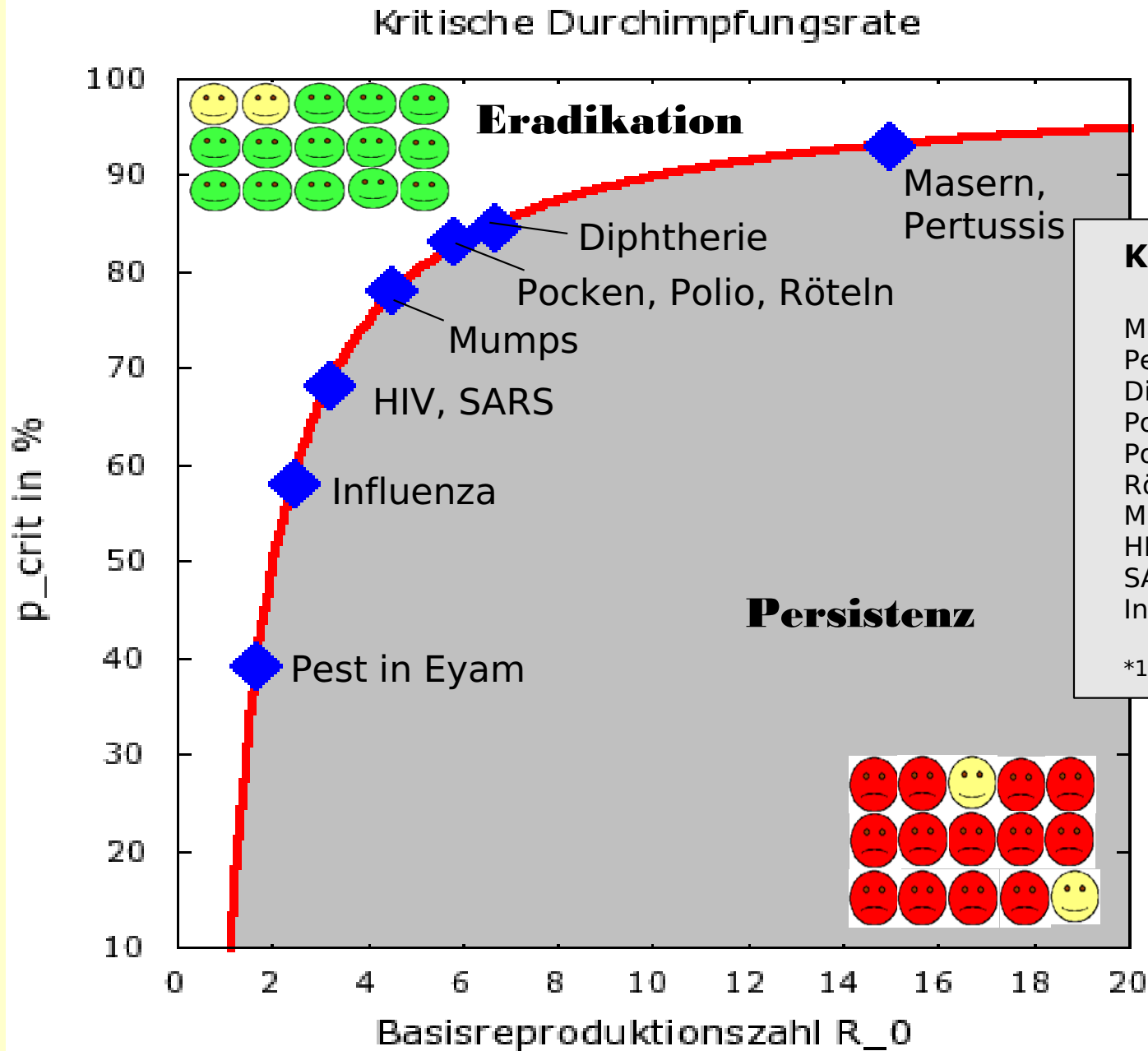
Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

Durchimpfungsrate $p = \frac{\text{Green smiley}}{\text{Yellow smiley} + \text{Red smiley} + \text{Green smiley}}$

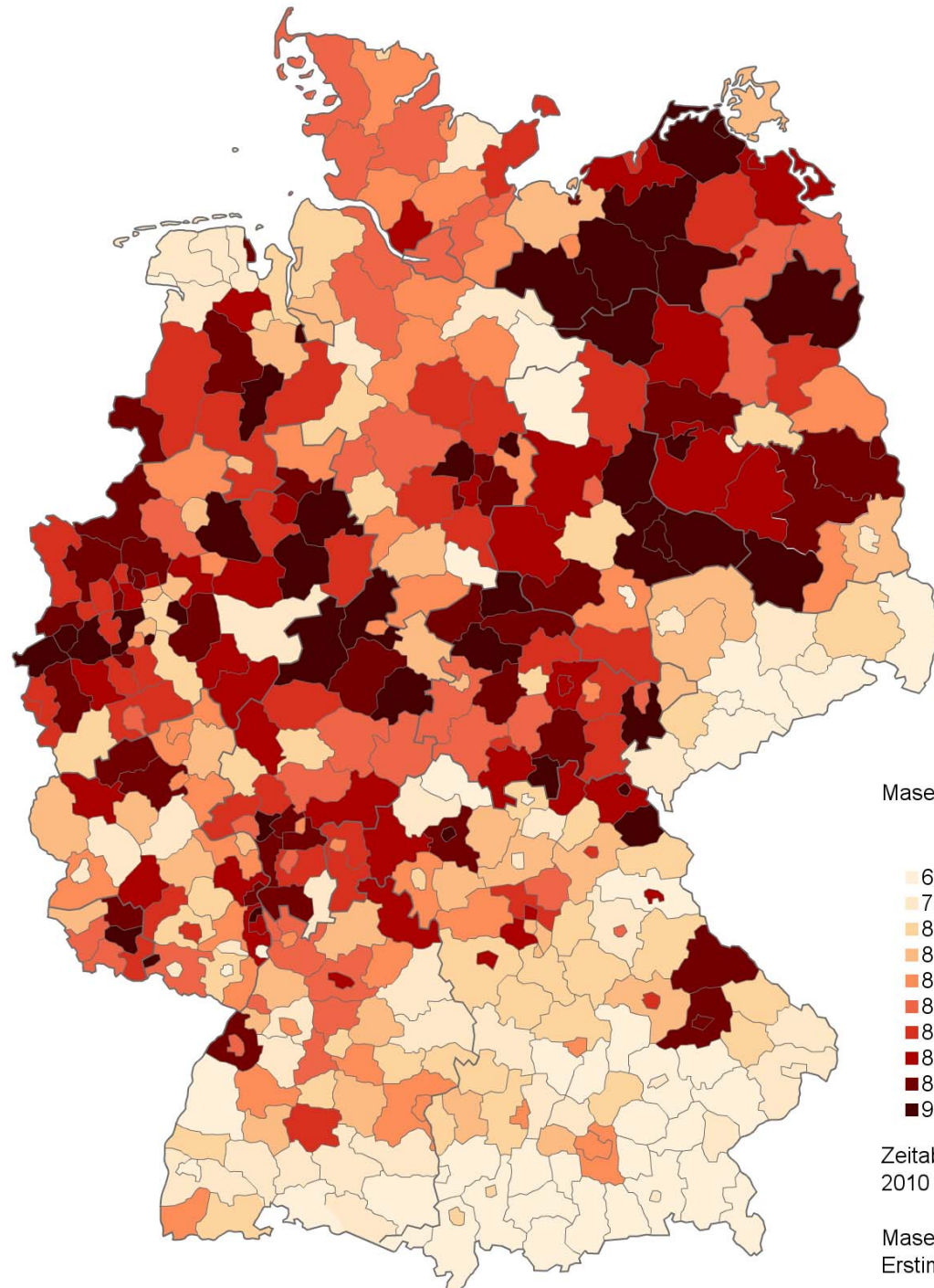
- kritische Durchimpfungsrate p_{crit} = die p , welche für eine Eradikation notwendig ist
- Eradikation nur, wenn: $p \geq p_{crit}$





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)



Masernimpfung

- Ziel: 2 Impfungen bis Einschulung

- Immundefekt (v.a. T-Zell-Immunität) als absolute Kontraindikation

- chronische Erkrankungen / Abwehrschwäche: passive Impfung (Immunglobulin) möglich

- Vorsicht bei Allergie gegen Hühnereiweiß

Quelle:

<http://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsprozesse/?tab=1&uid=43>

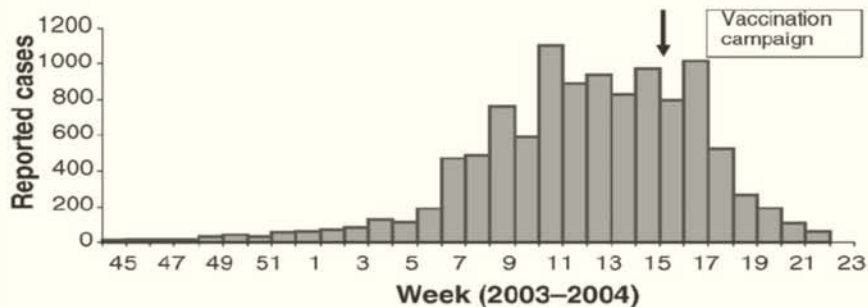


Figure 3 Number of reported cases of measles in the urban community of Niamey, 1 November 2003 to 6 June 2004.

Estimating transmission intensity for a measles epidemic in Niamey, Niger: lessons for intervention

R.F. Grais^{a,*}, M.J. Ferrari^b, C. Dubray^a, O.N. Bjørnstad^{b,c}, B.T. Grenfell^{b,c}, A. Djibo^d, F. Fermon^e, P.J. Guerin^a

^a *Epicentre, 8 rue Saint Sabin, 75011 Paris, France*

^b *Department of Entomology, 501 ASI Bldg, Penn State University, University Park, PA 16802, USA*

^c *Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA*

^d *Ministry of Health, Niamey, Niger*

^e *Médecins Sans Frontières, 8 rue Saint Sabin, 75011 Paris, France*

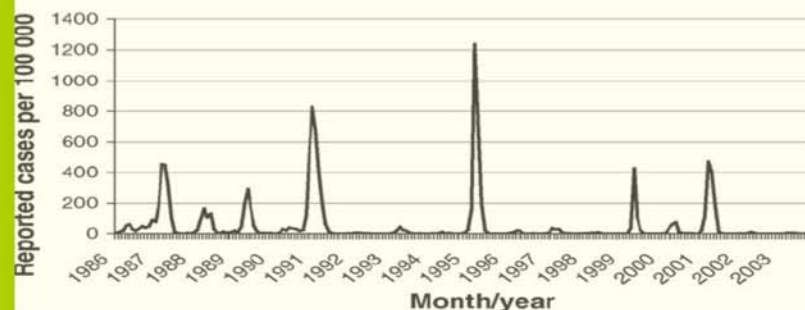
Received 4 July 2005; received in revised form 17 October 2005; accepted 18 October 2005
Available online 15 March 2006

KEYWORDS

Measles;
Vaccination;
Epidemic modelling;
Reproductive ratios

Summary The objective of this study is to estimate the effective reproductive ratio for the 2003–2004 measles epidemic in Niamey, Niger. Using the results of a retrospective and prospective study of reported cases within Niamey during the 2003–2004 epidemic, we estimate the basic reproductive ratio, effective reproductive ratio (RE) and minimal vaccination coverage necessary to avert future epidemics using a recent method allowing for estimation based on the epidemic case series. We provide these estimates for geographic areas within Niamey, thereby identifying neighbourhoods at high risk. The estimated citywide RE was 2.8, considerably lower than previous estimates, which may help explain the long duration of the epidemic. Transmission intensity varied during the course of the epidemic and within different neighbourhoods (RE range: 1.4–4.7). Our results indicate that vaccination coverage in currently susceptible children should be increased by at least 67% (vaccine efficacy 90%) to produce a citywide vaccine coverage of 90%. This research highlights the importance of local differences in vaccination coverage and the potential impact of epidemic control measures. The spatial–temporal spread of the epidemic from district to district in Niamey over 30 weeks suggests that targeted interventions in the city could have an impact.

© 2005 Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.



Masern

- in vielen Ländern endemisch
- z.B. in Niamey (Niger): häufige Epidemien
 - im Jahr 2001: > 9000 Infektionen im Jahr
 - Durchimpfungsrate: 69% (1995), 71% (2003)

→ Wie hoch müsste die Durchimpfungsrate sein, um künftige Epidemien zu verhindern?

→ Wie könnte ein entsprechendes Impfprogramm aussehen?

Epidemie 2004

- Einwohner: 750 000 (Daten)
- Durchimpfungsrate: 70% (Daten)
- Letalität: 10% (Annahme)
- mittl. Erkrankungsdauer: 20 Tage (Annahme)
- zu Beginn: 10 gemeldete Infektionen (Daten)

Impfprogramm A

(Annahmen abgeleitet aus Artikel von Grais, et al.; 2005)

- Beginn 150 Tage nach dem ersten Anstieg der Infiziertenzahl (Daten)
- Dauer: 30 Tage (Annahme)
- geimpfte Personen/Tag: 10000 (Annahme)
- Impfeffizienz: 90% (Daten)

Aufgaben

- Passen Sie die Modellkurve an die Daten an!
- Bestimmen Sie R_0 & p_{crit}
- Vorschlag für besseres Impfprogramm B?

Epidemie 2004

- Einwohner: 750 000
- Durchimpfungsrate: 70%
- Letalität: 10%
- mittl. Erkrankungsdauer: 20 Tage
- zu Beginn: 10 gemeldete Inf.

Parameter

- Impfparameter & Niamey-Daten
- Simulationsdauer: ~ 300 Tage
- $\gamma = 1/20 = 0,05$
- Letalität = ?
- $S(t_0) = ?$
- $I(t_0) = ?$
- $R(t_0) = ?$
- β : so einstellen, dass Modellkurve zu Daten passt

Epidemiologische Kennzahlen

- $R_0 = 5.4$
- $p_{crit} = 81\%$

beta = 0.2700;
 letal = 0.1;
 S(t0) = 225000;
 I(t0)=10;
 R(t0)= 525000

The screenshot shows the 'Epidemie/Endemie' simulation interface. At the top, a red arrow points to the 'Niamey-Daten' radio button in the 'Daten' section. The interface is divided into several sections:

- Epidemiologie:** Contains sliders for 'Sim.-Dauer' (300 Tage), 'beta', 'gamma' (0,05), 'letal', 'S(t0)', 'I(t0)', and 'R(t0)'.
- Impfung:** Contains sliders for 'Beginn' (150), 'Dauer' (30), 'Personen/Tag' (10000), and 'Impfeffizienz' (0.90).
- Daten:** Contains radio buttons for 'Eyam-Daten', 'Niamey-Daten' (selected), and 'keine'.



Welche Modifizierung hätte den größten Einfluss auf die Zahl der Neuinfektionen/Toten?

- a) besserer Impfstoff (z.B. Impfeffizienz 99%)
- b) mehr Personen/Tag impfen (z.B. doppelt so viele)
- c) früherer Beginn des Impfprogramms (z.B. nach 90 Tagen)
- d) längere Dauer des Impfprogramms (z.B. 90 Tage)

→ Bitte führen sie selbstständig Modellsimulationen durch und diskutieren Sie die Aspekte (a) bis (d) mit Ihren Kommilitonen / dem Dozenten.

Beachten sie die praktische Umsetzbarkeit & den finanziellen Aufwand Ihrer modellbasierten Vorschläge.

**a) besserer Impfstoff** (3641 Infizierte / 364 Tote)

= Entwicklung eines neuen Medikaments. Kosten: ~ 800 Mio €, ~ 12 Jahre Dauer; Chance auf Erfolg: ungewiss.; Auch bei Impfeffizienz von 99% nur geringe Verbesserung der Situation.

b) mehr Personen/Tag impfen (3186 Infizierte / 318 Tote)

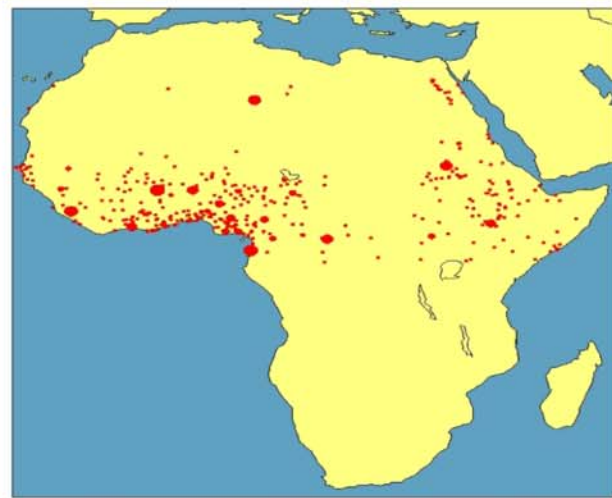
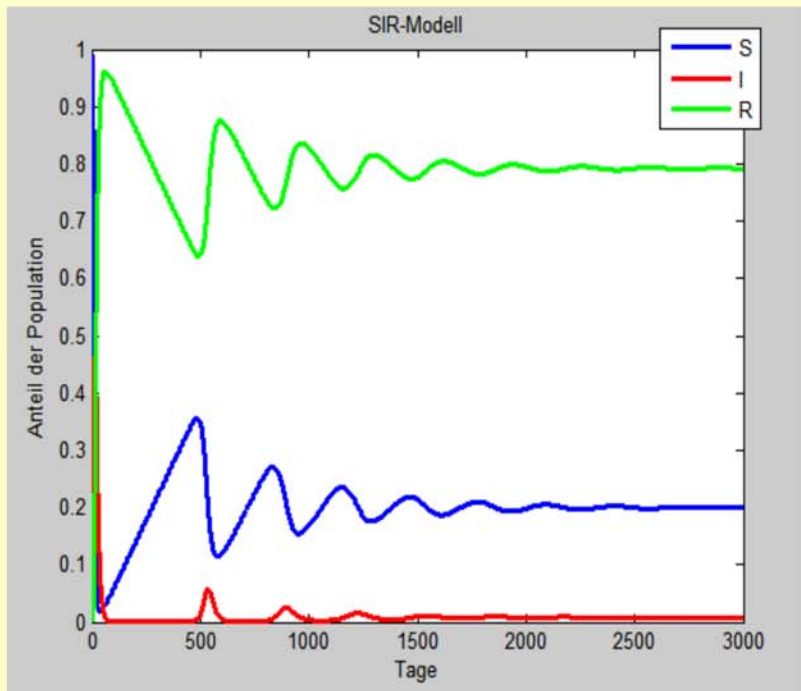
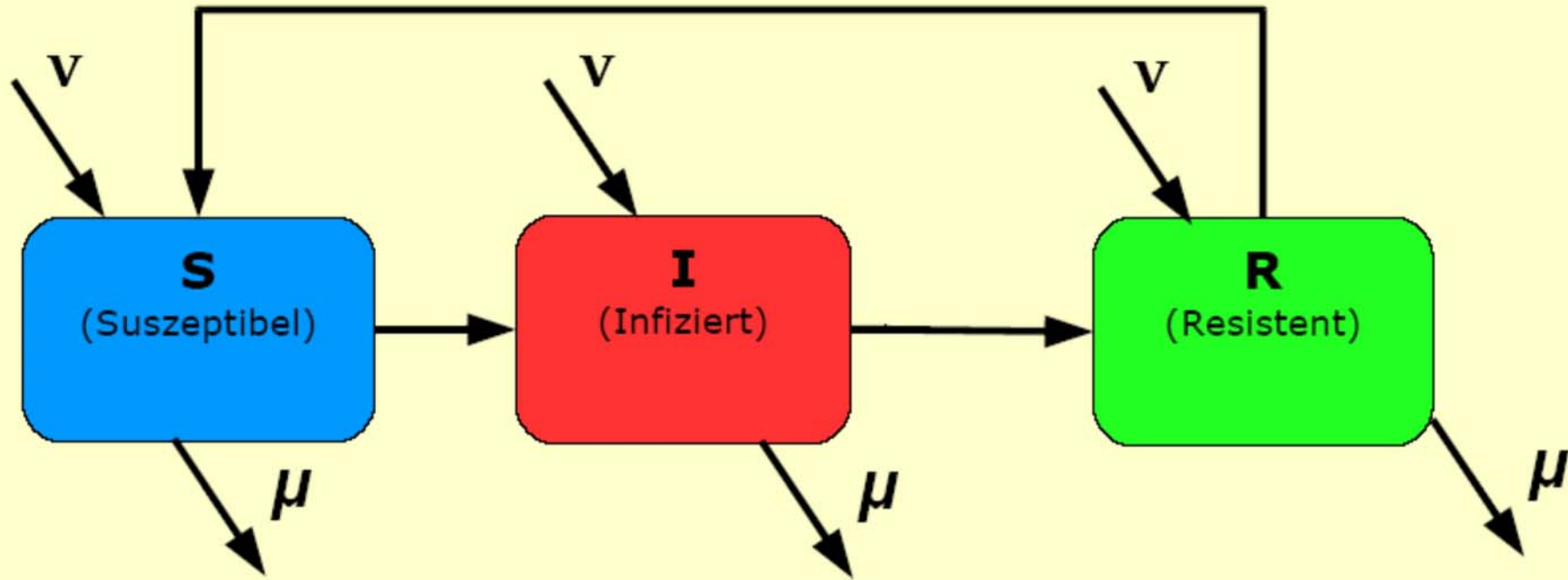
Sinnvoll, aber limitiert, u.a. durch Infrastruktur des Landes, Lagerungsmöglichkeiten (gekühlt!), Anzahl der Mitarbeiter vor Ort

c) früherer Beginn des Impfprogramms (587 Infizierte / 59 Tote)

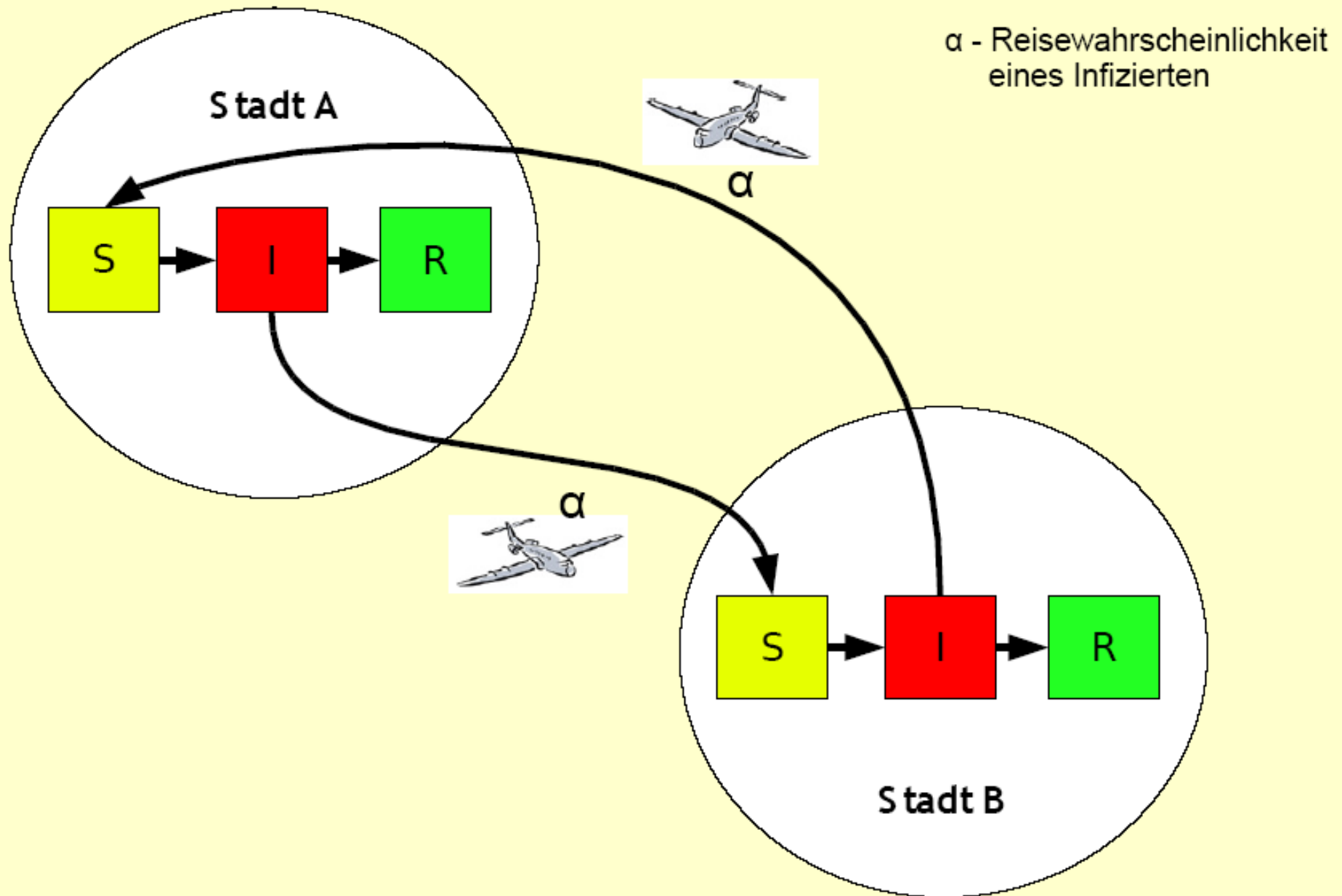
Impfstoff müsste rascher zur Verfügung gestellt werden; logistische Aspekte; Schwellenwert für "Epidemieausbruch" → Meldepflicht!

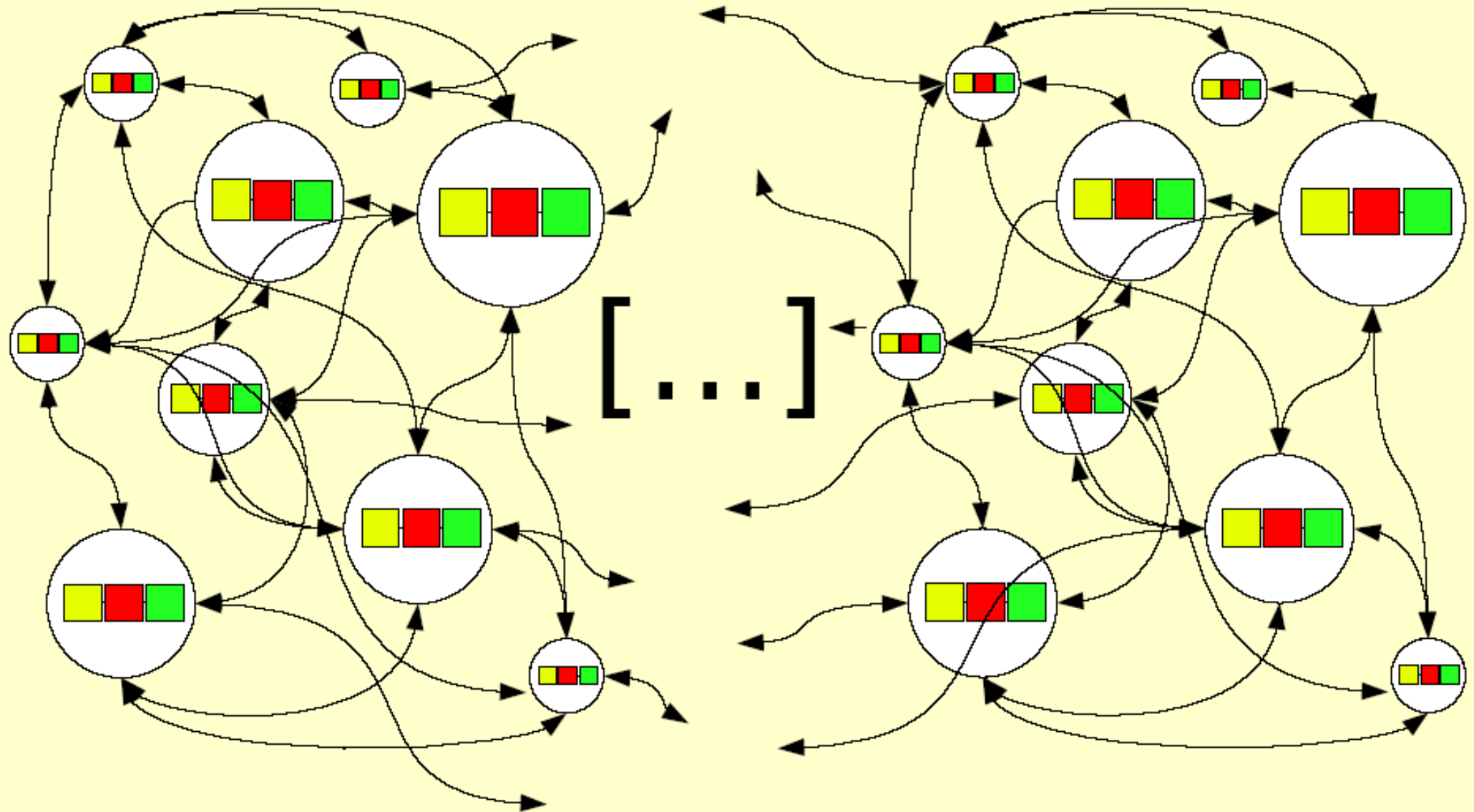
d) längere Dauer des Impfprogramms (3747 Infizierte / 375 Tote)

kein direkter Einfluss auf momentane Situation, aber: Steigerung der Seropositivrate → evtl. Durchbrechen des Endemie-Epidemie-Zyklus / Erreichen von Herdenimmunität. Wie müsste das Modell verändert werden, um diese Szenarien simulieren zu können?



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



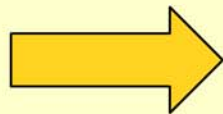


Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

"Praktischer Teil" - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern
- Ebola
- SARS-CoV-2

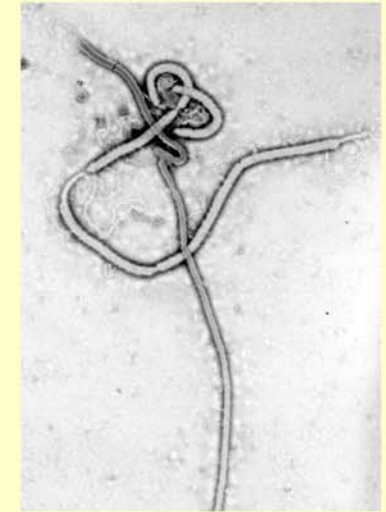


Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

Ebola

- erstmals 1976 in Sudan und Zaire (heute Demokratische Republik Kongo) nachgewiesen
- Epidemie in Westafrika 2014/2015
- Ausbreitung durch kulturelle Besonderheiten (z.B. rituelle Beerdigungen) massiv begünstigt
- 27181 Erkrankte und 11162 (41.1%) Todesfälle (Stand 31.05.2015)
- Erfahrungsbericht OFA Dr. med. Foroutan (BWK Berlin)



http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Schutzmassnahmen/Isolierung/Isolierung_node.html



Map of Guinea Showing Initial Locations of the Outbreak of Ebola Virus Disease (NEJM 2014; 371:1418-1425; October 9, 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1404505)

Animation: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411100>

- mittlere Erkrankungsdauer: 10 Tage
- $\beta=0.18$
- $R_0=1.8$ (Guinea: 1.71 / Liberia: 1.83 / Sierra Leone: 2.02)
- Simulationsdauer: 122 Tage

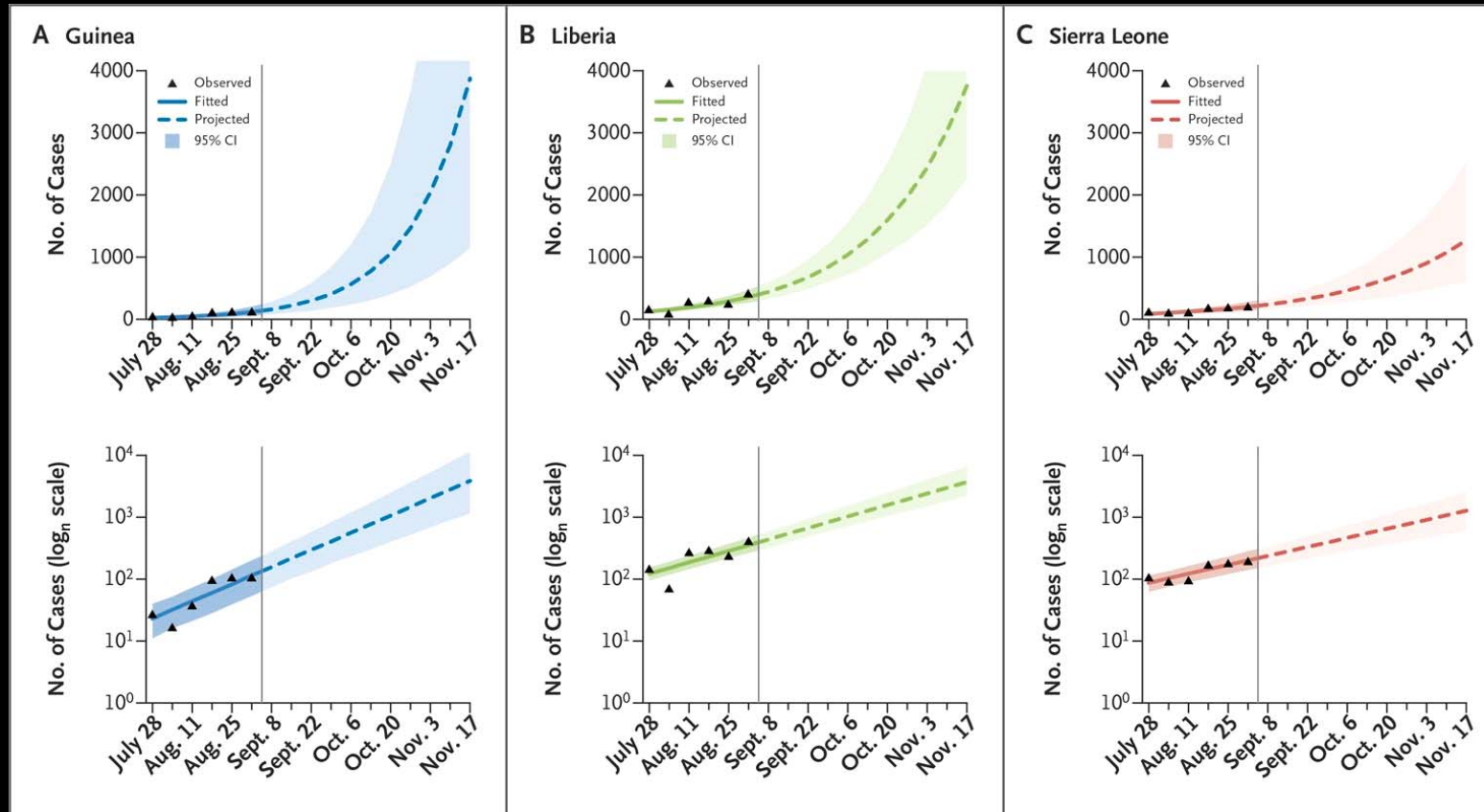
	27.07.2014	26.11.2014
erkrankt	1323	15935
gestorben	728	5689
Letalität	55.0%	35.7%

- Simulation für verschiedene Letalitäten

gamma = 0.1;
S(t0) = 20000;
I(t0)=1323;
R(t0)= 595

Ebola – prognostizierte Fälle

Observed and Projected Case Incidence.



WHO Ebola Response Team. *N Engl J Med* 2014;371:1481-1495



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Einführung

- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

"Praktischer Teil" - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Menigitis
- Masern
- Ebola
- SARS-CoV-2



Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?

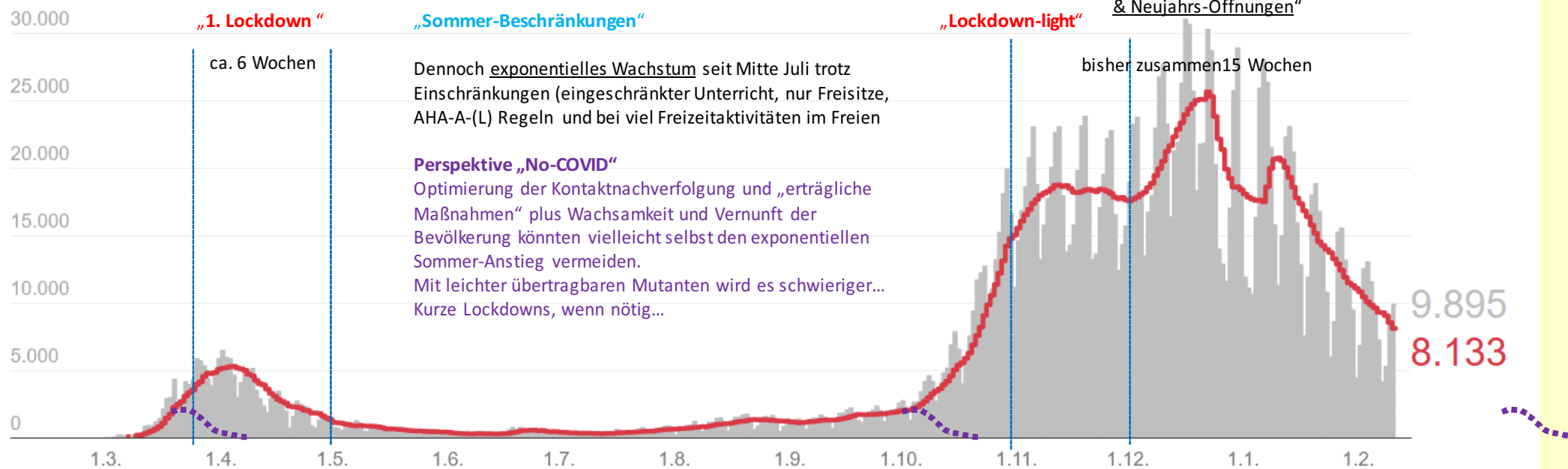
Der Verlauf der SARS-CoV-2 Pandemie in Deutschland – 1. und 2. Welle

neue Fälle

Entwicklung

neue Todesfälle

Entwicklung der gemeldeten Neuinfektionen in Deutschland seit dem 1. März 2020 im **täglichen Zuwachs** und im **7-Tage-Schnitt**.



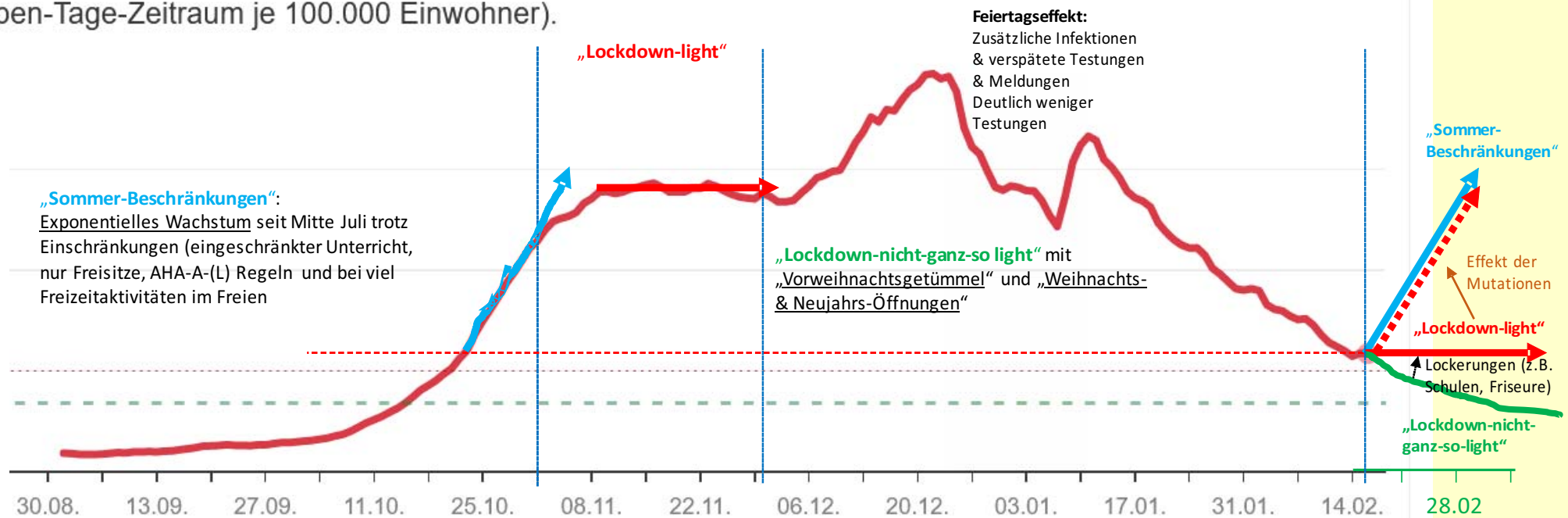
ntv

Grafik: ntv.de / cwo, mmo • Quelle: eigene Berechnung auf Basis der Länderdaten und RKI-Angaben

Die 2. Welle etwas genauer

Coronavirus Fallaufkommen Deutschland

Die Entwicklung der bundesweiten Sieben-Tage-Inzidenz (Anzahl der gemeldeten Coronavirus-Infektionen im Sieben-Tage-Zeitraum je 100.000 Einwohner).



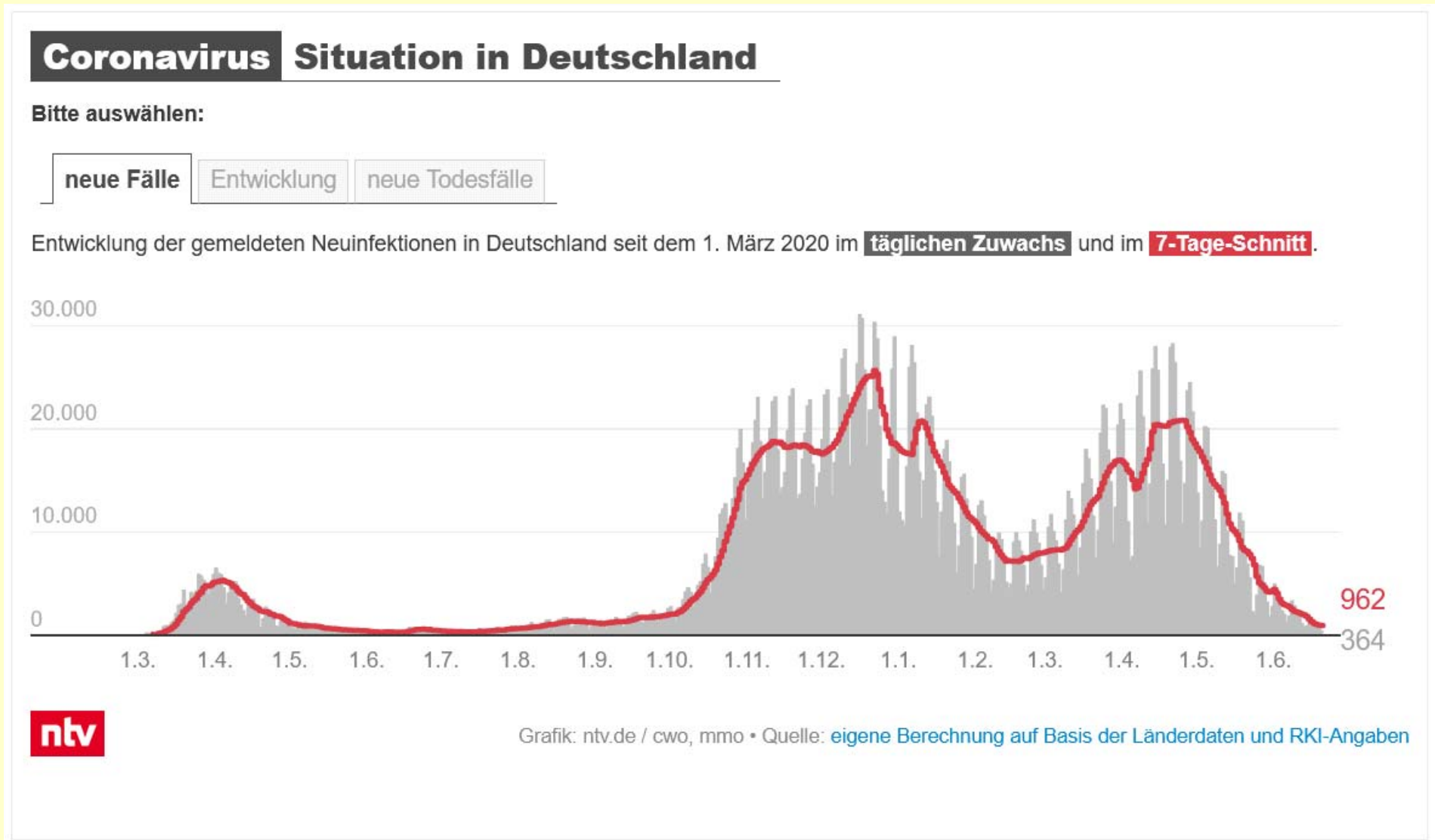
Hinweis: Feiertagsbedingt verringertes Meldeaufkommen über Weihnachten und Neujahr

Grafik: ntv.de / mmo • Quelle: RKI

Hochansteckende Mutationen müssen zusätzlich beachtet werden!



Das Ergebnis: Die 3. Welle



Links zu Daten, Modellen & Vorhersagen

Johns-Hopkins Corona Dashboard

<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

RKI COVID-19 Dashboard

https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4/page/page_1/

German and Polish COVID-19 ForecastHub

<https://kitmetricslab.github.io/forecasthub/forecast>

German SARS-CoV-2 sequences

https://civnb.info/germany/?animate=2019-11-21,2021-01-28,0,0,30000&branchLabel=aa&c=num_date&f_country=Germany&l=clock&r=division

Mobility Reports

<https://www.google.com/covid19/mobility/>

Bulletins des IMISE zur Entwicklung der COVID-19 Epidemie in Leipzig und Sachsen

<https://www.imise.uni-leipzig.de/>

RKI Informationsseite zu COVID-19

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=198259C50645F0D7C98A88129FD8FAD6.internet092

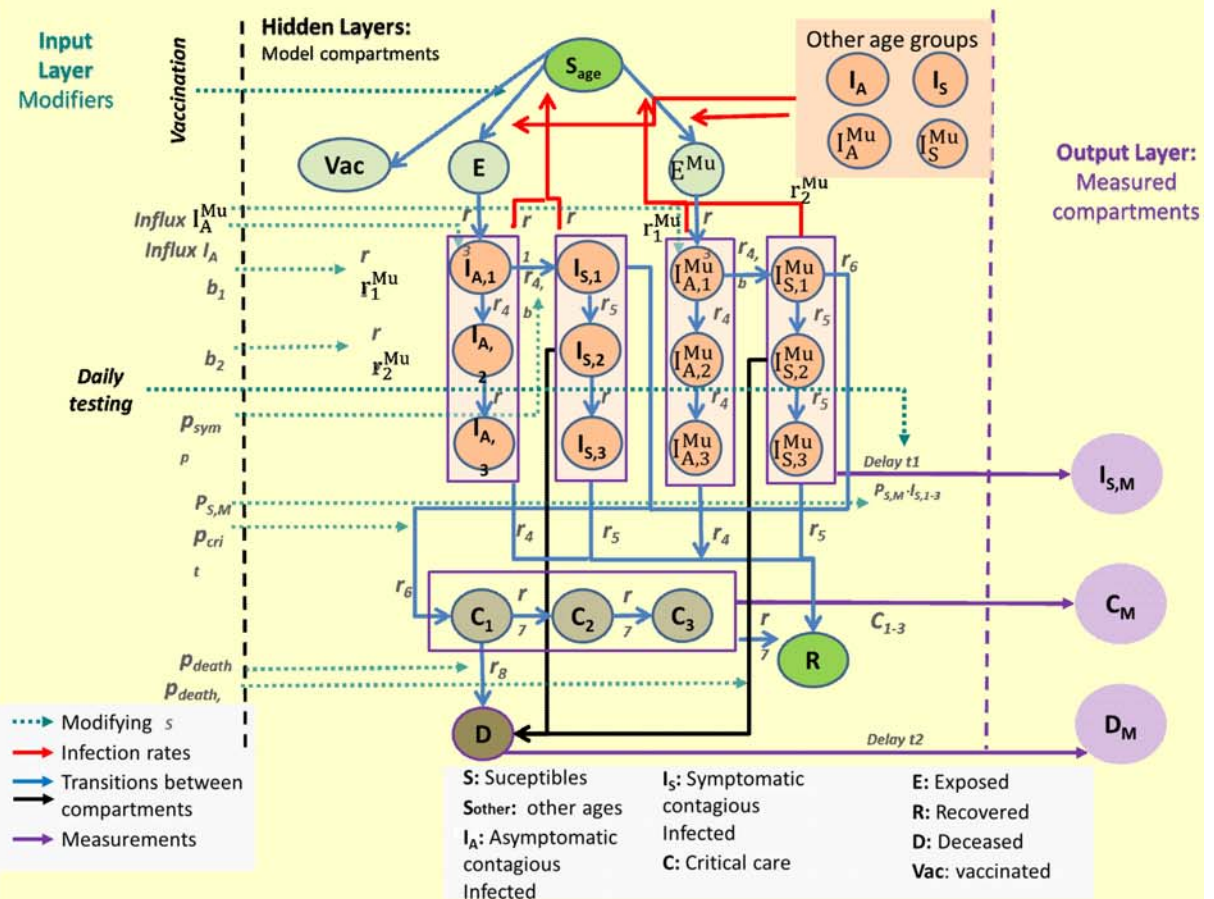
Corona-Informationseite Sachsen

<https://www.coronavirus.sachsen.de/>



SEIR-Modell des IMISE

Compartment name	Sub-compartments	Description
S_c		Susceptible
E		Latent stage (not infectious)
I_A	$I_{A,1}$	Asymptomatic infected state 1 Can either develop symptoms, i.e. transit to $I_{S,1}$ with probability p_{symp} and rate r_{4b} or stays asymptomatic, i.e. transit to $I_{A,2}$ with rate r_4
	$I_{A,2}$	Asymptomatic infected state 2, transits to $I_{A,3}$ with rate r_4
	$I_{A,3}$	Asymptomatic infected stage 3 transits to R rate r_4
I_S	$I_{S,1}$	Symptomatic infected state 1. Can either become critical, i.e. transits to C_1 with probability p_{crit} and rate r_6 or stays sub-critical, i.e. transits to $I_{S,2}$ with rate r_5 .
	$I_{S,2}$	Symptomatic infected state 2, transits to $I_{S,3}$ with rate r_5
	$I_{S,3}$	Symptomatic infected state 3, transits to R with rate r_5
C	C_1	Critical state 1, not infectious. Can either die, i.e. transits to D with probability p_{death} and transit rate r_8 or stays critical, i.e. transits to $I_{S,2}$ with rate r_7
	C_2	Critical state 2, transits to C_3 with rate r_7
	C_3	Critical state 3, transits to StCare with rate r_7
R		Recovered
D		Dead



Beispielgrafik aus dem IMISE Bulletin

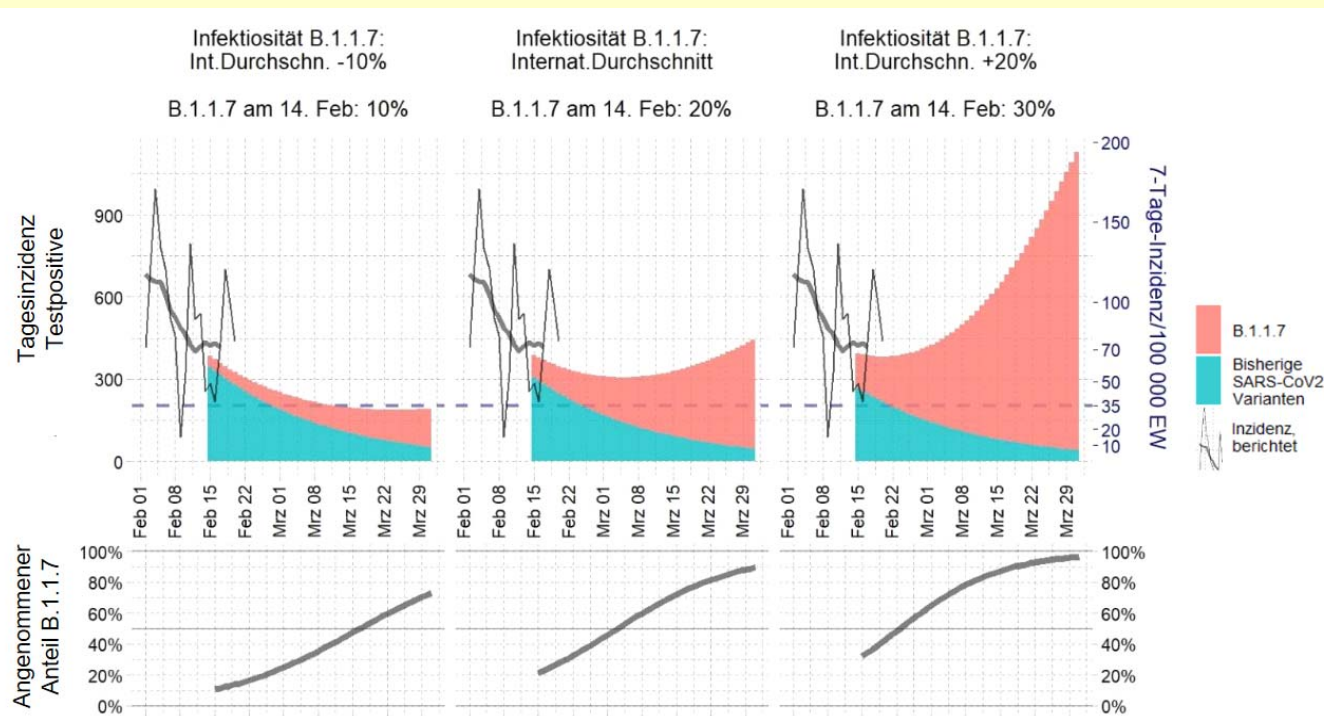


Abb. 6 Simulation der Verbreitung der SARS-CoV-2 Mutationsvariante B.1.1.7 in Sachsen

https://www.imise.uni-leipzig.de/sites/www.imise.uni-leipzig.de/files/files/uploads/Medien/bulletin_n14_covid19_sachsen_2021_02_22_v11.pdf

Die Grafik zeigt die Entwicklung der berichteten Testpositiven in Sachsen unter der Annahme dreier Szenarien. Im ersten, linken, wird ein Anteil der B.1.1.7-Variante zum 14.2. (dem Beginn der Simulation) von 10% und eine erhöhte Infektiosität von etwas unter dem international beobachteten Wert von B.1.1.7 angenommen. Das zweite und dritte Szenario in der Mitte und rechts gehen von bereits höher liegenden Anteilen von B.1.1.7 aus und einer im internationalen Vergleich durchschnittlichen (Mitte) bzw. höheren (rechts) Infektiosität. Der rote Teil der Kurve entspricht dabei dem simulierten Anteil von B.1.1.7, der türkisfarbene dem Anteil bisheriger SARS-CoV-2 Varianten. Die Summe, also der obere Rand, ist die vorhergesagte Tagesinzidenz. Schwarz dünn sind bereits tatsächlich berichtete tagesaktuelle Werte, schwarz dick der davon abgeleitete gleitende 7-Tage-Mittelwert (Datenstand 20.2.21). Annahme ist im gesamten Zeitraum weiterhin geltende Maßnahmen des harten Lockdowns. Das Modell ist ein als Input-Output Non-Linear Dynamical System implementiertes deterministisches Epidemiemodell vom SEICR-Typ (Annahme Dunkelziffer 4, nur alle symptomatischen werden getestet, Varianz Sachsen aus MCMC Schätzung, Daten RKI nach Eingangsdatum, Daten zu Annahmen zur Mutationshäufigkeit siehe Abb. 5, die dortige graugestrichelte Linie entspricht der hier als internationalen Mittelwert bezeichneten Wachstumsrate).

Einführung

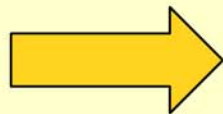
- Grundbegriffe
- Ein Simulationsmodell

"Praktischer Teil" - Modellsimulationen

- Pest
- Meningokokken-Meningitis
- Masern
- Ebola
- SARS-CoV-2

Schlusswort

- Wie gefährlich ist Impfen?



"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).

“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, Ebola etc zu entwickeln.
- Zu Verstehen, nach welchen Prinzipien **(Simulations)modelle** entwickelt werden (Medizinische Forschung geht nicht mehr ohne!).
- Für **interessante Jobs** bei Organisationen wie der *WHO* oder *Ärzte ohne Grenzen*.

Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!

→ Bonusmaterial

“Bonusmaterial”

- Weblinks & Buchtipps
- Impfplan
- Literaturangaben
- Modellgleichungen

Zum weiterlesen...

Weblinks & Buchtipps

www.rki.de

www.pei.de

www.p-e-g.de

www.dgi-net.de

www.escmid.org

http://dtg.org

www.who.int

http://unaids.org

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

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			
Hepatitis 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 ^{d)} (Influenza)											S
HPV ^{a)} (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

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

Neerincx, 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

Modellparameter

Parameter	Erklärung	Erklärung
κ	Kontaktrate	Zahl der Kontakte pro Zeiteinheit zwischen allen Personen (N)
q	Kontagionsindex	Wahrscheinlichkeit, dass eine infizierte Person eine susceptible Person ansteckt.
$\frac{I}{N}$	Prävalenz	Anteil der infizierten Personen in einer Population. \rightarrow 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