

ÜBERSICHTSARBEIT

Influenza – Einsichten aus mathematischer Modellierung

Rafael Mikolajczyk, Ralf Krumkamp, Reinhard Bornemann, Amena Ahmad, Markus Schwehm, Hans-Peter Duerr

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Beim Auftreten von ersten Fällen einer neuen Infektionskrankheit stellt sich die Frage nach dem weiteren Verlauf der Epidemie und nach angemessenen Interventionsmaßnahmen zum Individual- und Bevölkerungsschutz. Mathematische Modelle liefern einen wichtigen Beitrag zur Beantwortung dieser Fragen. In diesem Beitrag beschreiben die Autoren die Grundkonzepte der mathematischen Modellierung von Infektionskrankheiten, illustrieren diese an einem einfachen Beispiel und stellen Ergebnisse von Modellierungsarbeiten zu Influenza vor.

Methode: Darstellung der mathematischen Modellierung von Infektionskrankheiten und selektives Literaturreview.

Ergebnisse: Grundkonzepte der mathematischen Modellierung von Infektionskrankheiten – Basisreproduktionszahl und Generationszeit – erlauben es, den Verlauf einer Epidemie besser zu verstehen. Modellierungsstudien auf der Basis von früheren Influenzaepidemien suggerieren, dass am Anfang der Epidemie, sofern keine Impfung zur Verfügung steht, die Isolierung von Erkrankten und die medikamentöse Prophylaxe bei Personen, die einen Kontakt mit der Krankheit hatten, den Anstieg der epidemischen Kurve verzögern kann. Im weiteren Verlauf der Epidemie können Einschränkungen der Kontaktzahlen (zum Beispiel Schulschließungen) eine wirksame Intervention darstellen, um den Verlauf der Epidemie abzumildern. Die Abmilderung des Epidemieverlaufs wirkt sich jedoch nur gering auf die Gesamtzahl der betroffenen Personen aus.

Schlussfolgerungen: Die mathematische Modellierung ist ein wichtiges Werkzeug für das Verständnis des epidemischen Geschehens und für den Vergleich und die Planung von Interventionen.

Schlüsselwörter: Influenza, Epidemie, Krankheitsverlauf, Infektionsabwehr, Prävention

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(47): 777–82
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0777

Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld: Dr. med. Mikolajczyk

Department Gesundheitswissenschaften, Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg: Krumkamp, Ahmand

Sozialmedizin, FB Sozialwesen, Fachhochschule Bielefeld: Dr. med. Bornemann

ExploSYS GmbH, Leinfelden-Echterdingen: Schwehm; Institut für medizinische Biometrie, Universität Tübingen: Dr. rer. nat. Duerr

Beim Auftreten einer neuen Infektionskrankheit stellt sich grundsätzlich die Frage nach dem zu erwartenden Verlauf der Epidemie und nach möglichst effektiven Interventionen zum Individual- und Bevölkerungsschutz. Die mathematische Modellierung von Infektionskrankheiten liefert wichtige Voraussetzungen, um den Epidemieverlauf zu verstehen und die möglichen Effekte von Interventionen einzuschätzen (1, 2). Der Beitrag stellt Konzepte der mathematischen Modellierung und ein selektives Literaturreview im Hinblick auf die Modellierung von Influenza dar. Einige Kernaussagen werden an einem sehr einfachen Modell zum Verlauf einer fiktiven Influenzaepidemie illustriert. Ziel des Beitrags ist es nicht, den Verlauf der aktuellen H1N1-Epidemie vorherzusagen, sondern ein allgemeines Verständnis von Modellen zu vermitteln, die in die Entscheidungen zu präventiven Strategien einfließen.

Grundbegriffe zur mathematischen Modellierung von Infektionskrankheiten

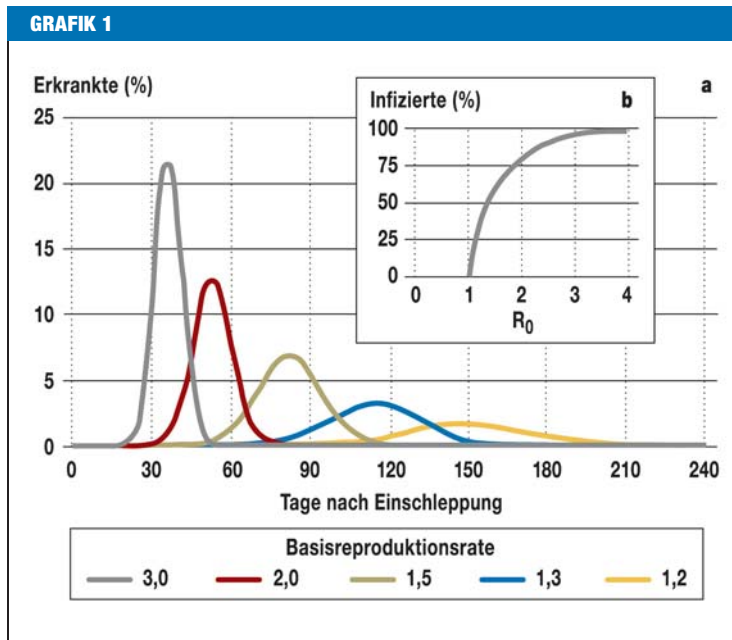
Latenzzeit versus Inkubationszeit

Nach der Ansteckung mit einem Infektionserreger unterscheidet man zwischen der Inkubationszeit (der Zeit bis zum Auftreten klinischer Symptome) und der Phase der symptomatischen Erkrankung. Die Latenzzeit bezeichnet die Zeit zwischen der Ansteckung und dem Beginn der Infektiosität. Die Infektiosität kann bereits während der Inkubationszeit einsetzen oder erst mit den Symptomen; sie kann je nach Erreger und Individuum unterschiedlich lange anhalten. Die zeitliche Beziehung zwischen Inkubations- und Latenzzeit hat Auswirkungen auf die Möglichkeiten, einen Ausbruch einzugrenzen, da symptomatische Patienten leichter zu identifizieren und zu isolieren sind als asymptomatisch Infizierte (3).

Basismodell für direkt übertragene Infektionen

Ein einfaches mathematisches Modell für die Ausbreitung von Infektionskrankheiten unterteilt die Bevölkerung in vier Gruppen:

- Suszeptible (Personen, die keine Immunität gegenüber dem Erreger besitzen)
- Infizierte in der Latenzperiode
- Infektiöse und
- Immune (SEIR-Modell, „susceptible-exposed-infectious-removed [Immune]).



a) Typischer Verlauf einer Influenza-Epidemie in einer völlig suszeptiblen Bevölkerung. Die Kurven zeigen, welcher Anteil der Bevölkerung an den verschiedenen Tagen schwer erkrankt oder rekonvaleszent ist. Dabei wird angenommen, dass nur ein Drittel aller Infizierten schwer erkrankt (Quelle: www.influsim.de). Die Basisreproduktionszahl der Kurven ist (von links nach rechts): 3,0 (grau); 2,0 (rot); 1,5 (grün); 1,3 (blau) und 1,2 (gelb).
b) Anteil der Bevölkerung, der im gesamten Verlauf einer Epidemie infiziert wird für verschiedene Werte der Basisreproduktionszahl R_0 .

Wenn ein Infektionserreger erstmals in eine Bevölkerung eingeschleppt wird, ist die gesamte Bevölkerung für diese Infektion empfänglich. Durch Kontakte der ersten angesteckten Fälle (Indexfälle) kommt es zu Sekundärinfektionen. Angesteckte wechseln in die Kategorie „latent infiziert“, bis sie selbst infektiös werden und ihrerseits andere anstecken. Quantifizieren lässt sich die Infektionsdynamik am besten durch die Wachstumsrate, die einerseits von der Basisreproduktionszahl R_0 , andererseits von der Generationszeit abhängt. R_0 gibt an, wie viele andere Personen ein infektiöse Person im Mittel in einer suszeptiblen Population ansteckt. Die Generationszeit ist die mittlere Zeitdauer zwischen den Infektionszeitpunkten eines Indexfalles und der von ihm erzeugten Sekundärfälle. Sie hängt von der Latenzzeit und der Dauer der Infektiosität ab.

Bedeutung der Basisreproduktionszahl R_0 für den Epidemieverlauf

Mit Hilfe von R_0 kann man abschätzen, welchen Verlauf die Ausbreitung zum Beginn einer Epidemie nimmt. Für eine Krankheit mit $R_0 = 2$ wächst anfangs die Anzahl der Infizierten in jeder Generation mit dem Faktor 2. Im Übertragungsprozess bezeichnet die erste Generation von Infizierten all diejenigen Personen, die vom ersten Indexfall angesteckt wurden, die zweite Generation diejenigen, die von einer Person der ersten Generation angesteckt wurden, und

so weiter. Im Verlauf der Epidemie nimmt die Anzahl von suszeptiblen Personen immer weiter ab, sodass weniger als zwei Suszeptible pro Indexfall angesteckt werden. Wenn dann im weiteren Verlauf der Epidemie ein neu Infizierter im Durchschnitt weniger als eine Person ansteckt, geht die Zahl der Neuinfektionen zurück.

Grafik 1a zeigt Epidemieverläufe für verschiedene Werte von R_0 bei einer mittleren Generationszeit von 3 Tagen, wie sie für die saisonale Influenza typisch ist. Je größer R_0 ist, desto stärker steigt die Epidemie von einer Generation zur nächsten an, und desto mehr Suszeptible werden im Verlauf der Epidemie infiziert (Grafik 1b). Grafik 2 stellt für $R_0 = 2$ (in der typischen Größenordnung für Influenza) dar, wie sich die Anzahl Infizierter in den ersten zwei Monaten entwickelt, wenn man verschiedene Generationszeiten annimmt. Die Grafik zeigt, dass die Dauer der Epidemie entscheidend von der Latenzzeit und der Dauer der infektiösen Periode bestimmt wird.

Notwendige Impfabdeckung

Bei bekanntem R_0 kann man abschätzen, welcher Anteil der Bevölkerung gegen eine Infektion immun beziehungsweise geimpft sein muss, um Epidemien zu verhindern. Ist zum Beispiel nur die Hälfte der Bevölkerung suszeptibel, so werden die infizierten Personen auch am Anfang der Epidemie nur jeweils $R_0/2$ Personen anstecken. Um eine Ausbreitung zu verhindern, müsste man den Anteil der Suszeptiblen so weit reduzieren, dass pro Fall im Mittel weniger als eine weitere Person angesteckt wird. Es genügt also, wenn der Anteil der Suszeptiblen in der Bevölkerung weniger als $1/R_0$ beträgt. Wenn in einem anderen Beispiel bei einem $R_0 = 10$ ein Anteil von 90 % der Population immunisiert ist, so kann sich die Infektion nicht ausbreiten.

Isolierung von Infektiösen und Identifizierung ihrer Kontaktpersonen

Für neu auftretende Infektionserreger sind zunächst keine Impfstoffe verfügbar. Bei schwerwiegenden Krankheiten wird man daher versuchen, Erkrankte oder Verdachtsfälle zu isolieren, um weitere Infektionen zu verhindern. Die genügende Einschränkung der Übertragung gelingt oft nur dann, wenn auch die Kontaktpersonen von Erkrankten rechtzeitig isoliert werden. Finden die meisten Übertragungen vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen statt, so reicht auch dies möglicherweise nicht aus, um einen Ausbruch aufzuhalten.

Kontaktreduktion

Eine Intervention, die universell eingesetzt werden kann, ist die Reduktion von Kontakten. Die Definition eines Kontaktes hängt vom krankheitsspezifischen Übertragungsweg ab; für Infektionen, die durch Tröpfchen oder Aerosole übertragen werden, kann schon ein Gespräch in räumlicher Nähe ein Kontakt sein. Wenn alle Personen ihre Kontakte im Mittel um

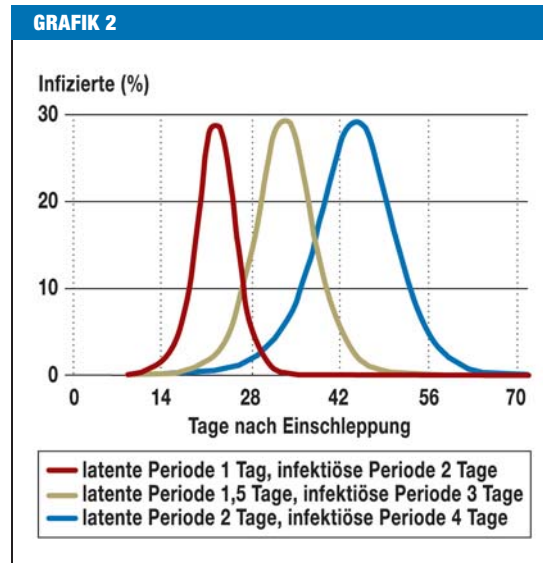
10 % reduzieren, so reduziert sich auch die Reproduktionszahl um 10 %. Dies mag auf den ersten Blick wenig erscheinen, kann aber große Auswirkungen bei Infektionskrankheiten haben, bei denen R_0 nur wenig über dem Schwellenwert von 1 liegt: Die Epidemie steigt langsamer an, hat einen späteren und niedrigeren Gipfel, und mehr Personen werden von der Infektion verschont. Gerade dieser flachere Verlauf der epidemischen Kurve kann zu einer starken Entlastung des Gesundheitssystems führen.

Validierung von mathematischen Modellen

Mathematische Modelle von Infektionskrankheiten werden auf der Basis von mechanistischen Überlegungen zur Übertragung der Infektionen (zum Beispiel Übertragungswahrscheinlichkeit per Kontakt, Kontaktrate, Dauer der infektiösen Periode) aufgestellt. Weitere Modellparameter werden durch Anpassung an frühere Epidemien gewonnen, sodass der simulierte Verlauf aus dem mechanistischen Modell dem beobachteten Verlauf entspricht. Ein mathematisches Modell stellt dar, wie die beobachtete Situation entstanden ist – anders als statistische Modelle, die eine Situation nur beschreiben. Insofern bedeutet eine Übereinstimmung der aus dem Modell simulierten Daten mit jenen, die beobachtet wurden, gleichzeitig eine kausale Erklärung der Zusammenhänge. Wiederholte erfolgreiche Anpassung der gleichen mathematischen Struktur an unterschiedliche historische Epidemien bedeutet, dass das Modell die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen korrekt wiedergibt. Eine weitere Validierung kann durch eine kurzfristige Vorhersage innerhalb einer laufenden Epidemie erfolgen: nachdem die Parameter aus den ersten Fällen geschätzt wurden, können Beobachtungen für weitere Tage beziehungsweise Wochen vorhergesagt werden (4, 5). Länger reichende Vorhersagen sind immer mit der Bedingung versehen, dass keine Veränderungen wie Änderung der Viruseigenschaften, Einschränkung der zwischenmenschlichen Kontakte, erfolgreiche präventive Interventionen auftreten. Diese Interventionen, wie zum Beispiel eine zwischenzeitlich verfügbare Impfung, können wiederum in das Modell aufgenommen werden, um den weiteren Verlauf darzustellen. Am Anfang einer Epidemie kann nur eine Aussage über den möglichen Verlauf gemacht werden. Trotz dieser Einschränkung sind mathematische Modelle sehr nützlich, um hypothetische Verläufe von Epidemien zu untersuchen und Auswirkungen von unterschiedlichen Interventionen zu testen.

Beispiel zum Verlauf einer Influenza-Epidemie

Im nachfolgenden Absatz wird beispielhaft der Verlauf einer möglichen Influenzaepidemie in Deutschland beschrieben. In dieser einfachen Form geht es nicht um die Vorhersage des wirklichen Verlaufs, sondern nur um eine Illustration des Modellierungsansatzes. Dieses Modell wurde nicht prospektiv validiert.

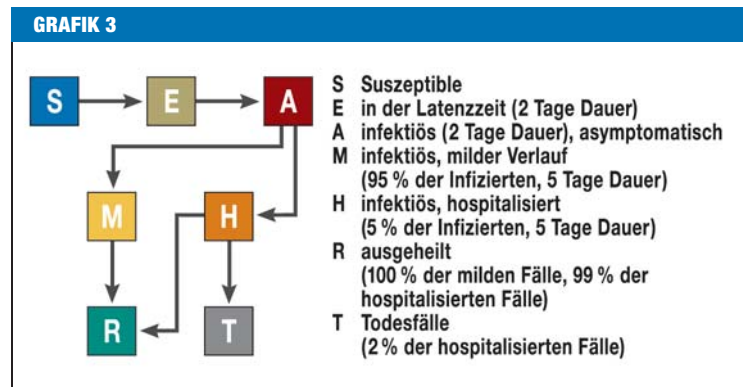


Anzahl Infizierter im Verlauf einer Epidemie. Die Basisreproduktionszahl R_0 ist für alle Kurven auf 2,0 gesetzt, die Dauer der latenten und der infektiösen Periode unterscheidet sich. Rote Kurve: 1 Tag latent, 2 Tage infektiös; grüne Kurve: 1,5 Tage latent, 3 Tage infektiös; blaue Kurve: 2 Tage latent, 4 Tage infektiös.

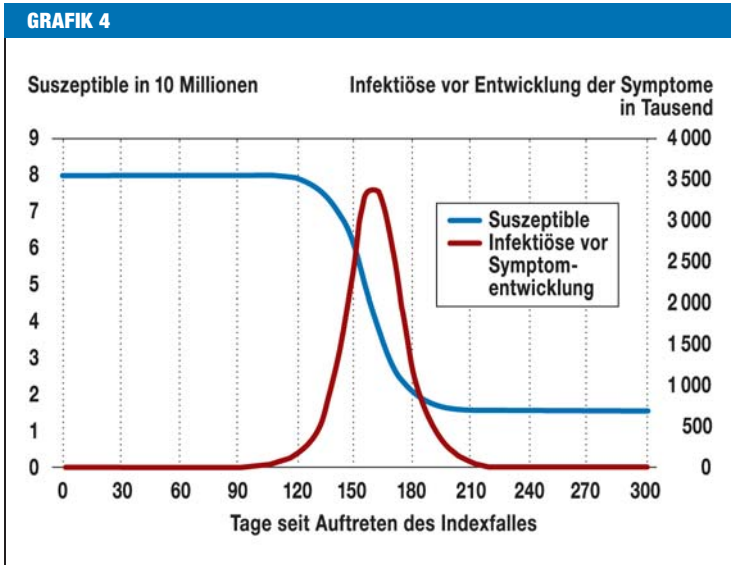
In *Grafik 3* ist ein geringfügig erweitertes Modell und in *Grafik 4* zu diesem Modell passend der Verlauf einer fiktiven Epidemie dargestellt. Angenommen werden:

- eine völlig susceptible Bevölkerung
- eine Latenzzeit von zwei Tagen
- eine Dauer der Infektiosität von sechs Tagen,
- eine Inkubationszeit von vier Tagen und
- eine Dauer der symptomatischen Erkrankung von fünf Tagen (Zahlen für unterschiedliche Influenzavarianten in [6]) sowie
- im Bereich der aktuellen Schätzungen zu H1N1 (7–9) ein R_0 von 2.

Weiter wird angenommen, dass in der asymptomatischen und symptomatischen Phase gleiche Infektiosität besteht. Zwar scheiden symptomatische Personen potenziell mehr Viren aus, dafür haben sie krankheitsbedingt weniger Kontakte, bei denen eine Übertragung stattfinden kann. Die asymptomatischen Fälle sind nicht explizit dargestellt, können aber als Teil des Kontinuums der milden Symptome angesehen werden.

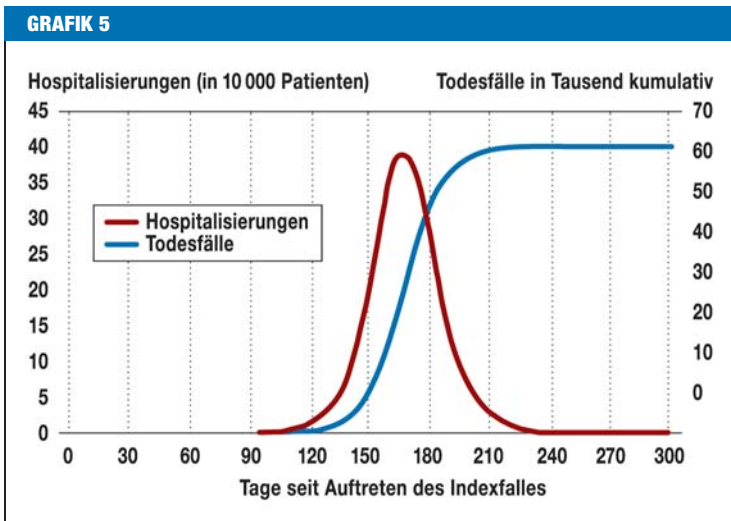


Erweitertes SEIR-Modell (die Gruppe der Infektiösen setzt sich in diesem Modell aus A, M und H zusammen).



Beispielhafter Verlauf einer Influenzaepidemie (entsprechend dem Modell aus Grafik 3) (eigene Darstellung).

Im Verlauf der Epidemie bleibt die Anzahl Erkrankter lange Zeit relativ niedrig. Später kommt es zu einem scharfen Anstieg, und am Gipfel der Epidemie sind fast 15 % der Bevölkerung infiziert – zusammengesetzt aus 5 % noch in der asymptomatischen und 10 % bereits in der symptomatischen Phase. In ganz Deutschland wären dies etwa 12 Millionen gleichzeitig infizierte Personen. Nimmt man an, dass in der symptomatischen Phase 5 %, das heißt circa 400 000 Menschen, einer Hospitalisierung bedürfen, wird der zusätzliche Bedarf an Krankenhausbetten die Zahl der verfügbaren Betten schnell übersteigen. Nimmt man ferner an, dass von diesen Patienten mit schwerem Verlauf 2 % sterben (entsprechend einer Letalität von 0,1 % bezogen auf alle Infizierten), so ergäbe sich in Deutschland nach 160 Tagen eine Gesamtzahl von 10 000 Todesfällen. Bis zum Ende der Epidemie wären in



Hospitalisierungen und Todesfälle im Verlauf der beispielhaften Epidemie (eigene Darstellung).

Deutschland bei dieser Simulation insgesamt mehr als 60 000 Personen an der Infektion gestorben (Grafik 5). Wenn man zu Beginn der Epidemie die eingeschleppten Fälle effektiv isoliert, kann die Epidemie deutlich verzögert werden. Wenn umgekehrt eine Epidemie nicht mit einem, sondern mit 20 Fällen beginnt, verkürzt sich die Zeit bis zum 10 000sten Todesfall um ein Viertel. Diese Beobachtung macht deutlich, dass durch Interventionen gerade am Anfang einer Epidemie wertvolle Zeit gewonnen werden kann, die dazu genutzt werden kann, Pandemiepläne und Interventionsstrategien an die aktuelle Erkenntnislage anzupassen und die Entwicklung und Produktion eines Impfstoffes voranzutreiben. Selbst im Idealfall steht jedoch erst nach vier bis sechs Monaten eine Impfung zur Verfügung (10). Eine allgemeine Kontaktreduktion (und dadurch eine Senkung von R_0 von 2 auf 1,5 in dem Beispiel) kann die Höhe des Spitzenwertes senken und den Verlauf der Epidemie abflachen (Grafik 6). Diese Maßnahme reduziert die Gesamtanzahl der Erkrankten und der Todesfälle in der Regel nur gering, aber sie kann die Spitzenbelastung des Gesundheitssystems reduzieren.

Erkenntnisse aus Modellierungsstudien zu Influenza

Ein differenzierteres Modell für pandemische Influenza liefert Planungsgrößen wie zum Beispiel die Anzahl der während einer Influenza-Pandemie zu erwartenden Arztbesuche, die Belegung von Krankenhausbetten oder den durch die Epidemie verursachten Arbeitsausfall (11, 12). Das Modell unterteilt die Bevölkerung in sechs Altersgruppen und berücksichtigt das unterschiedliche Ansteckungsrisiko zwischen den Altersgruppen sowie das altersspezifische Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs. Interventionen wie die Vermeidung von Kontakten oder die Behandlung oder Prophylaxe mit antiviralen Medikamenten können durch Parameter eingestellt und in ihrer Effektivität beurteilt werden.

Die Simulationsergebnisse zeigen zum Beispiel, dass es mit antiviralen Medikamenten allein schwerlich möglich ist, eine Influenzapandemie einzudämmen. Der prophylaktische Einsatz von antiviralen Medikamenten kann die Ansteckung des Krankenhauspersonals verzögern, aber kaum verhindern. Eine Ausweitung der Prophylaxe auf weitere Personengruppen ist nicht empfehlenswert, weil dadurch die Gefahr von Resistenzbildung erhöht wird. Die Ausbreitung eines resistenten Virus in der Bevölkerung macht antivirale Medikamente für eine Behandlung von Erkrankten unbrauchbar (13, 14).

Mithilfe eines anderen Modells wurde gezeigt, dass eine nahezu sofortige und vollkommene Einstellung des Flugreiseverkehrs (> 99 %) eine Influenzaepidemie im Land nicht substanziell (also um mehr als vier Monate) verzögern würde (15). Die Effektivität von Einreise-Screenings wird als fraglich beurteilt (16). Allenfalls könnte das Screening einen Effekt für die Abschirmung von kleineren Inseln vor dem Ausbruch einer lokalen Epidemie haben (17, 18). Identifizierung und Isolierung von Kontaktpersonen können, trotz ihrer Bedeutung am Anfang einer Epidemie, den Ausbruch einer Influenzaepidemie allein nicht verhindern (3, 19). Zudem muss berück-

sichtigt werden, dass das Aufspüren von Kontakten eine sehr ressourcenintensive Maßnahme ist, die nur bei kleinen Fallzahlen umsetzbar ist (17).

Eine andere Option stellt die Senkung von Kontaktraten dar. In erster Linie kann dies durch Schließung von Schulen erreicht werden, aber auch durch die Vermeidung von Großveranstaltungen. Die hohe Kontaktfrequenz bei Kindern und Jugendlichen wurde in empirischen Studien bestätigt (20–23). Dadurch bilden sie ein Reservoir für die schnelle Ausbreitung von Infektionen und eine Quelle von Infektionen für andere Altersgruppen. Die Effekte von Schulschließungen können nur mit Modellen beschrieben werden, die die Altersstruktur der Bevölkerung in Betracht ziehen. Unterschiedliche Autoren (24–26) kamen zu dem Schluss, dass Schulschließungen dazu beitragen können, den Gipfel der Epidemie zu verzögern und niedriger zu halten. Ferguson et al. (25) und Germann et al. (24) finden aber nur einen geringen Effekt von Schulschließungen auf die Gesamtzahl der Fälle im Verlauf der Epidemie, während Cauchemez et al. (e1) eine Senkung um ungefähr 15 % feststellen. Eine Analyse des Effekts eines Streiks bei Grundschullehrern in Israel im Jahr 2000 auf die Inzidenz von grippalen Infekten zeigte demgegenüber, dass die Schulschließung einen erheblichen Einfluss hatte (e2).

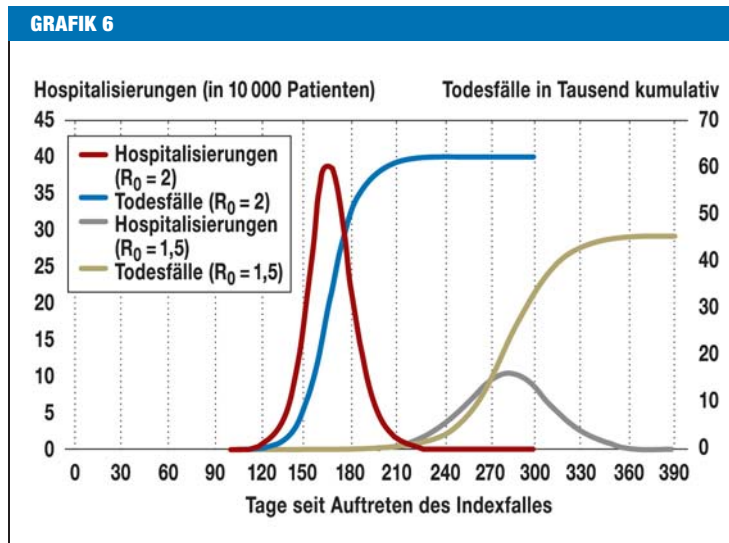
Antivirale Medikamente können mit mehrfacher Zielsetzung eingesetzt werden:

- zur Postexpositionsprophylaxe
- zum Abmildern des Schweregrads der Erkrankung und
- zum Herabsetzen der Übertragungswahrscheinlichkeit des Erregers auf nicht infizierte Personen.

Eine Simulationsstudie zeigte, dass, wenn 80 % der exponierten Kontaktpersonen (zum Beispiel im Haushalt, Kindergarten, Schule) für acht Wochen eine prophylaktische Behandlung erhielten, die Erkrankungsrate von 33 auf 2 % zurückginge (e3). Eine weitere Modellierungsstudie zeigte, dass die Bevorratung mit antiviralen Medikamenten für 20 bis 25 % der Bevölkerung ausreichen würde, um alle Patienten zu behandeln und die Krankenhausaufenthalte um 50 bis 77 % zu reduzieren (unter der Annahme einer üblichen Epidemie mit einem neuen Influenzastamm) (e4). Später wurde allerdings insbesondere die positive Einschätzung der generellen Prophylaxe durch die Ergebnisse von Modellierungsstudien unter Berücksichtigung der Resistenzentwicklung infrage gestellt (e5).

Schlussfolgerungen

Die Methode der mathematischen Modellierung bietet die Möglichkeit, potenzielle Interventionsszenarien vorausschauend zu untersuchen; alternative Lösungen können simuliert und im Hinblick auf deren Effektivität und Effizienz eingeschätzt werden. Die Modelle stellen eine idealisierte Situation dar, in der die Übertragungsdynamik schematisch vereinfacht wird. Sie basieren auf früheren Epidemien, in denen gezeigt werden konnte, dass die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen in den Modellen korrekt wiedergegeben werden. Für eine zukünftige Epidemie kann man untersuchen, ob die Variation von bestimmten Parametern starke oder nur geringe Auswirkun-



Auswirkungen der Senkung von R_0 auf Hospitalisierungen und Todesfälle (eigene Darstellung).

gen hat, und die Spannbreite zwischen „worst case“- und „best case“-Szenarien bestimmen. Der grundsätzliche Vorteil der Modellierung besteht darin, dass im Fall einer neuen Epidemie nicht die Grundstruktur der entsprechenden Modelle, sondern nur die Parameter angepasst werden müssen. Wenn im weiteren Verlauf zunehmend Klarheit über die Hospitalisierungsrate oder Letalität erlangt wird, kann man die zu erwartende Krankenhausauslastung und die Anzahl der Todesfälle abschätzen. Anschließend kann man über die Priorisierung von Maßnahmen entscheiden. Aus diesen Gründen basieren die Planung von Interventionen für Influenzapandemien und Vorhersagen von deren Auswirkungen auf der Anwendung von mathematischen Modellen, wie sie in diesem Beitrag dargestellt wurden. Diese Vorhersagen sind jedoch jeweils mit der Bedingung versehen, dass sich die Modellannahmen nicht ändern.

Danksagung

Stefan Brockmann (Kompetenzzentrum Gesundheitsschutz, Referat 95 Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg); Klaus Dietz (Institut für Medizinische Biometrie, Universität Tübingen); Martin Eichner (Institut für Medizinische Biometrie, Universität Tübingen); Anja Hauri (Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen, Dillenburg); Matthias an der Heiden (Robert-Koch-Institut); Thomas Jänisch (Institut für Public Health, Universitätsklinikum Heidelberg); Silvia Klein (IGES-Institut, Berlin); Alexander Krämer (Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld); Mirjam Kretzschmar (Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, and Centre for Infectious Disease Control, RIVM, Bilthoven, Niederlande); Anita Plenge-Bönig (Arbeitsgebiet Städtehygiene und Vektorepidemiologie, Institut für Hygiene und Umwelt, Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz, Hamburg); Luise Prüfer-Krämer (Praxis für Innere Medizin, Tropenmedizin, Infektiologie, Bielefeld); Heribert Ramroth (Tropenhygiene und öffentliches Gesundheitswesen, Universität Heidelberg); Ulrich Sage (AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, Inst. f. med. Mikrobiologie und Hygiene, Wien); Ulrike Scheidemann-Wesp (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik Arbeitsgruppe Epidemiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz); Sabine Schipf (Institut für Community Medicine, SHIP/Klinisch-Epidemiologische Forschung, Ernst Moritz Arndt-Universität, Greifswald); Heribert Stich (Landratsamt Dingolfing-Landau, Abteilung Gesundheitswesen); Stefan Wagenpfeil (Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar der TU München); AG „Infektionsepidemiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi).

Interessenkonflikt

Dr. Markus Schwehm ist geschäftsführender Gesellschafter der ExploSYS GmbH, die Gesundheitsämter bei der Vorbereitung auf Pandemien berät. Er betreibt die Website www.influsim.de für das im Beitrag erwähnte Programm. Dr. Reinhard Bornemann war im Jahre 2008 Gutachter des Robert-Koch-Instituts zum Thema Influenzapandemieplanung. Alle anderen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 14. 7. 2009, revidierte Fassung angenommen: 14. 10. 2009

LITERATUR

1. Bornemann R: Evidenzbasierte Public Health bei Influenzapandemieplanung. In: Breckenkamp J, Gerhardus A, Razum O, Schmacke N, Wenzel H (eds.): Evidence-Based Public Health, Reihe Handbuch Gesundheitswissenschaften. Bern: Hans Huber 2009.
2. Lipsitch M, Riley S, Cauchemez S, Ghani AC, Ferguson NM: Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic. *N Engl J Med* 2009; 361: 112–5.
3. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM: Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6146–51.
4. Bettencourt LM, Ribeiro RM: Real time bayesian estimation of the epidemic potential of emerging infectious diseases. *PLoS One* 2008; 3: e2185.
5. Jewell CP, Kyraios T, Christley RM, Roberts GO: A novel approach to real-time risk prediction for emerging infectious diseases: a case study in Avian Influenza H5N1. *Prev Vet Med* 2009; 91: 19–28.
6. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al.: Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 775–85.
7. Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G: Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Euro Surveill* 2009; 14: 19227.
8. Boelle PY, Bernillon P, Desenclos JC: A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A(H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19205.
9. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al.: Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557–61.
10. an der Heiden M: Möglicher Verlauf einer Epidemie durch das Neue Influenzavirus A/H1N1 in Deutschland und Auswirkungen präventiver Maßnahmen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes. *Epidemiol Bulletin* 2009; 22: 221–6.
11. Eichner M, Schwehm M, Duerr HP, Brockmann SO: The influenza pandemic preparedness planning tool Influsim. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 17.
12. Vidondo B, Oberreich J, Brockmann SO, Duerr HP, Schwehm M, Eichner M: Effects of interventions on the demand for hospital services in an influenza pandemic: a sensitivity analysis. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 505–10.
13. Eichner M, Schwehm M, Duerr HP, et al.: Antiviral prophylaxis during pandemic influenza may increase drug resistance. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 4.
14. Brockmann SO, Schwehm M, Duerr HP, et al.: Modelling the effects of drug resistant influenza virus in a pandemic. *Virology* 2008; 5: 133.
15. Cooper BS, Pitman RJ, Edmunds WJ, Gay NJ: Delaying the international spread of pandemic influenza. *PLoS Med* 2006; 3: e212.
16. Pitman RJ, Cooper BS, Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ: Entry screening for severe acute respiratory syndrome (SARS) or influenza: policy evaluation. *BMJ* 2005; 331: 1242–3.
17. Bell DM: Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 88–94.
18. Nishiura H, Wilson N, Baker MG: Quarantine for pandemic influenza control at the borders of small island nations. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 27.

19. Klinkenberg D, Fraser C, Heesterbeek H: The effectiveness of contact tracing in emerging epidemics. *PLoS ONE* 2006; 1: e12.
20. Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M: Using data on social contacts to estimate age-specific transmission parameters for respiratory-spread infectious agents. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 936–44.
21. Mossong J, Hens N, Jit M, et al.: Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* 2008; 5: e74.
22. Mikolajczyk RT, Akmatov MK, Rastin S, Kretzschmar M: Social contacts of school children and the transmission of respiratory-spread pathogens. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 813–22.
23. Kretzschmar M, Mikolajczyk RT: Contact profiles in eight European countries and implications for modelling the spread of airborne infectious diseases. *PLoS One* 2009; 4: e5931.
24. Germann TC, Kadau K, Longini IM Jr., Macken CA: Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5935–40.
25. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS: Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006; 442: 448–52.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Rafael Mikolajczyk
 Fakultät für Gesundheitswissenschaften
 Universität Bielefeld
 Postfach 100131, 33501 Bielefeld
 E-Mail: mikolajczyk@uni-bielefeld.de

SUMMARY

Influenza—Insights From Mathematical Modelling

Background: When the first cases of a new infectious disease appear, questions arise about the further course of the epidemic and about the appropriate interventions to be taken to protect individuals and the public as a whole. Mathematical models can help answer these questions. In this article, the authors describe basic concepts in the mathematical modelling of infectious diseases, illustrate their use with a simple example, and present the results of influenza models.

Method: Description of the mathematical modelling of infectious diseases and selective review of the literature.

Results: The two fundamental concepts of mathematical modelling of infectious diseases—the basic reproduction number and the generation time—allow a better understanding of the course of an epidemic. Modelling studies based on past influenza epidemics suggest that the rise of the epidemic curve can be slowed at the beginning of the epidemic by isolating ill persons and giving prophylactic medications to their contacts. Later on in the course of the epidemic, restricting the number of contacts (e.g., by closing schools) may mitigate the epidemic but will only have a limited effect on the total number of persons who contract the disease.

Conclusion: Mathematical modelling is a valuable tool for understanding the dynamics of an epidemic and for planning and evaluating interventions.

Key words: influenza, epidemic, disease course, defense against infection, prevention

**Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2009; 106(47): 777–82
 DOI: 10.3238/arztebl.2009.0777**

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4709

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Influenza – Einsichten aus mathematischer Modellierung

Rafael Mikolajczyk, Ralf Krumkamp, Reinhard Bornemann, Amena Ahmad, Markus Schwehm, Hans-Peter Duerr

eLITERATUR

- e1. Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, Flahault A, Ferguson NM: Estimating the impact of school closure on influenza transmission from sentinel data. *Nature* 2008; 452: 750–4.
- e2. Heymann AD, Hoch I, Valinsky L, Kokia E, Steinberg DM: School closure may be effective in reducing transmission of respiratory viruses in the community. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 1–8.
- e3. Longini IM Jr., Halloran ME, Nizam A, Yang Y: Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 623–33.
- e4. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S: Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1355–62.
- e5. Lipsitch M, Cohen T, Murray M, Levin BR: Antiviral resistance and the control of pandemic influenza. *PLoS Med* 2007; 4: e15.