

10 Mathematische Modellierung und optimale Kontrolle von Epidemien

Mathematische Modelle sind unerlässlich, um den Verlauf von Epidemien und die Wirkung von Interventionsmaßnahmen vorherzusagen. Die Theorie der optimalen Steuerung erlaubt es effiziente Interventionsstrategien direkt zu berechnen.

Dr. Markus Kantner und Dr. Thomas Koprucki vom Weierstraß-Institut für Angewandte Analysis und Stochastik, Berlin beschreiben die Anwendung der Theorie der optimalen Steuerung auf die COVID-19 Pandemie:

Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass es etwa 200 Zoonosen gibt, d.h. Infektionskrankheiten, die durch Anpassung von Krankheitserregern aus dem Tierreich auf den Menschen überspringen. Manche dieser neuen Erreger sind harmlos, andere hingegen können katastrophale Epidemien verursachen. Eine wichtige Größe um die Übertragungsfähigkeit einer neuen Infektionskrankheit zu bestimmen ist die *Basisreproduktionszahl* \mathcal{R}_0 . Sie gibt an, wie viele Personen ein Infizierter im Durchschnitt ansteckt, wenn in der Gesamtbevölkerung keinerlei Immunität vorherrscht. Der Zahlenwert der Basisreproduktionszahl ist keine Naturkonstante, sondern hängt sowohl von den biomedizinischen Eigenschaften des Erregers als auch vom Grad der Vernetzung der Gesellschaft und deren gesundheitlichem Grundzustand ab.

Ist die Basisreproduktionszahl kleiner als 1, sinkt die Zahl der Infizierten in der Bevölkerung mit der Zeit und das Infektionsgeschehen kommt zum Erliegen. Ist sie größer als 1, kommt es zu einem exponentiellen Anwachsen der Infektionszahlen („Schneeballeffekt“), siehe Abb. 11. Im Fall der COVID-19 Pandemie beispielsweise, reichen die Schätzungen der Basisreproduktionszahl von etwa 2.4 bis 3.5, wodurch es praktisch weltweit zu einem rasanten exponentiellen Anwachsen der Infektionszahlen kam.

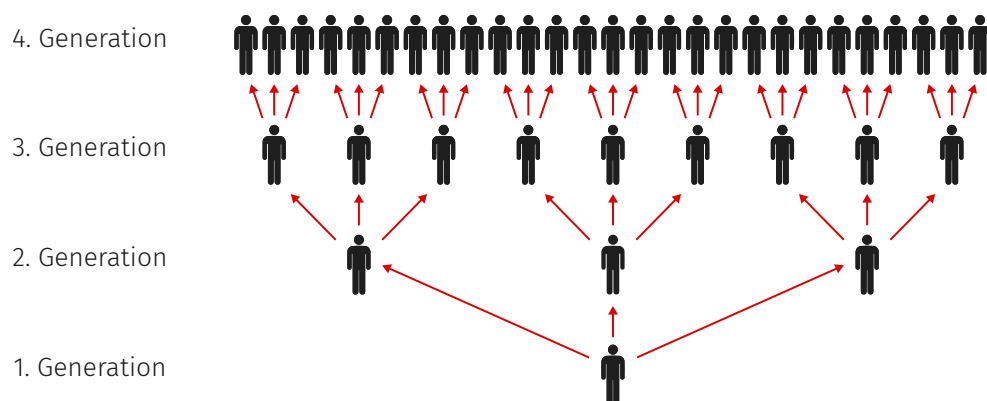


Abbildung 11: Exponentielles Wachstum einer unkontrollierten Epidemie mit Basisreproduktionszahl $\mathcal{R}_0 = 3$.

Nicht-pharmazeutische Interventionen

Bei neu auftretenden Infektionskrankheiten existieren in aller Regel zu Beginn einer Epidemie weder wirksame medizinische Therapien noch Impfstoffe. Um das exponentielle Wachstum abzuschwächen, müssen in einer solchen Situation nicht-pharmazeutische Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Die Bandbreite solcher nicht-pharmazeutischen Maßnahmen ist riesig und reicht von intensivierter Handhygiene und dem Tragen von medizinischen Schutzmasken bis hin zu „Lockdown-Maßnahmen“ wie dem Verhängen von Ausgangssperren, Schulschließungen und dem Verbot von Großveranstaltungen. Zusätzlich können Tests und Quarantäne von Infizierten und deren Kontaktpersonen die *effektive Reproduktionszahl* weiter senken, bis diese schließlich unter 1 fällt und die Infektionsketten abbrechen.

Jedoch kommt es nach der Aufhebung dieser Interventionsmaßnahmen jederzeit wieder zu einem exponentiellen Anwachsen des Infektionsgeschehens, solange in der Gesamtbevölkerung keine „Herdenimmunität“ vorherrscht (siehe Kapitel COVID-19 Modellierung, Seite 37). Wenn es nicht gelingt den Erreger auszurotten, verschaffen nicht-pharmazeutische Maßnahmen somit insbesondere Zeit um Medikamente und Impfstoffe zu entwickeln.

Auf der anderen Seite sind diese Maßnahmen für die Gesellschaft unter Umständen mit hohen Belastungen und Kosten verbunden. Dies betrifft z.B. den wirtschaftlichen Schaden durch die Schließung von Geschäften als auch psychologische Auswirkungen langandauernder Kontaktbeschränkungen. Nicht-pharmazeutische Maßnahmen müssen also koordiniert eingesetzt werden, um eine wirksame Eindämmung der Infektionsdynamik zu erreichen und zugleich die sozio-ökonomischen Schäden so gering wie möglich zu halten. Wie aber sollen solche Maßnahmen sinnvoll koordiniert und ihre Auswirkungen prognostiziert werden?

Mathematische Modellierung: Die Epidemie mit Mathematik verstehen

Eine Antwort auf diese Frage können mathematische Modelle liefern. Die Dynamik von Infektionskrankheiten kann auf verschiedene Art und Weise modelliert werden. Die Skala reicht von einfachen Modellen (*Differentialgleichungen*), die den Verlauf einer Epidemie für größere Bevölkerungsgruppen im Mittel wiedergeben, bis hin zu sehr komplexen und detaillierten Modellen, die das Infektionsgeschehen auf der Ebene individueller Akteure beschreiben (*agentenbasierte, stochastische Modelle*).

Letztere benötigen eine Vielzahl von Parametern und Daten (z.B. Kontaktnetzwerke, Altersstruktur, Mobilitätsdaten, Gesundheitsdaten etc.), um genaue Vorhersagen treffen zu können, wohingegen einfache Modelle bereits mit relativ wenigen, aber gut angepassten Parametern das Infektionsgeschehen adäquat wiedergeben können. Mathematische Modelle erlauben es die Auswirkungen von Schulschließungen und ähnlichen Interventionen zur Kontaktreduktion in Computersimulationen zu analysieren und zu bewerten.

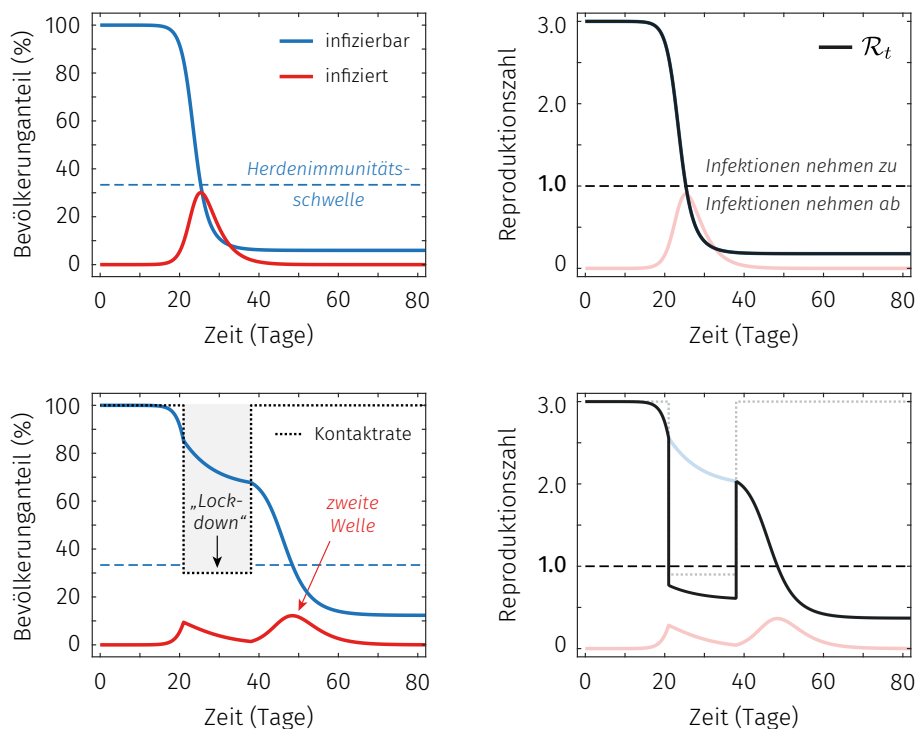


Abbildung 12: Oben: Verlauf einer unkontrollierten Epidemie und zugehörige effektive Reproduktionszahl. Nachdem der Anteil der Infizierbaren unter die Herdenimmunitätsschwelle (gestrichelte Linie) gefallen ist, beginnen die Infektionszahlen zu sinken. Unten: Simulation eines kurzen Lockdowns durch vorübergehende Kontaktreduktion. Nach Beendigung der Maßnahme kommt es zu einer zweiten Infektionswelle.

Wir wollen das Grundprinzip nicht-pharmazeutischer Interventionsmaßnahmen am Beispiel des einfachen SIR-Modells illustrieren, das wir bereits im vorhergehenden Kapitel kennengelernt haben (siehe Kapitel COVID-19 Modellierung, Seite 37). In diesem Modell wird die Gesamtbevölkerung in drei Gruppen eingeteilt: S (*susceptible*) für die anfänglich Gesunden und Infizierbaren, I (*infectious*) für die Infizierten und Infektiösen und R (*removed*) für die Genesenen und Verstorbenen. In der Simulation wird für eine bestimmte Zeitspanne die Kontaktrate β reduziert, wobei in diesem einfachen Modell jedoch offen bleibt, durch welche konkreten Maßnahmen dies erreicht wird.

Abbildung 12 zeigt die Auswirkungen von Maßnahmen zur Kontaktreduktion. Es zeigt sich, dass die Infektionen nach der Aufhebung der Maßnahmen wieder anwachsen („zweite Welle“), solange die Herdenimmunitätsschwelle noch nicht erreicht wurde (d.h. die Zahl der infizierbaren Personen ist noch zu groß, gestrichelte Linie). Solche „An-Aus-Interventionen“ lassen sich auch beliebig oft hintereinanderschalten, siehe Abb. 13, wodurch aufflammende Infektionswellen immer wieder unterbrochen werden.

Theorie der optimalen Steuerung: Die Epidemie mit Mathematik in den Griff bekommen

Das obige Beispiel zeigt, dass im Fall von einfachen An-Aus Strategien die Epidemie immer wieder aufflammt und weitere Interventionen notwendig werden. Wiederholte Shutdowns führen jedoch höchstwahrscheinlich zu geringer Akzeptanz in Bevölkerung und Wirtschaft. Wie aber könnte eine Interventionsstrategie aussehen, die diese Probleme vermeidet?

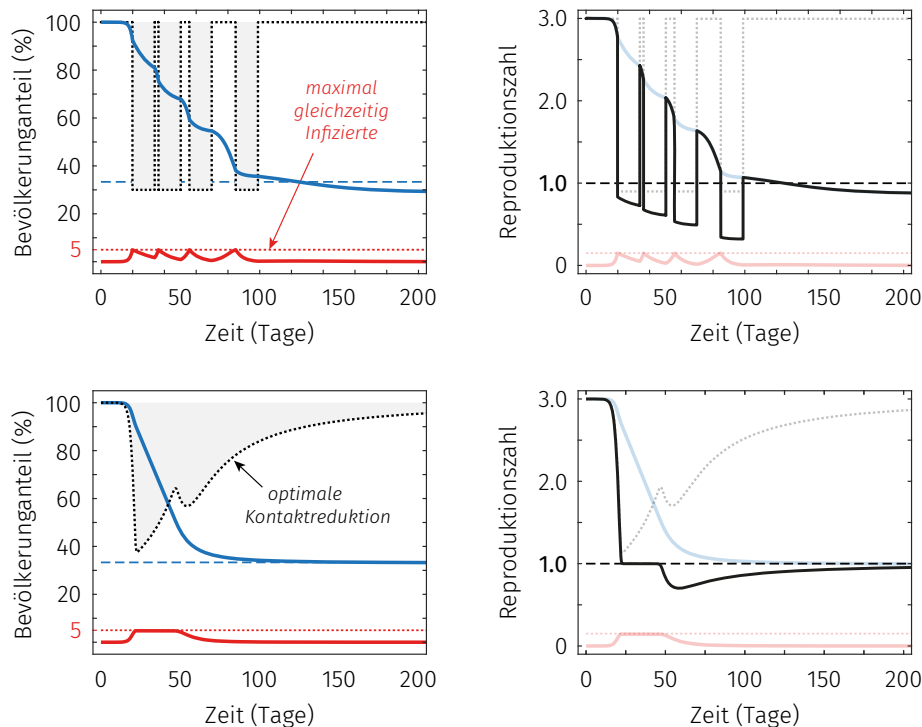


Abbildung 13: Oben: An-Aus-Kontrolle einer Epidemie mit der Nebenbedingung, dass der Anteil der Infizierten an der Gesamtbevölkerung niemals mehr als 5% betragen soll. Unten: Die optimal gesteuerte Kontaktreduktion stellt sicher, dass die Infektionszahlen niemals die kritische Obergrenze überschreiten, während die Maßnahmen graduell gelockert werden können.

Die *Theorie der optimalen Steuerung* bietet einen systematischen Zugang zur Berechnung des idealen zeitlichen Verlaufs der mittleren Kontaktreduktion, wobei sowohl die sozio-ökonomische Kosten als auch weitere Nebenbedingungen berücksichtigt werden können. Solche Nebenbedingungen sind z.B. die begrenzte Zahl der verfügbaren intensivmedizinischen Behandlungsplätze, die in keinem Fall überschritten werden dürfen. Im Mittelpunkt der Methode steht dabei, neben dem Modell für die Infektionsausbreitung, ein sogenanntes *Zielfunktional*, das sowohl die Ziele der Intervention als auch

deren (abstrakte) Kosten widerspiegelt. Mit Methoden aus der *Variationsrechnung* lassen sich somit Bedingungen (in Form von mathematischen Gleichungen) ableiten, aus denen dann der optimale zeitliche Verlauf der Maßnahmen zur Kontaktreduktion berechnet werden kann.

Abbildung 13 zeigt den Verlauf einer *optimal gesteuerten* Epidemie im SIR-Modell, bei der die nicht-pharmazeutischen Maßnahmen so koordiniert sind, dass eine bestimmte Obergrenze von gleichzeitig Infizierten (höchstens 5 % der Bevölkerung) niemals überschritten wird. Dabei können die Maßnahmen mit der Zeit graduell gelockert werden, weil die stetig zunehmende Immunität in der Bevölkerung kontinuierlich mehr Kontakte erlaubt ohne gleich wieder in ein exponentielles Wachstum zurückzufallen. Die Intervention endet mit dem Erreichen der Herdenimmunitätsschwelle, sodass nachfolgende Infektionswellen ausgeschlossen sind. Die sozio-ökonomischen Gesamtkosten der optimal gesteuerten Intervention sind deutlich geringer als im Fall wiederholter Lockdowns (An-Aus-Strategie).

In ähnlicher Weise können solche mathematischen Techniken auf weitaus komplexere epidemiologische Modelle übertragen werden, die als Grundlage für die politische Entscheidungsfindung dienen können. Weiterhin können Impfkampagnen und deren optimale Koordination mit Hilfe von mathematischen Methoden geplant werden (siehe nachfolgendes Kapitel über Impfstrategien, Seite 47). Mathematische Modellierung von Epidemien ist somit unerlässlich um Prognosen über die zukünftige Infektionsdynamik zu erhalten und frühzeitig geeignete Gegenmaßnahmen einleiten zu können.