

Die SARS-Epidemie

In diesem zweiten Beitrag werden wir uns auf die Epidemie des Schweren Akuten Respiratorischen Syndroms (SARS) konzentrieren, die durch das Coronavirus SARS-CoV hervorgerufen wurde. Diese Epidemie begann im November 2002. Wir werden die Vorgeschichte dieser Krankheit Revue passieren lassen, zwei epidemiologische Modelle betrachten und einige der Maßnahmen, die in dieser Zeit ergriffen wurden, diskutieren.

1. Zusammenfassung

Im ersten Fall wurde ein Modell von SARS mit fünf verschiedenen Klassen von Personen betrachtet. Das Modell wurde an die zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Daten angepasst, um den Einfluss der Isolation von Patientinnen und Patienten und der Diagnoserate zu untersuchen. Die Auswirkung von Quarantäne wurde nicht untersucht. Die beobachteten Unterschiede in der Dynamik der verschiedenen Regionen werden auf eine gute Diagnoserate und eine effiziente Isolation der Erkrankten zurückgeführt. Dieses Modell reagiert am empfindlichsten auf zwei Parameter: die Wirksamkeit in der Isolation und die Diagnoserate. Das Fehlen einer großen Datenmenge und die hohe Sensitivität dieser Parameter machen es für dieses Modell schwierig, die langfristigen Auswirkungen von SARS vorherzusagen.

Das zweite Modell von SARS wurde einige Jahre nach der Epidemie entwickelt. Es untersucht die Auswirkungen von Quarantäne- und Isolationsstrategien. Die hier durchgeführten numerischen Simulationen zeigen, dass Isolationsstrategien in einem frühen Stadium der Epidemie sehr kritisch sind. Unzulängliche Strategien liefern ähnliche Ergebnisse wie die optimalen (restriktiveren und irgendwie weniger praktikablen) Strategien.

Modelle sind Vereinfachungen und Teilbeschreibungen der Wirklichkeit. Sie enthalten Annahmen, die eine gewisse Idealisierung und Annäherung an Phänomene implizieren. Die Sprache der Mathematik erlaubt es uns, das Verhalten einer Epidemie präzise und prägnant zu formulieren. Die Belastbarkeit eines Modells ist ein Maß dafür, wie gut die Annahmen des Modells mit der Realität übereinstimmen. Wir bewerten die Belastbarkeit der Vorhersagen, indem wir verschiedene Modelle untersuchen.

2. Hintergrundinformation zu SARS

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren rund 8.096 Personen mit SARS infiziert, und in 55 Ländern wurden 774 Todesfälle aufgrund von SARS registriert [5]. Die Symptome von SARS sind denen sehr ähnlich, die durch viele gängige Atemwegserreger (Influenzaviren, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii, etc.) verursacht werden. Um eine genaue Diagnose zu erhalten, wurden die folgenden Symptome als klinischer Nachweis von SARS festgelegt: dokumentiertes Fieber von 38 °C oder höher, ein oder mehrere Symptome einer Erkrankung der unteren Atemwege (Husten, Atemnot, Kurzatmigkeit), radiologische Hinweise auf Lungeninfiltrate, die mit einer Lungenentzündung übereinstimmen, und die Tatsache, dass keine andere alternative Diagnose die Krankheit vollständig erklären kann. Die Diagnose von SARS im Labor wurde im Wesentlichen durch umgekehrte Transkriptionspolymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) aus mindestens zwei verschiedenen Proben erzielt. Dieselbe Methode wird zur Zeit für die Untersuchung des Virus SARS-CoV-2 verwendet. Es wurden auch serologische Tests für SARS entwickelt und durchgeführt.

Man geht davon aus, dass das SARS-CoV-Virus ein Tiervirus ist, das auf den Menschen übergegangen ist, als mehr Kontakt zwischen Tieren und Menschen stattfand, wodurch die Exposition gegenüber dem Virus zunahm und das Virus sich anpassen konnte [1]. Das natürliche Reservoir von SARS-CoV ist noch nicht identifiziert, aber es hat sich gezeigt, dass eine Reihe von Wildtierarten mit einem verwandten Coronavirus infiziert sind.

Der erste Fall von SARS trat im November 2002 in der chinesischen Provinz Guangdong auf.

Ende Februar 2004 breitete sich SARS weltweit aus, als ein Arzt aus Guangdong mehrere Personen in einem Hotel in Kowloon, Hongkong, infizierte. Später verbreitete sich die Krankheit durch Flugreisen. Es ist auch bekannt, dass kurze Besuche in Seuchengebieten zu Infektionen führten. Der Ausbruch von SARS wurde Ende 2003 unter Kontrolle gebracht, die letzte gemeldete menschliche Infektionskette wurde im Juli 2003 unterbrochen. Später traten jedoch getrennte Ausbrüche von SARS in Singapur, Taiwan und China auf. Drei dieser Ausbrüche wurden auf Verstöße gegen die biologische Sicherheit im Labor zurückgeführt [5]. Aufgrund der hohen Zahl infizierter medizinischer Fachkräfte stellte SARS eine ernsthafte Bedrohung für das Gesundheitswesen dar. Diese Seuche hatte auch schwerwiegende negative wirtschaftliche Auswirkungen in einigen Regionen Ostasiens; sie war sogar schlimmer als die durch die Vogelgrippe verursachten früheren Störungen [4].

3. Ein SEIJR-Kompartimentmodell für SARS

Im Jahr 2003 erschienen viele Arbeiten über SARS, darunter viele in chinesischen Zeitschriften, die internationalen Forschenden kaum zugänglich waren. Der größte Teil der Erforschung des Virus fand in China statt, das von der SARS-Epidemie am schlimmsten betroffen war.

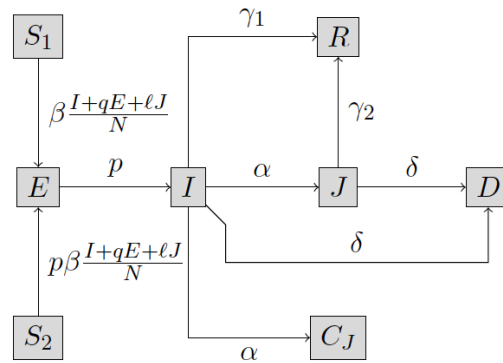
Im letzten Beitrag betrachteten wir ein Modell mit anfälligen, infizierten und genesenen Personen. Wir untersuchen nun ein komplizierteres Modell mit anfälligen, exponierten, infizierten, diagnostizierten und genesenen Klassen von Personen, das in der Literatur als „SEIJR“ bekannt ist. Dieses spezielle Modell wurde von Chowell et al. auf der Basis von Daten aus Toronto, Hongkong und Singapur erstellt [2]. Es wurde beobachtet, dass sich die Dynamik der Epidemie in Hongkong und Singapur von der Dynamik in Toronto, Ontario, zu unterscheiden schien. Der Unterschied könnte auf unterschiedliche Kontaktraten, altersabhängige Anfälligkeit oder unbekannte „genetische“ (oder andere) Faktoren zurückzuführen sein. Um mit dieser Situation umzugehen, definieren die Autoren zwei verschiedene Anfälligkeitsklassen: S_1 bezeichnet die anfälligsten und S_2 die weniger anfälligen Personen, was die Realität besser wiedergibt, da menschliche Populationen heterogen sind. Menschen sind anfälliger aufgrund von Vorerkrankungen oder weil sie in einer epidemischen Zone leben. Das vorgeschlagene Kompartimentmodell lässt sich durch ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen beschreiben:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}S_1(t) &= -\beta S_1(t) \frac{I(t) + qE(t) + \ell J(t)}{N} \\ \frac{d}{dt}S_2(t) &= -\beta p S_2(t) \frac{I(t) + qE(t) + \ell J(t)}{N} \\ \frac{d}{dt}E(t) &= -\beta(S_1(t) + pS_2(t)) \frac{I(t) + qE(t) + \ell J(t)}{N} - kE(t) \\ \frac{d}{dt}I(t) &= kE(t) - (\alpha + \gamma_1 + \delta)I(t) \\ \frac{d}{dt}J(t) &= \alpha I(t) - (\gamma_2 + \delta)J(t) \\ \frac{d}{dt}R(t) &= \gamma_1 I(t) + \gamma_2 J(t) \end{aligned}$$

Die Gesamtheit der Population ist $N = S_1 + S_2 + I + J + R$. Zu Beginn gilt $S_1 = \rho N$ und $S_2 = (1 - \rho)N$, wobei ρ den Anteil der Population mit höherem Infektionsrisiko bezeichnet. Parameter p ist das Maß für verringerte Infektionsanfälligkeit in Klasse S_2 . β ist die Übertragungsrate pro Tag. Klasse E bezeichnet „exponierte“ Personen, die symptomfrei, aber möglicherweise infiziert sind.

Die Möglichkeit einer Übertragung aus Klasse E ist durch Parameter q wiedergegeben. Klasse I repräsentiert die Symptome aufweisenden, infizierten und nicht diagnostizierten Personen. Die I -Personen entwickeln sich mit der Rate α zu Klasse J der diagnostizierten Personen. Die Individuen genesen mit der Rate γ_1 in Klasse I und γ_2 in Klasse J . Die Klasse der genesenen Personen R verfolgt die Anzahl der diagnostizierten und genesenen Personen. Parameter δ gibt die SARS-induzierte Sterblichkeit an. Das Modell geht auch davon aus, dass die Personen sorgfältig behandelt und diagnostiziert werden, weshalb sie nicht so infektiös sind wie diejenigen, die nicht diagnostiziert werden. Schließlich ist Parameter ℓ ein Maß für die reduzierte Auswirkung der diagnostizierten Personen. Ein niedriger ℓ -Wert zeigt an, dass wirkungsvolle Maßnahmen ergriffen wurden, um diagnostizierte Fälle zu isolieren.

Das folgende Flussdiagramm fasst die Entwicklung der Klassen in diesem Modell zusammen. Beachten Sie, dass sich nicht alle exponierten Personen zur Klasse I der Infizierten entwickeln müssen. Nur ein Teil von ihnen wird infiziert sein.



Anzahl C_J dient lediglich dem Vergleich mit epidemiologischen Statistiken und verfolgt die Gesamtzahl der diagnostizierten Fälle. Die Werte von p und q sind willkürlich festgelegt, da sie nicht im Voraus bekannt sind, wohingegen die Parameter α und ℓ den vorhandenen Daten aus Hongkong, Toronto und Singapur angepasst werden. Die anderen Parameter wurden anhand der Literatur grob geschätzt. In diesem Modell wird die Wirksamkeit der Isolierung diagnostizierter Personen anhand dieser Parameter untersucht.

Die Autoren fanden Schätzungen der grundlegenden Reproduktionszahl R_0 , die zwischen 1,1 und 1,2 liegen. Sie kommen auch zu dem Schluss, dass die Änderungen, die nach der Identifizierung des ersten Falles eingeführt wurden, zu einem dramatischen Rückgang der Fallzahlen und der Sterblichkeit in Toronto führten. Gemäß ihrem Modell sollten die lokalen Ausbrüche ähnlichen Mustern folgen (auch in Anwesenheit von Superverbreitern). Ihr Modell reagiert recht empfindlich auf die Parameter ℓ (Wirksamkeit der Isolation) und α (Diagnoserate).

4. Ein SEQJR-Modell von SARS

Das zuvor betrachtete Modell wurde direkt während der Epidemie auf Grundlage der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten entwickelt, und das Modell wurde diesen Daten angepasst. Einige Jahre später erschienen mehrere Arbeiten zu SARS, darunter die in [6] aufgeführte, die ein SEQJR-Modell in Betracht zog. Die Population wird in sechs Klassen eingeteilt: anfällige Personen, symptomfreie Personen, Personen in Quarantäne, Personen mit Symptomen, isolierte sowie genesene Personen. Dieses Modell wurde erstmals in [3] vorgestellt. Ein System von Differentialgleichungen beschreibt dieses Epidemiemodell:

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}S(t) &= \Lambda - S(t) \frac{\beta I(t) + \varepsilon_E \beta E(t) + \varepsilon_Q \beta Q(t) + \varepsilon_J \beta J(t)}{N} - \mu S(t) \\
 \frac{d}{dt}E(t) &= p + S(t) \frac{\beta I(t) + \varepsilon_E \beta E(t) + \varepsilon_Q \beta Q(t) + \varepsilon_J \beta J(t)}{N} - (u_1(t) + k_1 + \mu)E(t) \\
 \frac{d}{dt}Q(t) &= u_1(t)E(t) - (k_2 + \mu)Q(t) \\
 \frac{d}{dt}I(t) &= k_1 E(t) - (u_2(t) + d_1 + \sigma_1 + \mu)I(t) \\
 \frac{d}{dt}J(t) &= u_2(t)I(t) + k_2 Q(t) - (d_2 + \sigma_2 + \mu)J(t) \\
 \frac{d}{dt}R(t) &= \sigma_1 I(t) + \sigma_2 J(t) - \mu R(t)
 \end{aligned} \tag{1}$$

In diesem Modell ist die Gesamtheit der Population $N = S+E+I+Q+J+R$. Es geht von einer natürlichen Sterberate von $\mu > 0$ in jeder Gruppe von Unterpopulationen und einer konstanten Zugangsrate Λ aus. Dazu gehört der Zustrom von symptomfreien Personen in die Region mit einer Rate p pro Zeiteinheit: Geburten, Ein- und Auswanderung. Die Übertragungskoeffizienten für die vier Klassen von infizierten Personen sind $\beta, \varepsilon_E \beta, \varepsilon_Q \beta, \varepsilon_J \beta$. Eine symptomfreie Person fließt mit Rate k_1 in die Klasse mit Symptomen ein und eine unter Quarantäne stehende Person in die isolierte Klasse mit Rate k_2 . Die Parameter d_1 und d_2 bezeichnen krankheitsbedingte Todesfälle pro Symptome aufweisender bzw. isolierter Person. Entsprechend bezeichnen die Parameter σ_1 und σ_2 die Genesungsraten pro Person für Symptome aufweisende bzw. isolierte Personen. Die Kontrollvariable $u_1(t)$ gibt an, wie viele Personen, die Kontakt mit einer infizierten Person hatten, unter Quarantäne gestellt wurden, während $u_2(t)$ angibt, wie viele Personen mit Symptomen im Rahmen eines entsprechenden Programms isoliert wurden.

Das mathematische Problem für dieses Modell besteht in der Minimierung einer bestimmten Verlustfunktion

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} \left[B_1 E(t) + B_2 Q(t) + B_3 I(t) + B_4 J(t) + \frac{C_1}{2} u_1^2(t) + \frac{C_2}{2} u_2^2(t) \right] dt \quad (2)$$

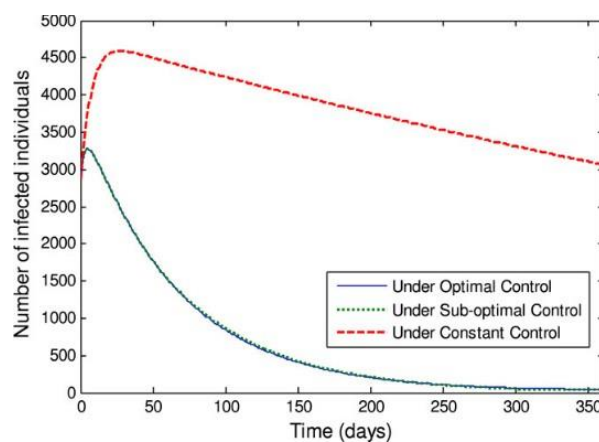
abhängig von System (1) und bestimmten Randbedingungen. Die Koeffizienten $B_1; B_2; B_3; B_4; C_1$ und C_2 , sind ausgleichende Verlustfaktoren und t_f ist der zeitliche Endpunkt. Der Hauptgedanke ist, eine optimales Paar von Kontrollfunktionen u_1^*, u_2^* zu finden, so dass

$$J(u_1^*, u_2^*) = \min_{\Omega} J(u_1, u_2), \quad (3)$$

wobei Ω einen bestimmten Funktionenraum bezeichnet. Das so genannte Pontryagin'sche Maximum-Prinzip liefert notwendige Voraussetzungen zur Ermittlung von Lösungen für Optimalsteuerungsprobleme. Mit diesem Ergebnis verwandelt sich das Problem in die Minimierung eines Hamilton'schen Systems H , in Bezug auf u_1 und u_2 . Durch numerische Simulation auf der Grundlage eines genetischen Algorithmus erhalten die Autoren eine suboptimale Lösung, d.h. eine Lösung, bei der die Funktionen u_1^*, u_2^* nicht das globale Minimum für bestmögliche Quarantäne und Isolation des Steuerungsproblems (3) sind. Sie berechnen ebenfalls eine optimale Lösung.

Der Vergleich zwischen der suboptimalen und der optimalen Lösung ist sehr interessant, da beide eine sehr ähnliche Leistung zur Verringerung der Zahl der Infizierten erbringen. Im Allgemeinen ist es bei der Umsetzung in die Praxis einfacher, suboptimale Lösungen zu verwenden, da sie weniger restriktiv sind und ähnliche Ergebnisse erzielen.

Die folgende Abbildung wurde aus [6] entnommen (Abbildung 4). Hier sehen wir, dass die Kurven, die den optimalen und den suboptimalen Lösungen entsprechen, praktisch nicht zu unterscheiden sind. Beide Strategien führen zu der gleichen Verringerung der Zahl der infizierten Personen.



Quellen

- [1] R. Antia et al., "The role of evolution in the emergence of infectious diseases", Nature 426, 658–661 (2003; doi:10.1038/nature02104)
- [2] G. Chowell et al., "SARS outbreaks in Ontario, Hong Kong and Singapore: the role of diagnosis and isolation as a control mechanism", J. Theor. Biol. 224, 1–8 (2003; Zbl 07197106)
- [3] A. B. Gumell et al., "Modelling strategies for controlling SARS outbreaks", Proc. Royal Soc. B 271, 2223–2232 (2008; doi:10.1098/rspb.2004.2800)
- [4] M. R. Keogh-Brown and R. D. Smith. "The economic impact of SARS: How does the reality match the predictions?", Health Policy 88, No. 1, 110–120 (2008; doi:10.1016/j.healthpol.2008.03.003)
- [5] World Health Organization's website <https://www.who.int/csr/sars/en/>
- [6] X. Yan and Y. Zou, "Optimal and sub-optimal quarantine and isolation control in SARS epidemics", Math. Comput. Modelling 47, No. 1–2, 235–245 (2008; Zbl 1134.92033)]