



**UNIVERSITÄT PADERBORN**  
*Die Universität der Informationsgesellschaft*

---

## BACHELORARBEIT

---

„Zur Ausbreitung und Verhinderung von Epidemien –  
Eine Netzwerkanalyse“

Universität Paderborn  
Fakultät für Wirtschaftswissenschaften  
Department 4 - Economics  
Lehrstuhl für Institutionenökonomik und Wirtschaftspolitik  
Sommersemester 2014

A.184.2093 Bachelorarbeit Wirtschaftswissenschaften

Vorgelegt bei:  
Prof. Dr. Burkhard Hehenkamp

Abgabedatum: 12.08.2014

Vorgelegt von:

Liesa D. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Studiengang: Wirtschaftswissenschaften

Matrikelnummer: [REDACTED]

[REDACTED]

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Symbolverzeichnis .....	IV
Einleitung .....	1
1. Netzwerke.....	2
1.1 Netzwerkdarstellungen .....	3
1.2 Zentralitäten .....	4
2. SEIR Modell.....	8
2.1 Definition der Bestandteile .....	9
2.2 Illustration des SEIR Modells.....	10
2.3 Anwendung des Modells .....	11
2.4 Zusammenfassung .....	16
3. Bestimmung der Quelle einer Epidemie .....	17
3.1 SI Modell .....	18
3.2 SIR Modell.....	23
4. Wirtschaftliche Folgen .....	26
5. Ausblick .....	27
6. Fazit.....	28
Literaturverzeichnis.....	29
Eidesstattliche Erklärung.....	31
Anhang .....	32

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1	Werte des SEIR Modells zur Ausbreitung des H1N1 Virus in Deutschland	12
Tabelle 2	Werte des SEIR Modells bei vollständiger Impfung der Bevölkerung in Deutschland	13
Tabelle 3	Vergleich der Wirksamkeit von unterschiedlichen Impfquoten	15
Tabelle 4	Vergleich des Maximalwerts von infizierten Personen bei variabler Anzahl von infizierten Einwanderern	16
Tabelle 5	Vergleich der verschiedenen angewendeten SEIR Szenarien	17

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1	Netzwerk I	3
Abbildung 2	Netzwerk II	3
Abbildung 3	Netzwerk III	3
Abbildung 4	Netzwerk IV	3
Abbildung 5	Zentralitäten I	5
Abbildung 6	Zentralitäten II	5
Abbildung 7	Ausbreitung der Epidemie im Sinne des SEIR Modells in einer Population	10
Abbildung 8	Graph SEIR Modell - Virusverbreitung in Deutschland ohne Impfung	12
Abbildung 9	Graph SEIR Modell - Virusverbreitung in Deutschland mit Impfung der Teilbevölkerung	14
Abbildung 10	Graph SEIR Modell - Virusverbreitung in Deutschland mit Einwanderern und Impfung der Teilbevölkerung	15
Abbildung 11	Baumnetzwerk	19
Abbildung 12	Sternnetzwerk	20
Abbildung 13	Beispielnetzwerk mit BFS Baum	21

## Abkürzungsverzeichnis

---

RKI	Robert-Koch-Institut
CC	Closeness Centrality
BC	Betweenness Centrality
DC	Degree Centrality
BFS	Breadth-First-Search – Breitensuche

## Symbolverzeichnis

Zentralitäten	
$N$	Menge alle Knoten im Netzwerk
$i, j$	Knoten; Akteure im Netzwerk
$d(i, j)$	Entfernung von Akteur $i$ zu Akteur $j$
$g_{jk}(i)$	Anzahl der kürzesten Verbindungen zwischen zwei Akteuren über den Akteur $i$
$x_{i,j}$	Kanten zwischen $i$ und $j$
$CC(i)$	Closeness Centrality von $i$
$BC(i)$	Betweenness Centrality von $i$
$DC(i)$	Degree Centrality von $i$
SEIR Modell	
$N(t)$	Menge aller Individuen zum Zeitpunkt $t$
$S(t)$	Menge aller Individuen, die zum Zeitpunkt $t$ anfällig sind
$E(t)$	Menge aller Individuen, die sich zum Zeitpunkt $t$ in der Inkubationszeit befinden
$I(t)$	Menge aller Individuen, die zum Zeitpunkt $t$ ansteckend sind
$R(t)$	Menge aller Individuen, die zum Zeitpunkt $t$ immun/tot sind
$t$	Zeit in Tagen
$\beta$	Infektionsrate
$\gamma$	Rate derjenigen, die von der Inkubationsphase in die Infektiöse Phase wechseln
$\alpha$	Immunitäts-/Sterberate
Bestimmung der Quelle	
$S_N$	Knoten mit der Eigenschaft Gesund, aber nicht in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Knoten mit der Eigenschaft Infiziert
$S$	Knoten mit der Eigenschaft Gesund
$I$	Knoten mit der Eigenschaft Infiziert
$p$	Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Knoten im nächsten Zeitschritt infiziert
$q$	Wahrscheinlichkeit, dass ein Knoten als infiziert zu erkennen ist - „explicit“
$v, u$	Knoten im Netzwerk
$V$	Netzwerk
$\tau$	Zeitpunkt
$X^t, X(t)$	Menge aller Eigenschaften der Knoten im Zeitraum $t$
$V_e$	Menge aller Knoten mit der Eigenschaft „explicit“
$v^*$	Quellknoten im Netzwerk

---

$v^\#$	Vermuteter Quellknoten
$G$	Netzwerk aller Knoten
$G_t$	Netzwerk aller infizierten Knoten
$\tau$	Zeitpunkt
$P(w y)$	Wahrscheinlichkeit für $y$ unter der Bedingung von $w$
$R()$	Rumor Centrality
$\sigma$	Permutation
$\sigma_{v^*}$	Permutation, die $v^*$ enthält
$\Omega$	Menge aller Permutationen
$d$	Grad der Knoten
$T_{\text{bfs}}(v)$	Netzwerk, das sich von $v^*$ nach BFS Muster ausgebreitet hat
$k$	Wahrscheinlichkeit, dass ein Knoten seinen Nachbarknoten infiziert
$b$	Wahrscheinlichkeit, dass ein Knoten vom Status (I) zu (R) wechselt
$i$	Anzahl der infizierten Nachbarknoten
$Y$	Beobachtetes Netzwerk zum Zeitpunkt $t$
$F(w)$	Pfad des Netzwerks $w$
$O(t)$	Permutation zum Zeitpunkt $t$
$x$	Anzahl der Quellen im Netzwerk

## Einleitung

Der Definition nach ist eine „Epidemie [...] das Auftreten von mehr Krankheitsfällen, spezifischen gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen oder anderen gesundheitsbezogenen Ereignissen in einer Bevölkerung oder einer bestimmten Bevölkerungsgruppe, als üblicherweise zu erwarten wären.“ (Suerbaum et al., 2012: 151). Seit Jahrhunderten breiten sich Epidemien immer wieder unter den Menschen aus. Die Pest und die spanische Grippe in Europa oder SARS (Schweres Akute Respiratorisches Syndrom) sind prominente, tödliche Beispiele hierfür. In jüngster Zeit hat die Menschen in der „westlichen“ Welt ein Virus ganz besonders aufgeschreckt.

Das H1N1 Virus hatte sich im Februar 2009 von La Gloria in Mexiko über die ganze Welt verteilt und mehr als 18.449 bestätigte (Schnitzler, 2012: 447) und 203.000 unbestätigte Todesopfer gefordert (Süddeutsche.de, 2013). Die hohe Differenz von den bestätigten zu den unbestätigten Fällen ist mit dem Aufwand und der Kosten des Tests für H1N1 zu erklären, die in den ärmeren, betroffenen Ländern nicht im großen Umfang aufgebracht werden konnten. Bei dem H1N1 Virus handelt es sich um einen Grippevirus, welches sich über verschiedene Wirte verbreiten kann. Dazu gehören, neben dem Menschen, auch Tiere wie Wasservögel, Hunde, Pferde und Schweine. Allerdings zeigte sich im Verlauf der Epidemie, dass vor allem Menschen unter 60 Jahren infiziert wurden. Als Grund wird ein Ausbruch des H1N1 Virus vor 1950 genannt, wodurch frühere Generationen Antikörper erworben haben (Schnitzler, 2012: 448).

Die Übertragung des Virus erfolgt über eine sogenannte Tröpfcheninfektion. Diese Tröpfchen sind größer als 5  $\mu\text{m}$  und entstehen beim Niesen oder Husten. Gelangen sie auf die Schleimhäute der Atemwege der Kontaktperson, wird diese infiziert. Weniger wahrscheinlich ist die aerogene („über die Luft“) Übertragung durch Tröpfchen die kleiner als 5  $\mu\text{m}$  sind. Diese entstehen beim normalen Atmen oder Sprechen. Weiterhin kann auch eine Übertragung des Virus über die Hände erfolgen, wenn diese mit kontaminierten Oberflächen in Kontakt kommen und dann die Schleimhäute (Mund oder Nase) berühren, als Beispiel ist das Händeschütteln zu nennen (RKI, 2013).

Als Symptome des Virus sind unter anderem Fieber, trockener Reizhusten, Halsschmerzen und Muskel- / Kopfschmerzen festgestellt worden. Die Krankheitsdauer beträgt in der Regel 5-7 Tage (RKI, 2013). Die Sterberate wurde für Deutschland im Nachhinein mit 0,31 Toten von 100.000 Personen berechnet (RKI, 2010a: 194).

Krankheiten wie das H1N1 Virus, die als Epidemie die Bevölkerung eines Landes befallen, verursachen mitunter enorme Kosten. Zum einen durch die Behandlung der Erkrankten, aufgrund von Kosten für Medikamente, Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalt, zum anderen durch



indirekte Kosten infolge des Arbeitsausfalls der Erkrankten oder die Betreuung von erkrankten Angehörigen.

Um eine Verbreitung einzuschränken und damit auch den volkswirtschaftlichen Schaden zu vermindern, ist es notwendig herauszufinden, wie sich das Virus genau unter den Menschen verbreitet. Da sich das H1N1 Virus per Tröpfcheninfektion, also durch den Kontakt der Menschen untereinander überträgt, ist es sinnvoll die Verbindungen der Menschen miteinander in einem Netzwerk darzustellen.

Netzwerke gibt es in vielen Bereichen des Lebens. Verwandtschaftsverhältnisse bilden ein Netzwerk, im beruflichen Bereich hat sich das Verb „netzwerken“ etabliert und im Internet bieten Facebook und andere Anbieter wie google+ oder weibo Netzwerkplattformen für Freunde und Bekannte auf der gesamten Welt. Aber auch Verkehrsverbindungen durch Flugzeuge und Bahnen bilden Netzwerke durch die Menschen auf der ganzen Welt verbunden sind. Aufgrund dieser Verkehrsverbindungen können sich Krankheitsviren schnell und effizient in den verschiedenen Netzwerken ausbreiten und dann, als Epidemie, Länder- und Kontinentalgrenzen in kurzer Zeit überwinden.

In dieser Bachelorarbeit sollen verschiedene Methoden aufgezeigt werden, wie die Verbreitung eines Virus vorhergesagt und dessen Quelle ausfindig gemacht werden kann, um die durch eine Epidemie entstehenden Kosten zu minimieren. Als praktisches Beispiel wird hierzu das H1N1 Virus herangezogen, da seine Ausbreitung sehr gut dokumentiert ist. Denn um eine Epidemie als solche zu erkennen und zu analysieren, ist es erforderlich, grundsätzliche Daten über die Krankheit in Erfahrung zu bringen. Die reine Fallzahl ist bei einer Epidemie nicht aussagekräftig ohne den Bezug zur normalen Krankheitsverbreitung und weitere Informationen über die Krankheit.

Zunächst wird das SEIR Modell (**S**usceptible - **E**xposed - **I**nfected - **R**esistant) erläutert, das die Verbreitung des Virus theoretisch darstellt. Anschließend erfolgt die Anwendung dieses Modell auf das H1N1 Virus. Danach werden verschiedene Methoden zur Ortung einer Quelle im Netzwerk anhand des SI (**S**usceptible - **I**nfected) und des SIR Modells (**S**usceptible - **I**nfected - **R**esistant) vorgestellt. Abschließend werden die Verfahren auf ihre Anwendbarkeit hin bewertet und ihre Grenzen aufgezeigt.

## 1. Netzwerke

Durch Netzwerke werden die Verbindungen zwischen verschiedenen Objekten oder Personen dargestellt. Diese Verbindungen entstehen entweder sichtbar, wie bei einem Stromnetz durch

Leitungen oder unsichtbar wie bei Freundschaften. In dieser Bachelorarbeit werden soziale Netzwerke betrachtet, die z.B. durch Freundschaften, Arbeitsumgebungen oder Freizeitaktivitäten gebildet werden können (Newman, 2010: 37). Es gibt diverse Ausprägungen von Netzwerken, die sich in ihrem Aufbau unterscheiden. Die Unterscheidungskriterien enthalten unter anderem bestimmte Kennzahlen, die verschiedene Arten von Zentralität in den Netzwerken beschreiben. Zu diesen Kennzahlen gehören die „Entfernung“ der Akteure untereinander (Closeness Centrality), die Anzahl der Verbindungen (Degree Centrality) und die Beteiligung Einzelner an allen Verbindungen zwischen den Akteuren (Betweenness Centrality). In dieser Bachelorarbeit werden die weit verbreiteten Bezeichnungen für die Netzwerkbestandteile Knoten für Akteur und Kante für Verbindung verwendet (Newman, 2010: 1).

### 1.1 Netzwerkdarstellungen

Netzwerke können sehr verschiedenen Ausprägungen haben. Um einen Überblick zu verschaffen, werden im Folgenden einige exemplarisch dargestellt und ihr Aussehen auf die Auswirkung der Verbreitung von Viren und Impfungen untersucht. Hierbei wird explizit nur auf das äußerliche Erscheinungsbild der Netzwerke geachtet und nicht auf die später eingeführten Zentralitäten eingegangen, da diese Abbildungen nur zur Illustration der einzelnen Fälle gedacht sind und kein Modell darstellen.

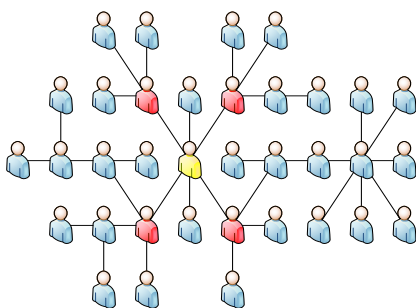


Abb. 1 Netzwerk I (Quelle: eig. Darstellung)  
Farbcode: gelb = infiziert; rot, blau = gesund

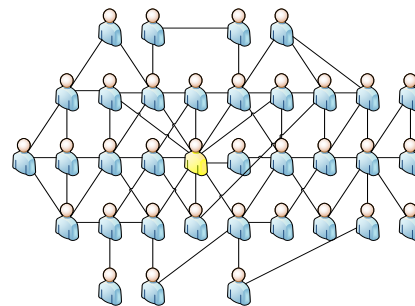


Abb. 2 Netzwerk II (Quelle: eig. Darstellung)  
Farbcode: gelb = infiziert; blau = gesund

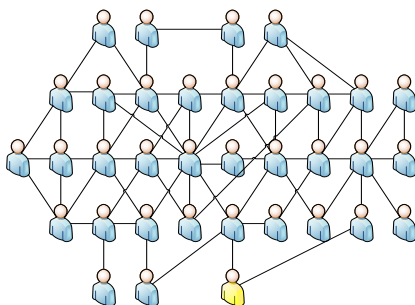


Abb. 3 Netzwerk III (Quelle: eig. Darstellung)  
Farbcode: gelb = infiziert; blau = gesund

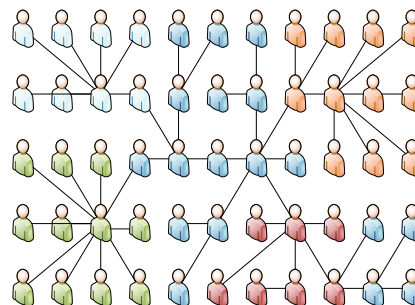


Abb. 4 Netzwerk IV (Quelle: eig. Darstellung)  
Farbcode: Farben markieren kleinere, interne Netzwerke

Im Netzwerk von Abbildung 1 ist die Anzahl der Kanten untereinander niedrig, so hat jeder im Schnitt nur 2 – 3 Nachbarn. Bei diesem Netzwerk wäre, nach äußerlicher Betrachtung, durch die Impfung von den rot markierten Personen eine Ausbreitung verhindert. Das Netzwerk in Abbildung 2 hat wesentlich mehr Kanten. Hier wird deutlich, dass die Impfung Einzelner keine große Auswirkung auf die Ausbreitung des Virus hätte, da die Personen untereinander stark verknüpft sind.

Ein weiterer Aspekt bei der Verbreitung von Krankheiten in einem Netzwerk ist die Quelle der Krankheit innerhalb des Netzwerkes. So ist es von großer Relevanz, ob die infizierte Person in der „Mitte“ des Netzwerkes angesiedelt ist, wie in Abbildung 1 und 2 oder eher am Rand wie in Abbildung 3. Ist die Quelle am Rand gelegen, so benötigt die Krankheit länger sich im gesamten Netzwerk auszubreiten.

Für diese Bachelorarbeit wird ein Netzwerk in der Gestalt von Abbildung 2 vorausgesetzt. Die Knoten in Netzwerke von in Abbildung 1 oder Abbildung 4 sind untereinander zu wenig vernetzt um die gewünscht Dichte der Kontakte abzubilden. In Abbildung 2 gibt es viele Individuen, die eng untereinander verknüpft sind. Dabei muss hier eine Verbindung nicht eine persönliche Beziehung bedeuten. Vielmehr entspricht in diesem Fall eine Kante dem Begegnen von zwei Personen. Das kann zum einen das Treffen eines Kunden und einer KassiererIn sein oder das Aufeinandertreffen von Kindern in der Schule. Einzig die Nähe zwischen zwei Menschen ist hier entscheidend, da sich die Krankheit des H1N1 Virus über eine Tröpfcheninfektion ausbreitet. Daher entstehen kaum kleine Netzwerke innerhalb des großen Netzwerkes durch Freundeskreise oder ähnliches wie in Abbildung 4. Allerdings haben einige Personen, wie Krankenpfleger oder Lehrer berufsbedingt mehr Kontakt zu anderen, die kleinere Unternetzwerke darstellen.

Auf welche Weise die Quelle in einem Netzwerk zu finden ist, wird im weiteren Verlauf dieser Bachelorarbeit betrachtet und als zusätzlicher Lösungsansatz hinzugezogen.

## 1.2 Zentralitäten

Mit den verschiedenen Zentralitäten können in einem Netzwerk wichtige Knoten gefunden werden. So kann es von Interesse sein, wer in einem Freundschaftsnetzwerk die meisten Verbindungen zu anderen Personen hat oder über welchen Server die meisten Anfragen auf eine Homepage ankommen. Die drei bekanntesten Zentralitäten werden im Folgenden vorgestellt. Die Zentralitäten Closeness Centrality und Betweenness Centrality können einen Wert zwischen 0 und

1 annehmen, wobei der Wert 0 am wenigstens zentral und 1 am zentralsten gelegen bedeutet. Die Berechnung der Degree Centrality ergibt absolute Werte, die im Anschluss verglichen werden.

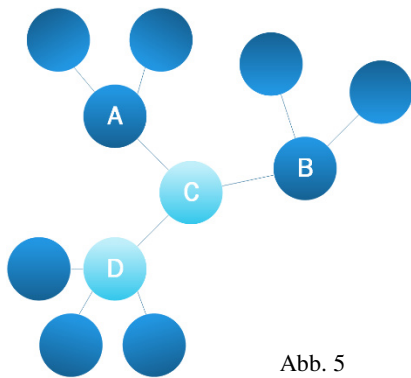


Abb. 5 Zentralitäten I  
 Knoten D ist nach der DC der zentralste Knoten,  
 Knoten C nach CC und BC  
 Quelle: eig. Darstellung

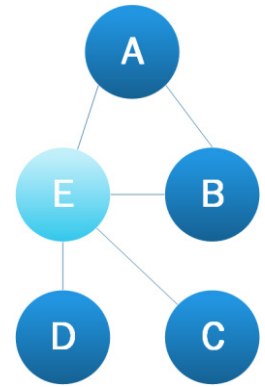


Abb. 6 Zentralitäten II  
 Knoten E ist nach allen 3 Zentralitäten  
 DC, CC und BC der zentralste Knoten  
 Quelle: eig. Darstellung

Abb. 6

I Closeness Centrality

Mit der Closeness Centrality (CC) wird die Nähe der einzelnen Knoten untereinander beschrieben. Ist eine Person nach dieser Ansicht zentral in einem Netzwerk gelegen, dann hat sie jeweils den kürzesten Weg (geodätische Linie) zu den anderen Mitgliedern dieses Netzwerks. Wobei der kürzeste Weg nicht in der tatsächlichen Entfernung gemessen wird, sondern in der Anzahl der Kanten zwischen den einzelnen Akteuren.

Um die CC zu berechnen, wird folgende Formel

$$(1) \quad CC(i) = \frac{N-1}{\sum_{j=1}^N d(i,j)}$$

verwendet, wobei N die Anzahl aller Netzwerkakteure und d (i,j) die Entfernung von Akteur j zu Akteur i ist (Wasserman/Faust, 2009: 185). Die Formel wird für jeden Akteur neu berechnet und derjenige mit dem höchsten Wert ist nach diesem Vergleichswert, der am zentral gelegenste.

Berechnung der CC in Abbildung 6 mit Beispielrechnung für Knoten E:

	A	B	C	D	E	$\sum_{j=1}^N d(i,j)$	CC(i)
A	0	1	2	2	1	6	0,67
B	1	0	2	2	1	6	0,67
C	2	2	0	2	1	7	0,57
D	2	2	2	0	1	7	0,57
E	1	1	1	1	0	4	1

$$CC(E) = \frac{N-1}{\sum_j d(E,j)} = \frac{5-1}{d(E,A) + d(E,B) + d(E,C) + d(E,D) + d(E,E)}$$

$$= \frac{4}{1+1+1+1+0} = 1$$

Die CC für den Knoten E beträgt mit 1 den höchstmöglichen Wert, die anderen Knoten A und B haben als CC den Wert 0,67 und die Knoten C und D den Wert 0,57. Knoten E liegt an zentralster Stelle in dem Netzwerk aus Abbildung 6 nach diesem Zentralitätswert.

## II Betweenness Centrality

Die Betweenness Centrality (BC) sagt aus, welcher Akteur in einem Netzwerk an den meisten Verbindungen beteiligt ist. Das heißt, welcher Knoten für die Verbindungen aller Knoten untereinander am häufigsten die „Brücke“ darstellt. Mit  $g_{jk}(i)$  wird die Anzahl der kürzesten Verbindungen zwischen zwei Akteuren über den Akteur  $i$  beschrieben. Somit wird für die BC folgende Formel verwendet:

$$(2) \quad BC(i) = \sum_{jk} \frac{g_{jk}(i)}{g_{jk}}$$

(Newman, 2010: 187). Derjenige Akteur, der nach Berechnung dieser Formel den höchsten Wert erreicht, liegt am zentralsten.

Berechnung der BC in Abbildung 6, mit Beispielrechnung für Knoten E:

		ANZAHL KÜRZESTER VERBINDUNGEN	ANZAHL KÜRZESTER VERBINDUNGEN ÜBER E	KÜRZESTE PFADE				
BC(A)=	0	$g_{A,C} = 1$	$g_{A,C}(E) = 1$	AEC	AED	BEC	BED	CED
BC(B)=	0	$g_{A,D} = 1$	$g_{A,D}(E) = 1$					
BC(C)=	0	$g_{B,C} = 1$	$g_{B,C}(E) = 1$					
BC(D)=	0	$g_{B,D} = 1$	$g_{B,D}(E) = 1$					
BC(E)=	5	$g_{C,D} = 1$	$g_{C,D}(E) = 1$					

$$\sum_{jk} \frac{g_{jk}(E)}{g_{jk}} = \frac{g_{A,C}(E)}{g_{A,C}} + \frac{g_{A,D}(E)}{g_{A,D}} + \frac{g_{B,C}(E)}{g_{B,C}} + \frac{g_{B,D}(E)}{g_{B,D}} + \frac{g_{C,D}(E)}{g_{C,D}} = 1 + 1 + 1 + 1 + 1 = 5$$

Die BC für den Knoten E beträgt 1, damit ist Knoten E der zentralste Knoten. Alle anderen Knoten haben den Wert 0. Das bedeutet, es gibt keinen kürzesten Weg innerhalb dieses Netzwerks aus Abbildung 6, der nicht über E führt. Genauso ist keiner der anderen Knoten an einem kürzesten Weg außer als Start- und Endknoten beteiligt.

## III Degree Centrality

Mit der Degree Centrality (DC) lässt sich bestimmen, welcher Knoten die meisten Kanten aufweist. Hiermit wird der Akteur ausfindig gemacht, der die meisten Verbindungen zu anderen Akteuren besitzt. Dazu wird die Formel

$$(3) \quad DC(i) = \sum_j x_{i,j}$$

genutzt (Wasserman/Faust, 2009: 178).  $x_{ij}$  steht für eine Verbindungen zwischen  $i$  und  $j$ . Die Formel wird auf jeden Akteur angewendet und die Ergebnisse werden verglichen. Derjenige mit dem höchsten Wert ist nach diesem Vergleichswert, der am zentral gelegenste.

Berechnung der DC in Abbildung 6, mit Beispielrechnung für Knoten E:

	A	B	C	D	E	CD(i)
A	0	1	0	0	1	2
B	1	0	0	0	1	2
C	0	0	0	0	1	1
D	0	0	0	0	1	1
E	1	1	1	1	0	4

$$DC(E) = \sum_j x_{Ej} = x_{EA} + x_{EB} + x_{EC} + x_{ED} + x_{EE}$$

$$= 1 + 1 + 1 + 1 + 0 = 4$$

Die DC für den Knoten E beträgt 4. Das bedeutet, 4 Kanten gehen von diesem Knoten aus. Die anderen Knoten haben aufgrund ihrer Randposition weniger Verbindungen zu den anderen Knoten.

Häufig konzentrieren sich alle Zentralitäten auf einen Knoten, wie in Abbildung 6. Da alle Zentralitäten aber unterschiedliche Schwerpunkte bei ihrer Betrachtung des Netzwerkes setzen, kann es auch Unterschiede wie in Abbildung 5 geben. Generell sollten die Unterschiede der Zentralitäten genau bekannt sein, damit für den benötigten Zweck auch die richtige Zentralitäten ausgewählt wird.

#### IV Nutzung der Zentralität bei einer Virusinfektion

Die vorgestellten Zentralitäten geben jeweils Auskunft über verschiedene Sichtweisen der „Mittelpunkte“ in Netzwerken. Um eine Ausbreitung von Virusinfektionen zu verhindern, sind die Degree Centrality (DC) und die Betweenness Centrality (BC) am vorteilhaftesten, da bei der Closeness Centrality, die kürzesten Verbindungen der Knoten untereinander betrachtet werden. Diese Verbindungen haben bei der Verbreitung einer Epidemie in einem Netzwerk keine besondere Bedeutung, da bei einer Epidemie nicht die einzelnen Knoten, sondern das gesamte Netzwerk und die Übertragungsmöglichkeiten darin betrachtet wird.

Mit der DC ließen sich, wenn Knoten Einrichtungen und Veranstaltungen darstellen, diejenigen ausfindig machen, die durch ihre vielen Verbindungen verschiedene Netzwerke verknüpfen und als Schnittpunkt fungieren. Hierzu zählen Schulen und Kindergärten aber auch Krankenhäuser oder Sportgroßveranstaltungen. Wenn diese Orte identifiziert worden sind, können hier besondere Schutzmaßnahmen wie Desinfektionsmittelspender in den Toiletteneinrichtungen effektiv

angewendet werden. Auch eine vorübergehende Schließung der Einrichtung kann das Ausbreiten der Krankheit verhindern.

Mit der BC ließen sich Orte oder Personen ausfindig machen, die zwar nicht in direkter Verbindung zu anderen Menschen stehen, sondern als Mittelsmann fungieren, wie z.B. Busfahrer oder Reinigungskräfte. Obwohl diese Personen nur mit einigen anderen Personen in direkten Kontakt kommen, bilden sie häufig eine Brücke der verschiedenen Netzwerke. Durch das Ausschalten bzw. Immunisieren dieser Orte oder Personen kann die Verbreitung reduziert werden.

Der Vorteil des Wissens über diese Orte bzw. Personen im Sinne der DC und BC liegt darin, dass das gezielte Anwenden von Maßnahmen, im Gegensatz zur großflächigen Anwendung, wesentlich kostensparender und effektiver ist. Neben den Kosten ist auch der Aufwand als geringer einzuschätzen, wenn nur ein Bruchteil der Bevölkerung geimpft werden muss, aber dennoch ein großes Schutzpotenzial davon ausgeht. Außerdem käme es zu weniger Produktions- und Lieferengpässen bei der Herstellung von Impfstoffen und der Vorrat an Impfstoffen könnte reduziert werden.

## 2. SEIR Modell

Das SEIR Modell beschreibt die Ausbreitung eines Virus innerhalb eines Netzwerkes. Es kann hierbei nicht der genaue Ausbreitungsverlauf, das heißt welches Individuum wann infiziert wird, simuliert werden, aber es ist möglich die Auswirkung von Präventionsmaßnahmen vorauszusagen.

Das SEIR Modell ist eine Erweiterung des bekannteren SIR Modell. Der Name des Modells leitet sich aus den Krankheitsstadien des Individuums ab. So erfasst das Modell das Stadium Gesundheit bzw. Nicht-Infiziert sein (**S** - susceptible-anfällig), Infiziert sein (**E** - exposed – ausgesetzt), Ansteckend sein (**I** - infectious-infektiös) und Immun werden bzw. Sterben (**R** - removed-entfernt) (Brauer et al., 2008: 163). Alle Individuen haben einen Zustand der sich während des Epidemieverlaufs im Modell entsprechend ändert. In dieser Bachelorarbeit wird das SEIR Modell anstelle des SIR Modells verwendet, da es die Zeit der Inkubation (**E** – exposed-ausgesetzt) mit darstellt. Diese Angabe ist ein wichtiger Faktor bei dem H1N1 Virus und sollte nicht außer Acht gelassen werden. Bei dem SIR Modell wäre es der Fall, da sich das Virus ohne die Inkubationszeit noch schneller verbreitet hätte. Des Weiteren nutzte das Robert-Koch-Institut<sup>1</sup> dieses Modell um eine Ausbreitung des H1N1 Virus im Jahr 2009 vorauszusagen (RKI, 2009: 220).

---

<sup>1</sup> Das Robert-Koch-Institut ist ein Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Die Kernaufgaben des RKI sind die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere der Infektionskrankheiten.

Im weiteren Verlauf wird das Modell genau definiert und dann seine Funktionsweise erklärt. Danach wird es auf den Fall des H1N1 Virus angewendet und ausgewertet.

## 2.1 Definition der Bestandteile

Die Bestandteile des Modells werden im Folgenden in Anlehnung an Brauer et al. definiert (2008). Für das H1N1 Virus wurden die dynamischen Bestandteile des Modells entfernt, da diese die Geburten und Todesfälle einer Population beschreiben. In diesem Fall ist dieser Bestandteil bei einem Beobachtungszeitraum von weniger als einem Jahr beim Menschen vernachlässigbar.

$N(t)$  ist die Grundgesamtheit aller Individuen zum Zeitpunkt  $t$  in diesem Modell. Hiermit sind alle Individuen aller Zustände eingeschlossen. Die Menge  $N(t)$  beschreibt sich durch die Formel:  $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ , wobei  $S(t)$  die Menge der gesunden,  $E(t)$  die Menge der infizierten aber nicht ansteckenden,  $I(t)$  die Menge der Infektiösen und  $R(t)$  die Menge der gesunden und immunen, bzw. gestorbenen Personen ist. Am Tag 0 ist  $N(t) = S(t)$ . Es wird vorausgesetzt, dass  $N(t)$  konstant ist. Es gibt keine Geburten oder Todesfälle die die Menge  $N(t)$  verändern.  $t \geq 0$  beschreibt als Variable die Zeit in Tagen.

$S(t)$  ist die Menge aller Individuen, die zum Zeitpunkt  $t$  noch nicht von der zu beobachtenden Krankheit infiziert worden sind. Sie tragen keine Antikörper in sich und können die Krankheit nicht weiterverbreiten.

Die Menge der Individuen  $S$ , die sich durch den Kontakt mit Personen aus dem Stadium  $I(t)$  infizieren, beschreibt sich durch den Ausdruck:

$$\beta * S_{t-1} * I_{t-1}$$

wobei  $\beta$  die Infektionsrate ist. Diese sagt aus, wie viele Personen an einem Tag durch eine infizierte Person in der Grundgesamtheit  $S$  angesteckt werden. Hierzu wird  $\beta$  mit der Menge  $S$  vom Vortag ( $t-1$ ) multipliziert, da nur die Menge der Personen von gestern sich zum Tag heute anstecken konnte.

Durch das Umstellen und Gleichsetzen der Formel folgt, dass

$$-\beta * S_{t-1} * I_{t-1} = S_t - S_{t-1} \text{ ist.}$$

So ergibt sich für  $S(t)$  die Formel:

$$(4) \quad S(t) = S_{t-1} - \beta * S_{t-1} * I_{t-1}$$

$E(t)$  ist die Menge aller Individuen, die zum Zeitpunkt  $t$  infiziert sind, aber die Krankheit noch nicht weiter verbreiten können.



Die Menge der Individuen  $E$ , bei denen die Krankheit ausbricht, beschreibt sich durch den Ausdruck:

$$\gamma E_{t-1}$$

wobei  $\gamma$  die Rate derjenigen aus der Menge  $E$  vom Vortag ( $t-1$ ) ist, die vom infizierten zum infektiösen Stadium wechseln.

So ergibt sich für die Menge der Individuen, die zum Zeitpunkt  $t$  infiziert, aber noch nicht ansteckend sind, folgende Formel:

$$(5) \quad \mathbf{E}(t) = E_{t-1} + \beta * S_{t-1} * I_{t-1} - \gamma E_{t-1}$$

$\mathbf{I}(t)$  ist die Menge aller Individuen, die zum Zeitpunkt  $t$  infiziert worden sind und die Krankheit weiter verbreiten können. Die Menge  $\mathbf{I}(t)$  beschreibt sich durch die Formel:

$$(6) \quad \mathbf{I}(t) = I_{t-1} + \gamma E_{t-1} - \alpha I_{t-1}$$

wobei  $\alpha$  die Rate derjenigen aus der Menge  $I$  vom Vortag ( $t-1$ ) ist, die sterben oder immun werden.

$\mathbf{R}(t)$  ist die Menge aller Individuen, die zum Zeitpunkt  $t$  vom Modell erfasst werden und entweder Immun geworden, gestorben oder in Quarantäne sind. Diese Individuen haben die gesamte Krankheit durchlaufen und können nun nicht mehr angesteckt werden oder andere infizieren.

$\mathbf{R}(t)$  beschreibt sich durch die Formel:

$$(7) \quad \mathbf{R}(t) = R_{t-1} + \alpha I_{t-1}$$

## 2.2 Illustration des SEIR Modells

In Abbildung 7 wird die Ausbreitung der Krankheit dargestellt. Jedes Individuum hat stets nur einen Zustand. Von einem erkrankten Individuum breitet sich das Virus aus und erfasst nach und nach fast alle anderen.

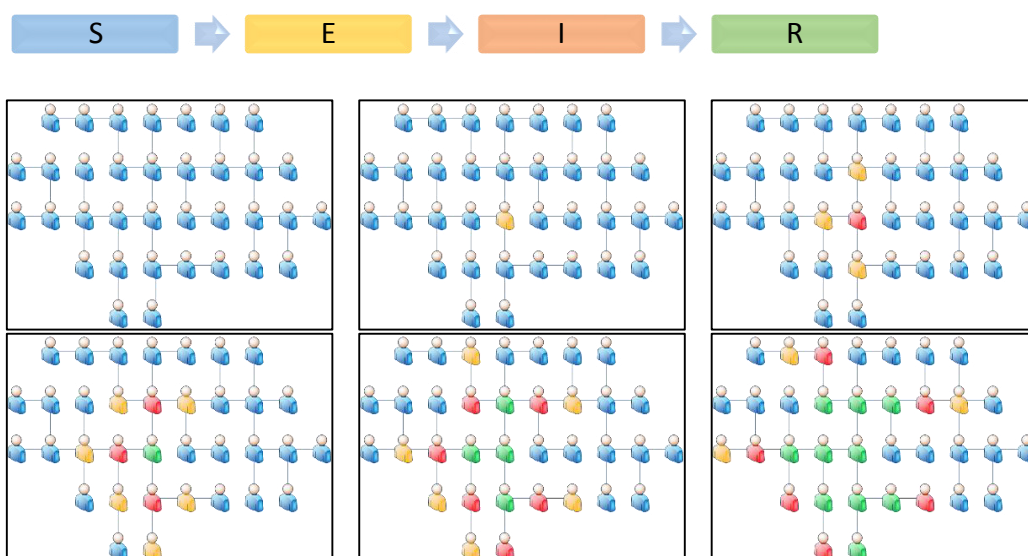


Abb. 7 Ausbreitung der Epidemie im Sinne des SEIR Modells in einer Population.

(Quelle: eig. Darstellung, nicht Maßstabsgerecht)

## 2.3 Anwendung des Modells

Im folgenden Abschnitt soll das SEIR Modell auf die H1N1 Epidemie angewendet werden. Dazu werden die Daten des Robert Koch Instituts genutzt und fehlende Angaben selbstständig ergänzt (RKI, 2009: 220).

Als Grundgesamtheit wird nur die deutsche Bevölkerung gewählt, da zu dieser entsprechende Daten vorliegen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass in verschiedenen Ländern unterschiedliche Rahmenbedingungen bezüglich des Hygieneverhaltens der Menschen oder deren Gesundheitsversorgung und -aufklärung vorliegen. Somit wäre eine Gesamtbetrachtung der Weltbevölkerung nicht erstrebenswert, was eine konkrete Maßnahmenbewertung betrifft.

### I Ausbreitung in Deutschland ohne Impfmaßnahmen

Folgende Annahmen werden für das Modell getroffen:

- Zu Beginn ist ein Individuum erkrankt. Es kommen keine weiteren infizierten Individuen während der Betrachtungsphase in das Land.
- $N(t) = 80.000.000$  entspricht der Gesamtbevölkerung in Deutschland.
- Die Infektionsrate  $\beta$  beträgt  $0,00000000395$ .

Dieser Wert ergibt sich aus der Annahme, dass ein infizierter Mensch innerhalb seiner infizierten Phase von 5 Tagen in einer Population von 80.000.000 Menschen 1,58 Menschen ansteckt (RKI, 2009: 220).

$$(8) \quad \beta = 1,58 / 5 / 80.000.000 = 0,00000000395$$

- Die Inkubationszeit beträgt 2 Tage und die Dauer der Infektiosität 5 Tage (RKI, 2013: 3).
- Da alle Individuen, die gleichzeitig infiziert wurden, zur gleichen Zeit ihren Status wechseln, ergibt sich, dass

$$(9) \quad \gamma * E_{t-1} = 0,00000000395 * S_{t-2} * I_{t-2}$$

und

$$(10) \quad \alpha I_{t-1} = 0,00000000395 * S_{t-7} * I_{t-7} \text{ ist.}$$

Die Formel (9) bedeutet, dass zum Tag heute (t)  $\gamma$  Personen von der Menge E in den infektiösen Status wechseln. Diese Menge entspricht der Menge an Personen, die vor 2 Tagen (t-2) infiziert wurden, da genau diese Personen heute die Inkubationszeit beendet haben.

Die Formel (10) setzt den Wert der immun werdenden Personen von heute mit dem Wert der sich infizierenden von vor 7 Tagen gleich. Diese Menge entspricht der Menge an Personen, die vor 7 Tagen [2 Tage Inkubationszeit + 5 Tage infektiöses Stadium] (t-7) infiziert wurden, da genau diese Personen heute die infektiöse Phase beendet haben.

Das SEIR Modell in Anwendung der vorhergenannten Annahmen für den H1N1 Virus wird somit durch folgende Formeln beschrieben:

$$(11) \quad S_t = S_{t-1} - 0,00000000395 * S_{t-1} * I_{t-1}$$

$$(12) \quad E_t = E_{t-1} + 0,00000000395 * S_{t-1} * I_{t-1} - 0,00000000395 * S_{t-2} * I_{t-2}$$

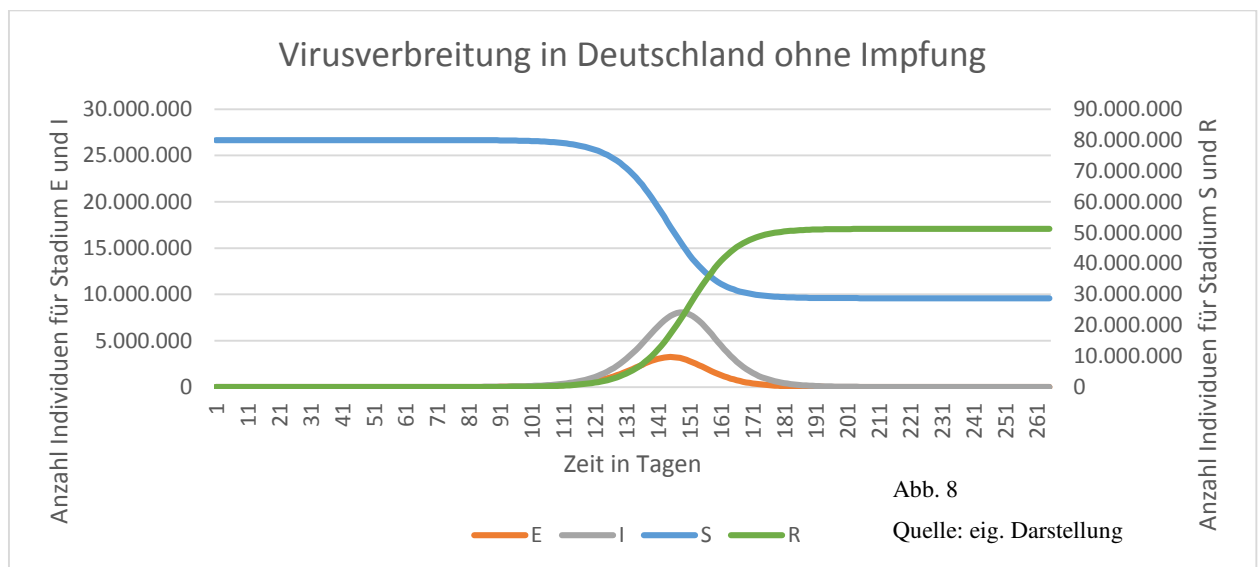
$$(13) \quad I_t = I_{t-1} + 0,00000000395 * S_{t-2} * I_{t-2} - 0,00000000395 * S_{t-7} * I_{t-7}$$

$$(14) \quad R_t = R_{t-1} + 0,00000000395 * S_{t-7} * I_{t-7}$$

Damit ergeben sich folgende, ausgewählte Werte für das Modell:

TAG	S	E	I	R
1	79999999	1	0	0
10	79999994	2	3	2
40	79999736	56	94	115
80	79.970.394	6.213	10.412	12.981
100	79.689.060	65.005	109.230	136.705
190	28.854.049	26.944	110.125	51.008.883
264	28.768.129	1	5	51.231.866

Tab. 1 Werte des SEIR Modells zur Ausbreitung des H1N1 Virus in Deutschland  
Eventuelle Differenzen der Summe aller Status ergeben sich durch Rundung



Die Auswertung der Daten in Abbildung 8 zeigt, dass sich das H1N1 Virus ohne Gegenmaßnahmen nach ca. 265 Tagen nicht mehr weiter verbreitet und ausstirbt. Mehr als die Hälfte der Bevölkerung wurde infiziert. Zuerst verbreitet es sich auf einem sehr niedrigen Niveau

innerhalb der Bevölkerung, um sich dann innerhalb von ca. 70 Tagen stark auszubreiten. Im Anschluss stirbt die Krankheit relativ schnell aus.

## II Ausbreitung in Deutschland mit Impfung der gesamten Bevölkerung

Gegen das H1N1 Virus gibt es, genau wie gegen andere Grippeviren, einen Impfstoff. Mit dem SEIR Modell lässt sich nun die Wirkung von Impfungen auf die Ausbreitung des Virus vorhersagen. Um die Anwendung des Modells im Rahmen dieser Bachelorarbeit zu vereinfachen, wird die Zeitdauer vom Impfzeitpunkt bis zur Wirksamkeit der Impfung vernachlässigt. Es wird also davon ausgegangen, dass die Impfwirkung (Immunität gegenüber dem Virus) sofort eintritt.

Als Werte für die Berechnung wurde die Effektivität der H1N1 Impfung aus dem Jahre 2009 verwendet. Hier lag eine Impfeffektivität von 97 % vor (Walter et al., 2010: 2).

Mit einer Impfeffektivität von **97 %** ergibt sich für die Infektionsrate ein kleinerer Wert als in 2.3 - Abschnitt I:

$$(15) \quad \beta = 1,58 * (1-0,97) / 5 / 80.000.000 = 0,0000000001185$$

Angewendet auf das SEIR Modell mit den Formeln  $S_t$ ,  $E_t$ ,  $I_t$  und  $R_t$  aus 2.1. ergibt sich, dass sich die Krankheit nicht weiter verbreiten kann. Im Modell, siehe Tabelle 2, werden nur Werte im zehntausendstel Bereich und darunter erreicht.

TAG	S	E	I	R
0	79.999.999	1,0000000000000000	0,0000000000000000	0
1	79.999.999	1,0000000000000000	0,0000000000000000	0
11	79.999.999	0,000477709803216	0,020594746724057	1,028529870038860
20	79.999.999	0,000000760973763	0,000032969668444	1,049724426409390
30	79.999.999	0,000000001359565	0,000000046115386	1,049758506905090
45	79.999.999	0,000000000000068	0,000000000002438	1,049758554863540
52	79.999.999	0,000000000000001	0,000000000000023	1,049758554866050

Tab. 2 Werte des SEIR Modells bei vollständiger Impfung der Bevölkerung in Deutschland

Werte wurde nicht gerundet, um die Differenzen sichtbar zu machen

Als Ergebnis ist festzustellen, dass bei einer flächendeckenden Impfung im gesamten Bundesgebiet sich der H1N1 Virus nicht ausgebreitet hätte, obwohl die Impfeffektivität nicht 100% beträgt.

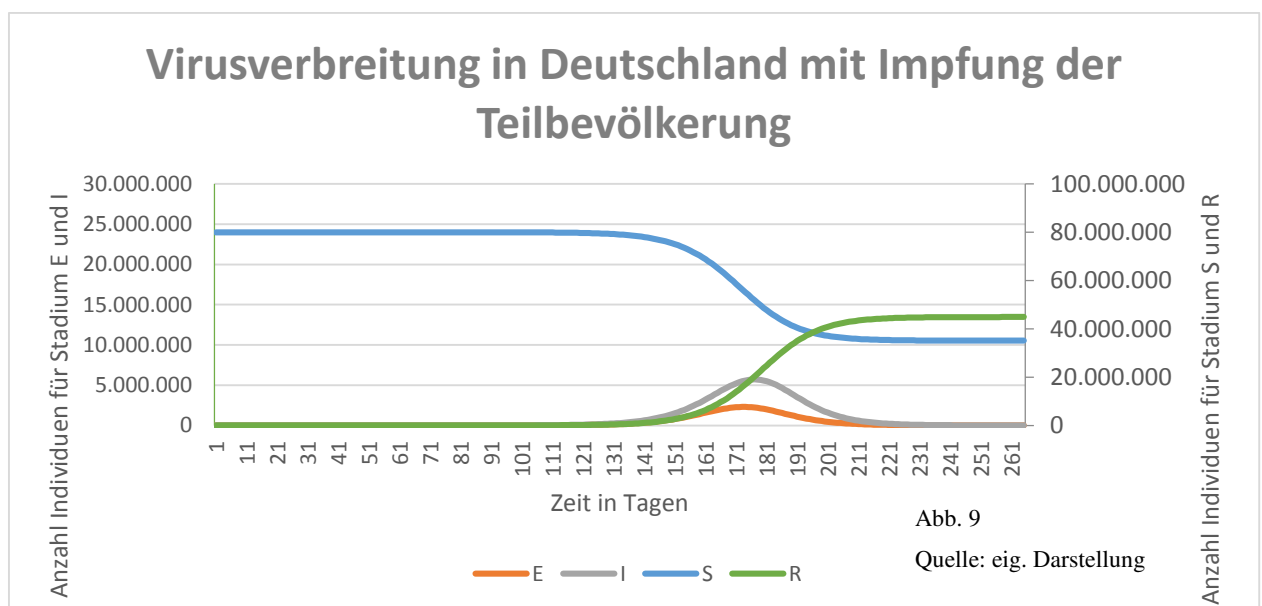
Ein Erklärungsansatz ist hierbei die Entfernung. Folglich können sich die verbleibenden 3 % der Bevölkerung die sich infizieren könnten, nicht unter den 1,58 Personen befunden haben, die der Infizierte durchschnittlich ansteckt.

### III Ausbreitung in Deutschland mit Impfung einer Teilbevölkerung

Laut dem Robert-Koch-Institut haben sich nur **8 %** der Gesamtbevölkerung in Deutschland in der Grippe Saison 2009/2010 impfen lassen, wobei unter medizinischem Personal eine Impfquote von 16 % erreicht werden konnte (RKI, 2010b: 239). Diese unterschiedlichen Quoten können nicht im SEIR Modell abgebildet werden. Um die Impfquote auch im SEIR Modell abzubilden, wird die Infektionsrate erneut angepasst und der Wert von durchschnittlich 8 % genutzt:

$$(16) \quad \beta = 1,58 * (1 - 0,97 * \mathbf{0,08}) / 5 / 80.000.000 = 0,0000000036435$$

So ergibt sich ein realistischeres Bild von der Verbreitung des H1N1 Virus in Deutschland im SEIR Modell.



Im Vergleich zur Verbreitung des Virus in Deutschland ohne Impfung (siehe Abbildung 8), lassen sich deutliche Verbesserungen feststellen. So verschiebt sich die Spitze (Abbildung 9) der Ausbreitung um 30 Tage nach hinten, was mehr Zeit zur Vorbereitung der Krankenversorgung bietet. Außerdem infizieren sich insgesamt 6 Millionen Personen weniger innerhalb des Krankheitsverlaufs.

Es zeigt sich, dass durch Impfungen eine Ausbreitung der Krankheit gut verhindert werden kann. Allerdings ist es dazu notwendig, dass sich mehr Personen impfen lassen als tatsächlich geschehen, siehe dazu Tabelle 2. Die Impfquote ist dabei genauso entscheidend wie die Impfeffektivität.

IMPFQUOTE IN %	HÖCHSTZAHL INFEKTIÖSER (I) ZUR GLEICHEN ZEIT	ANZAHL DER INSGESAMT ERKRANKTEN PERSONEN (E) + (I) + (R)
8	5.714.256	44.888.263
20	2.541.561	31.989.057
30	603.300	16.607.800
40	2	30

Tab. 3 Vergleich der Wirksamkeit von unterschiedlichen Impfquoten

Quelle: eig. Darstellung

#### IV Ausbreitung in Deutschland mit zusätzlicher Einwanderung Infizierter

In den vorherigen Anwendungen des Modells wurde Deutschland isoliert von der Außenwelt betrachtet. Dieses Szenario ist nur bedingt realistisch, da weder alle Grenzen kontrolliert werden können, noch ist eine gesamte Abschottung des Landes aus wirtschaftlicher Sicht gewünscht oder möglich ist.

Deshalb wird im letzten Schritt dem Modell ein weiterer Faktor hinzugefügt. Es wird angenommen, dass jeden Tag 5 infizierte Personen aus dem Ausland eintreffen. Diese Personen gehören zur Menge  $N(t)$ . Außerdem wird, wie in 2.3. Abschnitt III die Impfung von 8 % der Gesamtbevölkerung bei einer Impfeffektivität von 97 % vorausgesetzt.

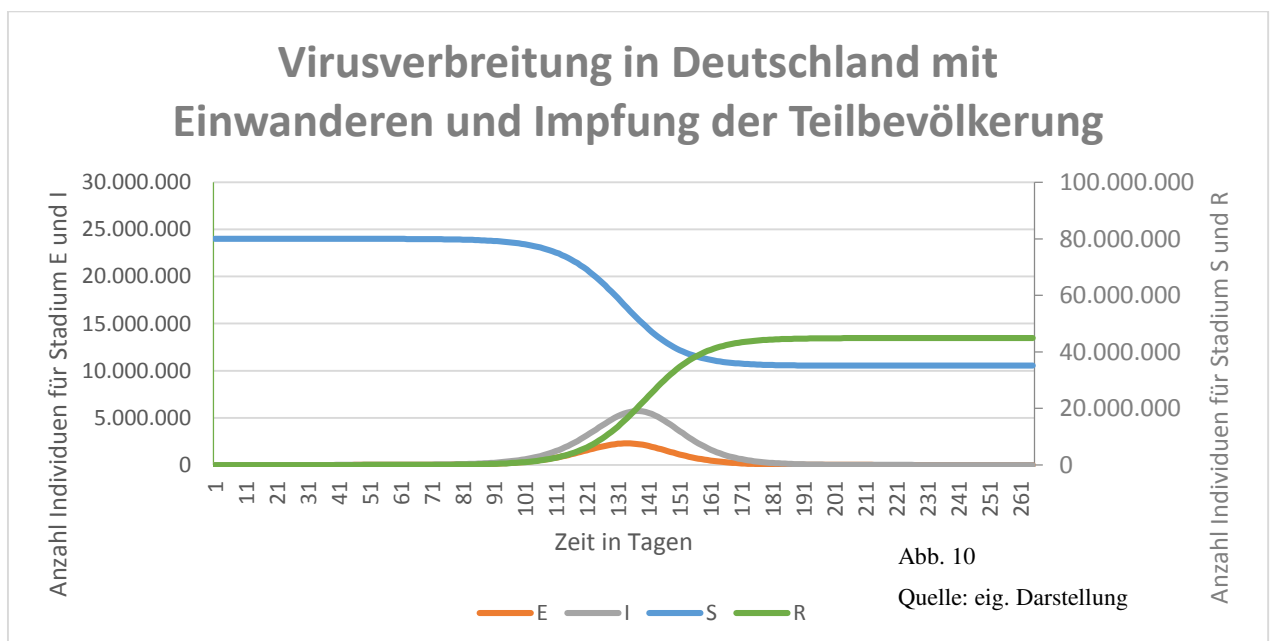
So ergeben sich für das Modell folgende Formel für den H1N1 Virus:

$$(17) \quad S_t = S_{t-1} - (0,0000000036435 * S_{t-1} * I_{t-1} + 5)$$

$$(18) \quad E_t = E_{t-1} + (0,0000000036435 * S_{t-1} * I_{t-1} + 5) - (0,0000000036435 * S_{t-2} * I_{t-2} + 5)$$

$$(19) \quad I_t = I_{t-1} + (0,0000000036435 * S_{t-2} * I_{t-2} + 5) - (0,0000000036435 * S_{t-7} * I_{t-7} + 5)$$

$$(20) \quad R_t = R_{t-1} + (0,0000000036435 * S_{t-7} * I_{t-7} + 5)$$



Bei der Auswertung der Daten zeigt sich ein überraschendes Ergebnis. Die Anzahl der insgesamt infizierten Personen steigt kaum an. In diesem Fall liegt der Höhepunkt bei Tag 133 mit  $E(133) = 2.296.327$ . Bei 2.3. Abschnitt III lag der Höhepunkt der infizierten Personen bei Tag 173 mit  $E(173) = 2.294.757$ . Allerdings hat sich der Höhepunkt der Ausbreitung um 40 Tage nach vorne verschoben. Um den Einfluss von infizierten Reisenden genauer zu betrachten, werden noch weitere Werte für krank einreisende Personen betrachtet.

ANZAHL INFIZIERT EINREISENDER	T	E (T) MAX
10	126	2.296.405
50	109	2.298.028
200	94	2.299.535

Tab. 4 Vergleich des Maximalwerts von infizierten Personen bei variabler Anzahl von infizierten Einwanderern.

Werte von  $E(t)$  max wurden gerundet

Quelle: eig. Darstellung

Selbst wenn 40-mal so viele Infizierte einreisen, wie vom Robert Koch Institut ermittelt, erhöht sich die Anzahl der infizierten nur um 0,21 %. Diese Werte legen nahe, dass eine Kontrolle von Einreisenden keine bzw. kaum Auswirkung auf die Größe der Epidemie hat. Lediglich die Geschwindigkeit der Verbreitung kann damit reguliert werden.

## 2.4 Zusammenfassung

Mit dem SEIR Modell werden Krankheiten in einem Netzwerk abgebildet, indem jedes Individuum entsprechend ihres Status (S), (E), (I) oder (R) erfasst wird. Von einer oder mehreren Quellen aus verbreitet sich die Krankheit. Mit Hilfe der Variablen Infektionsrate und Genesungsrate werden die Eigenschaften der Krankheit simuliert. Im Falle des H1N1 Virus mussten die Formeln angepasst werden, da die Infektion der gesunden Personen mit der Infektionsrate beschrieben, aber die Gesundungsrate nicht verwendet werden konnte. Als Problem stellte sich heraus, dass die einzelnen Phasen der Infektion, die Inkubationszeit (E) und infektiöse Zeit (I) eine unterschiedliche Dauer aufweisen. Wäre das Modell nach der Inkubationszeit getaktet worden mit  $t = 2$  Tage, hätte die Zeit der Erkrankung (I) mit insgesamt 5 Tagen nicht abgebildet werden können, hierbei hätten die Erkrankten zu schnell den Status nach Immun (R) gewechselt. Somit war es notwendig, die Formeln der einzelnen Status ( $S(t)$ ,  $E(t)$  und  $R(t)$ ) von (I) abhängig zu machen, da nur so gewährleistet ist, dass die Dauer der verschiedenen Status auch eingehalten und nicht verfälscht werden.

Durch die Anwendung des Modells in Falle des H1N1 Virus können interessante Beobachtungen gemacht werden. So zeigt sich im Vergleich der verschiedenen Szenarien, dass eine Impfung der Bevölkerung sehr wirksam ist. Obwohl sich nur 8 % der Personen impfen ließ, sinkt die Anzahl

der insgesamt Betroffenen um 13 %. Auch verschiebt sich der Höhepunkt der Infektion um 30 Tage. Diese Zeit könnte dazu genutzt werden, weitere Vorbereitungen zu treffen, wie das Schließen von bestimmten Versammlungsorten, z.B. Schulen oder Sportvereine, oder das Einrichten von Quarantänestationen

Die Betrachtung der unterschiedlichen Impfquoten in Tabelle 3 zeigt, dass schon eine Impfquote von 30 % die Anzahl der insgesamt von dem Virus Betroffenen um 63% senken würde. Außerdem sinkt die Anzahl der gleichzeitig Betroffenen mit Status (I) von 5.714.256 auf 603.300. Bei einer Virusinfektion wie dem H1N1 Virus, bei dem die Erkrankten größtenteils zu Hause gepflegt werden können, ist das ein eher zweitrangig zu betrachtender Wert. Bei einer Krankheit, die eine stationäre Behandlung im Krankenhaus verlangt, ist das jedoch eine nicht zu unterschätzende Verbesserung, auch im Hinblick auf die Kostenbelastung des Gesundheitssystems.

ANZAHL DER INSGESAMT ERKRANKTEN PERSONEN (E) + (I) + (R) AM TAG T				
Tag	Ohne Impfmaßnahmen	Impfung der gesamten Bevölkerung	Impfung der Teilbevölkerung (8%)	Zusätzliche Einwanderung von 5 Infizierten pro Tag + Impfung der Teilbevölkerung (8%)
10	6	1	6	104
50	863	1	353	12.771
100	310.940	1	44.211	1.948.628
200	51.209.940	1	42.917.681	44.862.189
Ende	51.231.875	1	44.888.263	44.892.707
TAG DES HOCHPUNKTS DER ANZAHL INFIZIETER PERSONEN (I)				
	148	-	176	136

Tab. 5 Vergleich der verschiedenen angewendeten SEIR Szenarien

Quelle: eig. Darstellung

### 3. Bestimmung der Quelle einer Epidemie

Wie unter 2. Netzwerke bereits erwähnt, gibt es als weiteren Lösungsansatz die Möglichkeit die Quelle einer Epidemie zu finden, um mit Hilfe dieser Informationen die weitere Verbreitung einzudämmen bzw. Epidemien in Zukunft besser vorherzusagen und zu bekämpfen. Auch ein Abgleich der Modelle mit dem tatsächlichen Verlauf der Epidemie kann bei deren Weiterentwicklung helfen.

Als Quelle eines Virusverlaufs wird in dieser Bachelorarbeit die Person angesehen, die als erste im Netzwerk infiziert wurde und damit die Krankheit an andere Menschen weiter gegeben hat. Andere Ursachen, wie die indirekte Übertragung durch Klimaanlage, werden in diesem Zusammenhang nicht betrachtet und damit ausgeschlossen.



In der Literatur wird im Bereich der Infektionsepidemiologie die Lokalisierung einer Quelle fast ausschließlich im SI und SIR Modell, der Vorversionen des SEIR Modells, untersucht. Das SIR Modell lässt, im Gegensatz zum SEIR Modell, die Phase der Inkubation aus. Die Inkubationszeit kann bei der Suche nach der Quelle beim H1N1 Virus vernachlässigt werden, da die infizierten Personen keine Symptome zeigen und nicht ansteckend sind. Damit sind sie nicht von gesunden Personen ohne eine ärztliche Untersuchung zu unterscheiden. Somit ist in diesem Zusammenhang die Inkubationszeit nur eine Zeitverzögerung des Ausbruchs der Krankheit nach der Infektion, die bei der Suche nach der Quelle eine untergeordnete Rolle spielt. Deshalb wird im weiteren Verlauf die Quellensuche anhand des SI Modells und des SIR Modells vorgestellt und dann die Einsatzmöglichkeiten beim H1N1 Virus beschrieben.

Die in diesem Kapitel verwendeten Zeichen und Variablen folgen der Definition aus Kapitel 2.1.

### 3.1 SI Modell

Das SI Modell erfasst bei der Verbreitung eines Virus die Stadien Gesund (**S** - susceptible-anfällig) und Infiziert (**I** - infectious-infektiös). Bei unendlicher Zeitdauer sind in diesem Modell alle Personen infiziert, die Krankheit kann nicht aussterben. Eine realistischere Anwendung dieses Modells ist die Verbreitung eines Gerüchts innerhalb eines sozialen Netzwerkes im Internet. Dabei kann das Gerücht als „Virus“ angesehen werden, das sich durch die Kommunikation zwischen den Menschen innerhalb des Netzwerkes ausbreitet. Das „posten“ des Gerüchts auf der „Pinnwand“ gilt in diesem Fall als Infektion. Die Möglichkeit des Löschens eines Eintrags auf einer „Pinnwand“ ist möglich aber wird selten genutzt. Deshalb wird diese Möglichkeit in diesem Modell bewusst vernachlässigt.

Das SI Modell wird durch ähnliche Formeln beschrieben, wie das SEIR Modell. Die Menge der sich ansteckenden Personen wird nach Newman (2010: 630) mit dem Ausdruck:

$$-\beta * S_{t-1} * I_{t-1} \text{ beschrieben.}$$

Daraus ergibt sich für S(t)

$$(21) \quad \mathbf{S(t)} = S_{t-1} - \beta * S_{t-1} * I_{t-1}$$

und für I(t)

$$(22) \quad \mathbf{I(t)} = I_{t-1} + \beta * S_{t-1} * I_{t-1}, \text{ wobei } \beta \text{ die Infektionsrate ist.}$$

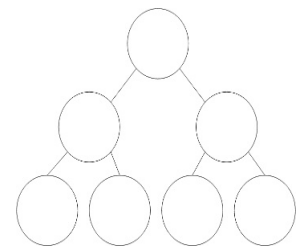
N(t) ist die Grundgesamtheit und ergibt sich aus  $N(t) = S(t) + I(t)$ . N(t) ist konstant.

Um in diesem Modell die Quelle ausfindig zu machen, werden verschiedene Ansätze verwendet.

## I Bestimmung der Quelle im SI Modell - Baumnetzwerk

Als Struktur des zu betrachtenden Netzwerks wird ein Baumnetzwerk (vgl. Abbildung 11) angenommen.

Zunächst wird von jedem Knoten in dem Netzwerk der jeweilige Status ermittelt. Zu den bekannten Zuständen S für „Gesund“ und I für „Infiziert“ ist ein weiterer Zustand  $S_N$  zur Bestimmung der Quelle notwendig. Der Zustand  $S_N$  wird für alle die Knoten vergeben, die gesund sind und nicht in der unmittelbaren Nähe eines infizierten Knotens liegen. Nicht in der unmittelbaren Nähe bedeutet, dass es keine Kante gibt, die von diesem Knoten zu einem infizierten Knoten führt (Luo et al., 2014: 588).



Baumnetzwerk Abb. 11  
Quelle: eig. Darstellung

Es wird vorausgesetzt, dass zu Beginn nur ein Individuum infiziert ist und dass jeder Knoten zwei folgende Knoten hat. Nach einem Zeitschritt hat sich jedes Individuum mit dem Status S mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p$  angesteckt. Alle Individuen mit dem Status  $S_N$  haben sich nicht angesteckt, können aber nach dem Zeitschritt zum Status S gewechselt haben. Des Weiteren wird angenommen, dass nicht alle Knoten ihren wahren Zustand offenbaren. Möglicherweise sind bei einem H1N1 Infizierten keine typischen Symptome sichtbar oder bei einem sozialen Netzwerk die Profilseite nicht einsehbar. Knoten die als infiziert zu erkennen sind, werden „explicit“ genannt, Knoten die entweder nicht infiziert oder „non-explicit“ sind, werden „non-observable“ genannt. Die Wahrscheinlichkeit, ob ein Knoten „explicit“ ist, wird mit  $q$  bezeichnet.

$u$  ist ein Knoten aus dem Netzwerk  $V$  dessen Status zum Zeitpunkt  $t$  mit  $X(u,t)$  bezeichnet wird. Um nun den wahrscheinlichsten Infektionspfad und damit auch die Quelle zu finden, wird zunächst für  $q$  als Grenzwerte

$$(23) \quad \max\left(0, 2 - \frac{1}{p}\right) \leq q_u \leq 1 \quad u \in V \text{ gewählt.}$$

$$(24) \quad \mathbf{X}^t = \{\mathbf{X}(u, \tau) : u \in V, 1 \leq \tau \leq t\}$$

ist die Menge aller Eigenschaften der Knoten in  $V$  in dem Zeitraum 1 bis  $t$ . Der Infektionsweg wird durch die Realisierung von  $\mathbf{X}^t$  durch

$$\mathbf{X}^t = \{\mathbf{X}(u, \tau) : u \in V, 1 \leq \tau \leq t\} \text{ bestimmt.}$$

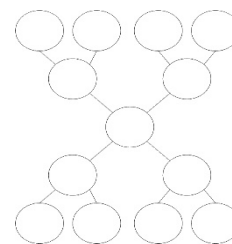
Nach einer bestimmten Zeit  $t$  werden die Knoten mit der Eigenschaft „explicit“ betrachtet, die mit  $V_e$  bezeichnet werden. Der Infektionspfad ist konsistent, wenn für alle  $u \in V_e \mid X(u,t) = e$  gilt und kein anderer Knoten in  $V$  in  $\mathbf{X}^t$  „explicit“ ist (Luo et al., 2014: 588f.).

Für die weitere Berechnung des Infektionspfades im Netzwerk wird an dieser Stelle auf den zitierten Artikel „How to identify an infection source with limited observations“ von Luo et al.

(2014) verwiesen, da eine genauere Beschreibung des Vorgehens den Rahmen dieser Bachelorarbeit übersteigt.

II Bestimmung der Quelle im SI Modell – „Rumor Centrality“

Ist das zu betrachtende Netzwerk kein einfaches Baumnetzwerk, sondern beispielsweise ein symmetrisches Sternnetzwerk (Abbildung 12), bei dem die Quelle mit mehreren Knoten verbunden ist, gibt es eine weitere Vorgehensweise die Quelle der Infektion zu finden. Bei dieser wird die Quelle mit einem Zentralitätsmaß, ähnlich den aus Kapitel 2, lokalisiert.



Sternnetzwerk Abb. 12  
Quelle: eig. Darstellung

Vorausgesetzt wird, dass nur ein Knoten  $v^*$  zu Beginn infiziert ist.

Es wird ein SI Netzwerk  $G$  zum Zeitpunkt  $t$  betrachtet. Alle infizierten Knoten  $I$  hängen zusammen, da alle von einer Quelle ausgehen. Diese zusammenhängenden infizierten Knoten, bilden ein Unternetzwerk  $G_I$  im gesamten Netzwerk. Die vermutete Quelle des Netzwerks wird mit  $v^\#$  bezeichnet.

Die Wahrscheinlichkeit für  $v^\#$  wird mit der Formel

$$(25) \quad v^\# \in \arg \max P(G_I | v) \text{ beschrieben.}$$

$P(G_I | v)$  ist hier die Wahrscheinlichkeit in  $G_I$  den Knoten  $v$  zu betrachten, der  $v^*$  ist (Shah/Zaman, 2011: 5165). Diese Wahrscheinlichkeit ist in den meisten aller Fälle nicht berechenbar. Deshalb wird für symmetrische Bäume eine Menge  $R(v, G_I)$  bestimmt, die „Rumor Centrality“ genannt wird. Es folgt eine kurze Beschreibung der Umformung, für eine genaue Erläuterung und Herleitung ist der Artikel „Rumors in a Network: Who's the Culprit?“ von Shah et al. (2011) heranzuziehen.

$$(26) \quad \begin{aligned} \text{(I)} & \quad v^\# \in \arg \max \mathbf{P}(G_I | v); & v \in G_I \\ \text{(II)} & \quad = \arg \max \sum \mathbf{P}(\sigma | v); & v \in G_N \wedge \sigma \in \Omega(v, G_I) \\ \text{(III)} & \quad = \arg \max R(v, G_I) p(d, I); & v \in G_I \\ \text{(IV)} & \quad = \arg \max R(v, G_I); & v \in G_I \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit für die vermutete Quelle  $v^\#$  (I) wird mit der Summe über die Wahrscheinlichkeit (II) gleichgesetzt, dass in der Permutation  $\sigma$  das gesuchte  $v$  enthalten ist. Die Permutation  $\sigma$  erfasst jeweils einen Weg den der Virusverlauf hätte nehmen können.  $\Omega$  ist die Menge aller Permutationen  $\sigma$  des verbundenen, infizierten Netzwerks in  $G_I$ .  $R(v, G_I)$  in (III) wird

definiert als die Gesamtmenge aller unterschiedlichen, zulässigen Permutationen der Knoten in  $G$ , die mit dem Knoten  $v$  beginnen. Zulässig bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Struktur des Graphen  $G$  gewahrt wird.  $p(d,I)$  beschreibt, dass alle Unternetzwerke  $I$  mit dem Grad  $d$ , die gleiche Wahrscheinlichkeit haben, die Quelle  $v^*$  zu enthalten. Der Grad  $d$  bedeutet, dass die Knoten des Netzwerkes dieselbe Entfernung zur mutmaßlichen Quelle haben. Da alle Unternetzwerke, bedingt durch ihre Regelmäßigkeit, die gleiche Wahrscheinlichkeit haben, kann dieser Teil der Formel in (IV) vernachlässigt werden. Somit ist die berechenbare Wahrscheinlichkeit, dass die vermutete Quelle  $v^\#$  im infizierten Netzwerk auch die wirkliche Quelle  $v^*$  ist, für regelmäßige Netzwerkbäume mit

$$(27) \quad v^\# \in \arg \max R(v, G_I); v \in G_I$$

als „Rumor Centrality“ zu definieren (Shah/Zaman, 2011: 5165f.).

Anhand dieser Formel lässt sich die Quelle asymmetrischer Baumnetzwerke berechnen, da bei diesen die verschiedenen Unternetzwerke nicht alle die gleichen Grade haben, d.h. sie sind nicht symmetrisch (Shah/Zaman, 2011: 5166). In diesem Fall wird zur Auffindung der Quelle die Breitensuche (Breadth-First-Search - BFS) zur Hilfe genommen. Dieses Verfahren gleicht die unterschiedlichen Grade der Netzwerke aus. Bei der BFS werden, ausgehend von einem Knoten, jeweils zuerst alle direkt angrenzenden Knoten betrachtet, dann die jeweils nächsten. So werden zur gleichen Zeit immer die Knoten mit demselben Abstand zum Ursprung begutachtet (Turau, 2010: 121).

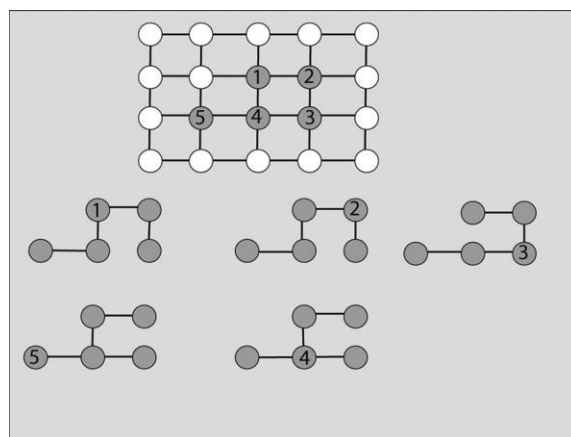


Abb. 13 Quelle: (Shah; Zaman, 2011, S. 5167)

Beispielnetzwerk mit BFS Baum für jeden infizierten Knoten. Infizierte Knoten sind grau markiert und nummeriert.

Die BFS der Permutationen von  $\sigma_v^*$  mit  $v$  als Quelle wird, mit Bezug auf (II), als  $P(\sigma_v^*|v)$  definiert.  $\sigma_v^*$  ist die Permutation, die tatsächlich die gesuchte Quelle enthält.

Daraus ergibt sich nach Shah et al. (2011, S.5166) folgende Formel zur Schätzung der Quelle eines Gerüchts oder einer Vireninfection in einem asymmetrischen Baumnetzwerk:

$$(28) \quad v^\# \in \arg \max P(\sigma_v^*|v) R(v, G_I); v \in G_I$$

Um diese Formel auch in anderen Netzwerken anzuwenden, die keine Baumnetzwerke sind (vgl. Abbildung 13), erfolgt nur die Anpassung eines kleinen Teils der Formel. Es wird angenommen, dass von

$$(29) \quad v \in G_i$$

als Quelle, sich die Infektion sich wie die BSF ausbreitet  $T_{\text{bfs}}(v)$ . Die verschiedenen Möglichkeiten der Ausbreitung von jeder potenziellen Quelle (1-5) aus, sind in Abbildung 13 dargestellt. Damit ist die Formel der „Rumor Centrality“ (Shah/Zaman, 2011: 5167) in einem beliebigen Netzwerk:

$$(30) \quad v^{\#} \in \arg \max P(\sigma_v * |v) R(v, T_{\text{bfs}}(v)); v \in G_i$$

### Vergleich der Verfahren für das SI Modell

Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Verfahren zur Bestimmung einer Quelle werden im Folgenden erläutert. Beide Systeme benutzen Wahrscheinlichkeiten um die Quelle zu lokalisieren, allerdings jedes zur Bestimmung anderer Werte im Modell. Außerdem versuchen beide, das zu betrachtende Netzwerk zu reduzieren um eine genauere Schätzung abgeben zu können.

Dazu erfasst das Modell aus Abschnitt I alle infizierten und nicht infizierten Knoten in unmittelbarer Nähe. Außerdem zieht es in Betracht, dass nicht alle infizierten Knoten als solche zu erkennen sind. Sind alle Knoten einem Status zugeordnet (S, I, oder N) wird der mutmaßliche Pfad des Virus zurückverfolgt umso zur Quelle zu gelangen. Vorteil dieses Modells ist die einfache und schnelle Berechnung der Schritte. Allerdings sind nur wenige der vorkommenden Netzwerke nach den Voraussetzungen des Modells in Abschnitt I aufgebaut. Häufig sind die Knoten stärker vernetzt. Besonders im Falle der Verbreitung von Krankheiten.

Im Gegensatz dazu ist es mit dem „Rumor Centrality“ Modell möglich stark vermaschte Netzwerke zu untersuchen und die Quelle zu orten. Dieses System betrachtet alleine die infizierten Knoten und versucht dort, mit einer Art Zentralitätsmaß, den Quellenknoten zu finden. Dieses Modell die lässt Möglichkeit der Nichterkennung einer Infizierung ganz aus, als Nachteil gegenüber dem Modell aus Abschnitt I. Außerdem geht es davon aus, dass alle infizierten Knoten zusammenhängen. Wird also ein Knoten falsch interpretiert, könnte so ein ganzer Teil des zu betrachtenden Netzwerks wegfallen und so wohlmöglich eine falsche Quelle ausfindig gemacht werden. Als Vorteil ist zu sehen, dass nicht auf ein Baumnetzwerk zurückgegriffen werden muss um das Netzwerk zu beschreiben. Dadurch lassen sich in diesem Modell realistischere Szenarien abbilden.

Beide Modelle sind allerdings nur für Krankheiten oder Viren in Computernetzwerken geeignet, die nicht aussterben können, bzw. sich nicht löschen lassen. Dieser Umstand kommt nur selten vor und damit bilden diese beiden Modelle die Realität nur stark vereinfacht ab. In der Realität ist davon auszugehen, dass der zuerst erkrankte Mensch wieder Gesund wird oder stirbt, sodass er als Quelle nur schwer mit diesen Methoden zu erfassen wäre. Auch ein Virus im Internet wird

irgendwann vom infizierten Computer gelöscht werden oder der Computer wird abgeschaltet. Eine Ausnahme bildet möglicherweise der Fall, dass eine Krankheit bei Infektion immer eine bestimmte Mindestdauer hat. So ist jeder Mensch, der vom H1N1 Virus befallen wurde, mindestens 5 Tage erkrankt (RKI, 2013: 3). In den ersten 5 Tagen des Krankheitsverlauf wären die Modelle bei Vernachlässigung der Inkubationszeit anwendbar, da kein Knoten einen anderen Status als Krank oder Infiziert haben könnte.

### 3.2 SIR Modell

Das SIR Modell ist eine Erweiterung des in 3.1 vorgestellten SI Modells und eine Vorstufe des SEIR Modells. Es umfasst die Stadien Gesund mit **S** (susceptible-anfällig), Ansteckend mit **I** (infectious-infektiös) und Immun bzw. aus dem System ausscheiden mit **R** (removed-entfernt).

Um das Modell zu beschreiben, werden folgende Formeln nach (Newman, 2010: 633) verwendet:

$$(31) \quad \mathbf{S}(t) = S_{t-1} - \beta * S_{t-1} * I_{t-1}$$

$$(32) \quad \mathbf{I}(t) = I_{t-1} + \beta * S_{t-1} * I_{t-1} - \alpha * I_{t-1}$$

$$(33) \quad \mathbf{R}(t) = R_{t-1} + \alpha * I_{t-1}$$

$\beta$  ist die Infektionsrate und  $\alpha$  die Sterbe- bzw. Immunitätsrate. Auf die Herleitung der Formeln wird an dieser Stelle verzichtet und auf Kapitel 2.1 verwiesen.

#### I Bestimmung der Quelle im SIR Modell mithilfe von Wahrscheinlichkeiten

Für die Bestimmung einer Quelle einer Epidemie in einem SIR Netzwerk wird für das Modell von Zhu et al. (2013) vorausgesetzt, dass es ein Netzwerk  $G = (V, E)$  mit  $V$  als Menge aller Knoten und  $E$  als Menge aller Kanten gibt. Jeder Knoten  $v \in V$  hat einen der drei möglichen Zustände (S), (I) oder (R). Die Zeiteinheit  $t$  ist diskret in Tagen. Jeder Knoten ändert seinen Status mit Beginn eines neuen Tages  $t$ . Zu Beginn der Infektion ist nur ein Knoten infiziert und bildet die gesuchte Quelle  $v^*$ . Mit jedem neuen Tag infiziert ein Knoten seinen Nachbarknoten mit einer Wahrscheinlichkeit von  $k$ . Damit wird jeder Knoten mit dem Status (S) mit einer Wahrscheinlichkeit von  $1 - (1 - k)^n$  infiziert.  $i$  ist die Anzahl der Nachbarknoten mit dem Status (I). Jeder Knoten (I) wechselt zum Status (R) mit der Wahrscheinlichkeit  $b$ . Ob sich ein Knoten infiziert hängt von seinen Nachbarknoten ab, ob er immun wird, hängt von ihm selbst und der Zeit ab (Zhu/Ying, 2013: 2f.).

Mit diesen Vorraussetzungen wird das System als Markow Kette (Markov Chain) simuliert. Die Markow Kette geht davon aus, dass bei Voraussage in einem System nur der unmittelbar vorangegangene Zeitpunkt entscheidend ist und damit die weitere Entwicklung vorhergesagt werden kann (Ching/Ng, 2006: 1). In der diskreten Markow Kette  $X(t)$  wird mit  $X(t) = \{X_v(t), v \in V\}$

$V$  der Status aller Knoten zum Zeitpunkt  $t$  erfasst. Der Ausgangspunkt dieser Markow Kette ist  $X_v(0) = S$  für  $v = v^*$  und  $X_{v^*}(0) = I$ . Es wird vorausgesetzt, dass nicht alle Status beobachtbar sind, so ist nur zwischen erkrankt (I) und nicht erkrankt (S) & (R) zu unterscheiden ist.

Zum Zeitpunkt  $t$  wird das Netzwerk  $Y = \{Y_v, v \in V\}$  beobachtet (Zhu/Ying, 2013: 3). So das gilt:

$$(34) \quad Y_v = \begin{cases} 1, & \text{wenn } v \text{ Status } (I) \\ 0, & \text{wenn } v \text{ Status } (S) \wedge (R) \end{cases}$$

Ziel dieses Modells ist es, die Quelle  $v^*$  mit gebenden Netzwerken  $G$  und  $Y$  und unbekanntem  $t$  zu finden. Dazu wird mit  $X[t, 0] = \{X(\tau): 0 < \tau < t\}$  ein Beispielpfad für die Verbreitung des Virus im Zeitraum zwischen 0 und  $t$  beschrieben. Dieser Pfad wird wie folgt als Gleichung dargestellt:

$$(35) \quad F(X_v(t)) = \begin{cases} 1, & \text{wenn } X_v(t) = (I) \\ 0, & \text{wenn anders} \end{cases}$$

Vorausgesetzt  $F(X_v(t)) = Y_v$  für alle  $v$ , dann ist  $F(X[t]) = Y$ . Dann ergibt sich als Modell zur Quellensuche folgende Formel:

$$(36) \quad v^\# \in \arg \max \sum_{X[0,t]:F(X(t))=Y} P(X[0,t]|v^* = v); v \in V$$

wobei  $P(X[0,t]|v^*=v)$  die Wahrscheinlichkeit beschreibt, dass der Pfad  $X[0,t]$  den Knoten  $v$  enthält, der die Quelle der Infektion ist. Als Problem bei diesem Lösungsversuch zur Lokalisierung der Quelle sind die verschiedenen Möglichkeiten der Status der Knoten anzusehen. Für jedes  $v$  aus  $Y_v=0$  muss die vergangene Zeit als (S) oder (R) bestimmt werden, sodass für jeden Knoten  $O(t^2)$  Möglichkeiten bestehen. Für alle  $Y_v=1$  gibt es  $O(t)$  mögliche Wege (Zhu/Ying, 2013: 3). Hierdurch ergibt sich ein Ressourcenproblem der Rechnerkapazität beim Betrachten von großen Netzwerken.

## II Bestimmung der Quelle im SIR Modell „Clustering and Localization“

Um dieses rechnerische Ressourcenproblem zu lösen wurde ein Algorithmus geschrieben, der ausgehend davon, dass die Anzahl der Quellen bekannt ist, einen weiteren Lösungsweg vorschlägt. Im Folgenden erfolgt eine kurze Vorstellung des Algorithmus und seiner Schritte. Für eine genaue Berechnung des Algorithmus wird auf „Detecting Multiple Information Sources in Networks under the SIR Model“ von Chen et al. verwiesen.

Der Algorithmus beginnt mit der Auswahl der  $x$  entferntesten infizierten Knoten ( $x$  = Anzahl der Quellen im Netzwerk). Die gewählten Knoten sollten durch ihre Entfernung jeweils einer anderen Quelle zugeordnet sein.

Im zweiten Schritt werden die nächsten  $x$  entferntesten Knoten gewählt und diese auch wieder den verschiedenen, vermuteten Quellen zugeordnet. Dieser Schritt wird so oft wiederholt bis die  $x$  übriggebliebenen, am „weitesten“ entfernten Knoten die am nächsten gelegenen sind.

Im dritten Schritt werden die so entstanden Gruppen getrennt, sodass nun  $x$  Cluster gebildet werden, die im Optimalfall jeweils eine Quelle haben.

Im vierten Schritt wird der maximale Abstand aller Knoten zu der möglichen Quelle im Cluster geschätzt.

Im letzten Schritt erfolgt eine Berechnung des maximalen Abstands zu den anderen Knoten für jeden Knoten im jeweiligen Cluster. Der Knoten, der den größten Abstand zu allen anderen Knoten aufweist, ist die Quelle in diesem Cluster (Chen et al., 2014: 2).

Das Modell teilt also zuerst die Knoten in verschiedene Cluster ein, je nachdem wieviel Quellen es gibt, um dann in diesen Unternetzwerken die Quelle zu bestimmen. Hierbei ist zu beachten, dass das Modell im letzten Schritt des Algorithmus davon ausgeht, dass die Quelle der Knoten ist, welcher am weitesten von allen entfernt ist. Zu hinterfragen ist an dieser Stelle, ob dieses Vorgehen das sinnvollste ist. Eventuell könnte an dieser Stelle auch ein Zentralitätsmaß angewendet werden, wie die Closeness Centrality, die den Knoten auswählt, der den kürzesten Weg zu allen anderen Knoten hat.

### Vergleich der Verfahren für das SIR Modell

Die Modelle zur Bestimmung der Quelle in einem SIR Modell verwenden unterschiedliche Ansätze zur Ortung der Quelle. So versucht das Modell aus 3.2. Abschnitt I, ähnlich wie das Modell aus 3.1 Abschnitt I die Ausbreitung des Virus an jedem Knoten durch Wahrscheinlichkeiten zu rekonstruieren. Es fasst die Status (S) – Gesund und (R) – Immun zu einem Fall zusammen und setzt voraus, dass der Unterschied nicht beobachtbar ist. Eine Anwendung dieses Modells bietet sich weniger bei der Beobachtung einer Viruserkrankung an, als bei einem Virus in Computersystemen. Bei einem Virus im Internet ist es teilweise schwierig herauszufinden, ob ein Computer bereits einmal infiziert war. Bei einer Epidemie, kann mit großer Wahrscheinlichkeit bei den beteiligten Personen unterschieden werden, ob sie bereits erkrankt waren oder noch erkranken können. Der Fall, dass die Epidemie zum Tode führt, und damit die Person aus dem Netzwerk ausscheidet, wird in diesem Modell außer Acht gelassen.

Im dem Modell „Clustering and Localization“ wird ein Algorithmus angewendet, der die zu betrachtenden Knoten alleine auf die infizierten Knoten beschränkt. Hierbei ist es auch möglich mehrere Quellen gleichzeitig zu lokalisieren. Dadurch steigt die Möglichkeit der Anwendung in



einem realistischen Umfeld. Beide Modelle scheinen trotz ihrer Einschränkungen eine gute Erweiterung der zuvor vorgestellten SI Modelle zu sein.

#### 4. Wirtschaftliche Folgen

Krankheiten wie die Influenza, zu der auch das H1N1 Virus gehört, verursachen jedes Jahr hohe Kosten. So zeigt eine Studie von 1996, dass in diesem Jahr bei 4 Millionen Fällen ein Schaden in der Volkswirtschaft von 5 Milliarden DM entstanden wäre, wobei 99,5 % der Kosten auf Arbeitsunfähigkeit zurückzuführen wären (Szucs et al., 2001: 63). Auch in Amerika wurden entsprechende Studien durchgeführt, die zu einem ähnlichen Schluss gekommen sind. So ergibt sich für die US Wirtschaft nach einer Schätzung von (Meltzer et al., 1999: 664) bei einer Epidemie ein Schaden von mindestens 71,3 Milliarden \$.

Kosten entstehen nicht nur unmittelbar durch die Krankheit einer Person. Es ist auch zu beachten, dass z.B. bei kranken Schulkindern häufig ein Elternteil zu Hause bleiben muss, wodurch weitere Kosten entstehen. Es wird geschätzt, dass 20 % der Eltern während einer Epidemie erkranken, aber 40 % ihre Arbeitskraft durch die Pflege von Angehörigen verlieren (Ekici et al., 2010: 2). So werden durch eine erkrankte Person andere Personen mitbeeinflusst.

Mit Hilfe des SEIR Modells kann vorausgesagt werden, wie viele Personen sich voraussichtlich anstecken werden. Ist diese Zahl ungefähr bekannt, kann auch der Schaden für die Volkswirtschaft grob geschätzt werden. Anhand dieses Maßes muss dann entschieden werden, ob und welche Maßnahmen getroffen werden sollen, natürlich in Abhängigkeit der Schwere der Krankheit. Hier wird sicherlich eine wirtschaftliche Entscheidung getroffen werden, denn auch die Bereitstellung eines Impfstoffes kostet viele Millionen Euro. Im Falle des H1N1 Virus waren es 700 Millionen Euro (Ärzte Zeitung, 2009: 1). Wird die Entscheidung getroffen, Schulen, Ämter oder gar Flughäfen zu schließen, entstehen noch höhere Kosten. An dieser Stelle muss zwischen der Schwere der Folgen und den entstehenden Kosten abgewogen werden. So haben verschiedene Länder ihre Flughäfen mit Infrarotscannern ausgestattet, die die Körpertemperatur der Reisenden messen. Menschen mit erhöhter Temperatur können an Ort und Stelle erkannt und in Quarantäne gebracht werden (Fiore, 2009).

Die Modelle können also bei der Abwägung der Kosten helfen, indem sie die Folgen einer Epidemie vorhersagen und die optimale Impfquote bestimmen. Sollte diese zu hoch sein, um eine spürbare Einschränkung der Ausbreitung auszulösen, bildet dies auch ein zu beachtendes Ergebnis. Neben der menschlichen Gesundheitsvorsorge kann die Bestimmung der Impfquote mithilfe der SEIR Modelle auch in anderen Bereichen von Vorteil sein. Ergibt das SEIR Modell z.B., dass in einem Schweinestall nicht 100 % der Schweine geimpft werden müssen, sondern nur

80 %, kann an Impfstoff gespart werden. Darüber hinaus kann die Verteilung der Impfstoffe im Notfall schneller erfolgen, da nicht mehr so viel Impfstoff gebraucht wird. So ermöglicht die effizientere Verwendung des Impfstoffes die Reduzierung des gesamtwirtschaftlichen Schadens, der z.B. durch vorsorgliche Keulung ganzer Ställe entsteht.

Die Ortung der Quelle bietet noch weitere Möglichkeiten eine Epidemie schneller und effektiver einzudämmen. Ist die Quelle z.B. ein Land bekannt, können Reisewarnungen ausgesprochen werden. Damit wird der Tourismus reduziert. Außerdem besteht die Möglichkeit, Reisende, die aus dem betroffenen Land kommen, genau zu untersuchen und ggf. unter Quarantäne zu stellen. Diese Maßnahmen können dank der Quellenbestimmung schon vor Ausbruch im eigenen Land eingeleitet werden. Interessanter und sinnvoller ist die Quellenbestimmung allerdings in kleineren Netzwerken, wie einer Wasserversorgung. Ist ein Fluss verseucht, kann mithilfe der Modelle die Quelle der Verschmutzung ausfindig gemacht werden. In diesem Fall wären die einzelnen Knoten im Netzwerk keinen Personen sondern Brunnen und Orte im Verlauf des Flusses. Ist die Quelle gefunden, kann bereits die Ursache und nicht nur die Auswirkungen bekämpft werden.

Ein weiterer Vorteil die Quelle einer Epidemie zu erkennen, stellt der Blick die eigene „Zukunft“ dar. Um die Quelle herum ist die Krankheit schon weiter fortgeschritten als am eigenen Standort. So kann dort die weitere Entwicklung beobachtet werden. Damit können an diesem Ort eingeleitete Gegenmaßnahmen bewertet und eventuell in optimierter Form angewendet werden. Das Modell der Quellensuche könnte unter bestimmten Voraussetzungen auch negativ verwendet werden. So wäre es möglich nach verschiedenen Durchgängen die optimale Quelle für eine möglichst weit verbreitete Epidemie nach  $t$  Tagen zu ermitteln. Terroristische Anschläge könnten damit effektiver umgesetzt werden. Natürlich ist auch eine Verwendung zu friedlichen Zwecken möglich, um z.B. den bestmöglichen Ort in einem bereits verseuchten Netzwerk zu finden, um mit Gegenmaßnahmen das gesamte Netzwerk möglichst schnell zu erreichen.

## 5. Ausblick

Ziel der Weiterentwicklung der SEIR Modelle sollte es sein, verschiedene Bevölkerungsgruppen abbilden zu können. Dadurch ergäbe sich die Möglichkeit, die Verbreitung genauer zu beobachten. So könnten Impfmaßnahmen an diesen Bevölkerungsgruppen genauer bewertet werden. Weiter könnten verschiedene Branchen oder Altersgruppen unterschieden werden. In der Gesundheits- und Pflegebranche haben die zugehörigen Personen ein erhöhtes Ansteckungsrisiko. Wäre das einfach im SEIR Modell abzubilden, könnten Impfmaßnahmen besser bewertet werden. Andere Anwendungsgebiete des SEIR Modell als in der Ausbreitung von Krankheiten sind eher nicht zu

sehen, da die Inkubationszeit bei der Verbreitung von Gerüchten oder Computerviren keine Rolle spielt. Bei diesen Fällen ist weiterhin die Anwendung des SIR Modells angebracht.

Die Modelle zur Ortung der Quelle in einem Netzwerk sind händelbarer zu gestalten, sodass bei großen Netzwerken nicht zu viel Rechnerkapazität benötigen wird. Für die Anwendung dieser Modelle ist es zudem notwendig, die Eigenschaften der einzelnen Knoten zu kennen. Dazu müssten in der Zukunft Datenbanken eingeführt werden, die alle benötigten Daten erfassen, um diese im Notfall abrufen zu können.

## 6. Fazit

In dieser Arbeit wurde die Ausbreitung der H1N1 Epidemie in Deutschland anhand des SEIR Modells nachvollzogen. Durch die Variierung der Impfquote konnten deutliche Unterschiede in der Verbreitung des Virus in Deutschland erkannt werden. Festgestellt wurde weiterhin, dass vorrausichtlich eine Impfquote von 40 % die gesamte Bevölkerung vor einer Epidemie schützen würde.

Mithilfe der Modelle zur Bestimmung einer Quelle im Netzwerk wurde ein Überblick über die verbreiteten Modelle gegeben und diese auf ihre Anwendbarkeit hin bewertet. Die Modelle bieten einen guten Einblick in die Ausbreitung von Epidemien. Mit deren Hilfe können viele Aussagen getroffen und Erkenntnisse gewonnen werden, die zuvor nur vermutet wurden. Um diese Modelle im akuten Notfall anwenden zu können, müssen zukünftig Datengrundlagen geschaffen werden, die im Moment nicht vorhanden sind. Allerdings liefert bereits jetzt die Anwendung dieser unmodifizierten Modelle Daten. So kann beispielsweise eine Aussage über die Impfquote getroffen werden.

In Bezug auf die direkte Einleitung von Maßnahmen gegen Epidemien, kann das SEIR Modell eine Entscheidungsgrundlage bilden. Das geschieht bereits im kleinen Rahmen, z.B. beim Robert-Koch-Institut. Die Modelle zur Ortung der Quelle müssen hingegen erst weiter entwickelt werden, um sie auf größeren Netzwerken anwenden zu können.

Sehr wirksame Vorhersagen könnten in Zukunft getroffen werden, wenn das SEIR Modell mit der Bestimmung der Zentralitäten kombiniert würde. Dann könnten echte Knotenpunkte ausfindig gemacht und geschützt werden. Damit wäre eine noch effektivere Impfung der Bevölkerung möglich. Werden die Modelle zur Ortung der Quelle sehr kurzfristig nach Ausbruch einer Krankheit angewendet, könnte der Herd der Epidemie ausgeschaltet werden. Die dazu notwendige Zeitspanne variiert je nach Krankheit bzw. Anwendungsgebiet.

## Literaturverzeichnis

- Ärzte Zeitung, Länder bestellen 50 Millionen Impfdosen zum Schutz vor Schweinegrippe. In: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/schweinegrippe/article/559683/laender-bestellen-50-millionen-impfdosen-schutz-schweinegrippe.html> (2009).
- Brauer, F.; von den Driessche, P.; Wu, J. (2008), *Mathematical epidemiology*, Springer, Berlin.
- Chen, Z.; Zhu, K.; Ying, L. (2014), *Detecting Multiple Information Sources in Networks*.
- Ching, W.-K.; Ng, M. (2006), *Markov Chains: Models, Algorithms and Applications*, Springer-Verlag.
- Ekici, A.; Keskinocak, P.; Swann, J. L. (2010), *Modelling Influenza Pandemic, Intervention Strategies, and Food Distribution*. In: *Manufacturing and Service Operations Management*, S.1–32.
- Fiore, M., Swine Flu Epidemic Enters Dangerous Phase. In: <http://www.foxnews.com/story/2009/04/28/swine-flu-epidemic-enters-dangerous-phase/> (2009).
- Luo, W.; Tay, W.; Leng, M. (2014), *How to Identify an Infection Source With Limited Observations*. In: *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing*, Vol. 8 (4), S.586–597.
- Meltzer, M.; Cox, N.; Fukuda, K. (1999), *The Economic Impact of Pandemic Influenza in the United States: Priorities for Intervention*. In: *Emerging Infectious Diseases* (5), S.659–671.
- Newman, M. (2010), *Networks*, Oxford Univ. Press, Oxford.
- RKI (2009), *Epidemiologisches Bulletin* 22/2009 (22), S.219–226.
- RKI (2010a), *Epidemiologisches Bulletin* 21/2010 (21), S.191–204.
- RKI (2010b), *Epidemiologisches Bulletin* 25/2010 (25), S.237–244.
- RKI, Influenza (Saisonale Influenza, Influenza A(H1N1) 2009, Aviäre Influenza). In: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza.html) (2013).
- Schnitzler, P. (2012), *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen*, Springer.
- Shah, D.; Zaman, T. (2011), *Rumors in a Network: Who's the Culprit?* In: *IEEE Transactions on Information Theory*, Vol. 57 (8), S.5163–5181.
- Süddeutsche.de, Schweinegrippe – H1N1 forderte 203.000 Todesopfer. In: <http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/schweinegrippe-hn-forderte-todesopfer-1.1829567> (2013).

Suerbaum, S. et al. (2012), Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Springer, Berlin.

Szucs, T.; Behrens, M.; Volmer, T. (2001), Volkswirtschaftliche Kosten der Influenza 1996 Eine Krankheitskostenstudie. In: Medizinische Klinik, Vol. 96 (2), S.63–70.

Turau, V. (2010), Algorithmische Graphentheorie, Oldenbourg, München.

Walter, D. et al. (2010), Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. In: EuroSurveillance 15 (18), S.1–4.

Wasserman, S.; Faust, K. (2009), Social network analysis, Cambridge Univ. Press, Cambridge.

Zhu, K.; Ying, L. (2013), Information Source Detection in the SIR Model: A Sample Path Based Approach, IEEE, Piscataway, NJ.

## Eidesstattliche Erklärung

---

Hiermit versichere ich, Liesa D [REDACTED], die vorliegende Arbeit selbstständig und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel erstellt zu haben. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß veröffentlichtem oder unveröffentlichtem Schrifttum entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Paderborn, 12.08.2014

## Anhang

---



Startseite    Infektionsschutz    RKI-Ratgeber für Ärzte  
 Influenza (Saisonale Influenza, Influenza A(H1N1) 2009, Aviäre Influenza)

## Influenza (Saisonale Influenza, Influenza A(H1N1) 2009, Aviäre Influenza)

RKI-Ratgeber für Ärzte

- Grundlagen
- Klinik, Diagnostik, Therapie, Epidemiologie und Prävention der saisonalen Influenza und der Influenza A(H1N1) 2009
- Aviäre Influenza bei Menschen
- Ausgewählte Informationsquellen

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut (RKI) erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien und weiteren Experten erarbeitet. Die Erstpublikation erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* und im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, in der Regel im Internet, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Aktualisierte Fassung vom Januar 2011. Erstveröffentlichung im *Epidemiologischen Bulletin* 7/1999

Der Ratgeber ist so gegliedert, dass zunächst die Grundlagen abgehandelt werden, die zum Verständnis aller Formen der Influenza notwendig sind. Im nächsten Kapitel werden die saisonale Influenza und die Influenza A(H1N1) 2009 gemeinsam erläutert. Erkrankungen durch saisonal zirkulierende Viren des Subtyps A(H1N1), A(H3N2) und des Typs B werden in diesem Ratgeber als „saisonale“ Influenza zusammengefasst. Das die Pandemie 2009 auslösende Virus des Subtyps A(H1N1) wird als (pandemisches) Influenzavirus A(H1N1) 2009 bezeichnet, durch diesen Subtyp ausgelöste Erkrankungen werden gesondert behandelt. Hier wird der Entwicklung Rechnung getragen, dass die Influenza A(H1N1) 2009 sich seit der WHO-Erklärung vom 10.08.2010 in der postpandemischen Phase befindet, darüber hinaus gibt es mehr Gemeinsamkeiten mit der saisonalen Influenza als Unterschiede. Wo diese bestehen, wird explizit darauf hingewiesen. Zuletzt wird noch auf die zoonotische, aviäre Influenza eingegangen, bei der ein direkter oder indirekter Mensch-Tier-Kontakt eine entscheidende Rolle spielt.

Zu aktuellen Informationen, Situationseinschätzungen und Empfehlungen zu Influenza siehe [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionskrankheiten A–Z > Influenza.

### Grundlagen

#### Erreger

Erreger der Influenza sind Orthomyxoviren, die in die Typen A, B und C unterteilt werden. Für den Menschen sind nur Influenza-A- und -B-Viren relevant. Influenza-A- und -B-Viren sind charakterisiert durch spikeartige Oberflächenstrukturen, die durch die Glykoproteine **Hämagglutinin** (HA) und **Neuraminidase** (NA) gebildet werden. Es sind 16 verschiedene HA und 9 NA bekannt. Influenza-A-Viren werden nach Typ und Subtyp benannt, z.B. A(H3N2). Bei der Influenza B gibt es keine Subtypen, aber seit Jahren zirkulieren weltweit zwei genetisch unterschiedliche Linien (Yamagata-Linie und Victoria-Linie). Diese Unterscheidung bezieht sich, wie bei den Influenza-A-Subtypen, auf die Oberflächenproteine. Das HA ist die Hauptkomponente, die eine Immunantwort auslöst. Das zweite Hüllantigen, die virale NA, spielt eine wichtige Rolle bei der Freisetzung neu gebildeter Viren



aus der Zelle. Die NA ist der Angriffspunkt einer Gruppe antiviraler Arzneimittel, der sogenannten Neuraminidasehemmer. Als drittes Hüllprotein fungiert das **Matrixprotein** (M2-Protein), das Angriffspunkt des Arzneimittels Amantadin ist. Im Inneren des Virus befindet sich das Genom, das aus 8 einzelnen und voneinander unabhängigen RNA-Gensegmenten besteht. Bis April 2009 zirkulierten in der menschlichen Bevölkerung die Subtypen A(H1N1), A(H3N2) sowie Influenza B, ab April 2009 verbreitete sich zusätzlich das pandemische Influenzavirus A(H1N1) 2009, das sich in seiner Zusammensetzung vom bis dahin zirkulierenden Erreger des Subtyps A(H1N1) wesentlich unterscheidet und dieses vermutlich auch ersetzen wird.

## Reservoir

Influenza-A-Viren kommen beim Menschen und daneben auch bei Säugern (u.a. Schweine, Pferde) vor. Das eigentliche Reservoir von Influenza-A-Viren sind jedoch Vögel, insbesondere Wasservögel, bei denen alle bisher bekannten HA- und NA-Subtypen nachgewiesen wurden. Die bei Vögeln vorkommenden Influenzaviren werden aviäre Influenzaviren genannt. „Humane“ (d.h. in der menschlichen Bevölkerung zirkulierende) und „aviäre“ Influenzaviren unterscheiden sich dadurch, dass sie sehr spezifisch an unterschiedliche zelluläre Rezeptoren im oberen Atemtrakt von Menschen und Vögeln binden, während im Atemtrakt des Schweins Rezeptoren sowohl für menschliche als auch für aviäre Influenzaviren vorkommen. Influenza-B-Viren treten quasi nur beim Menschen auf.

## Mutation und Reassortment, Antigen drift und Antigen shift

Die große genetische Variabilität der Influenzaviren beruht einerseits darauf, dass die 8 Gensegmente, die das Influenzavirus definieren, frei kombinierbar sind und zum zweiten auf der hohen Mutationsfrequenz. Erstere Tatsache ist die Voraussetzung des sogenannten Reassortment (Genaustausch; s.u.), während die Anhäufung von Punktmutationen die kontinuierliche Veränderung prinzipiell aller Gensegmente ermöglicht. Für die Immunantwort am wichtigsten sind die Oberflächenantigene HA und NA. Punktmutationen führen zu einer **Antigen drift** und betreffen sowohl Influenza-A- als auch Influenza-B-Viren. Da nur gegen Viren mit sehr hoher genetischer Verwandtschaft eine lang anhaltende Immunität besteht, können die kontinuierlich entstehenden Driftvarianten jährliche Grippewellen hervorrufen. Daher muss auch jedes Jahr für alle Impfantigene geprüft werden, ob sie einer aktuellen, von den bisherigen Viren abweichenden Driftvariante angepasst werden müssen.

Bei einer **Antigen shift** kommt es zum Auftreten von humanpathogenen und von Mensch zu Mensch übertragbaren Influenzaviren, deren Subtyp **nicht** mit denjenigen übereinstimmt, die bis dato in der menschlichen Bevölkerung zirkulierten oder deren genetische Zusammensetzung erheblich von den Varianten eines Subtyps abweichen, die bis dahin in der menschlichen Bevölkerung zirkulierten. Solche Antigen shifts sind die Voraussetzung für Influenzapandemien, d.h. die Welt umspannende Epidemien. Nachdem ein pandemisches Virus in der menschlichen Bevölkerung zirkuliert, entwickelt es sich durch Antigen drift weiter. Ein Beispiel für eine Antigen shift durch einen neuen Subtyp stellt das Auftreten des Subtyps A(H2N2) im Jahr 1957 dar, das den bis dahin zirkulierenden Subtyp A(H1N1) ablöste und zu einer Pandemie führte. Der Subtyp des pandemischen Influenzavirus A(H1N1) 2009 war zwar nicht „neu“, weil bis dahin auch schon A(H1N1)-Viren zirkulierten, jedoch bestand ein so großer antigenetischer Unterschied zu den bisher aufgetretenen (saisonalen) A(H1N1)-Viren, dass dieses auch als Pseudoshift bezeichnet wurde. Eine Antigen shift kann prinzipiell aufgrund eines Reassortments oder durch solche Mutationen zustande kommen, die die antigenen Eigenschaften erheblich verändern. Die Entstehung eines neuen Subtyps durch Reassortment setzt die Doppelinfektion einer Zelle mit zwei verschiedenen Subtypen voraus. Dabei kann eine Vielzahl verschiedener Mischviren entstehen, von denen eines die Fähigkeit erlangen kann, sich effizient im Menschen zu vermehren. Man nahm bisher an, dass das Schwein den für ein solches Reassortment prädestinierten Zwischenwirt darstellt, weil es Rezeptoren für aviäre und menschliche Influenzaviren besitzt. Inzwischen geht man davon aus, dass auch Mutationen zu einem Überspringen der Speziesbarriere führen können, z.B. wenn sich aviäre Influenzaviren, die normalerweise kaum bis gar nicht von Mensch zu Mensch übertragbar sind, durch Mutationen im Vogel an den Menschen anpassen. Es wird vermutet, dass das für die Pandemie im Jahr 1918 verantwortliche A(H1N1)-Virus durch direkte Anpassung eines vom Vogel abstammenden Virus auf den Menschen entstand. Das pandemische Influenzavirus A(H1N1) 2009 entstand über einen langen, mehrere Jahre hindurch andauernden Zeitraum durch mehrere Reassortments und beinhaltet

Gensegmente aus aviären, eurasischen Schweine-, nordamerikanischen Schweine- und menschlichen Influenzaviren.

## Vorkommen

Influenzavirus-Infektionen sind **weltweit** verbreitet. In gemäßigten Zonen der nördlichen und südlichen Hemisphäre treten regelmäßig in den jeweiligen Wintern Grippewellen auf. Durch die um sechs Monate versetzten Jahreszeiten tritt die winterliche Grippewelle auf der Südhalbkugel dann auf, wenn auf der nördlichen Hemisphäre Sommer ist. Trotz dieser ausgeprägten Saisonalität können in den entsprechenden Ländern Influenza-Erkrankungen auch außerhalb der Grippewellen auftreten und mitunter sogar zu lokalisierten Ausbrüchen führen. In tropischen Ländern tritt die Influenza ganzjährig auf, auch wenn es dort zu wellenförmigen Verläufen im Jahresverlauf kommen kann. Während der jährlichen Grippewellen werden schätzungsweise 5%–20% der Bevölkerung infiziert. In ihrem Schweregrad können sich die Grippewellen charakteristischerweise deutlich voneinander unterscheiden. Pandemien werden hervorgerufen durch das Auftreten oder Wiederauftreten eines neuen Influenza-A-Subtyps, der davor (mehrere Jahrzehnte) nicht in der menschlichen Bevölkerung zirkulierte, oder – wie die Erfahrung aus 2009 gezeigt hat – durch eine antigenetisch stark unterschiedliche Variante eines bekannten Subtyps, in diesem Fall A(H1N1). Weil die Mehrheit der menschlichen Bevölkerung nicht immun gegen dieses Virus ist, kann sich das Virus in einer weltumfassenden Epidemie über den Globus verbreiten. Die ersten Wellen einer Pandemie können in Kalendermonaten auftreten, die für die saisonale Influenza untypisch sind, z.B. für Deutschland in den Sommermonaten. Die drei Pandemien des letzten Jahrhunderts (1918, 1957 und 1968) verursachten ca. 40 Millionen bzw. 1–2 und 0,75–1 Millionen Tote. Am 11. Juni 2009 hat die WHO wegen des Auftretens des Influenzavirus A(H1N1) 2009 das erste Mal seit dem Jahr 1968 wieder den Beginn einer Pandemie bekannt gegeben.

## Infektionsweg

Die Übertragung von Influenzaviren erfolgt vermutlich überwiegend durch Tröpfchen, die eine Partikelgröße von mehr als 5 µm haben, insbesondere beim Husten oder Niesen entstehen und über eine geringe Distanz auf die Schleimhäute der Atemwege von Kontaktpersonen gelangen können. Einzelne Publikationen legen auch die Möglichkeit einer aerogenen Übertragung durch sogenannte Tröpfchenkerne nahe, die kleiner sind (< 5 µm), auch beim normalen Atmen oder Sprechen entstehen und länger in der Luft schweben können. Darüber hinaus ist eine Übertragung auch durch direkten Kontakt der Hände zu mit virushaltigen Sekreten kontaminierten Oberflächen und anschließendem Hand-Mund-/Hand-Nasen-Kontakt möglich (z.B. durch Händeschütteln). Bei der aviären Influenza wird neben dem vermutlichen Hauptübertragungsweg durch Einatmen infektiöser Partikel bei engem Kontakt bzw. Handhabung von Geflügel auch die Übertragung durch verschlucktes (kontaminiertes) Wasser oder die Selbstinokulation durch Hände diskutiert, die z.B. durch Vogelexkreme kontaminiert sein könnten. Die Überlebensfähigkeit des Virus in der Umwelt ist von den Umgebungsbedingungen, insbesondere Feuchtigkeit und Temperatur abhängig. Bei niedrigen Temperaturen nahe dem Gefrierpunkt kann das Virus im Wasser bis zu mehreren Wochen infektiös bleiben.

## Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der saisonalen Influenzaviren und des Influenzavirus A(H1N1) 2009 ist vergleichbar und beträgt 1–2 Tage. Die Inkubationszeit der aviären Influenza könnte etwas länger sein, sie betrug bei Haushaltsclustern im Allgemeinen 2–5 Tage.

## Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Auch die **Dauer der Infektiosität** – gemessen als Ausscheidung vermehrungsfähiger Viren – ist bei saisonalen Influenzaviren und dem pandemischen Influenzavirus A(H1N1) 2009 ähnlich. Sie beträgt im Mittel etwa 4–5 Tage

ab Auftreten der ersten Symptome, eine längere Dauer ist aber möglich, v.a. bei Kindern. Eine Studie zu saisonalen Influenzaviren gab eine mittlere Ausscheidungsdauer bei hospitalisierten Patienten, die häufig chronische Vorerkrankungen und einen schwereren Verlauf haben, von 7 Tagen an. Dies legt unter pragmatischen Gesichtspunkten eine Isolierung von Patienten, die sich **wegen** einer Influenza im Krankenhaus befinden, über einen Zeitraum von 7 Tagen nahe. Eine Ausscheidung vor Symptombeginn ist möglich.

Die Dauer der Ansteckungsfähigkeit bei aviären Influenzaviren ist unzureichend charakterisiert. Während des Ausbruchs im Jahr 1997 in Hongkong konnte das Virus im Median 6,5 Tage aus nasopharyngealen Patientenproben isoliert werden. Von den seit 2004 bekannt gewordenen Fällen aviärer Influenza wurde aber auch von einer deutlich längeren Ausscheidungsdauer berichtet.

## **Klinik, Diagnostik, Therapie, Epidemiologie und Prävention der saisonalen Influenza und der Influenza A(H1N1) 2009**

### **Klinische Symptomatik**

Die **Influenza-typische Symptomatik** (*influenza-like illness*, kurz **ILI**) ist durch

- plötzlichen Erkrankungsbeginn mit Fieber ( $\geq 38,5$  °C)
- trockenen Reizhusten
- Halsschmerzen
- Muskel- und/oder Kopfschmerzen

gekennzeichnet.

Weitere Symptome können allgemeine Schwäche, Schweißausbrüche, Rhinorrhö, aber auch Übelkeit/Erbrechen und Durchfall sein. Zu beachten ist jedoch, dass bei Weitem nicht alle Influenza-Infizierten mit typischer Symptomatik erkranken. Als Faustregel kann gelten, dass es bei etwa einem Drittel der Infektionen zu einem fieberhaften, einem weiteren Drittel zu einem leichteren und dem letzten Drittel zu einem asymptomatischen Verlauf kommt. Die Krankheitsdauer liegt in der Regel bei 5–7 Tagen, die in Abhängigkeit von Komplikationen und Risikofaktoren jedoch auch deutlich länger sein kann.

Selten kommt es zu schweren Verläufen, wobei pulmonale Komplikationen im Vordergrund stehen. Diese fallen in die Kategorien (i) primäre Influenzapneumonie durch das Virus selbst, (ii) bakterielle Pneumonie nach Superinfektion (Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Staphylokokken) und (iii) Exazerbationen chronischer Lungenerkrankungen. Die Beteiligung weiterer Organe kann zu Myositis und Rhabdomyolyse, Enzephalitis oder Myokarditis führen. Komplikationen des Zentralnervensystems wurden vorwiegend bei Kindern beobachtet.

Zeichen einer (oft sehr schnell) fortschreitenden Influenza-Erkrankung können sein:

- kontinuierlich über mindestens drei Tage anhaltendes hohes Fieber
- Luftnot, Kurzatmigkeit, erhöhte Atemfrequenz oder Schwierigkeiten beim Atmen; Lippenzyanose
- blutiges oder koloriertes Sputum, Brustschmerz oder niedrigerer systolischer Blutdruck
- Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Lethargie oder ausgeprägte allgemeine Schwäche
- Dehydratation mit konzentriertem Urin oder verminderter Urinausscheidung

Bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf tritt eine Verschlechterung oft ca. 3–5 Tage nach Symptombeginn auf. Betroffen sind v.a. ältere Personen und Personen mit Grundkrankheiten. Zu diesen zählen z.B. chronische Herzerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), Immundefekte, neurologische bzw. neuromuskuläre Erkrankungen und (bei Influenza A(H1N1) 2009) schwere Fettleibigkeit (Adipositas). Außerdem erhöht eine Schwangerschaft, v.a. im fortgeschrittenen Stadium, das Risiko für einen schweren Verlauf. Charakteristisch für die pandemische Influenza A(H1N1) 2009 war, dass krankenhauspflichtige Influenza-Erkrankungen, v.a. mit sehr schweren Verläufen, bei sehr viel jüngeren Patienten

auftraten als bei Patienten mit Erkrankungen aufgrund saisonaler Influenza. Patienten mit Lungenversagen und akutem Atemnotsyndrom mussten zum Teil über Wochen beatmet oder mit speziellen lebenserhaltenden Geräten, die den Gasaustausch unterstützen (sog. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), behandelt werden.

Auch bei Kindern treten schwere Erkrankungen mit Beatmungspflicht und Komplikationen wie z.B. Myokarditis oder Enzephalopathie häufiger auf. Eine leichte, aber häufige Komplikation der Influenza bei Kindern ist die Mittelohrentzündung. Zu beachten ist bei Kindern außerdem, dass die Gabe von Salizylaten kontraindiziert ist, da sie zum Reye-Syndrom führen können. Das Reye-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine akute Enzephalopathie in Kombination mit einer fettigen Degeneration der Leber.

## Diagnostik

Bei sporadischen, außerhalb von Influenzawellen auftretenden Erkrankungen kann eine Diagnose einer Influenza basierend auf der klinischen Symptomatik nicht sicher gestellt werden, da andere Erreger, wie z.B. RS-Viren, hMPV oder Mykoplasmen, sehr ähnliche klinische Bilder hervorrufen können. Während der Hochphase einer Influenzawelle und bei Epidemien hat die ILI-Symptomatik jedoch einen so guten Vorhersagewert, dass die Erkrankung bei den meisten Patienten mit hinreichender Wahrscheinlichkeit anhand der klinischen Präsentation diagnostiziert werden kann.

Bei Risikogruppen oder wenn sich ein schwerer Verlauf andeutet, kann für den behandelnden Arzt eine schnelle Diagnostik hilfreich sein. Hierfür steht prinzipiell der direkte Nachweis viraler Antigene mittels Schnelltesten (*near-patient tests*) zur Verfügung. Dessen Sensitivität ist bei saisonalen Influenzaviren gut, bei pandemischen Influenzaviren A(H1N1) 2009 aber mäßig. Bei gleichzeitig relativ hoher Spezifität hat ein positiver Test dann, wenn eine Influenza-Infektion a priori in Betracht gezogen werden muss (z.B. zu Beginn einer Influenzawelle), eine hohe Aussagekraft, jedoch schließen negative Tests eine Influenza nicht sicher aus. Unter Umständen muss daher trotz negativem Schnelltest oder bei Anforderung sensitiverer Testverfahren (PCR), deren Ergebnis aber erst nach ein oder zwei Tagen zur Verfügung steht, ein Therapiebeginn erwogen werden. Weitere Methoden zum Nachweis viraler Antigene sind der Immunfluoreszenz- und ELISA-Test, die in ihrer Sensitivität mit dem Schnelltest vergleichbar sind. Der labor diagnostische Goldstandard, die PCR, kann auch im klinischen Alltag zur Sicherung der Diagnose oder differenzialdiagnostischen Abklärung von Bedeutung sein. Zu beachten ist, dass die Wahrscheinlichkeit eines positiven Labortests nach den ersten zwei Erkrankungstagen abnimmt und selbstverständlich auch von der Qualität des Probenmaterials abhängt. Zum Beispiel haben Abstriche aus der Nase eine höhere Sensitivität als Proben aus dem Rachenraum. Die Virusisolierung mittels Kultur ist in der Regel spezialisierten Laboratorien vorbehalten. Dies betrifft auch die weitere Subtypisierung von Influenza-A-Viren sowie die Identifizierung zirkulierender Varianten von Influenza-A- und -B-Viren.

Ein serologischer Antikörpernachweis mittels Hämagglutinationshemmtest oder Mikroneutralisationstest ist für die klinische Diagnostik vor allem im Rahmen epidemiologischer Studien von Bedeutung ([www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionskrankheiten A–Z > Influenza).

## Therapie

Bei Verdacht auf einen schweren Verlauf einer Influenza-Erkrankung oder wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht, z.B. wenn eine oder insbesondere mehrere der oben genannten Vorerkrankungen oder eine Schwangerschaft vorliegen, sollte eine antivirale Therapie erwogen werden. Eine labor diagnostische Sicherung der Diagnose ist bei schwerer Symptomatik sinnvoll, sollte aber den Beginn der Therapie nicht verzögern. Eventuell kann die Fortführung der Therapie nach Vorliegen des labor diagnostischen Testergebnisses neu überdacht werden.

Die Behandlung der Influenza bei Personen, die nicht zu den Risikogruppen gehören, und bei unkompliziertem Verlauf erfolgt überwiegend symptomatisch. Bei Zeichen einer bakteriellen Superinfektion sind Antibiotika indiziert. Für Kinder mit einer Dauermedikation von Salizylaten (Gefahr der Ausbildung eines Reye-Syndroms s.o.) ist deshalb eine Impfung besonders wichtig.

Eine spezifische Therapie mit antiviralen Arzneimitteln sollte so früh wie möglich, d.h. innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome, begonnen werden, kann aber bei schweren Verläufen auch danach noch, u.U. auch in höherer Dosierung sowie über einen längeren Zeitraum, versucht werden und kann die Prognose positiv beeinflussen.

Heutzutage kommen therapeutisch fast ausschließlich Neuraminidasehemmer zur Anwendung. Die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir blockieren die Aktivität der viralen Neuraminidase und damit die Freisetzung neugebildeter Viren. Sie wirken sowohl gegen Influenza-A- als auch Influenza-B-Viren. Resistenzbildungen gegen Neuraminidasehemmer treten bisher selten auf, sind abhängig vom viralen (Sub)typ und treten dann im Allgemeinen nur im Rahmen einer unterdosierten oder länger verabreichten Therapie (z.B. im Rahmen einer schweren Erkrankung) auf. Eine Ausnahme stellen die saisonalen A(H1N1)-Viren dar, die in den zwei Jahren vor der Pandemie 2009 zirkulierten. Ab der Saison 2007/08 setzten sich Oseltamivir-resistente A(H1N1)-Viren durch, die ihre Resistenz aufgrund der Mutation H275Y im Neuraminidase-Gen erworben hatten. Die resistenten Viren waren pathogen, gut von Mensch zu Mensch übertragbar und konnten sich so gegenüber der sensitiven Variante vollständig durchsetzen. Das Virus blieb jedoch gegen Zanamivir suszeptibel. Das pandemische Virus A(H1N1) 2009, die saisonalen A(H3N2)- und die B-Viren sind dagegen weiterhin (mit Ausnahme von Einzelfällen) sowohl gegen Oseltamivir wie auch gegen Zanamivir suszeptibel (Stand: Dezember 2010).

Relevante Nebenwirkungen des oral einzunehmenden Oseltamivir sind Übelkeit/Erbrechen und bei dem inhalativ einzunehmenden Zanamivir können bei Asthmatikern Anfälle induziert werden. Neuraminidasehemmer vermindern den Schweregrad und die Dauer der Erkrankung, überdies gibt es Hinweise, dass sie, v.a. bei rechtzeitiger Einnahme, auch vor Hospitalisierung und tödlichem Verlauf zu schützen vermögen. Für die pädiatrische Anwendung sind Oseltamivir bei Kindern ab 1 Jahr und Zanamivir und Amantadin bei Kindern ab 5 Jahren zugelassen.

Das früher gebräuchliches Arzneimittel Amantadin aus der Klasse der M2-Membranproteinhemmer wird in der Praxis quasi nicht mehr für diese Indikation verwendet. Es hemmt das virale Membranprotein und damit das Eindringen des Virus in den Zellkern. Amantadin hat die Nachteile, dass es nur gegen Influenza-A-Viren wirksam ist, bei therapeutischer Anwendung sehr rasch zur Bildung resistenter Viren führt und außerdem relativ häufig neurologische Nebenwirkungen (z.B. Schlaflosigkeit, Nervosität) hervorruft. Zudem besteht bei saisonalen Influenza-A(H3N2)-Viren wie auch bei pandemischen A(H1N1)-2009-Viren eine nahezu vollständige Resistenz gegen Amantadin.

**Für weitergehende Informationen über antivirale Arzneimittel bei Influenza sowie Dosierungsangaben siehe die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften sowie die Fachinformationen der Hersteller.**

## Surveillance und Krankheitslast (Saisonale Influenza)

Für das virologische und epidemiologische Monitoring sowie die Abschätzung des Ausmaßes saisonaler Grippewellen ist eine gut funktionierende Surveillance entscheidend. In Deutschland wird diese Funktion auf nationaler Ebene durch die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) des RKI wahrgenommen. Die AGI ist ein Sentinelsurveillance-System aus repräsentativ in Deutschland verteilten Arztpraxen der Primärversorgung, die etwa 1% der Bevölkerung versorgen. Teilnehmende Ärztinnen und Ärzte melden akute respiratorische Erkrankungen an das RKI, aus diesen kann über statistische Methoden der Anteil, der der Influenza zugeschrieben wird, basierend auf den virologischen Daten ermittelt werden. Etwa 20% der Sentinelpraxen beteiligen sich an der virologischen Surveillance der AGI, die eingesandten Proben werden im NRZ für Influenza am RKI untersucht. Laboratorien der Bundesländer tragen durch Erkennung und Isolierung von Viren ebenfalls zur Identifizierung und Charakterisierung der zirkulierenden Influenzaviren bei.

Darüber hinaus gibt es noch ein drittes Standbein der Überwachung, das auf dem Meldesystem basiert. Influenzavirusnachweise müssen gemäß den Vorgaben des IfSG an die zuständigen Gesundheitsämter gemeldet werden, deren Daten über die Landesbehörden an das RKI übermittelt werden. Wöchentlich aktualisierte Informationen zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland sowie täglich aktualisierte Informationen zu Virusnachweisen des NRZ und den übermittelten Daten gemäß IfSG sind auf der Webseite der AGI

([www.influenza.rki.de/agi](http://www.influenza.rki.de/agi)) abrufbar.

Auf europäischer Ebene koordiniert das *European Center for Disease Control* (ECDC, <http://ecdc.europa.eu>) das Netzwerk *European Influenza Surveillance Network* (EISN). Die internationale Surveillance wird von der WHO ([www.who.int](http://www.who.int)) gesichert.

Saisonale Influenzawellen verursachen in Deutschland jährlich zwischen 1 und 5 Millionen zusätzliche Arztkonsultationen und etwa 5.000 bis 20.000 zusätzliche Hospitalisierungen. Je nach Saison werden zwischen 0,1% und 1% der Patienten, die sich wegen einer Influenza-Erkrankung ärztlich vorstellen, in ein Krankenhaus eingewiesen. Auch die Zahl der zusätzlichen Todesfälle während der jährlichen Influenzawellen schwankt stark. Sie müssen ebenfalls mittels statistischer Methoden geschätzt werden. Bei außergewöhnlich starker Influenza-Aktivität wie z.B. in der Saison 1995/96 kann die Zahl der sogenannten Exzess-Todesfälle 30.000 erreichen, andererseits gibt es auch Influenzasaisons ohne eine statistisch erkennbare Exzess-Mortalität.

Bezüglich der Auswirkungen der Pandemie 2009 gab die AGI an, dass etwa 2,9 Millionen Patienten mit A(H1N1)-Infektionen einen Arzt konsultierten und ca. 5.000 Patienten in ein Krankenhaus eingewiesen wurden. Von den Gesundheitsämtern wurden bis zur 15. Kalenderwoche 2010 253 Todesfälle mit labordiagnostisch gesicherten Erkrankungen an A(H1N1) 2009 an das RKI übermittelt.

Die vorwiegend betroffenen Altersgruppen unterscheiden sich bei Influenza in der Schwere des Krankheitsverlaufs. Die Inzidenz von Erkrankungsfällen, die einen Arzt aufsuchen, umfasst das gesamte Altersspektrum mit einer Abnahme zu den älteren Altersgruppen hin, die Inzidenz Influenza-assoziiierter Krankenhauseinweisungen ist bei Kleinkindern und in der älteren Bevölkerung am höchsten, Todesfälle beschränken sich fast ausschließlich auf die höheren Altersgruppen. Nur ein Bruchteil der auftretenden saisonalen Influenzafälle bzw. der ärztlich behandelten Erkrankungen wird durch einen Virusdirektnachweis bestätigt und über die in Deutschland bestehende Meldepflicht nach IfSG dem öffentlichen Gesundheitsdienst zugeleitet. Zum Beispiel wurden im Jahr 2007 dem RKI 19.511 Fälle und im Jahr 2008 15.292 Fälle von saisonaler Influenza übermittelt, entsprechend einem Anteil von höchstens 1% der Grippekranken, die nach den Schätzungen der AGI einen Arzt konsultierten.

Während der Pandemie 2009 entsprach die altersspezifische Inzidenz an Grippekranken, die einen Arzt konsultierten, durchaus dem aus der saisonalen Influenza bekannten Profil, d.h. mit einer höheren Inzidenz bei den Kindern und einer niedrigeren Inzidenz bei der älteren Bevölkerung. Im Vergleich zu einem saisonalen Geschehen waren besonders viele Kinder unter 15 Jahren von einem schweren Verlauf mit intensivmedizinischer Behandlung betroffen. Auffällig ist auch die Altersverteilung bei den sehr schwer und tödlich verlaufenen Influenza-Erkrankungen, wo das Altersmittel wesentlich niedriger war als bei der saisonalen Influenza. Zum Beispiel war das durchschnittliche Alter der verstorbenen Pandemiepatienten 44 Jahre und 80% waren jünger als 60 Jahre, während bei der saisonalen Influenza mehr als 90% der Grippepatienten älter als 65 Jahre sind.

Eine weitere Erkenntnis aus der Pandemie 2009 ist, dass die Risikogruppen recht gut charakterisiert werden konnten. Es bestätigte sich in mehreren Studien, dass die aus der saisonalen Influenza bekannten Patientengruppen mit bestimmten Vorerkrankungen auch in der Pandemie ein höheres Risiko für schwere bzw. tödliche Erkrankungen hatten. Darüber hinaus wurde aber auch bei Schwangeren und Patienten mit neurologischen Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf gut dokumentiert. Etwa 85% der gemeldeten Todesfälle aufgrund einer A(H1N1)-2009-Infektion gehörten einer dieser Risikogruppen an.

## **Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen**

### **1. Impfung**

Die wichtigste kosteneffektive Präventionsmaßnahme stellt die Schutzimpfung dar, die jährlich, vorzugsweise in den Monaten Oktober und November, durchgeführt werden sollte. Wird dieser Zeitpunkt verpasst oder beginnt eine Grippewelle zu einem unvorhergesehenen Zeitpunkt – wie z.B. im Falle einer pandemischen Welle –, sollte eine Impfung so bald wie möglich erfolgen. Bei der Aufklärung über die Impfung sollte auch darauf hingewiesen

werden, dass die volle Ausbildung eines Impfschutzes etwa 2 Wochen benötigt und eine Infektion schon vorher erfolgen kann. Sonst gesunde Menschen unter 60 Jahren sind durch die Impfung – bei guter Übereinstimmung der Impfstämme mit den zirkulierenden Stämmen – bis zu 90% vor Erkrankung durch Influenza geschützt. In der älteren Bevölkerung ist die Schutzrate vor Erkrankung aber deutlich geringer. Dennoch ist die Impfung gerade in dieser Altersgruppe besonders wichtig, da die Impfung vor allem bei Älteren wesentlich dazu beitragen kann, Komplikationen, Hospitalisierungen und Todesfälle durch Influenza zu reduzieren. Dies trifft insbesondere für die bisher saisonal zirkulierenden Influenza-A/H3- und -B-Viren zu.

### **Zielgruppen der Impfung (laut Empfehlungen der STIKO):**

- Personen, die mindestens 60 Jahre alt sind
- Schwangere ab dem 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab dem 1. Trimenon
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens – wie z.B. chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD), chronische Herz-, Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten, chronische neurologische Krankheiten, z.B. multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, HIV-Infektion – sowie Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen
- Personen mit erhöhter Gefährdung, z.B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute ungeimpfte Risikopersonen fungieren können
- Eine weitere Indikationsgruppe stellen Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln dar, wobei eine Impfung mit dem aktuellen saisonalen humanen Influenza-Impfstoff zwar keinen direkten Schutz vor Infektionen durch den Erreger der aviären Influenza bietet, jedoch Doppelinfektionen mit den aktuell zirkulierenden Influenzaviren verhindern kann.

## **2. Antivirale Arzneimittel**

Auch die zur Verfügung stehenden antiviralen Arzneimittel (Oseteltamivir, Zanamivir, Amantadin) sind für die Prävention von Influenza-Erkrankungen geeignet. Man unterscheidet den prä- und den postexpositionellen Einsatz. Eine **präexpositionelle Anwendung** kann erwogen werden, wenn entsprechende Personengruppen, wie z.B. medizinisches Personal, unbedingt vor einer Infektion geschützt werden sollen, aber keine wirksame Impfung zur Verfügung steht. Dies kann dann der Fall sein, wenn ein neues pandemisches Virus auftritt und beginnt, sich in der menschlichen Bevölkerung zu verbreiten. Eine andere denkbare Situation wäre dann gegeben, wenn Personen mit bestimmten Vorerkrankungen entweder nicht geimpft werden können oder nur von einem eingeschränkten Impfschutz auszugehen ist, wie z.B. bei Personen mit erheblicher Immunschwäche.

Eine **postexpositionelle Anwendung** wird z.B. dann empfohlen, wenn es in einem Krankenhaus oder Alten-/Pflegeheim zu einer Ausbruchssituation kommt. Unabhängig von einer bestehenden Impfung sollten sowohl medizinisches Personal als auch Patienten bzw. die Heimbewohner postexpositionell gegen Influenza geschützt werden. Eine postexpositionelle Prävention kann – ähnlich wie bei der präexpositionellen Prävention beschrieben – auch zur Anwendung kommen, wenn z.B. in einem Haushalt eine Person an Grippe erkrankt und dadurch eine andere, immungeschwächte Person exponiert, die durch die Einnahme antiviraler Arzneimittel (für 10 Tage) prophylaktisch geschützt werden kann.

Die **Dosierung** der postexpositionellen Prophylaxe sollte unbedingt entsprechend der aktuellen Fachinformation erfolgen.

## **3. Allgemeine präventive Maßnahmen bei Influenzapatienten, Kontaktpersonen und in der Allgemeinbevölkerung**

### **Influenzapatienten**

Die Verbreitung der Erreger soll

- durch die Bedeckung von Mund und Nase beim Husten/Niesen, vorzugsweise mit der Ellenbeuge, nicht mit der Hand,
- Beachtung einer sorgfältigen Händehygiene und
- regelmäßiges Lüften

vermindert werden (siehe auch: [www.impfen-info.de](http://www.impfen-info.de)). Grundsätzlich sollen respiratorische Sekrete in Einwegtüchern aufgenommen und anschließend hygienisch entsorgt werden. Grippepatienten sollten sich zu Hause auskurieren und bei Bedarf rechtzeitig einen Arzt aufsuchen.

### **Kontaktpersonen von Influenzapatienten**

Im Haushalt sollte darauf geachtet werden, dass, soweit möglich, eine räumliche Trennung des Erkrankten von anderen Familienangehörigen erfolgt, insbesondere während des Essens und nachts. Eine intensivierete Händehygiene kann möglicherweise das Infektionsrisiko reduzieren. Ungeimpfte und individuell besonders gefährdete Personen (z.B. Säuglinge, alte Menschen, Patienten mit geschwächter Infektabwehr, chronisch Kranke) sollten von erkrankten Personen ferngehalten werden.

### **Allgemeinbevölkerung**

Bei gehäuftem Auftreten von Influenza sollten im öffentlichen Leben grundlegende hygienische Regeln streng beachtet werden, z.B. das Vermeiden von Händereichen, Anhusten und Anniesen. Für weitere Ratschläge siehe: [www.impfen-info.de](http://www.impfen-info.de).

Bei einer größeren Epidemie können gezielte Maßnahmen (z.B. Schließen von Kindergärten, Absagen von Großveranstaltungen) die Verbreitung der Influenza evtl. verlangsamen und damit die Belastungen für die Gesellschaft und die Gesundheitsversorgung mildern.

## **4. Ambulante und stationäre Versorgung**

Zur Verhinderung einer Ansteckung von medizinischem Personal wird generell die Impfung empfohlen (s.o.). Darüber hinaus sollten die entsprechenden Arbeitsschutzmaßnahmen gemäß der Technischen Regel für biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250 beachtet werden.

Im stationären Bereich gilt, dass aufgrund der Übertragbarkeit der Influenza durch Tröpfchen aus dem Respirationstrakt (ggf. Tröpfchenkerne) bei Patienten mit begründetem klinischen Verdacht bzw. nachgewiesener Infektion die entsprechenden Maßnahmen einzuleiten sind, die für die Vorbeugung einer Infektion anderer Patienten und des medizinischen Personals notwendig sind. Dazu gehören die Unterbringung des Grippekranken im Einzelzimmer bzw. die Verwendung persönlicher Schutzausrüstung durch das medizinische Personal. Hinsichtlich einer detaillierten Darstellung der Maßnahmen wird verwiesen auf die entsprechenden Informationen unter [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene > Themen A-Z > I > Influenza sowie weiterführende Literatur.

Bei Ausbrüchen in Krankenhäusern oder Seniorenheimen (Meldepflicht gemäß §6 IfSG) sind

- die rasche Erkennung der Krankheit auf der Basis einer Falldefinition inklusive einer labordiagnostischen Sicherung sowie
- die konsequente Isolierung Erkrankter bzw. Krankheitsverdächtiger besonders wichtig.

Gegebenenfalls sollte, in Absprache mit einem Arbeitsmediziner und dem Gesundheitsamt, eine Chemoprophylaxe mit geeigneten Virostatika (vorzugsweise Neuraminidasehemmern) für alle Kontaktpersonen eingeleitet werden, unabhängig von einer erfolgten Impfung.

## **Meldepflicht**



Dem Gesundheitsamt wird gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 24 IfSG **nur der direkte Nachweis** von Influenzaviren namentlich gemeldet. Dazu gehören auch in ärztlichen Praxen durchgeführte Schnelltests. Darüber hinaus stellt das Gesundheitsamt gemäß § 25 Abs. 1 IfSG ggf. eigene Ermittlungen an.

Bemerkung: Die Verordnung über die Meldepflicht bei Influenza, die durch das erstmals im April 2009 in Nordamerika aufgetretene neue Virus („Schweine-Grippe“) hervorgerufen wird, vom 30. April 2009, geändert am 14. November 2009, ist am 1. Mai 2010 außer Kraft getreten.

## Aviäre Influenza bei Menschen

Zu beachten ist, dass der Begriff „aviäre Influenza“ sowohl für Infektionen mit aviären Influenzaviren bei Hausgeflügel und Wildvögeln als auch für Erkrankungen beim Menschen verwendet wird. Daher sollte beim Gebrauch des Begriffs „aviäre Influenza“ im Zweifelsfall erwähnt werden, ob es sich um eine Erkrankung beim Menschen oder bei Vögeln handelt.

Influenzavirus-Infektionen bei **Vögeln** können asymptomatisch verlaufen oder aber auch mit einer milden Symptomatik verbunden sein. Bei Zuchtgeflügel ist damit in der Regel eine verringerte Legeleistung verbunden. Bei den Subtypen H5 und H7 können aus niedrigpathogenen Varianten (*low pathogenic avian influenza*, LPAI) durch Mutation hochpathogene Viren (*highly pathogenic avian influenza*, HPAI) entstehen. Ausbrüche durch HPAI-Viren müssen der Welttiergesundheitsorganisation (OIE) gemeldet werden, die dann einzuleitenden Maßnahmen umfassen die Definition eines 10-km-Beobachtungsbezirks, Quarantäne, Surveillance und die konsequente Keulung der Geflügelbestände. Seit Ende 2003 wurden Ausbrüche von HPAI des Subtyps A(H5N1) bei Geflügel zunächst nur aus südsostasiatischen Ländern (u.a. Vietnam, Thailand und Indonesien), dann auch aus europäischen Ländern und Afrika berichtet. Die Eindämmung der aviären Influenza wird als sehr problematisch eingeschätzt.

Infektionen des **Menschen** mit aviären Subtypen wie A(H5N1), A(H7N7) und A(H7N3) waren bisher insgesamt noch seltene Ereignisse und Todesfälle fast ausschließlich mit dem Subtyp A(H5N1) assoziiert. Von Ende 2003 bis August 2010 sind menschliche Fälle aviärer Influenza A(H5N1) in 15 Ländern aufgetreten, v.a. in Südostasien und Ägypten ([www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html)). Von 505 von der WHO bestätigten Fällen verstarben 300, also fast zwei Drittel der Erkrankten. Dabei hatten die Länder mit den meisten Ausbrüchen aviärer Influenza bei Vögeln (Indonesien und Vietnam) auch die meisten menschlichen Fälle. Bei inzwischen Hunderten Millionen Stück wegen der A(H5N1)-Infektion verendeten oder gekeulten Geflügels ist das Risiko menschlicher Erkrankungen insgesamt als extrem niedrig anzusehen. Bisher durchgeführte serologische Studien sprechen nicht dafür, dass die tatsächliche Anzahl menschlicher Infektionen die offiziell bestätigte Anzahl wesentlich übersteigt. Der Hauptübertragungsweg ist vom Tier auf den Menschen, möglicherweise von der Umgebung auf den Menschen, darüber hinaus gibt es einzelne Hinweise auf eine begrenzte Mensch-zu-Mensch-Übertragung, wobei längere Infektionsketten bisher nicht auftraten.

Klinisch tritt nach einer Inkubationszeit von etwa 2–5 Tagen (d.h. etwas länger als bei der saisonalen Influenza) als erstes Symptom meist Fieber auf, begleitet oder gefolgt von respiratorischen Symptomen wie Husten und Atemnot. Auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und insbesondere Durchfall sind relativ häufig und gehen den respiratorischen Symptomen nicht selten voraus. Typische Symptome der humanen Influenza-Infektion wie Hals-, Kopf- und Muskelschmerzen können vorkommen, sind aber nicht regelmäßig ausgeprägt. Im Blutbild findet sich häufig eine Leuko-, Lympho- und Thrombozytopenie.

Das Auftreten menschlicher Fälle aviärer Influenza durch A(H5N1)-Viren in Deutschland ist prinzipiell möglich. Infektionsquellen könnten Kontakt mit infiziertem Geflügel in einem zoonotisch betroffenen Gebiet im Ausland oder auch in Deutschland sein.

## Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen (Aviäre Influenza)

### 1. Impfung

Impfstoffe gegen aviäre Influenzaviren A(H5N1) sind auf europäischer Ebene zugelassen und prinzipiell auch in Deutschland erhältlich.

## 2. Weitere Prävention bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko durch (hochpathogene) aviäre Influenza A/H5

Hier sind entsprechend unterschiedlich gefährdete Personengruppen zu unterscheiden.

### a) Personen mit Kontakt zu Wildvögeln, Geflügel oder anderen Tieren mit möglicher HPAI

Die Empfehlungen richten sich nach der Art des Kontaktes: Für die Allgemeinbevölkerung ist nach gegenwärtigem Stand kein erhöhtes Risiko anzunehmen. Dies gilt auch für die Bevölkerung, die in einem Beobachtungsgebiet lebt, wo HPAI bei Wildvögeln oder Geflügel festgestellt wurde. Am anderen Ende des Spektrums steht Personal, z.B. der Feuerwehr oder der Polizei, das in Geflügelhaltungen eingesetzt wird, wo Untersuchungen nach § 8 Geflügelpestverordnung eingeleitet oder HPAI bestätigt wurde. Das Repertoire möglicher einzuleitender Maßnahmen umfasst die Minimierung der Zahl exponierter Personen, das Tragen von Schutzkleidung und die Anwendung einer prä- bzw. postexpositionellen antiviralen Prophylaxe.

### b) Personen mit direktem Kontakt zu Menschen mit möglicher A/H5-Infektion, i.e. Familienangehörige und medizinisches Personal

Hier sind ebenfalls (arbeits-)hygienische Maßnahmen von Bedeutung (für medizinisches Personal: siehe Beschluss Nr. 608 des Ausschusses für biologische Arbeitsstoffe, [www.baua.de](http://www.baua.de)), zudem sollte der Einsatz antiviraler Arzneimittel erwogen werden.

### c) Personal in Laboren

Das jeweilige Vorgehen (a–c) wird nach einer erfolgten Risikobewertung vom örtlichen amtsärztlichen bzw. arbeitsmedizinischen Dienst in enger Zusammenarbeit mit den Veterinärbehörden eingeleitet. Nähere Informationen finden sich unter „Empfehlungen des Robert Koch-Instituts zur Prävention bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko durch (hochpathogene) aviäre Influenza A/H5“.

## Meldepflicht (Aviäre Influenza)

Durch § 1 der Verordnung über die Meldepflicht bei Aviärer Influenza beim Menschen (Aviäre-Influenza-Meldepflichtverordnung – AIMPV) vom 11. Mai 2007 (Bundesgesetzblatt S. 732) wurde die Pflicht zur namentlichen Meldung nach § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 des Infektionsschutzgesetzes ausgedehnt auf

1. den Krankheitsverdacht,
2. die Erkrankung sowie
3. den Tod eines Menschen an aviärer Influenza.

Die Meldung eines Krankheitsverdachts nach Nummer 1 an das Gesundheitsamt hat dabei nur zu erfolgen, wenn der Verdacht nach dem Stand der Wissenschaft sowohl durch das klinische Bild als auch durch einen wahrscheinlichen epidemiologischen Zusammenhang begründet ist. Die dazu vom Robert Koch-Institut auf der Grundlage von § 4 Nr.1 des Infektionsschutzgesetzes veröffentlichte Empfehlung ist zu berücksichtigen.

Diese Arzt-Meldepflicht ergänzt die bereits bestehende Labor-Meldepflicht für den direkten Nachweis von Influenzaviren (§ 7 Abs. 1 Nr. 24 IfSG).

Um klinisch tätigen Ärzten die

- Erkennung,
- Diagnostik,
- das Management,
- die Meldung an das Gesundheitsamt, aber auch
- den Ausschluss menschlicher Fälle

zu erleichtern, hat das Robert Koch-Institut auf der Basis der Angaben der WHO eine Falldefinition, Empfehlungen zum Management sowie Empfehlungen zur Umsetzung der AIMPV (inkl. des Meldeformulars) entwickelt (s.a. Falldefinition, Management und Meldungen von humanen Fällen bzw. Diagnostik und Umgang mit Probenmaterial).

## Falldefinition für Gesundheitsämter

Die vom RKI für „**Saisonale Influenza**“ und die „**Aviäre Influenza**“ verfassten Falldefinitionen für Gesundheitsämter können im Internet unter [www.rki.de](http://www.rki.de) eingesehen werden.

### Nationales Referenzzentrum für Influenza

Robert Koch-Institut

Abteilung für Infektionskrankheiten/FG 17

Leitung: Dr. Brunhilde Schweiger

Seestraße 10, 13353 Berlin

Tel.: 030.18754-2456 oder -34 83

Fax: 030.18754-2699

### Fachgebiet Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

Robert Koch-Institut

Leitung: PD Dr. Walter Haas

Seestraße 10, 13353 Berlin

Tel.: +49 (0)30 - 18754-3431 / 3328

Fax: +49 (0)30 - 18754-3341

## Ausgewählte Informationsquellen

1. Aiello AE, Murray GF, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, Shay DK, Waterman SH, Monto AS: Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. *J Infect Dis* 2010; 201(4): 491–498
2. Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, Bozzette SA: Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health* 2007; 7: 208
3. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H: AWMF online - S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. Tiefe Atemwegsinfektionen / Pneumonie. Verfügbar unter: [www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/082-001.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/082-001.htm)
4. Australian Government, Department of Health and Ageing. Australian influenza surveillance summary report. Veröffentlicht: 07. Nov 2009
5. Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ: Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(3): 266–270
6. Bean B, Moore BM, Sterner B: Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *Infect Dis* 1982; 146(1): 47–51
7. Beschluss des Ausschusses für biologische Arbeitsstoffe 609: Arbeitsschutz beim Auftreten von nicht impfpräventabler Influenza unter besonderer Berücksichtigung des Atemschutzes (Beschluss 609), GMBI. Nr. 19 vom 04. April 2007, S. 408–416
8. Brankston G, Gitterman L et al.: Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(4): 257–265
9. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB: Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003; 37(8): 1094–1101
10. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Ausschuss für biologische Arbeitssicherheit. Empfehlung spezieller Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten vor Infektionen durch hochpathogene aviäre Influenzaviren (Klassische Geflügelpest, Vogelgrippe) (Beschluss 608). Ausgabe Februar 2007.

<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/Beschluss-608.html>

11. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. TRBA 250. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Ausgabe November 2003. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-250.html>
12. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ: Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167(7): 775–785
13. Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, Finelli L, Ferguson NM: Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med* 2009; 361(27): 2619–2627
14. CDC: Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection – California, April–May, 2009. *MMWR* 2009; 58 (No.19): 536–541
15. CDC: Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. *MMWR* 2009; 58 (No. 19): 521–524
16. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Lau LL, So HC, Fung RO, Ma ES, Kwong AS, Chan CW, Tsui WW, Ngai HY, Chu DW, Lee PW, Chiu MC, Leung GM, Peiris JS: Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *NEJM* 2010; 362(23): 2175–2184
17. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Cheng CK, Fung RO, Wai W, Sin J, Seto WH, Yung R, Chu DW, Chiu BC, Lee PW, Chiu MC, Lee HC, Uyeki TM, Houck PM, Peiris JS, Leung GM: Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151(7): 437–446
18. Dreller S, Jatzwauk L, Nassauer A: Zur Frage des geeigneten Atemschutzes vor luftübertragenen Infektionserregern. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 2006; 66: 14–24
19. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene
20. Fabian P, McDevitt JJ, DeHaan WH: Influenza virus in human exhaled breath: an observational study. *PLoS One*. 2008; 3(7): e2691
21. Grayson ML, Melvani S, Druce J: Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (3): 285–291
22. Haas W, Harder T, Lehnert R, Pflöderer M, Schaberg T, Schweiger B, Witte W, und das Autorenteam Influenza: Neue Influenza A/H1N1 und die „Schweinegrippe“-Pandemie 2009. In: *Influenza - Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit*. Walter Haas (Hrsg.). Elsevier, Urban & Fischer, München 2010
23. Heymann DL (ed): *Control of Communicable Diseases Manual*. American Public Health Association, 2008, pp. 315–331
24. Jamieson D, Honein AM, Rasmussen SA, Williams JL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Bohm SR, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen S and the Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451–458
25. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P: Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *ICHE* 2007; 28: 1071–1076
26. Maltezou HC: Nosocomial influenza: new concepts and practice. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(4): 337–343
27. Miller M, Viboud C, Balinska M, Simonsen L: The Signature Features of Influenza Pandemics – Implications for Policy. *N Engl J Med* 2009; 360(25): 2595–2598
28. Moscona A: Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353 (13): 1363–1373
29. Musher DM: How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003; 348(13): 1256–1266
30. Nicoll A, McKee M: Moderate pandemic, not many dead-learning the right lessons in Europe from the 2009 pandemic. *Eur J Public Health* 2010; 20(5): 486–488
31. RKI: Ergänzende Hinweise des Paul-Ehrlich-Instituts und des Robert Koch-Instituts zur Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1). *Epid Bull* 2009; 50: 519-520
32. RKI: Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2011. *Epid Bull* 2011; 30: 275–294
33. RKI: Mitteilung der STIKO am RKI: Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza. *Epid Bull* 2010;



Ärzte Zeitung online, 24.07.2009 14:...

## Länder bestellen 50 Millionen Impfdosen zum Schutz vor Schweinegrippe

**NEU-ISENBURG (bee).** Die Bundesländer haben am heutigen Freitag rund 50 Millionen Impfdosen gegen die Schweinegrippe bestellt. Die geordneten Dosen reichen für eine Impfung von 30 Prozent der Bundesbürger, da jeder Impfling zweimal geimpft werden muss. Zur saisonalen Grippe lassen sich jährlich rund 22 Prozent der Deutschen impfen.

Zunächst sollen laut WHO-Empfehlung drei Risikogruppen geimpft werden: chronisch Kranke, Schwangere und Gesundheitspersonal. Die Bestellung hat einen Wert von rund 700 Millionen Euro. Der Impfstoff soll von den Herstellern nur an die Bundesländer geliefert werden, in den normalen Arzneimittelverkauf gelangt er nicht.

"Wenn wir den Impfstoff nicht komplett benötigen, geht der Überschuss an die Entwicklungsländer", sagt der Sprecher des Thüringischen Sozialministeriums, Thomas Schulz, zur "Ärzte Zeitung". Thüringen sitzt in diesem Jahr der Gesundheitsministerkonferenz vor und ist damit zuständig für die Bestellung des Impfstoffes.



Foto: Thomas Brugger  
©www.fotolia.de

Im Thüringer Ministerium rechnet man damit, dass der Impfstoff voraussichtlich in acht bis zehn Wochen verfügbar ist. Ab etwa Oktober könne man mit der Impfung beginnen. Derzeit beraten die Länder einen Verordnungsentwurf, in dem unter anderem die Kassen dazu verpflichtet werden, die Kosten für die Impfung zu tragen ([wir berichteten](#)). Aller Voraussicht nach werden die Gesundheitsämter der Länder die Impfungen koordinieren. In wie weit auch in Arztpraxen geimpft werden soll, ist noch nicht klar.

Aus Kreisen der Bundesregierung verlautete, dass der Verordnungsentwurf Mitte August im Kabinett verabschiedet wird.

*[Weitere aktuelle Berichte, Bilder und Links zum Thema Schweinegrippe \(Mexikanische Grippe\) finden Sie auf unserer Sonderseite](#)*

Copyright © 1997-2014 by Ärzte Zeitung Verlags-GmbH

27. November 2013 15:53 Schweinegrippe

# H1N1 forderte 203.000 Todesopfer

**Wieviele Menschen starben 2009 an der Schweinegrippe? Ein internationales Forscherteam schätzt die Opferzahl zehn Mal höher ein als die WHO.**

203.000 Opfer forderte neuen Erkenntnissen zufolge die Schweinegrippe-Epidemie, die im Frühjahr 2009 ausgebrochen war und die Welt über ein Jahr lang im Atem hielt (*Plos Medicine*, online). Die Zahl ist mehr als zehn Mal so hoch wie es die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bisher berichtet hatte, die auf nur 18.449 Tote gekommen war.

Die WHO hatte jedoch nur Fälle registriert, bei denen die Todesursache im Labor bestätigt worden war. Für die neue Studie analysierte ein internationales Forscherteam unter anderem Sterbedaten aus 21 Ländern, in denen insgesamt 35 Prozent der Weltbevölkerung beheimatet ist. Dabei achtete es vor allem auf diejenigen Sterbefälle, die durch Atemwegserkrankungen verursacht wurden, da das H1N1-Virus meist die Lunge befällt und dort Entzündungen verursacht.

Mit neuartigen statistischen Methoden berechneten die Forscher dann die wahrscheinliche globale Opferzahl der Epidemie. Dabei fiel ihnen außerdem auf, dass bis zu 85 Prozent der Gestorbenen jünger als 65 Jahre war, ein deutlicher Unterschied zur üblichen saisonalen Grippe, die vor allem alte Menschen trifft.

**URL:** <http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/schweinegrippe-hn-forderte-todesopfer-1.1829567>

**Copyright:** Süddeutsche Zeitung Digitale Medien GmbH / Süddeutsche Zeitung GmbH

**Quelle:** SZ vom 27.11.2013/cwb/beu

Jegliche Veröffentlichung und nicht-private Nutzung exklusiv über Süddeutsche Zeitung Content. Bitte senden Sie Ihre Nutzungsanfrage an [syndication@sueddeutsche.de](mailto:syndication@sueddeutsche.de).

## Swine Flu Epidemic Enters Dangerous Phase

Published April 28, 2009

0 0 0

FoxNews.com

The swine flu epidemic entered a dangerous new phase Monday as the death toll climbed in Mexico and the number of suspected cases there and in the United States nearly doubled.

California and Texas confirmed new cases, and New Jersey and North Carolina joined the growing list of states with suspected swine flu cases.

The World Health Organization raised its alert for the new strain of swine flu by one level, two levels short of declaring a full pandemic.

"The change to a higher phase of pandemic alert indicates that the likelihood of a pandemic has increased, but not that a pandemic is inevitable," the agency said in a statement.

Swine flu is new flu virus combining strains of human, bird and swine flu. Despite the name, experts believe the virus is being transmitted human-to-human, not pig-to-human. [The USDA says it is safe to continue eating pork](#), however.

On Monday, there were several new cases of swine flu in the U.S. including 28 in New York, 13 in California, 6 in Texas, 2 in Kansas and 1 in Ohio, raising the total number of cases nationwide to 50.

The most severe case reported so far in California was that of a 35-year-old woman hospitalized in intensive care before recovering.

For the first time, North Carolina reported suspected cases of swine flu, but investigators declined to say how many cases or where they were located.

New Jersey health officials say they have identified five probable cases of swine flu in people who recently traveled to Mexico and California.

Meanwhile, Texas officials confirmed at least three cases of swine flu. Most of the confirmed cases involve students at Byron Steele High School in Guadalupe County near San Antonio, said Carrie Williams, spokeswoman for the Texas Department of State Health Services.

Texas authorities have ordered closed all 14 schools and two district facilities in the Schertz-Cibolo-Universal City Independent School District until further notice.

A student of Canyon Creek Elementary School in Richardson, Texas has also reportedly tested positive for swine flu, prompting authorities to close the school for the rest of this week. Two other students at the school are suspected of being infected at this time.

Dr. Jeffrey Engel, Texas health director, said officials are involuntarily isolating patients who may have the virus. But he said the handful of cases are sporadic and in different parts of the state.

Investigators are gathering specimens and hope to know whether the cases are "probable" some time Tuesday and will seek confirmations by Wednesday.

Engel said the suspected cases are related to travel, mostly to Mexico. He said nobody has been hospitalized and that the suspected cases have been ordered to in-home isolation.

Internationally, swine flu is believed to have killed as many as 149 people in Mexico. Late Monday night, officials confirmed the first suspected case in the country was detected in the southern state of Oaxaca. However, Health Minister Jose



Cordova said it was too early to identify the cause of the geographical source of the disease. Elsewhere, there have been 2 confirmed cases in Scotland and one in Spain. Health authorities say a South Korean citizen is being tested for possible swine flu.

The government's disease control center said in a statement Tuesday that the person is one of three people reported to have swine flu symptoms after trips to Mexico. New Zealand has also announced at least one suspected case.

WHO's assistant director-general Keiji Fukuda added that "at this time containment is not a feasible option" and the global health body is instead urging affected countries to mitigate any outbreaks.

Fukuda said the evolving crisis could easily push the pandemic alert higher or lower in the coming days.

WHO is not recommending border closures or travel bans, Fukuda said.

"At this time instituting travel bans would really not be very effective" as the virus has already spread to several other countries, he said.

But he said people who are ill should delay international travel, and those developing symptoms after international travel should seek medical attention.

Twenty-eight of the 44 confirmed cases are clustered at a single private school in Queens, N.Y. Another 17 cases of swine flu are suspected in New York.

The head of a New York City high school says one of the 28 people who have confirmed cases of swine flu at the school is a teacher.

Brother Leonard Conway of St. Francis Preparatory in Queens said Monday that 10 teachers are experiencing flulike symptoms.

He says that 160 students have called out sick since last week and that parents have called about other new cases.

New York City Mayor Michael Bloomberg said all of students from St. Francis Preparatory in Queens, the largest Catholic high school in the U.S. with 3,000 students, are recovering.

Mexico is closing all schools nationwide until May 6 as a precaution.

Mexico Health Secretary Jose Angel Cordova said only 20 of the 194 suspected deaths have been confirmed to be from swine flu and the government was awaiting tests results on the rest.

He said 1,995 people have been hospitalized with serious cases of pneumonia since the first case of swine flu was reported on April 13. The government does not yet know how many were swine flu.

Of those hospitalized, 1,070 have been released.

[Click here for photos.](#)

The U.S. Centers for Disease Control and Prevention are on high alert tracking swine flu cases throughout North America and the world.

The U.S. government declared a public health emergency Sunday to respond to the outbreak.

EU health officials urged Europeans on Monday to postpone nonessential travel to the United States and Mexico because of the swine flu virus.

**Related:** [Europe, Asia Brace for Swine Flu](#)

Singapore, Thailand, Japan, Indonesia, and the Philippines dusted off thermal scanners used during the 2003 SARS crisis and were checking for signs of fever among passengers arriving from North America. South Korea and Indonesia introduced similar screening.

China, Russia and Taiwan said it would quarantine visitors showing symptoms of the virus amid a surging global concern about a possible pandemic.

The World Health Organization spokesman Paul Garwood said the health body was recommending calm and common sense — "if people feel sick, if people feel they are suffering from some kind of ailment like flu (then) they need to go and see a doctor."

"There are measures in place that can treat this illness," Garwood added.

---

### **Flu Activity in the U.S.**

While 44 people have been diagnosed with swine flu in the U.S., none of the cases has been fatal.

President Barack Obama said Monday the spread of swine flu is a [cause for concern but "not a cause of alarm" and he's staying on top of the problem](#).

Obama told a gathering of scientists Monday that the administration is "closely monitoring" cases of swine flu, how many people have it and what the threat is. Obama also said the American people can expect to get regular and frequent updates about what Washington is doing.

He said the swine flu threat dramatizes how the United States cannot allow itself to fall behind in scientific and medical research.

The acting head of the CDC, Dr. Richard Besser, said Monday U.S. officials were questioning border visitors about their health.

Gov. Arnold Schwarzenegger said California is prepared for swine flu.

The governor told a Beverly Hills press conference Monday that the number of confirmed cases in the state stands at seven — four in San Diego County and three in Imperial County.

Schwarzenegger says all have recovered.

The governor says California has activated its joint emergency operations system — a combination of the public health department and the state emergency management agency.

Schwarzenegger says flu experts have been deployed to Southern California and the state is communicating with public health officials in Mexico, where the situation is much worse.

---

### **Treating Swine Flu**

Besser said Monday people can best protect themselves against the swine flu threat by taking precautions they were taught as kids, like frequently washing their hands and covering their mouths when coughing.

He said there is no reason for Americans to begin wearing face masks as residents of some Mexican states are now doing.

There is no vaccine available to prevent the new swine flu. However, there are antiviral drugs that do work once someone is sick.

Besser said the government is still deciding whether to order that a swine flu vaccine be produced. He said vaccine manufacture takes a long time and would interrupt ongoing work to create next winter's regular flu shot.

But if a vaccine eventually is ordered, the CDC already has taken a key preliminary step — creating what's called seed stock of the virus that manufacturers would use.

The virus appears responsive to the antiviral drugs, like Tamiflu and Relenza, which can be used to reduce the severity of the flu if used within two days of the appearance of symptoms.

Dr. Robert A. Salata, chief of the Division of Infectious Disease at University Hospitals Case Medical Center in Cleveland, told FOXNews.com that the fact that the severity of the virus can be weakened by antiviral drugs is encouraging.

"This past flu season, all of the influenza type A viruses like this one, were resistant to Tamiflu," said Salata, who is also a professor at Case Western Reserve University. "These viruses appear to be sensitive to all four antiviral drugs on the market."

Roughly 12 million doses of Tamiflu will be moved from a federal stockpile to places where states can quickly get their share if they decide they need it, Homeland Security Secretary Janet Napolitano said.

Salata said people should be cautious, but not panic.

"It's our responsibility to educate people on what their risks are and to encourage them to try to take measures to prevent the spread of the disease," he said. "Certainly people should stay away from people who are known to be ill, practice good hand hygiene, as well as good cough and sneeze etiquette."

Drugmaker Baxter International Inc. has requested the swine flu virus sample from the World Health Organization so that it can research the virus and then develop a vaccine in what the company spokesperson said is half the time, approximately 13 weeks, of normal manufacturing, which is usually 26 weeks. Baxter specializes in research and development in emerging vaccines.

---

## The Infection

Esti Lamonaca's illness started with a high fever, a cough and achy bones, just a couple of days after she returned from a spring break trip on the beach in Cancun with friends. By the weekend, her voice was hoarse and she was wearing a surgical mask.

Officials at Lamonaca's school, St. Francis Preparatory in Queens, whose notable alumni include baseball's Joe Torre and football's Vince Lombardi, as well as TV personality Julie Chen, learned that something was wrong there on Thursday when students started lining up at the nurse's office complaining of fever, nausea, sore throats and achy bones. It wasn't long before the line was out the door.

The nurse notified the city Health Department that day. On Friday, more students were getting sick, and the department dispatched a team to the school at about 1:30 p.m. But they got caught in traffic and didn't arrive until 3:30 p.m., just as classes were letting out for the weekend, said Brother Leonard Conway, the school's principal.

By then, there were only a few students left, and health officials quickly tested them for swine flu. As many as 150 students are suspected to have been infected. Officials think they started getting sick after some students returned from the spring break trip to Cancun, although Mexico officials have yet to turn up any cases in Mexico.

Cleaning crews spent Sunday scrubbing down St. Francis, which will be closed for days.

"I haven't been out of my house since Wednesday and am just hoping to make a full recovery soon," Lamonaca said. "I am glad school is closed because it supposedly is very contagious, and I don't want this to spread like it has in Mexico."

Some schools in Texas, California, Ohio and South Carolina also were closing after students were found or suspected to have the flu.

The outbreak has people on edge across the country.

In Ohio, a 9-year-old boy was infected with the same strain suspected of killing dozens in Mexico, authorities said. The third-grader had visited several Mexican cities on a family vacation, said Clifton Barnes, spokesman for the Lorain County Emergency Management Agency.

"He went to a fair, he went to a farm, he went to visit family around Mexico," Barnes said.

The boy has a mild case and is recovering at home in northern Ohio, authorities said.

His elementary school in Elyria was closed for the week.

Officials along the U.S.-Mexico border asked health care providers to take respiratory samples from patients who appear to have the flu. Travelers were being asked if they visited flu-stricken areas.

In San Diego, signs posted at border crossings, airports and other transportation hubs advised people to "cover your cough." At Los Angeles International Airport, Alba Velez, 43, and her husband Enrique, 46, were wearing blue face masks — purely as a precaution — when they returned from a trip to Mexico.

The Los Angeles couple hadn't seen anyone sick while in Guadalajara but were nervous because of the stream of information about new cases. The two were wearing the masks because they're "just cautious," Enrique Velez said.

It was a different story for travelers heading south of the border.

"I'm worried," said Sergio Ruiz, 42, who checked in for a flight to Mexico City after a business trip to Los Angeles and planned to stay inside when he got home. "I'm going to stay there and not do anything."

In New York, Jackie Casola — whose son Robert Arifo is a sophomore at St. Francis — said her son told her a number of students had been sent home sick Thursday and hardly anyone was in school Friday.

Arifo hasn't shown any symptoms, but some of his friends have, his mother said. And she has been extra vigilant about his health.

"I must have drove him crazy — I kept taking his temperature in the middle of the night," she said.

#### Related:

— [Swine Facts](#)

— [Swine Q & A](#)

[Click here for more about the swine flu.](#)

*The Associated Press, Reuters and FOXNews.com's Marrecca Fiore contributed to this report.*

**Loading comments**  
*click here to join the discussion*

Sign in

1 person listening

+ Follow

Share

Post comment as...

Newest Oldest Hot Threads

Powered by Livefyre

Show all comments

## Sections

- Home
- Video
- Politics
- U.S.
- Opinion
- Entertainment
- Tech
- Science
- Health
- Travel
- Lifestyle
- World
- Sports
- Weather
- On Air

## Tools

- Live Video
- Trending
- uReport
- Newsletters
- Alerts
- Blogs
- Mobile
- Podcasts
- Radio
- Fox News Store
- Apps & Downloads

## About

- Careers
- College Students
- Fox Around the World
- Advertise With Us
- Terms of Use
- Privacy Policy
- Ad Choices
- Contact Us
- Email Newsroom
- FAQ
- Media Relations

## Follow

- Facebook
- Twitter
- Google+
- LinkedIn
- RSS
- Newsletters

---

This material may not be published, broadcast, rewritten, or redistributed. ©2014 FOX News Network, LLC. All rights reserved. All market data delayed 20 minutes. Privacy - Terms - FAQ