

# Wie ein Internetspiel half die Ausbreitung der Schweinegrippe vorherzusagen

*Dirk Brockmann*

*Northwestern Institute on Complex Systems &  
Department of Engineering Sciences and Applied Mathematics  
Robert R. McCormick School of Engineering and Applied Science  
Northwestern University  
Evanston, IL, United States*

## 1. Einleitung

Die Entstehung und geographische Ausbreitung neuer Infektionskrankheiten ist zu einer der bedeutendsten Probleme des 21. Jahrhundert geworden. Obwohl unser wissenschaftliches Verständnis von Infektionskrankheiten immer umfangreicher wird, immer effizientere Behandlungsmethoden in der Medizin zum Einsatz kommen und wirkungsvollere Medikamente entwickelt werden, stehen diese Fortschritte im direkten Wettbewerb mit demographischen und gesellschaftlichen Entwicklungen in einer globalisierten Welt, welche die Entstehung, Ausbreitung und Persistenz von Infektionskrankheiten fördern.

Die Hauptfaktoren in dieser Entwicklung sind zum einen die wachsende Weltbevölkerung, zum anderen deren globale Vernetzung durch moderne Verkehrswege: Immer mehr Menschen leben weltweit in Ballungszentren mit hoher Populationsdichte die lokale Seuchenausbreitung fördert, die weltweite Gesamtbevölkerung hat sich im 20. Jahrhundert vervierfacht und wird voraussichtlich 2012 die Siebenmilliardengrenze überschreiten. Im Jahr 2007 lebten zum ersten Mal mehr Menschen dieser Welt in Städten als auf dem Land.

Hinzu kommt eine rasant anwachsende globale Mobilität: Jedes Jahr werden mehr als drei Milliarden Passagiere allein auf dem weltweiten Flugverkehrsnetz transportiert, das sind jeden Tag mehr als acht Millionen Passagiere. Heutzutage ist es mit vergleichsweise geringem finanziellem und technischem Aufwand möglich praktisch jeden Ort der Welt innerhalb von Tagen zu erreichen. Der wachsende globale Reiseverkehr fördert aber nicht nur die rapide globale Ausbreitung neuartiger Krankheitserreger. Globale Handelsnetze und Güterverkehrssysteme tragen maßgeblich zu Bioinvasionsprozessen bei. Hierbei werden durch moderne Gütertransportsysteme Mikroorganismen oder Tierarten aus ihrem ursprünglichen Habitat in neue, weit entfernte Ökosysteme versehentlich verschleppt und können sich oftmals dort ungehindert vermehren und andere Arten verdrängen. Diese vom Menschen verursachten Bioinvasionsprozesse sind eine der Hauptursachen für das globale Artenaussterben.

Es ist somit von großer Bedeutung die Grundlagen und die Dynamik der geographischen Ausbreitung neuartiger Seuchen und verwandter Phänomene zu verstehen, beschreiben und besser vorhersagen zu können. Hierbei helfen heutzutage komplexe Computermodelle in denen verschiedene wichtige Mechanismen der Seuchenausbreitung detailliert simuliert werden. Wie funktioniert das? In diesen Computersimulationen werden in der Regel drei verschiedenen Faktorengruppen der Seuchenausbreitung berücksichtigt: 1.) krankheitsspezifische Faktoren wie z.B. die typische Infektionsdauer oder Inkubationszeit, 2.) Wechselwirkungsfaktoren welche die Übertragung von Mensch zu Mensch bestimmen, z.B. Kontaktraten und Transmissionswahrscheinlichkeiten. 3.) der zentrale Faktor Mobilität, und zwar auf allen Längenskalen. Alle diese Faktoren können wiederum von einer Vielzahl anderer Größen abhängen. So kann die Infektionsdauer vom Alter der infizierten Person

abhängen oder deren individueller physischer Konstitution. Auch die Übertragungswahrscheinlichkeiten können stark zwischen Individuen variieren, hängen von individuellen Verhaltensmustern oder beispielsweise der Jahreszeit ab. Auch unterscheiden sich selbstverständlich Mobilität und Reiseverhalten von Mensch zu Mensch.

In modernen Computersimulationen zur Seuchenausbreitung wird versucht, analog zu modernen Computerspielen, die Realität immer besser abzubilden und alle potenziellen Faktoren immer detaillierter zu berücksichtigen um ein möglichst realistisches Abbild im Computer darzustellen. Im Zuge dieser fortschreitenden Verbesserung sind mittlerweile Computersimulationen zur Seuchenausbreitung entwickelt worden, die nur auf den schnellsten derzeit existierenden Supercomputern berechnet werden können.

Um die Schwierigkeiten einer der Seuchenprognose zu verstehen lohnt sich ein Vergleich mit der computergestützten Wettervorhersage. Die moderne Wettervorhersage basiert auf einem feinen Netz von Wetterstationen, die an verschiedenen Orten zahlreiche wichtige Parameter wie Luftdruck und –feuchtigkeit, Windgeschwindigkeit und –richtung zu verschiedenen Zeiten messen. Dieser enorme Datenfluss wird gesammelt und dient als Anfangsinformationen für die Wetterprognosesoftware. Kern dieser Software sind verschiedene bekannte physikalische Gesetze die unser Wetter bestimmen. Dass die Wettervorhersage nur für eine bestimmte Zeit in die Zukunft funktioniert und auch hier und da falsche Vorhersagen macht liegt daran, dass das Netz der Wetterstationen nicht feinmaschig genug ist und die Information bezüglich aller wichtigen Parameter ungenau ist. Fehlvorhersagen liegen nicht an den physikalischen Gesetzen die das Wetter bestimmen, diese sind sehr genau bekannt.

Hier liegt der Kernunterschied im Vergleich zu der Simulation von Seuchenausbreitungsphänomenen. Momentan fehlen die quantitativen Gesetzmäßigkeiten die, sollten sie überhaupt existieren, beispielsweise das menschliche Reiseverhalten oder soziale Kontakte innerhalb einer Population und damit die Seuchendynamik bestimmen. Deshalb ist es von großer Bedeutung nach Mustern im menschlichen Verhalten zu suchen, die gegebenenfalls durch mathematische Modelle beschrieben werden können. Nur dann kann, basierend auf diesen Gesetzmäßigkeiten, eine neue Generation von Computersimulationen entwickelt werden, die schon im Anfangsstadium einer neuen Epidemie Vorhersagen bezüglich des wahrscheinlichsten Verlaufs der Seuche machen kann.

## 2. Pandemien

### 2.1. Beispiele historischer Seuchen

Epidemien globalen Ausmaßes, sogenannte Pandemien mit schwerwiegenden Folgen und Millionen von Opfern treten in unregelmäßigen Abständen auf. Seitdem Menschen auf dichtem Raum, in Dörfern oder Städten siedeln werden ansteckende Krankheiten leichter übertragen, können sich besser ausbreiten und einen substanziellen Anteil der Gesamtbevölkerung erreichen. Das prominenteste Beispiel einer historischen Pandemie ist die Pestpandemie des 14. Jahrhunderts, die den europäischen Kontinent von Süden nach Norden in einer Welle in einem Zeitraum von 3-4 Jahren mit einer Durchschnittsgeschwindigkeit von etwa 4-5 km pro Tag überrollte. Diese Pestpandemie wurde durch das Bakterium *Yersinia pestis* verursacht, der Zeitraum zwischen Infektion und Tod betrug typischerweise zwischen einem Tag und einer Woche. Der Pest sind damals etwa 20 Millionen Europäer zum Opfer gefallen, gleichbedeutend mit ca. 25% der gesamten europäischen Bevölkerung, in den Städten waren es bis zu 50%.

Diese Pestpandemie war allerdings kein singuläres Ereignis, in den Jahrhunderten davor und danach gab es vergleichbare schwerwiegende Pandemien. Tabelle 1 enthält eine Liste historisch belegter Pandemien. Das bis dato tragischste Ereignis war die sogenannte Spanische

Zeit	Name	Erreger	Gebiet	
430 v. Chr.	-	unbekannt	Griechenland	25% der Bevölkerung sterben in 4 Jahren
165-180	antoninische Pest	möglicherweise Pocken	Italien, Griechenland, Ägypten	5 Mio. Tote, zeitweise 5000 Opfer / Tag in Rom
541	justianiansche Pest	Beulenpest	Mittelmeerraum	erste nachgewiesene Beulenpestpandemie
1347-1350	Pest - "der schwarze Tod"	Beulenpest	ganz Europa	ca. 20 Mio. Opfer, 20% der europäischen Bevölkerung
1816-1966	-	Cholera	Indien, China, Europa, Russland	6 Pandemien, hauptsächlich in Russland
1918-1919	Spanische Grippe	Influenza A (H1N1)	weltweit	verheerendste Pandemie aller Zeiten 25-40 Mio. Opfer innerhalb eines Jahres
1957-1958	Asiatische Grippe	Influenza A (H2N2)	weltweit	Entstehung: Durchmischung genetischen Materials mit Vogelgrippeerreger
1968-1969	Hong Kong Grippe	Influenza A (H3N2)	weltweit	Entstehung: Durchmischung genetischen Materials mit Vogelgrippeerreger
2005	Vogelgrippe	Influenza A (H5N1)	Weltweit	Verbreitung unter Geflügel, keine Mensch zu Mensch Übertragung
2009	Schweinegrippe	Influenza A (H1N1)	weltweit	Neuartiger Grippeerreger, glücklicherweise mit relativ schwacher Symptomaik

**Tabelle 1:** Eine Liste historisch belegter Pandemien. Die schwerwiegendste Pandemie war die spanische Grippe von 1918, die letzten größeren Pandemien waren ausnahmslos Grippepandemien, die jüngste die sogenannte Schweinegrippe, die sich Anfang 2009 von Mexiko rapide weltweit ausgebreitet hat.

Grippe von 1918. Diese Grippe wurde durch ein menschliches Influenza A Virus, Subtyp H1N1, hervorgerufen. Innerhalb eines Jahres starben weltweit bis zu 40 Millionen Menschen an dieser Grippe bzw. bakteriellen Folgeerkrankungen. Diese Pandemie forderte also mehr Opfer als der erste Weltkrieg. Bezeichnend ist, dass die drei jüngsten Pandemien des letzten Jahrhunderts Grippepandemien waren, also durch Influenza A Viren hervorgerufen wurden. Das erklärt weshalb gerade die Vogelgrippe (H5N1) und deren weltweite Ausbreitung in Geflügelpopulation und die jüngste Schweinegrippepandemie (ebenfalls ein Influenza A Virus, Subtyp H1N1) im Frühjahr 2009 die Aufmerksamkeit der Gesundheitsbehörden und der Medien weckte.

## 2.2. Moderne Seuchen

Trotz des rasanten medizinischen Fortschritts und der besseren medizinischen Versorgung sind emergente, d.h. neuartige Infektionskrankheiten ein ernstzunehmendes Problem. In das öffentliche Bewusstsein ist diese Problematik gerückt als sich im Frühjahr 2003 die Lungenkrankheit SARS (severe acute respiratory syndrome) weltweit ausbreitete und der Begriff *Pandemie* nicht mehr nur ein Fachbegriff unter Epidemiologen war. Die Krankheit SARS wurde durch eine neue Form eines sogenannten Coronavirus hervorgerufen und führte bei etwa 10% der Infizierten zum Tode. SARS hatte seinen Ursprung in China und hat sich über Hong Kong, ein Drehkreuz des weltweiten Flugverkehrssystems, rasant in vielen Ländern der Erde ausgebreitet, konnte aber glücklicherweise durch verschiedene Eindämmungsstrategien unter Kontrolle gebracht werden. Weltweit wurden ca. 10000 Menschen infiziert und etwas weniger als 1000 Menschen starben innerhalb einiger Monate.

Nur zwei Jahre später wurde das öffentliche Interesse durch die Ausbreitung der Vogelgrippe geweckt und Behörden waren nicht ohne Grund in Alarmbereitschaft. Der neue Virus H5N1, der sich in Geflügelpopulationen zunächst in Südostasien ausbreitete, konnte auch Menschen infizieren und führte in ca. 60% der Fälle zum Tod. Obwohl dieser Virus nicht von Mensch zu Mensch übertragbar ist und eine grassierende Pandemie in der Bevölkerung unmittelbar

nicht bevorstand, barg H5N1 die Gefahr der Entstehung eines neuen Supervirus. Neue Grippeviren können nämlich dann entstehen, wenn z.B. ein menschlicher Wirt sowohl mit menschlichen Grippeviren als auch mit einem H5N1 Virus infiziert wird. Durch die Vermischung des genetischen Materials beider Virenstämme ist es prinzipiell möglich, dass ein Virus entsteht, das sowohl die hohe Fatalitätsrate des H5N1 Virus als auch eine hohe Transmissionswahrscheinlichkeit zwischen Personen aufweist.

Experten sind der Meinung, dass genau auf diese Weise der Influenzavirus entstanden ist, der zu der jüngsten Schweinegrippepandemie führte, die sich im Frühjahr 2009 von Mexiko weltweit ausgebreitet hat, glücklicherweise aber keine schwerwiegende Symptomatik aufwies.

Im Kontext globaler Pandemien müssen an dieser Stelle auch HIV/Aids erwähnt werden. Obwohl der HI-Virus nun schon mehrere Jahrzehnte endemisch in der Bevölkerung ist und dadurch nicht mehr im Fokus des öffentlichen Interesses liegt, ist HIV/Aids doch als die Pest des 21. Jahrhunderts anzusehen. Zum einen gibt es keine Heilung für Aidsinfizierte, zum anderen ist ein substantieller Anteil von Menschen gerade in den Entwicklungsländern Afrikas HIV-positiv. Zum Vergleich: Die Gesamtanzahl von Opfern, die SARS 2003 forderte, starben weltweit alle zwei Stunden an HIV/Aids.

Neben medizinischem Fortschritt, neuen Therapie- und Diagnosetechniken und Fortschritten in der biologischen Epidemiologie haben sich insbesondere in den letzten Jahren mathematische Modelle und Computersimulationen im Bereich der Seuchenausbreitung und -dynamik als wichtiger Forschungszweig etabliert. Mit Hilfe von Computermodellen lassen sich nicht nur die Schlüsselmechanismen der Ausbreitung einer Krankheit verstehen und beschreiben. Ziel der Entwicklung komplexer mathematischer Modelle ist letztendlich auch in naher Zukunft die Ausbreitungswege neuartiger Seuchen kurz nach ihrem ersten Ausbruch immer besser und genauer vorhersagen zu können.

### 3. Mathematische Modelle

Obwohl die systematische Entwicklung detaillierter Computersimulationen zur Seuchenausbreitung ein relativ junges wissenschaftliches Gebiet ist, geht die mathematische Modellierung von Epidemien auf eine Arbeit des großen Mathematikers Daniel Bernoulli aus dem Jahre 1766 zurück. Im 18. Jahrhundert waren die Pocken eine der verheerendsten Infektionskrankheiten. Pocken sind eine Viruserkrankung, die durch den Erreger *Variola Major* verursacht werden und eine Sterblichkeit von bis zu 90% haben. Zu Lebzeiten Bernoullis war allerdings noch unbekannt, dass Infektionskrankheiten überhaupt durch übertragbare Keime verursacht werden. Diese Entdeckung durch Louis Pasteur sollte noch ca. 100 Jahre auf sich warten lassen, und die moderne Infektionsepidemiologie begründen.

Im 18. Jahrhundert war man der Meinung, dass grassierende Seuchen wie die Pocken oder die Pest durch giftige Dämpfe, dem sogenannten Miasma, hervorgerufen werden. Obwohl die mikrobiologischen Mechanismen von Infektionskrankheiten noch nicht verstanden waren, wurde Ende des 18. Jahrhunderts der Prozess der Impfung durch Lady Mary Wortley Montagu, Gattin des damaligen britischen Botschafters im Osmanischen Reich nach Europa importiert. Lady Montagu konnte in Konstantinopel praktizierende Ärzte dabei beobachten, wie diese gesunde Menschen mit Pockenmaterial erfolgreich impften, ein Prinzip, das schon mehrere Jahrhunderte zuvor in Indien und China systematisch praktiziert wurde. Lady Montagu war von dieser Methode so beeindruckt, dass sie für die Verbreitung dieser „neuen Behandlungsmethode“ in Westeuropa sorgte. Der Nutzen dieser neuen Methode wurde allerdings unter Wissenschaftlern in Westeuropa bisweilen heftig diskutiert und polarisierte stark, da man die Mechanismen dieser Technik nicht verstand und auch sehr häufig „geimpfte“ Personen an Pocken erkrankten und starben.

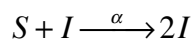
Daniel Bernoulli versuchte durch seine mathematische Analyse und sein epidemiologisches Modell etwas Objektivität in die hitzige Diskussion zu bringen und konnte mit Hilfe der

Mathematik eindeutig zeigen, dass eine Impfung gegen Pocken zu befürworten ist. Besonders bemerkenswert ist auch, dass die Entdeckung der Differentialgleichungssysteme zu dieser Zeit noch sehr jung war und Bernoulli erstmals Methoden dieser damals neuen mathematischen Technik verwendete. Bernoullis Modell besaß schon alle Eigenschaften, die moderne quantitative Modelle auch heute auszeichnen. Er berücksichtigte die wesentlichen Faktoren in seinem Modell, er schätzte die unbekannten Parameter seines Modells durch Vergleich mit empirischen Daten, und konnte mit Hilfe seiner Gleichungen Vorhersagen machen.

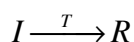
### 3.1. Einfache Mathematische Modelle zur Dynamik einer Epidemie

Es sollten mehr als 150 Jahre vergehen bis durch eine Reihe von Arbeiten von Kermack und McKendrick 1927 die moderne mathematische Epidemiologie ins Leben gerufen wurde. Kermack und McKendrick stellten in diesen Arbeiten das sogenannte SIR-Modell vor, das den meisten modernen Computersimulationsmodellen auch heute noch zugrunde liegt. Anfang des 20. Jahrhunderts war bekannt, dass sich typische Epidemieverläufe durch einen rapiden Zuwachs der Infizierten und einem darauffolgenden stetigen Abklingen der Epidemie auszeichnen. Ziel von Kermack und McKendrick war es diesen Verlauf der Anzahl der Infizierten als Funktion der Zeit, kurz die Funktion  $I(t)$ , beschreiben zu können. Von besonderem Interesse war beispielsweise die Berechnung der Gesamtanzahl von Infizierten, das Maximum der Kurve  $I(t)$  und die Identifizierung der Faktoren die diese Größen bestimmen. Das von Kermack und McKendrick eingeführte SIR-Modell konnte die Dynamik einer Epidemie innerhalb einer Population in Abhängigkeit von nur zwei Parametern beschreiben.

Im SIR-Modell wird angenommen, dass die Individuen einer Population in drei verschiedenen Zuständen sein können: gesund bzw. suszeptibel (S), infiziert (I) und immun (R, im englischen recovered). Jede Person kann diese drei Zustände in der Reihenfolge S, I und R durchlaufen. Die Dynamik einer Seuche wird durch nur zwei Mechanismen bestimmt. Der erste ist die Ansteckung. Hierbei reagieren ein gesunder Mensch (S) mit einem Infizierten (I), und mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit  $\alpha$  ist die gesunde Person nach dieser Reaktion ebenfalls infiziert. Symbolisch notiert man dies in einer Reaktionsgleichung



Die zweite Reaktion bestimmt mit welcher Rate infizierte Personen entweder immun werden oder sterben, wobei hierbei nur eine Rolle spielt, dass Personen der R-Klasse eine Infektion nicht mehr übertragen können:



Der Parameter  $T$  ist die typische Infektionsdauer. Der Schlüsselparameter, der bestimmt ob durch einige wenige Infizierte I eine Epidemie ausbricht oder nicht, ist die sogenannte Basisreproduktionszahl  $R_0$ , das Produkt aus den Parametern  $\alpha$  und  $T$ :

$$R_0 = \alpha \times T.$$

Die Basisreproduktionszahl gibt an, wie viele Personen im Mittel durch eine infizierte Person angesteckt werden, wenn diese nur von gesunden Individuen umgeben ist und in der Zeit in der diese Person die Krankheit überhaupt übertragen kann. Ist die Basisreproduktionszahl größer als 1, z.B.  $R_0 = 3$ , dann steckt eine Person im Mittel drei weitere an, diese wiederum stecken jeweils ca. 3 weitere Personen an usw. Diese Kettenreaktion führt zu einem schnellen, exponentiellen Wachstum der Anzahl der Infizierten, eine Epidemie bricht aus. Im Laufe der Zeit sind allerdings durch den zweiten Mechanismus  $I \longrightarrow R$  nicht mehr genügend Infizierte vorhanden, um die Epidemie aufrecht zu erhalten und die Seuche klingt ab. Wie aber berechnet man nun aus den beiden schematischen Reaktionsmechanismen die Kurve  $I(t)$ ? Hierzu werden im SIR Modell folgende Annahmen gemacht:

- Die Population besteht aus einer festen Anzahl  $N$  von Personen, die entweder im Zustand S, I oder R sind (Es finden keine Geburten oder Todesfälle statt).
- Alle Personen sind identisch in ihren Verhaltensweisen, somit ist die
- Wechselwirkungswahrscheinlichkeit, und damit die Transmissionswahrscheinlichkeit einer Krankheit, zwischen Individuen gleich groß und
- die Dauer einer Infektion ist dieselbe für alle Personen.

Aus diesen stark vereinfachenden Annahmen lassen sich einfache dynamische Gleichungen herleiten, mit Hilfe derer ein Seuchenverlauf innerhalb einer Population berechnet werden kann. Der zeitliche Verlauf hängt dann nur von den Parametern des Systems ab. Im Falle des einfachen SIR-Modells sind diese Parameter die Transmissionsrate  $\alpha$  und die mittlere Infektionsdauer  $T$  bzw. die Basisreproduktionszahl  $R_0$ . Mit Hilfe des Modells kann man dann genau berechnen welcher Anteil der Population durch eine Epidemie betroffen sein wird und wie diese Größe von der Basisreproduktionszahl abhängt. In Abbildung 2 ist der Verlauf einer Masern Epidemie in einem englischen Internat als Beispiel dargestellt. Die Beschreibung des zeitlichen Verlaufs durch ein einfaches SIR-Modell funktioniert in diesem Fall sehr gut, wie man in der Abbildung erkennen kann.

### 3.2. Ausbreitung von Ort zu Ort

Das SIR-Modell und verwandte Modelle können den typischen Verlauf einer Epidemie in einer Population oftmals gut beschreiben und sind nützliche Werkzeuge zur Bestimmung seuchenspezifischer Parameter wie der Basisreproduktionszahl. Sie müssen allerdings erweitert werden, wenn man die geographische Ausbreitung von Epidemien beschreiben möchte. Intuitiv ist klar, dass die geographische Ausbreitung durch Reisebewegungen infizierter Personen stattfindet.

Am einfachsten lässt sich ein typisches geographisches Ausbreitungsmuster in einem idealisierten System verstehen. In diesem System sind einzelne Populationen in einem regelmäßigen ebenen Gitter angeordnet und in jeder einzelnen Population wird die Dynamik der Epidemie durch das gewöhnliche SIR-Modell beschrieben. Zu den Infektionsreaktionen, kommt hinzu, dass Menschen zwischen benachbarten Populationen hin- und her reisen können. Man kann sich vorstellen, dass ein solches Modell beispielsweise die Ausbreitung der Pest im 14. Jahrhundert qualitativ gut beschreiben kann. In diesem System waren die einzelnen Populationen Dörfer bzw. kleine Städte und Reisen in kurzer Zeit fanden vorwiegend zwischen benachbarten Siedlungen statt (siehe Abbildung 4). Diese Art von lokaler Mobilität lässt sich einfach in das SIR-Modell integrieren und man kann mit Hilfe des Computers die dazugehörigen dynamischen Gleichungen lösen. Ganz typisch für diese Modelle ist eine charakteristische räumlich Ausbreitung in Form von Wellenfronten die mit konstanter Geschwindigkeit fortschreiten, wie ebenfalls in Abbildung 4 dargestellt. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit lässt sich in diesen Modellen direkt aus den Modellparametern berechnen. Diese Art von räumlicher Ausbreitung war insbesondere ganz typisch für historische Pandemien und das erweiterte SIR-Modell eine gute Beschreibung in diesem Kontext.

### 3.3. Der Internationale Flugverkehr

Die räumliche Ausbreitung von Epidemien in Form von Wellenfronten ist Folge des lokal beschränkten Reiseverhaltens infizierter Personen zwischen benachbarten Orten. Diese Annahme mag plausible für das 14. Jahrhundert sein, aber schon ein Blick auf das weltweite Flugverkehrssystem (Abb. 1) zeigt, dass die Mobilität des 21. Jahrhunderts völlig andere Eigenschaften besitzt. Reisen finden heutzutage auf allen Längenskalen statt, von einigen bis einigen tausend Kilometern. Außerdem ist dieses Netzwerk der globalen Mobilität ungeheuer

komplex. Es stellt sich daher die Frage inwiefern diese Komplexität es überhaupt erlaubt die Epidemieausbreitungen heutzutage systematisch zu erforschen, mathematisch zu beschreiben und gegebenenfalls Vorhersagen zu berechnen.

Dass neuartige Seuchen sich in der Tat nicht mehr wie im Mittelalter ausbreiten zeigte 2003 die schon erwähnte Lungenkrankheit SARS. Mit ihrem Ausgangspunkt in Guandong, China erreichte die Seuche 2003 Hong Kong und verbreitete sich rapide über das weltweite Flugverkehrsnetz. In Abbildung 5 erkennt man, dass das Ausbreitungsmuster von SARS zu keiner Zeit einer gleichförmigen Wellenfront entsprochen hat.

## **4. Das erste quantitative Modell für Seuchen des 21. Jahrhunderts**

Kurz nach der Ausbreitung und erfolgreichen Eindämmung von SARS haben Göttinger Physiker sich die Frage gestellt, ob die Ausbreitungsmuster moderner Seuchen sich nicht ebenso gut wie die Ausbreitungsmuster historischer Pandemien beschreiben lassen, wenn man das weltweite Flugverkehrssystem als zentralen Baustein eines Computersimulationsmodells verwendet. Die Fragen dieses Forschungsprojekts waren denkbar einfach:

- Kann man mit Hilfe des Flugnetzes die globale Ausbreitung von Krankheiten in strukturell einfachen Modellen beschreiben?
- Wie zuverlässig sind Vorhersagen?
- Welche Rolle spielen Fluktuationen bzw. zufällige Ereignisse?
- Welche Eigenschaften des Flugnetzes fördern die Ausbreitung?
- Welche Eigenschaften ermöglichen eine Vorhersage?
- Wie kann man durch gezielte Einschränkung des Flugverkehrs die Ausbreitung einer Seuche stoppen oder zumindest verlangsamen?

Die Forscher entwickelten ein Modell, in dem die lokale Seuchendynamik durch das gewöhnliche SIR-Modell beschrieben wird und kombinierten dieses lokale Modell mit dem weltweiten Flugverkehrsnetz. Das Netzwerk bestimmte wie häufig und zahlreiche Personen zwischen den verschiedenen Orten reisen. Trotz der Komplexität dieses Netzwerkes war es möglich das Ausbreitungsmuster von SARS 2003 mit sehr hoher Genauigkeit in der entwickelten Computersimulation zu reproduzieren. Abbildung 5 zeigt neben der weltweiten Ausbreitung von SARS laut WHO auch die erwartete Ausbreitung laut Modell. Trotz einiger Unterschiede deckte sich die Vorhersage des Modells mit der realen Ausbreitung überraschend genau. Diese Studie gab also Hoffnung dass mit der genauen Kenntnis menschlicher Mobilität sich quantitative Prognosemodelle entwickeln lassen, mit Hilfe derer man schon vor der Ausbreitung einer neuen Seuche Aussagen über ihren Verlauf machen kann.

### **4.1. Die Eigenschaften des weltweiten Flugverkehrsnetzwerkes**

Mit Hilfe dieses Modells war man nun in der Lage verschiedene Eindämmungsstrategien im Computer zu testen. So stellte sich heraus, dass beispielsweise nur eine kleine Anzahl von Flughäfen für die rapide weltweite Ausbreitung verantwortlich ist. Erstaunlicherweise gehören nicht etwa die größten Flughäfen, wie z.B. Los Angeles, Atlanta, Chicago, New York, und London dazu. Es sind die am stärksten Vernetzten Flughäfen unter anderem auch Frankfurt und Amsterdam.

Überraschend war allerdings für die Wissenschaftler, dass trotz der vielen zufälligen Einflüsse und trotz der Komplexität des weltweiten Flugverkehrssystems die globale Ausbreitung von

SARS so vorhersagbar war. Aufschluss über diesen hohen Grad an Vorhersagbarkeit hat eine genaue statistische Analyse des Flugnetzwerkes ergeben. Es stellte sich heraus, dass die enorme Heterogenität des Netzwerkes hier eine Rolle spielt. Das bedeutet, dass verschiedene statistische Größen des Netzwerkes sehr breit verteilt sind, ähnlich wie beispielsweise das Einkommen verschiedener Personen sich um Größenordnungen unterscheiden kann. Diese Heterogenität ist in Abbildung 6 veranschaulicht. In der Abbildung sind die verschiedenen statistischen Größen dargestellt. Um diese Größen zu verstehen muss man zunächst das Flugnetz mathematisch definieren: Formal besteht das Netzwerk aus Knoten (den Flughäfen) und sogenannten Links, also den Verbindungen zwischen den Knoten. Nummeriert man jeden Knoten mit  $j = 1, \dots, N$  wobei  $N$  die Anzahl aller Knoten ist, und bezeichnet man die Anzahl der Passagiere die von  $i$  nach  $j$  reisen mit  $W_{ji}$  so ist das Gesamtnetzwerk durch die Matrix dieser Elemente definiert. Diese Elemente werden auch Gewichte genannt. Die Verteilung dieser Matrixelemente variiert zwischen ein paar hundert Passagieren pro Jahr zwischen kleinen Flughäfen bis zu mehr als 20,000 Passagieren pro Tag zwischen New York und Chicago. Ebenso stark variieren die Kapazitäten der Flughäfen, wobei die Kapazität die Anzahl der abgefertigten Passagiere eines Flughafens bezeichnet. Die dritte wichtige Größe ist der Vernetzungsgrad eines Flughafens. Das ist die Anzahl der mit einem Flughafen verknüpften Flughäfen. Alle drei statistischen Größen, die Gewichte, die Kapazitäten und der Vernetzungsgrad variieren über mehrere Größenordnungen, erkennbar in den Balkendiagrammen in Abbildung 6. Es ist diese Heterogenität, die eine Vorhersage von globalen Seuchenausbreitungen ermöglicht.

## 5. Auf den Spuren des Geldes

Das Modell zur Ausbreitung von neuen Infektionskrankheiten mit Hilfe des weltweiten Flugverkehrsnetzwerkes eignet sich um Vorhersagen auf großen Längenskalen zu machen. Was aber, wenn man die Ausbreitung innerhalb eines Landes wie z.B. Deutschland beschreiben möchte und zwar mit einer hohen geographischen Auflösung von einigen Kilometern? Für die Ausbreitung auf mittleren Längenskalen von einigen hundert Kilometern spielt das Flugverkehrsnetz nur eine kleine Rolle, da der meiste Verkehr auf anderen Wegen stattfindet. So ist innerhalb Deutschlands der Gesamtverkehrsfluss auf den Autobahnen, Landstrassen und den Schienen der Bahn deutlich größer als der Flugverkehr. Ein Transportnetzwerk, das alle Längenskalen berücksichtigt und den Reiseverkehr zwischen allen Landkreisen in Deutschland abdeckt ist in Abbildung X, dargestellt. Die Abbildung veranschaulicht, dass der größte Anteil aller Reise Kurzreisen sind und nicht per Flugzeug geschehen. Basierte ein Modell also ausschließlich auf dem Transport via Flugverkehr würde dieses Modell zwangsläufig systematisch falsche Vorhersagen machen.

Analog zum Modell zur weltweiten Ausbreitung von SARS müsste man auf mittleren Längenskalen alle möglichen Verkehrsdaten aller relevanten Verkehrsmittel sammeln, in einer zentralen Datenbank verwalten und aus diesen verschiedenen Datenquellen ein Gesamtverkehrsflussnetzwerk extrahieren, das auf allen Längenskalen alle Bewegungsdaten vereint, von langreichweitigen Flügen zwischen Metropolen bis zu den täglichen Berufsverkehrsströmen vom Land in die Stadt. Dieses Projekt müsste man dann, beispielsweise in Europa, in verschiedenen Ländern durchführen und alle Datenbanken zu einem Gesamteuropäischen Netzwerk zusammenfügen und dessen statistische Eigenschaften auf Gesetzmäßigkeiten untersuchen. Ein solches Projekt scheint technisch kaum realisierbar, wenn nicht unmöglich.

### 5.1. Die Internetseite wheresgeorge.com

Mit einem Trick haben Göttinger Wissenschaftler 2006 dieses Problem auf indirektem Wege gelöst. Statt die Reisebewegungen von Menschen direkt zu messen, kamen die Wissenschaftler



auf die Idee die geographischen Bewegungen von Geldscheinen zu untersuchen und somit etwas über die Bewegung von Menschen zu erfahren, da es ja Menschen sind die Geldscheine von einem Ort zum nächsten transportieren. Durch Zufall sind die Wissenschaftler auf eine Internetseite gestoßen, die sie auf diese Idee brachte: [www.wheresgeorge.com](http://www.wheresgeorge.com). Auf dieser Internetseite werden die Bewegungen einzelner Dollarscheine in den USA verwaltet und verfolgt. Wheresgeorge ist ein Internetspiel, das 1998 von Hank Eskin ohne jeglichen wissenschaftlichen Hintergrund ins Leben gerufen wurde. Die Idee des Spiels ist denkbar einfach. Jeder Mitspieler oder Interessierte kann einzelne Dollarnoten markieren und auf der Internetseite registrieren. Nachdem diese Geldnote wieder in Umlauf gebracht wurde, kann eine andere Person den Fund des Geldscheins auf der Seite eintragen, indem Seriennummer, Ort und Zeit eingetragen werden. Danach geht der Schein wieder in den Umlauf und kann wieder gefunden werden, usw. Auf der Website kann man dann genau die geographische Bewegung eines Geldscheins nachschlagen. Mittlerweile erfreut sich dieses Spiel großer Popularität, mehr als 100 Millionen markierte Geldscheine sind im Umlauf, von denen etwas 10% von anderen Personen wiedergefunden wurde. Diese enorme Datenfülle, so die Göttinger Wissenschaftler, könnte eine hervorragende Datenquelle darstellen um die Gesetzmäßigkeiten des menschlichen Reiseverhaltens zu entschlüsseln, und zwar völlig unabhängig von den zugrunde liegenden Transportmitteln und mit einer Genauigkeit von einigen bis einigen Tausend Kilometern.

## 6. Die Gesetze des menschlichen Reiseverhaltens

Für die Entwicklung von Computersimulationen zur Ausbreitung von Krankheiten wie SARS oder Schweingrippe muss der Computer mit Daten, also Zahlen gefüttert werden. So muss man beispielsweise festlegen, wie häufig eine Reise der Entfernung von 100km typischerweise auftritt im Vergleich zu einer Reise von 10 oder 1000km. Intuitiv ist klar, dass man Reisen kurzer Distanz viel häufiger unternimmt als Langstreckenreisen. Aber wie viel häufiger, und wie hängt diese Häufigkeit mit der Distanz zusammen? Eine Computersimulation kann nur funktionieren, wenn man diese Zusammenhänge festlegt, und hat man keine Daten so muss man mit plausiblen Hypothesen arbeiten, deren Richtigkeit allerdings nicht garantiert ist. Die wichtigste Entdeckung in der Analyse der Geldscheinbewegungen war, dass das menschliche Reiseverhalten unerwartet einfachen mathematischen Gesetzmäßigkeiten folgt. Mit der Kenntnis dieser mathematischen Regeln konnte man nun das menschliche Reiseverhalten quantifizieren und war in den Computersimulation der Pandemien nicht mehr auf Annahmen angewiesen. Eine der Entdeckungen in diesem Kontext war, dass die Häufigkeit  $p(r)$  einer Reisedistanz  $r$  einem sogenannten Potenzgesetz folgt, das in vielen anderen Zusammenhängen in der Natur auftritt:

$$p(r) = \frac{1}{r^{1+\mu}}$$

Der Exponent  $\mu = 0.6$  ist ein Parameter, der das Gesetz genau festlegt. Die Entdeckung dieses Gesetz des Reisens ist umso erstaunlicher da nach ganz ähnlichen Gesetzen so verschiedene Dinge wie das Einkommen von Personen, die zufälligen Wertzuwächse von Aktien, die Gewichtsverteilung von Scherben eines zu Boden gefallen Glases, aber beispielsweise auch die Reisedistanzen von Albatrossen auf der Futtersuche beschrieben werden können.

### 6.1. Die Bewegung von Geldscheinen ist skalenfrei

Dass die Entfernungshäufigkeit einem Potenzgesetz folgt und nicht irgendeiner anderen mathematischen Gesetzmäßigkeit folgt, hat ganz wichtige Konsequenzen. Eine ganz wichtige Konsequenz ist, dass es in der Bewegung der Geldscheine und somit auch im menschlichen Reiseverhalten keine natürliche Längenskala gibt. Was bedeutet das? Ein Vergleich mit einem

anderen System kann dies erklären. So hat Beispielsweise die Körperlänge erwachsener Menschen eine natürliche Skala. Obwohl alle Menschen unterschiedlich groß sind, ist es sinnvoll eine bestimmte typische Länge anzugeben, von ca. 150-190cm. Es gibt keine Menschen die 10cm oder 100m groß sind. Anders verhält es sich mit dem Jahreseinkommen. Hier kann es vorkommen, dass einige wenige Menschen das Hundertfache anderer Menschen verdienen. Ähnlich verhält es sich mit den Reiseentfernungen. Obwohl die allermeisten Reisen auf kurzen Entfernungen stattfinden, existiert ein kleiner aber substantieller Anteil von Reisen mit vielfach größeren Entfernungen.

Wenn wir annehmen, dass die Geldscheine sich im wesentlichen zufällig in den USA bewegen, aber mit einer Potenzgesetzhäufigkeit in den Entfernungen, so kann man diese Bewegung mathematische als sogenannten Lévy Flights beschreiben, einer Zufallsbewegung deren Eigenschaften der Mathematiker Paul Lévy erstmals erforscht hat. Eine solche Zufallsbewegung ist in Abbildung 10 dargestellt. Eine charakteristische Eigenschaft dieser Lévy Flights ist ihre Skaleninvarianz oder Selbstähnlichkeit. Vergrößert man kleine Regionen der Bewegung so haben sie dieselben statistischen Eigenschaften wie die gesamte Bewegung. Diese Selbstähnlichkeit gilt auf allen Längenskalen, die Bewegung ist fraktal.

## **7. Von Scheinen und Schweinen – Die ersten Prognosen**

Seit der Entdeckung der Skalengesetze in der Bewegung von Geldscheinen haben Wissenschaftler an der Northwestern University in den USA einen weitaus größeren Datensatz der Geldscheinbewegung untersuchen können und sind noch einen Schritt weiter gegangen. Statt die Bewegung einzelner Geldscheine genau zu untersuchen, haben die Forscher aus den Daten ein Geldflussnetzwerk konstruiert, siehe Abbildung 11. In diesem Netzwerke entspricht jeder Knoten einem der 3109 Counties (Landkreise) in den USA und die gewichteten Links zwischen den Knoten entsprechen dem Fluss der Geldscheine pro Zeit zwischen den Knoten. Nimmt man an, dass der Geldscheinfluss proportional zum Reisefluss von Personen ist, repräsentiert dieses Netzwerk, bis auf einen Proportionalitätsfaktor, das Gesamtreisenetzwerk in den USA. Die Forscher konnten nun eine Computersimulation entwickeln, deren Kern dieses Reisenetzwerk ist und nicht wie in früheren Simulationen nur auf dem langreichweitigen Flugverkehr beruht.

Als im Frühjahr 2009 in Mexiko ein neuer Influenza A Virus H1N1, die sogenannte Schweingrippe, auftrat und sich rapide in Mexiko auszubreiten begann, haben die Forscher erstmals ihre Computersimulation verwendet, um schon vor dem Ausbruch der Seuche in einer Region, die genaue Ausbreitung in den USA vorherzusagen. Anfang Mai 2009 wurden auf den Internetseiten der Arbeitsgruppe and der Northwestern University die ersten Prognosen des Verlaufs bis Ende Mai publiziert. Bis zu diesem Zeitpunkt hatten Wissenschaftler mit Hilfe von Computermodellen ausschließlich Pandemien der Vergangenheit zu reproduzieren versucht. Mit dem Versuch einer echten Vorhersage im Fall der Schweingrippe betrat man also Neuland und es war der erste Test, wie erfolgreich diese Modelle in Wirklichkeit sind. Erstaunlicherweise deckte sich gerade in den ersten Wochen die Ausbreitung in den USA mit den Prognosen die das Modell berechnet hatte, siehe Abbildung 12. Somit konnte das Internetspiel wheresgeorge.com einen wichtigen Beitrag zum Verständnis und zur Vorhersage von menschlichen Infektionskrankheiten in den USA leisten.

## 8. Fazit

Die Entdeckung verschiedener Skalengesetze in der Bewegung der Geldscheine und damit im menschlichen Reiseverhalten ist nur der erste Schritt eines ganz neuen Forschungsgebiets. Die Verwendung neuer Datenquellen, die moderne Technologien wie z.B. satellitengestützte Positionsmessung (GPS), oder die sogenannten *Social Networks* wie Facebook, MySpace und StudiVZ zur Verfügungen stellen, sind wichtige Elemente in der Entwicklung von Computersimulationen zur Prognose der geographischen Ausbreitung von Seuchen. Ist es das Ziel Prognosen sowohl lokal, z.B. auf Landkreisebene, und global zu berechnen, sind sowohl hochauflösende Daten über das menschliche Reiseverhalten und einhergehende quantitativen Theorien zur Erklärung dieser Daten die wichtigsten konzeptionellen Pfeiler. Obwohl durch die rasant wachsende Erdbevölkerung, das Wachstum von Handels- und Personenverkehrsnetzwerken die Bedrohung durch Pandemien neuartiger Infektionskrankheiten gewachsen ist, kann dieser Gefahr durch immer bessere und mittlerweile erfolgreich prognostizierende Modelle zur Ausbreitung dieser Seuchen entgegen gewirkt werden. Es bleibt zu hoffen, dass schon in den nächsten Jahren durch noch schnellere Computersysteme und genauere Daten, schon sehr früh nach dem Auftreten einer neuen Epidemie sehr genau vorhergesagt werden kann, wann, wo und mit welcher zu erwartenden Fallzahl diese Epidemie verlaufen wird, sodass man lokal und effektiv Gegenmaßnahmen unternehmen kann.

## 9. Weiterführende Literatur

- Brockmann & Theis. Money Circulation, Trackable Items, and the Emergence of Universal Human Mobility Patterns. *Ieee Pervas Comput* (2008) vol. 7 (4) pp. 28-35
- Brockmann et al. The scaling laws of human travel. *Nature* (2006) vol. 439 (7075) pp. 462-465
- Hufnagel et al. Forecast and control of epidemics in a globalized world. *P Natl Acad Sci Usa* (2004) vol. 101 (42) pp. 15124-15129
- Anderson & May. Population biology of Infectious diseases 1. *Nature* (1979) vol. 280 (5721) pp. 361-367.
- May & Anderson. Population biology of Infectious diseases 2. *Nature* (1979) vol. 280 (5722) pp. 455-461
- Kermack & McKendrick. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A* (1927)

## Bildunterschriften

**Abb. 1:** Der weltweite Flugverkehr. Dargestellt sind Flugverkehrsströme zwischen den 500 größten Flughäfen weltweit. Die Intensität (Passagiere pro Tag) ist farblich kodiert, hell entspricht dabei der höchsten Intensität. Jährlich fliegen ca. drei Milliarden Passagiere weltweit.

**Abb. 2:** Die Ausbreitung der Pest in den Jahren 1347-1350. Mit einer Geschwindigkeit von ca. 4-5 km pro Tag breitete sich diese Pandemie in einer in südnord verlaufenden Wellenfront aus und forderte ca. 20 Millionen Opfer.

**Abb. 3:** Dynamik einer Masernepidemie und deren Beschreibung durch das SIR-Modell. Die blauen Punkte symbolisieren die Anzahl infizierter Schüler eines englischen Internats als Funktion der Zeit. Die rote Linie ist die Lösung des SIR-Modells mit Modellparametern  $R_0 = 4$  und  $T = 2$  Wochen. Die grüne Kurve zeigt den vergleichsweise milderen Verlauf wenn die Basisreproduktionszahl auf den Wert 2 reduziert wird, z.B. durch Eindämmungsstrategien.

**Abb. 4:** Ein Modell zur geographischen Ausbreitung von Infektionskrankheiten: Das einfache SIR-Modell für eine Population kann erweitert werden, indem die Reisebewegung einzelner Individuen zwischen verschiedenen Populationen explizit in das Modell integriert werden. Im einfachsten Fall betrachtet man regelmäßig angeordnete Einzelpopulationen und beschreibt die Bewegung der Personen durch einen Reiseparameter  $\beta$ . Dieser Parameter bestimmt die Anzahl der Personen die im Mittel zwischen zwei Populationen hin- und herreisen. Im oberen Schema verläuft die Epidemie von links nach rechts. Während in Population 1 schon der überwiegende Anteil an Personen immun ist, ist Population 4 von der Epidemie noch völlig unberührt. Die meisten infizierten befinden sich in Population 2. Auf einer größeren Skala (unten), in der jeder Bildpixel einer Population entspricht, bildet sich eine Wellenfront, die in der Ausbreitung der Pest in Europa beobachtet wurde. Essentiell für diese Art der Ausbreitung ist ein auf Nachbarpopulationen beschränktes Reiseverhalten.

**Abb. 5:** Die Ausbreitung der Lungenkrankheit SARS (severe acute respiratory syndrome) im Frühjahr 2003. Abbildung A zeigt die Anzahl der infizierten Personen pro Land im Mai 2003 (World Health Organization). Abbildung B zeigt die erwartete Ausbreitung berechnet mit Hilfe des ersten mathematischen Computermodells, das nahezu den gesamten weltweiten Flugverkehr berücksichtigt.

**Abb. 6:** Die statistischen Eigenschaften des weltweiten Flugverkehrsnetzwerkes. Links oben: Die Gewichte (Passagiere pro Tag) zwischen einzelnen Flughäfen liegen typischerweise bei ca. 200/Tag, es gibt aber auch eine Verbindungen mit mehr als 10000 Reisenden pro Tag. Rechts oben: Die Kapazität der Flughäfen variiert zwischen einigen tausend und einigen hunderttausend abgefertigten Passagieren pro Flughafen pro Tag. Unten: Der Vernetzungsgrad variiert ebenso stark, die am stärksten Verknüpften Flughäfen haben Verbindungen zu einigen hundert anderer Flughäfen.

**Abb. 7:** Reiseflussnetzwerk in Deutschland zwischen den Landkreisen. Jede Linie symbolisiert Verkehrsfluss. Die Helligkeit der Linien quantifiziert die Anzahl der Reisenden. Die Abbildung verdeutlicht, dass Reisen kurzer Distanz am häufigsten auftreten.

**Abb. 8:** Reisebewegungen einzelner Dollarnoten in den USA. Jede Linie symbolisiert die Bewegung eines einzelnen Scheins, jeder Schein war weniger als eine Woche unterwegs. Obwohl die meisten Geldscheine in der Nähe ihres Ursprungsorts wieder auftauchen, bewegt sich ein kleiner aber substantieller Anteil über weite Entfernungen.

**Abb. 9:** Die Häufigkeit der Entfernungen in den geographischen Bewegungen einzelner Dollarscheine, gewonnen aus den Billtracking Daten des Websites wheresgeorge.com. Auffällig ist die gleichmäßige Verringerung der Häufigkeit mit der Entfernung, exakt beschrieben durch ein Potenzgesetz.

**Abb. 10:** Die Bewegung von Dollarnoten in den USA ähneln einer fraktalen Zufallsbewegung, den Lévy Flights. Charakteristisches Merkmal dieser Prozesse ist ihre Selbstähnlichkeit. Einzelne Teile haben die statistischen Eigenschaften des ganzen. Das rechte Bild entspricht dem Teilausschnitt des linken (Kastenausschnitt).

**Abb. 11:** Der Fluss von Geldscheinen zwischen den 3109 counties der USA. Die Helligkeit der Linien quantifiziert die Anzahl der Geldscheine die reisen, wobei hellgelbe Linien einen starken und dunkelrote einen schwächeren Geldfluss symbolisieren.

**Abb. 12:** Die Ausbreitung eines neuen Influenza A, Subtyp H1N1 (Schweinegrippe) in den USA. Die Abbildung zeigt eine Computerprognose vom 2. Mai 2009 für den 17. Mai. Die Computersimulation basiert auf der geographischen Zirkulation von Geldscheinen und deckte sich sehr genau mit der tatsächlichen Ausbreitung von H1N1 Ende Mai, 2009.