

Dynamik und Kontrolle von Covid-19

Kommentare zweier Mathematiker

Booss-Bavnbek, Bernhelm; Krickeberg, Klaus

Publication date:
2020

Document Version
Tidlig version også kaldet pre-print

Citation for published version (APA):
Booss-Bavnbek, B., & Krickeberg, K. (2020). *Dynamik und Kontrolle von Covid-19: Kommentare zweier Mathematiker*. Roskilde Universitet.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact rucforsk@kb.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Dynamik und Kontrolle von Covid-19: Kommentare zweier Mathematiker

von Bernhelm Booß-Bavnbek (Roskilde, Dänemark) und Klaus Krickeberg (Manglieu, Frankreich und Bielefeld, Deutschland)¹

Mathematik ist immer dabei, wenn es darum geht, die Dynamik von Covid-19 zu verstehen und sie zu kontrollieren. Wir versuchen hier, das für die einzelnen Komponenten des Ablaufs der Pandemie transparent zu machen.

In den ersten Abschnitten präsentieren wir unsere Kommentare in Bottom-up Form, d.h. wir verfolgen die Ereignisse, wie sie im Laufe der Zeit aufgetreten sind und vergleichen sie in einigen ausgewählten Ländern.

Der zweite, Top-down Teil ist nicht länder-, sondern problemorientiert. Von einem gegebenen Problem der Dynamik oder Kontrolle gehen wir "von oben nach unten" zu den Lösungen und ihren mathematischen Methoden. Die Ergebnisse sind zeitlos, hängen nicht von der Situation in einem bestimmten Zeitpunkt ab. Als wir diesen Aufsatz in den Monaten Juni und Juli 2020 schrieben, wählten wir den 1. Juni 2020 als festen Stichtag. Im letzten Abschnitt ziehen wir die wichtigsten Lehren.

Fast überall ist die Epidemiologie eins der wichtigsten Werkzeuge. Für ihre Grundbegriffe kann der geneigte Leser bei Bedarf das Buch [KPP] konsultieren.

¹ Dieser Artikel ist eine gekürzte deutsche Übersetzung eines Beitrags, den die Verfasser auf Vorschlag des „Newsletter of the European Mathematical Society (EMS)“ im Juni-Juli 2020 geschrieben haben und der dort im Heft 117 (1. September 2020), S. 29-37 herauskam, abrufbar auf https://www.ems-ph.org/journals/show_abstract.php?issn=1027-488X&vol=9&iss=117&rank=6. Die Autoren und die Redaktion der „Mitteilungen“ danken dem „Newsletter“ für die Nachdruckerlaubnis und Anne Hauff (Berlin) für die hilfreiche Diskussion bei der Wahl einiger Formulierungen.

BOTTOM-UP

1. Vorgeschichte

Die *Demographie* als mathematisches Fachgebiet hat sich schon vor Jahrhunderten über ihre elementaren Anfänge hinaus entwickelt. Lange Zeit blieb sie das einzige mathematische Werkzeug zum Studium der Ausbreitung von Infektionskrankheiten. Ein berühmtes frühes Beispiel: In China, Indien und Europa versuchte man, Immunität gegen Pocken zu erzeugen, indem man Personen leicht infizierte, damit sie an einer milden Form der Krankheit erkrankten und danach immun wären. Einige starben dabei, aber 1766 zeigte der Schweizer Mathematiker Daniel Bernoulli durch einen demographischen Ansatz, dass dieses Verfahren die Lebenserwartung erhöhen würde, wenn man es auf alle anwendete [DI1].

Im 19. Jahrhundert entdeckte man Mikroorganismen als Erreger vieler Krankheiten und untersuchte sie hauptsächlich mit mikrobiologischen Methoden. Die mathematischen Werkzeuge zum Verfolgen einer Epidemie blieben bis weit in das 20. Jahrhundert demographisch. Einige Ärzte meinten, dass jede Epidemie endet, weil schließlich nicht mehr genügend Menschen infiziert werden können. Das war ein naiver Vorläufer des Konzepts der Herdenimmunität (Abschn. 8). Trotzdem erörtert selbst die reichhaltige Literatur zur Influenza-Pandemie von 1918-19, fälschlicher Weise Spanische Grippe genannt, nur zwei mögliche Wege zu ihrer Beendigung: bessere klinische Behandlung und Mutationen des Erregers.

Aus virologischer Sicht war die *Spanische Grippe* eine extreme Form der sogenannten saisonalen Influenza. Das Virus, das sie verursacht, stammt aus einer großen Vielfalt. Dort wird die Gattung mit A, B, C oder D bezeichnet. A ist die "schlimmste" Gattung; sie hat die Unterarten $A(H_x N_y)$, $x = 1, \dots, 18$ und $y = 1, \dots, 11$, wobei x und y Proteine auf der Oberfläche des Virus bedeuten. Auch Laien kennen die Strategie zur Bekämpfung der "normalen" saisonalen Influenza: den Virusstamm im Herbst identifizieren, schnell einen Impfstoff entwickeln und gefährdete Personen impfen. Trotzdem kann die Zahl der Infektionen und Todesfälle durch eine saisonale Influenza genauso hoch sein wie bei einigen der jetzt zu beschreibenden Pandemien.

Die Spanische Grippe war auf $A(H_1 N_1)$ zurückzuführen. Bilder aus dieser Zeit zeigen Menschen, die Masken tragen, welche denen ähneln, die man jetzt

benutzt. In den Jahren 1957-58 kam es zu einer weiteren "Abschweifung" der saisonalen Influenza, der *Asiatischen Grippe*, die durch A(H₂N₂) verursacht wurde. Sie begann in China und entwickelte sich zu einer Pandemie, die sich über Nachbarstaaten bis nach Großbritannien und die USA ausbreitete. Schätzungen über die Zahl der Fälle schwanken um 500 Millionen und über die Zahl der Todesfälle um 3 Millionen. Ihre Anfänge ähnelten denen der Spanischen Grippe, aber gegen Ende wurde ein Impfstoff verfügbar, ein Vorläufer der heute gegen die saisonale Grippe eingesetzten.

Die *Hongkong-Influenza* von 1968-69, hervorgerufen durch das Virus A(H₃N₂), wies ähnliche Merkmale auf.

Parallel zum Auftreten solcher Epidemien und zum Teil durch sie motiviert entstanden in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts neue mathematische Methoden des öffentlichen Gesundheitswesens. Es gibt zwei Werkzeuge. Das erste nennt man ein *mathematisch-statistisches Modell*. Sein Ziel ist, den Einfluss von "Faktoren" auf die Gesundheit von Menschen zu studieren. Solche Faktoren können z. B. mangelnde Hygiene oder eine verschmutzte Umwelt sein. Auch eine vorbeugende oder heilende Behandlung durch eine Impfung bzw. eine Arznei lässt sich als Faktor ansehen; da besteht das Hauptziel einer Studie darin, die *Wirksamkeit* der Behandlung abzuschätzen. *Stichprobenpläne* sind mathematisch-statistische Modelle einer anderen, aber verwandten Art. Sie bilden die Grundlage für *Stichprobenerhebungen*, die man über Covid-19 in Hülle und Fülle macht.

Das zweite Werkzeug heißt *mathematische Modellierung* der Entwicklung einer Epidemie. Zwei Arten existieren. Zum einen kann man auf die *Epidemiekurve* abzielen, d. h. auf die aufsummierte (kumulative) Zahl der Fälle bis zu einem Zeitpunkt t als Funktion von t (Abschn. 7). Hier dient die Modellierung dazu, diese Kurve unter verschiedenen Voraussetzungen über die Infektiosität der infizierten Personen zu schätzen und vorherzusagen. Umgekehrt untersucht man, wieweit die Infektiosität konstant bleibt. Frühe Vorläufer werden in [FIN] vorgestellt (Abb. 1).

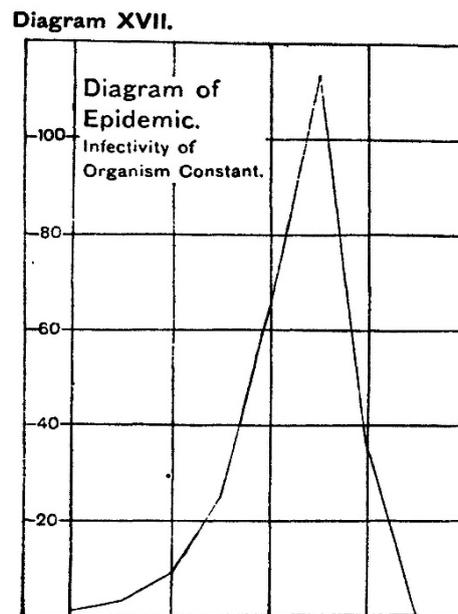


Abb. 1 Frühe numerische Simulation einer Epidemiekurve von J. Brownlee, 1907, diskutiert in [FIN]

Das andere Werkzeug sind die sogenannten Kompartiment-Modelle (Abschn. 8), im Deutschen anschaulicher als Kammermodelle bezeichnet. Das erste wurde 1889 von P.D. En'ko veröffentlicht für Masern [DI2]. Um das Jahr 1900 erschienen Kammermodelle für Malaria. In den 1920er Jahren konstruierte man neue Modelle für die Entwicklung von Masern in abgeschlossenen Bevölkerungen. Sie wiesen bereits viele grundlegende Merkmale auf, die später wieder in mathematischen Modellen von Epidemien **in** komplexeren Umfeldern auftauchten.

Der mathematische Umgang mit großen Epidemien war nun nicht mehr nur eine Frage der Demographie, die aber das Hauptinstrument zur Schätzung von Fall- und Sterbezahlen blieb. Mathematisch-statistische Modelle erlaubten, die Wirksamkeit antiviraler Arzneimittel, z.B. gegen HIV-Infektionen, und die verschiedener Impfungen, darunter auch gegen Influenza-Formen, zu schätzen. Die mathematische Modellierung von Epidemien diente zur Planung von Strategien, um Pocken, Poliomyelitis und Masern auszurotten. Die ersten Artikel über die Modellierung von Influenza-Epidemien erschienen. Die Planung einer Impfstrategie braucht beides, mathematisch-statistische und mathematische Modelle [HA1], und dazu ein Gefühl für ethische Grundsätze (Abschn. 9).

Diese Fortschritte mögen ein allgemeines Erfolgsgefühl im Umgang mit Epidemien erzeugt haben. Dann traten im Zeitraum von 2002 bis 2019 Ereignisse ein, die Erinnerungen an frühere Pandemien wachriefen und solche Überzeugungen untergruben.

2. Unerwartete Ereignisse 2002-2018

Im November 2002 brach die erste *SARS-Epidemie* (Schweres akutes respiratorisches Syndrom) aus. Sie war eine Zoonose, hervorgerufen durch das Virus SARS-CoV-1, einen Stamm der Art SARS-CoV. Sie wurde zuerst in China identifiziert und verbreitete sich nie weit über die umliegenden Länder und Kanada hinaus. Im Juli 2003 erklärte man sie für ausgerottet, nachdem sie 8.096 Infizierte und 774 Todesfälle verursacht hatte.

Eine andere Zoonose, das vom Coronavirus MERS-CoV erregte "Respiratorisches Syndrom Naher Osten" (*MERS*), führte zwischen 2012 und 2020 zu etwa 2.500 Infizierten und 870 Todesfällen. Sie konzentrierte sich im Wesentlichen auf Saudi-Arabien und Südkorea. Da sie hauptsächlich von Kamelen übertragen wurde, nannte man sie auch *Kamelgrippe*.

Dann drang eine pandemische Influenza in fast die ganze Welt ein, die der Spanischen Grippe in mancher Hinsicht ähnelte. Ihr Erreger war ein neuer Stamm namens A(H₁N₁)09 des H₁N₁ Influenzavirus. Ihr Ursprung wird diskutiert. Man vermutet, dass es eine von Schweinen übertragene Zoonose war, die im Januar 2009 jemanden auf einer mexikanischen Schweinefarm infizierte, und nannte sie *Schweinegrippe* oder *Mexikanische Grippe*. Sie breitete sich von Nordamerika über die ganze Welt aus und wurde im August 2010 für ausgerottet erklärt. Die Schätzungen der Zahl der Infektionen und Todesfälle schwanken enorm, aber es gab offenbar mehr Infizierte und weniger Todesfälle als bei der Spanischen Grippe. Gegen die WHO erhob man Anschuldigungen wegen ihres Umgangs mit Impfstoffen gegen diese Pandemie.

Schließlich erschien eine weitere zoonotische Influenza, im Volksmund *Vogelgrippe* genannt und im wissenschaftlichen Sprachgebrauch *Hoch pathogene aviäre Influenza (HPAI)*. Ihr Haupterreger war ein A(H₅N₁) Influenzavirus. Sie war seit langem bekannt, erreichte aber ihren Höhepunkt in den Jahren 2013-2017. Ob es eine luftübertragene Infektion von Geflügel auf Menschen gab, war eine heiß diskutierte Frage mit offensichtlichen

wirtschaftlichen Folgen. Die Vogelgrippe verbreitete sich über die ganze Welt, aber die Zahl der bekannten Infektionen von Menschen blieb mit knapp über 70 gering.

Der Vergleich der verschiedenen Formen der Influenza und der Epidemien, die durch die Coronaviren SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 oder MERS-CoV erregt wurden, mit den *Ebola*-Epidemien ist höchst instruktiv. Der am weitesten verbreiteter Ausbruch war die *Westafrikanische Ebola-Virus-Epidemie* von 2013 bis 2016, die 28.646 Infizierte und 11.323 Todesfälle verursachte. Es gibt einen Unterschied zwischen der Entwicklung eines Influenza- oder SARS-CoV-1- oder SARS-CoV-2-Falls einerseits und eines Ebola-Falls andererseits, was zu einem grundlegenden Unterschied in ihrer mathematischen Modellierung führt (Abschn. 4 und 8). Träger eines Influenza- oder Coronavirus können es auf andere Personen übertragen lange bevor die ersten Symptome auftreten, d.h. lange vor dem Ende der Inkubationsphase. Eine mit Ebola infizierte Person wird dagegen erst gegen Ende der Inkubationsphase infektiös. Sie könnte dann sofort zusammen mit ihren letzten Kontakten isoliert werden, um eine weitere Ausbreitung der Infektion zu vermeiden, vorausgesetzt, dass es dafür einen Gesundheitsdienst in der Nähe gibt. Deshalb breitete sich Ebola nicht auf Länder aus, die über ein ausreichend dichtes Netz des primären Gesundheitswesens verfügen, aber sie verursachte viel Leid in Ländern, die es nicht haben. Die Strategie der WHO zur Eindämmung der Epidemie war falsch. Die WHO bestand auf Medikamenten und der Suche nach einem Impfstoff (der erst im Dezember 2019 verfügbar wurde), vernachlässigte aber das primäre Gesundheitswesen. Für den vorliegenden Zweck wäre es sogar sinnvoll gewesen, rasch Dorfgesundheitshelfer und "Barfußärzte" auszubilden, wie es sie früher gab.

3. Einige Länder im Überblick

Nur wenige Länder profitierten von den Erfahrungen dieser 18 Jahre, um sich weit im Voraus auf einen wahrscheinlichen Ausbruch einer neuen Epidemie vorzubereiten. Viele andere ergriffen Maßnahmen bei den ersten Anzeichen von Covid-19, und manche begannen erst mit der Planung, als die Epidemie fast ihren Höhepunkt erreicht hatte.

Wir werden einige Beispiele skizzieren und der Einfachheit halber das Ergebnis der Strategie eines Landes beschreiben, indem wir seine aufsummierten Zahlen bestätigter Infektionen und Todesfälle um den 1. Juni

2020 herum angeben. Hinsichtlich der Zuverlässigkeit dieser Daten siehe die Abschn. 5 und 6.

Wir beginnen mit den Ländern, die frühzeitig geplant hatten.

Taiwan: Bereits 2004, durch SARS gewarnt, richtete die Regierung die "Staatliche Gesundheitskommandozentrale" (NHCC) ein, die das Land auf eine mögliche neue Epidemie vorbereiten sollte. Ab 2017 leitete sie der angesehene Gesundheitsminister Chen Shih-chung, der am Taipei Medical College Zahnmedizin studiert hatte. Der Vizepräsident Taiwans von 2016 bis 2020, Chen Chien-jen, war von 2003 bis 2005 Gesundheitsminister, nachdem er Humangenetik, öffentliches Gesundheitswesen und Epidemiologie an der National Taiwan University und der Johns Hopkins University in den USA studiert hatte und dann in die Forschung gegangen war. So wurden Entscheidungen über die Kontrolle von Covid-19 von Politikern getroffen, die in Gesundheitsfragen einschließlich des öffentlichen Gesundheitswesens fachkundig waren.

Taiwan zählt 23 Millionen Einwohner, und viele von ihnen reisen von und nach China. Schon ab dem 31. Dezember 2019, als die WHO über die Epidemie in Wuhan informiert wurde, überprüfte man alle von dort kommenden Flüge, gefolgt von Kontrollen der Passagiere, die von anderswo eintrafen. Im Zeitraum vom 20. Januar bis zum 24. Februar 2020 wurde eine "Aktionstabelle" erstellt, in der 124 zu ergreifende Maßnahmen standen. Die Öffentlichkeit erhielt täglich über alle vorhandenen Medien genaue und klare Informationen. Mit Hilfe der elektronischen Krankenversicherungskarte, die jeder hat, konnte man rasch alle symptomatischen Personen, bestätigte Fälle und ihre Kontakte nachverfolgen. Die verwendeten virologischen PCR-Tests (Abschn. 4) waren bereits verfügbar und die Quarantänen gut organisiert. Ende Januar erschienen Regeln über das Tragen von Masken. Ein ausreichender Vorrat war bereits vorhanden.

Bis zum 1. Juni wurden 442 bestätigte Infektionen gefunden und 7 Todesfälle registriert.

Vietnam: Die vietnamesische Strategie ähnelt in fast allen Aspekten der taiwanesischen mit Ausnahme der Kontaktverfolgung. Innerhalb des Gesundheitsministeriums gab es einen Lenkungsausschuss für den Umgang mit neuen Epidemien. Dessen Plan wurde unmittelbar nach dem 23. Januar in

Kraft gesetzt, als die ersten infizierten Personen auf vietnamesischen Flughäfen eintrafen. Am 25. Januar wurden alle Schulen geschlossen, und seit dem 1. Februar muss jeder, der nach Vietnam einreist, zwei Wochen in Quarantäne verbringen.

Je nach der Entwicklung der Epidemie hat man andere Maßnahmen verhängt oder sie gelockert, z.B. eine begrenzte Einschließung oder das Tragen von Masken. Das Gesundheitsministerium gibt regelmäßig über alle verfügbaren Medien genaue und klare Informationen für die gesamte Bevölkerung heraus. Vor allem existiert ein personalisiertes Informationssystem von sogenannten "Überlebensleitfäden", die jedem ausgehändigt werden. Der Überlebensleitfaden definiert drei Kategorien von Personen: F0: ein bestätigter Fall; F1: verdächtig infiziert zu sein oder Kontakt mit einer infizierten Person gehabt zu haben; F2: Kontakt mit einer Person in F1 gehabt zu haben. Von jeder Person wird erwartet, dass sie die Kategorie bestimmt, zu der sie gehört. In ihrem Überlebensleitfaden findet sie dann gedruckte Informationen darüber, was sie in Abhängigkeit von ihrer Kategorie tun muss, sich beispielsweise einem Test zu unterwerfen. Man verwendet nur PCR-Tests.

Im Gegensatz zu Taiwan benutzt man bei dieser Kontaktverfolgung keine elektronischen Mittel. Die Bevölkerung führt sie selbst aus, unterstützt von den Überlebensleitfäden und zusammen mit einer großen Anzahl gut ausgebildeter Mitarbeiter des Gesundheitswesens wie zum Beispiel Hochschullehrern.

Ende 2019 hatte Vietnam 98.257.747 Einwohner. Am 1. Juni gab es 328 bestätigte Fälle und 0 Todesfälle. Diese Daten beruhen auf einer guten demographischen Abteilung des "Allgemeinen Statistischen Amtes" und auf mehreren Gesundheitsinformationssystemen [KKR].

Diese Skizze der Kontrollmaßnahmen in Taiwan und Vietnam hat uns die vier Hauptkomponenten ihrer *epidemiologischen* Seite gezeigt: Kontaktverfolgung und Testen; Abstandhalten im weitesten Sinne einschließlich Quarantäne und Grenzkontrollen; Tragen von Masken; Lockdown in verschiedener Form. Hinzu kommt die *medizinisch-klinische* Seite, von der medizinischen Grundversorgung z.B. durch praktische Ärzte bis hin zu großen Krankenhäusern. Ihr Zustand ist mitentscheidend für die Zahl der durch das Virus SARS CoV-2 verursachten Todesfälle.

Im Gegensatz zu Taiwan und Vietnam scheinen fast alle anderen Länder der Welt Ende Dezember 2019 unvorbereitet gewesen zu sein. Einige haben relativ schnell systematische und strenge Maßnahmen ergriffen, sobald die ersten Fälle gemeldet wurden (eine Übersicht ergibt sich aus Abb. 2.) Dies galt zum Beispiel für **China** Ende Januar 2020, für die **Slowakei** und **Griechenland** am 27. und 28. Februar, für **Österreich** am 10. März und für **Dänemark** am 12. März.

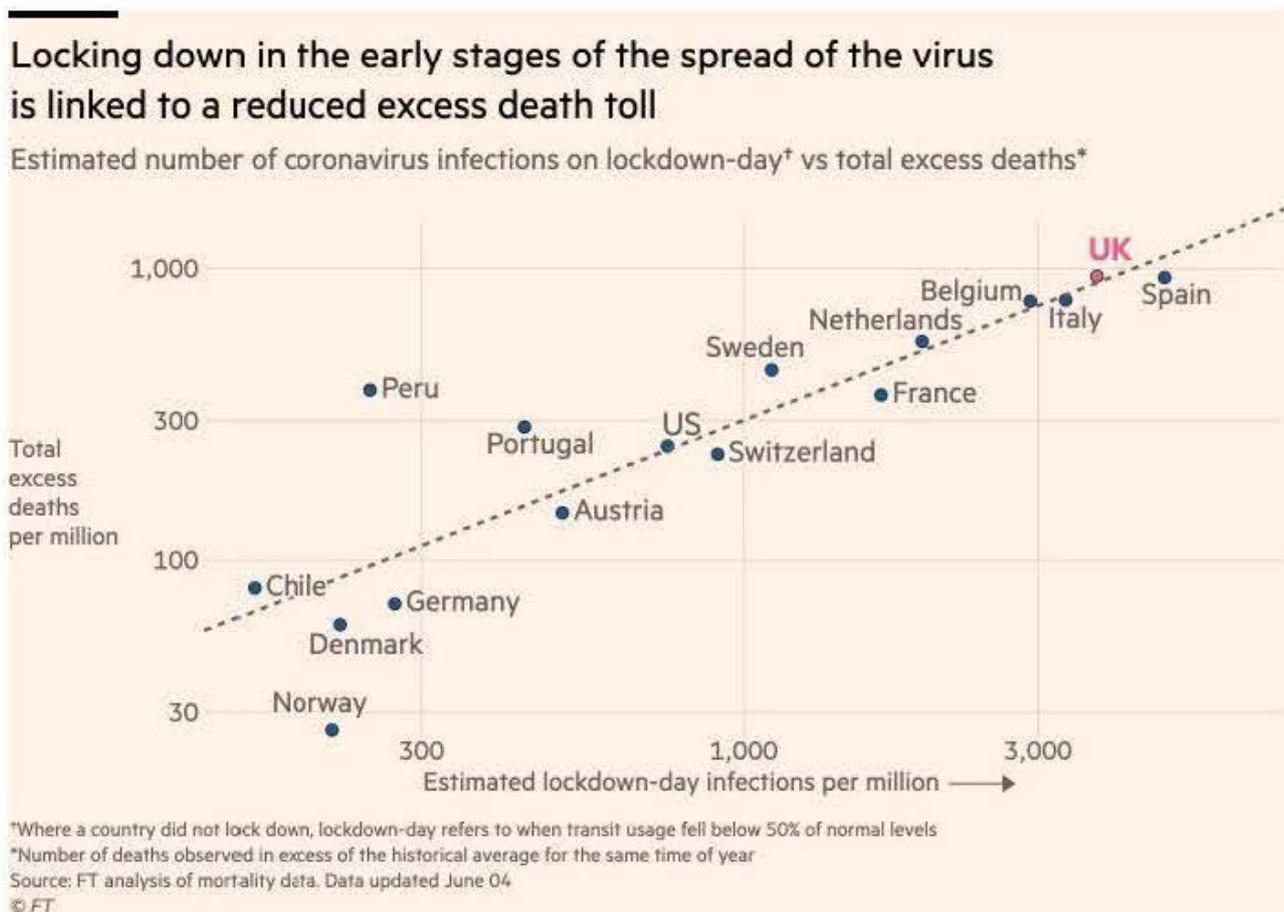


Abb. 2 Geschätzte Zahl der Infektionen am jeweiligen Begrenzungstag und Überschussterblichkeit für 15 ausgewählte Länder, aus [FIT] mit Erlaubnis der *Financial Times Syndication*

Was die Ergebnisse anbetrifft, so ist die turbulente Entwicklung in China gut bekannt. In Dänemark mit 5,806 Millionen Einwohnern wurden etwa 12.000 Infizierte bestätigt und 593 Todesfälle verzeichnet. Die entsprechenden

Zahlen für Österreich sind 8,86 Millionen Einwohner, 16.979 Infizierte und 672 Todesfälle.

Es ist interessant, die Slowakei, ein Land mit rund 5,5 Millionen Einwohnern, mit Griechenland, das 10,72 Millionen Einwohner hat, zu vergleichen, weil das die Rolle ihrer Ärzte und Krankenhäuser sichtbar macht. In der Slowakei gab es 1.528 bestätigte Infektionen und 28 Todesfälle. Die entsprechenden Daten für Griechenland sind 3.058 und 183. Die relativ viel höhere Zahl der Toten in Griechenland - trotz ebenso frühzeitiger Reaktion und fast der gleichen Zahl von Infizierten pro Einwohnerzahl - erklärt sich zweifellos durch den katastrophalen Zustand seines medizinisch-klinischen Systems, das hauptsächlich durch die Schuldenkrise ab 2010 verursacht wurde.

Wir kommen nun zu einer Gruppe von Ländern, die erst spät und nicht systematisch reagierten. Sie wendeten diverse Maßnahmen willkürlich und nur auf einen Teil der Bevölkerung an. Hier sind einige mit ihrer Einwohnerzahl in Millionen, der aufsummierten Zahl bestätigter Infektionen und der Zahl der Todesfälle:

Tabelle 1. Länder, die spät und nicht systematisch reagierten (Zahlen am 1. Juni 2020)

Land	Einwohner (Mio)	Bestätigte Fälle	Todesfälle
Belgien	11,46	59.348	9.606
Spanien	46,94	289.046	27.136
Italien	60,36	235.561	34.043
Frankreich	66,99	154.591	29.296
Deutschland	83,02	187.000	8.831

Die relativ geringe Zahl der Todesfälle in Deutschland spiegelt vor allem ein ausreichendes medizinisch-klinisches System wider, das sich leicht an die Epidemie anpassen konnte. Das Gegenteil passierte in Frankreich. Dort hatte man zwischen 1993 und 2018 etwa 100.000 Krankenhausbetten abgebaut. Eine willkürliche und strenge „Einsperrung“, die nicht durch epidemiologische Überlegungen bestimmt war, wurde am 17. März verhängt.

Schließlich gibt es Länder, die lange Zeit dabei blieben, nichts zu tun. Ihre Motivation oder ihr Vorwand war vor allem ihr Glaube an die Herdenimmunität (Abschn. 1 und 8), wonach die Epidemie von selbst aufhören würde. Das war die Strategie von **Schweden**, einem Land mit

10.230.000 Einwohnern, 37.814 Infizierten und 4.403 Todesfällen. In **Großbritannien** mit 66.650.000 Einwohnern gab es rund 290.000 Infizierte und 41.128 Tote, und in den **USA** waren diese Daten 328,2 Millionen Einwohner, 2.040.000 Infizierte und 115.000 Tote.

Dieser Überblick zeigt, dass die Ergebnisse stark vom Zustand des öffentlichen Gesundheitswesens (Public Health) abhängen. Heutzutage bezeichnet man übrigens in jeder Sprache der Welt den Begriff "Public Health" durch eine wörtliche Übersetzung oder eine geringfügige Modifikation dieses Ausdrucks. Zum Beispiel ist es auf Dänisch "folkesundhed".

Top-down

4. Das neue Virus SARS-CoV-2

Nach dem großen Ausbruch von Lungenentzündungen unbekannter Ätiologie Ende Dezember 2019 in der Region Wuhan identifizierten chinesische Wissenschaftler im Laufe des Januar 2020 ein neues Virus als Erreger. Sie gingen dabei nach den üblichen Verfahren vor, d.h. sie ermittelten die Belastung der Patienten mit 26 gängigen respiratorischen Erregern. Sie fanden keinen von ihnen im Überfluss; ebenso wenig war SARS-CoV vorhanden. Dann untersuchten sie alle Arten von Viruslast, die mit SARS-CoV eine leichte Übereinstimmung in einer Reihe von Genomen aufwies, und entdeckten ein neuartiges Virus, das in den Atemwegsproben von Patienten reichlich Virionen aufwies. Elektronenmikroskopie und mathematische Musteranalyse [MUM, PEV] zeigten schließlich, dass es zur selben Art gehört wie SARS-CoV-1 und MERS-CoV (Abschn. 2); daher der Name SARS-CoV-2.

Inzwischen sind weltweit eine große Anzahl von Publikationen über die Eigenschaften des Erregers und seine Wirkungsweise erschienen. Auf der virologischen Seite wurde seine genetische Sequenz bestimmt. Covid-19, die durch SARS-CoV-2 verursachte Krankheit, war offensichtlich zoonotisch, aber eine Infektion von Mensch zu Mensch wurde schnell nachgewiesen. Die Kombination von SARS- und Influenza-Merkmalen, d.h. intensive Atemwegshemmung der Patienten und schnelle Übertragung, macht Covid-19 besonders gefährlich. Für weitere Arbeiten siehe [AND].

Im klinischen Kontext schätzte man schnell die wesentlichen Perioden in der Entwicklung eines Falles (siehe [KPP, Kap. 5.2]). Der Medianwert der Dauer

der *Inkubationsphase* beträgt 5,2 Tage, und die *Latenzzeit* dauert im Durchschnitt 4,6 Tage, d.h. im Allgemeinen beginnt die infektiöse Phase tatsächlich vor der *Prodromalphase*. Wir haben die Implikationen in Abschn. 2 durch den Vergleich zu Ebola diskutiert. Die durchschnittliche Dauer der *infektiösen Phase* beträgt bei milden und asymptomatischen Fällen 6 Tage; bei schweren und kritischen Fällen dauert sie im Durchschnitt 22 Tage und endet erst mit der Genesung oder dem Tod.

Natürlich ist die Erforschung von Merkmalen des Virus immer noch aktiv. Sie kann sogar frühere Ergebnisse rückgängig machen; das geschah zum Beispiel kürzlich in Bezug auf sogenannte Kreuzimmunitäten. Im gegenwärtigen Abschnitt behandeln wir jedoch nur Anwendungen auf das Grundelement gut konzipierter Bekämpfungsstrategien, nämlich auf das Testen; ausnahmsweise beziehen wir hier auch die neuere Entwicklung ein.

Der erste Schritt eines Testprogramms ist die Definition der

Zielpopulation. Wer soll getestet werden? Personen, die Kontakt zu Infizierten hatten? Oder diejenigen, die über Symptome klagen? Oder alle, die aus einer Region kommen, in der es Fälle gibt? Siehe das Beispiel von Vietnam in Abschn. 3.

Der zweite Schritt ist die Frage nach dem *Ziel*. Will man das Vorhandensein des Virus oder von Teilen des Virus oder nur gewisser Antikörper entdecken? Je nachdem gibt es virologische Tests, sogenannte Schnelltests und serologische Tests. Der übliche virologische Test wird als PCR-(Polymerase-Kettenreaktions-)Test bezeichnet. Dutzende von Schnelltests und serologischen Tests unterschiedlicher Qualität wurden entwickelt und in einigen Ländern sogar der breiten Öffentlichkeit angeboten. Die Güte eines Tests zu beschreiben ist ein klassischer Gegenstand der klinischen Epidemiologie [KPP, Sect. 19.2].

5. Demographie: Deskriptive Epidemiologie

Das ist die klassische *Medizinische Statistik*, die für viele Krankheiten die Anzahl der Fälle und Todesfälle zusammen mit dem Wann und Wo und einigen wenigen zusätzlichen Daten wie Geschlecht, Alter und manchmal Beruf der Patienten angibt.

Im Prinzip sind die Methoden bei Covid-19 die gleichen wie bei jeder anderen Krankheit. Sie schwanken stark zwischen den Ländern. Sowohl die

Diagnose eines Krankheitsfalls als auch die Beschreibung der Todesursache kann ziemlich korrekt oder höchst unzuverlässig sein. Bei Covid-19 hängt eine korrekte Diagnose bei jemandem, der über akute Gesundheitsprobleme klagt, auch noch von den lokalen Methoden zur Ermittlung von Kontaktpersonen ab. Eine zusätzliche Schwierigkeit ergibt sich aus der Existenz asymptomatischer Formen der Krankheit, d.h. von SARS-CoV-2 infizierten Personen, die keine Symptome zeigen.

In Abschn. 3 haben wir Vietnam erwähnt, das seine normalen demographischen Methoden und *Gesundheitsinformationssysteme* [KKR] benutzt. Es bezieht asymptomatische, durch Kontaktverfolgung gefundene Fälle in seine Statistiken ein. Andere Länder erhalten ihre Morbiditäts- und Mortalitätsdaten aus einem *Gesundheitsberichtssystem*. Ein solches System beruht teilweise auf Stichprobenverfahren aus verschiedenen Quellen, z.B. aus Krankenhäusern und lokalen Gesundheitsämtern. In Deutschland berichtet das Robert-Koch-Institut, ein Zentralinstitut, das sich hauptsächlich mit Infektionskrankheiten befasst, über die Ergebnisse für Covid-19, die es von diversen Institutionen erhält und aufbereitet. In den USA spielt die Johns Hopkins University eine ähnliche Rolle. Wieder andere Länder verwenden Daten von Krankenkassen.

Viele Länder verfügen jedoch über kein System dieser Art. Sie verwenden eine Vielzahl alternativer Methoden. Zum Beispiel zählt Frankreich zum Teil nur im Krankenhaus aufgenommene bestätigte Fälle und nur Todesfälle, die in einem Krankenhaus oder in einem mit einer medizinischen Struktur verbundenen Altersheim vorkommen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Krankheitsdaten und in geringerem Maße auch die Sterblichkeitsdaten für Covid-19, die man in verschiedenen Medien findet, bis auf sehr wenige Ausnahmen ziemlich unzuverlässig sind. Die Quellen werden nicht immer klar angegeben.

Eine völlig andere Methode ist der Vergleich der gegenwärtigen Situation mit der in vergangenen Jahren. Sie postuliert, dass die gegenwärtigen *höheren* Fallzahlen und Zahlen von Todesopfern, und nur diese, das Ergebnis von Covid-19 sind. Angesichts der oben erwähnten diagnostischen Schwierigkeiten wendet man diese Idee hauptsächlich nur auf Todesfälle an. So messen wir bei der Methode der *Überschussterblichkeit* nur, wieviel mehr Todesfälle beliebiger Ursache sich in diesem Jahr ereignet haben als im

entsprechenden Zeitraum in der Vergangenheit. Für Großbritannien haben wir zum Beispiel in Abschn. 3 die Zahl von 41.128 Todesfällen bis zum 1. Juni genannt, wie sie vom National Health Service angegeben wurde. Im Gegensatz dazu hat das Nationale Statistische Amt etwa 62.000 Todesfälle als Übersterblichkeit genannt! Negative Übersterblichkeit gibt es, wenn Kontrollmaßnahmen mehr Todesfälle durch andere ansteckende Krankheiten vermeiden lassen als die Covid-19 zugeschriebenen.

Abschließend noch eine interessante Idee, die auf einer sehr klassischen Form eines statistisch-mathematischen Modells beruht. Die Graphik in [FIT] (Abb. 2 weiter oben) zeigt für 16 ausgewählte Länder den Punkt in der Ebene, dessen Koordinaten jeweils die geschätzte Zahl der Infektionen pro Millionen Einwohner am Tag "lockdown" und die zugehörige Überschusssterblichkeit sind. Ein kurzer Blick überzeugt uns davon, dass sie positiv korreliert sind. Eine einfache Regressionsanalyse auf der Grundlage dieser Grafik würde es uns erlauben, auch für jedes andere Land einen dieser Werte durch den anderen zu schätzen.

6. Erweiterte Demographie

Sie geht in mehreren Richtungen, die alle auch für Covid-19 relevant sind, über die klassische Gesundheitsstatistik hinaus. Zum einen macht man *Stichprobenerhebungen*, statt die Daten der gesamten "Zielpopulation" zu erheben. Damit hat man zum Beispiel den Einfluss sozialer Faktoren auf die Entwicklung verschiedener Aspekte der Krankheit untersucht. Insbesondere wurde der Faktor, "ein Migrant zu sein oder von einem solchen abzustammen", in einigen Ländern gründlich untersucht.

Zweitens werden mehr *Arten von Daten* über Fälle und Todesfälle gesammelt, zum Beispiel über Morbidität und Mortalität nach Altersgruppen. Drittens werden Datensätze nicht nur registriert und eventuell veröffentlicht, sondern auch auf verschiedene Weise transformiert und interpretiert. Hier ist die *Standardisierung* das bekannteste Verfahren. Ein fiktives Beispiel wäre die Zahl der Todesfälle durch Covid-19 in Dänemark, wenn Dänemark die gleiche Altersstruktur wie Vietnam hätte und in jeder Altersgruppe die gleiche Covid-19-Mortalität wie in der gleichen Altersgruppe in Vietnam.

Im Abschnitt 9 werden wir mathematisch-statistische Modelle als mathematische Werkzeuge zur Entwicklung einer Prävention von Covid-19

kennenlernen. Mit ihrer Hilfe untersucht man in einer klinischen Studie den Einfluss verschiedener Faktoren auf eine Zielvariable E . Dabei spielt die Idee der *Kontrolle* (hat nichts mit der Kontrolle der Pandemie zu tun!) des Einflusses eines anderen Faktors, der beim Studium der Wirkung von E ein *Störfaktor* sein könnte, eine Rolle. Die meisten Demographen und die meisten nicht mathematisch geschulten Epidemiologen ignorieren, dass das mathematische Verfahren der Standardisierung dasselbe ist wie die Kontrolle eines Störfaktors [KPP, Lektion 21]. Für einen Mathematiker ist das trivial.

7. Modellierung der Epidemiekurve

Wir haben dieses klassische Konzept im Abschnitt 1 erwähnt [KPP, Sect. 4.6]. Es sei C eine Epidemie, V eine geographische Region, t_0 der Zeitpunkt des ersten Falls von C in V und $f(t)$ für $t \geq t_0$ die Anzahl der Fälle von C , die vor oder zum Zeitpunkt t in V erschienen waren. Dann heißt f die *Epidemiekurve* von C in V . Dabei muss präzisiert sein, ob unbestätigte Fälle eingeschlossen sind oder nicht. Das Messen von $f(t)$ im Verlaufe der Zeit t ist Aufgabe der zuständigen demographischen Dienste (Abschn. 5 und 6). Dieser Prozess unterliegt daher allen dort aufgeführten Mängeln.

Etwas über f für verschiedene Regionen V zu wissen, ist natürlich eins der Hauptanliegen der Bevölkerung eines von C befallenen Landes. Es ist auch wichtig für die Gesundheitsbehörden, die versuchen, C zu kontrollieren. Schließlich fragen wir uns: Was können wir durch Beobachtung von f über den Mechanismus von C lernen? Das war bereits das Thema der in [FIN] beschriebenen Arbeiten (Abschn. 1). Gibt es insbesondere eine Möglichkeit, Aspekte der zukünftigen Entwicklung von f vorauszusagen, nachdem man die Werte $f(t)$ eine Zeit lang beobachtet hat?

Diese Fragen werden meist durch Modellierung beantwortet, d.h. durch bestimmte Annahmen über die Form von f und dann die Schätzung einiger ihrer Parameter. Hierzu gab es viele Arbeiten. Einige von ihnen verwenden Extrapolationsmethoden, die aus der mathematischen Ökonomie bekannt sind.

Eine wichtige Anwendung ist eine der Formen einer sogenannten *Basisreproduktionszahl* R_0 zu einem Zeitpunkt $t^* \geq t_0$. Sie erscheint ständig in populären Publikationen. Um sie zu definieren, betrachten wir ein

Individuum s , das zur Zeit t^* infiziert ist. Wir bezeichnen mit $\mu(s, t^*)$ die Anzahl aller Personen, die nach t^* durch C in der Form von sekundären, tertiären etc. Ansteckungen infiziert werden. Dann ist R_0 der Mittelwert aller $\mu(s, t^*)$, gemittelt über alle s . Ein Wert kleiner als 1 gilt als Vorhersage für das Aussterben von C nach t^* . Im Fall $C = \text{Covid-19}$ waren zu Beginn, d.h. für t^* nahe dem Zeitpunkt des ersten Ausbruchs von C , Werte bis zu 5,7 geschätzt worden.

8. Kammermodelle

Ihren historischen Ursprung haben wir in Abschn. 1 skizziert. Wir unterscheiden zwischen zwei Möglichkeiten, die Entwicklung einer Epidemie mathematisch zu modellieren. Modelle der ersten Art (Abschn. 7) stellen die zeitliche Entwicklung der Zahl der Individuen in einer einzelnen "Kammer" dar, z. B. in der Kammer der infizierten Personen. Im Gegensatz dazu behandeln *Kammermodelle* auch Übergänge eines Individuums aus einer Kammer in eine andere.

Das *SIR-Modell*, das wir in Abschn. 1 als "in den 1920er Jahren intensiv untersucht" bezeichnet haben, ist besonders einfach. Es umfasst drei Kammern: S enthält die anfälligen, noch nicht infizierten Individuen, I die Infizierten, und R besteht aus Individuen, die durch Genesung mit Immunität oder durch Tod entfernt wurden. Die Übergänge zwischen den Kammern werden durch Differentialgleichungen für die Anzahl $S(t)$, $I(t)$ und $R(t)$ der Individuen in den Kammern als Funktion der Zeit t beschrieben. Darin gibt es bestimmte Parameter wie Übergangswahrscheinlichkeiten von einer Kammer in eine andere. Unter verschiedenen Annahmen kann man das sich ergebende System von Differentialgleichungen für S , I und R explizit oder numerisch lösen.

Eine *erste* wichtige Anwendung ist die Schätzung der in Abschn. 7 definierten Basisreproduktionszahl R_0 . Sie kann durch die Grundparameter ausgedrückt werden.

Zweitens stellt sich heraus, dass der Grenzwert S_∞ für $S(t)$ für $t \rightarrow \infty$ strikt positiv ist, was bedeutet, dass ein bestimmter Teil der Bevölkerung nie infiziert wird. Das führte zum Konzept der *Herdenimmunität*, was jedoch bei „Experten“, die meinten, etwas dazu sagen zu müssen, große Verwirrung anrichtete.

Nach dem Ausbruch von Covid-19 hat man viele mehr differenzierte Kammermodelle konstruiert und analysiert. Die Parameter eines solchen Modells stellen vor allem verschiedene Aspekte der zugrunde liegenden Kontrollstrategie dar. Es gab zum Beispiel die "Nichtstun"-Strategie und auch die "Eindämmungs"-Strategie, die aus den weniger strengen Komponenten der in Abschn. 3 skizzierten "Überwachungs-Eindämmungsstrategie" bestand. In dem viel diskutierten Aufsatz [FER] beschrieben Neil Ferguson und Mitarbeiter die Funktion I , d.h. die Anzahl der infizierten Personen, für die "Nichtstun"-Strategie. Vom Wert 0 steigt sie an, erreicht ein Maximum, nimmt ab und erreicht zu einem bestimmten Zeitpunkt t_{happy} schließlich 0. Das hatte anscheinend Großbritannien, die USA, Schweden und Brasilien lange Zeit zu dieser Strategie motiviert, wobei sie darüber hinwegsehen, dass Ferguson ca. 500.000 Todesfälle durch die Epidemie in Großbritannien und 2,2 Millionen in den USA vor der Ausrottung im Moment t_{happy} voraussagte (Abb. 3).

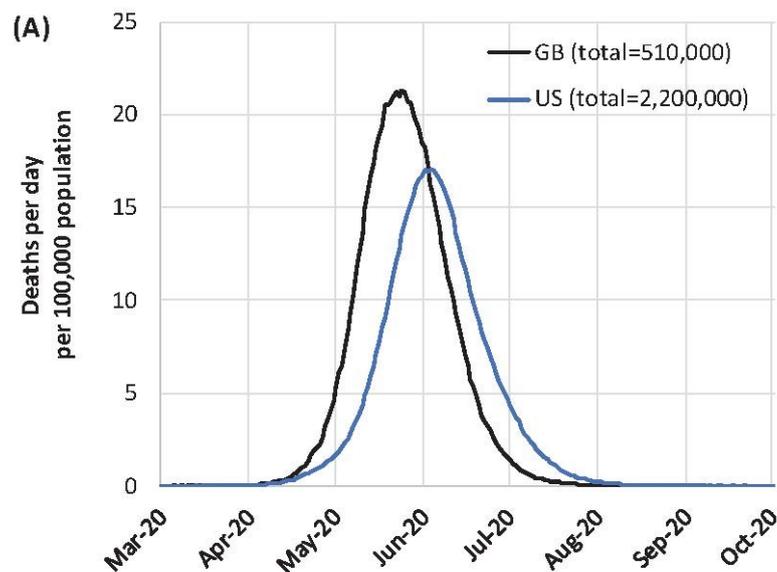


Abb. 3 Erwartete Todesfälle aufgrund der Epidemie für die Strategie des Nichtstuns, aus [FER] mit Genehmigung der School of Public Health, Imperial College London

Gegenwärtig spielen Kammermodelle kaum eine praktische Rolle, vor allem weil sie zu viele unbekannte Parameter enthalten.

9. Vorbeugende und heilende Behandlungen

Eine Reihe pharmazeutischer Unternehmen hat einen Wettlauf begonnen, um kurative und präventive Behandlungen für verschiedene Leiden, die SARS-CoV-2 einer Person zufügen kann, zu entwickeln. Bislang haben sie keine *heilende* Behandlung gefunden. Es gibt nur im Grunde bekannte Methoden zur Behandlung unspezifischer Aspekte eines Falls wie Schmerzlinderung, Erleichterung der Atmung oder Verkürzung der Zeit bis zur Genesung durch ein antivirales Medikament. Wir beschränken uns daher auf *präventive* Behandlungen durch Impfungen.

Das Ziel einer Immunisierung durch einen Impfstoff gegen eine mit Covid-19 zusammenhängende Gesundheitsschädigung muss wie bei jeder anderen Infektionskrankheit klar definiert sein. Was ist die Zielpopulation, d. h. wen wollen wir schützen? Was sind die Gesundheitsschädigungen, die wir verhindern wollen? Wie lange soll die präventive Wirkung anhalten? Letzteres ist ein besonders wichtiger Aspekt, den man aber normalerweise unterdrückt, wenn man einen neuen Impfstoff ankündigt. Beispielsweise bleibt die Masernimpfung bei den meisten Personen lebenslang aktiv. Bei Covid-19 kann ein pharmazeutisches Unternehmen mit ein paar Monaten zufrieden sein und hoffen, dass SARS-CoV-2 danach verschwunden sein wird. Schließlich muss die Wirksamkeit gefunden werden, die den tatsächlich geschützten Teil der Zielpopulation darstellt. Wir können sie epidemiologisch definieren, indem wir alle Personen, die die Behandlung nicht erhalten haben, als *exponiert* betrachten. Dann ist die Wirksamkeit der *ätiologische Anteil unter den exponierten Personen* [KPP, Sects. 15.1, 16.1, 17.1].

Heutzutage herrscht allgemeine Übereinstimmung darüber, dass die Entwicklung eines Impfstoffs gegen eine Infektionskrankheit entlang einer klar definierten allgemein gültigen Linie verlaufen muss [KPP, Lesson 18 und HAL]. Zur Erinnerung:

Zuerst wählt man eine oder mehrere Substanzen aus, die aus irgendwelchen Gründen, in der Regel virologischer Art, wie mögliche Kandidaten für einen Impfstoff aussehen. Jede von ihnen muss dann einer *klinischen Studie* unterworfen werden, um ihre wichtigsten Eigenschaften zu erforschen.

Sie besteht aus drei *Phasen* I, II und III. Phase I befasst sich mit verschiedenen, hauptsächlich pharmakologischen Aspekten wie Nebenwirkungen bei diversen Dosierungen. Dazu kann auch die

Immunogenität gehören, d.h. die Bildung von Antikörpern im Blut. Diese Phase führt zu einer weiteren Auswahl von Kandidaten

Mathematisch-statistische Modelle sind die wesentlichen Werkzeuge der Phasen II und III für einen ausgewählten Impfstoff. Phase II zielt darauf ab, eine erste Vorstellung von seiner Wirksamkeit zu bekommen. Dazu baut man eine relativ kleine "Probezielpopulation" künstlich auf. Hier trifft man auf ein grundlegendes ethisches Problem. In der Probezielpopulation muss es unter den geimpften Personen eine ausreichende Zahl von Leuten geben, die ohne Impfung mit hinreichend großer Wahrscheinlichkeit erkranken würden. Da die Covid-19-Morbidität in der Gesamtbevölkerung eines Landes gering ist, kann man das nur durch *Herausforderung* (challenge) erreichen, indem man Mitglieder der Probezielpopulation einem Risiko aussetzt. Es handelt sich in der Regel um Freiwillige, und ihr Sterberisiko ist gering, außer in den Altersgruppen, in denen die Letalität durch die Krankheit hoch ist, d.h. im Fall von Covid-19 bei alten Menschen.

In der Regel gibt es mehrere Phase II-Studien, um den Impfstoff auszuwählen, der schließlich in einer Phase III-Studie untersucht wird. Das ist im Prinzip ein Feldversuch in dem Sinne, dass man eine Stichprobe aus der gesamten Zielbevölkerung zieht. Darin vergleicht man das Auftreten der Krankheit in einer Teilstichprobe von geimpften Personen mit der in der komplementären Stichprobe der nicht geimpften. Die Größe der Stichproben wird im Voraus durch die angestrebte Präzision der Wirksamkeitsschätzung bestimmt. In der Praxis beschränkt man sich allerdings auf Stichproben einer als repräsentativ angesehenen Teilpopulation. Auch hier arbeitet man mit Herausforderungen (challenges) von Freiwilligen.

Wenn eine hohe Wirksamkeit in den ersten zwei Wochen nach der Impfung als ausreichend erachtet wird, kann man die Studie nach zwei Wochen abbrechen. Wenn die Impfung zehn Jahre lang wirksam bleiben soll, muss die Studie zehn Jahre dauern. Das vor allem hat die lange Verzögerung beim Entwickeln eines Ebola-Impfstoffs verursacht (Abschn. 2). Im Augenblick (November 2020) gibt es 11 Projekte für eine Covid-19 Impfung in der Phase III, mit einer maximalen Anzahl von 60.000 Freiwilligen.

10. Ausblick

Die Pandemie hat wie ein Vergrößerungsglas gewirkt. In einigen Regionen zeigte sie eine gut funktionierende Gesellschaft, in anderen offenbarte sie

Skandale und unerträgliche soziale Ungleichheiten. Ihr Ablauf spiegelte den Zustand des öffentlichen Gesundheitswesens wider. Sie hat uns manches gelehrt, vor allem Folgendes.

Mit der Planung einer Kontrollstrategie muss man mehrere Jahre vorher anfangen. In vielen Ländern begann sie erst, als die Pandemie in vollem Gange war, mit katastrophalen Folgen; man machte Schlachtpläne, als die Schlacht schon verloren war.

Planung und Kontrolle der Epidemie dürfen nicht in die Hände von in Gesundheitsdingen inkompetenten Politikern und Verwaltungsbeamten gelegt werden. Die wesentlichen Entscheidungen müssen zuerst im Gesundheitssystem erarbeitet und dann den betreffenden legislativen oder exekutiven Instanzen vorgelegt werden.

Covid-19 kommt nicht mehr aus einer einzigen Quelle. Sie taucht in vielen Gebieten der Welt auf, die verschiedene Formen und Ausdehnungen haben können: ein einziges Altersheim in Frankreich, zwei Bezirke in Deutschland, eine Großstadt wie Peking, eine Provinz in Spanien oder ein ganzes Land wie Neuseeland. Wir nennen sie *Nester*, um sie von *Clustern* und *Hot-spots* zu unterscheiden, die diskrete Ansammlungen von Menschen oder punktförmige Quellen sind aber keine feste geographische Umgrenzung haben. Manche Maßnahmen lassen sich wirksamer in Nestern als in Clustern ausführen, z. B. soziale Distanzierung, Verhinderung größerer Menschenansammlungen, Ein- und Ausreise nur in Verbindung mit einer Quarantäne, rigorose Kontaktverfolgung, evtl. Dienstverpflichtung niedergelassener Ärzte.

Literaturhinweise

[AND] Andersen, K.G. et al. 17 March 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* **26**, 450–452, doi: 10.1038/s41591-020-0820-9

[DI1] Dietz, K. 1988. The first epidemic model: a historical note on P.D. En'ko. *Austral. J. Statist.* **30A**, 56-65

[DI2] Dietz, K., Heesterbeek, J.A.P. 2002. Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. *Mathematical Biosciences* **180**, 1–21

[FER] Ferguson, N. et al. 16 March 2020. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London, UK, doi: 10.25561/77482.

<https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-9-impact-of-npis-on-covid-19/>

[FIN] Fine, P.E.M. 1979. John Brownlee and the measurement of infectiousness: an historical study in epidemic theory. *J. R. Statist. Soc. A* **142**, Part 3, 347-362

[FIT] FT analysis of mortality data, from Wolf, M. 4 June 2020. The risks of lifting lockdowns prematurely are very large. *Financial Times*.

<https://www.ft.com/content/2a6cd7c2-a5b5-11ea-92e2-cbd9b7e28ee6>

[HAL] Halloran, M.E., Longini Jr., Ira M., Struchiner, C.J. 2010. *Design and Analysis of Vaccine Studies*. Springer, Series: Statistics for Biology and Health. XVIII+357 pages

[KKR] Krickeberg, K. 2007. Principles of health information systems in developing countries. *Health Information Management J.* **36** (3), 8-20

[KPP] Krickeberg, K., Pham, V.T., Pham, T.M.H. 2019. *Epidemiology. Key to Public Health*. Springer, Series: Statistics for Biology and Health. XVII+264 pages

[MUM] Mumford, D., Desolneux, A. 2010. *Pattern Theory. The Stochastic Analysis of Real-world Signals*. A K Peters, Ltd., Natick, MA., Series: Applying Mathematics. XII+407 pages. ISBN: 978-1-56881-579-4 [MR2723182](#)

[PEV] Jones, N.C., Pevzner, P.A. 2004. *An Introduction to Bioinformatics Algorithms*. MIT Press, Series on Computational Molecular Biology. 435 pages. ISBN: 0262101068, 9780262101066

Danksagungen:

Didier Dacunha-Castelle (Palaiseau, Frankreich),

Klaus Dietz (Tübingen, Deutschland)

Die Autoren:



Bernhelm Booß-Bavnbek (booss@rucdk):

Geboren 1941, studierte von 1960 bis 1965 Mathematik an der Universität Bonn. Forschung, Lehre und praktische Arbeit zunächst in Ökonometrie und Unternehmensforschung, dann in geometrischer Analyse und Membranprozessen der Zellphysiologie. Seit 1977 an der Universität Roskilde und seit 2015 emeritiert.



Klaus Krickeberg (krik@ideenwelt.de):

Geboren 1929, studierte von 1946 bis 1951 Mathematik an der Humboldt-Universität zu Berlin. Professor an mehreren Universitäten in Europa und außerhalb Europas; Forschung, Lehre und praktische Arbeit zunächst in Mathematik und dann in Epidemiologie und öffentlichem Gesundheitswesen. Ein Großteil davon fand in Entwicklungsländern statt. Seit 1998 emeritiert.