

DISS. ETH NO. 18971

**Models of epidemics:
How contact characteristics shape the spread of infectious diseases**

A dissertation submitted to the
ETH ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
TIMO SMIESZEK
Master of Sciences ETH
born January 31st, 1980

citizen of the Federal Republic of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Roland W. Scholz, examiner
Prof. Dr. Kay W. Axhausen, co-examiner
Prof. Dr. Fredrik Liljeros, co-examiner
PD Dr. Jakob Zinsstag-Klopfenstein, co-examiner

2010

Summary

This thesis examines *how the configuration and the quality of contacts between hosts shape the course of epidemics*. Being able to evaluate the relevance of such contact characteristics is highly relevant for constructing adequate mathematical or computer models of disease spread, which are nowadays one of the main techniques for assessing the effectiveness of interventions against epidemics of infectious diseases. Nonetheless, many modelers still apply the random mixing assumption which assumes contacts to be completely random and transient without scrutinizing the adequacy of this assumption for the respective infectious disease.

For treating the above mentioned research question, this thesis takes an interdisciplinary perspective that is rooted in system theoretic thinking: We understand and treat the spread of an infectious disease as the result of the dynamics of a coupled transmission system, comprising the host species, the pathogen(s) and environmental factors and their various interactions. This thinking in transmission systems forms the basis of all four contributions which build the main body of this thesis:

The first contribution gives answers to the question *when contact repetition and clustering should be included in models of epidemics*. This assessment is done by comparing the outcomes of models including repetitive and clustered contacts between hosts with models assuming randomly mixed and transient contacts. The differences between both model types are systematically tested for a multidimensional parameter space of social and biological influence factors. One of our findings is that the relevance of contact structure for the model outcome depends highly on the pathogen biology: Highly infectious and easily transmissible pathogens can be adequately modeled under the random mixing assumption; models of diseases that need close physical interaction for transmission should include more details about the actual contact structure.

The second contribution highlights the role of contact quality by investigating how *the duration and the intensity of contacts* affect the pathogen transmission probabilities. A model is presented that allows for calculating the probability that a specific infected host infects a specific susceptible host based on the duration and the intensity of their interaction. With the help of empirical contact data and this model, it is also shown that a large number of different contact partners is not sufficient for qualifying as a super-spreader inducing disproportionate amounts of secondary cases. Super-spreading events can only be explained when also the pathogen shedding rate of the infector is disproportionately high.

The third contribution is about *contacts between Swiss poultry farms*, which presumably play a role in avian influenza spread. One of the main findings of this empirical work is that non-

commercial farms are more important parts of the network of poultry farms than assumed by previous work which focused on contacts of commercial farms. For instance, non-commercial farms also have long-distance contacts that are crucial for disease control. Further, they are functionally connected with the commercial farms. As a result, non-commercial poultry farms must be included in models of avian influenza spread.

Finally, the fourth contribution presents a *reconstruction of the 2003/2004 H3N2 influenza epidemic in Switzerland* with an individual-based model. Successfully reconstructing past influenza outbreaks is presented as a strategy for validating epidemic models which shall be used for investigating hypothetical, future pandemics. We were able to reproduce spatial, temporal and age patterns of a past seasonal influenza epidemic with a detailed individual-based model integrating social and biological factors.

The four contributions give new insights of how contact characteristics shape the spread of infectious diseases. Moreover, this thesis shows that an interdisciplinary, systemic thinking in infection transmission systems is needed for understanding the spread of infectious diseases. We conclude that future research in this field should not only generate new knowledge about the relevance of the different factors that govern disease spread. Rather, knowledge integration and systematization is also needed for guiding field researchers when to investigate which specific elements of a certain transmission system.

Zusammenfassung

Diese Doktorarbeit untersucht, *wie die Anordnung und die Eigenschaften von Kontakten zwischen Wirtsorganismen den Verlauf von Epidemien prägen*. Die mathematische oder computergestützte Modellierung von Epidemien ist heutzutage die Standardmethode, um die Effektivität von Interventionsmassnahmen gegen Epidemien zu bewerten. Um hinreichend gute Krankheitsausbreitungsmodelle entwerfen zu können, muss man in der Lage sein die Relevanz der oben genannten Kontaktcharakteristiken (Anordnung und Eigenschaften) einschätzen zu können. Gleichwohl nehmen viele Modellierer an, dass sich eine Wirtspopulation homogen mischt und dass Kontakte stets kurzlebig sind – ohne zu testen, ob diese Annahme für die Modellierung der betreffenden Infektionskrankheit angemessen ist.

Für die Bearbeitung der genannten Forschungsfrage wählen wir eine interdisziplinäre Perspektive, welche auf systemtheoretischem Denken gründet: Wir verstehen und behandeln die Ausbreitung von Infektionskrankheiten als das Ergebnis eines Wechselspiels innerhalb eines Infektionsübertragungssystems. Ein solches System besteht dabei aus der oder den Wirtsspezies, dem Krankheitserreger, Umweltfaktoren sowie deren vielfältigen Wechselwirkungen. Dieses Denken in Infektionsübertragungssystemen ist die Basis aller vier Beiträge, die den Hauptteil dieser Doktorarbeit bilden.

Der erste Beitrag gibt Antworten auf die Frage, *wann das wiederholte Treffen bestimmter Kontaktpersonen sowie die Ausbildung von Gruppen („clustering“) in Krankheitsausbreitungsmodellen berücksichtigt werden sollten*. Dazu vergleichen wir Simulationsergebnisse von Modellen, welche diese Kontaktcharakteristiken aufweisen, mit solchen, die homogen gemischte, kurzlebige Kontakte annehmen. Die Unterschiede beider Modelltypen werden systematisch für einen mehrdimensionalen Parameterraum bestehend aus sozialen und biologischen Einflussfaktoren getestet. Ein Ergebnis ist dabei, dass die Relevanz der Kontaktstruktur für die Simulationsergebnisse zu einem hohen Mass von der Erregerbiologie abhängt: Hochinfektiöse Erreger können gut mit der Annahme homogener Durchmischung modelliert werden; Ausbreitungsmodelle für Erreger, die durch engen, physischen Kontakt übertragen werden, sollten hingegen die tatsächliche Kontaktstruktur der Wirtspopulation berücksichtigen.

Der zweite Beitrag beleuchtet die *Rolle der Kontakteigenschaften*. Es wird darin untersucht, wie die Dauer und die Intensität eines Kontakts die individuelle Übertragungswahrscheinlichkeit beeinflusst. Es wird ein Modell eingeführt, mit dem sich die Übertragungswahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Wirtspaar anhand der Dauer und der Intensität ihrer Interaktion berechnen lässt. Mit Hilfe empirischer Kontaktdaten und dem Modell können wir zeigen, dass eine grosse Zahl unterschiedlicher Kontaktpartner nicht ausreicht, um als sogenannter „Superspreader“

eine Vielzahl von Sekundärfällen zu initiieren. Vielmehr können solche „super-spreading“ Ereignisse nur mit einer gleichzeitig überdurchschnittlich starken Ausscheidung von Erregern erklärt werden.

Der dritte Beitrag beleuchtet die *Kontakte zwischen Schweizerischen Geflügelhaltungen*: Von diesen wird angenommen, dass sie im Falle einer aviären Influenzaepidemie eine wichtige Rolle für deren Ausbreitung spielen. Eines der Hauptergebnisse dieser empirischen Arbeit ist, dass nicht-kommerzielle Haltungen ein wichtigerer Bestandteil des Netzwerks Schweizerischer Geflügelhaltungen ist, als in vorangegangenen Arbeiten angenommen wurde. So verfügen beispielsweise auch nicht-kommerzielle Haltungen über weit entfernte Kontaktpartner – ein Faktor, der für die Eindämmung einer Infektionskrankheit eine bedeutende Rolle spielt. Darüber hinaus sind kommerzielle und nicht-kommerzielle Haltungen über verschiedene Kontaktpfade miteinander verbunden. Demzufolge sollten auch Freizeithaltungen in Ausbreitungsmodellen für die aviäre Influenza berücksichtigt werden.

Der vierte Beitrag *rekonstruiert die H3N2 Influenzaepidemie der Saison 2003/2004 in der Schweiz mit Hilfe eines Individuen-basierten Modells*. Wir begreifen die erfolgreiche Rekonstruktion vergangener Influenzaepidemien als eine Strategie zur Validierung von Ausbreitungsmodellen, die auch für hypothetische Szenarien künftiger Influenzapandemien angewendet werden sollen. Wir konnten empirisch gemessene Muster bezüglich Raum, Zeit und Alter der Infizierten anhand eines detaillierten Individuen-basierten Modells reproduzieren. Dieses Modell integriert dabei sowohl soziale als auch biologische Einflussfaktoren.

Alle vier Beiträge bieten neue Erkenntnisse darüber, wie Kontaktcharakteristiken die Ausbreitung von Infektionskrankheiten beeinflussen. Darüber hinaus zeigt diese Doktorarbeit, dass eine interdisziplinäre, systemische Denkweise notwendig ist, um die Ausbreitung von Infektionskrankheiten verstehen zu können. Wir schlussfolgern, dass künftige Forschung nicht nur neues Wissen über die Relevanz verschiedener Einflussfaktoren auf den Verlauf von Epidemien schaffen sollte. Vielmehr sollte auch bestehendes Wissen geordnet und verflochten werden, um empirisch arbeitenden Forschern eine Orientierung bieten zu können, welche spezifischen Elemente eines bestimmten Infektionsübertragungssystems erhoben werden sollten.