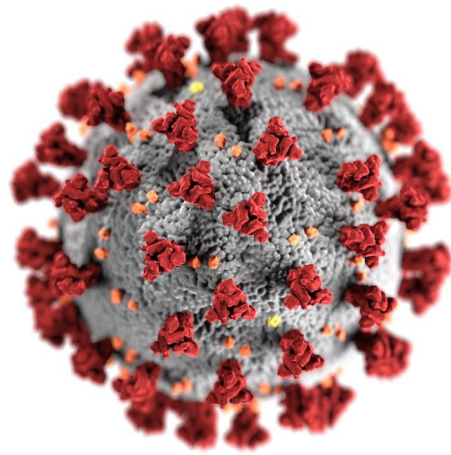


Die Covid-19-Pandemie in Deutschland als erweitertes SIR-Modell

Ekkehard Kuhn



Dezember 2023

Dr. rer. nat. Ekkehard Kuhn, Univ.-Prof. a. D. - ekkehard.kuhn@uni-hohenheim.de

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 3 |
| 2 | Die Krankheit | 4 |
| 2.1 | Ursprung und Ausbreitung | 4 |
| 2.2 | Der Erreger | 4 |
| 2.3 | Übertragung, Symptome und Krankheitsverlauf | 4 |
| 2.4 | Long Covid | 4 |
| 3 | Kennzahlen epidemischer Infektionskrankheiten | 6 |
| 4 | Qualitätskriterien labordiagnostischer Testverfahren | 9 |
| 4.1 | Empfindlichkeit, Trennschärfe und Vorhersagewert | 9 |
| 4.2 | Analytische und klinische Testqualität | 10 |
| 4.3 | Prävalenz und Positivenrate von Stichproben | 10 |
| 5 | Epidemieverlauf | 12 |
| 5.1 | Morbidität | 12 |
| 5.2 | 7-Tage-Inzidenz | 13 |
| 5.3 | Mortalität | 14 |
| 6 | Die erste Coronawelle im SIRT-Modell | 15 |
| 6.1 | Modellstruktur | 15 |
| 6.2 | Grundannahmen und Grundgleichungen | 15 |
| 6.3 | Die erste Infektionswelle | 17 |
| 7 | Das SIRT-Modell | 20 |
| 7.1 | Modellstruktur | 20 |
| 7.2 | Grundannahmen und Grundgleichungen | 20 |
| 7.3 | Berechnung des Pandemieverlaufs | 21 |
| 8 | Modell und Wirklichkeit | 25 |
| 8.1 | Die Qualität der Abbildung | 25 |
| 8.2 | Die Qualität der Daten | 28 |
| 9 | Das Bild von Covid-19 im SIRT-Modell | 31 |
| 9.1 | Kennzahlen der Pandemie | 31 |
| 9.2 | Wann hat die Pandemie begonnen? | 32 |
| 9.3 | Mit dem Virus leben | 34 |
| 9.4 | Das Gefährdungspotential der Krankheit | 34 |
| 10 | Die Pandemiebekämpfung | 37 |
| 10.1 | Lockdowns und Maskenpflicht | 37 |
| 10.2 | Die Impfkampagne | 39 |
| 11 | Fazit | 42 |
| 12 | Variablen und ihre Verwendung | 43 |
| 13 | Quellenverzeichnis | 45 |

1 Einleitung

Deterministische SIR-Modelle sind mathematische Modelle, mit denen sich Beginn, Ausbreitung und Erlöschen epidemischer Infektionskrankheiten quantitativ beschreiben lassen. Sie bestehen aus verketteten Differential- oder Differenzgleichungen. Im einfachsten Fall, dem SIR-Basismodell, werden die Individuen einer infizierten Population in drei Gruppen eingeteilt, die mit S (Suszeptible), I (Infizierte) und R (Resistente, auch Removed) bezeichnet werden. Die Größen S , I , R sind einerseits Gruppenbezeichnungen. In den Modellen haben sie andererseits die Bedeutung kontinuierlicher oder diskreter zeitabhängiger Zufallsvariablen, welche die Zahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt oder -intervall in der jeweiligen Gruppe vorhandenen Individuen wiedergeben. In der Frühphase der Covid-19-Pandemie (Coronapandemie) sind SIR-Modelle benutzt worden, um den Infektionsverlauf zu modellieren und den voraussichtlichen Erfolg möglicher Bekämpfungsmaßnahmen abzuschätzen (Wangping et al., 2020; Cooper et al., 2020).

Die Gleichungen der SIR-Modelle können numerisch gelöst werden und liefern dann je nach der betrachteten Variablen und den Grundvoraussetzungen Glockenkurven oder Sättigungskurven, die hyperbolisch oder sigmoid verlaufen können. Unter bestimmten Voraussetzungen lassen sich auch gedämpfte Schwingungen erzeugen, für deren Vorkommen es bei Covid-19 aber keine konkreten Anhaltspunkte gibt. Eine einzelne Infektionswelle lässt sich schon mit dem Basismodell gut simulieren. Covid-19 ist aber eine Sukzession von Infektionsausbrüchen, wobei mehrere teils überlappende Infektionswellen aufeinander folgen, die von verschiedenen Virustypen verursacht werden, welche durch Mutationen aus ihren Vorläufern hervorgegangen sind. Von den konventionellen SIR-Modellen kann dieses Verhalten nicht abgebildet werden. Hier wird beschrieben, wie das SIR-Basismodell so erweitert werden kann, dass es den Gesamtverlauf der Coronapandemie in Deutschland widerspiegelt.

Ausgehend von der diskreten Form des Modells wird dabei angenommen, dass in jedem Zeitschritt der Pandemie durch Mutationen im Virusgenom mit geringer Wahrscheinlichkeit Fluchtmutanten des Virus entstehen, die das Immunsystem des Wirts umgehen und sich zusammen mit ihrem Vorläufer und von diesem unabhängig in der Wirtspopulation verbreiten. Während die Ursprungsform des Virus bei gutartigem Verlauf der Infektion vom Immunsystem des Wirts als körperfremd erkannt und durch Resistenzentwicklung ausgeschaltet wird, kann sich eine Fluchtmutante, für die zunächst noch keine Resistenz vorhanden ist, ungehindert in der Population verbreiten und eine neue Infektionswelle erzeugen. Schließlich wird auch sie vom Immunsystem erfasst und klingt dann ab.

Man erhält so ein System von verketteten Differenzgleichungen, wobei jedes Kettenglied aus den Grundgleichungen des klassischen SIR-Modells besteht. Die Gleichungen können numerisch gelöst werden, wobei die Parameter so zu wählen sind, dass das Modell die beobachteten Infektionsverläufe möglichst gut wiedergibt. Mit modernen Tabellenkalkulationsprogrammen lässt sich diese Aufgabe relativ einfach und ohne allzu großen Zeitaufwand bewältigen. Die erforderliche Datengrundlage bilden die vom deutschen Robert-Koch-Institut (RKI), das für die Seuchenüberwachung zuständig ist, gesammelten und wöchentlich veröffentlichten PCR-Testungen und Coronatodesfälle.

Im Ergebnis zeigt sich, dass das Modell den bundesweiten Morbiditätsverlauf von Covid-19 und die Entwicklung der Todesfälle abbilden kann, wobei im Fall der Morbidität keine und bei der Mortalität nur eine geringe systematische Abweichung von den Daten erkennbar wird. Sein Aussagewert geht über die bloße Nachzeichnung des Epidemieverlaufs hinaus. Es bestätigt die Plausibilität der über den Verbreitungsmechanismus der Krankheit getroffenen Grundannahmen. Es liefert epidemiologische Kennzahlen wie Morbidität und Mortalität, mit denen die verschiedenen Virusvarianten, welche die Krankheit verursachen, untereinander verglichen und mit denen die Pandemie als Ganzes im Vergleich zu anderen Todesursachen charakterisiert und eingeordnet werden kann. Es vermag den zeitlichen Ursprung von Covid-19 einzugrenzen und liefert rückblickend eine evidenzbasierte Erfolgsbewertung der Pandemiebekämpfung, indem es zeigt, wie Schutzmaßnahmen die Morbiditäts- und Mortalitätskinetik der Pandemie verändern müssen, falls sie wirksam sind.

2 Die Krankheit

2.1 Ursprung und Ausbreitung

COVID-19 (corona virus disease 2019) ist eine virale Infektionskrankheit, die im Dezember 2019 in *Wuhan*, einer Millionenstadt der chinesischen Provinz *Hubei*, erstmals beobachtet wurde, sich in China zur Pandemie entwickelte und dann weltweit ausbreitete. Covid-19 gehört zu den Zoonosen. Das sind Infektionskrankheiten, welche bei Wirbeltieren natürlicherweise vorkommen und von Tier zu Mensch und umgekehrt übertragen werden können. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stufte COVID-19 Ende Januar 2020 als „gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite“ ein. Im Februar 2020 legte sie das Akronym »COVID-19« als offizielle Bezeichnung fest (CO für Corona, VI für Virus, D für Disease und 19 für das Jahr der Erstbeschreibung). Im März 2020 klassifizierte die WHO die Erkrankung aufgrund der weltweiten Ausbreitung als Pandemie.

2.2 Der Erreger

Der Erreger, SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus Typ 2) ist ein Betacoronavirus. Coronaviren sind umhüllte einzelsträngige RNA-Viren (Ribonukleinsäureviren). Die Virushülle ist eine kugelige Außenschicht, die aus Lipiden, einer Phospholipid-Doppelschicht der ursprünglichen Wirtszelle und darin eingelagerten viralen Proteinen besteht. Das Genom ist ein knapp 30 kb (Kilobasen) langes einzelsträngiges RNA-Molekül. Das Virion (Virusteilchen) ist 60 - 140 Nanometer groß.

2.3 Übertragung, Symptome und Krankheitsverlauf

Die Ansteckung erfolgt nach bisherigem Wissen überwiegend durch Tröpfcheninfektion. Die Übertragung durch Schmierinfektion bei Kontakt mit kontaminierten Oberflächen gilt als weniger wahrscheinlich. Die Zeit von der Ansteckung bis zum Auftreten der ersten Symptome (Inkubationszeit) von COVID-19 beträgt durchschnittlich fünf bis sechs Tage. Covid-19 weist ein breites, unspezifisches Symptomspektrum auf, welches bei leichteren Verläufen oft einem grippalen Infekt ähnelt. Das klinische Bild der Krankheit gleicht dem einer atypischen Lungenentzündung, die im Unterschied zu gewöhnlichen, durch Pneumokokken oder Staphylokokken verursachten Pneumonien durch Viren, Pilze oder obligat intrazelluläre Bakterien verursacht wird. Der Krankheitsverlauf ist unspezifisch und kann stark variieren. Die häufigsten Symptome sind Fieber, trockener Husten und Müdigkeit. Weniger häufig sind andere Beschwerden wie Kopf- Hals- und Gliederschmerzen oder vorübergehender Geschmacks- und Geruchsverlust. Nach in China durchgeführten Studien haben 55 bis 85% der Infizierten spürbare Beschwerden und/oder zeigen erkennbare Anzeichen oder typische Symptomkombinationen einer COVID-19-Erkrankung. Die übrigen sind beschwerdefrei (asymptomatisch), können aber das Virus weitergeben. Bei rund 80% der symptomatisch Kranken ist ein leichter Verlauf zu beobachten, der keine Krankenhauseinweisung notwendig macht. Bei etwa 14% der Krankheitsfälle ist der Verlauf schwerer, und in etwa 5% so schwer, dass eine Beatmung der Patienten auf einer Intensivstation erfolgen muss ([Ma et al., 2021](#)). Die Sterberate von Coronapatienten, die aktiv (invasiv) beatmet werden, ist mit 50% oder mehr ziemlich hoch ([Budweiser, 2021](#)). Die höchste Gefahr, schwer zu erkranken besteht für Senioren über 70 und Personen mit Vorerkrankungen. Der Altersmedian der Coronatoten liegt bei 83 Jahren und ist damit höher als die allgemeine Lebenserwartung, welche bei 81 Jahren liegt ([Corona Fakten & Fragen, 2023](#)).

2.4 Long Covid

Eine überstandene Covid-19-Infektion kann gesundheitliche Langzeitfolgen haben. Man spricht dann vom Covid-19-Langzeitsyndrom (long covid), auch Post-Covid-Syndrom (PCS). Die Symptome sind unspezifisch, ähneln den Covid-19-Symptomen und können wie diese fast alle Organsysteme betreffen. Wie Covid-19-Patienten haben auch viele PCS-Kranke Begleiterkrankungen (Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes, u. a.). Im Einzelfall ist es beim gegenwärtigen Stand der PCS-Forschung nicht möglich, eine zuverlässige PCS-Diagnose zu stellen, da andere Ursachen als Covid-19 nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Bei Beschwerden, die Wochen, Monate oder Jahre nach einer Covid-19-Infektion auftreten und zudem relativ unspezifisch sind, ist auch der statistische Nachweis eines Zusammenhangs mit einer vorausgegangenen Covid-19-Erkrankung kaum möglich. Man muss sich auf den Nachweis organischer, histologischer (Gewebeproben) oder biochemischer Eigenschaften stützen, die nur oder fast nur nach einer Covid-19-Infektion beobachtet werden. Im Prinzip eignet sich dazu der Nachweis gegen SARS-CoV-2 gerichteter An-

Die Krankheit

Antikörper im Serum von PCS-Patienten. Letztere dürfen aber nicht geimpft sein. Sie sollten auch keine Autoimmunerkrankungen haben, da im Serum dieser Kranken Antikörper vorhanden sein können, die mit den verfügbaren Antikörpernachweistests kreuzreagieren. Je höher der Anteil der gegen SARS-CoV-2 Geimpften an der Weltbevölkerung ist, desto schwieriger wird es, repräsentative Stichproben zu bekommen, die beiden Forderungen genügen ([Anaya et al., 2021](#); [Scheibenbogen et al., 2023](#)).

3 Kennzahlen epidemischer Infektionskrankheiten

Um Epidemien charakterisieren und sie untereinander und mit nicht epidemisch verlaufenden Krankheiten hinsichtlich ihrer Gefährlichkeit vergleichen zu können, benutzt man in der Epidemiologie bestimmte Kennzahlen, von denen Morbidität, Mortalität und Letalität die wichtigsten sind.

Morbidität

G sei die Größe der Bevölkerung Deutschlands, welche die Grundgesamtheit bildet, und $I(t)$ die Zahl der Infizierten. Unter der Morbidität Mb von G versteht man den Bruchteil der Individuen der Population, der zu einem bestimmten Zeitpunkt t von der Krankheit befallen ist:

$$Mb(t) = I(t) / G \quad (1)$$

Mortalität

Die Wochenmortalität Mw von Covid-19 ist der Bruchteil der Individuen der Grundgesamtheit, der innerhalb einer Kalenderwoche (Kw) an der Krankheit stirbt:

$$Mw = Tw / G \quad (2)$$

Tw entspricht der Zahl der pro Kalenderwoche dem RKI gemeldeten Coronatodesfälle in der Gesamtbevölkerung. Wenn man den Erfassungszeitraum auf den Gesamtverlauf einer Pandemie ausdehnt, indem man die Zahl der wöchentlichen Toten kumuliert, lassen sich auch von einzelnen Virusmutanten erzeugte Infektionswellen und von anderen Erregern hervorgerufene Epidemien hinsichtlich ihrer Mortalität vergleichen. Wenn künftig von Mortalität gesprochen und nichts anderes gesagt wird, ist stets die Wochenmortalität gemeint. Als Bezugszeitraum beim statistischen Vergleich verschiedener, auch nicht epidemisch bedingter Todesursachen wählt man meist 1 Jahr.

Letalität

I sei eine Gruppe von Infizierten und T die Zahl der Toten, die an der Krankheit sterben bzw. verstorben sind. Die Letalität L ist der Quotient der beiden Größen:

$$L = T / I \quad (3)$$

Man kann L ermitteln, indem man das Schicksal jedes Infizierten einer ausgewählten Gruppe verfolgt, bis der letzte von ihnen entweder von der Krankheit genesen oder an ihr verstorben ist. Wo solche Daten fehlen, ist die Letalität der Krankheit zunächst unbekannt, kann aber bei Epidemien, die nach dem SIR-Modell verlaufen, mithilfe des Modells berechnet werden. Bei der Betrachtung der ersten Coronawelle kommen wir darauf zurück.

Die nach (3) definierte Letalität wird auch als Infektionssterblichkeit (infection fatality rate, IFR) bezeichnet. Daneben wird in der Epidemiologie auch der Begriff der Fallsterblichkeit (case fatality rate, CFR) verwendet. Zur Ermittlung der CFR werden nur diejenigen Infizierten gezählt, welche deutliche klinische Krankheitssymptome wie Husten oder Fieber haben. Da bei Covid-19 viele Infektionen symptomlos bleiben, können sich IFR und CFR stark unterscheiden. Es ist dann wichtig sicherzustellen, dass beim Vergleich der Letalität von Covid-19 mit der anderer Krankheiten dieselben Letalitätsdefinitionen zugrundegelegt werden. Hier wird ausschließlich die Infektionssterblichkeit verwendet.

Verbreitungsgrad

Für die Bewertung der gesundheitlichen und wirtschaftlichen Gesamtbelastung, die eine Pandemie verursachen kann, ist auch ihr Verbreitungsgrad (auch Durchseuchung) von Bedeutung. Er entspricht der Verbreitung der Pandemie zu einem bestimmten Zeitpunkt, wobei im Unterschied zur Morbidität auch in der Vergangenheit liegende Fälle mitgezählt werden. Um den Verbreitungsgrad zu ermitteln, muß man die Gesamtzahl der seit Epidemiebeginn Infizierten kennen. Auch der Verbreitungsgrad kann bei SIR-treuen Infektionsverläufen mithilfe des Modells berechnet werden.

Prävalenz

S sei die Größe einer Stichprobe aus einer Population infizierter Individuen und J die Zahl der infizierten Proben. Die Prävalenz P_v der Stichprobe ist der Bruchteil der infizierten Einzelproben:

$$P_v = J / S \quad (4)$$

Eine Stichprobe ist repräsentativ, wenn ihre Prävalenz mit der Morbidität der Population aus der sie stammt identisch ist, wenn also $P_v = Mb$ gilt. Sind zudem alle Proben exakt gleichzeitig entnommen worden, liefert die Stichprobe die Morbidität, also die Verbreitung der Krankheit in der Population zum Zeitpunkt der Probenentnahme. Man spricht dann auch von Punktprävalenz. Bei sehr großen Stichproben wie den wöchentlich vom RKI veröffentlichten Coronatestungen ist eine synchrone Probenentnahme nicht zu realisieren. Auf dieser Basis ermittelte Prävalenzen stellen daher einen über den gesamten Erfassungszeitraum genommenen zeitlichen Mittelwert dar. Solange das Zeitintervall der Probenentnahme (ca. 1 Woche) klein bleibt verglichen mit der Periode der Infektionswellen (ca. 3 Monate), wird die Abbildung der Infektionskinetik durch diesen Umstand zwar nicht entscheidend beeinträchtigt; er mindert aber die Datenqualität und unterstreicht insofern den Wert, den repräsentative, nach den Regeln der mathematischen und medizinischen Statistik geplante und ausgewertete Stichproben für die Epidemieverfolgung haben.

7-Tage-Inzidenz

Eine weitere Kennzahl zur Charakterisierung der Infektionskinetik von Covid-19 ist die 7-Tage-Inzidenz. Die bundesweite 7-Tage-Inzidenz In , die hier ausschließlich interessiert, berechnet man nach der Formel

$$In = 100\,000 \cdot (J / G) \quad (5)$$

Dabei ist J die Gesamtzahl der innerhalb eines Zeitraums von 7 Tagen bundesweit gemeldeten, durch positiven PCR-Test labordiagnostisch bestätigten Infektionen und G die Einwohnerzahl Deutschlands zur Zeit der Datenerfassung. Es handelt sich also um den mit 100 000 multiplizierten Anteil der Positiven an der Grundgesamtheit. Die Testergebnisse werden von den Testlaboren an die zuständigen Gesundheitsämter weitergegeben, von diesen registriert und dem RKI übermittelt. In der 14. Kalenderwoche (Kw) des Jahres 2020, als die erste Coronawelle ihren Höhepunkt erreicht hatte, sind dem RKI 37 649 positive PCR-Coronatests und insgesamt 417 646 Testungen gemeldet worden. Die Positivenrate Pr betrug dann 9,01%. Die Gesamtbevölkerung Deutschlands lag in diesem Zeitraum bei 83 020 000. Das entsprach einer 7-Tage-Inzidenz von $100\,000 \cdot 37\,649 / 83\,020\,000 = 45$. Allgemein gilt, mit $100\,000 = k$ und $J = PR \cdot S$

$$In = k \cdot Pr \cdot S / G \quad (6)$$

Wenn die PCR-Tests, mit denen die Stichprobe ausgewertet wird, fehlerfrei sind und die Stichprobe zudem repräsentativ ist, sind Positivenrate der Stichprobe, Prävalenz der Stichprobe und Morbidität der Grundgesamtheit gleich: $Pr = P_v = Mb$. Damit wird

$$In = k \cdot Mb \cdot S / G \quad (7)$$

Aussagewert von Prävalenz und 7-Tage-Inzidenz

Vergleicht man jetzt den Aussagewert von Prävalenz und Inzidenz, dann zeigt sich Folgendes: Die Positivenrate einer Stichprobe und damit die Prävalenz ist von der Größe der Stichprobe unabhängig. Zwar läßt sich die Morbidität einer Population mit großen Stichproben genauer ermitteln als mit kleinen, der statistische Erwartungswert der Prävalenz ist aber, solange sich die Morbidität nicht ändert, bei allen Stichprobengrößen gleich. Auch Mehrfachtestungen derselben Testpersonen ändern, da sie J und S im gleichen Verhältnis vergrößern, den Erwartungswert der Prävalenz nicht.

Bei der Inzidenz sieht es anders aus. Wie aus der Definitionsgleichung (7) hervorgeht, ist die 7-Tage-Inzidenz der Größe der Stichprobe direkt proportional. Unterschiedlich große Stichproben, die einer Population konstanter Morbidität entnommen werden, können daher völlig verschiedene Inzidenzen haben. Löst man (7) nach Mb auf, erhält man

$$Mb = (In/k) \cdot (G/S) = (In/k) \cdot Dz \quad (8)$$

mit $Dz = G / S$. Dz ist die Dunkelziffer der Inzidenz. Sie gibt an, mit welchem Faktor man die durch k dividierte Inzidenz multiplizieren müsste, um die Morbidität der Population zu erhalten. Für $G/S = 1$, den Fall also, dass die gesamte Population getestet wird, gilt $Mb = In / k$. Dann und nur dann liefert die Inzidenz bis auf den konstanten Faktor k die Morbidität der Population. In der Testpraxis ist S immer kleiner, meistens sehr klein gegenüber G . Die Dunkelziffer wird dann so groß, dass der Versuch, die Morbidität aus der 7-Tage-Inzidenz ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer zu berechnen ein völlig unrealistisches Bild vom Ausmaß der Pandemie ergibt. Im obigen Zahlenbeispiel beträgt die Dunkelziffer 199 ($83\,020\,000 / 417\,646$). Ohne die Korrektur ergibt sich aus (8) dann eine Morbidität von 0,045% ($45 / 100\,000$), während sie in Wirklichkeit 9% beträgt.

Während repräsentative Stichproben ein zuverlässiges Bild von der Ausbreitung epidemischer Infektionskrankheiten liefern können, ist das bei der der 7-Tage-Inzidenz nicht der Fall. Sie kann allenfalls dazu dienen festzustellen, ob die Zahl der Infizierten in einer Population anschwillt, stagniert oder fällt, wird aber, falls die Positivenraten der Testungen bekannt sind, auch dafür nicht gebraucht. Letzteres war von Anfang an der Fall, da nicht nur die Zahl der positiven sondern auch die der negativen Proben jeder Testung und damit die Positivenrate von Anfang an registriert und vom RKI, wenn auch nicht an herausragender Stelle, veröffentlicht wurde. Trotz ihres geringen Aussagewerts wurde die 7-Tage-Inzidenz bei der Bewertung vorbeugender Maßnahmen gegen die Ausbreitung von Covid-19 von den politischen Entscheidungsträgern als entscheidendes Kriterium herangezogen.

4 Qualitätskriterien labordiagnostischer Testverfahren

Die Symptome einer Covid-19-Erkrankung sind wenig spezifisch und ähneln denen anderer Atemwegserkrankungen. Aus diesem Grund stützt man sich zum sicheren Nachweis einer Coronainfektion auf labordiagnostische Verfahren, von denen diejenigen, welche nach dem Prinzip der Revertase-Polymerase-Kettenreaktion (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR), kurz PCR ([Wikipedia 1, 2023](#); [Wikipedia 2, 2023](#)) arbeiten die verbreitetsten sind. Der Corona-PCR-Test reagiert auf das Vorhandensein jeweils zweier als Primer bezeichneter Nukleotidsequenzen im E-Gen und RdRp-Gen des Virusgenoms. Ersteres kodiert ein Protein der Virushülle, letzteres die virale RNA-Polymerase, welche im Vermehrungszyklus des Virus dessen RNA-Genom repliziert. Während des Testablaufs werden die zwischen den Primern liegenden Sequenzabschnitte des Virusgenoms von der in der Testmischung enthaltenen Revertase kopiert, in DNA umgeschrieben und dabei solange vervielfältigt, bis eine Konzentration erreicht ist, die biochemisch nachgewiesen werden kann. Erste PCR-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 kamen schon wenige Monate nach Beginn der Covid-19-Pandemie auf den Markt. Der Test weist nicht nur aktuelle Infektionen nach, sondern auch inaktive Viren und Reste des Virusgenoms, die von bereits überstandenen Infektionen herrühren und im intakten Genom zwischen den beiden Paarlingen jedes Primerpaars liegen. Trotz dieses Nachteils ist er bis heute das empfindlichste und zuverlässigste Verfahren zum Nachweis von SARS-CoV-2 geblieben. Die vom RKI veröffentlichten Coronafälle sind durchweg PCR-bestätigte Infektionen. Um die Zuverlässigkeit eines diagnostischen Testverfahrens quantitativ charakterisieren zu können, benutzt man in der medizinischen Labordiagnostik vor allem drei Kriterien, die Empfindlichkeit (Sensitivität), die Trennschärfe (Selektivität) und den positiven oder negativen Vorhersagewert.

4.1 Empfindlichkeit, Trennschärfe und Vorhersagewert

Die Empfindlichkeit Em ist der Anteil der richtig positiven Proben an den infizierten Proben, also der Quotient aus der Anzahl der richtig positiven und der Summe der richtig positiven (Rp) und der falsch negativen (Fn) Proben, welche der Test in einer Stichprobe aus einer infizierten Population entdeckt.

$$Em = Rp/(Rp + Fn) \quad (9)$$

Em entspricht der Wahrscheinlichkeit, mit welcher der Test eine infizierte Probe als solche erkennt. Erkennt ein Test alle infizierten Proben ($Rp = 1, Fn = 0$), dann hat er eine Empfindlichkeit von 100%, erkennt er die Hälfte ($Rp = 0,5, Fn = 0,5$), eine solche von 50%, erkennt er keine ($Rp = 0, Fn = 1$) eine solche von 0.

Die Trennschärfe Tr ist der Anteil der richtig negativ getesteten Proben an den nicht infizierten Proben, also der Quotient aus der Anzahl der richtig negativen (Rn) und der Summe der richtig negativen und falsch positiven (Fp) Proben, die gefunden werden.

$$Tr = Rn/(Rn + Fp) \quad (10)$$

Tr entspricht der Wahrscheinlichkeit, mit welcher der Test eine negative Probe als solche erkennt. Erkennt ein Test alle negativen Proben ($Rn = 1, Fp = 0$), dann hat er eine Trennschärfe von 100%, erkennt er die Hälfte ($Rn = 0,5, Fp = 0,5$), eine solche von 50%, erkennt er keine ($Rn = 0, Fp = 1$) eine solche von 0. Em und Tr sind prävalenzunabhängige, nur von den biochemischen Eigenschaften des Test abhängige Größen.

Der positive Vorhersagewert Vp des Tests ist der Anteil der richtig Positiven an der Gesamtzahl der Positiven:

$$Vp = Rp/(Rp + Fp) \quad (11)$$

Er entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass eine positive Probe tatsächlich von einem Infizierten stammt.

Der negative Vorhersagewert Vn des Tests ist der Anteil der richtig Negativen an der Gesamtzahl der Negativen:

$$Vn = Rn/(Rn + Fn) \quad (12)$$

Er entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass eine negative Probe tatsächlich von einem nicht Infizierten stammt.

Die Vorhersagewerte sind im Gegensatz zu Em und Tr prävalenzabhängig. Ihre praktische Bedeutung liegt darin, dass sie ein Maß für die Sicherheit liefern, mit welcher eine Infektion bei einer Testperson nachgewiesen (Vp) bzw. ausgeschlossen (Vn) werden kann. Wenn Testungen dem Zweck dienen, die Prävalenz einer Krankheit zu ermitteln, dann kommt es vor allem auf ihren positiven Vorhersagewert an.

Empfindlichkeit und Trennschärfe eines Tests können nur empirisch durch Testung einer infizierten Population ermittelt werden, von der man die Größe aller vier möglichen Probengruppen Rp , Fp , Rn , Fn zuverlässig kennt. Der Mangel an solchen Testpopulationen und an primär zur Qualitätsermittlung und Standardisierung der PCR-Coronatests durchgeführten Studien hat in der Frühphase der Coronapandemie zu lebhaften, teils heftig geführten Diskussionen über Wert und Nutzen der Coronamassentests geführt, die zum Teil heute noch andauern (Borger et al., 2020).

4.2 Analytische und klinische Testqualität

Bei der Beurteilung von Empfindlichkeit und Trennschärfe PCR-basierter Coronatests gilt es, zwischen deren analytischer und klinischer Qualität zu unterscheiden. Erstere bezieht sich auf das Testverfahren selbst, die Qualität der eingesetzten Reagenzien und die biochemischen und biophysikalischen Bedingungen, unter denen der Test durchgeführt wird. Bei den Reagenzien kommt es vor allem auf die Nukleinsäuresequenz der verwendeten PCR-Primer an, da diese für die Spezifität des Tests entscheidend ist, bei den Testbedingungen vor allem auf die Primerkonzentrationen, die bei den PCR-Zyklen eingestellte Schmelztemperatur und die Zahl der Zyklen.

Die analytische Qualität der PCR-Coronatests ist unter optimalen Bedingungen sehr gut. Empfindlichkeit und Trennschärfe liegen nahe bei 100%. Die meisten PCR-Tests erkennen 500 - 5000 virale RNA-Moleküle/ml Probenflüssigkeit und reagieren kaum mit nichtviraler RNA oder der RNA anderer Viren. Die klinische Zuverlässigkeit der PCR-Diagnostik ist niedriger. Der klinische Aussagewert eines Coronatests, die Beantwortung der Frage also, ob ein Getesteter infiziert ist oder nicht, hängt nicht nur von der analytischen Zuverlässigkeit des Tests ab, sondern auch von biologischen und technischen Gegebenheiten bei der Gewinnung, Lagerung und dem Transport der Proben. Es kann einen Unterschied machen, ob eine Probe von der Nasen- oder Rachenschleimhaut entnommen wird und ob sich die Infektion in einem frühen oder späteren Stadium befindet. Schon bei der Probenentnahme kann es zu Kontaminationen kommen, und die geringe Stabilität von RNA-Molekülen kann dazu führen, dass bei unzureichender Kühlung oder zu langer Lagerung der Proben die in ihnen enthaltene SARS-CoV-2-RNA bereits teilweise oder ganz abgebaut ist, wenn die Probe das Testlabor erreicht. Die klinische Zuverlässigkeit der Tests ist deshalb deutlich geringer als die analytische und dürfte durchschnittlich kaum mehr als 80% betragen. Die Trennschärfe ist weniger beeinträchtigt und liegt auch unter klinischen Testbedingungen bei 98 - 99% (Johe S., 2023; Jarrom J. et al., 2023).

4.3 Prävalenz und Positivenrate von Stichproben

Wenn man Empfindlichkeit und Trennschärfe eines Coronatests kennt, mit dem eine Stichprobe aus einer infizierten Population analysiert wurde, kann man die Prävalenz der Krankheit und die Vorhersagewerte des Tests aus der Positivenrate der Stichprobe berechnen. In einer Stichprobe der Größe S aus einer infizierten Population seien H die von Gesunden stammenden, J die infizierten, P die testpositiven und N die testnegativen Proben. Zwischen diesen Größen und den 4 Gruppen Fp , Fn , Rp und Rn gelten dann die folgenden Beziehungen:

$$J = Rp + Fn \quad (13)$$

$$H = Rn + Fp \quad (14)$$

$$N = Rn + Fn \quad (15)$$

$$P = Rp + Fp \quad (16)$$

$$J + H = N + P = S \quad (17)$$

Einsetzen von (13) und (14) in die Definitionsgleichungen (9) und (10) für Em und Tr liefert

$$Rp = Em \cdot J \quad (18)$$

$$Rn = Tr \cdot H \quad (19)$$

Aus (16) und (18) erhält man jetzt

$$Fp = P - Em \cdot J \quad (20)$$

und aus (15) und (19)

$$Fn = N - Tr \cdot H \quad (21)$$

Schließlich erhält man durch Einsetzen der rechten Seiten von (18) und (21) in die Definitionsgleichung (9) für Em

$$Em = Em \cdot J / (Em \cdot J + N - Tr \cdot H) \quad (22)$$

Auflösen von (22) nach J liefert

$$J = (Tr \cdot H - N) / (Em - 1). \quad (23)$$

Nach (17) gilt $H = S - J$ und $N = S - P$, also

$$J = [Tr \cdot (S - J) - (S - P)] / (Em - 1)$$

$$J = (Tr \cdot S - Tr \cdot J - S + P) / (Em - 1)$$

$$J \cdot (Em - 1) = Tr \cdot S - Tr \cdot J - S + P$$

$$J \cdot Em - J + Tr \cdot J = Tr \cdot S - S + P$$

$$J \cdot (Em - 1 + Tr) = Tr \cdot S - S + P$$

$$J = (Tr \cdot S - S + P) / (Em - 1 + Tr)$$

und hieraus mit $J = Pv \cdot S$ und $P = Pr \cdot S$

$$Pv \cdot S = (Tr \cdot S - S + Pr \cdot S) / (Em + Tr - 1)$$

$$Pv = (Pr + Tr - 1) / (Em + Tr - 1) \quad (24)$$

Damit hat man eine Formel zur Berechnung der Prävalenz aus der Positivenrate der Stichprobe und den Kennzahlen Em und Tr des Tests.

Auch die nach Gleichung (11) und (12) definierten Vorhersagewerte kann man bei bekannter Prävalenz ausrechnen. Für den positiven Vorhersagewert ergibt sich durch Einsetzen der rechten Seiten von (18) und (20) in die Definitionsgleichung (11) für Vp

$$Vp = Em \cdot J / (Em \cdot J + P - Em \cdot J)$$

$$Vp = Em \cdot J / P = Em \cdot Pv \cdot S / Pr \cdot S$$

$$Vp = Em \cdot Pv / Pr \quad (25)$$

Formel (24) liefert aufgelöst nach Pr

$$Pr = Pv \cdot (Em + Tr - 1) - Tr + 1,$$

was eingesetzt in (25) für den positiven Vorhersagewert die Formel

$$Vp = Pv \cdot Em / [Pv \cdot (Em + Tr - 1) - Tr + 1] \quad (26)$$

ergibt. Mit fallender Prävalenz nimmt Vp zunächst langsam und dann immer schneller ab. Für $Em = 0,80$ und $Tr = 0,99$ liegt Vp bei einer Prävalenz von 10% (Positivenrate 8,9%) noch bei 90%, bei einer solchen von 1% (Positivenrate 1,79%) nur noch bei 45%. Dann sind 55% der positiven Proben falsch positiv. Bei einer Positivenrate von 1% haben Pv und Vp beide den Wert Null. Man misst dann nur noch das Rauschen. Bei niedrigen Prävalenzen, wie sie am Anfang und Ende jeder Infektionswelle auftreten, muss man Empfindlichkeit und Trennschärfe der verwendeten diagnostischen Tests berücksichtigen, wenn man sich vom Infektionsverlauf ein realistisches Bild machen will.

5 Epidemieverlauf

5.1 Morbidität

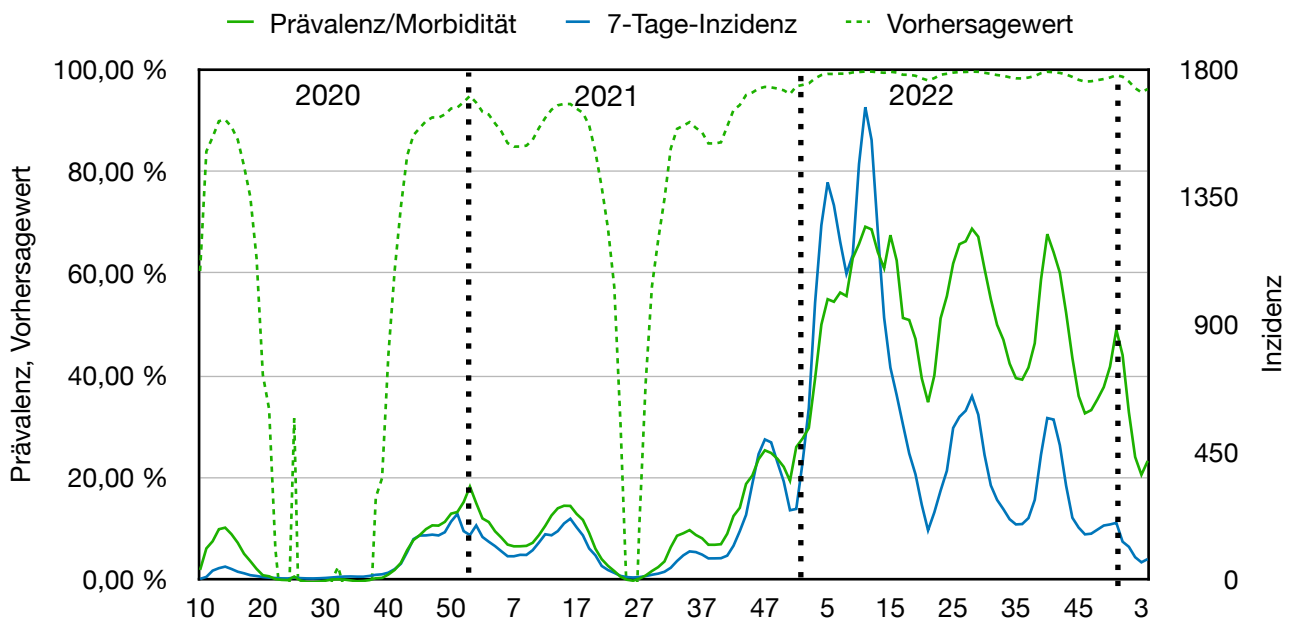
Die vom RKI bereitgestellten Daten ([RKI 1, 2023](#)) bilden die Grundlage des in Grafik 1 dargestellten Epidemieverlaufs. Die Zahlen sind während der Pandemie wöchentlich veröffentlicht worden und beziehen sich immer auf eine Kalenderwoche (Kw). Neben der Zahl der wöchentlich gemeldeten laborbestätigten PCR-Tests enthalten die Tabellen auch die Gesamtzahl der Tests und den Positivenanteil, den Quotienten dieser beiden Größen.

Wir betrachten die wöchentlich dem RKI übermittelten Testungen als Stichproben, deren Prävalenz aus der Positivenrate und den Qualitätskriterien Em und Tr des PCR-Tests nach Formel (24) berechnet werden kann. Em und Tr sind nicht bei allen Tests gleich, da der Test nicht standardisiert ist und viele Labore, die nicht durchweg dieselben Testkits und Testbedingungen verwenden, sich an den Tests beteiligen. Wir gehen davon aus, dass für die klinische Qualität der Testungen im Mittel eine Empfindlichkeit von 80% und eine Trennschärfe von 99% anzunehmen ist.

Hunderttausende von Proben, die aus über das ganze Land verteilten Testzentren und Laboren stammen, können nicht simultan entnommen, ausgewertet und ans RKI weitergeleitet werden. Die für jede Kalenderwoche ermittelte bundesweite Prävalenz von Covid-19 stellt deshalb einen Mittelwert der Punktprävalenz in der betreffenden Kalenderwoche dar. Wir nehmen an, dass dieser Wert annähernd repräsentativ ist für die Morbidität Mb der Bevölkerung. Es soll also für jede Kalenderwoche im gesamten Beobachtungszeitraum gelten:

$$Mb(Kw) \approx Pv(Kw)$$

Der landesweite Morbiditätsverlauf von Covid-19 (Grafik 1, grüne durchgezogene Linie) zeigt 10 mehr oder weniger deutlich voneinander abgesetzte Wellen. Welle 6 und 7 überlappen sich so stark, dass man nicht ohne weiteres davon ausgehen sollte, dass es sich dabei um 2 verschiedene dicht aufeinander folgende Virusmutanten handelt. Die Abbildungsqualität der Pandemie mit dem SIRTM-Modell (s. u.) ist aber deutlich besser, wenn man das annimmt.



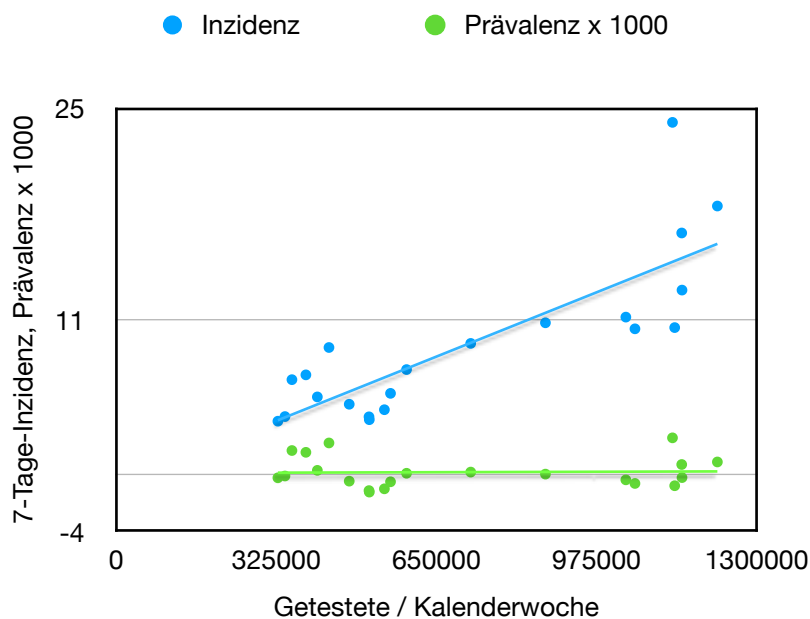
Grafik 1. Die Coronajahre in Deutschland. Prävalenz, 7-Tage-Inzidenz und Vorhersagewert. Der positive Vorhersagewert des RT-PCR-Tests liegt auf dem Höhepunkt der Wellen nahe bei 100% und nimmt mit fallender Prävalenz sehr schnell ab. Bei einer Prävalenz von 10% beträgt er 90%, bei 1% nur noch 45%.

Die niedrigste Infektionswelle erreicht ihr Maximum in K_w 35/2021 mit einer Morbidität von 9,7%, die höchste in K_w 15/2022 mit einer solchen von 67%. Das Maximum der ersten Welle in K_w 14 liegt mit 10,1% dazwischen. Dies bedeutet, dass auf dem Höhepunkt der ersten, vierten und siebten Welle 9,7%, 10,1% und 67% der Population mit mindestens einer Virusvariante infiziert waren. Auffallend ist der massive Anstieg der Morbidität, der kurz nach der vierten Welle etwa in K_w 37/2021 beginnt und mit dem Maximum der siebten Welle endet. Die noch folgenden Wellen sind niedriger, aber weitaus höher als die erste, und am Ende des Beobachtungszeitraums liegt die Morbidität noch immer bei 23,2%. Anfang 2023 waren also verglichen mit dem Höhepunkt der ersten Welle aktuell doppelt so viele Bewohner Deutschlands mit SARS-CoV-2 infiziert.

Der positive Vorhersagewert des PCR-Tests kann mit Formel (26) für $Em = 80\%$ und $Tr = 99\%$ berechnet werden und ist in der Grafik als gestrichelte grüne Linie dargestellt. Er liegt auf dem Höhepunkt der Wellen nahe bei 100% und nimmt mit fallender Prävalenz sehr schnell ab. Bei einer Prävalenz von 10% beträgt er wie erwähnt 90% und bei 1% nur noch 45%. Bei Werten unter 1% gibt es unter den testpositiven Proben fast nur noch falsch Positive. Man misst dann nur noch das Rauschen.

5.2 7-Tage-Inzidenz

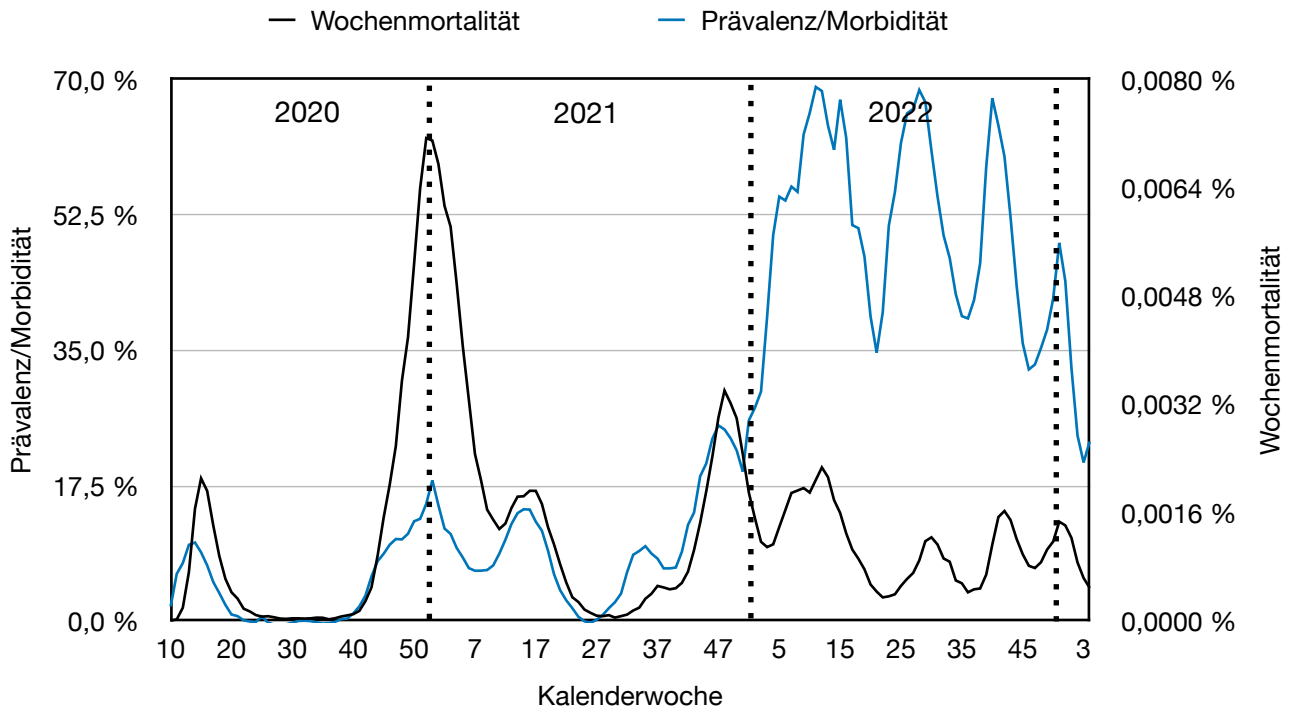
Die 7-Tage-Inzidenz, kurz Inzidenz (Grafik 1, blaue Linie) folgt grob der Morbidität. In der Grafik ist nicht unmittelbar erkennbar, dass sie mit wachsender Stichprobengröße steigt, was aber deutlich wird, wenn man den Zeitabschnitt von K_w 20 bis K_w 40 betrachtet, in dem die Zahl der Testungen sehr stark angestiegen ist (Grafik 2). Wie das Streudiagramm erkennen lässt, zeigt die Morbidität hier nur zufallsbedingte Schwankungen. Die Inzidenz dagegen wächst linear mit der Zahl der Tests.



Grafik 2. Corona-PCR-Testzahlen, 7-Tage-Inzidenz und Prävalenz im Jahr 2020, Kalenderwoche 20 - 40. Die Prävalenzen sind mit 1000 multipliziert.

5.3 Mortalität

Die wöchentlich registrierten bundesweit dem RKI gemeldeten Coronatodesfälle (RKI 2, 2023) folgen annähernd der Morbidität (Grafik 3), was allerdings nicht bedeutet, dass in jedem Fall Covid-19 die primäre Todesursache ist. Auffallend ist der massive Anstieg der Wochenmortalität während der zweiten Welle, der nicht von einem entsprechenden Morbiditätsanstieg begleitet wird.



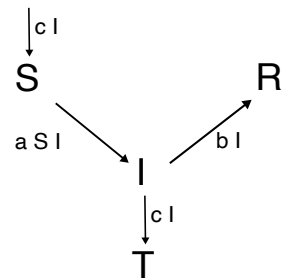
Grafik 3. Die Coronajahre in Deutschland; Morbidität und Wochenmortalität. Letztere folgt der Morbidität mit einer Zeitverzögerung von ca. 1 Kw.

6 Die erste Coronawelle im SIRT-Modell

SI-Modelle sind mathematische Modelle, mit denen versucht wird, die Ausbreitung von Krankheiten in der Bevölkerung quantitativ zu beschreiben. Viele sind recht komplex. Die wohl einfachsten gehen von einer festen Populationsgröße aus, welche die Grundgesamtheit bildet und die man in nur 2 Gruppen unterteilt, die Suszeptiblen, die zwar noch gesund, aber für die Krankheit anfällig sind und die Infizierten, die bereits an der Krankheit leiden. Bei Infektionskrankheiten, die einerseits tödlich enden können und bei denen andererseits die Genesenen eine dauerhafte Resistenz erwerben, kommen zwei weitere Gruppen hinzu, die Resistenten und die Infizierten, welche an der Krankheit sterben. Letztere verlassen die Population.

6.1 Modellstruktur

Nachfolgend wird ein einfaches SIR-Modell beschrieben, welches künftig als SIRT-Modell bezeichnet wird und aus einer Population G , welche die Grundgesamtheit bildet, und den 3 Teilpopulationen S, I, R besteht. Stirbt ein Infizierter an der Krankheit, wandert er in die Gruppe der Toten T und verlässt damit die Population (Grafik 4). Wir treffen die folgenden Annahmen: In jedem Zeitschritt, hier also jeder Kalenderwoche, steckt sich ein gewisser Prozentsatz der Suszeptiblen mit der Krankheit an, während ein anderer Anteil von Infizierten gesundet und gleichzeitig eine vollständige und dauerhafte Resistenz gegen die Krankheit erwirbt. Die Resistenten verbleiben in der Population, haben aber, da die Resistenz dauerhaft ist, auf die Ausbreitung der Krankheit keinen Einfluss mehr. Ein weiterer Anteil T der Infizierten stirbt an der Krankheit. Damit sich ein Suszeptibler infiziert, muss er einem Infizierten begegnen. Wenn Suszeptible und Infizierte sich unabhängig voneinander bewegen können, ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Suszeptibler zufällig auf einen Infizierten trifft und es dabei zu einer Infektion kommt, dem Produkt aus der Gesamtzahl der Suszeptiblen und der Gesamtzahl der Infizierten in der Population proportional. Der Zuwachs, den die Infizierten in einer Kw bekommen, beträgt dann $a \cdot S_t \cdot I_t$, wobei a ein konstanter Proportionalitätsfaktor ist. Gleichzeitig gesundet ein Teil der Infizierten und wandert in die Gruppe der Resistenten. Der Verlust ist der Zahl der Infizierten proportional und beträgt $b \cdot I_t$. Ein weiterer Teil $c \cdot I_t$ der Infizierten stirbt an der Krankheit und verlässt die Population. Dieser Verlust wird durch Geburten ausgeglichen, wobei die Neugeborenen, da sie nicht infiziert sind und die Resistenz sich nicht vererbt, ausschließlich in die Gruppe der Suszeptiblen aufgenommen werden.



Grafik 4. Flussschema des SIRT-Modells. Die Zufluss-/Abflussterme des Gleichungssystems sind vorzeichenlos an die Reaktionspfeile geschrieben.

6.2 Grundannahmen und Grundgleichungen

Zur Beschreibung der Infektionskinetik erhalten wir so ein System von Differenzgleichungen mit den diskreten Variablen S, I, R, T und den Konstanten a, b, c :

$$S_{t+1} = S_t - a \cdot S_t \cdot I_t + c \cdot I_t$$

$$I_{t+1} = I_t + a \cdot S_t \cdot I_t - b \cdot I_t - c \cdot I_t$$

$$R_{t+1} = R_t + b \cdot I_t$$

$$T_{t+1} = c \cdot I_t$$

$$D_{t+1} = D_t + c \cdot I_t$$

Da der durch die Verstorbenen entstehende Verlust an Infizierten durch Zufuhr von Neugeborenen ausgeglichen wird, bleibt die Größe der Population konstant. Wenn G konstant bleibt und S und I bekannt sind, ist R als Differenz zu G berechenbar. Die dritte Differenzgleichung lautet dann

$$R_{t+1} = G - S_{t+1} - I_{t+1},$$

und man hat das Gleichungssystem

$$S_{t+1} = S_t - a \cdot S_t \cdot I_t + c \cdot I_t \tag{1}$$

$$I_{t+1} = I_t + a \cdot S_t \cdot I_t - b \cdot I_t - c \cdot I_t \quad (2)$$

$$R_{t+1} = G - S_{t+1} - I_{t+1} \quad (3)$$

$$T_{t+1} = c \cdot I_t \quad (4)$$

$$D_{t+1} = D_t + c \cdot I_t \quad (5)$$

In diesem System entspricht I_t der Morbidität und T_t der Wochenmortalität der Population. D_t ist die seit Beginn der Pandemie kumulierte Zahl der Coronatoten zur Zeit t .

Sind D und R bekannt, kann auch die Letalität der Krankheit ermittelt werden. Nach Definition ist die Letalität L_t von Covid-19 zum Zeitpunkt t

$$L_t = D_t / Ik_t$$

Dabei ist Ik_t die kumulierte Zahl der seit Beginn der Pandemie gezählten Infektionen. Letztere gleicht der Summe der zu diesem Zeitpunkt resistent Gewordenen und Toten, da im Modell jeder Infizierte entweder resistent wird oder stirbt. Damit gilt

$$Ik_t = (R_t + D_t)$$

$$L_t = D_t / (R_t + D_t) \quad (6)$$

Bei der Berechnung fällt die Zahl der Toten im Nenner des Quotienten wegen der geringen Wochenmortalität kaum ins Gewicht. Die Formel impliziert, dass sich die Letalität der Krankheit im Verlauf der Pandemie verändert. In den ersten Tagen der Pandemie, wo es zwar Infizierte, aber noch keine Toten gibt, hat die Letalität den Wert 0 und beginnt im weiteren Verlauf zu steigen. Da D und R , wie sich zeigen wird, beide einem Grenzwert, der Ruhelage des Systems, zustreben, gilt dies auch für L . Ist die Pandemie abgeklungen und die Ruhelage des Systems erreicht, ändert sich auch an der Letalität nichts mehr. Der Grenzwert von L ist damit ein Maß für die Letalität der Krankheit.

Der Verbreitungsgrad V_t entspricht der Verbreitung der Pandemie zu einem bestimmten Zeitpunkt, wobei im Unterschied zur Morbidität auch in der Vergangenheit liegende Fälle der resistent Gewordenen mitgezählt werden:

$$V_t = I_t + R_t = G - S_t \quad (7)$$

Wir setzen noch

$$S_t + I_t + R_t = G = 1 = 100\% \quad (8)$$

Alle Werte werden so zu relativen Zahlen, die zwischen 0 und 1 liegen, bzw. zu Prozentangaben.

Iterative Lösung des Gleichungssystems

Die Gleichungen (1) - (5) sind Rekursionsformeln, mit denen man, ausgehend von bestimmten Anfangswerten S_0, I_0, R_0, T_0, D_0 für jede Kw die Werte der Variablen in Kw_{t+1} aus denen der vorausgegangenen Kw_t berechnen kann. Anfangswerte und Modellparameter sind nun so zu wählen, dass die berechneten Werte der Variablen I und T den beobachteten Werten der Morbidität Mb und der Wochenmortalität Mw nahekommen und den tatsächlichen Epidemieverlauf möglichst gut wiedergeben. Wenn die Pandemie beginnt, gibt es noch keine Resistenten und keine Toten, woraus $R_0 = 0, T_0 = 0$ und $D_0 = 0$ folgt. Es muss aber in der Population mindestens einen Infizierten geben, damit sich Covid-19 ausbreiten kann. Ein Infizierter unter 83 Millionen, der ungefähren Bevölkerung Deutschlands in der Zeit der Coronajahre, entspricht einem Anfangswert I_0 von $1 / 83$ Millionen, also $1,2 \cdot 10^{-8}$. In dem man diesen Wert als Startwert von I_0 verwendet, akzeptiert man die Vorstellung, dass die Pandemie auf ein einziges Individuum zurückgeht, das Monate vor den ersten PCR-Testungen in die Population eingewandert oder dort durch Mutation aus einem endemischen und bisher unauffälligen SARS-Cov-2-Stamm entstanden ist. Sind R_0, T_0, D_0 und I_0 bekannt, ergibt sich S_0 , der noch fehlende Startwert für die Suszeptiblen, aus dem Erhaltungssatz (7). Es wird sich zeigen, dass sich die erste Welle der Coronapandemie gut abbilden läßt, wenn man das Startereignis in die Kw 32 des Jahres 2019 ver-

legt und für die Parameter a , b und c die Werte 1,7, 1,05 und 0,00021 einsetzt. Dann gilt für den ersten Rechenschritt

$$S_0 = 1 - 1,2 \cdot 10^{-8} - 0$$

$$I_0 = 1,2 \cdot 10^{-8}$$

$$R_0 = 0$$

$$T_0 = 0$$

$$D_0 = 0$$

$$S_1 = S_0 - 1,7 \cdot S_0 \cdot I_0 + 0,00021 \cdot I_0$$

$$I_1 = I_0 + 1,7 \cdot S_0 \cdot I_0 - 1,05 \cdot I_0 - 0,00021 \cdot I_0$$

$$R_1 = 1 - S_1 - I_1$$

$$T_1 = 0,00021 \cdot I_0$$

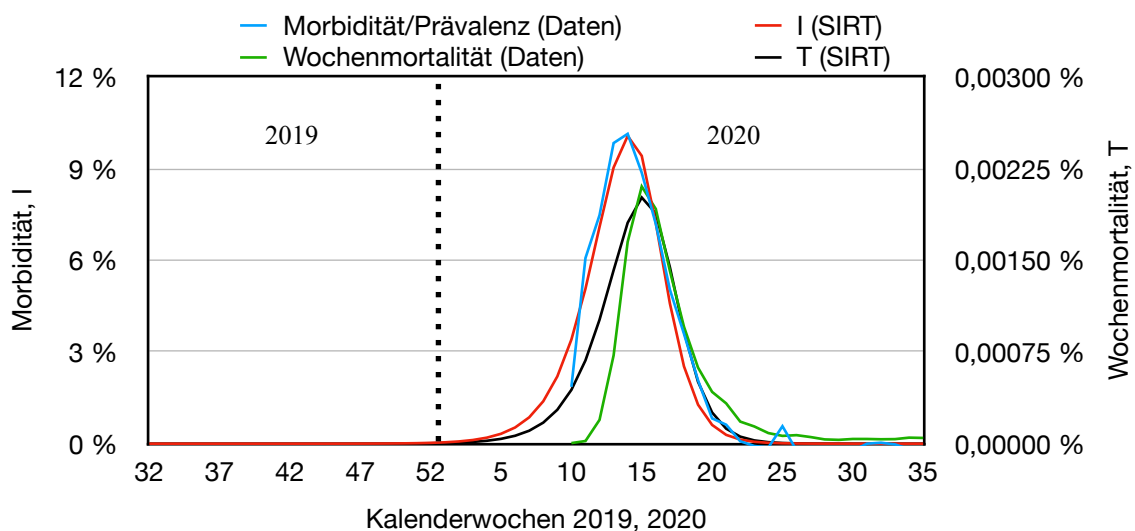
$$D_1 = D_0 + 0,00021 \cdot I_0$$

Wegen des erheblichen Rechenaufwands wäre es nun recht unattraktiv, die Iteration mit einem Taschenrechner durchführen zu wollen, besonders, wenn man bedenkt, dass gute Parameterwerte zunächst unbekannt sind und der Rechenprozess mehrfach durchlaufen werden muss, bis eine Kombination gefunden wird, mit der sich die Daten annähernd richtig wiedergeben lassen. Moderne Tabellenkalkulationen machen den größten Teil dieser Arbeit überflüssig. Man kann damit nicht nur die Differenzgleichungen numerisch lösen, sondern auch die resultierenden Kurvenverläufe grafisch darstellen. Die Anwendung von Tabellenkalkulationen zur Modellierung von Epidemien und verwandten dynamischen Prozessen ist mehrfach ausführlich beschrieben worden (z. B. [Ableitinger, Ch., 2008](#)), weshalb auf Einzelheiten hier verzichtet wird. Mit *Numbers*, der Tabellenkalkulation von *Apple*, die hier durchweg verwendet wird, ergibt sich für den Verlauf der ersten Coronawelle folgendes Bild:

6.3 Die erste Infektionswelle

Morbidität

Die Pandemie (Grafik 5) beginnt um Kw 32/2019 mit der Einwanderung eines Infizierten in die Population oder der Mutation eines endemischen bisher unauffälligen Coronavirusstamms in einem bisher gesunden Individuum, das damit zu einem Überträger wird. Es folgt eine mehrmonatige lag-Phase, in welcher sich das Virus unbemerkt ausbreiten kann, da die Krankheitssymptome, falls sie überhaupt auftreten, unspezifisch



Grafik 5: Die erste Coronawelle (Kw 32/2019 bis Kw 35/2020). Kurvenangleichung mit dem SIRT-Modell. Parameterwerte: $a = 1,70$, $b = 1,05$, $c = 0,00021$. Anfangswerte: $S_0 = 1 - 1,20 \cdot 10^{-8}$, $I_0 = 1,02 \cdot 10^{-8}$, $R_0 = 0$, $T_0 = 0$, $D_0 = 0$.

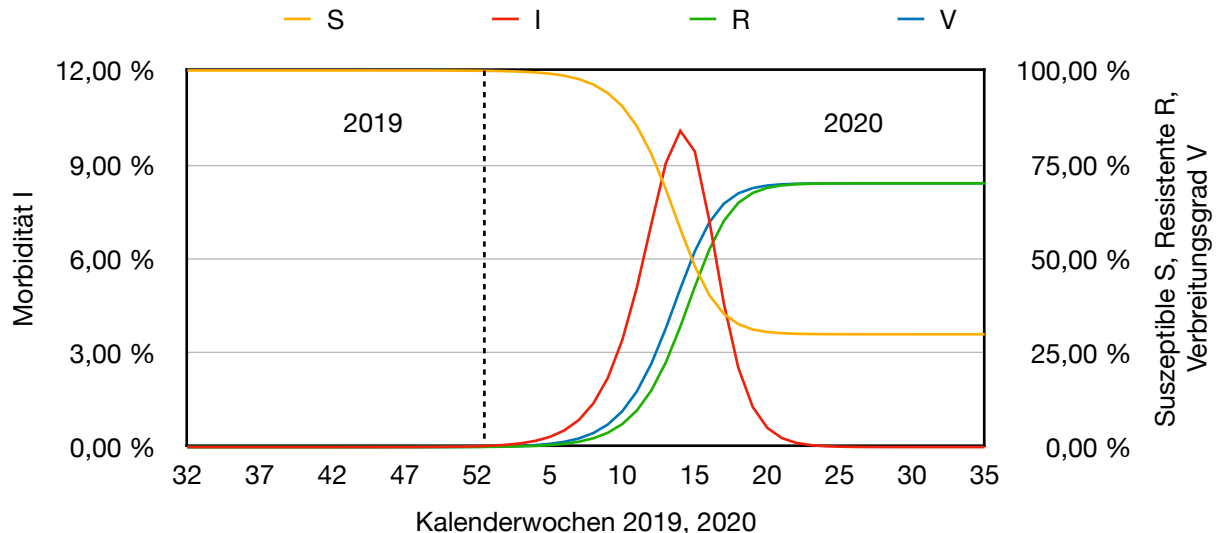
und von denen anderer Atemwegserkrankungen nicht sicher zu unterscheiden sind. Mit Einführung der PCR-Technik in K_w 10/2020 wird die Krankheit labordiagnostisch nachweisbar. Die Morbidität der Population hat zu diesem Zeitpunkt ca. 2% erreicht. Die Ausbreitung folgt nun einer Glockenkurve, die in K_w 14/2020 bei einer Morbidität von 10% ihr Maximum erreicht und dann zu fallen beginnt. In K_w 20/2020 beträgt die Morbidität weniger als 1%. Im Modell fällt sie weiter asymptotisch gegen Null und ist in K_w 38/2020 unter den Anfangswert gesunken. Die Pandemie erlischt.

Mortalität

Die Wochenmortalität (Grafik 5) folgt der Morbidität mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. 1 K_w , was der durchschnittlichen Krankheitsdauer grob entspricht. Das Maximum wird mit 0,0020% in K_w 15 erreicht.

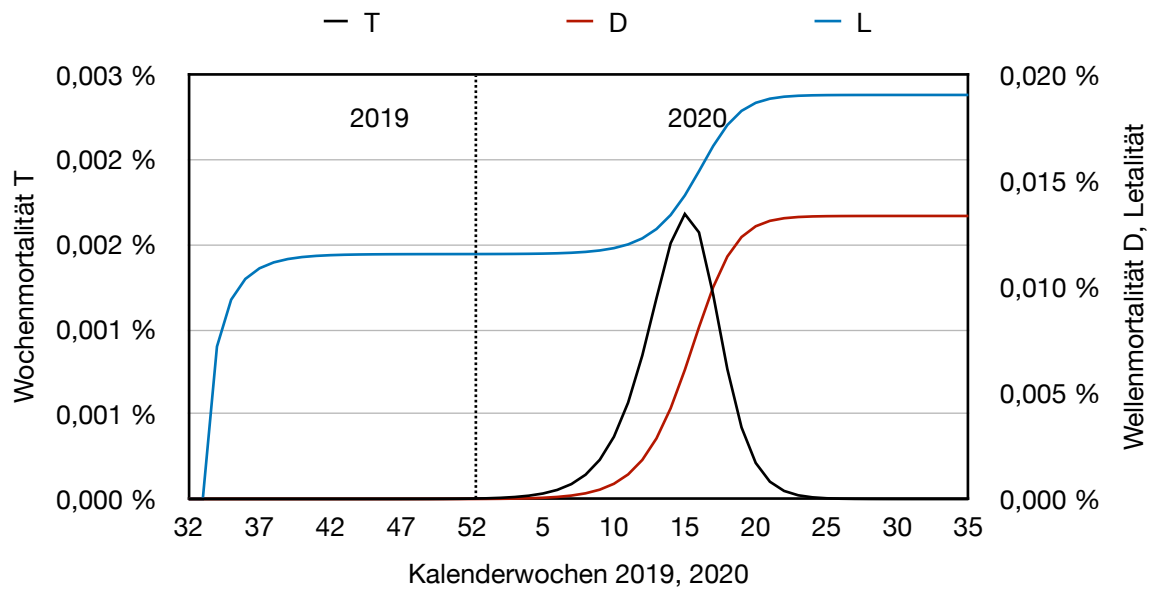
Ruhelagen

Der Kurvenverlauf (Grafiken 6, 7) zeigt, dass alle Variablen gegen Grenzwerte konvergieren. Dass diese existieren, läßt sich auch formal beweisen (z. B. [Schramek P., 2022](#)). Allerdings muss man dann anstelle der Differenzgleichungen die homologen Differentialgleichungen verwenden und analysieren, was hier aber nicht unbedingt erforderlich ist, zumal man die Konvergenz ja sieht. Die Ruhelagen, gegen welche die Variablen konvergieren, liegen in der Nähe von 30% (S), 0% (I), 70% (R), 0% (T), 0,013% (D). Während der ersten Coronawelle haben sich 70% der Population infiziert und sind entweder immun geworden oder verstorben. Die Letalität des ersten Virustyps liegt bei 0,019% und sein Verbreitungsgrad betrug 70%.



Grafik 6: Die erste Coronawelle im SIRT-Modell. Einstellung des Gleichgewichts. Das System konvergiert gegen eine stabile Ruhelage. Ist diese erreicht, dann gibt es keine Neuinfektionen mehr, und die Population besteht nur noch aus Suszeptiblen und Resistenten. S Suszeptible, I Infizierte (Morbidität), R Resistente, V Verbreitungsgrad. Anfangs- und Parameterwerte wie Grafik 5.

Die erste Coronawelle im SIRT-Modell



Grafik 7. Wochenmortalität T , Wellenmortalität D und Letalität L von Covid-19 in der ersten Coronawelle im SIRT-Modell. Ist die Ruhelage erreicht, sind 0,013% der Population verstorben, und die Letalität der Welle liegt bei 0,019%. Anfangs- und Parameterwerte wie Grafik 5 und 6.

7 Das SIRTM-Modell

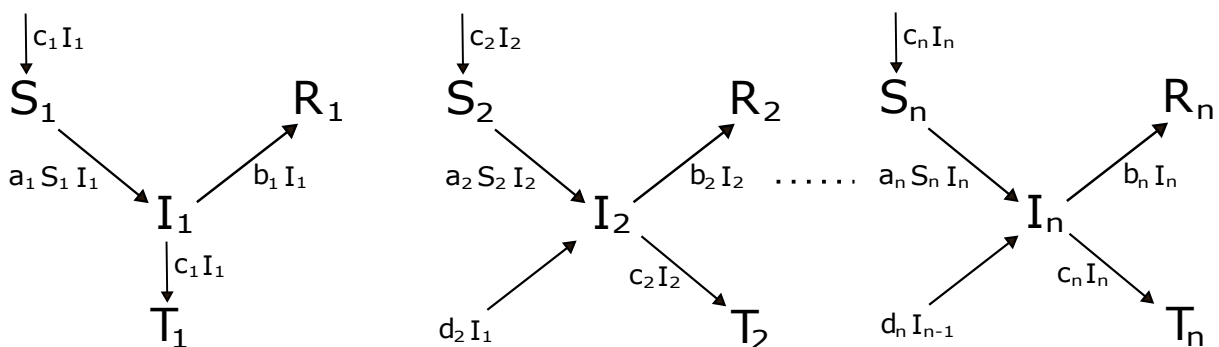
7.1 Modellstruktur

7.2 Grundannahmen und Grundgleichungen

Bisher ist nur die erste Welle der Coronapandemie betrachtet worden. Letztere ist aber eine Folge von Infektionswellen, welche von verschiedenen Subtypen des SARS-CoV-2-Virus verursacht werden, die sich durch Mutationen im Spikeproteingen des Virus unterscheiden. Sie verändern die immunogenen Eigenschaften der Virushülle und ermöglichen es so dem Virus, den gegen bereits überstandene Infektionen aufgebauten Immunschutz zu unterlaufen. Will man nicht nur einzelne Infektionswellen, sondern die ganze Pandemie abbilden, muss man diese Fähigkeit des Virus berücksichtigen. Wir treffen die folgenden vereinfachenden Annahmen:

1. Die Pandemie beginnt wie bereits beschrieben mit der Einwanderung eines Infizierten in die Population oder der Mutation eines endemischen, bisher unauffälligen Coronavirusstamms in einem bisher gesunden Individuum, das damit zu einem Überträger wird.
2. In jedem Zeitschritt der Pandemie bewirken Mutationen im Replikationszyklus des Virus, dass ein kleiner Teil der Infizierten zum Träger einer oder auch mehrerer SARS-CoV-2 Fluchtmutanten wird. Letzterenfalls müssen die Mutationen nicht identisch sein, brauchen also nicht an derselben Position der Nukleotidsequenz des Spikeproteingens stattzufinden. Es genügt, wenn sie die gemeinsame Eigenschaft haben, die aufgrund einer bereits überstandenen Infektion aufgebaute Resistenz ihres Wirts unterlaufen zu können. So sind sie imstande, sich solange ungehindert zu vermehren, bis das Immunsystem reagiert.
3. Jeder neue Virustyp entsteht durch Mutation(en) in der Population seines unmittelbaren Vorläufers.
4. Jeder Virustyp erzeugt, wenn die Krankheit überstanden ist, eine vollständige für ihn spezifische Resistenz, welche mindestens bis zum Ende des Beobachtungszeitraums erhalten bleibt.
5. Jedes Individuum kann von mehr als einem Virusstamm befallen werden.
6. Die in einer Population zirkulierenden Virusstämme verbreiten sich unabhängig voneinander.
7. Die Werte aller Modellparameter bleiben während der gesamten Pandemie konstant.

Das so entstehende SIRTM-Modell der Coronapandemie ist ein System mit dem Mutationsterm $d_n \cdot I_{n,t}$ ($n = 2, \dots, 10$) verketteter Differenzgleichungen, wobei jedes Kettenglied aus den Gleichungen (1) - (5) des SIRT-Modells besteht (Grafik 8):



Grafik 8. Flusschema des SIRTM-Modells.

Aus dem Flussschema ergeben sich die folgenden Gleichungen:

$$S_{1,t+1} = S_{1,t} - a_1 \cdot S_{1,t} \cdot I_{1,t} + c_1 \cdot I_{1,t}$$

$$I_{1,t+1} = I_{1,t} + a_1 \cdot S_{1,t} \cdot I_{1,t} - b_1 \cdot I_{1,t} - c_1 \cdot I_{1,t}$$

$$R_{1,t+1} = 1 - S_{1,t+1} - I_{1,t+1}$$

$$T_{1,t+1} = c_1 \cdot I_{1,t}$$

$$D_{1,t+1} = D_{1,t} + c_1 \cdot I_{1,t}$$

$$S_{2,t+1} = S_{2,t} - a_2 \cdot S_{2,t} \cdot I_{2,t} + c_2 \cdot I_{2,t}$$

$$I_{2,t+1} = I_{2,t} + a_2 \cdot S_{2,t} \cdot I_{2,t} - b_2 \cdot I_{2,t} - c_2 \cdot I_{2,t} + d_2 \cdot I_{1,t}$$

$$R_{2,t+1} = 1 - S_{2,t+1} - I_{2,t+1}$$

$$T_{2,t+1} = c_2 \cdot I_{2,t}$$

$$D_{2,t+1} = D_{2,t} + c_2 \cdot I_{2,t}$$

.....

$$S_{10,t+1} = S_{10,t} - a_{10} \cdot S_{10,t} \cdot I_{10,t} + c_{10} \cdot I_{10,t}$$

$$I_{10,t+1} = I_{10,t} + a_{10} \cdot S_{10,t} \cdot I_{10,t} - b_{10} \cdot I_{10,t} - c_{10} \cdot I_{10,t} + d_{10} \cdot I_{9,t}$$

$$R_{10,t+1} = 1 - S_{10,t+1} - I_{10,t+1}$$

$$T_{10,t+1} = c_{10} \cdot I_{10,t}$$

$$D_{10,t+1} = D_{10,t} + c_{10} \cdot I_{10,t}$$

7.3 Berechnung des Pandemieverlaufs

SARS-CoV-2 Mutanten unterscheiden sich im Wesentlichen nur in der Sequenz der Hüllenproteine, wobei das Gen des Spikeproteins für die Infektiosität der Mutanten die entscheidende Rolle spielt. Die gewöhnlich verwendeten PCR-Tests unterscheiden die Virusmutanten nicht, weil die Nukleotidsequenzen der verwendeten PCR-Primer nicht im Spikeproteingen liegen, sondern in Genen, deren Sequenz in der Evolution viel stärker konserviert wurde als die des Spikeproteingens.

Die Tests sind positiv, wenn eine Probe mit mindestens einer Virusvariante infiziert ist und liefern eine Gesamtmorbidität, die sich aus den Anteilen der einzelnen Virusvarianten zusammensetzt, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme in der Population zirkulieren. Wenn Mehrfachinfektionen vorkommen, lässt sich allerdings die Gesamtmorbidität nicht einfach durch Addition der Morbidität der einzelnen Wellen ermitteln. Wer dies versucht, stellt schnell fest, dass man damit bei sich stark überlappenden Wellen keine besonders gute Abbildung der Daten bekommt. Ein Beispiel: In *Kw* 28/2022, dem Maximum, der 8. Welle, lag die Gesamtmorbidität nach den PCR-Daten bei 69%, die Morbidität von Virusvariante 7 bei 11% und die von Variante 8 bei 63%. Die Addition beider Werte liefert 74%. Der Grund der Differenz ist einfach: Mit beiden Virusvarianten Infizierte werden beim Testen nur einmal gezählt, gehören aber beiden Wellen an und werden deshalb bei der Addition der Einzelwerte zweimal addiert. Die Gesamtmorbidität wird überschätzt, und der Fehler ist desto größer, je höher der Anteil der zweifach Infizierten an den insgesamt Infizierten ist.

Das lässt sich vermeiden, wenn man die Morbiditäten als Infektionswahrscheinlichkeiten interpretiert. Eine Morbidität von 69% bedeutet ja: die Wahrscheinlichkeit, dass eine von einem nach dem Zufallsprinzip aus der Population ausgewählten Individuum stammende PCR-Probe positiv ist, beträgt 69%. Beim Testen jeder Einzelprobe können 4 Elementarereignisse eintreten:

i_7 : Die Probe ist mit Virusvariante 7 infiziert.

\bar{i}_7 : Die Probe ist nicht mit Virusvariante 7 infiziert.

i_8 : Die Probe ist mit Variante 8 infiziert.

\bar{i}_8 : Die Probe ist nicht mit Variante 8 infiziert.

Zudem können 2 zusammengesetzte Ereignisse eintreten:

$i_7 \cup i_8$: i_7 oder i_8 ; die Probe ist infiziert, und zwar mit Variante 7 oder 8 oder mit beiden.

$\bar{i}_7 \cap \bar{i}_8$: Die Probe ist von keinem der beiden Virustypen infiziert.

\bar{i}_7, \bar{i}_8 sind die Gegenereignisse von i_7 und i_8 . $\bar{i}_7 \cap \bar{i}_8$ ist das Gegenereignis von $i_7 \cup i_8$. Da eine Einzelprobe nicht gleichzeitig infiziert und nicht infiziert sein kann, ein Ereignis also nicht zusammen mit seinem Gegenereignis eintreten kann, sind beide unvereinbar (disjunkt), und ihre Eintrittswahrscheinlichkeiten summieren sich stets zu 1. Folglich gilt

$$W(i_7) + W(\bar{i}_7) = 1 \quad (1)$$

$$W(i_8) + W(\bar{i}_8) = 1 \quad (2)$$

$$W(i_7 \cup i_8) + W(\bar{i}_7 \cap \bar{i}_8) = 1 \quad (3)$$

Wir haben vorausgesetzt, dass sich die in einer Population zirkulierenden Virusmutanten, einmal entstanden, unabhängig voneinander ausbreiten können, das heißt, dass i_7 und i_8 und damit auch die Gegenereignisse stochastisch unabhängig sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Probe nicht infiziert ist, ist dann nach der Produktregel der Wahrscheinlichkeitsrechnung das Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten:

$$W(\bar{i}_7 \cap \bar{i}_8) = W(\bar{i}_7) \cdot W(\bar{i}_8) \quad (4)$$

Aus (3) und (4) folgt für die Wahrscheinlichkeit W , dass eine Probe infiziert ist

$$W = W(i_7 \cup i_8) = 1 - W(\bar{i}_7) \cdot W(\bar{i}_8). \quad (5)$$

Hieraus und aus (1) und (2) folgt

$$W = 1 - (1 - W(i_7)) \cdot (1 - W(i_8))$$

und, indem wir W durch die Gesamtmorbidität I und $W(i_7), W(i_8)$ durch die Morbiditäten I_7, I_8 der 7. und 8. Infektionswelle ersetzen

$$I = 1 - (1 - I_7) \cdot (1 - I_8). \quad (6)$$

Mit den oben angegebenen Zahlenwerten für I_7 und I_8 aus K_W 28/2022 von 11% und 63% ergibt sich nun für die Gesamtmorbidität in dieser K_W ein Wert von 67%, womit man den PCR-Daten (69%) schon deutlich näher kommt als mit der Addition von I_7 und I_8 (74%).

Die Produktregel für die Wahrscheinlichkeit zweier stochastisch unabhängiger Zufallsereignisse kann verallgemeinert werden. Für die Wahrscheinlichkeit des gemeinsamen Eintretens von n unabhängigen Ereignissen in einem Zufallsexperiment gilt

$$W(i_1 \cap i_2 \cap i_3 \dots \cap i_n) = W(i_1) \cdot W(i_2) \dots W(i_n), \quad (7)$$

womit sich für die Gesamtmorbidität, welche die 10 in unserem Modell vorkommenden Coronawellen erzeugen, die endgültige Formel ergibt:

$$I = 1 - (1 - I_1) \cdot (1 - I_2) \dots \cdot (1 - I_{10}) \quad (8)$$

Ebenso wie die mehrfach Infizierten bei den PCR-Testungen nur einmal gezählt werden, zählt man auch mehrfach infizierte Coronatote nur einmal. Für die Gesamtwochenmortalität gilt daher in Analogie zu (8)

$$T = 1 - (1 - T_1) \cdot (1 - T_2) \dots \cdot (1 - T_{10}) \quad (9)$$

Für mehrfach resistente gewordene Individuen gilt entsprechend

$$R = 1 - (1 - R_1) \cdot (1 - R_2) \dots \cdot (1 - R_{10}) \quad (10)$$

und für Verstorbene, welche sich seit Beginn der Pandemie mindestens einmal infizierten

$$D = 1 - (1 - D_1) \cdot (1 - D_2) \dots \cdot (1 - D_{10}). \quad (11)$$

Für die Gesamtletalität der Pandemie gilt wie bei der ersten Welle wieder

$$L = D / (R+D) \quad (12)$$

und für den Verbreitungsgrad

$$V = I + R \quad (13)$$

Wenn man die Variablen des SIRTM-Modells als Wahrscheinlichkeiten interpretiert, ist auch der bisher nicht betrachtete Anteil S der nicht infizierten gegen alle Virusvarianten empfindlichen Suszeptiblen berechenbar. In einer Stichprobe sei S_i der Anteil der gegenüber der i -ten Virusvariante suszeptiblen Individuen und s_i das Ereignis, dass ein Getesteter gegenüber dieser Variante suszeptibel ist. Dann gilt für die Wahrscheinlichkeit von s_i

$$W(s_i) = S_i, \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

Wegen der vorausgesetzten stochastischen Unabhängigkeit der s_i gilt dann der Multiplikationssatz (7) für die Wahrscheinlichkeiten und damit

$$S = W(s_1 \cap s_2 \cap s_3 \dots \cap s_n) = W(s_1) \cdot W(s_2) \dots \cdot W(s_n)$$

also

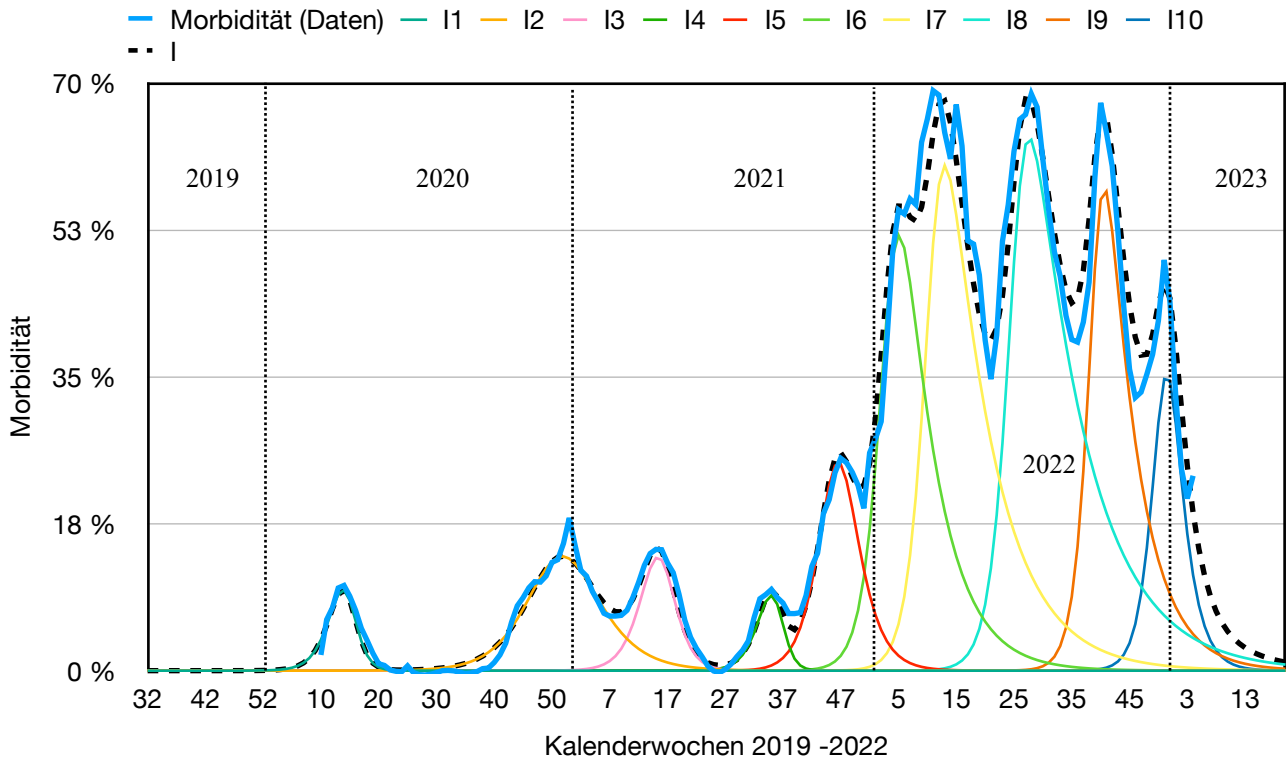
$$S = S_1 \cdot S_2 \dots S_n \quad (14)$$

Der Index t ist in diesen Formeln der Einfachheit halber weggelassen. Mit ihnen können die aus der Überlagerung der Einzelwellen resultierenden Werte von Gesamtmorbidität, Gesamtwochenmortalität und Gesamtletalität der Pandemie berechnet werden. Diese Begriffe sind gemeint, wenn künftig bei Bezug auf die gesamte Pandemie nur noch von Morbidität, Mortalität und Letalität gesprochen wird. Es kommt nun darauf an, bei der iterativen Lösung der Gleichungen des SIRTM-Modells die Modellparameter so zu wählen, dass man die bestmögliche Übereinstimmung der berechneten Werte für I und T mit den Daten bekommt. Die gefundenen Parameterwerte und Kurvenverläufe sind in Tab. 1 und den Grafiken 9 und 10 zusammengefasst.

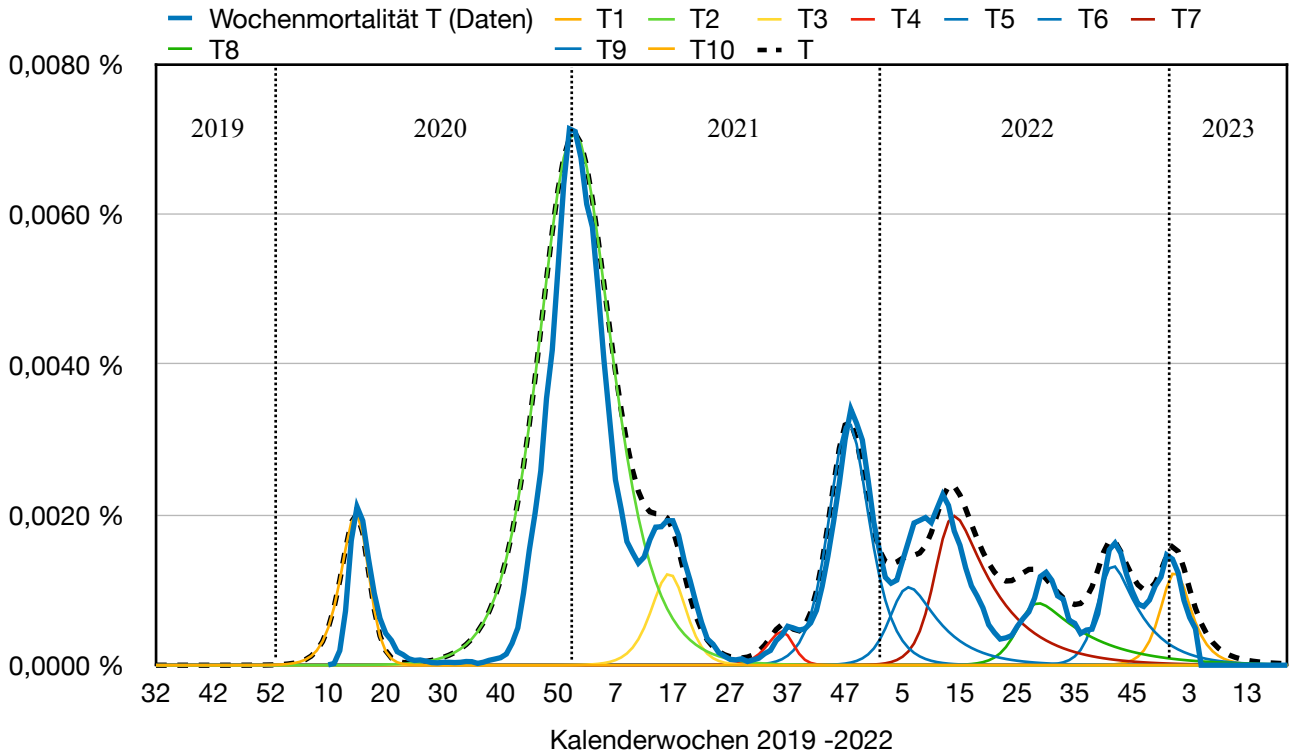
| Welle | Modellparameter | | | |
|-------|-----------------|------|----------|-------------|
| | a | b | c | d |
| 1 | 1,755 | 1,1 | 0,00021 | - |
| 2 | 0,61 | 0,33 | 0,00052 | 0,00006 |
| 3 | 1,24 | 0,69 | 0,00009 | 0,000000023 |
| 4 | 1,92 | 1,23 | 0,00005 | 0,00000001 |
| 5 | 0,91 | 0,38 | 0,00013 | 0,004 |
| 6 | 0,78 | 0,16 | 0,0023 | 0,00045 |
| 7 | 0,75 | 0,12 | 0,000033 | 0,0011 |
| 8 | 0,72 | 0,1 | 0,000013 | 0,00006 |
| 9 | 0,95 | 0,17 | 0,000023 | 0,00000033 |
| 10 | 1,12 | 0,37 | 0,000035 | 0,00005 |

Tab. 1. Modellparameter des SIRTM-Modells zur Abbildung der Covid-19-Pandemie 2020 - 2022. d ist der Bruchteil der Population des jeweiligen Virustyps, welcher pro Kalenderwoche Immunfluchtmutanten bildet. Für die 10 Virustypen errechnet sich hieraus eine mittlere Mutationsrate von $5,87 \cdot 10^{-4} / Kw$.

Das SIRTM-Modell



Grafik 9: Die ersten Coronajahre (Kw 32/2019 - Kw 52/2022) im SIRTM-Modell. Mit SIRTM errechnete Gesamtmorbidity I 10 aufeinander folgender Virusmutanten. Parameterwerte s. Tabelle 1. Anfangswerte: $S_{1,0} = 1 - 1,2 \cdot 10^{-8}$, $I_{1,0} = 1,2 \cdot 10^{-8}$, $R_{1,0} = 0$, $T_{1,0} = 0$, $D_{1,0} = 0$.



Grafik 10: Die ersten Coronajahre (Kw 32/2019 - Kw 52/2022) im SIRTM-Modell. Mit SIRTM errechnete Wochenmortalitätssumme T 10 aufeinander folgender Virusmutanten. Parameter- und Anfangswerte s. Grafik 9.

8 Modell und Wirklichkeit

8.1 Die Qualität der Abbildung

Visueller Vergleich der Kurvenverläufe

Vergleicht man die nach (8) berechnete Summenkurve der Morbidität mit den PCR-Daten (Grafik 9), so sieht man, dass das SIRTM-Modell den Infektionsverlauf gut wiedergibt. Die Abweichungen zwischen dem empirisch ermittelten Infektionsverlauf Mb und der Modellfunktion I erscheinen zufällig und lassen keine Anzeichen einer systematischen Differenz erkennen. Bei der Mortalität (Grafik 10) liegt die Summenkurve leicht über der beobachteten Coronasterblichkeit. Aber auch hier stimmen Lage und Höhe der Maxima von berechnetem und beobachtetem Mortalitätsverlauf gut überein. Die Abweichungen betragen im Mittel nicht mehr als 13%.

Lineare Regressionsanalyse

Eine präzisere Bewertung der Abbildungsqualität erhält man mithilfe der linearen Regression. Dabei prüft man, ob zwischen zwei Variablen X und Y ein linearer Zusammenhang der allgemeinen Form

$$Y = b + a \cdot X + \varepsilon \quad (15)$$

mit

$$Y = \hat{Y} + \varepsilon \quad (16)$$

besteht. X ist eine unabhängige nicht stochastische diskrete Variable, welche die Werte x_1, \dots, x_n annehmen kann. X kann von anderen Größen, z. B. von der Zeit, abhängig sein, aber nicht von Y . Y ist eine diskrete beobachtbare von X abhängige Zufallsvariable mit den Werten (Realisierungen) y_1, y_2, \dots, y_n . ε , $\varepsilon = \varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n$, ist ein bei der Messung von Y auftretender Beobachtungsfehler. Die ε_i sind voneinander stochastisch unabhängige nicht berechenbare Zufallsgrößen und heißen Residuen. \hat{Y} , $\hat{Y} = (\hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_n)$ ist der mit der Regression berechnete um den Beobachtungsfehler korrigierte „wahre“ Wert von Y . Gleichsetzen der rechten Seiten von (15) und (16) liefert die Gleichung der Regressionsgeraden mit den Parametern a und b :

$$\hat{Y} = b + a \cdot X \quad (17)$$

Bei der mit der Methode der kleinsten Quadrate durchgeführten einfachen linearen Regression ([Ziegenhagen U., 2023](#)) werden die Parameter a , b so gewählt, dass die Summe QS der Abweichungsquadrate der beobachteten, fehlerbehafteten Werte y_i von ihren wahren Werten \hat{y}_i ein Minimum wird:

$$QS = \min \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \min \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (18)$$

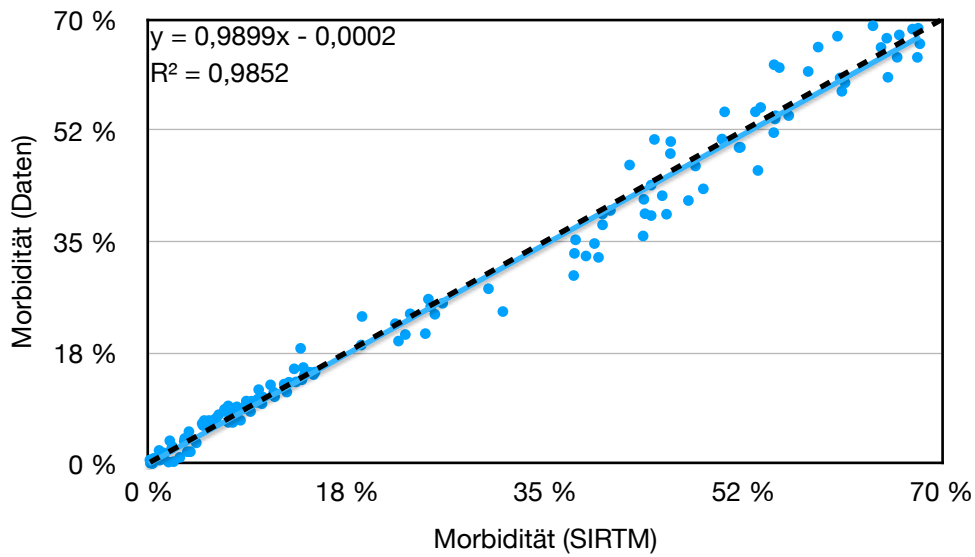
Als Ergebnis der hier nicht durchgeführten Rechnung erhält man für die Regressionskoeffizienten a , b die Werte

$$a = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \bar{x} n \bar{y}}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \bar{x} \sum_{i=1}^n x_i} \quad (19)$$

$$b = \bar{y} - a \bar{x}. \quad (20)$$

In unserem Fall hat, da das Modell die wahre Morbidität abbilden soll, möglichst genau $Mb \approx I$ zu gelten. Die Regressionsgerade sollte deshalb die Steigung 1 haben und durch den Koordinatenursprung gehen, also $a = 1$, $b = 0$. Das Ergebnis lässt sich gut veranschaulichen, wenn man mithilfe der Tabellenkalkulation die beobachtete und die mit dem Modell berechnete Morbidität in ein Streudiagramm einträgt und die Regressionsgerade einzeichnet (Grafik 11). Im Falle der Morbidität liefert die Tabellenkalkulation für die Steigung a der Regressionsgeraden den Wert 0,9899 und für das Absolutglied b den Wert 0,0002. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet damit

$$\hat{M}b = 0,9899 \cdot I - 0,0002. \quad (21)$$

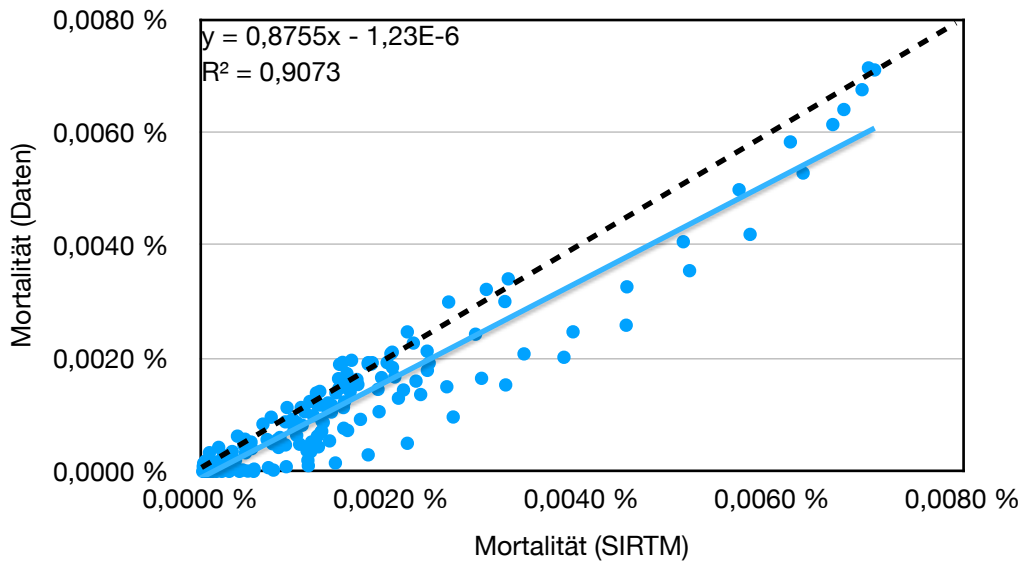


Grafik 11. Regressionsanalyse des SIRTM-Modells. Die Verbreitungskinetik der Coronamorbidity wird durch das Modell vollständig erklärt. Das Bestimmtheitsmaß hat einen Wert von 0,985. Eine systematische Abweichung der Regressionsgeraden (blau) von der theoretisch zu erwartenden Ursprungsgeraden (schwarz) ist nicht erkennbar.

Das Modell liefert eine nahezu perfekte Wiedergabe der Corona-PCR-Daten.

Bei der Mortalität (Grafik 12) erhält man für a den Wert 0,8755 und für b $1,23 \cdot 10^{-6}$. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet damit

$$\hat{M}_W = 0,875 \cdot T - 1,23 \cdot 10^{-6} \quad (22)$$



Grafik 12. Regressionsanalyse des SIRTM-Modells. Der Verlauf der Wochenmortalität wird durch das Modell zum größten Teil erklärt. Das Bestimmtheitsmaß hat einen Wert von 0,907. Es verbleibt eine geringe (13%) nicht erklärte systematische Abweichung von der theoretischen Ursprungsgeraden.

Das Absolutglied b ist völlig zu vernachlässigen, und die Regressionsgerade geht praktisch durch den Ursprung. Die Steigung ist 0,875 und liegt damit deutlich unter dem Wert von 1, der bei einer exakten Wiedergabe der Daten durch das Modell zu erwarten wäre. Allerdings beträgt der Unterschied zwischen den wahren auf der empirischen Regressionsgeraden liegenden Werten und den vom Modell berechneten Werten im Mittel nicht mehr als 13%. Der Mortalitätsverlauf wird so zu ca. 90% durch das Modell erklärt. Der Rest ist eine nicht zufällige systematische Abweichung des Modells von den Daten, die in den unterschiedlichen Steigungen der Regressionsgeraden und der Ursprungsgeraden zum Ausdruck kommt. Besonders deutlich wird das im dritten Coronajahr, wo mehrere nicht deutlich voneinander abgesetzte Infektionswellen aufeinander folgen. In dieser Phase liegt die theoretische Summenkurve der Wochenmortalität deutlich über den Daten. Das könnte daran liegen, dass eine der Grundannahmen des Modells verletzt ist, z. B. die, dass aufeinander folgende Virusmutanten sich im Wachstum gegenseitig nicht beeinflussen. Verfeinerungen des SIRTm-Modells in dieser Richtung sind zwar vorstellbar, würden die Infektionskinetik insgesamt aber vermutlich nur wenig ändern.

Das Bestimmtheitsmaß von Morbidität und Mortalität

Das Bestimmtheitsmaß R^2 ist eine dimensionslose Maßzahl zwischen 0 und 1, die oft verwendet wird, um die Anpassungsgüte eines Modells zahlenmäßig zu erfassen. Es ist wie folgt definiert:

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (23)$$

Dabei sind die y_i die beobachteten, \hat{y}_i die wahren Werte der abhängigen Variablen Y . \bar{y} ist das arithmetische Mittel der y -Werte. Offenbar ist $R^2 = 1$, wenn $y_i = \hat{y}_i$ für alle i gilt, also alle Beobachtungspunkte auf der Regressionsgeraden liegen. Dann ist der Zusammenhang von X und Y nicht zufällig, sondern deterministisch, und Modell und Daten stimmen vollständig überein. In der Realität ist diese Bedingung nie erfüllt, da die Beobachtungen um die Regressionsgerade streuen. Es leuchtet aber ein, dass R^2 desto näher bei 1 liegen muss, je kleiner die Residuen sind, dass also der Grenzwert

$$\lim_{y_i - \hat{y}_i \rightarrow 0} R^2 = 1 \quad \left| \quad \forall i \right.$$

existiert. Je kleiner die Residuenquadratsumme ist, desto besser ist das Modell.

Ist $R^2 = 0$, dann hat der Steigungsparameter a der Regressionsgeraden den Wert Null, und ihre Gleichung besteht nach (17) und (20) nur aus dem Absolutglied:

$$\hat{Y} = b + 0 \cdot X = b = \bar{y} \quad (24)$$

Selbstverständlich ist diese Behauptung nicht. Man muss voraussetzen, dass sich die positiven und negativen Residuen der Beobachtungspunkte mit wachsender Stichprobengröße aufheben und zu Null addieren:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n \varepsilon_i = 0 \quad (25)$$

Dann und nur dann sind die arithmetischen Mittelwerte der Beobachtungspunkte y_i und die der wahren Punkte \hat{y}_i gleich und es gilt

$$\begin{aligned} \bar{y} &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i + \varepsilon_i) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i) + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\varepsilon_i) = \bar{\hat{y}} \\ \bar{y} &= \bar{\hat{y}} \end{aligned} \quad (26)$$

Das Bestimmtheitsmaß hat genau dann den Wert Null, wenn der Zähler seiner Definitionsgleichung (23) Null ist:

$$\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2 = 0 \quad \Leftrightarrow \quad R^2 = 0$$

Aus (26) folgt dann

$$\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2 = 0$$

und aus der Regressionsgleichung (15)

$$\sum_{i=1}^n \left[(b + a x_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (b + a x_i)) \right]^2 = 0$$

$$\sum_{i=1}^n \left[(b + a x_i - \frac{nb}{n} - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n a x_i) \right]^2 = 0$$

$$\sum_{i=1}^n (a x_i - a \bar{x})^2 = 0$$

$$a^2 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = 0$$

Da sich negative Vorzeichen bei der Quadrierung aufheben, ist die Quadratsumme immer > 0 . Folglich ist, falls R^2 Null ist, auch $a = 0$; was zu beweisen war. Die Regressionsgerade verläuft dann waagrecht, und zwischen den Variablen X und Y gibt es keinen linearen Zusammenhang.

Für das Bestimmtheitsmaß der Morbidität liefert die Tabellenkalkulation den Wert 0,985 und für die Mortalität den Wert 0,907. Sie liegen nahe bei 1 und bestätigen somit die aus der rein qualitativen vergleichenden Betrachtung der beobachteten und berechneten Kurvenverläufe und aus der Regressionsanalyse geschlossene hohe Abbildungsqualität des SIRTM-Modells.

8.2 Die Qualität der Daten

Morbidität und Prävalenz

Unsere Betrachtung der Coronapandemie setzte voraus, dass die wöchentlich dem RKI gemeldeten PCR- bestätigten Coronafälle Zufallsstichproben sind. Als solche müssen sie folgende Eigenschaften haben:

1. Die Wahrscheinlichkeit, getestet und dem RKI als positiver oder negativer Testfall gemeldet zu werden ist für alle gleich. Insbesondere werden Infizierte nicht häufiger oder seltener getestet als Gesunde. In einer Coronastichprobe ist diese Forderung nur bedingt erfüllt. Jede verkörpert eine andere Untermenge der Grundgesamtheit und diese Untermengen können Individuen enthalten, die sich hinsichtlich des Infektionsrisikos oder der Wahrscheinlichkeit, dass sie getestet werden, deutlich unterscheiden. Z. B. werden Infizierte in Stichproben vermutlich überproportional vertreten sein, wenn letztere überwiegend aus den sogenannten vulnerablen Gruppen, wie etwa den Bewohnern von Pflegeeinrichtungen stammen oder von Berufstätigen, die täglich Massenverkehrsmittel benutzen und deshalb ein höheres Infektionsrisiko haben. Bei sehr großen Stichproben, wie sie hier vorliegen, kann aber davon ausgegangen werden, dass regional oder soziologisch- strukturell bedingte Unterschiede ausgeglichen werden und die Stichproben die bundesweite Coronamorbidität richtig wiedergeben.

2. Jeder kann mehr als einmal getestet werden. Diese Annahme ist allein schon wegen des Gesamtumfangs der Testungen zwingend. Es sind vom RKI in den drei Jahren des Beobachtungszeitraums insgesamt

151 344 708 Testungen registriert und ausgewertet worden, was bei einer angenommenen Populationsgröße von 83 020 000 bedeutet, dass jeder Einwohner Deutschlands im Mittel 1,8 mal getestet wurde.

3. Die Stichproben sind ausreichend groß. Auch das trifft zu. In den Kalenderwochen 10 - 19 des Jahres 2020, als die Pandemie begann, sind vom RKI pro Woche im Mittel 317 000 Testungen ausgewertet worden. Im Zeitraum von *Kw* 1 - 10/2022, als das Testen seinem Höhepunkt zustrebte, waren es im Wochenmittel 2 619 000, und im gesamten Beobachtungszeitraum 2020 -2022 im Mittel 1 013 922. Diese Werte sind um Größenordnungen höher als der Wert von 1 000, welcher bei bevölkerungsrepräsentativen Studien üblicherweise als Untergrenze angesehen wird (Planing P., 2023)

4. Das Zeitintervall, in dem eine Stichprobe gezogen wird, ist verglichen mit dem gesamten Beobachtungszeitraum klein. Die Zeiteinheit, für welche die Positivenraten der Stichproben ermittelt wurden, ist eine Kalenderwoche, das sind 0,64% des dreijährigen Beobachtungszeitraums. Die Positivenraten ändern sich von Woche zu Woche auch bei den steilsten Infektionswellen um kaum mehr als 10%. Verkleinerte man das Erfassungsintervall z. B. dadurch, dass man die Einzelproben nach dem Zeitpunkt der Probenentnahme nicht wochen-, sondern tageweise zusammenfasst, so würde das den Morbiditätsverlauf zwar glätten und die Auflösung verbessern können; am Gesamtbild der Pandemie änderte dies aber nichts. Als Konsequenz dieser Überlegungen ergibt sich, dass die genannten Voraussetzungen gültig sind und die aus den Positivenraten berechneten korrigierten Prävalenzen den Morbiditätsverlauf in der Bevölkerung repräsentieren.

Neben einer unvollkommenen Repräsentativität von Zufallsstichproben gibt es noch andere Effekte, welche den Aussagewert RT-PCR-gestützter Coronadiagnosen mindern können. Ein richtig positiver PCR-Test beweist nur die Existenz der SARS-CoV-RNA (genauer: der zwischen den beiden PCR-Primern liegenden RNA-Teilsequenz des Virusgenoms) im Körper des Probanden. Da sie aus früheren Infektionen stammen kann, ist der Test allein kein zuverlässiger Nachweis der Krankheit. Das gilt ganz besonders für asymptomatische Probanden. Eine Reihe von Metastudien zur Verbreitung asymptomatisch verlaufender Coronainfektionen hat gezeigt, dass bis zu 50% der in den Testlaboren ausgewerteten positiven Coronatests von symptomlosen Testpersonen stammen, von denen ein nicht genau bekannter, vermutlich aber hoher Anteil auch keine Symptome entwickelt, also asymptomatisch bleibt (Oran D. P. & Topol E. J., 2020; Ma et al., 2021). An der Richtigkeit der Daten ändert dies zwar nichts. Da dauerhaft asymptomatisch Infizierte aber durch die Infektion weder selbst beeinträchtigt sind, noch notwendigerweise das Gesundheitssystem belasten, verringert ein hoher Anteil symptomlos verlaufender Infektionen die Gefährlichkeit der Pandemie.

Die für einen biochemischen Test sehr hohe Empfindlichkeit der RT-PCR hat zusammen mit anderen Faktoren wie der fehlenden globalen Standardisierung und der dadurch begünstigten Anwendung suboptimaler Testbedingungen (zu hohe Zykluszahlen, schlechte Primersequenzen u. a.) in der Anfangsphase der Pandemie die Befürchtung genährt, dass der PCR-Nachweis die Verbreitung der Krankheit überschätzt und überwiegend falsche, vor allem falsch positive Resultate liefert. Rückblickend konnten diese Befürchtungen nicht bestätigt werden. Die bei der Berechnung der Prävalenzen und ihrer Vorhersagewerte (Kap. 4.3) in die Formeln (24, 26) eingesetzten Werte für Empfindlichkeit (80%) und Trennschärfe (99%) des RT-PCR-Tests stellen zwar nur Mittelwerte dar, die in einzelnen Testlaboren unterschritten, auch überschritten, werden können. Sie entstammen aber ausgedehnten, zu den biochemischen Kennzahlen des Tests vorliegenden Metastudien und können insofern als gesichert gelten. Der von den PCR-Daten nahegelegte bundesweite Verlauf von Covid-19 folgt dem für saisonale periodisch wiederkehrende Atemwegserkrankungen typischen Wellenmuster. Es gibt keinen Grund, dieses Muster nicht der Pandemie, sondern der Diagnosetechnik zuzuschreiben.

Mortalität

Die Coronatoten jeder Kalenderwoche beziehen sich stets auf die Gesamtpopulation und sind keine Stichproben. Wenn nicht alle tatsächlich an dem Virus Gestorbenen getestet und als Coronatote den Gesundheitsämtern gemeldet werden, kommt es deshalb zu einer Untererfassung und einer Unterschätzung der Mortalität. In der Frühphase der Pandemie, als die Testzentren aufgebaut und weniger Tests durchgeführt wurden, mag das der Fall gewesen sein. Im späteren Stadium der Pandemie, als genügend Testkapazität vorhanden war, trifft dies vermutlich nicht mehr zu. Tödlich endenden Infektionen geht immer eine symptomatische Phase voraus, die ärztliche Behandlung notwendig macht, oft gefolgt von einer Hospitalisierung. Da bei symptomatischen Atemwegserkrankungen immer Coronaverdacht besteht, ist in diesen Fällen vermutlich auch fast immer getestet worden. Untererfassung in einem Ausmaß, das die Todesursachenstatistik insgesamt infrage stellt, ist deshalb kaum anzunehmen.

Wesentlich wahrscheinlicher ist es, dass die Statistik die Mortalität von Covid-19 überschätzt. Es bestanden von Beginn der Pandemie an begründete Zweifel daran, ob bei allen PCR-positiven Verstorbenen, die mangels besserer Kriterien definitionsgemäß als Coronatote gezählt wurden, Covid-19 wirklich die primäre Todesursache war. In einer aus 355 coronapositiven Patienten bestehenden Gruppe in Italien Verstorbener im mittleren Alter von 79,5 Jahren hatten 30% ischämische Herzerkrankungen, 35,5% Diabetes, 20% aktiven Krebs, 24,5% Vorhofflimmern, 6,8% waren dement, und 9,6% hatten einen Schlaganfall hinter sich. Nur 0,8% waren gesund, 25,1% hatten eine, 25,6% zwei und 48,5% drei oder mehr Begleiterkrankungen (Onder et al., 2020). Der Altersmedian der Coronatoten liegt unverändert bei 83 Jahren (Corona Fakten & Fragen, 2023). Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass manche Beobachter schon früh der Ansicht waren, dass bei einem Großteil der Coronatoten nicht das Virus, sondern das durch Alter und Begleiterkrankungen bedingte Schwinden der Abwehrkräfte die eigentliche Todesursache war.

9 Das Bild von Covid-19 im SIRTM-Modell

9.1 Kennzahlen der Pandemie

Morbidität, Mortalität, Letalität und Verbreitungsgrad sind wichtige Maßzahlen, mit denen sich epidemische Infektionskrankheiten hinsichtlich ihrer Verbreitung und Gefährlichkeit charakterisieren und untereinander und mit anderen verbreiteten Erkrankungen vergleichen lassen. Mit dem um Mutationen erweiterten SIRT-Modell lassen sich diese Zahlen sowohl für jede einzelne Infektionswelle als auch für die Pandemie insgesamt ermitteln. Sie sind in Tab. 2 und Grafik 13 zusammengefasst. Wie schon beim SIRT-Modell streben auch die Variablen des SIRTM-Modells mit dem Fortgang der Pandemie Grenzwerten zu, welche sich beim Erreichen der Ruhelage nicht mehr ändern.

| Welle | Resistente | Wellenmortalität | Verbreitungsgrad | Letalität |
|-------------|------------|------------------|------------------|-----------|
| 1 | 68,864 % | 0,01315 % | 68,877 % | 0,0191 % |
| 2 | 76,759 % | 0,12115 % | 76,880 % | 0,1576 % |
| 3 | 76,950 % | 0,01004 % | 76,960 % | 0,0130 % |
| 4 | 67,260 % | 0,00273 % | 67,262 % | 0,0041 % |
| 5 | 90,519 % | 0,03105 % | 90,550 % | 0,0343 % |
| 6 | 99,645 % | 0,01247 % | 99,658 % | 0,0125 % |
| 7 | 99,894 % | 0,02759 % | 99,922 % | 0,0276 % |
| 8 | 99,254 % | 0,01291 % | 99,267 % | 0,0130 % |
| 9 | 99,673 % | 0,01349 % | 99,686 % | 0,0135 % |
| 10 | 96,668 % | 0,00915 % | 96,677 % | 0,0095 % |
| Alle Wellen | 100,000 % | 0,25381 % | 100,00 % | 0,2531 % |

Tab. 2. Kennzahlen der Coronawellen 2020 - 2022. Die Zahlen sind mit SIRTM berechnete kumulierte Prozentangaben und beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Letzte Zeile: Die Wahrscheinlichkeit, dass jeder Einwohner Deutschlands im Lauf der Jahre 2020 - 2022 mindestens einmal infiziert wurde, liegt bei 100%, und 0,25% der Bevölkerung sind an/mit Covid-19 verstorben; vgl. auch Grafik 13.

Morbidität

Die Maxima der 10 Infektionswellen, die das Modell abbildet, liegen zwischen 8,9% (Welle 4) und 61% (Welle 8). Schon eine einzige Welle kann also mehr als die Hälfte der Bevölkerung infizieren. Noch deutlicher wird das, wenn man beim Wellenvergleich nicht nur die Maxima betrachtet, sondern die Zahl der insgesamt pro Welle Infizierten. Wenn eine Infektionswelle abgeklungen und der Ruhezustand erreicht ist, gibt es in der Population keine von der betreffenden Virusvariante Infizierten mehr. Die Zahl der im Wellenverlauf insgesamt Infizierten ist dann die Summe der resistent Gewordenen und der an der Infektion Verstorbenen. Sie liegt zwischen 67% (Welle 4) und über 99% (Welle 6 - 9).

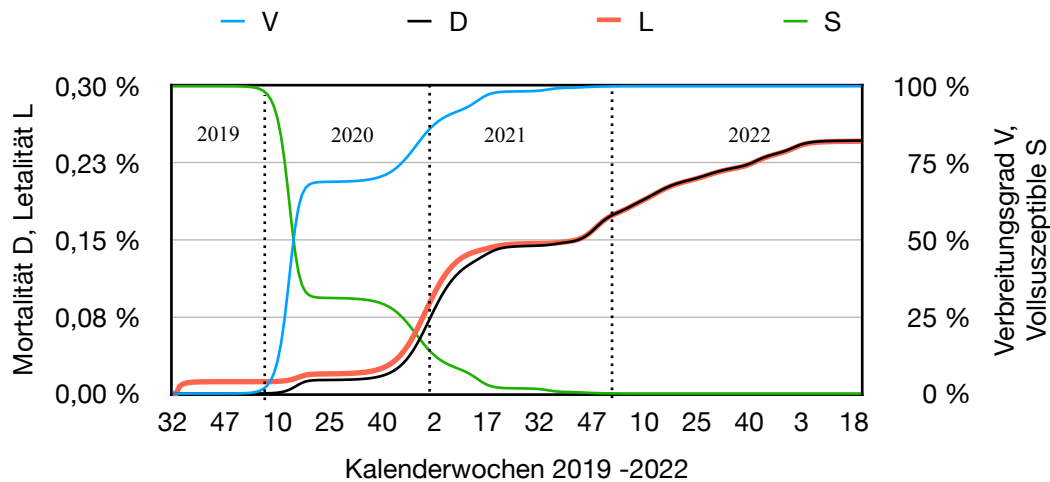
Mortalität

Die Mortalität der Infektionswellen liegt mit Ausnahme der 2. Welle zwischen 0,0027% (Welle 4) und 0,031% (Welle 5). Bei der 2. Welle ist sie wesentlich höher (0,12%), was sich am einfachsten damit erklären ließe, dass die 2. Welle von einem besonders aggressiven Virustyp verursacht wurde. Da sich die übrigen Varianten hinsichtlich ihrer Mortalität vergleichsweise wenig unterscheiden, kann diese Deutung allerdings nicht voll befriedigen. Die Mortalität einer Infektionskrankheit hängt nicht nur von den Eigenschaften ihres Erregers ab, sondern auch von Außenfaktoren wie den Ausbreitungsbedingungen, der Populationsstruktur und der Qualität der Therapieverfahren. Werden, was vor allem in der Frühphase der Pandemie der Fall war

(Onder G. et al., 2020), alle mit PCR-positivem Befund Verstorbene als Coronatote gezählt, kommt ein erheblicher Beobachtungsfehler hinzu.

Letalität

Die Letalitätswerte der 10 Wellen des Modells liegen mit Ausnahme der 2. zwischen 0,0041% (Welle 4) und 0,034% (Welle 5), wobei die 2. Welle auch hier mit einer Letalität von 0,16% aus dem Rahmen fällt (Tab. 2). Da sich die Mortalität definitionsgemäß auf die Grundgesamtheit, die Letalität auf die Gruppe der Infizierten bezieht, unterscheiden sich die beiden Größen desto weniger, je größer letztere ist. Hat ein Virus die gesamte Population infiziert, sind Mortalität und Letalität gleich.



Grafik 13. Mit SIRTM berechnete epidemiologische Kennzahlen der ersten Coronajahre in Deutschland. D Mortalität, L Letalität, V Verbreitungsgrad, S Suszeptible. Ende 2022 hatte das Virus die gesamte Bevölkerung erfasst. Statistisch wurde jeder mindestens einmal infiziert. Es gibt keine Vollsuszeptiblen und auch keine aktuell Infizierten mehr. 0,25% der Bevölkerung sind mit/an Corona gestorben.

Verbreitungsgrad

Der Verbreitungsgrad von Covid-19 zur Zeit t ist nach Formel (13), S. 23 die Summe der zu diesem Zeitpunkt aktuell Infizierten I_t und resistent Gewordenen R_t :

$$V_t = I_t + R_t$$

wobei I und R mit SIRTM nach den Formeln (8) und (10), S. 22, berechnet werden. In Kw 5/2021 waren 90% der Population mit mindestens einer Virusvariante infiziert, gegen Ende der Pandemie die ganze Bevölkerung (Grafik 13). Covid-19 hat sich damit noch weitaus stärker in der Bevölkerung ausgebreitet als die Wellenmaxima es vermuten lassen und schon in einem frühen Stadium den Großteil der Bevölkerung erfasst. Aus den Inzidenzen läßt sich diese Erkenntnis wegen der unbekanntenen Dunkelziffer nicht ableiten.

9.2 Wann hat die Pandemie begonnen?

Der Ursprung von Covid-19 ist bis heute ungeklärt. Die Chronologie der Krankheit beginnt im Dezember 2019, wo in der zentralchinesischen Großstadt Wuhan gehäuft schwere Lungenentzündungen unbekannter Ursache festgestellt wurden (WHO, 2020). In der Fachwelt konkurrieren gegenwärtig im Wesentlichen 2 Hypothesen (Berche, 2023). Nach der ersten ist SARS-CoV-2 natürlichen Ursprungs. Es ist direkt von Fledermäusen auf den Menschen übertragen worden. Es folgte eine stille Latenzphase mit niedrigem Infektionsniveau, in der sich die Infektion unbemerkt von den chinesischen Gesundheitsbehörden ausbreiten konnte. Dabei kann es einen Zwischenwirt, z. B. den Marderhund (*Nyctereutes procyonoides*), gegeben haben, der damals auf chinesischen Tiermärkten gehandelt wurde. In der Latenzphase konnte sich das Virus durch Mutationen an den Menschen als Endwirt adaptieren. Wissenschaftler, die diese Sicht vertreten, halten es für möglich, dass ein direkter Vorläufer von SARS-CoV-2 jahrelang in der Bevölkerung zirkulierte, bis er durch

Mutationen im Spikeproteingen die Fähigkeit erwarb, effektiv den ACE-Rezeptor der Wirtszellen zu binden und so die Pandemie auszulösen.

Das zweite Szenario ist das eines Laborunfalls nach einem Gain-of-Function- (GoF)-Experiment mit SARS-CoV-2. Solche Experimente werden nicht nur in den virologischen Forschungszentren *Wuhans*, sondern auch in anderen Laboratorien rund um die Welt seit Jahren durchgeführt. Die Virulenz von Krankheitserregern kann damit sowohl verringert als auch gesteigert werden. Bei GoF-Experimenten erzeugt man Mutationen, entfernt Gene aus dem Virusgenom oder führt fremde Gene in dieses ein. Man erhofft sich davon ein tieferes Verständnis der Virulenz, was Voraussetzung für die Entwicklung antiviraler Medikamente und Impfstoffe ist. GoF-Experimente mit pathogenen Viren sind insofern problematisch als sich damit nachweislich auch Viren mit nur geringer Pathogenizität in hypervirulente Formen verwandeln lassen. Es hat in der Vergangenheit auch mehrfach Krankheitsfälle gegeben, welche durch genetisch veränderte, aus Hochsicherheitslaboren stammende Viren verursacht wurden ([Jackson et al., 2001](#)). Für diese Sicht spricht, dass es bis heute, mehr als 3 Jahre nach Beginn der Pandemie keinen Hinweis auf einen Zwischenwirt gibt. Unklar ist auch, warum die Krankheit gerade in *Wuhan* begann. Die 12-Millionenstadt ist von den Habitaten der Fledermäuse weit entfernt. Es sind auch keine von Tiermärkten ausgehende Sekundärausbrüche der Krankheit in der Frühphase der Krankheit beobachtet worden, was bei anderen viralen Atemwegserkrankungen der Fall gewesen ist. Schließlich deuten Sequenzvergleiche und andere molekulare Daten darauf hin, dass es sich bei SARS-CoV-2 um ein relativ junges Virus handelt, das möglicherweise erst im Herbst 2019 entstanden ist.

Gemeinsam ist diesen Hypothesen, dass die Krankheit in China erstmals auftrat, von einem einzigen oder wenigen Infizierten ausging und sich dann über die ganze Welt ausbreitete. Der erste Infektionsfall in Deutschland wurde am 27. Januar bei einem Mitarbeiter des Automobilzulieferers *Webasto* in der bayrischen Gemeinde *Gauting* festgestellt ([Redaktionsnetzwerk Deutschland, 2020](#)). Er soll sich bei einer aus *Shanghai* angereisten Kollegin angesteckt haben, die dann schnell zur „Patientin 0“ erklärt wurde, der Infizierten also, die dadurch wider Willen und ohne es zu wissen zur Urmutter aller in Deutschland an Covid-19 Erkrankten wurde ([Gortana et al., 2020](#)).

Gehen wir noch einmal zur ersten Infektionswelle und ihrer Abbildung durch das SIRT-Modell zurück. Es geht vereinfachend von einer homogenen Population aus und macht hinsichtlich der geografischen Verteilung der Infizierten keine Voraussetzungen. Der hypothetische Patient 0, mit dem alles anfing, kann deshalb auch in *Wuhan* gelebt haben oder leben. Plausibel ist auch, dass sich in einer vollständig vernetzten Welt Infektionskrankheiten, auch wenn sie von einem Punkt und einem einzigen Individuum ausgehen, in relativ kurzer Zeit über den Globus verbreiten können. Um jedoch eine Infektionswelle aufzubauen, die von einem einzigen Infizierten ausgeht, auf ihrem Höhepunkt eine Morbidität von 10% erreicht und insgesamt 70% der Grundgesamtheit infiziert, braucht es in einer Bevölkerung von der Größe der deutschen eine mehrmonatige Vorlaufzeit. Ihre Länge, der Zeitpunkt der Erstinfektion und damit auch derjenige der gesamten Pandemie kann mit dem Modell berechnet werden, indem man die iterative Berechnung der optimalen Parameterwerte des SIRT- oder SIRT-Modells mit den Anfangswerten des ersten Beobachtungspunkts ($S_0 = 98,13\%$, $I_0 = 1,87\%$, $R_0 = 0$, $T_0 = 0$, $D_0 = 0$) beginnt und I_0 dann schrittweise solange verkleinert, bis der Wert erreicht ist, bei dem in der Grundgesamtheit statistisch nur noch ein Infizierter existiert (1 / 83 020 000). Als Ergebnis ergibt sich mit den für die erste Welle gefundenen Parametern (Grafik 5): Das Startereignis sollte in der *Kw* 32/2019 (5. - 11. August 2019) eingetreten sein. Mit dem, was bisher über Ausgangspunkt und zeitlichen Beginn der Pandemie in China bekannt geworden ist, lässt sich dieses Resultat gut vereinbaren, vor allem, wenn man berücksichtigt, dass es sich bei den vermuteten Zeitabläufen nur um mehr oder weniger gut begründete Schätzungen handeln kann. In *Kw* 10/2020, der ersten Kalenderwoche, für welche PCR-Daten vorliegen, sind dem RKI 69 493 Testungen mit einer Positivenrate von 2,48% gemeldet worden, was einer um den Anteil falsch Positiver korrigierten Morbidität von 1,87% entspricht. Das Modell liefert, ausgehend von einem Infizierten im August 2019, für *Kw* 5/2020, in der man den mutmaßlichen Patienten 0 entdeckte, eine Morbidität von 0,350%. Das sind immer noch 287 070 Infizierte. Angesichts der Abbildungsqualität des Modells ist deshalb die Vorstellung, die Pandemie könnte am 27. 1. 2020 mit der Einwanderung eines einzigen Infizierten begonnen haben, unrealistisch. Entweder hat sich dieses Ereignis viele Monate vorher abgespielt, oder es hat eine über Monate andauernde schleichende Infiltration durch Infizierte aus China und/oder anderen Ländern stattgefunden, die wegen der unklaren klinischen Symptomatik nicht erkannt werden konnte und biochemisch nicht nachzuweisen war, weil es den Corona-PCR-Test noch nicht gab.

9.3 Mit dem Virus leben

Wenn, was vorausgesetzt wurde, jeder Infizierte, der die Krankheit überlebt, eine dauerhafte vollständige Immunität erwirbt, sterben alle Virusvarianten früher oder später aus. SARS-CoV-2 kann dann auf die Dauer nur überleben, wenn regelmäßig neue Mutationen auftreten, gegen die keine oder nur geringe Resistenz vorhanden ist. Dabei muss es sich allerdings nicht jedesmal um völlig neue im ganzen Infektionsbaum bisher nicht vorgekommene Mutationen handeln. Mit dem SIRTM-Modell läßt sich errechnen, dass 256 Kalenderwochen, also 4,9 Jahre, nachdem die Pandemie mit einem Infizierten begann, statistisch in der Population nur noch ein Infizierter existiert. Da sich die Resistenz nicht vererbt, nimmt spätestens jetzt der Anteil der Resistenten in der Population infolge der natürlichen Sterberate stetig ab. Gleichzeitig nimmt der Anteil der Suszeptiblen zu. Wenn also nun die Mutante, mit der die Pandemie begann, von neuem entsteht, trifft sie früher oder später auf eine suszeptible Population.

Mutationen, welche phänotypisch sichtbare Wirkungen haben, sind auch bei Viren selten. Bei SARS-CoV-2 schätzt man die Mutationsrate auf $\approx 10^{-6}$ pro Nukleotidposition und Replikationszyklus. Da in 1 ml einer Speichelprobe $\approx 10^7$ virale Nukleinsäuremoleküle enthalten sein können, kann in der Probe für jede Position mehr als eine mutierte RNA vorkommen (Bar-On Y. M. et al., 2020). Insofern ist die Vorstellung, dass in ein- und demselben Infektionsbaum innerhalb weniger Jahre dieselbe Mutation mehrfach entstehen kann, plausibel. Trifft sie zu, wird Covid-19 nicht verschwinden, solange weder wirksame Medikamente zur Verfügung stehen noch zuverlässige und sichere Impfstoffe, die nicht nur vor bereits bekannten sondern auch vor künftigen Mutanten schützen. Bis es soweit ist, müssen wir dann mit dem Virus leben.

9.4 Das Gefährdungspotential der Krankheit

Einen absoluten Maßstab, an dem sich die Gefährlichkeit einer Krankheit, Tätigkeit oder Lebensweise ablesen ließe, gibt es nicht. Es liegt aber nahe, die Zahl der Todesopfer, wie sie sich in Mortalität und Letalität ausdrückt, bei einer vergleichenden Bewertung an die erste Stelle zu setzen.

Mortalität

Die Mortalität der einzelnen Infektionswellen von Covid-19 liegt zwischen 0,003% und 0,12% und beträgt im Mittel 0,025% (Tab. 2). Die Jahresmortalität der Pandemie lag 2020, dem ersten Coronajahr bei 0,076%, 2021 bei 0,098% und 2022 bei 0,072%, im Mittel also bei 0,082%. Sie ist die Differenz der jeweils am Jahresanfang und -ende erreichten Mortalitätswerte. Die gesamte Pandemie hat eine Mortalität von 0,25% (Grafik 13).

Letalität

Die 10 SARS-CoV-2-Mutanten des SIRTM-Modells haben eine Letalität von 0,0041% - 0,16%, im Mittel 0,030%, und die gesamte Pandemie hat eine solche von 0,25% (Tab. 2). Aus den Definitionen von Mortalität und Letalität folgt, dass beide Größen mit wachsendem Verbreitungsgrad der Pandemie gegen denselben Grenzwert konvergieren müssen, was in der Grafik 13 deutlich zum Ausdruck kommt. Bei der Interpretation der Letalität ist zu berücksichtigen, dass sie ausschließlich auf der Zahl PCR-bestätigter Infektionen beruht. Es handelt sich also um die Infektionssterblichkeit (IFR, infection fatality rate). Bei Vergleichen der Letalität verschiedener Krankheiten wird aber gewöhnlich die Fallsterblichkeit (CFR, case fatality rate) zugrunde gelegt. Das ist der Teil der Infizierten, die klinische Symptome haben und an der Krankheit sterben. Bei Covid-19 kann die Fallsterblichkeit wegen der vielen symptomlos bleibenden Infektionen wesentlich höher als die Infektionssterblichkeit sein. Für erstere gibt es aber, vor allem wegen der mehrdeutigen Symptome, die in ähnlicher Form auch bei anderen Atemwegserkrankungen auftreten, und der häufig vorkommenden Gleichsetzung oder Verwechslung der beiden Begriffe, bislang keine zuverlässigen Daten. Eine bereits erwähnte frühe Studie aus China kam zu dem Ergebnis, dass in Stichproben fast die Hälfte der PCR-positiven Probanden keinerlei Krankheitssymptome hatten und solche auch später nicht entwickelten (Ma Q. et al., 2021). Betrachtet man das als ersten Anhaltspunkt, dann müssen die Letalitätswerte mindestens verdoppelt werden, damit sie der Fallsterblichkeit nahekommen. Selbst dann ist die Letalität von Covid-19 verglichen mit anderen Infektionskrankheiten gering (Tab. 3).

Verbreitungsgrad

Aus der Morbiditätskinetik von Covid-19 (Grafik 1) lässt sich auch ohne mathematische Modelle ableiten, dass sich das Virus schnell verbreitet und große Teile der Bevölkerung erfasst haben muss. Die Maxima der

Infektionswellen liegen zwischen 9,6% (Welle 1) und 60,0% (Welle 7). Sie widerspiegeln nur die aktuellen Infektionen. PCR-Tests an Genesenen sind, von seltenen Ausnahmen abgesehen, nach heutigem Wissen schon wenige Tage nach dem Abklingen der letzten Krankheitssymptome negativ (Graf J., 2022), und resistent Gewordene werden nicht erfasst. Der Verbreitungsgrad der Krankheit muss deshalb weit höher sein als dies die Maxima der Wellen nahelegen. Er kann mit SIRTM berechnet werden (Tabelle 2). Man sieht: Schon nach der ersten Infektionswelle sind 69% der Population infiziert, und mit der 6. hat das Virus die ganze Bevölkerung erfasst. In diesem Licht betrachtet hat die Pandemiebekämpfung, soweit sie in der Absicht betrieben wurde, die Krankheit einzudämmen, ihren Zweck verfehlt.

| | |
|-------------------------------|--------|
| Tollwut (unbehandelt) | 100 % |
| Schlafkrankheit (unbehandelt) | 100 % |
| Creutzfeldt-Jakob-Krankheit | 100 % |
| HIV | 80 % |
| Vogelgrippe | 60 % |
| Tuberkulose (unbehandelt) | 60 % |
| Ebola | 50 % |
| Marburg-Virus | 50 % |
| SARS (2002) | 9,6 % |
| SARS-CoV-2 (2019) | 1,24 % |

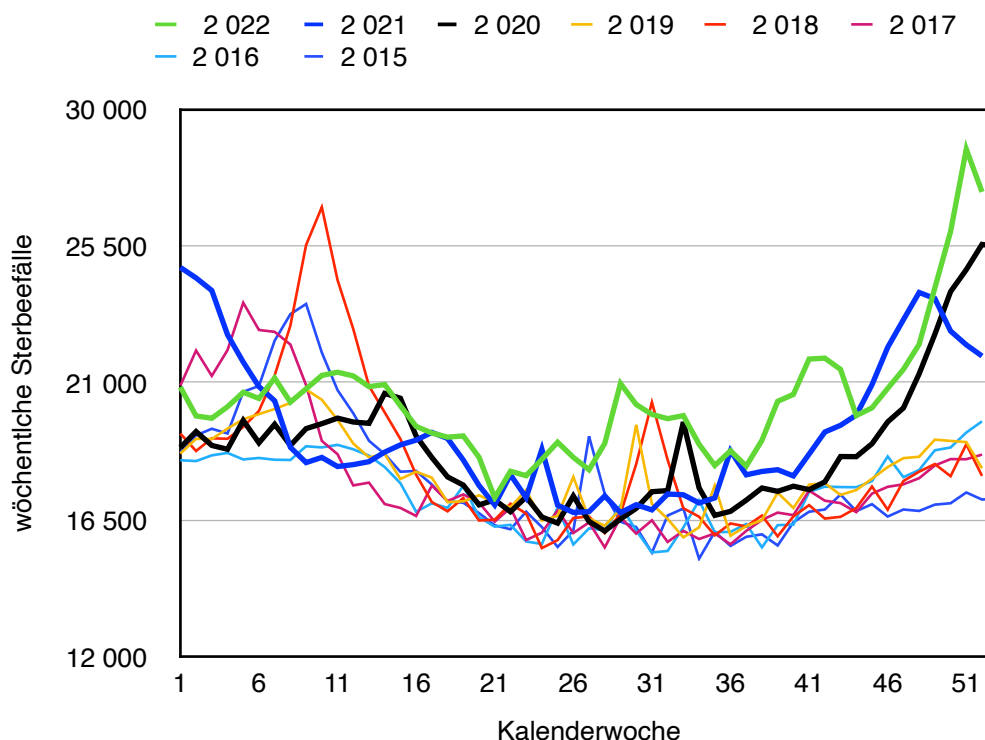
Altersstruktur der Coronatoten

Die Statistik der Coronatoten ist nach Alterskohorten aufgeschlüsselt worden, was zeigt, dass der Altersmedian der Coronatoten bei 83 Jahren liegt (Corona Fakten & Fragen, 2023). Die allgemeine Lebenserwartung betrug in den Jahren 2019 - 2021 bei Männern 78,5 und bei Frauen 83,4 Jahre, im Mittel also 80,9 Jahre. (Demografie-Portal, 2023). Auch das spricht dafür, dass es sich bei Covid-19 um eine Krankheit handelt, deren primäre Ursache nicht das Virus, sondern die durch Alter, Begleiterkrankungen oder andere Umstände bedingte Schwächung der Abwehrkräfte des Körpers ist.

Tab. 3. Letalität (Fallsterblichkeit) von Covid-19 und anderen Infektionskrankheiten (Auswahl). Statista 2018.

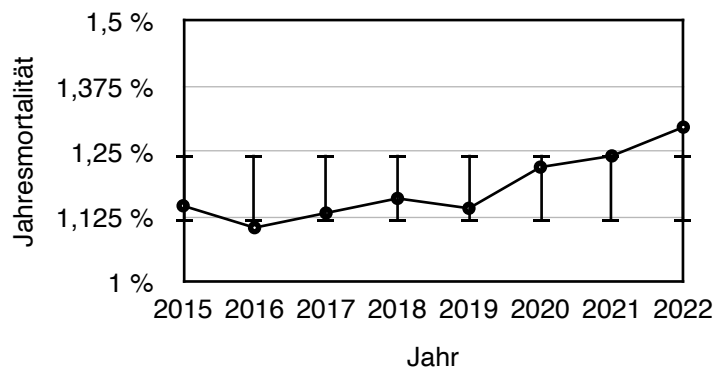
Übersterblichkeit in den Coronajahren

In der Bevölkerungsstatistik versteht man unter der Übersterblichkeit den Prozentsatz der innerhalb eines Jahres Verstorbenen, der die Mortalität in einem früheren Bezugsjahr übersteigt. Bis heute wird diskutiert, ob und in welcher Höhe es in den Coronajahren gegenüber vorausgegangenen Jahren eine signifikante Übersterblichkeit gab und wie diese zu interpretieren ist. Die wöchentlichen Sterberaten der Jahre 2015 - 2022 (Grafik 14) reflektieren in allen Jahren den typischen Verlauf saisonaler Atemwegserkrankungen mit niedri-



Grafik 14. Wöchentliche allgemeine Sterbefälle in Deutschland 2015 - 2022 im Jahresvergleich. Statista, 2023.

gem Niveau im Sommer und deutlichen Zuwächsen in der kalten Jahreszeit. Die höchsten Peaks gab es im Winter 2018, wo eine schwere Grippewelle durchs Land ging und im Winter 2022, als Covid-19 ihren Höhepunkt erreichte. In der Höhe sind die beiden Peaks vergleichbar. Sie unterscheiden sich um nicht mehr als 7%. Die Jahresmortalität in Deutschland ist, konstante Bevölkerungszahl vorausgesetzt, seit 2015 kontinuierlich gestiegen. Der Trend ist deutlich ($R^2 = 0,78$). Die Einzelwerte liegen aber innerhalb oder wenig außerhalb der Standardabweichung. (Grafik 15). Die mittlere Jahresmortalität der vorausgegangenen 5 Jahre liegt bei 1,14%, die der Coronajahre bei 1,25%. Eine signifikante Übersterblichkeit während der Coronapandemie ist zwar erkennbar, fällt aber statistisch kaum ins Gewicht. Rechnet man den Vorjahrestrend heraus, bleibt davon kaum noch etwas übrig.



Grafik 15. jährliche Sterbefälle 2015 - 2022 in Deutschland. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung ($\pm 5,6\%$ vom Mittelwert). Statista, 2023.

Zweifellos ist Covid-19 eine Atemwegserkrankung, die jeder Betroffene vor allem wegen der Gefahr einer nachfolgenden Lungenentzündung ernst nehmen sollte. Wie steht es aber mit dem Gefährdungspotential der Krankheit für die Bevölkerung insgesamt? Wie der Vergleich mit 2018 zeigt, hat Covid-19, wenn überhaupt, kaum mehr Todesopfer gefordert als eine schwere Grippewelle. Der Anteil der Coronatoten an den während der Pandemie Verstorbenen liegt zwischen 4,4% in 2020 und 7% in 2021 und beträgt im Jahresmittel 5,3% (Tab. 4). Wenn 5% der Verstorbenen eines Jahres an Covid-19 sterben, heißt das auch, dass 95% aus anderen Gründen zu Tode kommen, wobei es sich teilweise um Erkrankungen handelt, die zwar nicht ansteckend sind, von denen jede aber Jahr für Jahr ein Mehrfaches der Coronatoten verursacht. Eine über die verbreiteten Gesundheitsrisiken hinausgehende Gefährdung der Bevölkerung oder gar eine „epidemische Lage von nationaler Tragweite“, wie sie der Deutsche Bundestag gesehen hat, als er das Infektionsschutzgesetz im Hinblick auf Covid-19 änderte, und damit massive staatliche Eingriffe in elementare Personenrechte rechtfertigen wollte, lässt sich bei dieser Sachlage medizinisch nicht begründen.

| Jahr | Verstorbene insgesamt | Jahresmortalität | Coronatote | Anteil Coronatote |
|------------------------|-----------------------|------------------|------------|-------------------|
| 2015 | 940708 | 1,147 % | - | - |
| 2016 | 906 309 | 1,105 % | - | - |
| 2017 | 929 351 | 1,133 % | - | - |
| 2018 | 952 295 | 1,161 % | - | - |
| 2019 | 936 772 | 1,142 % | - | - |
| 2020 | 1 001 448 | 1,221 % | 44239 | 4,42 % |
| 2021 | 1 019 045 | 1,242 % | 71298 | 7,00 % |
| 2022 | 1 064 220 | 1,298 % | 48512 | 4,56 % |
| Mittelwert 2015 - 2019 | 933087 | 1,138 % | - | - |
| Mittelwert 2020 - 2022 | 1028238 | 1,254 % | 54683 | 5,32 % |

Tab. 4. Allgemeine Sterberaten von 2015 - 2022 und Anteil der Coronatoten in den Coronajahren. RKI 2, 2023, Statista 2023.

Neben den diskutierten epidemischen Kenngrößen wie Morbidität, Mortalität usw. gibt es noch andere Faktoren, welche das bevölkerungsstatistische Gefährdungspotential einer Krankheit beeinflussen können, wie Dauer und Schwere des Verlaufs, mögliche Langzeitwirkungen, bei Erbkrankheiten auch die vom Erbgang abhängige Wahrscheinlichkeit der Weitergabe der Krankheit an die Nachkommen. Allein aufgrund von Morbiditäts- und Mortalitätsverläufen können diese Einflüsse nicht bewertet werden. Dies zu versuchen ginge auch an einem wesentlichen Ziel vorbei: aus dem SIRTM-Modell ein möglichst realistisches Bild des Erfolgs der Pandemiebekämpfung abzuleiten.

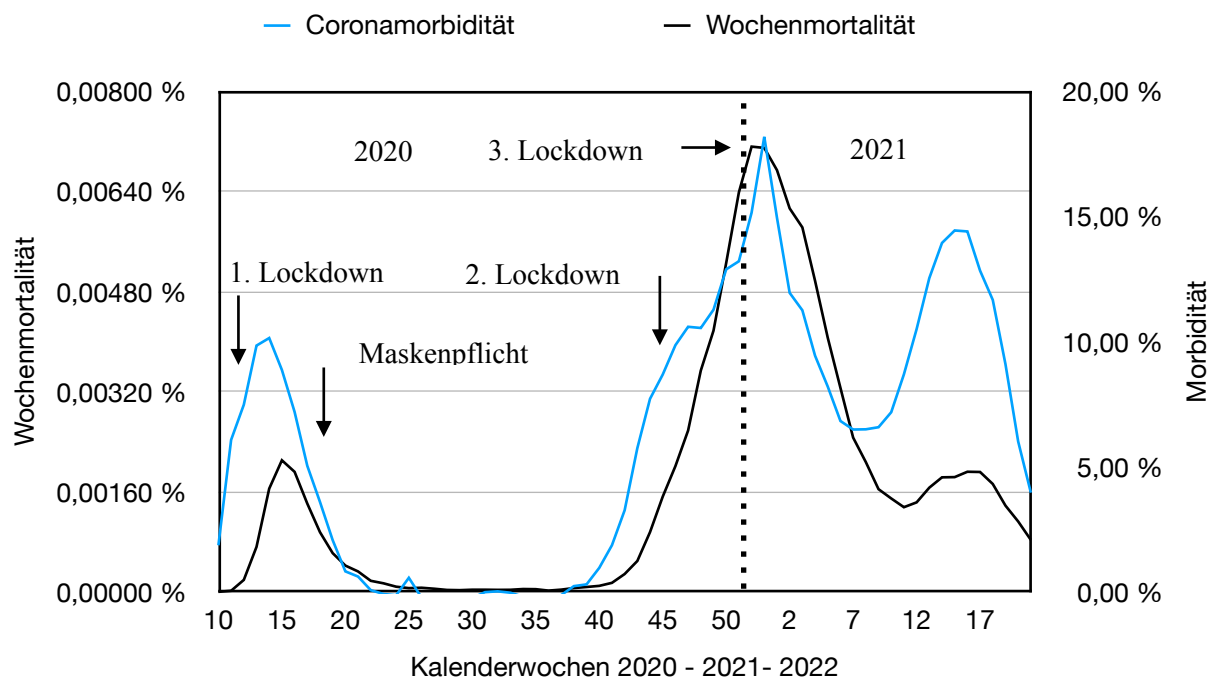
10 Die Pandemiebekämpfung

„Ein großer Aufwand, schmächtig! ist vertan.“
Faust II, letzter Akt

Nach dem Vorbild Chinas und Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind bald nach dem Bekanntwerden der ersten Covid-19-Fälle in vielen Ländern mehr oder weniger rigide Maßnahmen zur Pandemiebekämpfung angeordnet worden, die sich in administrative (Maskenpflicht, Schulschließungen usw.) und medizinische (Impfungen) unterteilen lassen.

10.1 Lockdowns und Maskenpflicht

Lockdownmaßnahmen, kurz Lockdowns (Grafik 16), gab es in Deutschland in 3 Phasen: vom 22.3. bis zum 2.5.2020, vom 2.11. bis zum 15.12.2020 und vom 15.12.2020 bis zum 25.5.2021. Die Pflicht, Schutzmasken, die Mund und Nase bedecken, zu tragen wurde 27.4.2020 eingeführt und erst am 7.4.2023 aufgehoben. Der 1. Lockdown umfaßte ein weitreichendes Kontaktverbot, wobei bundesweit Gaststätten, Friseursalons und ähnliche Betriebe geschlossen wurden. Weitere Beschränkungen folgten. Die Chronologie der administrativen Pandemiebekämpfung ist in Grafik 16 und Tab. 5 nebst Einzelmaßnahmen zusammengefasst.



Grafik 16. Lockdownmaßnahmen, Maskenpflicht und Epidemieverlauf 2020 - 2021. [Franchy, 2023](#).

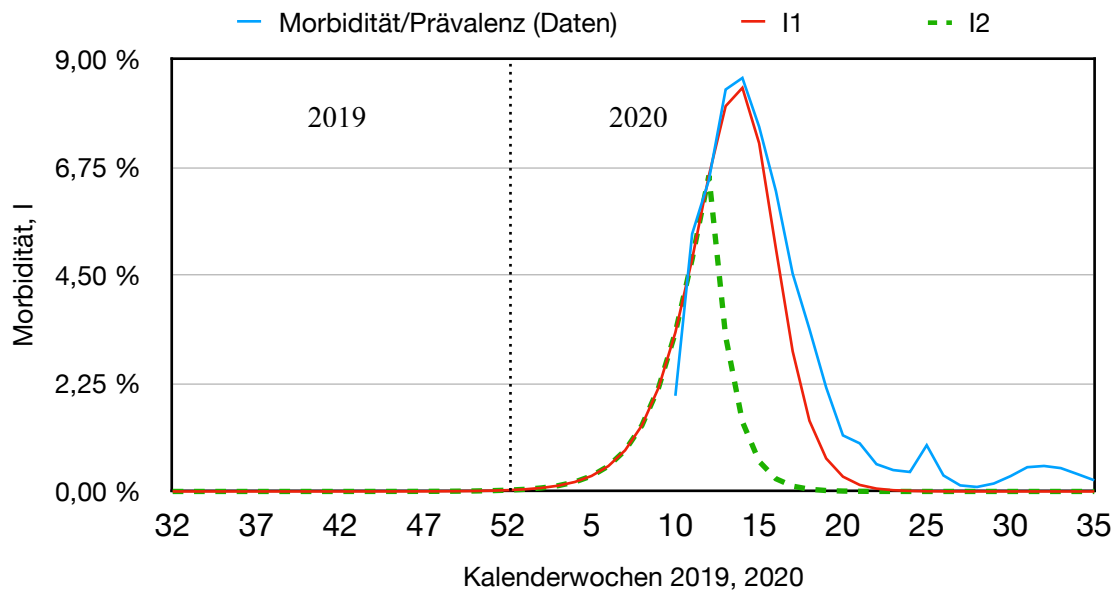
Im Unterschied zur Impfung, die nur mit Verzögerung wirken kann, hemmen Lockdowns und Maskenpflicht, falls sie wirksam sind und bundesweit gelten, vom Tag der Anordnung an die Ausbreitung der Krankheit. Das sollte sich im Morbiditätsverlauf bemerkbar machen und nach einer Latenzzeit, die der durchschnittlichen Länge letaler Krankheitsverläufe entspricht, auch bei der Entwicklung der Wochenmortalität. Der zu erwartende Effekt läßt sich mit einem einfachen Simulationsexperiment veranschaulichen (Grafik 17).

Das Beispiel zeigt die Wirkung einer flächendeckenden Maskenpflicht, welche mit Kalenderwoche 13/2020 beginnt. Angenommen ist, dass die Maskenpflicht die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Infektion auf die Hälfte reduziert. Der Parameter α , welcher im SIRT-Modell die Zahl der wöchentlichen Neuinfektionen während der ersten Infektionswelle der Pandemie bestimmt, hat dann nur noch den halben Wert. Damit wird die letzte Grundannahme des Modells verletzt, wonach alle Modellparameter Konstanten sind. Die berechnete Morbiditätskurve bekommt dadurch einen Knick und kann den tatsächlichen Morbiditätsverlauf vom Zeitpunkt der Einführung der Maskenpflicht an nicht mehr wiedergeben. Wenn man nun den Epidemieverlauf in

| Art | Beginn | Ende | Maßnahmen |
|---------------|-----------------|-------------------|---|
| 1. Lockdown | 22.3.2020/KW12 | 02.05.-16.05.2020 | Weitreichendes Kontaktverbot. Bundesweit werden Gaststätten, Friseursalons, Kosmetikstudios und ähnliche Betriebe geschlossen. |
| Maskenpflicht | 27.4.2020/KW18 | 07.04.2023 | Die Maskenpflicht wird eingeführt. Sie gilt zunächst im Nahverkehr und bald auch in Geschäften. Zunächst reicht eine einfache Mund-Nasen-Bedeckung, später werden OP- oder FFP-Masken vorgeschrieben. |
| 2. Lockdown | 2.11.2020/KW45 | 15.12.2020/KW51 | „Lockdown light“: Gastronomie und Tourismus schließen, Schulen und Geschäfte bleiben aber diesmal offen. |
| 3. Lockdown | 15.12.2020/KW51 | 25.05/2021/KW17 | Geschäfte müssen schließen, private Reisen werden verboten, für Weihnachten und Silvester werden Kontaktbeschränkungen beschlossen. |

Tab. 5. Administrative Pandemiebekämpfung in Deutschland: Lockdowns und Maskenpflicht. Franchy B., 2023.

der Erwartung durchmustert, Unstetigkeitsstellen dieser Art zu finden, die zeitlich zu den Bekämpfungsmaßnahmen passen, wird man enttäuscht. Es gibt keine Korrelation zwischen Epidemieverlauf und Epidemiebekämpfung. Die Morbidität folgt völlig unbeeinflusst von den Maßnahmen dem typischen Wellenmuster infektiöser Atemwegserkrankungen. Das Modell liefert dafür auch eine einfache Erklärung: Als man mit den



Grafik 17. Die erste Coronawelle; SIRT-Simulation der Wirkung einer flächendeckenden Maskenpflicht, welche mit Kalenderwoche 13/2020 beginnt. Angenommen ist, dass die Maskenpflicht die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Infektion auf die Hälfte reduziert. $I1$ Infektionsverlauf ohne, $I2$ mit Maskenpflicht. Parameterwerte: $a = 1,85$ bis Kalenderwoche 12/2021, $a = 0,9$ von Kalenderwoche 13/2021 bis Kw 35/2021, $b = 1,2$, $c = 0,00025$.

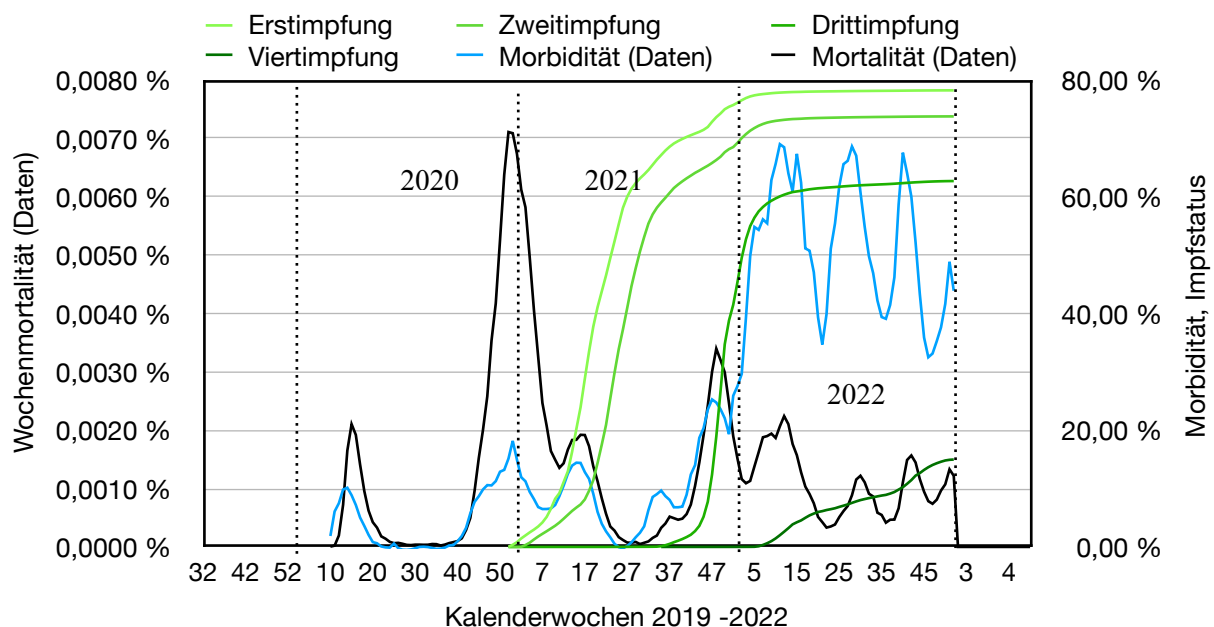
PCR-Testungen begann, lag die aus der Positivenrate berechnete Morbidität bei 1,9%. Das sind bei einer Bevölkerung von ca. 83 Millionen 1 577 000 Infizierte. Am Ende der ersten Welle hatten sich rund 70% der Population mindestens einmal infiziert (Grafik 6). Bei diesem Verbreitungsgrad ist es gut möglich, dass es

schon während der ersten Welle mindestens zeitweise in fast jedem Haushalt einen Infizierten gab. Man konnte sich also mit hoher Wahrscheinlichkeit zuhause anstecken, wo weder Maskenpflicht noch Kontaktbeschränkungen existierten. Der hohe Anfangswert erklärt auch, warum es trotz erheblicher Investitionen in die verwendete Software nie gelang, eine Infektionskette rückwärts bis zu ihrem Ursprung zu verfolgen, den „Patienten 0“ samt seiner Kontaktpersonen zu isolieren und so die Pandemie zu stoppen oder wenigstens zu verlangsamen. Als man mit den PCR-Testungen begann, war es dafür längst zu spät.

10.2 Die Impfkampagne

Die Covid-19-Impfung in Deutschland war und ist Teil der weltweiten Impfkampagnen gegen die COVID-19-Pandemie und verfolgt wie alle Impfungen das Ziel, die Krankheit einzudämmen oder wenigstens schwere Krankheitsverläufe, Todesfälle und Langzeitfolgen so weit wie möglich zu verhindern. Bis Frühjahr 2021 wurden in Deutschland mehrere hundert Impfzentren geschaffen. Die Länder wählten dabei unterschiedliche Wege von eigens geschaffenen Impfzentren bis hin zu mobilen Impfteams. Die ersten Impfungen in Hausarztpraxen begannen Anfang 2021. Später wurden auch Fachärzte einbezogen, und seit Anfang 2022 dürfen auch Apotheken Coronaschutzimpfungen anbieten. Bis zum Sommer 2023 sind in Deutschland sechs SARS-CoV-2-Impfstoffe eingesetzt worden, wobei die mRNA-Impfstoffe *Comirnaty* (*BioNTech/Pfizer*) und *Spikevax* (*Moderna*) am häufigsten verabreicht wurden (RKI 3, 2023). Der größte Teil der Bevölkerung ist heute mehr als einmal gegen Covid-19 geimpft. Die Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut, die für Impfempfehlungen zuständig ist, empfiehlt mit Stand vom Mai 2023 allen Gesunden im Alter von 18 - 59 Jahren eine Basisimmunität bestehend aus zwei Impfungen und einem weiteren Antigenkontakt. Dies kann eine Impfung oder eine Infektion sein. Angehörige vulnerabler Gruppen sollen eine jährliche Auffrischungsimpfung zusätzlich zur Basisimmunität erhalten. Zu den vulnerablen Gruppen gehören über 60-jährige, Bewohner von Pflegeeinrichtungen, medizinisches Personal u. a. (RKI 4, 2023).

Bei Ausmaß und Intensität, mit der die Coronaimpfungen beworben und durchgeführt wurden, sollte sich die fortschreitende Durchimpfung der Bevölkerung in einer massiven Verlangsamung der Infektionskinetik sichtbar niederschlagen. Der tatsächliche Epidemieverlauf bestätigt diese Erwartung nicht (Grafik 18). Zunächst fällt auf, dass es sich bei Morbidität und Impffortschritt um völlig verschiedene Kurventypen handelt. Der Morbiditätsverlauf ist wellenförmig. Die Kurven, die den Impfstatus der Bevölkerung wiedergeben, sind sigmoid. Die Morbiditätskurve behält ihren Wellencharakter im ganzen 3. Coronajahr, obwohl sich der Impfstatus kaum noch ändert, da mehr als 80% der Bevölkerung mindestens einmal geimpft sind. Etwa 30 Wochen nach Beginn der Impfungen kommt es zu einem starken Anstieg der Morbidität. Dieser korreliert zwar sichtbar mit dem Fortschritt der ersten drei Impfungen. Die Korrelation ist aber positiv: je höher der Impfstatus, desto verbreiteter ist die Krankheit.



Grafik 18: Morbidität, Wochenmortalität und Impfstatus der Bevölkerung in den 3 Coronajahren.

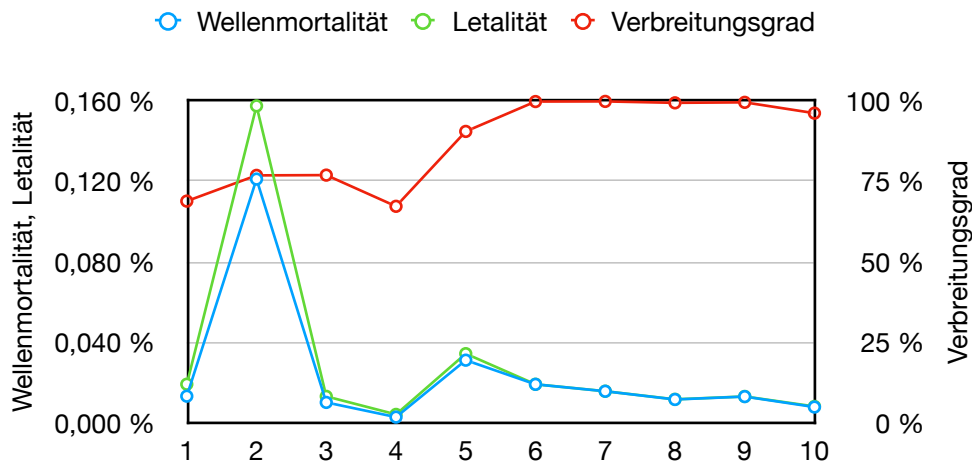
Auch aus theoretischer Sicht spricht manches dafür, dass die Impfungen, falls sie überhaupt einen Einfluss haben, die Ausbreitung von Covid-19 eher fördern als hemmen: 1. Als man Anfang 2021 mit dem Impfen begann, waren 86% der Population mindestens einmal infiziert und entweder immun geworden oder verstorben (Grafik 13). Die Impfung konnte also von vornherein nur den verbliebenen kleinen Teil der Population schützen, der noch suszeptibel war. 2. Impfstoffe lassen sich bisher nur gegen bereits bekannte Virusmutanten entwickeln und sind gegen neu auftretende Fluchtmutanten, die das Immunsystem umgehen, nur schwach wirksam oder wirkungslos. Werden sie gegen diese eingesetzt, belasten sie jedoch das Immunsystem, indem sie es u. a. zwingen, die falschen Antikörper zu produzieren und begünstigen damit die Ausbreitung der neuen Virusvarianten. 3. Massenimpfungen mit einem Impfstoff, der nur gegen eine oder einige wenige Mutanten gerichtet ist, erzeugen einen erheblichen Selektionsdruck zugunsten neuer impfesistenter Virustypen. Das Problem der Resistenzentwicklung ist aus anderen Bereichen bestens bekannt. Erwähnt sei nur der prophylaktische Einsatz von Antibiotika in Humanmedizin und Tierzucht oder der Einsatz bestimmter Totalherbizide in der Pflanzenproduktion. Ein Unterschied besteht nur insoweit, als es in den letztgenannten Fällen Jahre oder Jahrzehnte dauern kann, bis sich ein Resistenzniveau aufgebaut hat, das die Verwendung des Wirkstoffs insgesamt problematisch erscheinen lässt, während dies bei Coronaviren wegen der hohen Mutationsraten des Virusgenoms schon nach Monaten der Fall sein kann.

Wenn Massenimpfungen die Ausbreitung der Krankheit auch nicht verlangsamen können, bleibt doch noch die Möglichkeit, dass sie wenigstens vor schweren Krankheitsverläufen schützen. Wenn man nun den Verlauf der Wochenmortalität unter diesem Aspekt betrachtet, erfüllt sich auch diese Hoffnung nicht: Die Kurventypen von Mortalität und Impfverlauf sind prinzipiell verschieden, und es gibt keine auf eine signifikante Verringerung der Wochenmortalität hinweisende Korrelation. Die Statistik weist für die Jahre 2021 und 2022, in denen geimpft wurde, jeweils mehr coronabedingte Todesfälle aus als das Jahr 2020, in dem es die Impfung noch nicht gab (Tab. 6).

Die Letalität einer Krankheit hängt, auch wenn sie unbehandelt bleibt, nicht ausschließlich von den Eigenschaften des Erregers ab, sondern auch von der Widerstandsfähigkeit der Population, an der die Letalität gemessen wird. SARS-CoV-2-Mutanten, die eine mit einem wirksamen Impfstoff geimpfte Population infizieren, sollten deshalb bei vergleichbaren Erregereigenschaften eine wesentlich niedrigere Letalität zeigen als solche, die eine ungeimpfte Population befallen. Die Letalität der 10 Mutanten des Modells ist aber mit Ausnahme der zweiten Variante annähernd gleich (Grafik 19). Auch das spricht nicht für die Wirksamkeit der Impfung.

| Jahr | Coronatote | Jahresmortalität | Erstimpfung | Zweitimpfung |
|------|------------|------------------|-------------|--------------|
| 2020 | 44144 | 0,053 % | 0 % | 0 % |
| 2021 | 71200 | 0,086 % | 46,6 % | 35,05 % |
| 2022 | 47320 | 0,057 % | 78,01 % | 73,28 % |

Tab. 6. Covid-19-Jahresmortalität und Impfstatus (Jahresmittel) der ersten und zweiten Massenimpfung 2020 - 2022 (RKI2, 2023; RKI3, 2023).



Grafik 19. Mortalität, Letalität und Verbreitungsgrad der 10 SARS-CoV-2-Mutanten des SIRTM-Modells.

Coronaimpfstoffe auf mRNA-Basis stehen im Verdacht, schwere Nebenwirkungen haben, die insgesamt weitaus häufiger sind als bei konventionellen Impfstoffen ([Corona Fakten & Fragen, 2023](#)). Während Hersteller in ihren Zulassungsanträgen noch davon ausgingen, dass der intramuskulär verabreichte Impfstoff an der Injektionsstelle verbleibt, hat sich inzwischen gezeigt, dass die aus mRNA und einer Hülle aus Lipidmolekülen bestehenden Nanopartikel des Impfstoffs mit Blut und Lymphe transportiert werden können. In manchen Fällen sind mRNA und Spike-Protein noch Wochen oder Monate nach der Impfung in von der Infektionsstelle weit entfernten Organen nachweisbar. Gesunde Zellen, welche die Nanopartikel aufnehmen, produzieren das Spikeprotein und können es, da es sich um ein Membranprotein handelt, in die Zellmembran einbauen, wo es dann seine immunogenen Epitope dem Immunsystem präsentiert. Von diesem wird die Zelle nun als Feind betrachtet und zerstört, was dann zu Blutgerinnseln und Gewebeschäden führen kann. Die vor allem bei jüngeren Geimpften gehäuft beobachteten Herzmuskelentzündungen lassen sich so erklären ([Belavite P. et al., 2023](#)).

Reverse Transkriptase (Revertase) ist eine RNA-abhängige DNA-Polymerase, welche RNA-Moleküle als Matrize verwendet, einen komplementären DNA-Strang synthetisiert und zu einem DNA-Doppelstrang ergänzt. Das Enzym kommt bei Retroviren, manchen Bakterien, Pilzen und auch bei Höheren Organismen vor. Thermostabile bakterielle Revertasen bilden das Kernstück der RT-PCR-Reaktion. Die Telomerase der Eukaryonten besitzt ebenfalls eine Revertaseaktivität. Das Enzym bringt die Endstücke (Telomere) der Chromosomen, die bei der DNA-Replikation kürzer werden, wieder auf die ursprüngliche Länge und verzögert damit die Zellalterung. Die LINE-Elemente (long interspersed nuclear elements) des Menschen sind 6 - 8 kbp (Kilobasenpaare) lange anscheinend regellos im Genom verteilte DNA-Sequenzen, die mehr als 20% des menschlichen Genoms ausmachen. Am häufigsten ist LINE-1 mit einem Genomanteil von 17%. LINES tragen 2 Gene, von denen eines eine Revertase kodiert. LINES gehören zu einer Gruppe transponierbarer DNA-Elemente („springende Gene“), die ihren Standort im Genom verlassen und sich über eine RNA-Zwischenstufe an anderer Stelle wieder integrieren und so Insertionsmutationen erzeugen können. Die Aktivität der LINES ist ziemlich hoch. Man schätzt, dass sich im menschlichen Genom um die 8 000 Retrokopien finden, die ursprünglich von ca. 2 500 menschlichen Genen stammen. LINES können exogene RNA und wahrscheinlich auch die Spike-mRNA im Cytoplasma von Zellen, welche die Nanopartikel der mRNA-Impfstoffe aufgenommen haben, in den Zellkern transportieren, wo sie in DNA umgeschrieben und dann an zufälligen Positionen in die Chromosomen eingebaut werden. Spike-mRNA, die so hinter einen konstitutiven Promoter zu liegen kommt, wird dann dauerhaft exprimiert. Damit wird eine Vielfalt transposoninduzierter Impfschäden vorstellbar ([Kyriakopoulos A. et al., 2022](#)).

Falls Zellen der Keimbahn die Nanopartikel des Impfstoffs aufnehmen, die mRNA des Spikeproteins in DNA umschreiben und ins Genom integrieren oder in extrachromosomale replikationsfähige Element wie Plasmide einbauen, wird sie vererbt und kann in den Nachkommen exprimiert werden. Wenn dies im Körper eines Kindes geschieht, während sein Immunsystem heranreift und die Selbsttoleranz entwickelt, wird das Spikeprotein nicht als körperfremd erkannt, und das Kind kann nur wenige oder keine Antikörper gegen das Spikeprotein bilden. Es ist dann schlimmstenfalls sein Leben lang dem Angriff des Virus nahezu schutzlos ausgeliefert ([Seneff S. & Nigh G., 2021](#)).

Die heute fast vergessene Contergantragödie hat vor Augen geführt, welche Folgen der verbreitete Einsatz von Medikamenten haben kann, die Substanzen enthalten, deren Wirkungsspektrum man nicht überblickt. Die hier genannten teils Generationen übergreifenden Langzeitfolgen der mRNA-Impfstoffe sind hypothetisch und mögen unwahrscheinlich sein, sind aber denkbar und sollten wenigstens in Zukunft nicht länger a priori ausgeschlossen werden ([Domazet-Lošo T., 2022](#)). Für eine systematische evidenzbasierte Vorabklärung dieser Risiken ist es jetzt allerdings zu spät, nachdem inzwischen weltweit bereits mehr als 13 Milliarden Impfstoffdosen (Stand Februar 2023; [Statista, 2023](#)) gegen COVID-19 verabreicht worden sind.

11 Fazit

Das SIRTM-Modell kann die Zeitreihen von Morbidität ($R^2 = 0,98$) und Mortalität ($R^2 = 0,91$) mit hoher Genauigkeit wiedergeben und bestätigt insofern die seiner Entwicklung zugrundeliegenden Annahmen. Insgesamt ergibt sich damit für den Ausbreitungsmechanismus der SARS-CoV-2-Pandemie in Deutschland folgendes Bild: Die Pandemie begann mehrere Monate, bevor der Erreger in Deutschland erstmals nachgewiesen wurde, mit der Einwanderung eines Infizierten in die Population oder der Mutation eines endemischen bisher unauffälligen Coronavirusstamms in einem bisher gesunden Individuum. Seitdem mutiert die infizierte Population mit einer mittleren Mutationsrate von $5,9 \cdot 10^{-4}$ pro Kalenderwoche und erzeugt so laufend Fluchtmutanten, die das Immunsystem umgehen und sich unabhängig voneinander vermehren können. Dabei kommt es zu Mehrfachinfektionen mit verschiedenen SARS-CoV-2-Mutanten. Überstandene Infektionen erzeugen eine dauerhafte erregerspezifische Resistenz. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass diese schon während der Pandemie langsam zerfällt, was allerdings nicht bedeutet, dass Covid-19 früher oder später von selbst verschwindet. Solange das Virus Fluchtmutanten produzieren kann, gegen die es in der Wirtspopulation keine oder nur geringe Resistenz gibt, ist es potentiell unsterblich.

Der Verbreitungsgrad der Krankheit ist hoch. Schon die erste Infektionswelle konnte 70%, spätere fast 100% der Bevölkerung infizieren. Insgesamt sind während der 3 Coronajahre 0,25% der Bevölkerung an/mit Corona verstorben, was einer mittleren Jahresmortalität von 0,082% entspricht. Da die allgemeine jährliche Sterberate in diesem Zeitraum im Mittel 1,25% betrug, hatten die Coronatoten einen Anteil von 6,5% an den allgemeinen Todesfällen. Berücksichtigt man, dass bei einem unbekanntem, vermutlich aber hohen Anteil der Coronatoten Covid-19 nicht die primäre Todesursache war, dürfte die wahre Mortalität der Krankheit wesentlich niedriger sein. Die Letalität von Covid-19 ist ebenfalls gering. Mit wachsendem Verbreitungsgrad der Krankheit nähert sie sich immer mehr der Mortalität, und beide Größen konvergieren gegen denselben Grenzwert von 0,25%. Die 10 SARS-CoV-2-Typen, welche das Modell annimmt, unterscheiden sich mit Ausnahme der zweiten Welle, die wesentlich mehr Todesopfer gefordert hat als die folgenden, hinsichtlich ihrer Letalität nur wenig voneinander. Im Mittel liegt sie bei 0,030%.

Eine Schutzwirkung der staatlich verordneten Pandemiebekämpfungsmaßnahmen ist nicht erkennbar. Sie hätte sich in der Infektionskinetik zeigen müssen und ihre Modellierung verlangt, dass einzelne Parameter des Modells im Laufe der Pandemie verändert werden. Dies steht, wie am Beispiel der hypothetischen Einführung einer wirksamen Maskenpflicht während der ersten Infektionswelle zu sehen war, im Widerspruch zu den Daten. Im Einzelfall oder unter kontrollierten Bedingungen mögen Schutzmaßnahmen erfolgreich sein, z. B. dann, wenn für eine ausgewählte Testgruppe sichergestellt ist, dass Masken unter sterilen Bedingungen aufgesetzt, korrekt getragen und häufig gewechselt werden, oder dann, wenn zur Impfung einer suszeptiblen Testgruppe ein erregerspezifischer an den Virussubtyp angepasster Impfstoff eingesetzt wird. Auf der Ebene der Grundgesamtheit sind sie wirkungslos. Bedenkt man dies, dann kann es auf die Frage, welchen Wert all die Zwangsmaßnahmen und Kampagnen wie Lockdowns, Maskenpflicht, Abstandsregeln und Massenimpfungen hatten, mit denen man Covid-19 in den Griff bekommen wollte, nur eine Antwort geben. Das Zitat am Anfang des letzten Kapitels bringt es auf den Punkt.

12 Variablen und ihre Verwendung

Die folgende Liste zeigt Namen und Bedeutung der verwendeten Variablen in alphabetischer Reihenfolge. Im Text sind Variablen, Konstanten und Indizes kursiv gesetzt. Variablen sind mit Ausnahme der Zeit t groß geschrieben.

| | |
|---------------|---|
| D | seit Beginn des Beobachtungszeitraums kumulierte Todesfälle, Modellvariable |
| Dz | Dunkelziffer der 7-Tage-Inzidenz |
| Em | Empfindlichkeit (Sensitivität) eines RT-PCR-Tests |
| ε | Beobachtungsfehler, Residuum (Regressionsanalyse) |
| Fn | Falsch Negative, im PCR-Test negative Infizierte einer Stichprobe |
| Fp | Falsch Positive, im PCR-Test positive Nichtinfizierte einer Stichprobe |
| G | Grundgesamtheit, Gesamtbevölkerung Deutschlands in den Coronajahren |
| H | Gesunde in einer Stichprobe |
| I | Infizierte in G , Modellvariable |
| In | 7-Tage-Inzidenz von G |
| J | Infizierte einer Stichprobe |
| Kw | Kalenderwoche |
| L | Letalität von Covid-19 oder einer Virusvariante von Covid-19, Modellvariable |
| Mb | als Prävalenz einer repräsentativen Stichprobe ermittelte Morbidität von G |
| $\hat{M}b$ | Regressionsschätzwert der Morbidität |
| Mw | Wochenmortalität von G , Zahl der wöchentlich registrierten Coronatodesfälle |
| $\hat{M}w$ | Regressionsschätzwert der Wochenmortalität |
| N | Testnegative in einer Stichprobe, Summe der richtig und falsch Negativen |
| P | Testpositive einer Stichprobe, Summe der richtig und falsch Positiven |
| Pr | Positivenrate einer Stichprobe |
| Pv | Prävalenz einer Stichprobe, berechnet aus ihrer Positivenrate |
| R | Resistente in G , Modellvariable |
| R^2 | Bestimmtheitsmaß der linearen Regression |
| Rn | Richtig Negative, im PCR-Test negative Nichtinfizierte einer Stichprobe |
| Rp | Richtig Positive, im PCR-Test positive Infizierte einer Stichprobe |
| S | Suszeptible in G , Modellvariable |
| S | Größe einer Stichprobe |
| T | Wochenmortalität, Modellvariable |
| Tr | Trennschärfe (Selektivität) eines RT-PCR-Tests |
| V | Verbreitungsgrad von Covid-19 oder eines einzelnen Virustyps von Covid-19, Modellvariable |

Variablen und ihre Verwendung

| | |
|-----------|---|
| V_n | negativer Vorhersagewert eines PCR-Tests |
| V_p | positiver Vorhersagewert eines PCR-Tests |
| $W(x)$ | Wahrscheinlichkeit des Ereignisses x |
| X | nicht stochastische unabhängige ganzzahlige Variable der Regressionsanalyse des SIRTM-Modells |
| Y | von X linear abhängige diskrete Zufallsvariable der Regressionsanalyse |
| \hat{Y} | Schätzwert von Y (Regressionsanalyse) |

13 Quellenverzeichnis

1. Ableitinger Ch., 2008. Diskrete biomathematische Modelle im Schulunterricht. Dissertation Universität Wien; Fakultät für Mathematik. [URL](#).
2. Anaya J.-M. et al., 2021. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. ScienceDirect 20(11):102947 [URL](#).
3. Bar-On Y. M. et al., 2020. eLife. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. [DOI](#).
4. Bellavite P. et al., 2023. Immune Response and Molecular Mechanisms of Cardiovascular Adverse Effects of Spike Proteins from SARS-CoV-2 and mRNA Vaccines. Biomedicines 11(2). [DOI](#).
5. Berche P., 2023. Gain-of-function and origin of Covid19. La Presse Médicale 52(1). [DOI](#).
6. Borger P. et al., 2020. External peer review of the RTPCR test to detect SARS-CoV-2 reveals 10 major scientific flaws at the molecular and methodological level: consequences for false positive results. Review report Corman-Drosten et al. Eurosurveillance 2020. [URL](#).
7. Budweiser S., 2021. Sterblichkeit bei schwerer COVID-19 mit invasiver Beatmung bei Älteren eher über 50 %!. Pneumo News 1. [DOI](#).
8. Bund-Länder Demografieportal, 2023. [URL](#).
9. Cooper et al., 2020. A SIR model assumption for the spread of COVID-19 in different communities. Chaos, Solitons & Fractals 139:110057. [DOI](#).
10. Corona Fakten & Fragen, 2023; [URL](#).
11. Domazet-Lošo T., 2022. mRNA Vaccines: Why Is the Biology of Retroposition Ignored? Genes (Basel) 13(5):719. [DOI](#).
12. Franchy, B., 2023. Ein Sorry wird nicht reichen – 3 Jahre Corona: Die Chronik. KingKalli, März 2023. [URL](#).
13. Gortana et al., 2020. Wie das Coronavirus nach Deutschland kam. Zeit Online 2020. [URL](#).
14. Graf J., 2022. Positiver Test nach überstandener Coronainfektion. Onmeda. [URL](#).
15. Jackson R. J. et al., 2001. Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. J. Virol. 75 (3):1205–2010. [DOI](#).
16. Jarrom J. et al., 2023. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. BMJ Evidence-Based Medicine 27(1). [DOI](#).
17. Johe, S., 2023. How Good are COVID-19 (SARS-CoV-2) Diagnostic PCR Tests? College of American Pathologists. [URL](#).
18. Kyriakopoulos A. et al., 2022. Potential Mechanisms for Human Genome Integration of Genetic Code from SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. [DOI](#).
19. Ma Q. et al., 2021. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open 2021;4(12):e2137257. [DOI](#).
20. Onder, G. et al., 2020. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA Network 2020;323(18):1775-1776. [DOI](#).
21. Oran D. P. & Topol E. J., 2020. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection A Narrative Review. Annals of Internal Medicine. [DOI](#).
22. Planing P., 2023. Statistik Grundlagen. [URL](#)

Quellenverzeichnis

23. Redaktionsnetzwerk Deutschland, 2021. Ein Jahr Corona in Deutschland: Am Anfang sah es fast nach Routine aus. [URL](#).
24. RKI 1, 2023. SARS-CoV-2-PCR-Testungen in Deutschland. [URL](#).
25. RKI 2, 2023. Covid-19-Todesfälle in Deutschland. [URL](#).
26. RKI 3, 2023. Impfquotenmonitoring [URL](#).
27. RKI 4, 2023. Epidemiologisches Bulletin 21, 2023. [URL](#).
28. Scheibenbogen et al., 2023. Post COVID und Post-Vakzin-Syndrom: Die Pandemie nach der Pandemie. Deutsches Ärzteblatt 120(13): A-566 /B-485. [URL](#).
29. Schramek P., 2022. Mathematische Modelle zur Beschreibung von Infektionskrankheiten. [URL](#).
30. Seneff S. & Nigh G., 2021. Worse Than the Disease? Reviewing Some Possible Unintended Consequences of the mRNA Vaccines Against COVID-19. [URL](#).
31. Statista, 2018. Infektionskrankheiten nach Letalität weltweit. [URL](#).
32. Statista, 2023. Impfungen gegen das Coronavirus... [URL](#).
33. Statista, 2023. Sterbefälle - Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen, Geschlecht und Bundesländern für Deutschland 2016 - 2023. [URL](#).
34. Wangping et al., 2020. Extended SIR Prediction of the Epidemics Trend of COVID-19 in Italy and Compared With Hunan, China. Frontiers in Medicine 7. [DOI](#).
35. WHO, 2020. Disease Outbreak News. Pneumonia of unknown cause – China. [URL](#).
36. Wikipedia 1, 2023. Corona-Test. [URL](#).
37. Wikipedia 2, 2023. Polymerase-Kettenreaktion. [URL](#).
38. Ziegenhagen U., 2023. Einführung in die lineare Regression. [URL](#).