



Influenza-Projekt

Bericht 2011

28. Dezember 2011

Florian Miksch, Niki Popper, Christoph Urach, Günther Zauner

Inhalt

1	Einleitung und Motivation.....	2
1.1	Motivation.....	2
1.2	Projektübersicht 2011.....	2
1.3	Konkrete Arbeiten 2011.....	2
2	Modellstruktur.....	3
3	Modellverhalten und Herausforderungen.....	4
4	Erster Ansatz: Einfluss des Wetters auf die Influenza.....	4
5	Zweiter Ansatz: Immune Personen.....	5
6	Dritter Ansatz: Unerkannte Infektionen.....	5
7	Ökonomische Auswertungen.....	5
8	Zusammenfassung und Ausblick.....	6
8.1	Kurzzusammenfassung des aktuellen Status.....	6
8.2	Problematik.....	6
8.3	Ausblick.....	7
Anhang 1: Überblick über die Modellstruktur		
Anhang 2: Recherche: Wetter und Influenza		
Anhang 3: Evaluierung: Wetter und Influenza		
Anhang 4: Verwendung von Wetterdaten im Influenza-Modell		
Anhang 5: Recherche zu existierenden Immunitäten gegen Influenza		
Anhang 6: Testreihe zu vorhandenen Immunitäten		
Anhang 7: Recherche zu asymptomatischen Infektionen mit Influenza		
Anhang 8: Ökonomische Auswertungen aus GAP-DRG		
Anhang 9: Kooperationsansatz zwischen TU Wien (Institut für Analysis und Scientific Computing) und Medizinischer Universität Wien (Institut für Virologie)		
Anhang 10: Influenza – Dynamische Modellierung der Influenzasaison in Österreich (für den Pandemiebericht des Bundesministeriums für Gesundheit)		



1 Einleitung und Motivation

1.1 Motivation

Das Ziel ist, ein modulares, agentenbasiertes Modell zu bauen, um Influenza-Saisonen simulieren zu können. In einem ersten Schritt soll mit diesem Modell eine vergangene, bekannte Saison möglichst gut reproduziert werden. Dadurch kann das Modell korrekt parametrisiert und validiert werden.

Mit diesem Modell können dann in weiteren Schritten einerseits fiktive Eingriffe in der bereits berechneten Saison simuliert werden, andererseits kann es adaptiert werden, um zukünftige Saisonen zu simulieren.

Der entscheidende Mehrwert dieses Modell-Ansatzes ist, dass die Ausbreitung der Epidemie nicht bekannt sein muss, sondern aufgrund einzelner Personen, Kontakten und Ansteckungen sozusagen selbstständig entsteht.

1.2 Projektübersicht 2011

Das Modell wurde 2011 im Hinblick darauf weiterentwickelt, als Simulationstool zur Untersuchung der Ausbreitung von Grippeepidemien eingesetzt zu werden. Die Weiterentwicklung stützte sich auf Simulation unterschiedlicher Impfstrategien und Impfstoffwirksamkeiten und auf modelltechnische Analysen. Vor allem aber hatte sich im Laufe der Arbeit herausgestellt, dass auch Untersuchungen zu weiteren Einflussfaktoren notwendig waren.

Der Fokus der Arbeiten im Jahr 2011 lag auf Analyse vorhandener Literatur, methodischer Weiterentwicklung von des Modells sowie auf Implementierung zusätzlicher Funktionalitäten. Aufbauend auf das 2010 entwickelte Modell wurden technische und datenbasierte Erweiterungen vorgenommen, insbesondere im Hinblick auf epidemiologische und externe Gegebenheiten (Witterungseinflüsse, erworbene Immunitäten, alters- und sozialspezifisches Detailwissen). Diese Erweiterungen wurden gemeinsam mit dem Auftraggeber geplant, in Vorstudien evaluiert, im Modell realisiert und schließlich anhand von umfassenden Testreihen untersucht.

Zusätzlich zur bestehenden Kooperation mit der TU Wien wird auch eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Virologie der Medizinischen Universität Wien angestrebt, welche die Drahtwarenhandlung koordiniert (Anhang 9).

Zudem wurden Berichte, Präsentationen und Publikationen verfasst und im Rahmen von wissenschaftlichen Diskussionen und Veranstaltungen vorgestellt. Dadurch erhielten wir bereits während des laufenden Entwicklungsprozesses Rückmeldungen und Ideen zu unserer Arbeit.

Für den Pandemiebericht des Bundesministeriums für Gesundheit wurde ein überblicksmäßiges Dokument über das Projekt und das Influenza-Modell verfasst. Dieses Dokument findet sich in Anhang 10.

Am 13.10.2011 wurde die Ergebnisse des Projektes im Rahmen des Austrian Influenza Stakeholders Network Meeting -Vienna präsentiert. Dabei wurde der mögliche zukünftige Einsatz der Simulationen im Bereich der Planung von Strategien im Umgang mit Influenzaepidemien diskutiert.

1.3 Konkrete Arbeiten 2011

Im Arbeitspaket 1 waren unterschiedliche Modellerweiterungen geplant. Diese wurden wie geplant im Bereich der Erweiterung des Krankheitsmodells und der Detaillierung des Kontaktmodells durchgeführt. In diesem Sinne stehen nun individuelle Ansteckungswahrscheinlichkeiten und Krankheitsverläufe zur Verfügung. Schulen, welche



möglicherweise eine entscheidende Rolle bei Ausbreitung der Influenza spielen, wurden in hohem Detailgrad unter Berücksichtigung von Klassen und Lehrern neu konstruiert. Die konkrete Beschreibung des Modells findet sich in Anhang 1. Die epidemiologische Ist-Stands-Bewertung wurde mittels Analysen aus der GAP-DRG-Datenbank und unterstützender Literaturrecherche durchgeführt (siehe Anhang 2 und 3).

Die in Arbeitspaket 2 geplante genauere Parametrisierung und Szenarienrechnung konnte für sehr unterschiedliche Teilprobleme erfolgreich umgesetzt werden. Im Bereich des Datenmanagements wurden einerseits Krankenstandsdaten analysiert, andererseits mittels autoregressiven Modellen ein Zusammenhang zwischen Wetter und Auftreten einer Influenza-Epidemie untersucht (siehe Anhang 3). Zum Erkenntnisgewinn von Impfstrategien wurden Literatursuchen durchgeführt (siehe Anhänge 5 und 7) und Szenarien geplant, welche schließlich in Arbeitspaket 3 anhand von Testreihen untersucht wurden.

Eine möglichst breite Datenbasis mit Österreichbezug ist wünschenswert, um hohe Aussagequalität der Simulationen und Szenarien zu erreichen. Dazu wurden unterschiedliche Experten(gruppen) kontaktiert. Ansprechpartner für die epidemiologischen Daten waren das Diagnostische Influenza Netzwerk an der Medizinischen Universität Wien, Department für Virologie sowie der Gesundheitsdienst der Stadt Wien, Magistratsabteilung 15, Infektionsvorsorge. Detaillierte Daten zur Zusammensetzung von Schulen und Arbeitsplätzen wurde bei der Statistik Austria angefragt. Bezüglich Daten zu externen Einflussfaktoren, im Speziellen zum Zusammenhang zwischen Wetter und Influenza, wurden Verfasser von Fachpapern kontaktiert.

In Arbeitspaket drei wurden Analysen und Testreihen auf Basis der neu implementierten Erweiterungen und Datenerhebungen im Sinne von epidemiologischen Gesamtanalysen durchgeführt. Die Testreihen zu unterschiedlichen Einflüssen finden sich in den Anhängen 4 und 6. Des Weiteren wurde mit Daten aus der GAP-DRG-Datenbank eine ökonomische Analyse umgesetzt (siehe Anhang 8).

Arbeitspaket 4 besteht zu einem wesentlichen Teil aus der Verifikation der Modellstruktur. Die korrekte Implementierung des Modells anhand der Vorgaben wurde durch Überprüfungen des Programmcodes, Simulation von Teilmodellen, aber auch durch die Testreihen zu Wetter und Immunitäts-Annahmen in den Anhängen 4 und 6 sichergestellt. Der Abgleich der Modellergebnisse mit Realdaten konnte nicht wie geplant durchgeführt werden, da derartige Daten – vor allem gesicherte, wöchentliche Influenza-Erkrankungszahlen – für Österreich nicht erhoben werden konnten. Trotzdem war es möglich, auf methodischer Ebene zahlreiche Erkenntnisse über die Ausbreitung von Influenza zu gewinnen. Ein Abgleich mit realen Grippesaisonen erscheint als Folgeprojekt wichtig und sinnvoll, um die theoretischen Erkenntnisse zu belegen.

Die durchaus unerwarteten Ergebnisse und Aufschlüsse haben bereits die diesjährige Durchführung der geplanten Tätigkeiten stark beeinflusst. Sie stellen innerhalb dieses Projektes, aber auch ganz allgemein wichtige Erkenntnisse für den zukünftigen sinnvollen Einsatz und Umgang mit Epidemiemodellen zur Simulation der Influenza dar. Diese sind im Bericht dargelegt und beschrieben.

2 Modellstruktur

Die Modellstruktur wurde 2011 in einigen Bereichen weiterentwickelt. Dabei sind vor allem folgende Punkte wesentlich:

- Altersabhängige Ansteckungswahrscheinlichkeiten
- Individuelle Krankheitsverläufe (Inkubationszeit, Krankheitsdauer)
- Detaillierte Modellierung von Schulen mit Klassen und Lehrern

- Berücksichtigung von immunen Personen („Restimmunitäten“)
- Altersabhängige Impfstrategien und Wirkungen
- Ansteckungswahrscheinlichkeiten können von externen Faktoren („Wetter“) beeinflusst werden.

Die detaillierte Modellbeschreibung befindet sich im Dokument in Anhang 1.

3 Modellverhalten und Herausforderungen

Im Zwischenbericht 2010 des Influenza-Projekts lag das Hauptaugenmerk auf der Nachbildung der Influenza-Saison 2006-2007, welche sich dadurch auszeichnet, dass etwa 100 Tage lang dauert und insgesamt 5% der Bevölkerung erkranken. Es wurde gezeigt, dass das Modell geeignet kalibriert werden kann um eine derartige Epidemie zu erzeugen.

Gleichzeitig fiel auf, dass jenes kalibrierte Modell extrem sensitiv ist, das heißt, bereits geringe Änderungen der Parameter haben große Änderungen im Ergebnis zur Folge. Insbesondere betrifft dies die Durchimpfungsrate. Das bedeutet, dass bereits eine leichte Anhebung der Durchimpfungsrate im Modell ein Aussterben der Epidemie zur Folge hat (das heißt, eigentlich kommt es gar nicht zu einer Epidemie). Ebenso bewirkt eine leichte Verminderung der Durchimpfungsrate ein viel stärkere Epidemie.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass es sich bei diesem Verhalten nicht um ein modellspezifisches Problem handelt, sondern zwangsläufig in jedem Modell auftritt, welches die angenommenen Voraussetzungen korrekt berücksichtigt.

Dass geringe Änderungen der Durchimpfungsrate große Unterschiede auf den Epidemieverlauf haben, erscheint jedenfalls unrealistisch. Daher wurde vermutet, dass die Modellannahmen unvollständig gewählt worden waren. Dies ist auch eine bedeutende Erkenntnis: „Unter den getroffenen Annahmen lässt sich die Ausbreitung der Influenza nicht korrekt beschreiben oder erklären.“

Zur korrekten Beschreibung des Systems sind also zusätzliche geeignete Modellannahmen notwendig. Im Bericht wurden dazu 4 verschiedene Ansätze vorgestellt: Externe Einflüsse, bevölkerungsbezogene Voraussetzungen, soziale Voraussetzungen und krankheitsbezogene Voraussetzungen.

Nach einer Überarbeitung und Re-Evaluierung konnten diese Voraussetzungen auf drei konkrete zusätzliche Annahmen reduziert werden. Diese sind das Einfluss des Wetters, immune Personen sowie unbekannte Infektionen. Diese drei Ansätze werden in den folgenden Kapiteln genau untersucht.

4 Erster Ansatz: Einfluss des Wetters auf die Influenza

Die Influenza-Saison beginnt regelmäßig Ende Dezember oder Anfang Jänner und dauert bis in den März. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass die Jahreszeit einen Einfluss auf die Ausbreitung von Influenza haben muss. Dabei liegt es nahe, das Wetter beziehungsweise das Klima als Ursache zu identifizieren.

Eine Literaturrecherche bringt zahlreiche Forschungsergebnisse zum Zusammenhang zwischen Influenza und Wetter. Die Ergebnisse dieser Recherche finden sich im Anhang 2.

Eine US-amerikanische Studie konnte mittels autoregressiven Modellen beeindruckende Vorhersagen von Influenza-Epidemien ausschließlich aufgrund von Wetterdaten erzielen. Eine

ähnliche Auswertung führten wir auch für österreichische Daten durch, wobei leider keine befriedigenden Ergebnisse produziert werden konnten. Diese Studie findet sich in Anhang 3.

In einem dritten Schritt implementierten wurde im Rahmen einer Testreihe untersucht, was passiert, wenn man im Modell die Ansteckungswahrscheinlichkeit abhängig von der Außentemperatur macht. Die Ergebnisse sind zwar durchwachsen, bieten aber in Kombination mit anderen Zusatzvoraussetzungen Potential. Siehe auch: Anhang 4.

5 Zweiter Ansatz: Immune Personen

Ein anderer Ansatz, welcher das System stabilisieren könnte, ist die Annahme, dass ein Teil der Bevölkerung nicht an Influenza erkranken kann. Die Ursachen dafür können vielfältig sein und reichen von Immunität durch Vorerkrankungen bis zu Abwehr über das allgemeine Immunsystem.

Im Anhang 5 befindet sich das Ergebnis einer Literaturrecherche, welche vor allem in Bezug auf Immunität durch Vorerkrankungen interessante Erkenntnisse bringt.

Im zweiten Teil wurde ausgetestet, wie sich die Annahme, dass es immune Personen geben könnte, auf das Modell auswirkt. Dabei sieht man ganz deutlich, dass das Modell umso stabiler wird, je höher der Anteil immuner Personen angenommen wird. Das heißt aber auch, je höher der Anteil immuner Personen angenommen wird, desto geringer ist die Wirkung, die man durch eine Impfstrategie erzielen kann. Die dazugehörige Testreihe findet sich in Anhang 6.

6 Dritter Ansatz: Unerkannte Infektionen

Es besteht die Möglichkeit, dass Infektionen mit Influenza unerkannt bleiben. Dies ist einerseits denkbar, wenn kranke Personen überhaupt nicht zum Arzt gehen, sondern die Krankheit selbstständig auskurieren. Andererseits könnte es sein, dass es sogenannte asymptomatische Infektionen gibt. Das bedeutet, dass Personen sich infizieren, den Virus in sich tragen, andere anstecken aber selbst niemals Symptome ausprägen. Diese Personen wissen daher gar nicht, dass sie mit dem Virus infiziert sind. Allerdings bekämpft das Immunsystem den Erreger (wie auch bei einer normalen Erkrankung), wodurch das Virus schließlich abgestoßen und die Person immun wird. Eine derart erworbene Immunität wird auch „stille Feiung“ genannt.

Technisch würde das bedeuten, dass es mehr infizierte Personen als die angenommenen 5% gibt und das Modell so kalibriert werden muss, dass sich im Laufe einer Saison dementsprechend mehr Personen infizieren. Gleichzeitig muss eingestellt werden, dass einige oder viele Infizierte nicht erkranken.

Literatur findet sich dazu nur wenig und basiert vielfach nur auf Vermutungen. Die Literaturrecherche dazu findet sich in Anhang 7.

7 Ökonomische Auswertungen

Ein wesentlicher Teil des Influenza-Projekts ist die ökonomische Seite, also die Kosten. In erster Linie stellt sich dabei die Frage nach dem Ist-Stand. Das heißt, es ist zu evaluieren, wie viele Kosten in der Saison 2006-2007 durch Influenza verursacht worden sind. Dabei werden nur direkte Kosten, aber nicht indirekte Kosten wie beispielsweise Arbeitsausfälle durch Erkrankungen berücksichtigt.

Als Datenquelle dient GAP-DRG. GAP-DRG eignet sich prinzipiell dazu, einzelne Personen zu identifizieren und über sie statistische Auswertungen zu erstellen. Das Problem ist, dass sich

Personen mit Influenza nicht einwandfrei erkennen lassen, da Ärzte bei Behandlungen keine Diagnose protokollieren. Abgesehen von Tamiflu, das ein Teil der Influenza-Erkrankten bekommt, gibt es keine Medikamente, welche konkret auf Influenza hinweisen können. Daher wird ein komplett anderer Ansatz verfolgt, bei dem zwei Annahmen getroffen werden:

- Influenza verursachen im Wesentlichen drei Arten von Kosten: Arztkosten durch Hausbesuche, Medikamentenkosten durch Tamiflu und Antibiotika sowie eindeutig identifizierbare Krankenhausaufenthalte aufgrund von Influenza bei wenigen Patienten.
- Alle drei genannten Kostenpositionen treten im Winter häufiger auf als im Sommer, wobei vermutlich ein Großteil dieses Unterschieds auf Influenza-Erkrankungen zurückzuführen ist.

Anhand dieser zwei Annahmen lassen sich die gesamten Kosten für entsprechende Hausbesuche, entsprechende Medikamente, sowie identifizierbare Krankenhausaufenthalte berechnen. Die Differenz zwischen Sommer- und Wintermonaten kann als eine Abschätzung für Kosten, die österreichweit durch Influenza verursacht werden, herangezogen werden.

Die konkrete Abschätzung ist allerdings noch zu diskutieren und wird Gegenstand eines Folgeprojekts sein.

Die detaillierte Auswertung und die Ergebnisse finden sich in Anhang 8.

8 Zusammenfassung und Ausblick

8.1 Kurzzusammenfassung des aktuellen Status

2010 wurde zur Simulation der Influenza ein umfangreiches, detailliertes Modell entwickelt. Dieses Modell besteht aus Personen, welche sich zwischen unterschiedlichen Orten wie Haushalten, Schulen, Arbeitsplätzen und Freizeitorien bewegen, wo sie auf andere Personen treffen. Zu Ansteckungen kann es immer kommen, wenn eine infektiöse Person auf eine gesunde, suszeptible Person trifft. Angesteckte Personen durchlaufen einen individuellen Krankheitsverlauf, im Zuge dessen sie auch für eine bestimmte Zeitspanne selbst ansteckend sind. Unter diesen Voraussetzungen, die hier nur kurz skizziert worden sind, breitet sich also eine Epidemie aus. Erkenntnisse lassen sich gewinnen, je nachdem, wie lange die Epidemie dauert und wie viele und welche Personen zu welchem Zeitpunkt angesteckt werden.

2011 wurde dieses Modell weiterentwickelt, verfeinert und methodisch analysiert.

8.2 Problematik

Im Zuge der Analyse stellte sich heraus, dass das Modell zwar die Influenza-Saison 2006-2007 reproduzieren kann, in diesem Fall aber sehr sensitiv ist. Das heißt, bereits geringe Abweichungen der Durchimpfungsraten hätten großen Einfluss auf den Epidemieverlauf. Es konnte sogar gezeigt werden, dass es sich dabei nicht um einen Modellfehler handelt, sondern ein derart instabiles System zwangsläufig und modellunabhängig unter den getroffenen Annahmen eintritt. Ein derartiges Systemverhalten erscheint jedoch nicht realistisch.

Modellierungstechnisch liegen einige Lösungsmöglichkeiten zu diesem Problem vor, die 2011 – durch Literaturrecherche untermauert - methodisch untersucht und getestet worden sind. Aus technischer Sicht besteht auf jeden Fall die Möglichkeit, das Problem des instabilen Modells in den Griff zu bekommen.

Die bisherige Arbeit war sehr methodisch geprägt. Die Nachbildung dieses Sozialsystems und der darin enthaltenen Kontakte ist ziemlich genau möglich, da es über die Zusammensetzung der Orte viele Daten der Statistik Austria gibt und über Kontakthäufigkeiten einige detaillierte wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen. Die strukturellen Annahmen zur Epidemiologie



hingegen können bisher nur schwach gerechtfertigt werden, da sich de facto keine Literatur zu gültigen und vollständigen Annahmen über die Influenza-Ausbreitung findet. Es ist daher Forschungsarbeit zu leisten, diese Annahmen selbst zu entwickeln und zu bestätigen.

8.3 Ausblick

Die Methoden, die bisher entwickelt worden sind, müssen nun anhand von Expertenwissen und konkreten Daten im Detail an die Situation in Österreich angepasst werden. Zur Simulation einer Grippeepidemie in Österreich wird es notwendig sein, gute, detaillierte und von Experten bestätigte Daten zur Validierung und Parametrisierung des Modells zu verwenden.

Die getroffenen Annahmen, welche zur Instabilität des Modells geführt haben, müssen evaluiert und gegebenenfalls bestätigt oder verworfen werden. Es ist auch zu analysieren, ob eine der vorgeschlagenen Lösungsmöglichkeiten oder eine Kombination daraus verwendet werden soll, und ob es weitere notwendige Voraussetzungen gibt, die bisher nicht bedacht worden sind.

Vertrauenswürdige Vorhersagen sind nur möglich, wenn eine vergangene Influenzasaison derart genau bekannt ist, um sie in vielen Aspekten detailgetreu nachzubilden. Dazu zählen unter anderem wöchentliche Erkrankungszahlen, möglichst aufgeschlüsselt altersbezogen und regional aufgeschlüsselt sowie Informationen über altersabhängige, individuelle Krankheitsverläufe.



Anhang 1

Überblick über die Modellstruktur

Florian Miksch
November 2011

Inhalt

1	Modellstruktur	1
1.1	Überblick	1
1.1.1	Gliederung in Teilmodelle	2
1.1.2	Das Bevölkerungsmodell	2
1.1.3	Das Kontaktmodell	3
1.1.4	Krankheitsmodell	5
1.1.5	Ökonomiemodell	6
1.2	Modelldetails und Parameter	7
1.2.1	Bevölkerung	7
1.2.2	Tagesabläufe	8
1.2.3	Haushalte	8
1.2.4	Arbeitsplätze	10
1.2.5	Schulen	11
1.2.6	Freizeit	12
1.2.7	Krankheitsmodell	13

1 Modellstruktur

1.1 Überblick

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Modellstruktur. Ziel ist es, darin die grundlegenden Funktionsweisen und Zusammenhänge des Modells zu erkennen. Wie einzelne Aspekte im Detail funktionieren, wird im nachfolgenden Kapitel erklärt.

Im vorherigen Kapitel wurde bereits motiviert, dass das Modell in aus Agenten besteht, die sich in Orten aufhalten, dort Kontakte haben, einander anstecken können und so die Epidemie entsteht. Was hier so einfach klingt, ist tatsächlich ein umfangreiches und komplexes Modell, bei dem eine

Vielzahl von Komponenten und Funktionsweisen existieren und zusammenspielen. Dadurch existieren verschiedene Möglichkeiten, einen Überblick zu geben, je nach gewählten zentralen Elementen und Blickwinkeln. Erfahrungsgemäß ist es schwer verständlich, zunächst sämtliche Komponenten einzeln zu definieren und danach ihre Zusammenhänge zu definieren. Statt dessen wird das Modell thematisch in Teilmodelle gegliedert, die alle inhaltlich zusammenhängende Aspekte des Modells beschreiben. Wesentlich ist, dass die Teilmodelle nicht vollkommen unabhängig voneinander existieren, sondern einander mehr oder weniger stark beeinflussen. Das Gesamtmodell entsteht dann in natürlicher Weise als Summe der Teilmodelle.

Bemerkung: Die Modellstruktur wurde 2011 nur an einigen Stellen weiterentwickelt, daher stimmt dieses Kapitel in großen Teilen mit der Beschreibung der Modellstruktur im Bericht des Jahres 2010 überein.

1.1.1 Gliederung in Teilmodelle

Die Aspekte des gesamten Modells werden in verschiedene Teilmodelle eingeteilt, in denen sie beschrieben werden. Außerdem wird beschrieben, wie die Teilmodelle einander beeinflussen.

Die gewählte Gliederung sieht folgendermaßen aus (Abbildung 1: Modellteile):



Abbildung 1: Modellteile

Es existieren also vier Teilmodelle, die das Modell als Ganzes beschreiben. Die Überlegung zu dieser Einteilung ist folgende:

- Erstellung und Definition, was Personen sind sowie Interventionen in der Bevölkerung sind im Bevölkerungsmodell zu beschreiben.
- Die gesamte Sozialstruktur, die sich der Zuhilfenahme von Orten bedient und schlussendlich zu Kontakten führt ist im Kontaktmodell zu beschreiben.
- Ansteckungen, Krankheitsverläufe und Einfluss von Impfungen auf Ansteckungen sind im Krankheitsmodell zu beschreiben.
- Statistische Auswertungen und Berechnung von Kosten sind im Ökonomiemodell zu beschreiben.

1.1.2 Das Bevölkerungsmodell

Das Bevölkerungsmodell beschreibt, was Personen sind und wie sie entstehen. Die Gesamtheit aller Personen kann als Bevölkerung bezeichnet werden. Daher finden sich hier auch Interventionen und von außen kommende Einflüsse auf die Bevölkerung wieder.

Bevölkerung

- Erstellung von Personen mit Eigenschaften und Regeln
- Legt Alter und Geschlecht für jede einzelne Person vor
- Interventionen in der Bevölkerung:
 - Impfstrategien: Welche Personen werden wann geimpft?



Abbildung 2: Bevölkerungsmodell

1.1.3 Das Kontaktmodell

Beschreibt, welche Orte es gibt, wann welche Personen welche Orte aufsuchen und was sie dort machen. Diese Aspekte werden alle benötigt, um vollständig zu beschreiben, wie es zu Kontakten zwischen Personen kommt.

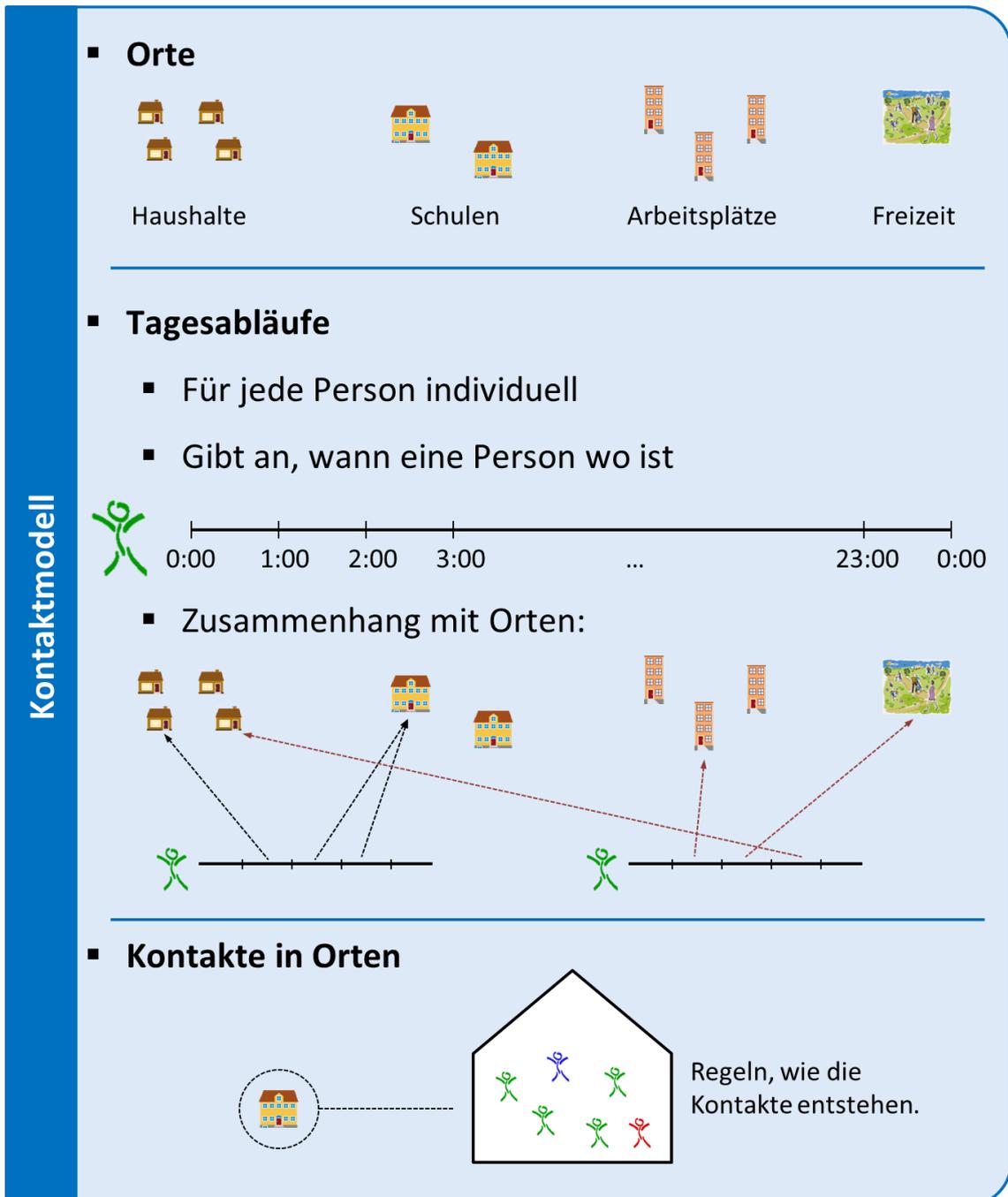


Abbildung 3: Kontaktmodell

1.1.4 Krankheitsmodell

Beschreibt, unter welchen Voraussetzungen es zu Ansteckungen kommt und wie die Krankheit in einer einzelnen Person abläuft. Da dies den Gesundheitszustand der Personen betrifft, müssen auch die Auswirkungen von Impfungen in diesem Teilmodell berücksichtigt werden.

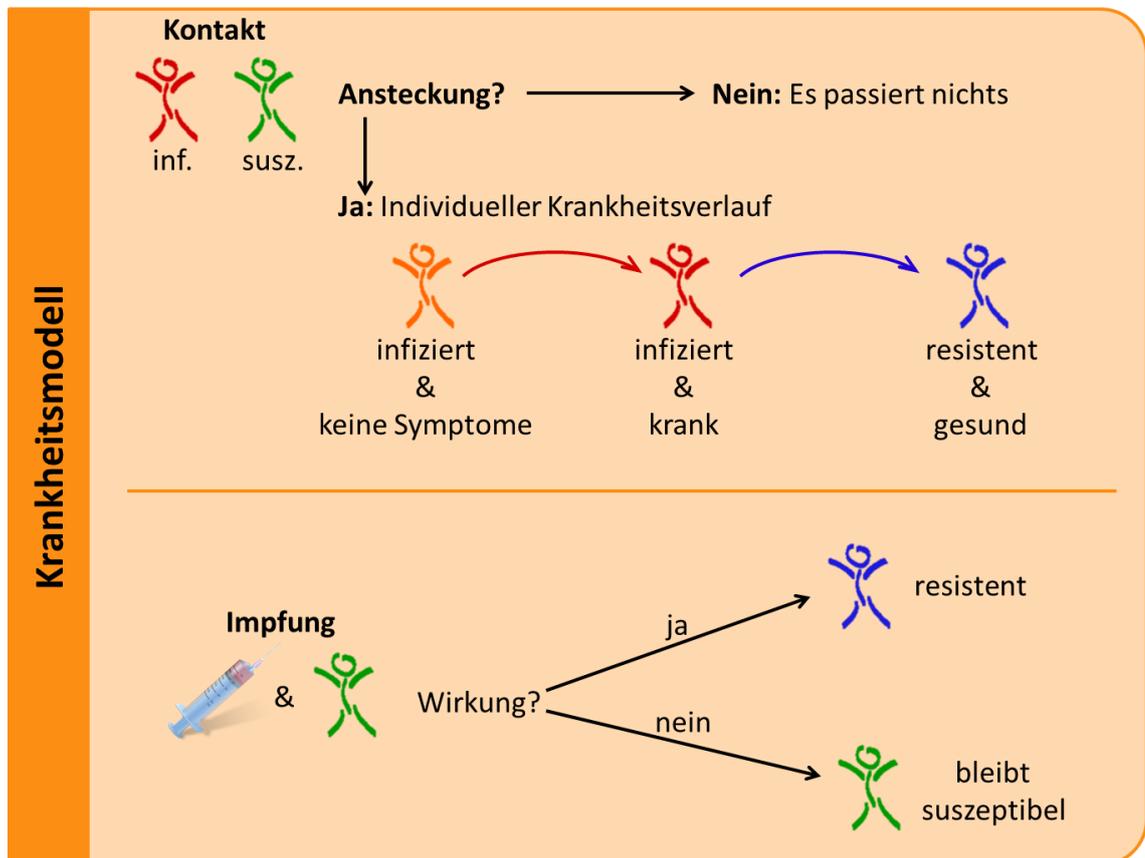


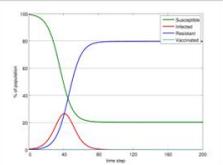
Abbildung 4: Krankheitsmodell

1.1.5 Ökonomiemodell

Die ersten drei Modellteile beschreiben die Einzelpersonen und deren Verhalten. Dadurch ist es möglich, das Modell zu simulieren. Allerdings ist eine große Anzahl an Einzelpersonen kaum erfassbar. Das heißt, das Modell simuliert zwar, der Modellbildner kann aber nicht interpretieren, was dort passiert. Das Ökonomiemodell beschreibt daher übersichtliche, statistische Auswertungen der Einzelpersonen.

Ökonomiemodell

- Registriert den Gesundheitszustand von Personen
→ Erfassung: Ausbreitung der Epidemie



- Registriert die Kosten
 - Behandlungen von Krankheiten
 - Impfungen
- Kosten-Nutzen-Vergleiche:
Relative Effectiveness, ICER, ...



Abbildung 5: Ökonomiemodell

1.2 Modelldetails und Parameter

Strukturelles Wissen, Datenmaterial und die Modellierungsmethode führen zu einer großen Anzahl an Parametern die im Modell verwendet werden. Je detaillierter ein Teilsystem beschrieben wird, desto mehr Parameter werden benötigt. Das bedeutet nicht gezwungenermaßen, dass die Parametrisierung schwieriger wird. Mit ausreichend Wissen über die Abläufe in einem Teilsystem werden dynamische Effekte generisch mitsimuliert. Bei größerer Modellierung können diese Effekte entweder verlorengehen oder nur durch Funktionen mit aggregierten Parametern, die oft unbekannt sind und zu einem Parametrisierungsproblem führen, hinzugefügt werden.

Im Folgenden werden Aspekte der im letzten Kapitel vorgestellten Modellteile genauer beschrieben, insbesondere in Bezug zu den verwendeten Parametern. Durch den modularen Aufbau und die definierten Schnittstellen ist jedes Teilsystem beliebig erweiter- bzw. ersetzbar.

1.2.1 Bevölkerung

Simulation des Influenzamodells mit der gesamten österreichischen Bevölkerung ist mit aktueller Hardware nicht möglich. Es wird zwar die reale Bevölkerungsverteilung, nach Alter und Geschlecht getrennt, verwendet, die simulierte Personenanzahl ist jedoch geringer. Alle Modellteile können den Agenten je nach Bedarf weitere Eigenschaften zuweisen. Die Ergebnisse werden auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Vorgangsweise

- Zu Simulationsbeginn werden Personenagenten erzeugt welche die Gesamtbevölkerung bilden. Diese bleibt während des gesamten Durchlaufs konstant. Jede generierte Person erhält Alter und Geschlecht.
- Zuordnung der Agenten zu Haushalten.
- Jedem Agent wird ein Personentyp, welcher seine Rolle im Sozialmodell bestimmt, zugewiesen (siehe unten).
- Jeder Agent erhält eine Arbeitsstätte, wobei in diesem Kontext alle Realisierungen von Ortstypen, also zum Beispiel auch Schulen, gemeint sind.
- Agenten erhalten Attribute welche seinen Krankheitszustand sowie Impfzustand zu Simulationsbeginn festlegen.

Personentypen:

Der Personentyp ist notwendig für die Zuteilung zu Arbeitsstätten und essentiell für den Tagesablauf eines Agenten. Im ersten Schritt werden die Personen altermäßig aufgeteilt wobei aktuell folgende Gruppierung verwendet wird:

- Kleinkinder
- Kindergartenkinder
- Volksschulkinder
- Sonstige Schulkinder
- Arbeiter
- Pensionisten

Im zweiten Schritt werden die Arbeiter (Agenten im arbeitsfähigen Alter) einem Arbeitstypen (im wesentlichen Berufsgruppen) zugeordnet. Aktuell sind das:

- Normale Arbeiter
- Arbeitslose und Frühpensionisten



Der Anteil an Arbeitern welcher einer genauer spezifizierten Gruppe angehört wird per Eingabeparameter eingestellt. Im Modell werden alle Personen älter als 65 Jahre als Pensionisten geführt. Der Anteil an Frühpensionisten ergibt sich aus der realen Gesamtanzahl an Pensionisten in Österreich und der durchs Modell altersbedingten Anzahl an Pensionisten.

Parameter

- Anzahl zu simulierender Personen
- Bevölkerungsverteilung für Österreich nach Alter und Geschlecht
- Verteilung der Bevölkerung zu Altersgruppen mit gemeinsamen Merkmalen (die genaugenommen selbst ein Parameter und damit beliebig erweiterbar sind), im speziellen altersmäßige Definition von Schülern und Pensionisten
- Personengruppen mit gemeinsamen Merkmalen und deren Verteilung innerhalb der potentiell arbeitenden Bevölkerung

1.2.2 Tagesabläufe

Jede Person im Modell besitzt einen eigenen individuellen Tagesablauf. Zu Beginn jedes Tages, um 0 Uhr, entscheidet jeder Agent in Abhängigkeit seiner Attribute welche Orte er in den nächsten 24 Stunden aufsucht. Dafür sind folgende Eigenschaften ausschlaggebend:

- Personentyp (und damit indirekt alle Eigenschaften welche zur Bestimmung des Personentyps herangezogen wurden)
- Kundenfreudigkeit: Wie oft ein Agent an einem Arbeitsplatz „Kunde“ ist
- Krankheitsstatus
- Systemvorgaben (z.B.: Schulschließungen,...)

Der Tagesablauf eines gewöhnlichen Arbeiters sieht im Durchschnitt etwa so aus, dass die Person zwischen 6 und 9 Uhr zu arbeiten beginnt und 7 bis 8 Stunden am Arbeitsplatz verbringt. Anschließend verbringt der Agent ein paar Stunden in der Freizeit in der er sich mit Freunden treffen kann oder andere Dinge erledigt die ihn als Kunde in andere Arbeitsstätten führen. Den restlichen Tag verbringt er im Haushalt.

Parameter (Personentypspezifisch)

- Arbeitsbeginn-Verteilung
- Arbeitszeit-Verteilung
- Freizeitverteilung

Bei den Parametern handelt es sich nicht um einzelne Werte sondern um Parametersets welche Verteilungen, in den meisten Fällen Normalverteilungen, beschreiben. Ein Volksschüler hat demnach einen ganz anderen Tagesrhythmus wie ein z.B. Oberstufenschüler.

Die Generierung der Tagesabläufe ist flexibel erweiterbar. Die Integration von Wochenenden stellt technisch kein großes Hindernis dar, benötigt aber ein Vielfaches an Kalibrierungsaufwand und ist deshalb erst später vorgesehen.

Die Tagesabläufe selbst bestimmen ausschließlich wann ein Agent an einem Ort anwesend ist, nicht was dort passiert und wie er sich dort verhält. Die Tätigkeiten von Personen während ihrer Aufenthaltszeit an ihren Aufenthaltsorten werden durch die verwendeten Ortstypen, welche im Folgenden beschrieben werden, bestimmt.

1.2.3 Haushalte

Haushalte sind einer der Ortstypen im Influenzamodel. Haushalte werden möglichst realitätsnah konstruiert (anhand von Daten der Statistik Austria), wobei vor allem zwei Punkte wesentlich sind:



- Größe der Haushalte (Anzahl an Personen, die in einem Haushalt leben).
- Alter von Haushaltspersonen, wobei zwischen Kindern, Erwachsenen und Pensionisten unterschieden wird.

Parameter

- Verteilung der Altersstruktur in Haushalten (Kinder, Erwachsene, Pensionisten)
- Verteilung der Haushaltsgröße

Personen-Eigenschaften:

- ID des zugeordneten Haushalts.

Zuordnung der Individuen zu Haushalten

Die Zuordnungen beschreiben, welche Person in welchem Haushalt wohnt. Dazu ist notwendig, Personen nach verschiedenen Merkmalen zu klassifizieren, erforderliche Anzahl und Größe von Haushalten zu berechnen und Personen aufgrund ihrer Klassifikation auf Haushalte aufzuteilen.

Dabei gilt:

- Jede Person ist zu genau einem Haushalt zugeordnet.
- Die Zuordnungen sind unabhängig davon, wie lange beziehungsweise wie oft sich eine Person dort aufhält.

Parameter: Klassifikation anhand von Daten

- **Kinder:** Alle Personen von 0 bis 17 Jahren. Kinder müssen mit einem Elternteil oder beiden Eltern in einem Haushalt leben.
- **Erwachsene:** Alle Personen von 18 bis 64 Jahren. Dazu sind folgende Parameter an das Modell zu übergeben:
 - Anteil an **alleinlebenden Erwachsenen** (männlich/weiblich getrennt).
 - Anteil an **alleinerziehenden Erwachsenen** mit je 1,2 und 3+ Kindern (männlich/weiblich getrennt).
 - Anteil an **Erwachsenen in Partnerschaft** mit Ehepartner/Lebensgefährten im gemeinsamen Haushalt mit je 0,1,2 und 3+ Kindern (männlich/weiblich getrennt).
 - Alle anderen Erwachsenen werden als **sonstige Haushaltsmitglieder** geführt.
- **Pensionisten:** Alle Personen, die älter als 64 sind. Für Pensionisten werden folgende Parameter im Modell benötigt:
 - Anteil an **alleinlebenden Pensionisten** (männlich/weiblich getrennt).
 - Anteil an **Pensionisten in Partnerschaft** mit Ehepartner/Lebensgefährten im gemeinsamen Haushalt.
 - Alle anderen Pensionisten werden als **sonstige Haushaltsmitglieder** geführt.
- Zusätzlich wird die **Verteilung der Haushaltsgröße** benötigt. Diese ist gegeben als Anteil der Haushalte mit 1, 2, 3, 4 und (5+) Personen an allen vorhandenen Haushalten.

Realisierung der Kontakte

Alle Personen die sich an einem Tag im selben Haushalt befinden haben Kontakt miteinander. Dabei ist irrelevant wann und wie lange sie sich im Haushalt befinden. Eine genauere Beschreibung der Verhaltensregeln der Agenten in Haushalten macht keinen Sinn, weil sich im Haushalt nur sehr wenige Personen befinden.



Protokoll

- Liste von Personen, die sich im aktuellen Zeitschritt in ihrem Haushalt befinden.

1.2.4 Arbeitsplätze

Die Arbeitsplätze gehören zum Sozial-/Kontaktmodell. Dieser Ortstyp beschreibt die sogenannten „sonstigen“ Arbeitsstätten – das sind alle, die keine Spezialarbeitsstätten (Spital, Schule, etc.) sind.

Ein konkreter Ort repräsentiert also eine Arbeitsstätte. Dieses ist eine geschlossene Einheit, in der alle anwesenden Personen gleich sind. Anwesende Personen können Arbeiter und Kunden sein.

Bemerkung zum Unterschied Arbeitsplatz-Arbeitsstätte:

- Eine **Arbeitsstätte (Standort)** ist definiert als jede auf Dauer eingerichtete, durch Name (oder Bezeichnung) und Anschrift gekennzeichnete Einheit, in der in der Regel mindestens eine Person erwerbstätig ist (Zitat: Statistik Austria, <http://www.statistik.at>).
- **Arbeitsplätze** dagegen beschreiben die tatsächliche Umgebung, in der eine Person arbeitet. So kann es beispielsweise in einer Arbeitsstätte vollkommen verschiedene Typen von Arbeitsplätzen geben (z.B. Werkstatt – Büro – Außendienst).

Beispiel

- **Betrieb:** OMV
- **Arbeitsstätte:** Tankstelle Musterstraße 1
- **Arbeitsplätze:** 1 Büroarbeitsplatz (Buchhaltung), 3 Kassierer (Kassa, Shop), 2 "Automechaniker (in der Mini-Werkstätte für Ölwechsel, Reifenwechsel etc.)
- **Modellierungsebene:** Tankstelle mit 6 Arbeitsplätzen, die alle gleich viele Kontakte intern und nach außen haben.

Modellierungsgrad: Im Influenzamodelle werden Arbeitsstätten (also sozusagen Firmenstandorte) modelliert, wobei vorläufig nicht auf Arbeitsplätze eingegangen wird.

Parameter

Notwendige Parameter: **Jede einzelne Arbeitsstätte hat 3 Parameter, die von Arbeitsstätte zu Arbeitsstätte variieren können:**

- Größe (=Anzahl an Arbeitenden) der Arbeitsstätte
- Kontakte innerhalb der Arbeitsstätte pro anwesender Person pro Zeiteinheit
- Kundenbesuche pro Tag (Durchschnittliche Anzahl an Kunden pro Tag)

Zur Initialisierung muss also zusätzlich bekannt sein wie oft Arbeitsstätten einer konkreten Parametrisierung vorkommen.

Personen-Eigenschaften:



Jeder Person mit der Eigenschaft ‚normaler Arbeiter‘ wird zu Simulationsbeginn eine Arbeitsstätte zugewiesen.

Bemerkung: Die Arbeitsplätze werden im Modell statisch, also für die gesamte Simulationszeit unveränderlich, angenommen.

Realisierung der Kontakte

Innerhalb einer Arbeitsstätte können sich Personen die dort arbeiten und Kunden aufhalten. Arbeiter können zwar zu verschiedenen Zeiten anwesend sein, es gibt aber keinen Arbeitsstättenwechsel und somit keine neuen Arbeiter. Kunden wiederum können beliebige Arbeitsstätten aufsuchen. Kontakte zwischen Arbeitern und/oder Kunden finden zufällig zwischen allen in diesem Zeitschritt anwesenden Personen (Arbeiter, Kunden) statt.

1.2.5 Schulen

Die Schulen stellen einen Ortstyp im Influenzamodelle dar. Aktuell werden Schulen als Orte realisiert, in denen zwischen anwesenden Personen Kontakte stattfinden.

Dabei gilt:

- Es gibt 4 verschiedene Schultypen, die Kinder abhängig vom Alter besuchen: Kindergarten, Volksschule, Unterstufe, Oberstufe.
- Für jeden Schultyp kann es unterschiedlich parametrisierte Schulen geben.
- Alle Kinder sind genau einer Schule zugeordnet.
- Jeder Schule sind Lehrer zugeordnet. Die Anzahl an Lehrern richtet sich nach der Schulgröße. Lehrer werden aus normalen Arbeitern ausgewählt und haben als Arbeitsplatz die jeweilige Schule zugeteilt.
- Schüler sind genau einer Klasse zugeordnet, wobei eine Klasse nur Schüler eines Jahrgangs (=Alter der Schüler) enthält. Anwesende Lehrer werden zu jeder Stunde zufällig neu auf die Klassen aufgeteilt.
- Kontakte finden in jeder Stunde zwischen allen anwesenden Personen (Lehrer, Schüler) innerhalb einer Klasse statt.

Daten & Parameter

Notwendige Parameter: Jede einzelne Schule hat 4 Parameter, die von Schule zu Schule unterschiedlich sein können:

- Größe (=Anzahl an Schülern) von Schulen
- Klassengröße
- Anzahl an Lehrern (angegeben als Verhältnis Lehrer : Schüler)
- Kontakte innerhalb einer Klasse pro anwesender Person pro Zeitschritt

Zur Initialisierung muss also zusätzlich bekannt sein:

- Alter der Kinder für jeden Schultyp.



- Häufigkeiten, wie oft Schulen einer bestimmten Parametrisierung vorkommen (für jeden Schultyp separat anzugeben).

Personen-Eigenschaften:

- ID der zugewiesenen Schule.
- ID der zugewiesenen Klasse.

Attribute des Ortstyps:

- Schulen und deren Eigenschaften.
- Zugewiesene Schüler und Lehrer.
- Aktuell anwesende Personen.

Bemerkung

Die Schulen werden im Modell statisch, also für die gesamte Simulationszeit unveränderlich, angenommen.

Realisierung der Kontakte

Kontakte finden in jeder Klasse zwischen aktuell (in diesem Zeitschritt) anwesenden Schülern und Lehrern zufällig statt. Die Anzahl dieser Kontakte richtet sich nach dem Parameter, der die Kontakte pro Person festlegt.

1.2.6 Freizeit

Die Freizeit repräsentiert den Ortstyp, den Personen während sie sich in der Freizeit befinden aufsuchen, wenn sie nirgends Kunde sind. Im aktuell simulierten Modell ist sie nicht in weitere Teilbereiche gegliedert.

Realisierung der Kontakte

An einem Ort der Freizeit sind Kontakte prinzipiell zwischen allen anwesenden Personen möglich, sie haben jedoch die Präferenz auf Personen bestimmten Alters zu treffen. Daraus ergibt sich eine altersabhängige Kontaktverteilung.

Generell ist über diesen Ortstyp strukturell nur wenig bekannt, da das Freizeitverhalten von Personen sehr inhomogen ist.

Parameter

Notwendige Parameter:

- Durchschnittliche Kontaktanzahl pro anwesender Person pro Zeiteinheit an einem Ort der Freizeit.
- Verteilung des Alters der Kontakte für jedes Alter von Personen ($n \times n$ -Matrix)



Personen-Eigenschaften:

Personen bekommen keine neuen Eigenschaften zugewiesen, da sie sich in der Freizeit beliebig bewegen können.

Bemerkungen:

Aktuell ist die Freizeit so beschaffen, dass es einen einzigen Ort der Freizeit gibt, an dem sich sämtliche Personen in ihrer Freizeit aufhalten.

Realisierung der Kontakte

Alle Personen die sich in der Freizeit aufhalten können Kontakt miteinander haben. Die Anzahl der Kontakte wird durch die Kontaktrate vorgegeben. Die altersbezogene Verteilung richtet sich nach der Altersverteilung der Bevölkerung.

1.2.7 Krankheitsmodell

Das Krankheitsmodell wurde erweitert zu individuellen Ansteckungen und Krankheitsverläufen.

Folgende Parameter existieren und sind vom Alter der betroffenen Person abhängig:

- die Ansteckungswahrscheinlichkeit bei Kontakt mit einer infizierten Person
- die Inkubationszeit (von der Ansteckung bis zum Auftreten von Symptomen)
- die Krankheitsdauer (vom Auftreten von Symptomen bis zu Genesung)

Die Ansteckungswahrscheinlichkeit kann im Zeitverlauf auch von externen Einflüssen (beispielsweise Wetter) abhängig sein. Konkret kann für jeden Tag ein Multiplikator angegeben werden, mit dem alle Ansteckungswahrscheinlichkeiten für jedes Lebensalter multipliziert werden.

Die Krankheitsdauer kann zusätzlich normalverteilt angenommen werden. Das heißt, bei jeder Ansteckung wird die konkrete Krankheitsdauer einer Person normalverteilt mit einer angegebenen Standardabweichung berechnet.

Durchimpfungsraten und Impfwirkung können für Personen jeden Alters separat eingestellt werden. Geimpfte, aber nicht immune Personen werden in der Folge vom Modell wie ungeimpfte Personen behandelt.



Anhang 2

Recherche: Wetter und Influenza

Florian Miksch

Juli 2011

1 Literatur

1.1 Klinische Studien

Anhand von klinischen Studien mit Meerschweinchen kann gezeigt werden, dass es einen großen Einfluss von Klima (vor allem Temperatur und Luftfeuchtigkeit) auf Suszeptibilität und Übertragungswahrscheinlichkeit von Influenza-Viren gibt.

“The Effects of Weather and Climate on the Seasonality of Influenza: What We Know and What We Need to Know” fasst die Ergebnisse einiger klinischer Studien übersichtlich zusammen.

Diese Ergebnisse könnten als Rechtfertigung aus medizinischer Sicht dienen, Wetterdaten im Influenzamodell zu verwenden.

1.2 Epidemiologische Studien

In einigen Studien können starke Korrelationen zwischen Wetterdaten (hauptsächlich Temperatur und Luftfeuchtigkeit, aber auch Sonnenstrahlung, Niederschlag und andere) und Influenzafällen in einer Stadt oder Region gefunden werden. Gute Ergebnisse finden sich in:

- *“Modeling and Predicting Seasonal Influenza Transmission in Warm Regions Using Climatological Parameters”* bzw. *“Modeling Influenza Transmission Using Environmental Parameters”* - zwei Publikationen über eine US-amerikanische Studie aus 2009, die erstaunlich gute statistische Korrelationen mittels ARIMA bzw. SARIMA berechnet.
- *“Influenza Prevalence in the US Associated with Climatic Factors, Analyzed at Multiple Spatial and Temporal Scales”* - Diplomarbeit aus den USA, 2006, die sehr viel Literatur heranzieht und dabei auf Korrelationen zwischen Influenza-Todesfällen und Wetter stößt.
- *„Modeling the influence of climate variability on influenza A epidemic patterns“* nimmt in einem SEIRS-Modell (mit System Dynamics realisiert) die Infektionsrate abhängig von der El Nino Southern Oscillation (ENSO) an. Der ENSO ist eine pazifische Meeresströmung, der das Klima insbesondere im Pazifikraum, prinzipiell aber weltweit beeinflusst. ENSO wird dabei durch den MEI dargestellt – einem Wert, der sich aus mehreren Faktoren des ENSO berechnet.
Ergebnis: Mit dem Modell die Epidemien durch Berücksichtigung des MEI genauer berechnet werden, da in kalten ENSO-Jahren deutlich weniger Fälle auftreten als in warmen Jahren.
- *„Association of influenza epidemics in France and the USA with global climate variability“* findet starke Korrelationen, dass in kühlen ENSO-Jahren weniger Influenza-Todesfälle in den USA und Frankreich auftreten als in warmen Jahren.



- *“Comparison of the incidence of influenza in relation to climate factors during 2000-2007 in five countries”* untersucht Korrelationen zwischen Klima (Niederschlag, Luftfeuchtigkeit und Temperatur) und Influenza in Singapore, Hong Kong (China), Ulaanbaatar (Mongolia), Vancouver (Canada) und Australien (Brisbane, Melbourne and Sydney). Für Influenza A werden Korrelationen mit der Luftfeuchtigkeit in Hong Kong, Brisbane, Singapur und Vancouver gefunden. Für Influenza B werden Korrelationen mit Temperatur in Vancouver und Singapur sowie mit Luftfeuchtigkeit in Hong Kong, Brisbane, Melbourne und Vancouver gefunden. Es finden sich zwar nicht immer und überall Korrelationen, aber die gefundenen deuten zumindest auf einen Zusammenhang des Wetters mit Influenza hin. Im Hinblick auf Österreich sollte vor allem Vancouver interessant sein, da dieses ein am ehesten vergleichbares Klima hat. Und dort finden sich Zusammenhänge sowohl mit Luftfeuchtigkeit (Influenza A) als auch Temperatur (Influenza A und B).

2 Wetterdaten für Österreich

Die ZAMG stellt in ihren Jahrbüchern kostenlos Wetterdaten zur Verfügung.
<http://www.zamg.ac.at/klima/jahrbuch/>

Jahrbücher existieren für die Jahre 1994 bis 2008 und für alle Landeshauptstädte. Die Daten können Monatsweise nach MS EXCEL exportiert werden.

Folgende Daten stehen zur Verfügung:

- Luftdruck um 7:00, 14:00 und 19:00
- Lufttemperatur um 7:00, 14:00 und 19:00 sowie Tagesmittel, Min und Max.
- Relative Feuchte um 7:00, 14:00 und 19:00
- Dampfdruck im Tagesmittel
- Bevölkerung um 7:00, 14:00 und 19:00
- Windrichtung und –stärke um 7:00, 14:00 und 19:00
- Niederschlag
- Niederschlagsart (Regen, Hagel, Schnee, Graupel)
- Schnee
- Neuschnee

3 Tests

In einem ersten Schritt sind sicherlich Tests notwendig, ob und welche Korrelationen es in Österreich gibt.

Dazu werden – neben den Wetterdaten aus den Jahrbüchern – Daten über die Influenza benötigt. Die Influenz-Fallzahlen liegen vermutlich nur wochenweise vor. Daher stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Aufteilung der wochenweisen Fälle auf Tage und Glättung der Kurve unter Berücksichtigung, dass die Anzahl der Fälle in jeder Woche korrekt sein muss. In diesem Fall werden die Korrelationen mit Zwischen tageweisen Influenzafällen und tagesmittelwerten der Wetterdaten berechnet.

Bemerkung: Glättung der Kurve, indem man das diskrete Integral über die Wochen



berechnet, dann kubische Splines durch die Punkte legt und die kubischen Splines ableitet und an den einzelnen Tagen auswertet. Dadurch bleibt (bis auf Rundungsfehler, falls man nur ganze Fälle zulässt) die Summe an Fällen pro Woche erhalten.

2. Berechnung der Wochenmittelwerte der Wetterdaten und damit wochenweise Berechnungen der Korrelationen.

4 Implementierung

1. Wesentlich ist, jene Wetter-Parameter zu identifizieren, für die Korrelationen anhand von österreichischen Daten gefunden werden.
2. In einem zweiten Schritt sind Korrelationen zwischen Parametern zu finden (beispielsweise zwischen Niederschlag und Feuchte). Korrelieren zwei Parameter miteinander, reicht es, einen der beiden im Modell zu verwenden.
3. Jedenfalls müssen die Wetterdaten die Infektionswahrscheinlichkeit beeinflussen. Allgemein wird eine Funktion benötigt:
 $f(\text{Wetterdaten}, \text{Basis-Infektionswahrscheinlichkeit}) = \text{Infektionswahrscheinlichkeit}$
Stellt man sich die Funktion als Lookup-Table vor, wird klar, dass dieser Table gleichzeitig mit der/den Infektionswahrscheinlichkeit(en) kalibriert werden muss. Zu Kalibrierung der notwendigen Werte gehe wie folgt vor:
 - a. Im Modell für jeden einzelnen Zeitschritt einer Saison die Infektionswahrscheinlichkeit kalibrieren, sodass jeder Tag (bzw. jede Woche) exakt mit den Infektionsdaten übereinstimmt.
 - b. Die kalibrierten Infektionswahrscheinlichkeiten ergeben einzelne Punkte der mehrdimensionalen Funktion f . Zur Vervollständigung und/oder Glättung der Funktion verwende, abhängig von den Ergebnissen, Inter-/Extrapolation oder Regression. Die Basis-Infektionswahrscheinlichkeit ist in der gesamten Simulation konstant.
 - c. Verbesserung: Die Funktion f anhand von Daten mehrerer Saisonen berechnen.
 - d. Validierung: Verwendung von f in einer Saison, die nicht zur Kalibrierung herangezogen worden ist.
4. In der Simulation wird die Infektionswahrscheinlichkeit zu Beginn jedes Tages anhand von Wetterdaten neu berechnet. Das restliche Modell bleibt von dieser Anpassung unberührt.



Anhang 3

Evaluierung: Wetter und Influenza

Florian Miksch, Christoph Urach

Oktober 2011

Inhalt

1	Ziel der Vor-Evaluierung	1
2	Daten.....	2
2.1	Erkrankungszahlen	2
2.2	Wetterdaten.....	3
3	Unsicherheit der Fallzahlen.....	3
4	Korrelationen	5
5	Verwendung von autoregressiven Modellen.....	5
6	Potential	10

1 Ziel der Vor-Evaluierung

Das Ziel dieser Arbeit ist, überblicksmäßig zu evaluieren, welches Potential die Einbindung von Wetterdaten in Influenza-Modelle bietet. Da das Wetter in verschiedenen Teilen Österreichs mitunter sehr verschieden sein kann, werden wir uns für diese Evaluierung auf Wien beschränken.

Zunächst werden Wetterdaten und Erkrankungszahlen auf statistische Zusammenhänge untersucht. Einerseits werden einfache statistische Korrelationen berechnet. Andererseits wird, aufbauend auf die US-Studie „Modeling Influenza Transmission Using Environmental Parameters“, versucht, die Erkrankungszahlen mit Hilfe eines autoregressiven Modells anhand der Wetterdaten zu reproduzieren.

Des Weiteren wird erläutert, welche Aussagen erst durch die Berücksichtigung von Wetterdaten in derartigen Modellen möglich werden.

2 Daten

2.1 Erkrankungszahlen

Konkrete, verlässliche Erkrankungsdaten liegen für Österreich oder Wien derzeit leider nicht vor. Daher wird vorläufig mit Krankenstandszahlen gearbeitet, die aus GAP-DRG für 2006 und 2007 erhoben werden. Dazu werden folgende Kriterien für die Suche angenommen:

- ICD10-Diagnosen J10, J11, J12 und J18 sowie die ICD9-Diagnosen 480, 485, 486 und 487
- Wohnort der Person in Wien

Es zeigt sich, dass die Krankenstandszahlen stark vom Wochentag abhängen – kaum begonnene Krankenstände am Wochenende, statt dessen eine starke Häufung am Montag (Abbildung 1). Diese Ausprägungen sind sicherlich nicht auf das Wetter zurückzuführen, sondern arbeitszeitbedingt.

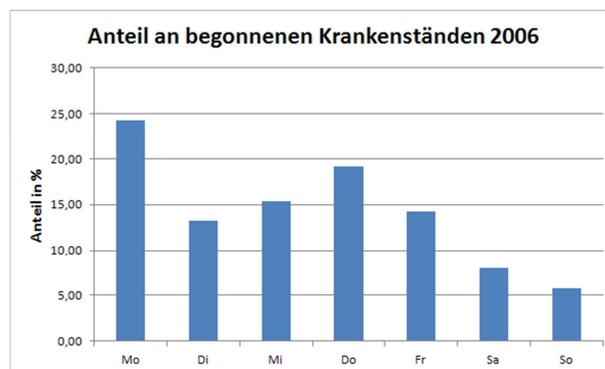


Abbildung 1: Begonnene Krankenstände nach Wochentag (Durchschnitt über 2006)

Daher werden wochenweise alle neu begonnenen Krankenstände erhoben. Wie viele Personen an einem Tag beziehungsweise in einer Woche insgesamt im Krankenstand sind, wird nicht betrachtet, da für den Einfluss des Wetters nur der Zeitpunkt des Ausbruchs, aber nicht die Dauer der Krankheit von Interesse ist. Siehe Abbildung 2.

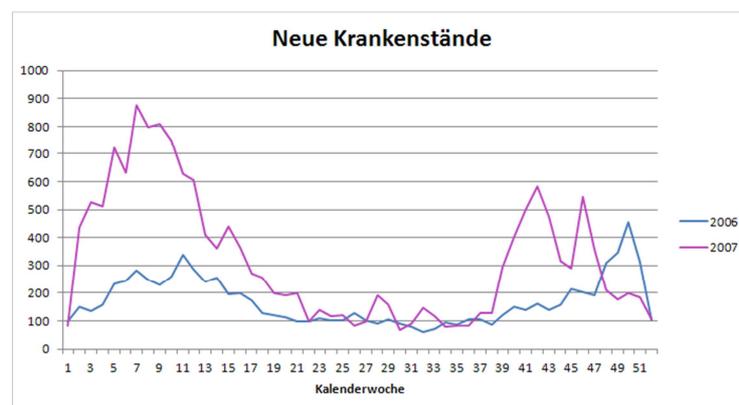


Abbildung 2: Begonnene Krankenstände nach Kalenderwoche

Hintergrund zur Verwendung der Krankenstandsdaten sind folgende Überlegungen:

- Wenn ein Zusammenhang zwischen Wetterdaten und allen Erkrankungsfällen in Österreich besteht, muss folglich auch ein Zusammenhang mit den Erkrankungsfällen einer bestimmten Bevölkerungsgruppe (in diesem Fall Arbeitnehmer) bestehen.



- Im Umkehrschluss lässt ein Zusammenhang des Wetters mit den Erkrankungsfällen der österreichischen Arbeitnehmer auch Zusammenhänge mit Erkrankungszahlen anderer Bevölkerungsgruppen vermuten.

2.2 Wetterdaten

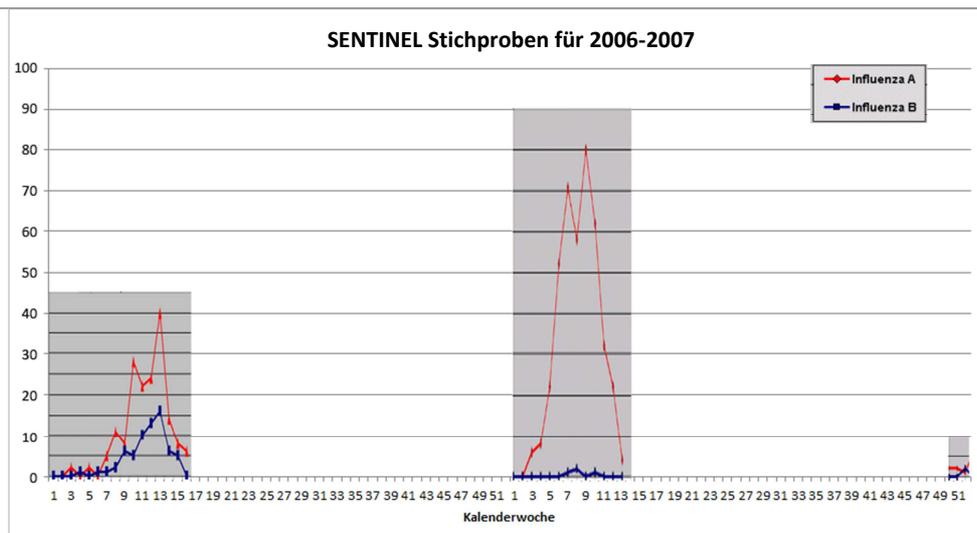
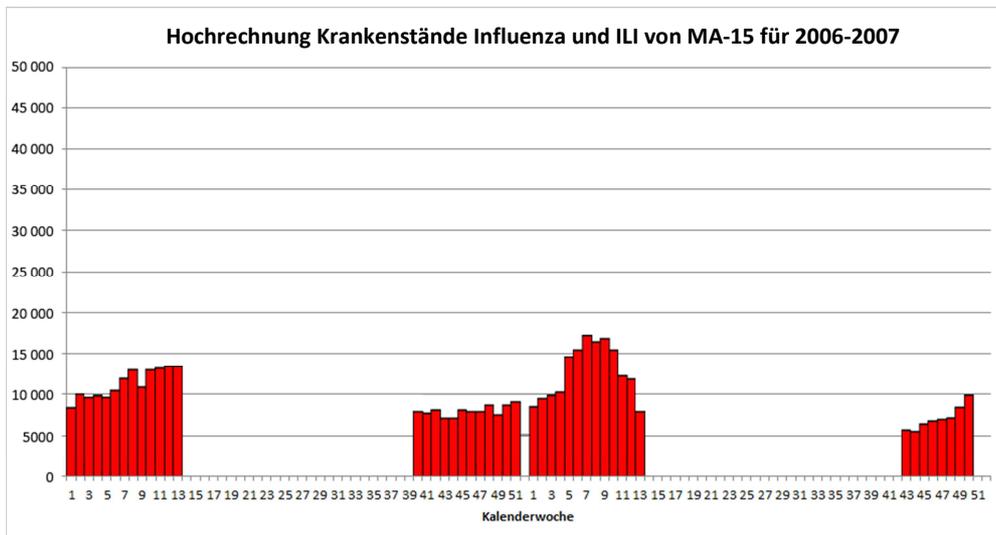
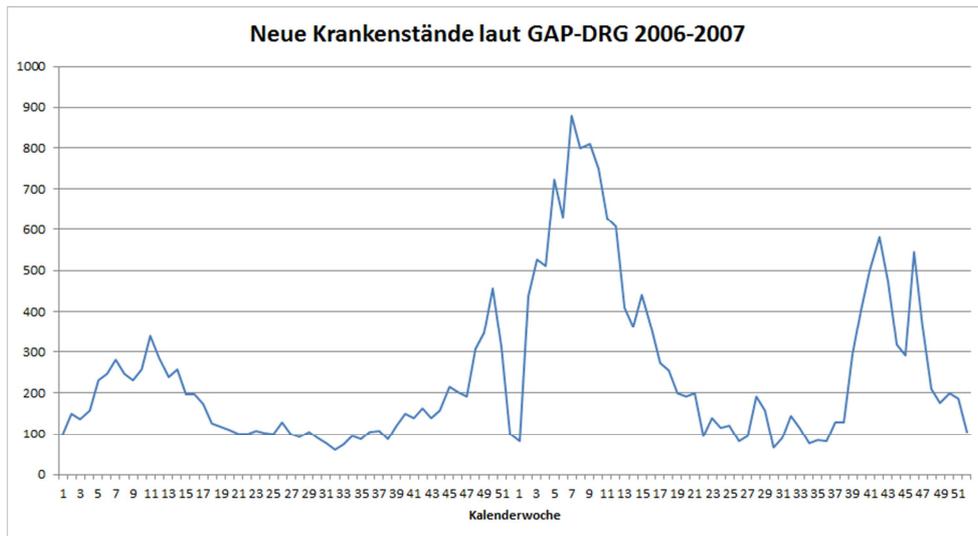
Die ZAMG (Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik) stellt folgende Wetterdaten für jeden Tag seit 1994 für alle österreichischen Landeshauptstädte und den Sonnblick zur Verfügung:

- Temperatur: 7:00, 14:00, 19:00, Tagesminimum, Tagesmaximum, Tagesmittelwert
- Luftdruck: 7:00, 14:00, 19:00, Tagesmittelwert
- Relative Feuchte: 7:00, 14:00, 19:00
- Dampfdruck: Tagesmittelwert
- Bewölkung: 7:00, 14:00, 19:00, Tagesmittelwert
- Windrichtung und Stärke: 7:00, 14:00, 19:00
- Niederschlag in mm und Niederschlagsart, Schneehöhe, Neuschnee

Für die Berechnungen werden die Wetterwerte aus Wien verwendet.

3 Unsicherheit der Fallzahlen

- Krankenstände in Kalenderwoche 51, 52 und 1 sind offensichtlich niedrig (vgl. mit Wochen danach und davor).
- Die Influenza-Saison würde laut GAP-DRG von KW47 2006 bis KW 20 2007 (= Ende Oktober - Mitte Mai) gehen. Die Krankenstandsdaten der MA-15 zeigen aber eine deutlich kürzere Saison. Laut SENTINEL dauert die Saison nur von KW 1 bis 13.
- GAP-DRG zeigt 2007 von KW 38-KW48 (Ende Sept. bis Ende Nov.) einen extremen Anstieg der Krankenstände. In den Daten der MA-15 findet sich dieser Anstieg aber nicht. Laut SENTINEL herrscht hier auch keine Influenza-Saison.
- 2007: Einbruch der Krankenstände in KW 45 und 46 um 30-40%. Das sind extreme Abweichungen, die unglaublich sind. In den Daten der MA-15 ist das ebenfalls nicht ersichtlich.



4 Korrelationen

Im ersten Schritt wird mittels linearer Regression überprüft wie die einzelnen Wetterparameter mit den Krankenständen zusammenhängen. Wie aus folgender Abbildung ersichtlich besteht (teilweise, wie bei der Temperatur, sogar) ein signifikanter Zusammenhang zwischen Parametern und Krankenständen, die Varianz ist aber so hoch, dass damit alleine keine vernünftigen Aussagen über den Krankenstandsverlauf getroffen werden können. Richtig ist hingegen, dass es bei tieferen Temperaturen mehr Krankenstände gibt. Ein kausaler Zusammenhang ist dadurch trotzdem nicht bewiesen.

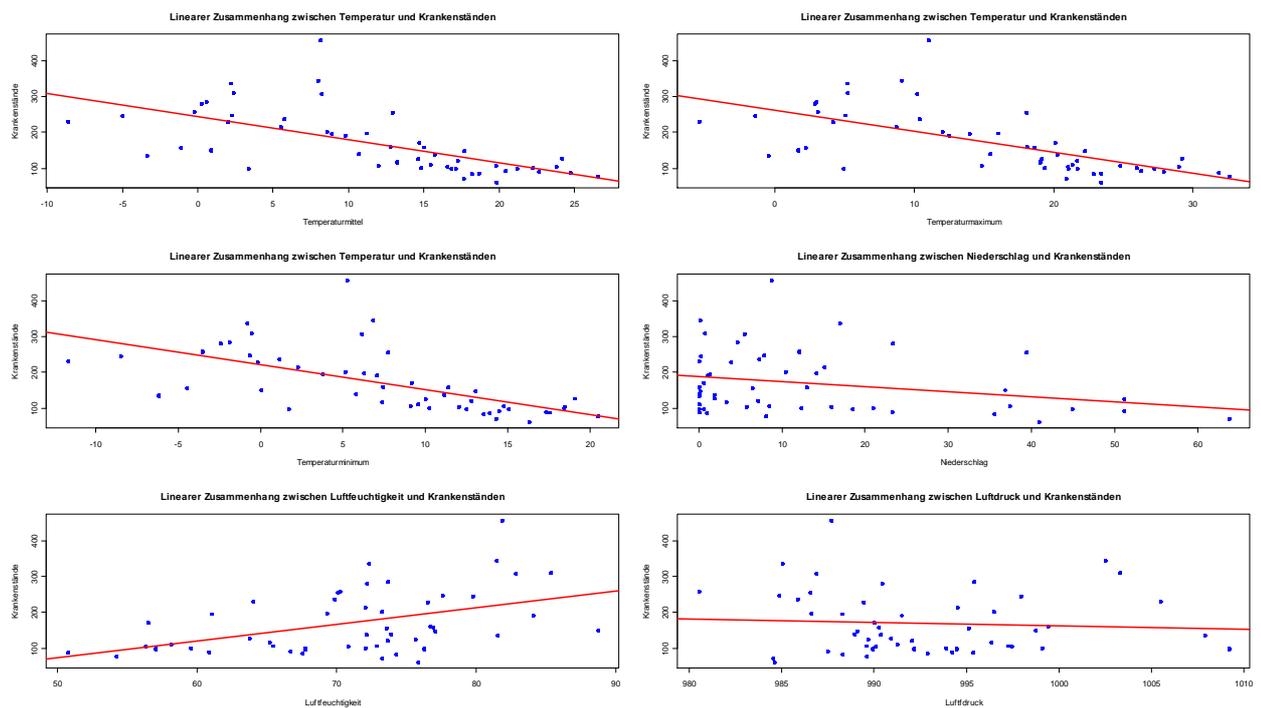


Abbildung 3: Lineare Regression für Wetterparameter

Die Tendenz kältere Temperaturen → mehr Krankenstandsfälle ist zwar vorhanden, aufgrund der großen Streuung ist es jedenfalls vorteilhaft auch den zeitlichen Verlauf zu berücksichtigen. Dafür werden im nächsten Kapitel Zeitreihen eingesetzt.

5 Verwendung von autoregressiven Modellen

Mit (S)ARIMAX wird eine Gruppe von Zeitreihenanalysemodellen die sich aus einem autoregressiven und einem moving average Teil zusammensetzt und gegebenenfalls Saisonalität berücksichtigt sowie zusätzliche Prädiktoren verwendet, bezeichnet. Aus dem vergangenen Kurvenverlauf wird versucht die zukünftige Entwicklung zu prognostizieren. Dabei können auch zusätzliche Einflussfaktoren, wie in unserem Fall das Wetter, vorgegeben werden. Identifiziert wird das Modell mit den Daten aus dem Jahr 2006 um das Jahr 2007 zu prognostizieren.

Angelehnt an die US-Studie und aufgrund wetterunabhängiger Einflüsse auf die Krankenstandszahlen wie z.B. Feiertage, die zu starken Schwankungen (Abbildung 4: Rauschen bei tageweisen Werten) führen, werden die Werte auf Wochenmittel aggregiert.

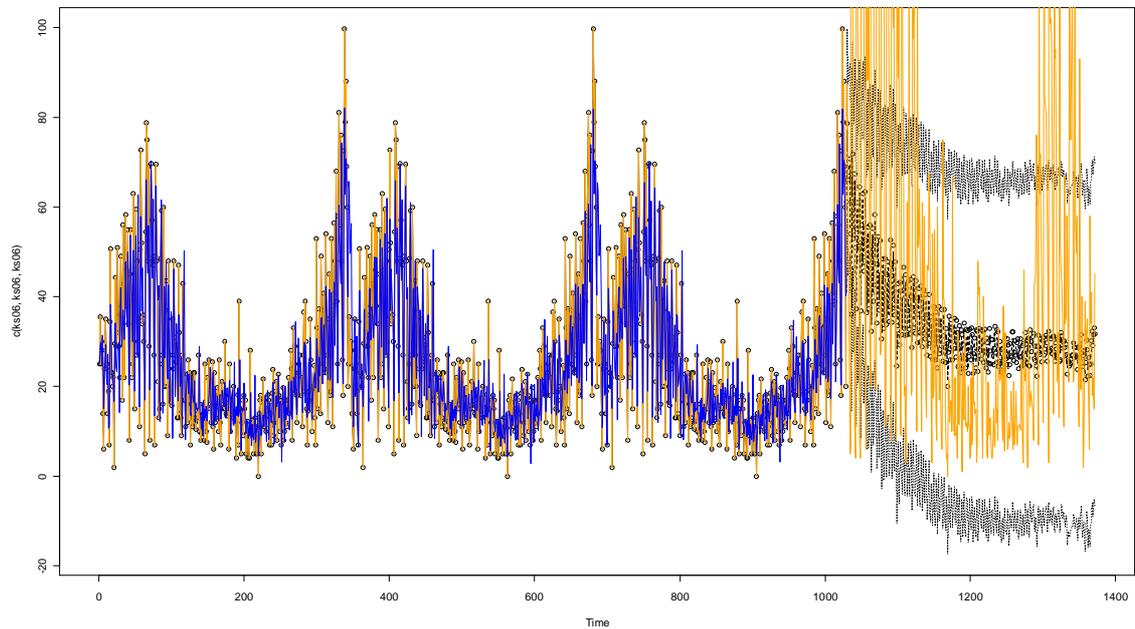


Abbildung 4: Rauschen bei tagweisen Werten

Wird das Modell nur mit der Saison 2006 identifiziert (mit absurd hohen Parametern) sagt das Modell für 2007 im Wesentlichen eine durch unterschiedliche Wetterdaten leicht abgewandelte Variante der Grippe-saison 06 voraus, insbesondere der Peak am Jahresende wird, je nachdem ob mit absoluten oder relativen Krankenstandszahlen gerechnet wird, zu unterschiedlichen Zeitpunkten prognostiziert. Das Hauptproblem ist die zu geringe Anzahl an betrachteten Saisonen. Das Modell kann mit nur einer Saison unmöglich ‚lernen‘ wie sich der unterschiedliche Wetterverlauf zweier ganzer Saisonen auf die Fallzahlen auswirkt.

Abbildung 5 zeigt, dass es selbst mit extrem hohen, normalerweise nicht verwendeten Parametern nicht möglich ist dieselbe Saison genau zu prognostizieren. Das qualitative Verhalten kann aber vorhergesagt werden, dazu reicht aber auch (wie in Abbildung 6) eine bedeutend geringere Ordnung.

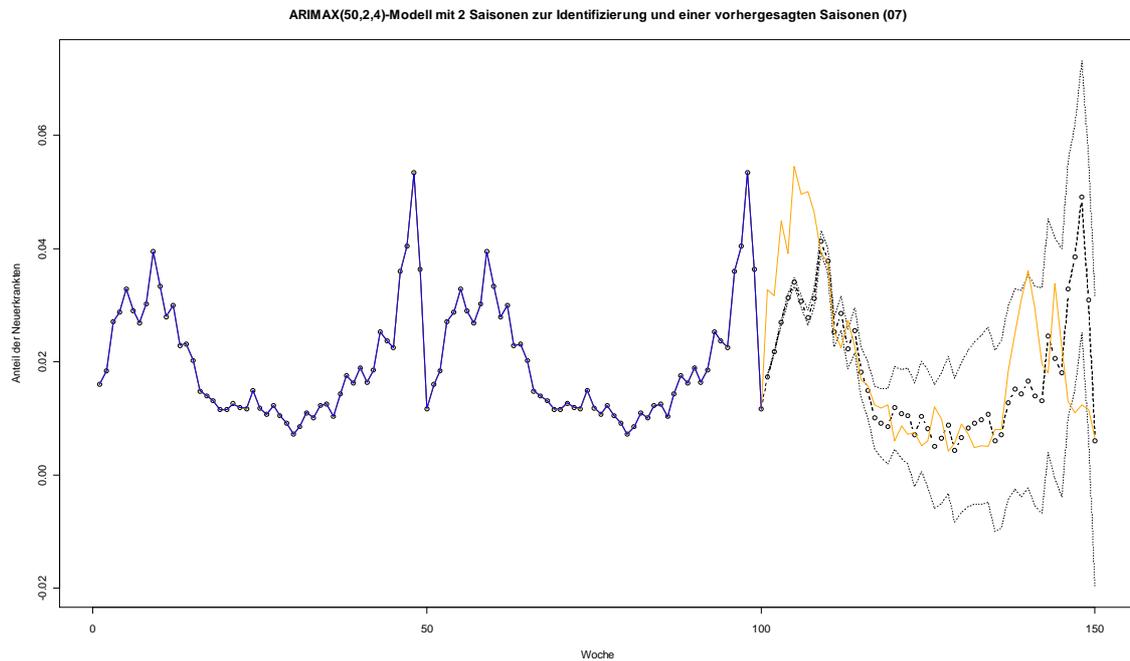


Abbildung 5: Identifikation und Prognose mit derselben Saison

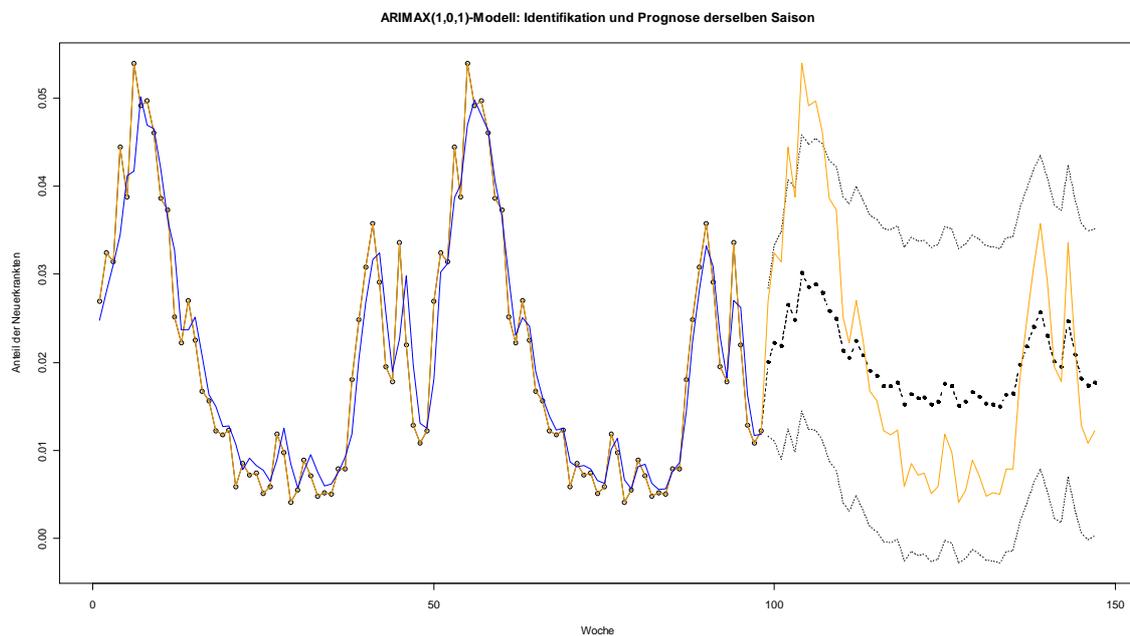


Abbildung 6: Die orange Kurve stellt die Originaldaten dar, blau das identifizierte Modell und die strichlierte Linie die Modellprognose

Die beiden betrachteten Influzensaisonen sind sehr unterschiedlich. Das und die Tatsache, dass nur 2 Saisonen herangezogen werden führt zu einem großen Problem: In Abbildung 7 wird das Modell anhand von absoluten Krankenzustandszahlen von 2006 und 2007 identifiziert und die kommende Saison mit Wetterdaten von 06 prognostiziert. Zumindest der Peak am Jahresbeginn

kann vorhergesagt werden, speziell die zweite Jahreshälfte der beiden Grippezeiten ist so unterschiedlich, dass das Modell hier komplett versagt.

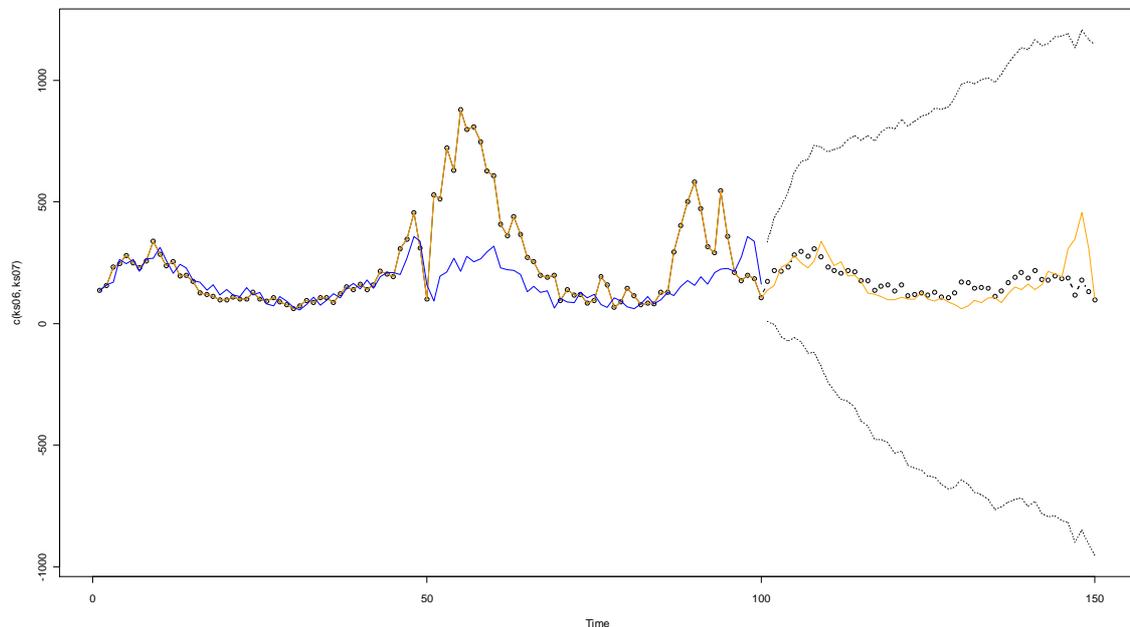


Abbildung 7: Prognose anhand von absoluten Krankenstandszahlen; Orange: echte Werte, Blau: Modellergebnisse für den Identifikationsbereich; Punkte ab Time 100: Modellprognose.

Eine Grippezeit zur Einstellung des Modells ist problematisch da sie aus relativ wenigen Datenpunkten besteht. Im folgenden Versuch wurden daher sowohl die Saison 06 und 07 zur Identifikation hergenommen um anschließend eine Prognose mit den Wetterdaten aus 06 zu erstellen. Orange sind die echten Krankenstandszahlen, blau die Modellergebnisse für die Identifikationsperiode und schwarz strichliert die Modellvorhersage. Rot ist der Temperaturverlauf eingezeichnet. Als Prädiktoren werden Temperatur und Bewölkung eingesetzt. Die wöchentlichen neuen Krankenstände wurden normiert (jahreweise, das ist insofern nicht richtig als saisonal normiert werden müsste, das Datenmaterial aber nur für eine ganze und zwei halbe Saisonen vorhanden ist) da in der Saison 07 wesentlich mehr Krankenstände vorhanden sind die allein mit dem Wetter mit Sicherheit nicht erklärt werden können.

Anhand von Abbildung 8 (bereits allein aus der roten und orangen Kurve) lässt sich ein Zusammenhang von Temperatur und Grippeverlauf erahnen, es scheint so als würden die Krankenstandszahlen der Temperatur ein paar Wochen hinterherhinken. Abgesehen von den letzten 4 Wochen spiegelt auch die Prognose das qualitative Verhalten für 2006 wieder. Dasselbe Modell sagt für 2007 (Abbildung 9) aber wesentlich schlechtere Ergebnisse voraus.

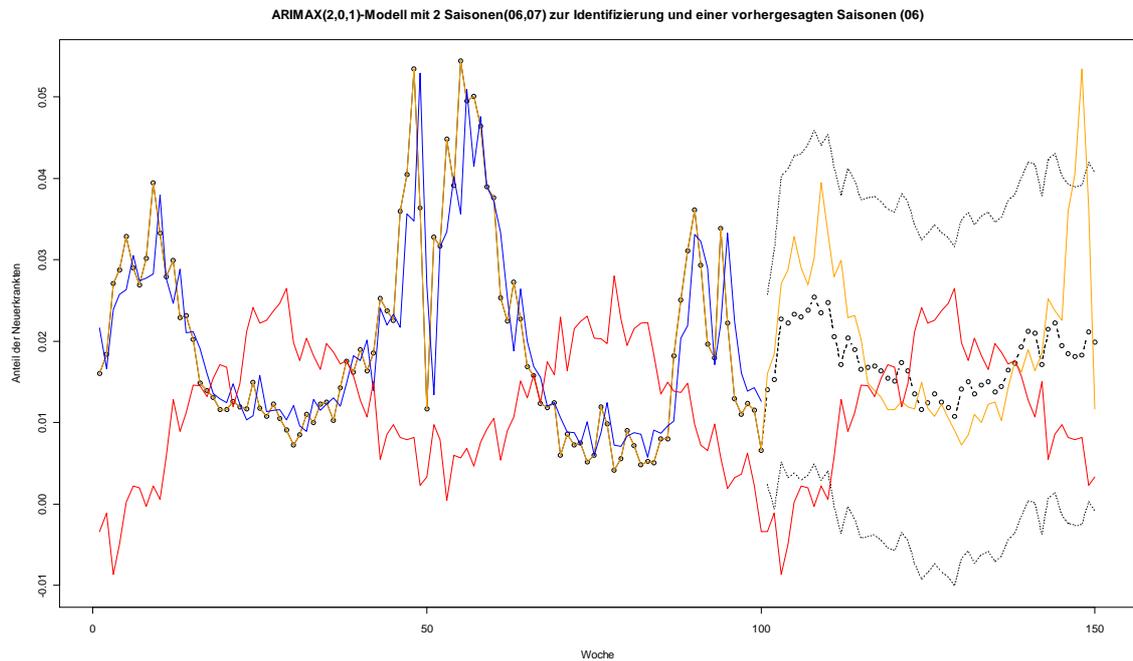


Abbildung 8: Modellprognose für 2006

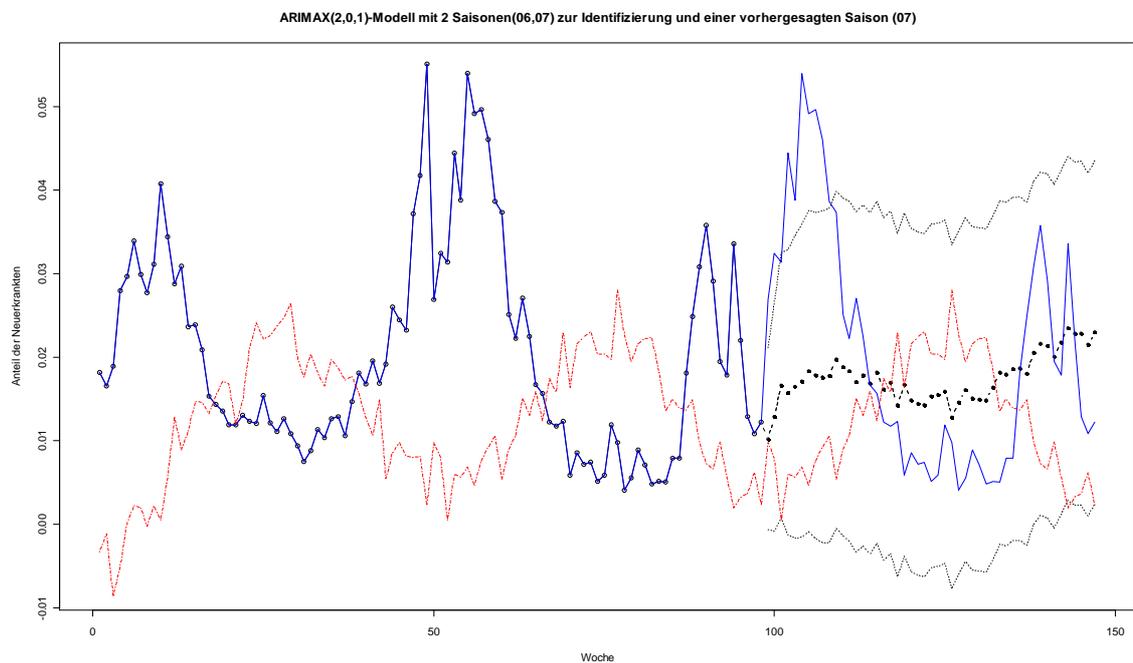


Abbildung 9: Modellprognose für 2007

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen Wetterparametern und Krankenstandsfälle geben könnte, insbesondere dann wenn es um den Start der Epidemie geht.



Eine genaue Vorhersage des Epidemieverlaufs erscheint unter Überprüfung anhand den vorhandenen Krankenstandsdaten jedoch nicht möglich.

Werden dafür ARIMAX-Modelle verwendet so reicht geringe Ordnung aus um zumindest Aussagen über das qualitative Verhalten treffen zu können.

6 Potential

Die Potentiale der Berücksichtigung von Wetterdaten bei Ausbreitung einer Influenza sind vielfältig. Voraussetzung ist allerdings, dass sich der vermutete Zusammenhang in den Analysen bestätigt. Folgende Aussagen sind denkbar:

- Die Kalenderwoche, in der die Grippeepidemie ausbricht, unterscheidet sich von Jahr zu Jahr. Das Wetter könnte im Nachhinein eine plausible Erklärung für diese Woche liefern.
- Ebenso könnte das Wetter eine plausible Erklärung liefern, in welcher Kalenderwoche die Epidemie wieder stoppt.
- Abhängig von Wettervorhersagen könnten Prognosen über ein Ansteigen oder Abflauen der aktuellen Influenza-Epidemie für die kommende Woche erstellt werden. Ist ein dramatischer Anstieg zu erwarten, könnten gezielte Maßnahmen gesetzt werden (beispielsweise ein Aufruf, möglichst viel zu Hause zu bleiben).



Anhang 4

Verwendung von Wetterdaten im Influenza-Modell

Florian Miksch

November 2011

Ziel dieses Dokuments ist es, Wetterdaten in das Influenza-Modell einzubauen und herauszufinden, was passiert, wenn man die mittlere Tagestemperatur aus der Saison 2006-2007 als Einflussparameter verwendet. Dies wird über eine Testreihe untersucht.

1 Voraussetzungen

Zuerst wird das Modell ohne Einfluss der Wetterdaten so eingestellt, dass die Epidemiekurve mit der Saison 2006/07 übereinstimmt. Dazu werden folgende Annahmen getroffen:

- Die Influenza-Saison dauert etwa 13-15 Wochen (91-105 Tage)
- Im Laufe einer Saison werden etwa 5% der Gesamtbevölkerung infiziert
- Die Krankheits- und Kontaktparameter werden aus den Daten genommen, wie sie im Zwischenbericht Influenza 2010 zu finden sind.
- Es wird angenommen, dass sich das Wetter ausschließlich auf die Ansteckungswahrscheinlichkeit auswirkt. Andere Parameter, insbesondere das Sozialverhalten (Kontakte) und Krankheitsverlauf (Inkubationszeit, Genesungszeit) bleiben vom Wetter unbeeinflusst.

Daraus folgt, dass die Ansteckungswahrscheinlichkeit gemäß der Wetterdaten in jedem Zeitschritt neu kalkuliert werden muss.

Einbau der Wetterdaten

Zum Einbau der Wetterdaten sind einige vorangehende Überlegungen notwendig.

- Die Simulationsdauer von 150 Tagen wird interpretiert als der Zeitraum 1. November 2006 bis 30. März 2007.
- Die Wetterdaten werden tageweise als die Temperatur im Tagesmittel verwendet (siehe Abbildung 1-1 und Abbildung 1-2).
- Es wird davon ausgegangen, dass die Infektionswahrscheinlichkeit umso höher ist, je kälter es ist – und umgekehrt.
- Die Wetterdaten werden geeignet skaliert, sodass sie als Faktor verwendet werden können, mit dem die ursprüngliche Ansteckungswahrscheinlichkeit multipliziert wird.

Bemerkung: Die Temperatur im Tagesmittel beschreibt zwischen dem 1. November 2006 und dem 30. März 2007 keine ausgeprägte Kurve, sondern bewegt sich relativ ausgeglichen zwischen 0 und 10 Grad Celsius mit ein paar kleinen Ausreißern zwischen -5 und 15 Grad.

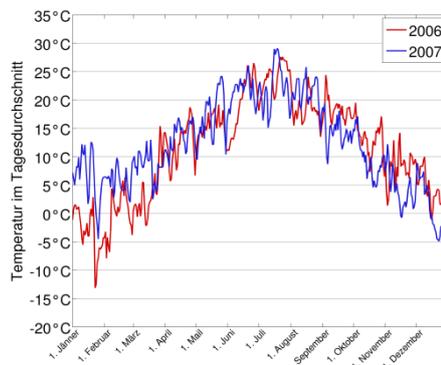


Abbildung 1-1: Temperaturen im Tagesmittel der Jahre 2006 und 2007

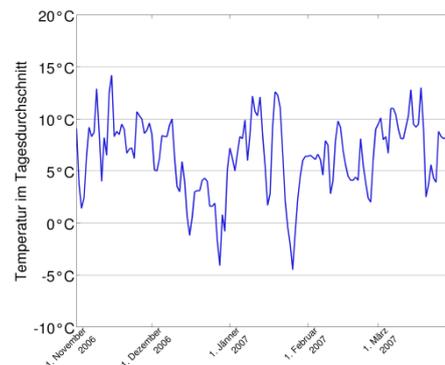


Abbildung 1-2: Temperaturen im Tagesmittel von 1. November 2006 bis zum 30. März 2007

2 Simulationen

2.1 Basis-Simulation

In der Basis-Simulation wird die Saison 2006/07 nachgebildet, wobei die Ansteckungswahrscheinlichkeit über die gesamte Simulationsdauer konstant gehalten wird.

Das Ergebnis findet sich in Abbildung 2-1. Über die gesamte Simulationsdauer werden (einschließlich der Infizierten zu Simulationsbeginn) 6,05% Personen angesteckt. Zwar existiert die Influenza im gesamten Simulationszeitraum, allerdings nimmt sie nur in 90 bis 100 Tagen Werte von 0,02% Neuinfektionen pro Tag an.

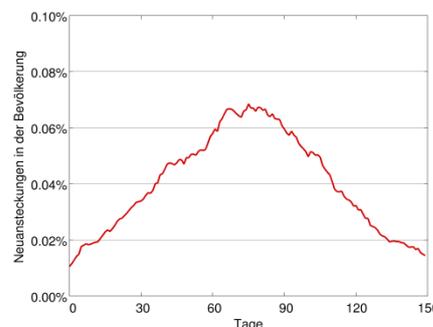


Abbildung 2-1: Ergebnis der Basis-Simulation

Variationen

Die Testreihe wird auf drei Teile aufgeteilt, in denen jeweils unterschiedliche Parametervariationen vorgenommen und verglichen werden.

2.2 Erster Teil der Testreihe

Im ersten Schritt wird die Ansteckungswahrscheinlichkeit um 5% und 10% abgesenkt beziehungsweise angehoben. Sie bleibt nach wie vor während der gesamten Simulationszeit konstant. Diese Untersuchung ist notwendig, um die Sensitivität der Ansteckungswahrscheinlichkeit abschätzen zu können. Das Ergebnis findet sich in den

Abbildung 2-2 und Abbildung 2-3. Abbildung 2-4 zeigt die Summe der Infektionen über die gesamte Saison.

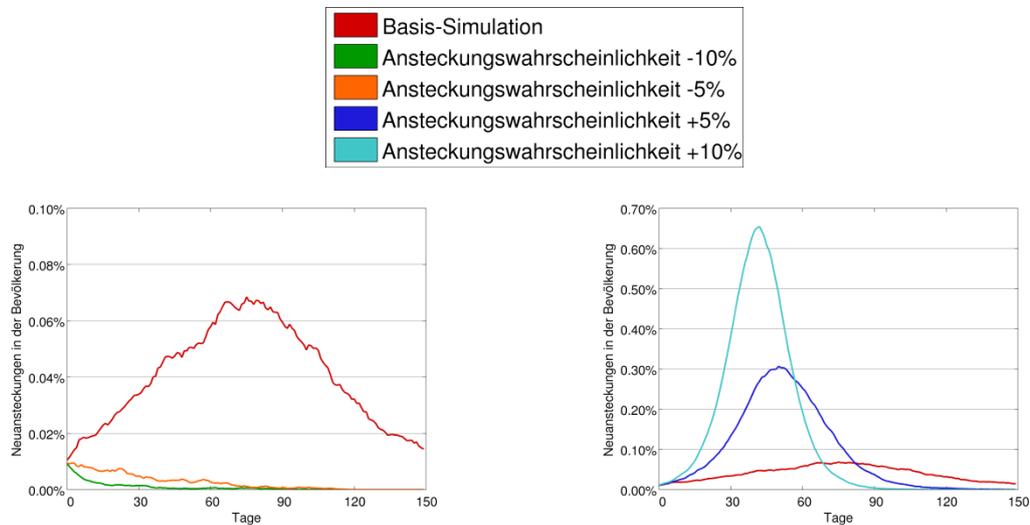


Abbildung 2-2: Vergleich der Ergebnisse der Basis-Simulation mit den verminderten Ansteckungswahrscheinlichkeiten.

Abbildung 2-3: Vergleich der Ergebnisse der Basis-Simulation mit den erhöhten Ansteckungswahrscheinlichkeiten.

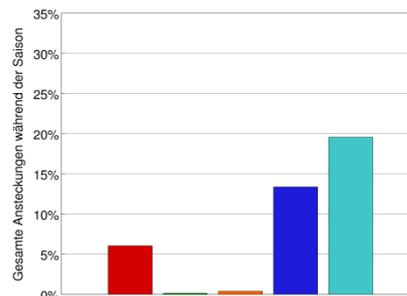


Abbildung 2-4: Gesamte Ansteckungen einer Saison im Vergleich.

Fazit: Es zeigt sich sehr deutlich, dass eine Verringerung der Ansteckungswahrscheinlichkeit unweigerlich zum Aussterben der Epidemie führt, während eine leichte Erhöhung ein extrem starkes Ansteigen der Epidemie zu Folge hat.

2.3 Zweiter Teil der Testreihe

Die Wetterdaten werden so skaliert, dass sie die ursprüngliche Ansteckungswahrscheinlichkeit höchstens um 5% abändern. Daraus ergeben sich zeitlich unterschiedliche Ansteckungswahrscheinlichkeiten. Diese Wetterdaten werden auf die Basis-Simulation sowie auf die um 5% verminderten und erhöhten Ansteckungswahrscheinlichkeiten angewendet. Die zeitlich abhängigen Ansteckungswahrscheinlichkeiten werden in Abbildung 2-5 visualisiert.

Die Ergebnisse in Abbildung 2-6 weichen von jenen der ersten Testreihe nur geringfügig ab. Das heißt, die Schwankungen innerhalb einer gewissen Bandbreite führen weder zu besonders begünstigenden noch besonders hemmenden Bedingungen.

Auch wenn man sich die Gesamtzahlen aller Infizierten einer Saison ansieht, ist kein großer Unterschied zum ersten Teil der Testreihe erkennbar (Abbildung 2-7).

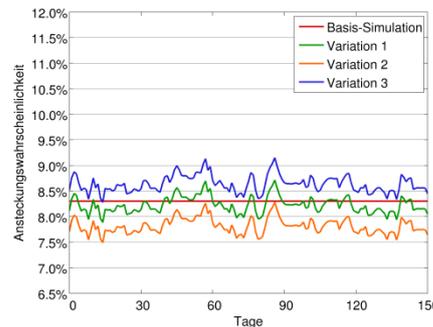


Abbildung 2-5: Ansteckungswahrscheinlichkeiten des zweiten Teils der Testreihe.

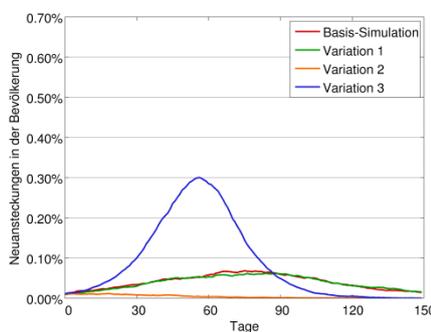


Abbildung 2-6: Ergebnisse des zweiten Teils der Testreihe.

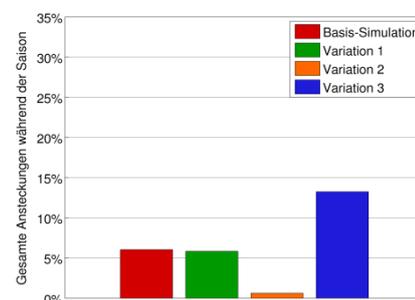


Abbildung 2-7: Gesamte Infektionen des zweiten Teils der Testreihe.

2.4 Dritter Teil der Testreihe

Analog zur zweiten Testreihe werden die Wetterdaten auf eine maximale Abänderung von 10% skaliert und dann auf die Ansteckungswahrscheinlichkeiten der Basis-Simulation sowie die 10% verminderten und erhöhten Wahrscheinlichkeiten angewendet (siehe Abbildung 2-8). Obwohl die Schwankungen hier doppelt so stark sind wie im Teil 2 ergeben sich sowohl bei Epidemiekurven als auch bei Gesamtzahlen nur geringe Abweichungen von den Simulationen mit konstanten Ansteckungswahrscheinlichkeiten (siehe Abbildung 2-9 und Abbildung 2-10).

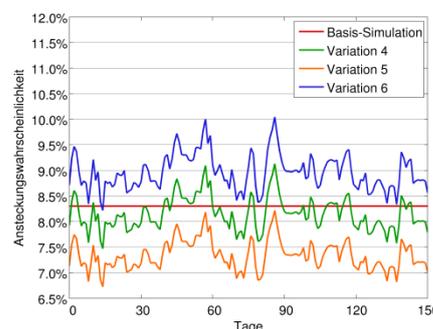


Abbildung 2-8: Ansteckungswahrscheinlichkeiten des dritten Teils der Testreihe.

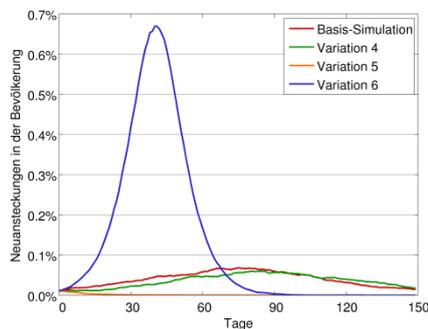


Abbildung 2-9: Ergebnisse des dritten Teils der Testreihe.

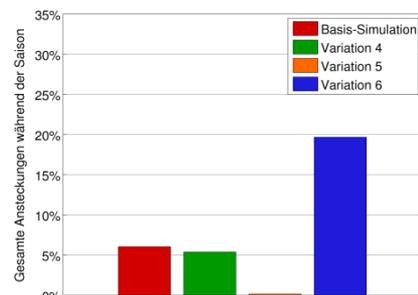


Abbildung 2-10: Gesamte Erkrankungszahlen des dritten Teils der Testreihe.

3 Ergebnisse

Die Testreihe zeigt im Wesentlichen drei wichtige Sachverhalte auf.

1. Die Kalibrierung des Modells auf die Anforderungen gestaltet sich schwierig. Schließlich wurde eine Einstellung gewählt, bei der der Kurvenverlauf qualitativ gut passt, aber geringfügig zu viele Personen während einer Saison erkranken (6% der Bevölkerung anstatt der geforderten 5%).

Die Probleme bei der Kalibrierung kommen daher, dass sich das Modell bei einer derart geringen „Durchseuchung“ in einem extremen Grenzbereich bewegt. Dieser Sachverhalt wurde bereits im Influenza-Zwischenbericht 2010 beschrieben. Dabei konnte auch gezeigt werden, dass es sich hier nicht um ein Problem des Modells handelt, sondern dieser Grenzbereich zwangsläufig in jedem Modell unter den bisher angenommenen Voraussetzungen entsteht.

2. Im kalibrierten Modell ist die Ansteckungswahrscheinlichkeit ein sehr sensibler Parameter. Das heißt, wenn man die Ansteckungswahrscheinlichkeit nur geringfügig verringert, stirbt die Influenza unweigerlich aus, ohne eine Epidemie zu verursachen. Erhöht man die Ansteckungswahrscheinlichkeit geringfügig, entsteht eine dagegen vielfach stärkere Epidemie.

Auch dieses Verhalten ist leicht zu begründen, da die Bezeichnung „extremer Grenzbereich“ eben besagt, dass viele Parameter sehr sensitiv sind.

3. Die Temperaturdaten der Influenza-Saison 2006-2007 schwanken relativ gleichmäßig zwischen 0 und 10 Grad Celsius zwischen dem 1. November 2006 und dem 30. März 2007. Verknüpft man diese Temperaturdaten geeignet mit der Ansteckungswahrscheinlichkeit im Modell, ändern sich sowohl das qualitative als auch das quantitative Verhalten der Epidemie kaum. Geringe Verschiebungen der Ansteckungswahrscheinlichkeit führen jedoch, ebenso wie im konstanten Fall, zu starken Änderungen des Epidemieverlaufs.

Daraus folgen zwei interessante Erkenntnisse:

- Kurzfristige Temperaturschwankungen um ein paar Grad Celsius haben im Modell kaum Auswirkung auf die Epidemie, sofern sie sich innerhalb einer gewissen Bandbreite bewegen und einigermaßen gleichmäßig nach oben und nach unten auftreten. Sollte dieses Verhalten auch auf die Realität zutreffen, hieße das, kurzfristige Temperaturschwankungen könnten die Epidemie nicht entscheidend beeinflussen.



- Die Infektionswahrscheinlichkeit ist sehr sensitiv. Für die Realität hieße das, wärmere oder kältere Temperaturen über einen längeren Zeitraum („Großwetterlagen“) könnten den Epidemieverlauf dramatisch beeinflussen.
- Weiterführend könnte man untersuchen, in welchem Bereich kurzfristige Schwankungen unerheblich sind und ab welcher Stärke sie unmittelbar auf den Epidemieverlauf wirken.



Anhang 5

Recherche zu existierenden Immunitäten gegen Influenza

Florian Miksch

Juli 2011

Dieses Dokument beschäftigt sich damit, ob vor Beginn einer Influenza-Saison bereits Personen immun gegen den/die vorherrschenden Influenza-Stämme ist/sind. Es ist klar, dass mögliche vorhandene Immunitäten abhängig von den aktuell vorkommenden Stämmen sind und daher für jede Influenza-Saison neu bestimmt werden müssen.

1 Begriffe

Natürliche Abwehr (engl. "natural immunity", "innate immunity"): Allgemeine, erste Immunantwort des Körpers gegen eindringende Erreger (erste Verteidigungslinie). Reagiert meist in gleicher Form und ähnlicher Stärke, hat kein "Gedächtnis". Erst, wenn diese scheitert, kommt es zu einer zweiten, spezifischen Immunantwort.

Spezifische Abwehr (engl. "innate immunity"): Meist die zweite Verteidigungslinie. Kann ein spezifisches "Gedächtnis" ausbilden und ist daher zu einer sekundären, verstärkten Immunantwort befähigt. Die sekundäre Immunantwort ist stimulierbar und kann für lange Zeit andauern.

Stille Feiung (engl. "occult immunity"): Spezifische Immunität gegen einen Erreger, die aufgrund einer symptomlosen Erkrankung ausgebildet worden ist. Betroffene Personen wissen daher im Allgemeinen nicht über ihre Immunität Bescheid.

2 Literatur und Daten

- Keine Funde von irgendwelchen Publikationen im Bezug auf Stille Feiung und Influenza.
- Zu natürlicher Immunität (innate immunity) und Influenza finden sich einige Publikationen. Allerdings sind diese kaum darauf ausgerichtet, festzustellen, bei wie vielen Personen sie auftritt, sondern dienen der Untersuchung der biologischen Reaktionen gegen einen Influenza-Virus.

Nachlesen:

- Influenza Virus Evades Innate and Adaptive Immunity via the NS1 Protein
<http://jvi.asm.org/cgi/content/short/80/13/6295>
- Innate Immunity to Influenza A Virus Infection
<http://www.ingentaconnect.com/content/ben/crmr/2005/00000001/00000002/art0004>



- Pandemic Influenza H1N1 2009, Innate Immunity, and the Impact of Immunosenescence on Influenza Vaccine
- Influenza protection—natural immunity and new vaccines
<http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2811%2970084-6/fulltext?rss=yes>
- Influenza A virus and the neutrophil: a model of natural immunity
<http://www.jleukbio.org/content/47/2/176.abstract>
- Bereits existierende spezifische Immunität gegen Influenza:
 - Schweinegrippe (H1N1, 2009): Der Virus der Schweinegrippe ähnelt dem aus dem Jahr 1957. Ergebnisse: Keine spezifische Immunität gegen die Schweinegrippe bei Personen unter 60 Jahren. 33%-ige Immunität bei Personen über 60 Jahren.
Quelle: Preexisting Immunity to pandemic H1N1 2009
 - Keine Funde zu anderen Influenza-Saisonen.

3 Zusammenfassung

- Bevölkerungsrelevante Daten zu stiller Feiung oder natürlicher Immunität konnten nicht gefunden werden.
- Immunitäten aufgrund von Vorerkrankungen (und möglicherweise Stiller Feiung) sind in jeder Grippezeit abhängig vom jeweiligen Stamm unterschiedlich; Daten konnten über die Schweinegrippe-Zeit 2009 gefunden werden. Hier werden für über 60-jährige erstaunlich hohe Immunitätsraten angegeben.



Anhang 6

Testreihe zu vorhandenen Immunitäten

Florian Miksch

Dezember 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Motivation und Problembeschreibung.....	1
2	Aufsetzen der Testreihe	2
2.1	Erster Schritt.....	2
2.2	Beschreibung der Ergebnisse von Schritt 1	3
2.3	Zweiter Schritt	3
2.4	Beschreibung der Ergebnisse von Schritt 2.....	5
3	Interpretation der Ergebnisse.....	6

1 Motivation und Problembeschreibung

Bisherige Simulationen haben gezeigt, dass das kalibrierte Influenza-Modell ein sehr instabiles System darstellt. Das bedeutet, dass bereits eine geringe Abänderung eines oder mehrerer Parameter stark abweichende Ergebnisse liefert. Einer der vorgeschlagenen Lösungsansätze ist die Annahme, dass ein Teil der Bevölkerung immun ist. Es besteht die Vermutung, dass das System unter einer derartigen Annahme stabiler werden könnte.

Die ursprüngliche Ausgangslage ist, dass prinzipiell alle Personen suszeptibel sind. Zu Beginn der Simulation (also zu Beginn des ersten Tages) werden durchschnittlich 16,7% der Bevölkerung geimpft. Weiters geht man davon aus, dass eine geimpfte Person sofort immun wird und daher während der gesamten Simulationslaufzeit nicht angesteckt werden kann.

Diese Voraussetzungen werden nun erweitert: Man geht davon aus, dass ein Teil der Bevölkerung gegen die Influenza immun ist. Die betroffenen Personen wissen aber nicht, dass sie immun sind. Die Impfung wird daher zufällig unter allen Personen durchgeführt, das heißt, es werden sowohl immune als auch nicht immune Personen geimpft.

Die neue Annahme beruht darauf, dass manche Personen möglicherweise tatsächlich gegen Influenza immun sind – sei es durch vorhergehende Krankheiten, durch stille Feiung oder durch die allgemeine Immunabwehr. Eine Literaturrecherche dazu findet sich im entsprechenden Dokument im Influenza-Projekt. Zusätzlich weiß eine Person in der Realität tatsächlich nicht, ob sie überhaupt suszeptibel für einen Influenza-Erreger ist. Daher ist eine gezielte Impfung potentiell ansteckbarer Personen nicht möglich.

Ziel dieser Untersuchung ist es, die Auswirkungen derartiger Annahmen im Modell zu testen und zu untersuchen.

2 Aufsetzen der Testreihe

Die große Instabilität des Systems zeigt sich insbesondere bei der Durchimpfungsrate als problematisch. Das heißt, werden im Modell nur geringfügig weniger Personen geimpft, tritt die Epidemie sehr viel stärker auf. Werden dagegen geringfügig mehr Personen geimpft, stirbt die Epidemie zu Beginn sofort aus.

In der Testreihe wird untersucht, was im Detail passiert, wenn man mehr oder weniger Personen impft.

2.1 Erster Schritt

Ausgangspunkt sei das kalibrierte Modell, welches die Saison 2006-2007 repräsentiert. Dieses Modell ist bereits in anderen Dokumenten (unter anderem im Zwischenbericht 2010) untersucht und beschrieben. Die Kalibrierung ist schwierig, aber möglich - die gefundenen Einstellungen erzeugen schließlich eine Epidemie mit 6% Erkrankungen im Laufe der Saison und einer Dauer von etwa 150 Tagen.

Zur Untersuchung der Sensitivität werden vier weitere Simulationen gerechnet. Dazu werden sämtliche Einstellungen belassen und nur die Durchimpfungsrate auf 6.7%, 11.7%, 21.7% beziehungsweise 26.7% gesetzt.

Die Ergebnisse von diesen fünf Simulationen finden sich in Abbildung 2-2 und Abbildung 2-3.

Die Farbcodierung für alle folgenden Simulationen ist in Abbildung 2-1 dargestellt.



Abbildung 2-1: Verwendete Farben im Dokument

Ergebnisse zu Schritt 1: Keine immunen Personen

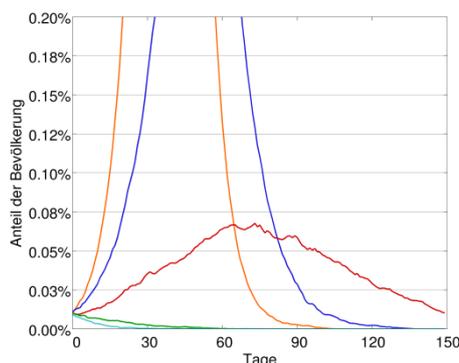


Abbildung 2-2: Epidemiekurven unter der Annahme, dass es keine immunen Personen gibt (Schritt 1).

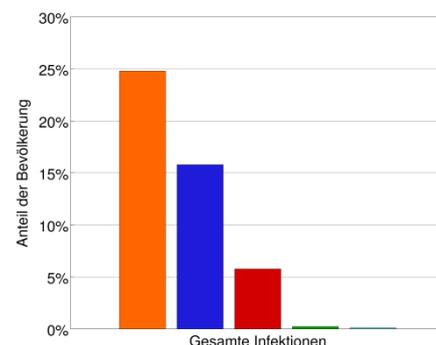


Abbildung 2-3: Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass es keine immunen Personen gibt (Schritt 1).



2.2 Beschreibung der Ergebnisse von Schritt 1

Die rote Kurve beziehungsweise der rote Balken zeigen das kalibrierte Modell, welches die Saison 2006-2007 reproduziert.

Wird die Durchimpfungsrate auf 21.7% oder 26.7% erhöht, dann hat die Epidemie keine Überlebenschance und stirbt sofort aus.

Eine Verminderung der Durchimpfungsrate auf 11.7% oder 6.7% führt dagegen zu einem extrem starken Anstieg der Epidemie mit einem Mehrfachen an Erkrankungen.

2.3 Zweiter Schritt

Im ersten Schritt ist noch unter den herkömmlichen Annahmen simuliert worden. Im zweiten Schritt kommt nun die Annahme ins Spiel, dass Personen immun sein können. Konkret werden vier unterschiedliche Szenarien betrachtet – dabei wird davon ausgegangen, dass 20%, 40%, 60% beziehungsweise 80% der Gesamtbevölkerung gegen die Influenza immun sind. Die Durchimpfungsrate wird auf 16.7% belassen.

Dann wird das Modell in jedem der vier Fälle neu kalibriert. Das heißt, in jedem einzelnen Fall wird die Ansteckungswahrscheinlichkeit so eingestellt, dass wiederum etwa 5% Erkrankungsfälle im Laufe einer Saison auftreten. Das heißt, es liegen nun vier neue Simulationen vor, die auf anderen Annahmen basieren, aber ebenfalls die Saison 2006-2007 repräsentieren.

In diesen vier Modellen wird nun das gleiche durchgeführt wie in Schritt 1: Man belässt alle Parameter, ändert die Durchimpfungsrate und betrachtet, was passiert. Das heißt, inklusive Schritt 1 liegen somit 20 Simulationen vor, wie die nachfolgende Tabelle veranschaulicht.

		Vorhandene Immunität				
		keine	20%	40%	60%	80%
Durchimpfungs- rate	6.7%
	11.7%
	16.7%	Jeweils kalibriert auf Saison 2006/2007				
	21.7%
	26.7%

Die Ergebnisse der Testreihe sind in Abbildung 2-4 bis Abbildung 2-11 zu sehen.

Schritt 2: 20% immune Personen

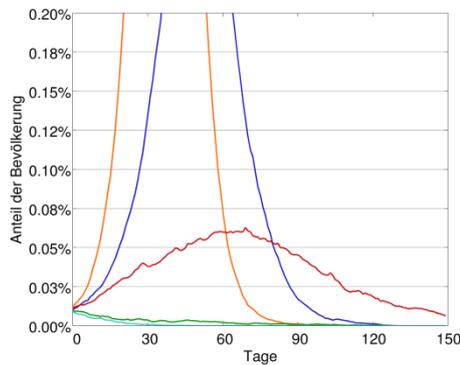


Abbildung 2-4: Epidemiekurven unter der Annahme, dass 20% der Bevölkerung immun sind.

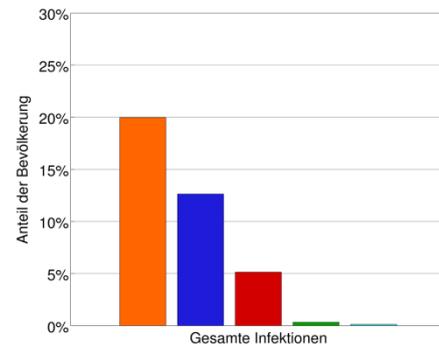


Abbildung 2-5: Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass 20% der Bevölkerung immun sind.

Schritt 2: 40% immune Personen

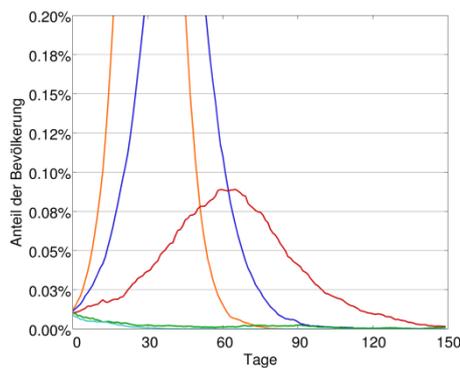


Abbildung 2-6: Epidemiekurven unter der Annahme, dass 40% der Bevölkerung immun sind.

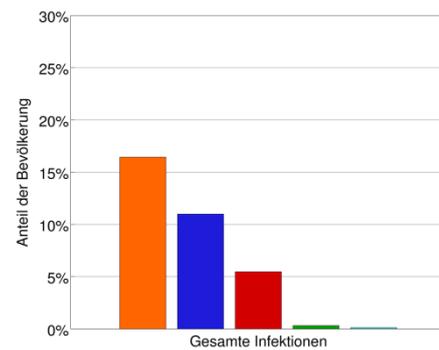


Abbildung 2-7: Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass 40% der Bevölkerung immun sind.

Schritt 2: 60% immune Personen

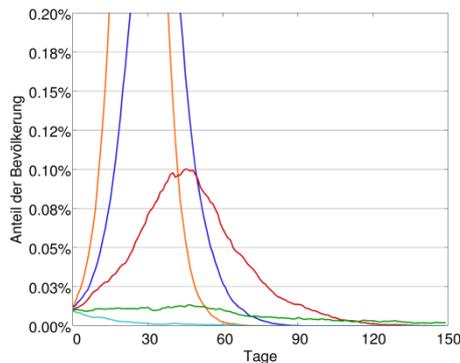


Abbildung 2-8: Epidemiekurven unter der Annahme, dass 60% der Bevölkerung immun sind.

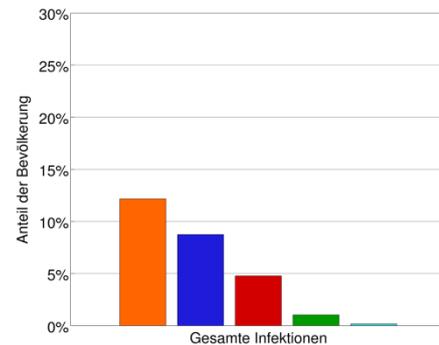


Abbildung 2-9: Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass 60% der Bevölkerung immun sind.

Schritt 2: 80% immune Personen

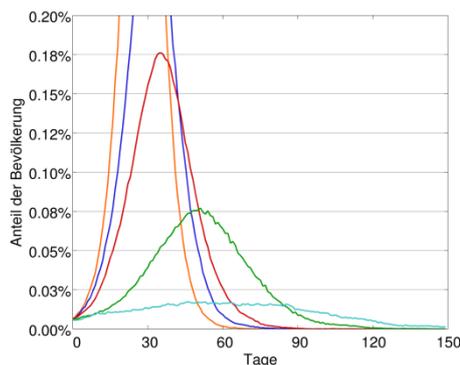


Abbildung 2-10: Epidemiekurven unter der Annahme, dass 80% der Bevölkerung immun sind.

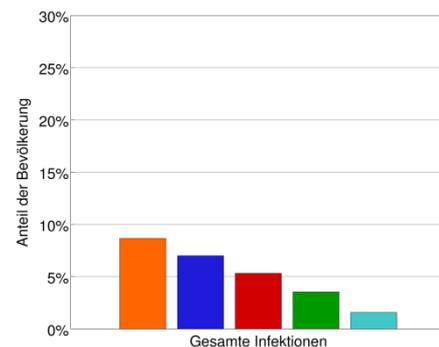


Abbildung 2-11: Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass 80% der Bevölkerung immun sind.

2.4 Beschreibung der Ergebnisse von Schritt 2

Die rote Kurve entspricht jeweils den Ergebnissen der kalibrierten Modelle. Dabei fällt auf, dass unter der Annahme von mehr immunen Personen die Epidemie intensiver und kürzer ablaufen muss, um schließlich auf 5% Erkrankungen im Laufe einer Saison zu kommen.

Die andersfarbigen Kurven zeigen, dass der Einfluss der Durchimpfungsrate umso geringer wird, je höher die Immunitätsraten angenommen werden.

Das heißt, während das Modell in Schritt 1 noch 25% Erkrankungen bei einer Durchimpfungsrate von 6.7% vorhersagt, werden unter Annahme von 20% Immunen nur noch knapp 20% Erkrankungen vorhergesagt. Unter der Annahme, dass 80% immun sind, sagt das Modell für eine Durchimpfungsrate von 6.7% überhaupt nur noch 8% Erkrankungen im Laufe der Saison vorher.

Eine Erhöhung der Durchimpfungsrate wird auch bei Annahme von 20% oder 40% Immunen noch mit einem Aussterben der Epidemie vorhergesagt. Unter Annahme von 60% immunen könnte die Epidemie zumindest bei einer Durchimpfungsrate von 21.7% auf niedrigem Niveau überleben. Unter Annahme von 80% Immunen überlebt die Epidemie sogar, wenn man 26.7% der Bevölkerung impft.

3 Interpretation der Ergebnisse

Schritt 1 zeigt die Grundlage des Problems: Bereits kleine Unterschiede in der Durchimpfungsrate bewirken große Änderungen der Ergebnisse. Ein derartiges Systemverhalten erscheint aber nicht realistisch, vor allem im Vergleich verschiedener Saisonen und mit unterschiedlichen Staaten.

In Schritt zwei wird die Influenza-Epidemie unter geänderten Voraussetzungen simuliert: Nämlich, dass 20%, 40%, 60% beziehungsweise 80% der Bevölkerung immun sind. Diese Berechnungen bringen zwei grundlegende Erkenntnisse:

- Die Kalibrierung auf etwa 5% Infizierte während einer gesamten Saison ist jedes Mal möglich. Allerdings sieht die Epidemiekurve nicht immer gleich aus: Je höher die Immunitätsrate angenommen wird, desto kürzer und intensiver tritt die Epidemie auf. Vergleiche dazu die roten Kurven in den einzelnen Abbildungen.
- Je höher die Immunitätsrate angenommen wird, desto geringer ist der Effekt der Durchimpfungsrate. Das heißt, je mehr immune Personen es in der Bevölkerung gibt, desto schwieriger ist es, mittels Impfung auf die Ausbreitung der Influenza Einfluss zu nehmen.

Die Ergebnisse unter Voraussetzung von höheren Immunitäten erscheinen auf den ersten Blick realistischer, einerseits von eher kürzeren Influenza-Saisonen ausgegangen wird, andererseits nur kleine Einflüsse auf den Epidemieverlauf durch geringe Änderungen der Durchimpfungsraten erwartet werden.

Ausblick: Ausgehend von diesen Ergebnissen wird zu diskutieren sein, ob und in welchem Ausmaß Immunitäten in der Bevölkerung anzunehmen sind. Die Diskussion hat sich dabei im Wesentlichen auf zwei Ausprägungen zu stützen: Den Epidemieverlauf bei aktueller Durchimpfungsrate und den Einfluss unterschiedlicher Durchimpfungsraten auf den Verlauf.



Anhang 7

Recherche zu asymptomatischen Infektionen mit Influenza

Florian Miksch

August 2011

Asymptomatische Infektionen sind Erkrankungen, die ohne Symptome ablaufen. Das heißt, der Betroffene weiß von seiner Infektion normalerweise nicht einmal.

Literatursuche: Gesucht wurde in PubMed:

- Influenza "no symptoms"
- Influenza "without symptoms"
- Influenza asymptomatic

Ergebnis der Literatursuche: Es wurden viele Resultate gefunden, wobei drei recht interessante Ergebnisse brachten.

- **„Does Influenza Transmission Occur from Asymptomatic Infection or Prior to Symptom Onset“** untersucht Ansteckungen von asymptomatischen Patienten, wobei damit die Inkubationszeit gemeint ist und davon ausgegangen wird, dass danach jeder erkrankt.
- **„Viral Shedding and Clinical Illness in Naturally Acquired Influenza Virus Infections“** spricht von 14% asymptomatischen Infektionen. Offenbar ist damit nicht die Inkubationszeit, sondern tatsächlich symptomlose Erkrankungen gemeint.

Zitat: "Only 14% of infections with detectable shedding at RT-PCR were asymptomatic, and viral shedding was low in these cases. [...] Our results suggest that "silent spreaders" (ie, individuals who are infectious while asymptomatic or presymptomatic) may be less important in the spread of influenza epidemics than previously thought."

- **“Asymptomatic Infection by Influenza AH1N1 Virus in Healthcare Workers. MARBEGRIP Study, Preliminar Results“** hat vermutlich interessante Ergebnisse (dem Abstract nach zu urteilen). Allerdings sind dies erst Vorab-Ergebnisse, zudem ist die Studie auf spanisch verfasst, und ich habe den Full Text noch nicht übersetzt.

Quelle: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272011000100008&lng=en&nrm=iso



Anhang 8

Ökonomische Auswertungen aus GAP-DRG

Florian Miksch

5. Dezember 2011

Inhalt

1	Ökonomische Auswertungen aus GAP-DRG.....	2
2	Krankenanstaltsdaten.....	2
3	Medikamentendaten.....	4
4	Niedergelassene Ärzte.....	7
5	Ausblick - Berechnung der Kosten.....	9



1 Ökonomische Auswertungen aus GAP-DRG

Diese Auswertungen dienen dazu, die Gesamtkosten der Influenza aus den Jahren 2006 und 2007 abzuschätzen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Gesundheitskosten für Influenza in drei Bereichen entstehen:

1. Behandlungskosten durch niedergelassene Ärzte
2. Kosten durch Medikamente
3. Kosten durch Krankenhausaufenthalte

Nicht jeder Patient verursacht Kosten in allen drei Bereichen. Zudem ist es in GAP-DRG teils schwierig, Personen zu identifizieren, die an Influenza erkrankt sind.

2 Krankenhausdaten

Betrachtete Diagnosen:

Beschreibung	Diagnose-Codes	Kürzel
Influenza ohne Pneumonie	ICD-10: J09, J10 ohne J10.0, J11 ohne J11.0 ICD-9: 487 ohne 487.0	I
Influenza mit Pneumonie	ICD-10: J10.0, J11.0 ICD-9: 487.0	I+P
Pneumonie	ICD-10: J15, J17, J18 ICD-9: 480-486	P

Bemerkung: Die Diagnosen der Krankenhausaufenthalte sind ausschließlich ICD-10-codiert, es kommen keine ICD-9-Diagnosen beginnend mit 4 vor.



Ergebnisse:

	Normale Influenzafälle (Hauptdiagnose Influenza)	Schwere Influenzafälle (Hauptdiagnose Influenza)	Influenza als Nebendiagnose (Pneumonie Hauptdiag.)	Influenza als Nebendiagnose (sonstige Hauptdiag.)
Diagnose-Codes	Hauptdiag: I Nebendiag: beliebig, aber ohne P oder I+P und Intensiv-Punkte = 0	Entweder Hauptdiag. I+P oder Hauptdiag. I und Nebendiag. I oder I+P oder Intensiv-Punkte > 0	Hauptdiag: P Nebendiag: I oder I+P	Hauptdiag: beliebig, aber nicht I, P oder I+P Nebendiag: I oder I+P
Punkte gesamt 2006	517 760	190 606	47 769	740 516
Betroffene Personen 2006	382	76	19	326
Punkte gesamt 2007	878 500	504 050	100 419	1 289 426
Betroffene Personen 2007	647	188	31	470

Kritische Betrachtung:

- Die Punkte werden jeweils für den gesamten Krankenhaus-Aufenthalt angegeben. Wenn Patienten zusätzlich Behandlungen für andere Krankheiten erhalten, so sind diese ebenfalls in den Punkten inkludiert. Die Punkte werden daher bevölkerungswelt über jener Zahl liegen, die ausschließlich auf Influenza zurückzuführen ist.
- Die Umrechnung von Punkten auf Euro im Faktor 1:1 ist genauer zu betrachten oder zumindest genauer zu rechtfertigen, da es bundeslandabhängig deutliche Unterschiede beim Umrechnungsfaktor gibt.
- Ein Teil der MBDS-Aufenthalt ist nicht mit den Personendaten verbunden, daher stimmt die Anzahl der betroffenen Personen nicht.



3 Medikamentendaten

Betrachtete Medikamente:

Betrachtet werden sämtliche Verordnungen mit eingelöstem Rezept.

Da viele Rezepte vom Versicherungsträger erst am ersten Tag des nachfolgenden Quartals abgerechnet werden, sind diese Tage separat ausgezeichnet. Der erste Tag eines Quartals wird durch den Suffix „_1“ gekennzeichnet. Die Quartale selbst enthalten nur die Rezepte des zweiten Tags bis zum letzten Tag.

Zwischen Anzahl Verschreibungen und Kosten ist zu unterscheiden, da es sowohl bei Antibiotika als auch Tamiflu/Relenza verschiedene Präparate und Packungsgrößen zu unterschiedlichen Kosten gibt.

Zusammenhang zu Influenza:

- Die einzigen für die Krankenversicherung relevanten Medikamente in Bezug auf Influenza sind Tamiflu/Relenza und Antibiotika. Andere Medikamente sind in der Regel so billig, dass sie unter der Krankenscheingebühr liegen und daher privat bezahlt werden.
- Tamiflu/Relenza wird ausschließlich bei Grippe verabreicht, daher sind diese Kosten eindeutig zurechenbar.
- Unter zwei Annahmen lässt sich berechnen, welche Kosten der Antibiotika-Verschreibungen auf die Influenza entfallen.
 - Die Influenza-Saison findet ausschließlich während des 1. Quartals statt.
 - Die Zunahme der Antibiotika-Verschreibungen im 1. Quartal beruht ausschließlich auf Influenza-Erkrankungen.

Dann sind die Antibiotika-Kosten einer Saison, die auf Influenza entfallen, genau die Kostensteigerung im 1. Quartal gegenüber dem 2., 3. oder 4. Quartal.

Die für die Krankenkassen relevanten Medikamentenkosten der Influenza einer Saison entsprechen also der Summe aus Tamiflu/Relenza-Kosten und den anteiligen Antibiotika-Kosten eines Kalenderjahres.



Ergebnisse:

	Tamiflu und Relenza ATC-Codes: J05AH01, J05AH02			Sämtliche Antibiotika Alle ATC-Codes beginnend mit J01		
	Anzahl Verschreibungen	Kosten in €	Betroffene Personen	Anzahl Verschreibungen	Kosten in €	Betroffene Personen
1. Quartal 2006_1	158	4 643.00	151	515 116	7 681 854.30	395 151
1. Quartal 2006	325	9 494.00	315	928 696	13 446 708.80	698 341
2. Quartal 2006_1	67	1 944.40	64	434 874	6 215 977.25	337 571
2. Quartal 2006	104	3 020.00	104	782 514	11 218 259.80	595 540
3. Quartal 2006_1	11	320.60	11	368 691	5 332 626.55	284 340
3. Quartal 2006	15	437.80	15	665 803	9 714 102.50	504 526
4. Quartal 2006_1	11	322.30	11	449 417	6 476 150.10	342 405
4. Quartal 2006	33	966.90	31	818 611	11 918 940.50	613 918
1. Quartal 2007_1	3 122	90 956.90	3 115	566 853	7 916 293.50	433 189
1. Quartal 2007	7 906	230 314.00	7 854	1 048 183	14 561 908.70	788 927
2. Quartal 2007_1	738	21 583.40	733	417 820	5 842 710.20	324 680
2. Quartal 2007	523	15 228.70	521	753 603	10 451 856.70	570 404
3. Quartal 2007_1	15	437.80	15	367 945	5 243 305.75	283 849
3. Quartal 2007	15	436.10	13	667 666	9 392 964.65	506 411
4. Quartal 2007_1	12	351.60	11	502 244	6 967 501.10	384 472
4. Quartal 2007	73	2 112.00	73	897 904	12 158 879.50	676 776
1. Quartal 2008_1	---	---	---	33	420.90	32



Kritische Betrachtung:

- Einerseits kommt es auch im Sommer vereinzelt zu Influenza-Erkrankungen, wie aus Krankenstandsdaten und Tamiflu/Relenza-Verschreibungen ersichtlich ist. Andererseits treten in den Wintermonaten möglicherweise auch andere Infektionen vermehrt auf, die ebenfalls mit Antibiotika therapiert werden. Dies sind zwei Unsicherheiten, die in entgegengesetzte Richtungen wirken. Eine Abschätzung der berechneten Influenza-bedingten Antibiotika-Kosten ist daher nicht möglich.
- Es ist abzuklären, ob andere Medikamentenkosten als Antibiotika und Tamiflu/Relenza durch die Influenza für die Kostenträger tatsächlich vernachlässigbar sind.
- In Summe ist es nicht möglich, zu sagen, ob die berechneten Medikamentenkosten zu hoch oder zu niedrig angesetzt sind und in welchen Größenordnungen sich die möglichen Unsicherheiten bewegen.
- Es existieren in den Jahren 2009, 2010 und 2017 (also in der Zukunft), jeweils eine Verschreibung eines Antibiotikums.
- Es ist zu überlegen und zu begründen, zu welchem Quartal der erste Tag eines Quartals gezählt wird. Dies ist insbesondere bei Q1 und Q2 wesentlich. Diese Entscheidung hat signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse.



4 Niedergelassene Ärzte

Betrachtete Leistungen:

Die Kosten werden aus der Metahonorarordnung erhoben. Wenn mehr als eine Metahono-Position zu einer Trägerleistung zugeordnet ist, werden die Kosten dieser Meta-Position anteilig aufgeteilt. Das heißt, wenn zwei Metahono-Positionen zu einer Leistung zugeteilt sind, dann wird der Tarif berechnet aus $0.5 \cdot \text{Tarif Leistung 1} + 0.5 \cdot \text{Tarif Leistung 2}$.

Als Hausbesuche werden folgende Leistungen in Metahonorarordnungs-Codierung berücksichtigt:

Meta_Position	Beschreibung
010301	Tagesvisite
010302	Tagesvisite (während der Ordinationszeit) bei dringender Hilfeleistung
010303	Visite an Sonn- und Feiertagen
010304	Nachtvisite
010305	Visite in Vertretungsfällen
010704	Visite im Bereitschaftsdienst
010801	Zuschlag für eingehende Untersuchung bzw. Zuschlag zur ersten Grundleistung oder ersten Visite
010802	Zuschlag für Zeitversäumnis bei Tag (bei Visiten, die länger als eine halbe Stunde dauern)
010803	Zuschlag für Zeitversäumnis bei Nacht (bei Visiten, die länger als eine halbe Stunde dauern)
010804	Zuschlag für Ordination oder Visite bei Kindern bis zum vollendeten 6. Lebensjahr

Zusammenhang zur Influenza:

Ebenso wie bei Medikamentendaten wird davon ausgegangen, dass die Mehrkosten im 1. Quartal ausschließlich auf Influenza-Fälle zurückzuführen sind.



Ergebnisse:

	Hausbesuche durch Allgemeinmediziner			Hausbesuche durch Kinderärzte			Alle Leistungen durch Kinderärzte außer Hausbesuche		
	Anzahl	Kosten	Betroffene Personen	Anzahl	Kosten	Betroffene Personen	Anzahl	Kosten	Betroffene Personen
1. Quartal 2006_1	954 135	5 254 584,63	477 307	32 203	53 208,13	25 211	226 521	1 946 715,44	82 197
1. Quartal 2006	890 975	18 110 252,50	304 450	95 677	586 103,55	80 139	898 733	7 746 022,15	222 732
2. Quartal 2006_1	913 705	4 807 676,41	453 124	31 983	48 265,18	25 175	215 074	1 870 939,11	81 449
2. Quartal 2006	858 109	17 591 240,30	273 868	91 405	548 910,77	77 943	883 049	7 791 398,93	229 656
3. Quartal 2006_1	885 947	4 579 742,54	434 218	28 393	40 207,79	22 420	187 763	1 694 263,27	72 570
3. Quartal 2006	792 352	16 154 253,00	253 576	79 591	471 442,69	67 837	730 882	6 715 988,77	196 855
4. Quartal 2006_1	901 233	4 801 458,47	445 980	30 910	46 024,54	24 284	205 914	1 805 538,25	76 575
4. Quartal 2006	884 500	18 121 521,40	277 700	92 839	538 673,49	77 190	878 392	7 713 153,96	220 025
1. Quartal 2007_1	992 857	5 419 794,63	497 048	34 365	55 818,9	26 801	242 590	2 066 323,64	86 580
1. Quartal 2007	969 060	19 732 617,20	335 918	102 127	611 068,65	84 153	1 002 264	8 623 008,05	244 328
2. Quartal 2007_1	919 683	4 747 352,97	454 919	32 178	46 144,29	25 505	206 382	1 833 743,34	80 155
2. Quartal 2007	838 900	17 205 061,60	265 690	92 864	547 728,91	78 683	879 955	7 877 287,77	230 449
3. Quartal 2007_1	893 851	4 623 346,84	438 355	28 408	39 997,18	22 437	180 870	1 655 156,27	71 443
3. Quartal 2007	793 130	16 272 524,80	251 767	80 312	472 083,72	68 072	739 384	6 884 011,34	197 793
4. Quartal 2007_1	940 793	5 291 492,30	468 955	34 810	74 598,56	28 523	231 119	2 058 335,23	87 516
4. Quartal 2007	830 803	16 863 861,30	273 475	91 189	534 857,61	75 709	865 556	7 537 865,13	218 683



Kritische Betrachtung:

Aufgrund der Berechnung treffen exakt die selben Kritikpunkte wie bei den Medikamentenkosten zu.

Zusätzlich ist zu hinterfragen, ob die Tarifberechnung korrekt ist, wenn mehr als eine Metahono-Position zu einer Arztleistung zugeordnet sind. Möglicherweise setzt sich eine Trägerleistung in einigen Fällen auch vollständig aus der Summe der zugeordneten Meta-Positionen zusammen.

5 Ausblick - Berechnung der Kosten

Die Auswertungen der drei Bereiche (Hausbesuche, Antibiotika/Tamiflu, stationäre Behandlungen) können nun dazu verwendet werden, die gesamten Kosten einer Influenza-Saison abzuschätzen. Allerdings ist in diesem Zusammenhang zu diskutieren, die Differenzen welcher Quartale konkret verwendet werden und inwiefern es dadurch zu fehlerhaften Abschätzungen kommen kann. Dabei können die kritischen Betrachtungen der einzelnen Auswertungen hilfreich sein. Zudem ist zu überlegen, wie die „Monatsersten“ in die Berechnung einbezogen und zu welchen Quartalen sie gerechnet werden.

Diese Evaluierung, wie man eine möglichst korrekte Abschätzung der Gesamtkosten erhalten kann, erfordert weitere Diskussionen, die 2011 zeitlich nicht mehr unterzubringen waren und daher Gegenstand eines Folgeprojekts sein werden.



Anhang 9

Influenza – Dynamische Modellierung der Influenzasaison in Österreich

Kooperationsansatz zwischen TU Wien (Institut für Analysis und Scientific Computing) und Medizinischer Universität Wien (Institut für Virologie)

Florian Miksch
18.8.2011

Inhalt

1	Das Modell	2
1.1	Ziel.....	2
1.2	Übersicht (vereinfachte Darstellung).....	2
1.3	Simulation & Modellergebnisse.....	2
1.4	Detaillierte Modellbeschreibung.....	2
2	Daten.....	4
2.1	Einstellung der Parameter durch Daten.....	4
2.2	Benötigte Daten – Übersicht	5
3	Problematik des aktuellen Modells.....	5
3.1	Hintergrund des Problems	5
3.2	Folgerungen	6
3.3	Lösungsansätze	6
3.4	Fragestellungen	7
4	Ausblick.....	7
4.1	Szenarien	8
4.2	Epidemische Größen	8
4.3	Internationale Verwendung	8

1 Das Modell

1.1 Ziel

Das Ziel ist, ein Modell zu bauen, um Influenza-Saisonen simulieren zu können. In einem ersten Schritt soll mit diesem Modell eine vergangene, bekannte Saison möglichst gut reproduziert werden. Dadurch kann das Modell korrekt parametrisiert und validiert werden.

Das Modell selbst wird modular aufgebaut, um höchstmögliche Flexibilität zu gewinnen (siehe Abbildung 1-1).

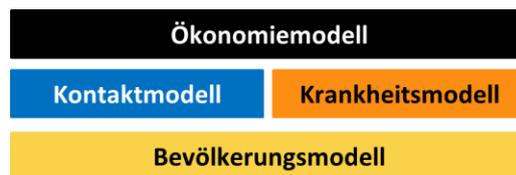


Abbildung 1-1: Modularer Aufbau des Modells

Mit diesem Modell können dann einerseits fiktive Eingriffe in der bereits berechneten Saison simuliert werden, andererseits kann es adaptiert werden, um zukünftige Saisonen zu simulieren.

Aktuell arbeiten wir noch an der reproduzierenden Simulation der vergangenen Saison 2006/07, über die wir bislang aber noch zu wenige Daten aus Österreich haben.

1.2 Übersicht (vereinfachte Darstellung)

Das Modell ist ein sogenanntes agentenbasiertes Modell, welches die Ausbreitung der Influenza im Laufe einer Saison möglichst gut abbilden soll.

Das Modell besteht aus einzelnen Personen, die nach gewissen Regeln aufeinandertreffen können. Dieses „Aufeinandertreffen“ (auch „Kontakte“ genannt) stellt Situationen dar, in denen Tröpfcheninfektionen möglich sind. Personen können suszeptibel, infiziert oder immun sein. Immer, wenn eine infizierte Person auf eine suszeptible Person trifft, kommt es mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zu einer Ansteckung, das heißt, die suszeptible Person wird selbst infiziert. Infizierte Personen werden nach einer festgelegten Dauer resistent und können kein zweites Mal angesteckt werden.

1.3 Simulation & Modellergebnisse

Das Modell wird mit einigen hunderttausend Personen simuliert. Zu Simulationsbeginn (=Beginn einer Influenza-Saison) sind einige wenige Personen infiziert und der Rest suszeptibel.

Nun lässt man die Simulation laufen und beobachtet, wann welche Personen infiziert sind, welche angesteckt werden und welche gesund (und resistent) werden.

Als Ergebnis können aussagekräftige statistische Auswertungen über die Bevölkerung des Modells verwendet werden. Beispiele:

- Anzahl der infizierten Personen an einem bestimmten Tag
- Neu angesteckte Personen an einem bestimmten Tag
- Immune Personen an einem bestimmten Tag
- ...

1.4 Detaillierte Modellbeschreibung

- Die Eigenschaften einer Person sind:

- Geschlecht
- Alter: Die Altersverteilung der Personen im Modell entspricht der österreichischen Bevölkerungsstruktur
- Krankheitszustand:
Folgende fünf Krankheitszustände stehen zur Verfügung:
 - Suszeptibel (gesund)
 - Infiziert ohne Symptome
 - Infiziert mit Symptomen
 - Immun durch Impfung (und gesund)
 - Immun durch vorhergehender Krankheit (und gesund)
- Wie Personen aufeinandertreffen („Kontakte“) (siehe Abbildung 1-2):
 - Dazu werden sogenannte Orte (Haushalte, Schulen, Arbeitsplätze, Freizeit) modelliert.
 - Abhängig von Alter und Gesundheitszustand halten sich Personen im Laufe eines Tages an unterschiedlichen Orten auf.
 - Eine Person kann an einem Ort auf andere Personen treffen, die sich ebenfalls dort befinden. Auf wie viele Personen sie im Laufe eines Tages an den einzelnen Orten trifft, hängt stark von ihrem Alter und vom jeweiligen Ort ab.

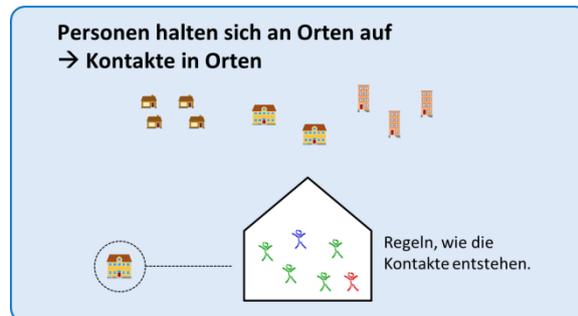


Abbildung 1-2: Orte und Kontakte

- Ansteckungen und Krankheitsverlauf (siehe Abbildung 1-3):
 - Nur suszeptible Personen können angesteckt werden. Trifft eine suszeptible Person auf eine infizierte Person, kommt es mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu einer Ansteckung. Diese Wahrscheinlichkeit ist abhängig vom Alter der suszeptiblen Person.
 - Steckt sich eine suszeptible Person an, wird sie zunächst „Infiziert ohne Symptome“. Nach einer festgelegten Dauer wird sie „Infiziert mit Symptomen“ und nach einer weiteren Dauer „Immun durch Krankheit“.
 - Personen, die immun durch Krankheit oder Impfung sind, können nicht angesteckt werden. Sie verbleiben bis zum Simulationsende in diesem Zustand, das heißt, eine immune Person kann im Modell nicht erneut suszeptibel werden.

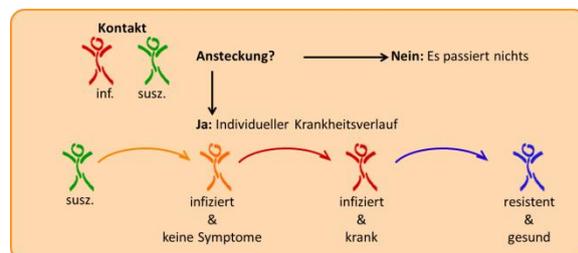


Abbildung 1-3: Krankheitsverlauf



2 Daten

2.1 Einstellung der Parameter durch Daten

Kontakte:

Das System der Kontakte kann sehr gut und genau eingestellt werden:

Orte werden anhand von Haushalts- Arbeitsplatz- und Schulstatistik der Statistik Austria generiert.

Detaillierte, altersbezogene Daten über das Kontaktverhalten an verschiedenen Orten finden sich in der POLYMOD-Studie (EU-Projekt in 8 Staaten mit über 7000 Probanden). Die Daten dieser Studie sind speziell im Hinblick auf „airborne diseases“ erhoben worden.

Krankheitsverlauf:

Inkubationszeit und Krankheitsdauer werden anhand von Informationen der österreichischen Ärztezeitung (Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte, „medical dialogue“, November 2010) eingestellt: Eine Person ist nach Ansteckung 3 Tage symptomlos infektiös, danach 7 Tage infektiös mit Symptomen, danach resistent bis ans Ende der Simulation.

Keine Informationen gibt es zur Frage, ob Personen symptomlos erkranken können. Dies ist aber aus zwei Gründen wesentlich:

- Diese Personen werden im Modell immun, daher ändert sich die Epidemiekurve einer Influenza-Saison.
- Diese Personen scheinen in den Daten nicht auf, da sie nicht einmal selbst wissen, dass sie erkrankt sind.

Ansteckungswahrscheinlichkeit:

Diese Wahrscheinlichkeit kann natürlich nicht gemessen werden oder als Daten vorliegen. Wenn man die Influenza-Saison (also das Ergebnis der Simulation) sehr genau kennt, kann die Ansteckungswahrscheinlichkeit aber auch eingestellt werden, ohne sie im Voraus zu kennen. Diese Methode wird „Kalibrierung“ genannt.

Epidemiedaten:

Zur Reproduktion einer vergangenen Influenza-Saison ist notwendig, die Erkrankungszahlen oder Neuerkrankungen in jeder Woche der Saison möglichst exakt zu kennen. Im Idealfall liegen diese Daten abhängig vom Alter vor, um bessere Ergebnisse zu produzieren.

Bisher liegen nur sehr ungenaue und nicht altersbezogene Daten vor: Zum ersten die Epidemiekurve des DINÖ, zum zweiten Krankenstandszahlen mit Diagnose „Influenza“ und zum dritten Schätzungen, wie viele Personen im Laufe einer Saison insgesamt erkranken.

Immunitäten:

Bezüglich Immunitäten sind keine Informationen vorhanden. Zwei Daten sind jedoch wesentlich:

- Wie viele Personen zu Beginn einer Influenza-Saison bereits immun sind (diese Größe kann natürlich jedes Jahr unterschiedlich sein).
- Ob es Personen gibt, die zwar nicht immun sind, deren allgemeines Immunsystem eine Ansteckung aber verhindert.



Impfungen:

Über Durchimpfungsraten (wie viele Personen welchen Alters) liegen bereits gute Daten vor.

Keine Informationen gibt es bislang, bei welchem Anteil der Geimpften die Impfung wirkt. Es stellt sich die Frage, ob die Impfwirkung auch altersabhängig ist.

2.2 Benötigte Daten – Übersicht

Notwendig sind immer Durchschnittswerte über die Bevölkerung (beziehungsweise über alle Personen eines Alters), falls verfügbar ist auch ein Konfidenzintervall oder die Standardabweichung hilfreich.

Sämtliche benötigten Daten sollen aus der Influenza-Saison 2006/07 stammen.

Aufgrund des geringen Auftretens der Influenza B wird ausschließlich die Influenza A simuliert – daher sind alle Epidemie- oder Krankheitsdaten nur für Influenza A erforderlich.

1. Epidemiologie:

Wie viele Neuerkrankungen mit Influenza gab es in der Influenza-Saison pro Woche und wie alt waren die erkrankten Personen?

2. Krankheitsverläufe:

Falls möglich, die Werte abhängig vom Lebensalter angeben.

- a. Wie viele Tage ab Ansteckung ist eine infizierte Person ansteckend?
- b. Wie viele Tage ab Ansteckung treten Symptome auf und wie lange halten die Symptome an?

3. Existierende Immunitäten:

- a. Wie viele Personen welchen Alters waren zu Beginn der Influenza-Saison bereits immun gegen Influenza?
- b. Wie viele Personen welches Alters sind zwar nicht immun, haben aber ein derart starkes allgemeines Immunsystem, das eine Ansteckung mit Influenza verhindert.

4. Impfungen:

- a. Impfwirkung bei geimpften Personen nach Lebensalter?

3 Problematik des aktuellen Modells

3.1 Hintergrund des Problems

Eine Influenza-Saison läuft im vorgestellten Modell folgendermaßen ab:

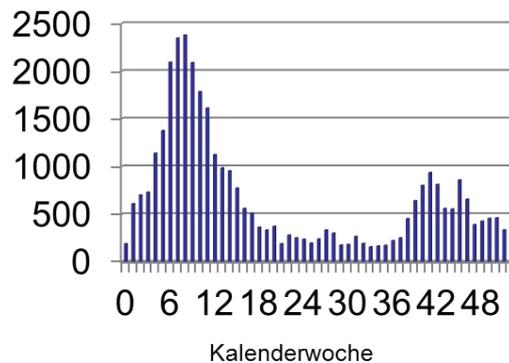
Zu Beginn der Saison sind ein paar Personen infiziert, ein kleinerer Anteil der Bevölkerung immun (durch aktuelle Impfung oder bereits vorhandene Immunität) und der Großteil ist suszeptibel. Personen treffen aufeinander, die infizierten Personen stecken andere Personen an, die wiederum weitere Personen anstecken. Es werden zunächst also immer mehr und mehr Personen angesteckt – die Epidemie bricht aus.

Die Epidemie steigt weiter an, so lange mehr Personen angesteckt werden als gesund werden. Genesene Personen sind aber immun und die Anzahl der Suszeptiblen nimmt daher sukzessive ab.

Irgendwann sind so wenig Suszeptible vorhanden, dass mehr Personen genesen als angesteckt werden. Die Leute haben zwar nach wie vor normal viele Kontakte, die Infizierten treffen aber nicht mehr genügend suszeptible Leute, die sie anstecken könnten. Die Epidemie flaut also ab, und stirbt schließlich aus, sobald irgendwann der letzte Infizierte gesund wird und nur mehr immune und suszeptible Personen übrig sind.

Vergleich mit den Epidemiekurven der bereits vorhandenen Daten:

Krankenstandszahlen mit Diagnose "Influenza"



Nachgewiesene Fälle der Stichprobe des DINÖ

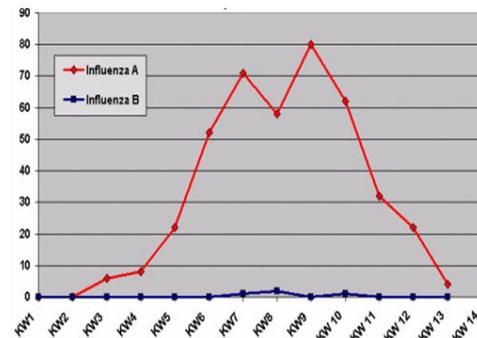


Abbildung 3-1: Epidemiekurven in Österreich aus dem Jahr 2007

3.2 Folgerungen

Das bedeutet: Die Epidemie stirbt im agentenbasierten Modell deshalb aus, weil zu wenig suszeptible beziehungsweise zu viele immune Personen im System vorhanden sind.

Daten: Bisher gehen wir davon aus, dass im Laufe einer Influenzasaison etwa 5% der Gesamtbevölkerung erkranken, während durchschnittlich 16,7% der Bevölkerung geimpft sind.

Vereinfacht bedeutet das:

- 83,3% suszeptible und 16,7% immune Personen führen bei einer geringen Anzahl an Infizierten dazu, dass eine Epidemie ausbricht.
- 78,3% suszeptible und 21,7% immune oder infizierte Personen führen dagegen unweigerlich zu einem Aussterben der Influenza-Epidemie.

Fazit: Der Anteil der Immunen ist somit ein extrem sensibler Parameter: Eine wenig geringere Durchimpfungsrate führt zu viel stärkeren Epidemien während nur eine leicht höhere Durchimpfungsrate komplett verhindert, dass eine Epidemie entsteht. **Ein derartiges Systemverhalten erscheint allerdings nicht realistisch.**

Wesentlich ist, dass diese Schlussfolgerungen modellunabhängig auf den getroffenen Annahmen basieren (aber natürlich im Modell widerspiegelt werden, da dieses aufbauend auf den Annahmen korrekt implementiert ist).

3.3 Lösungsansätze

Aufgrund der vorliegenden Problematik lässt sich vermuten, dass Influenza-Epidemien nicht ausschließlich aufgrund von Kontakten zwischen Personen einer angenommenen Bevölkerung existiert, obwohl Ansteckungen zweifelsohne nur über Kontakte erfolgen können (Kontakte repräsentieren in diesem Zusammenhang Tröpfcheninfektionen, Schmierinfektionen, etc.).

Es muss daher weitere Einflüsse oder Faktoren geben, die den Ausbruch und das Ende einer Influenza-Epidemie entscheidend beeinflussen.

Im Rahmen des Projekts werden aktuell zwei Ansätze diskutiert.

Wetter:

Da die Influenza regelmäßig im Herbst und Winter auftritt, aber niemals eine Influenza-Epidemie im Sommer ausbricht, liegt die Vermutung nahe, dass das Wetter einen entscheidenden Einfluss haben könnte.



Die Literatur unterstützt diese Vermutung:

- In Laborstudien wurde an Meerschweinchen festgestellt, dass kühle und trockene Luft die Übertragung der Influenza stark begünstigt.
 - Fuhrmann C. The Effects of Weather and Climate on the Seasonality of Influenza: What We Know and What We Need to Know. *Geography Compass*. 2010;4(7):718-730.
- Andere Studien konnten starke statistische Korrelationen zwischen dem Klima und Influenza-Fällen in Europa, Nordamerika und Asien feststellen. Eine Studie hat sogar ein Modell entwickelt, um ausschließlich anhand von Klimadaten auf den Verlauf einer Influenza-Epidemie schließen zu können (inwiefern diese Berechnungen korrekt sind ist noch Gegenstand mathematischer Prüfungen durch uns).
 - Soebiyanto RP, Adimi F, Kiang RK. Modeling Influenza Transmission Using Environmental Parameters. 2010.
 - Tang JW, Lai FYL, Nymadawa P, u. a. Comparison of the incidence of influenza in relation to climate factors during 2000-2007 in five countries. *J. Med. Virol.* 2010;82(11):1958-1965.

Im Modell bedeutete dies, dass die Ansteckungswahrscheinlichkeit nicht nur vom Alter der betroffenen Person, sondern auch stark von aktuellen Wetterdaten abhängt.

Prädestinierte Personen:

Eine andere Annahme ist, dass es vielleicht nur relativ wenige suszeptible, also empfängliche Personen gibt. Das würde bedeuten, dass viele dieser Personen im Lauf einer Saison erkranken. Da sie in Realität aber nicht bekannt sind, können sie auch nicht gezielt geimpft werden. Allgemeine Impfungen dagegen betreffen überwiegend Personen, die ohnehin nicht suszeptibel für Influenza sind.

Es bleibt die Frage, aus welchen Gründen die restlichen Personen resistent sind und wie viele betroffen sind. Potentielle Vermutungen für Immunität:

- Aktuelle Impfungen (bekannt)
- Impfungen vorangegangener Jahre
- Immunität durch Infektion in der Vergangenheit:
 - durch normale Erkrankungen
 - durch stille Feiung
- Immunität durch ausreichend starkes allgemeines Immunsystem

3.4 Fragestellungen

- Weshalb sind effektive Maßnahmen gegen die Influenza so schwer zu realisieren, obwohl nur relativ wenige Personen im Laufe einer Saison erkranken?
- Weshalb endet eine Influenza-Saison regelmäßig mit Ende des Winters, obwohl (nach derzeitigem Wissensstand) noch sehr viele suszeptible Personen vorhanden sind?
- Wie beurteilen Sie die vorgestellten Lösungsansätze?
- Haben Sie Vorschläge zu weiteren Lösungsansätzen oder können Sie Literatur empfehlen, die diese Problematik behandelt?

4 Ausblick

Das Modell, sobald es validiert und ausreichend getestet ist, bietet zahlreiche Möglichkeiten, einerseits weitere Erkenntnisse über die Influenza zu gewinnen und andererseits Hypothesen zu



testen. Gerade diese Möglichkeiten sind es, die das agentenbasierte Modell verglichen mit einfachen Modellansätzen so mächtig machen.

Nachfolgend werden drei Beispiele für derartige Verwendungen vorgestellt.

4.1 Szenarien

Szenarien sind (mehr oder weniger) fiktive Annahmen, die vom realen System abweichen. Simuliert man das Modell unter diesen neuen Annahmen, gewinnt man Erkenntnisse, wie sich das System unter anderen Voraussetzungen verhält.

Beispielsweise lassen sich damit die Auswirkungen von verschiedenen Impfstrategien auf die Ausbreitung der Influenza-Epidemie testen.

4.2 Epidemische Größen

Die Ansteckungswahrscheinlichkeit kann, wie schon in Kapitel 2.1 erwähnt, durch Kalibrierung gewonnen werden.

Vorgehensweise:

- Dazu muss man von einer Influenza-Saison sehr genau wissen, wie viele Kranke (oder alternativ Neuerkrankungen) es in jeder Woche der Influenza-Saison gibt.
- Dann kann man im Modell so lange die Ansteckungswahrscheinlichkeit verstellen, bis man eine Einstellung gefunden hat, mit der das Modell die Grippesaison (also die Krankheitszahlen oder Neuerkrankungen) erfolgreich reproduziert.
- Dadurch hat man die Ansteckungswahrscheinlichkeit „gefunden“.

Sind die Ansteckungswahrscheinlichkeit und die Kontakte bekannt, lässt sich im Modell daraus das R_0 berechnen, welches häufig als charakteristische Größe einer Epidemie angesehen wird. Ebenso lässt sich bei gegebenen R_0 die Ansteckungswahrscheinlichkeit berechnen und daher auch die zugehörige Epidemiekurve.

Diese Untersuchungen über das R_0 können zu neuen Erkenntnissen zum Ausbruch und zur Stärke von Epidemien beitragen.

4.3 Internationale Verwendung

Das aktuelle Modell ist auf österreichische Verhältnisse abgestimmt.

Tiefere Untersuchungen der Einflüsse auf Influenza-Epidemien bieten die Möglichkeit, das Modell auf andere Länder oder Regionen zu adaptieren.



Anhang 10

Influenza – Dynamische Modellierung der Influenzasaison in Österreich

Für den Pandemiebericht des Bundesministeriums für Gesundheit

Florian Miksch

5. Oktober 2011

Inhalt

1	Überblick	2
1.1	Ziel.....	2
1.2	Projektstatus.....	2
2	Das dwh-Influenza-Modell.....	2
2.1	Vorbemerkungen zur Wahl des Modells	2
2.2	Übersicht der Modellstruktur	3
2.3	Verwendete und benötigte Daten.....	3
2.4	Simulation & Modellergebnisse.....	4
3	Ausblick	5
3.1	Auswirkungen von Impfstrategien	5
3.2	Epidemische Größen	5
3.3	Internationale Verwendung	5

1 Überblick

1.1 Ziel

Das Ziel ist, ein Modell zu bauen um Influenza-Saisonen simulieren zu können. In einem ersten Schritt soll mit diesem Modell eine vergangene, bekannte Saison möglichst gut reproduziert werden. Dadurch kann das Modell korrekt parametrisiert und validiert werden.

In weiteren Schritten können dann einerseits fiktive Eingriffe in der bereits berechneten Saison simuliert werden, andererseits kann das Modell adaptiert werden, um zukünftige Saisonen zu simulieren.

1.2 Projektstatus

Die grundlegende Modellstruktur existiert und ist auch bereits fertig implementiert. Erste Tests mit dem Modell sind bereits sehr positiv verlaufen, wie im folgenden Kapitel dargelegt wird. Derzeit besteht noch ein Forschungsaufwand, um das Modell konkret auf die österreichische Situation anzupassen. Dazu werden naturgemäß möglichst genaue und zuverlässige Erkrankungszahlen über den Zeitraum einer oder mehrerer Influenza-Saisonen notwendig sein. Ebenso werden über diese Saisonen detaillierte Informationen über die Krankheitsbilder des jeweils vorherrschenden Influenza-Stamms benötigt.

2 Das dwh-Influenza-Modell

2.1 Vorbemerkungen zur Wahl des Modells

Das dwh-Influenza-Modell ist ein sogenanntes agentenbasiertes Modell, welches die Ausbreitung der Influenza im Laufe einer Saison möglichst gut abbilden soll. Agentenbasiert heißt es deshalb, weil einzelne Personen simuliert werden – im Gegensatz zu Modellen, die mit aggregierten Größen arbeiten.

Ein derartiges Modell wurde bereits 2008/2009 verwendet, um die Auswirkungen der Pneumokokken-Impfung PCV7 zu simulieren. Die Modellergebnisse zeigten Herdenimmunitäts-Effekte, aber auch starke Serotypenverschiebungen. Das heißt, im Modell wurden die im Impfstoff enthaltenen Serotypen stark dezimiert, gleichzeitig konnte ein vermehrtes Auftreten von anderen Pneumokokken-Serotypen beobachtet werden. Insgesamt ergab eine großflächige Impfung mit PCV7 in der Simulation nur eine geringe Reduktion an Krankheitsfällen.

Ähnliche Ergebnisse wurden im Jahr 2010 aus den USA vermeldet, wo die Impfung seit 2002 verbreitet im Einsatz war beziehungsweise ist. Studien zeigen, dass trotz des Einsatzes von PCV7 kein signifikanter Rückgang an pneumokokken-bedingten Pneumonien erreicht werden konnte. Einen Vergleich der Berechnungen zeigt Abbildung 2-1.

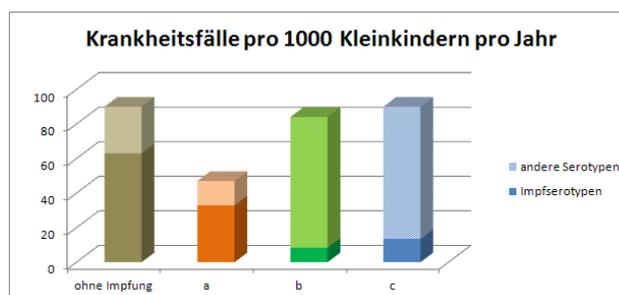


Abbildung 2-1: Vergleich der Krankheits-Fallzahlen für Kleinkinder

Ohne Impfung: Ist-Zustand in Österreich ohne Einsatz von PCV7.

a) Ergebnisse gebräuchlicher Prognosemodelle (Markov-Modelle) (auf Österreich adaptiert):

E.D.G. McIntosh, P. Conway, J. Willingham, R. Hollingsworth, and A. Lloyd. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*, 2003 Jun 2,21(19-20):2564-72

b) Ergebnisse des agentenbasierten Pneumokokkenmodells:

C. Urach, "Modellierung und Simulation von Impfstrategien gegen Pneumokokkenerkrankungen: Markov- und Differentialgleichungsmodelle im Vergleich" (Diplomarbeit, Inst. f. Analysis und Scientific Computing, Vienna University of Technology, 2009).

c) Erhebung aus den USA aus 2010 (auf Österreich adaptiert):

Hsu KK et al. Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001–2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Apr; 29:289

2.2 Übersicht der Modellstruktur

Das dwh-Influenza-Modell wird modular aufgebaut, um höchstmögliche Flexibilität zu gewinnen (siehe Abbildung 2-2).



Abbildung 2-2: Modularer Aufbau des Modells

Das Modell folgt dem agentenbasierten Konzept, es besteht aus einzelnen Personen, die nach gewissen Regeln aufeinandertreffen können. Dieses „Aufeinandertreffen“ (auch „Kontakte“ genannt) stellt Situationen dar, in denen Tröpfcheninfektionen möglich sind. Personen können suszeptibel (=empfindlich), infiziert oder immun sein. Immer, wenn eine infizierte Person auf eine suszeptible Person trifft, kommt es mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zu einer Ansteckung, das heißt, die suszeptible Person wird selbst infiziert. Infizierte Personen werden nach einer festgelegten Dauer resistent und können kein zweites Mal angesteckt werden. Das Modell wird schematisch in Abbildung 2-3 gezeigt.

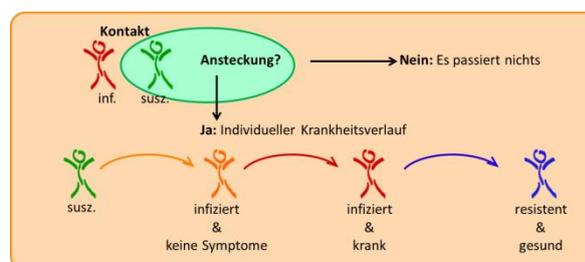


Abbildung 2-3: Krankheitsverlauf

Fazit: Der entscheidende Mehrwert dieses Modell-Ansatzes ist, dass die Ausbreitung der Epidemie nicht bekannt sein muss. Statt dessen sind nur Personen bekannt, die miteinander Kontakte haben und einander anstecken können. Der Erreger breitet sich also ganz von selbst aus und so kann eine Epidemie entstehen.

2.3 Verwendete und benötigte Daten

Kontakte: Detaillierte, altersbezogene Daten über das Kontaktverhalten an verschiedenen Orten (vorzugsweise in Haushalt, Schule, Arbeitsplatz, Freizeit). Solche Erhebungen finden sich in der POLYMOD-Studie (EU-Projekt in 8 Staaten mit über 7000 Testpersonen). Diese Kontaktdaten sind speziell im Hinblick auf „airborne diseases“ erhoben worden.

Krankheitsverlauf: Im Modell können Inkubationszeit, Krankheitsdauer und verschiedene Symptome abhängig vom Alter eingestellt werden.

Ansteckungswahrscheinlichkeit: Diese Wahrscheinlichkeit kann natürlich nicht gemessen werden oder als Daten vorliegen. Wenn man die Influenza-Saison (also das Ergebnis der Simulation) sehr genau kennt, kann die Ansteckungswahrscheinlichkeit aber auch eingestellt werden, ohne sie aus Daten zu kennen. Diese Methode wird „Kalibrierung“ genannt.

Impfungen: Durchimpfungsraten und Anteil der Personen, bei denen die Impfung wirkt (jeweils altersabhängig).

Epidemiedaten: Aus einer konkreten Grippesaison wird die Anzahl der an Influenza erkrankten Personen an jedem Tag oder in jeder Woche benötigt. Diese Daten entsprechen dem Ergebnis des Modells, sind aber für zwei Bereiche wesentlich: Einerseits zur Kalibrierung der Ansteckungswahrscheinlichkeit, andererseits um zu zeigen, dass man eine reale Grippesaison mit dem Modell reproduzieren kann („Validierung“).

2.4 Simulation & Modellergebnisse

Das dwh-Influenza-Modell wird mit einigen hunderttausend Personen simuliert. Zu Simulationsbeginn (=Beginn einer Influenza-Saison) sind einige wenige Personen infiziert und der Rest suszeptibel.

Nun lässt man die Simulation laufen und beobachtet, wann welche Personen infiziert sind, welche angesteckt werden und welche gesund (und resistent) werden.

Als Ergebnis können aussagekräftige statistische Auswertungen über die Bevölkerung des Modells verwendet werden. Beispiele:

- Anzahl der infizierten Personen an einem bestimmten Tag
- Neu angesteckte Personen an einem bestimmten Tag
- Immune Personen an einem bestimmten Tag
- Ansteckungen an unterschiedlichen Orten im Vergleich (Haushalte, Schulen, Arbeitsplätze, Freizeit, etc.)
- ...

Das Ergebnis einer ersten Testsimulation zeigt Abbildung 2-4. Man sieht deutlich die Ähnlichkeit mit der Epidemiekurve aus der Stichprobe des DINÖ. Zu einer genaueren Übereinstimmung sind weiterführende, detaillierte Parameteranpassungen im Modell notwendig; vor allem die Anzahl an infizierten Personen zu Simulationsbeginn.

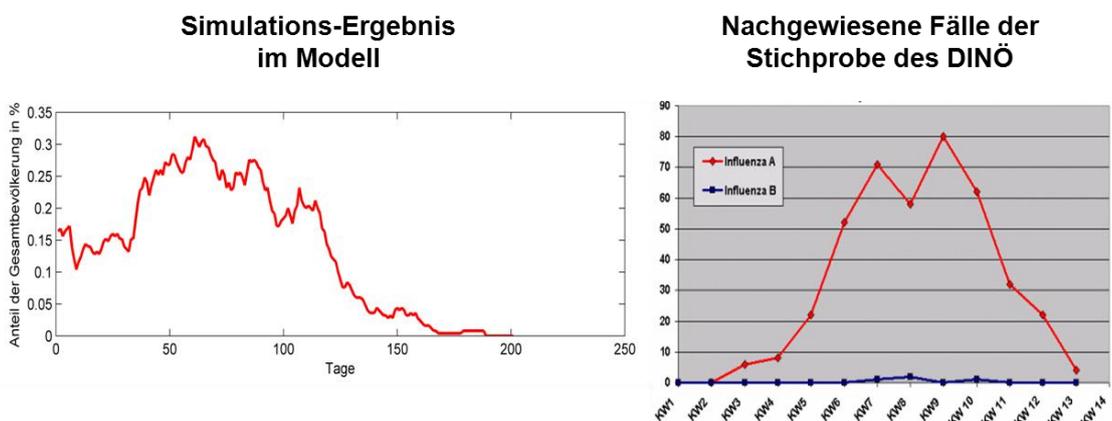


Abbildung 2-5: Epidemiekurven in Österreich aus dem Jahr 2007

3 Ausblick

Das dwh-Influenza-Modell liefert bereits aussichtsreiche Ergebnisse, allerdings ist für vertretbare Prognosen eine möglichst umfassende Validierung auf Österreich notwendig. Aktuell besteht im Zuge der Validierung noch Forschungsbedarf, um das Modell unter Zuhilfenahme genauer Epidemiedaten über vergangene Influenza-Saisonen konkret auf die Situation in Österreich anzupassen. Dazu sind einerseits Parameter einzustellen, andererseits auch einige strukturelle Details und Einflüsse in Österreich abzuklären.

Das Modell, sobald es validiert und ausreichend getestet ist, bietet zahlreiche Möglichkeiten, einerseits weitere Erkenntnisse über die Influenza zu gewinnen und andererseits Hypothesen zu testen. Gerade diese Möglichkeiten sind es, die das agentenbasierte Modell verglichen mit einfachen Modellansätzen so mächtig machen.

Nachfolgend werden drei Beispiele für derartige Verwendungen vorgestellt.

3.1 Auswirkungen von Impfstrategien

Szenarien sind (mehr oder weniger) fiktive Annahmen, die vom realen System abweichen. Simuliert man das Modell unter diesen neuen Annahmen, gewinnt man Erkenntnisse, wie sich das System unter anderen Voraussetzungen verhält. Beispielsweise lassen sich damit die Auswirkungen von verschiedenen Impfstrategien auf die Ausbreitung der Influenza-Epidemie testen. Das heißt:

- Simulation des Rückgangs der Krankheitsfälle bei verschiedenen Impfstrategien
- Kosten/Nutzen-Abschätzungen für verschiedene Impfstrategien

3.2 Epidemische Größen

Die Ansteckungswahrscheinlichkeit kann, wie schon in Kapitel 2.3 erwähnt, durch Kalibrierung gewonnen werden.

Sind die Ansteckungswahrscheinlichkeit und die Kontakte bekannt, lässt sich im Modell daraus das R_0 berechnen, welches häufig als charakteristische Größe einer Epidemie angesehen wird. Ebenso lässt sich bei gegebenen R_0 die Ansteckungswahrscheinlichkeit berechnen und daher auch die zugehörige Epidemiekurve.

Diese Untersuchungen über das R_0 können zu neuen Erkenntnissen zum Ausbruch und zur Stärke von Epidemien beitragen.

3.3 Internationale Verwendung

Das aktuelle Modell wird auf österreichische Verhältnisse abgestimmt.

Tiefergehende Untersuchungen der Einflüsse auf Influenza-Epidemien bieten die Möglichkeit, das Modell auf andere Länder oder Regionen zu adaptieren.