



# INFLUENZA – Modellierung und Simulation von Influenza-Epidemien

28. Februar 2013

Florian Miksch, Günther Zauner, Philipp Pichler, Christoph Urach, Niki Popper

dwh simulation services

## Inhalt

Inhalt.....	1
1 Einleitung .....	4
1.1 Motivation .....	4
1.2 Ziel .....	4
1.3 Features.....	4
1.4 Relevanz für Österreich .....	5
1.5 Veröffentlichung und Kooperationen .....	5
2 Einleitung .....	6
2.1 Ziel .....	6
2.2 Übersicht über das Modell (vereinfachte Darstellung) .....	6
2.3 Durchführung von Simulationen und Darstellung der Modellergebnisse .....	7
3 Detaillierte Modellbeschreibung .....	7
3.1 Begriffsbildung .....	7
3.2 Historische Ansätze .....	8
3.3 Agentenbasierter Ansatz.....	8
3.4 Zeittaktung .....	9
3.5 Die Modulbauweise .....	9
3.6 Das Bevölkerungsmodul.....	10
3.7 Das Kontaktmodul .....	10
3.8 Das Krankheitsmodul.....	14
3.9 Das Auswertungs-/Ökonomiemodul .....	16
4 Weitere Untersuchungen für das Modell .....	20
4.1 Wetter .....	20
4.2 Natürliche Immunität.....	20
4.3 Asymptomatische Erkrankungen .....	20
4.4 Einfluss von Vitamin D.....	21
5 Parameterstudien .....	21
5.1 Inkubationszeit.....	22



5.2	Anteil an Infizierten in der Bevölkerung zum Startzeitpunkt .....	23
5.3	Prozentanteil natürlich immuner Personen.....	25
5.4	Infektionswahrscheinlichkeit .....	25
5.5	Prozentanteil geimpfter Personen .....	26
5.6	Wahrscheinlichkeit, dass eine erkrankte Person starke Symptome entwickelt.....	27
5.7	Wahrscheinlichkeit, dass eine erkrankte Person keine Symptome entwickelt.....	28
5.8	Prozentsatz an mit milden(starken) Symptomen erkrankten Personen, die zuhause bleiben .....	29
6	Benötigte Daten .....	30
6.1	Bevölkerungsmodul .....	30
6.2	Kontaktmodul.....	30
6.3	Krankheitsmodul .....	31
7	Daten und Parametrisierung.....	31
7.1	Epidemiedaten: Influenzafälle 2007 .....	31
7.2	Bevölkerungsdaten .....	32
7.2.1	Kontaktparameter.....	34
7.3	Epidemie und Krankheiten .....	37
7.3.1	Sonstige Parameter .....	39
8	Kalibrierung.....	39
8.1	Kalibrierung der Infektionswahrscheinlichkeit.....	39
8.2	Kalibrierung Infektionswahrscheinlichkeit und natürliche Immunität .....	42
8.3	Bewertungsfunktion .....	43
9	Darstellung und Interpretation der Ergebnisse .....	44
9.1	Ziel .....	44
9.2	Ergebnisse der Kalibrierung .....	44
9.3	Durchführung der Impfung.....	46
9.4	Fazit .....	50
10	Validierung .....	51
10.1	Sensitivitätsanalyse .....	51
10.2	Graphische Vergleiche.....	52
10.3	Visualisierung.....	52
10.4	Audit.....	52
10.5	Face Validation .....	53
11	Einsatz und Weiterentwicklung des Modells .....	53
11.1	Verbesserte Annahmen .....	53
11.2	Szenarien.....	53
11.3	Epidemische Größen .....	53
11.4	Erkennung von Ausbrüchen .....	53
11.5	Internationale Verwendung .....	54
12	Fazit – Potentiale und Grenzen .....	54



12.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	54
12.2	Erkenntnisse anhand vergangener Influenza-Saisonen.....	55
12.3	Potential und Ausblick.....	55
13	Referenzen .....	57

**Anhänge**

Anhang 1	Ökonomische Auswertungen aus GAP-DRG
Anhang 2	Influenza Excess Morbidity
Anhang 3	Evaluierung: Wetter und Influenza
Anhang 4	Natürliche Immunitäten

## 1 Einleitung

### 1.1 Motivation

Die Influenza ist eine Infektionskrankheit, die beinahe jedes Jahr in der Winterzeit eine Epidemie in Europa und Nordamerika verursacht. Das führt weltweit zu Millionen Fällen mit einem ernstzunehmenden Einfluss auf die Lebensqualität und die Gesundheitssysteme. Darüber hinaus wird sie für eine große Zahl an Todesfällen verantwortlich gemacht.

Obwohl über die Eigenschaften des Influenza-Virus, bestimmte Mutationen von viralen Proteinen und über klinische Symptome viel bekannt ist, sind zahlreiche Fragestellungen zum Ausbruch und Verbreitung der Epidemie unbeantwortet. Die Ausbrüche entstehen typischerweise in der Zeit von Jänner bis März, variieren in Stärke und Länge jedoch stark und können kaum vorhergesagt werden. Die Schlüsselfaktoren dazu sind bisher nur wenig erforscht, ebenso wie der Einfluss von speziellen Bevölkerungsgruppen sowie optimale Impfstrategien.

### 1.2 Ziel

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.

### 1.3 Features

#### Potentieller Einsatz des Modells

- Potential
  - Modellierung realer Strukturen → realistische Krankheitsausbreitung und Effekte
  - Übertragbarkeit auf andere Regionen und Länder
  - Übertragbarkeit auf andere, ähnliche infektiöse Krankheiten
- Praktische Anwendung
  - Simulation der Aus- und Verbreitung von infektiösen Krankheiten
  - Testen und Vergleich von Interventionen in der Bevölkerung (beispielsweise Impfstrategien)
  - Erstellen von Prognosen aufgrund bekannter Vorab-Informationen
  - Erklärungen für den Verlauf vergangener Saisonen
  - Unterstützung von Entscheidungsprozessen und Pandemieplänen
  - Ökonomische Aussagen aufgrund simulierter Epidemien
- Grundlagenforschung
  - Analyse der (Basis-)Reproduktionsrate
  - Identifikation der relevanten Einflüsse
  - Analyse von Effekten, die bei Ausbreitung einer Epidemie auftreten (beispielsweise Herdenimmunität)
  - Analyse des Einflusses von Drift und Shift
  - Testen von klinischen, virologischen und epidemiologischen Hypothesen

## Eigenschaften des Modells

- Einzelpersonen, die alle relevanten Verhaltensweisen zeigen, die auch in der Realität zur Verbreitung der Influenza führen
- Verteilung von Alter, Geschlecht gemäß einer Bevölkerungsstruktur
- Konstruktion von Orten, an denen sich Personen aufhalten können (gemäß vorhandener statistischer Daten): Haushalte, Schulen, Arbeitsstätten, Freizeit
- Krankheitsübertragung durch Kontakte zwischen Personen möglich
- Sozialverhalten von Personen ist abhängig von ihren Eigenschaften (unter anderem Alter, Gesundheitszustand)
- Krankheitsverlauf ist abhängig von persönlichen Eigenschaften

## 1.4 Relevanz für Österreich

Vorab ist zu evaluieren, welche Kosten in Österreich 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. Eine einwandfreie Erkennung von Personen mit Influenza ist schwierig, daher werden die Auswirkungen von Influenza untersucht: Stationäre Krankenhausaufenthalte, relevante Medikamente (Antibiotika, Tamiflu, Relenza) sowie Hausbesuche durch Allgemeinmediziner und Kinderarztleistungen. Eine starke Zunahme der Leistungen im 1. Quartal eines Jahres ist offensichtlich, jedoch ist unklar, wie viele davon der Influenza zugerechnet werden können. Allerdings wurde nur 2007 eine Grippewelle ausgerufen, aber nicht 2006. Ein Vergleich der 1. Quartale dieser beiden Jahre zeigt eine Zunahme der betrachteten Leistungen um fast 10%, was einer Summe von über 5 Millionen Euro entspricht. Die detaillierte Auswertung und die Ergebnisse finden sich in Anhang 1 (Ökonomische Auswertungen aus GAP-DRG).

## 1.5 Veröffentlichung und Kooperationen

### Konferenzen

- ISPOR 15th Annual European congress, 2012, "How agent-based models reveal the dynamic of epidemics - a case study on influenza" [1]
- ISPOR 14th Annual European Congress, 2011, "New Insights on the Spread of Influenza Through Agent Based Modeling" [2]
- The 33rd Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, 2011, "Social Interaction Modules in Epidemic Models for the Simulation of Infectious Diseases and Evaluation of Interventions" [3]
- 7th YSA PhD-Symposium, 2011, "Agent based modeling techniques for infectious disease propagation and vaccination strategy evaluation" [4]
- 7th EUROSIM Congress on Modelling and Simulation, 2010, "Agent-Based Population Models For Household Simulation" [5]
- ISPOR 13th Annual European Congress, 2010, "Herd Immunity as a Result in Dynamic Agent-based Epidemic Models" [6]
- 13th Biennial SMDM European Meeting, 2010, "Modeling of Households in an Agent based Population Model and Results For Epidemics" [7]
- 13th Biennial SMDM European Meeting, 2010, "Multi Agent Simulation Techniques For Dynamic Simulation of Social Interactions and Spread of Diseases with Different Serotypes" [8]
- 4th Vaccine Congress, 2010, "Herd immunity as a result of model complexity" [9]



## **Pre-Conference Short Course**

12th Biennial SMDM European Meeting, 2012, "Agent Based Transmission Models for Infectious Diseases"

### **IFEDH**

"Innovative Framework for Evidence-based Decisionmaking in Healthcare" (kurz IFEDH) ist ein Netzwerk aus 10 Partnern aus den Bereichen Forschung, Verwaltung und Anwendung aus dem Bereich der Gesundheitsökonomie, an dem unter anderem die dwh und der Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger beteiligt sind. In einem „Proof-of-Concept“-Testbeispiel wurden die dort entwickelten Methoden in einem konstruierten Projekt zur Berechnung der Influenza eingesetzt.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Ziel**

Es wurde ein Modell entwickelt um Influenza-Saisonen zu simulieren. Das heißt, unter gewissen Voraussetzungen und Annahmen wird der Verlauf einer Influenza-Saison möglichst realitätsnah nachgebildet.

Dieses Modell kann generell für folgende Arten von Simulationen verwendet werden:

- Reproduktion bereits vergangener bekannter Influenza-Saisonen
- Vorhersagen zukünftiger Saisonen
- Simulation von Auswirkungen fiktiver Eingriffe in vergangene oder künftige Saisonen

Dadurch ist es möglich, die Auswirkungen von Impfstrategien und anderen präventiven Maßnahmen zu simulieren, zu analysieren und zu evaluieren. Es ist festzuhalten, dass epidemische Größen wie  $R_0$  oder Herdenimmunität automatisch bei Simulationen auftreten und daher fundiert untersucht werden können.

### **2.2 Übersicht über das Modell (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.

Simuliert man diese Modellstruktur, entsteht die Epidemie ganz automatisch, ohne sie vorher konkret festlegen zu müssen. Die Epidemie kann im Modell also „ohne Zutun“ beobachtet werden.

Das Modell selbst ist modular aufgebaut, um höchstmögliche Flexibilität zu erreichen (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Modularer Aufbau des Modells

### 2.3 Durchführung von Simulationen und Darstellung der Modellergebnisse

Das Modell wird mit einer großen Anzahl an Personen gerechnet. In einem aktuellen Projekt wird die tatsächliche österreichische Bevölkerung von 8,3 Millionen 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
- ...

## 3 Detaillierte Modellbeschreibung

### 3.1 Begriffsbildung

Bei der Modellbildung und Simulation von Epidemien werden zahlreiche Fachbegriffe verwendet.

**suszeptibel** Person, die empfänglich für einen Erreger ist.

**infiziert** Person, die einen Erreger in sich trägt (=Träger).

**infektiös** Person, die mit einem Erreger infiziert ist und ansteckend ist.

**resistent** Person, die durch einen Erreger nicht angesteckt werden kann.

**Träger** Person, die „infiziert“ ist.

**krank** Person, die Krankheitssymptome zeigt. Vor allem bei komplexerer Betrachtung von Krankheiten ist der Zustand „krank“ nicht unbedingt an die Zustände „infiziert“ beziehungsweise „infektiös“ gekoppelt und sollte daher nur mit Vorsicht verwendet werden.

**gesund** Das Gegenteil von „krank“: Person, die keine Symptome zeigt. Dieser Begriff ist mit Vorsicht zu verwenden, da er nicht unbedingt an den Zustand „suszeptibel“ gekoppelt ist.

**Durchimpfungsrate** Die Durchimpfungsrate gibt an, welcher Anteil der Bevölkerung geimpft ist beziehungsweise geimpft wird. Sie ist keine Rate im technischen Sinn, sondern nur ein Anteil.

**Trägerrate** Die Trägerrate ist ebenfalls keine Rate sondern der Anteil der Träger an der Gesamtbevölkerung.

**Infektion** Als Infektion wird eine Ansteckung mit einer Krankheit bezeichnet. Typischerweise ist das der Übergang von „suszeptibel“ zu „infiziert“.

### 3.2 Historische Ansätze

Epidemiemodelle haben in der Mathematik eine lange Tradition. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden die Modelle mangels technischer Voraussetzungen und epidemiologischen Wissens für theoretische Überlegungen und Lehrbeispiele verwendet, waren für reale Krankheitsausbreitungen aber nur bedingt geeignet. Im Folgenden wird ein Abriss über die Geschichte von Epidemiemodellen anhand von historisch interessanten Modellen gegeben.

1923 tauchte zum ersten Mal der Begriff „Herdenimmunität“ in einem Paper mit Titel „The spread of bacterial infection: the problem of herd immunity“ der britischen Bakteriologen und Epidemiologen William Whiteman, Carlton Topley und Graham Wilson auf. Darin wird aufgrund von Experimenten mit Mäusen beschrieben, dass es bei der Ausbreitung von Infektionskrankheiten nicht reicht, nur die Immunität von einzelnen Individuen zu berücksichtigen, sondern auch die Resistenz ganzer Populationen zu betrachten sei [10].

Das erste auf Differentialgleichungen beruhende SIR (Susceptible, Infected, Recovered) Modell stammt von Kermack und McKendrick. Die Population wird in diesem Modell in drei Gruppen geteilt. Zu Beginn ist ein vorgegebener Anteil der Bevölkerung infiziert. Anschließend wird die Veränderung der Kompartimentgrößen beschrieben und das Modell gerechnet. Insbesondere werden auch Auswirkungen der Startwerte und der Modellparameter analytisch untersucht [11].

Robert E. Serfling kreierte 1963 statistische Berechnungen zur Erkennung von Ausbrüchen von Influenza-Epidemien. Er versuchte die Todesfallzahlen von Influenza und Pneumonien mit Hilfe von mathematischen Funktionen nachzubilden um daraus Informationen über epidemiologische Ausbreitungen zu gewinnen [12].

In den 70er-Jahren wurde in den USA ein Projekt gestartet zur Modellierung von Gonorrhoe. Als Grundlage dient ein Differentialgleichungsmodell. Es wurde aber schnell ersichtlich, dass für diese Erkrankung die Modellierung einer homogenen Bevölkerung nicht zielführend ist. Das Modell beschreibt die Interaktion verschiedener Bevölkerungsgruppen und ermöglicht auch die Auswirkungen von Eingriffen im System zu untersuchen, trotzdem blieb es möglich Gleichgewichts- und Stabilitätsuntersuchungen analytisch durchzuführen [13].

Aufbauend auf statistisches Wissen wurden und werden nach wie vor viele Markov-Modelle gerechnet. Diese Modelle sind allerdings nicht sehr flexibel. Es ist nicht möglich stark veränderliche oder detaillierte Situationen geeignet abzubilden.

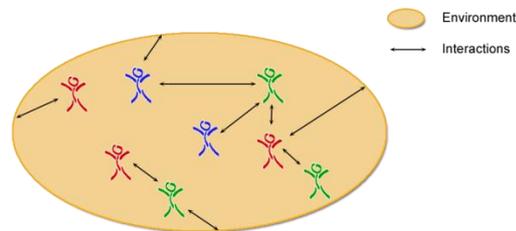
Anfang des 21. Jahrhunderts wurden mit leistungsfähigen Computern schließlich agentenbasierte Modelle möglich. Jon Parker vom Center on Social and Economic Dynamics in den USA stellte 2007 in diesem Zusammenhang ein umfassendes Epidemiemodell zur Simulation von Einzelpersonen vor [14].

### 3.3 Agentenbasierter Ansatz

Agentenbasierte Modellbildung ist eine relativ junge Wissenschaft, die erst Mitte der 1990er-Jahre durch leistungsfähige Computer möglich wurde.

Das Ziel ist, die Realität so nachzubilden, wie sie beobachtet wird. Dabei baut man das System aus Komponenten, den sogenannten Agenten, auf. Diese Agenten haben bestimmte Eigenschaften und Verhaltensregeln, können Aktionen setzen, mit anderen Agenten interagieren, auf Aktionen reagieren und ihre Umwelt verändern. Abbildung 2 zeigt ein solches Modell schematisch. Aufgrund der Modellierung der Agenten und deren Regeln entsteht bei Simulation des Modells ein Systemverhalten, welches im Englischen auch „emerging behavior“ genannt wird.

Wissenschaftliche Diskurse zeigen auf, dass agentenbasierte Modellierung kein streng definierter Modellierungsansatz ist, sondern ein allgemeines Konzept darstellen. Diese Betrachtungsweise reicht jedoch aus, um von agentenbasierten Modellen zu reden und darüber diskutieren zu können. [15] [16] [17]



**Abbildung 2:** Darstellung agentenbasierter Modelle

Für Epidemiemodelle bedeutet dies, einzelne Personen zu modellieren, die ein derartiges Verhalten besitzen, sodass sich schließlich eine Epidemie in der Bevölkerung entwickelt. Die Personen müssen also die Fähigkeiten besitzen, einen Erreger in sich zu tragen und andere Personen damit anzustecken. Dazu sind Regeln notwendig, wer auf wen trifft – das sogenannte Kontaktsystem. Die folgenden Kapitel erläutern im Detail, wie diese Personen aussehen, wie sie sich verhalten und welches Systemverhalten daraus entsteht.

### 3.4 Zeittaktung

Das Modell ist tageweise getaktet. Das bedeutet, dass Modellergebnisse prinzipiell nur tageweise und nicht beispielsweise stundenweise zur Verfügung stehen.

Das führt zu zwei Vorgaben für Agenten:

- Ihre Eigenschaften können sich jeweils nur am Ende eines Tages verändern.
- Sie müssen Entscheidungen immer für einen ganzen Tag im Voraus treffen.

Technisch bildet ein Tag also eine atomare Zeiteinheit, die nicht mehr weiter unterteilt wird. Alle Prozesse, die im Laufe eines Tages stattfinden, können einander nicht beeinflussen und führen erst am Ende des Tages zu veränderten Eigenschaften von Agenten. Die Auswirkungen dieser Prozesse werden daher erst am darauffolgenden Tag sichtbar.

**Beispiel:** Es ist technisch nicht möglich, dass eine susceptible Person infiziert wird und noch am selben Tag andere Personen ansteckt. Denn, die Person kann erst am Ende des Tages ihre Eigenschaft auf „infiziert“ setzen und daher frühestens am darauffolgenden Tag infektiös sein.

Welche Taktung zur Simulation einer Epidemie sinnvoll ist, hängt stark von der jeweiligen Krankheit ab. Nähere Betrachtung von Influenza-Erkrankungen zeigen, dass tageweise Taktung ausreichend ist, da Daten zu Influenza ebenfalls in tageweiser Auflösung vorliegen. [18], [19]

### 3.5 Die Modulbauweise

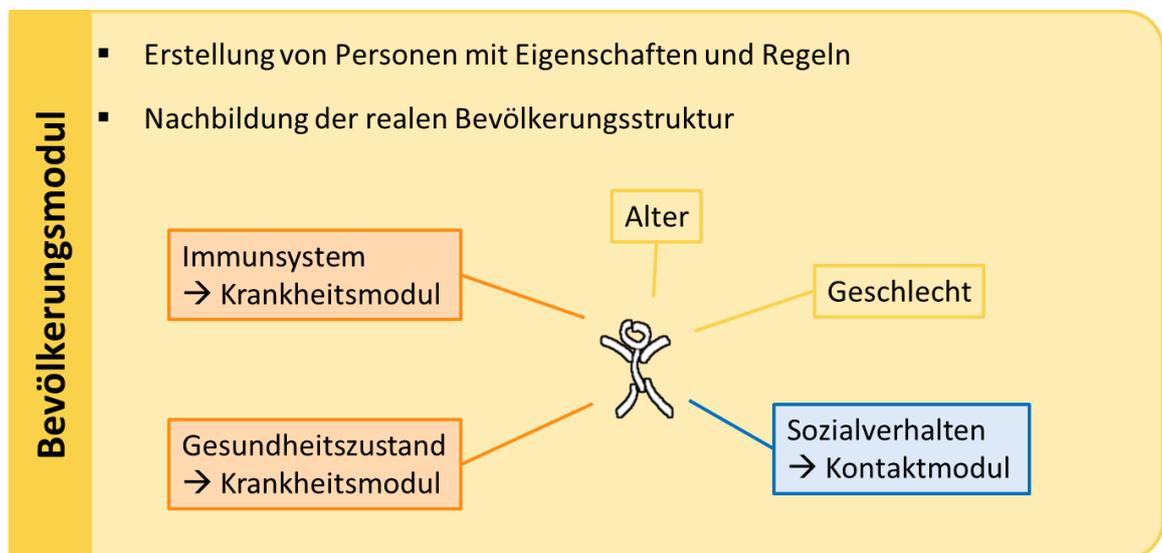
Das Modell besteht, wie bereits angesprochen, aus vier Teilen: Dem Bevölkerungsmodul, dem Kontaktmodul, dem Krankheitsmodul, und dem Ökonomiemodul. Der Vorteil der Modulbauweise ist, dass Funktionalitäten des Modells getrennt werden. Dadurch können sie separat erstellt und validiert werden, aber sie können auch abgeändert werden, ohne die anderen Module zu betreffen. Dadurch sind Adaptionen und Weiterentwicklungen des Modells effizient durchführbar, damit verbundene Änderungen und erneute Validierungen betreffen jeweils nur klar abgegrenzte Teile des Modells.

Die Idee hinter der Modulbauweise ist, dass jedes Modul gewisse Aufgaben übernimmt, sodass schlussendlich ein funktionierendes Modell existiert. Diese Aufgaben werden im Folgenden beschrieben.

- Das Bevölkerungsmodul initialisiert eine Bevölkerung aus einzelnen Personen mit Alter und Geschlecht, die der gewünschten Bevölkerungsverteilung entsprechen.
- Das Kontaktmodul definiert Orte und teilt den Personen Regeln mit, an welchen Orten sie sich aufhalten sollen. Darüber hinaus definiert es Regeln, wie Personen miteinander in Kontakt treten, wenn sie sich am selben Ort befinden.
- Das Krankheitsmodul beschreibt die Eigenschaften einer Person, durch die Immunsystem und Krankheit charakterisiert werden, sowie den Infektionsprozess.
- Das Auswertungs-/Ökonomiemodul ist dafür zuständig, Ergebnisse in den gewünschten Ausprägungen zu generieren.

### 3.6 Das Bevölkerungsmodul

Das Bevölkerungsmodul übernimmt alle Aufgaben, die im direkten Zusammenhang mit der Bevölkerung stehen. Im Wesentlichen erstellt es die Bevölkerung, das heißt, eine Anzahl an Personen mit gewissen Eigenschaften, sodass sie der zu simulierenden Bevölkerungsverteilung entsprechen. Dazu weist es jeder Person ein Alter und ein Geschlecht zu. Außerdem stellt es sicher, dass Personen durch andere Module weitere Eigenschaften und Regeln zugewiesen bekommen können. Abbildung 3 stellt die Aufgaben dieses Moduls schematisch dar.



**Abbildung 3:** Bevölkerungsmodul

Ausblick: Das Bevölkerungsmodul kann dafür sorgen, dass Personen älter werden. Diese Funktionalität wird aktuell nicht benötigt und ist daher derzeit nicht implementiert.

### 3.7 Das Kontaktmodul

Das Kontaktmodul verwaltet sämtliche Aufgaben, die mit dem Aufeinandertreffen von Personen in Zusammenhang stehen. Dazu wird ein Sozialsystem simuliert, das sich in vier Teilbereiche gliedert:

1. Es gibt verschiedene Orte
2. Zuweisung zu Orten
3. Welche Orte sucht eine Person auf?
4. Was passiert an diesem Ort, sodass es schließlich zu Kontakten kommt?

#### ad 1.) Es gibt verschiedene Orte

Es stehen vier Typen von Orten (sogenannte Ortstypen) zur Verfügung. Das Modell erstellt von



jedem Typ so viele Orte wie nötig, um ein korrektes Kontaktverhalten zu ermöglichen.

- **Haushalt:** Es werden so viele Haushalte (also Orte des Typs Haushalt) erstellt, dass jede Person einen Haushalt zum Wohnen hat.
- **Schule:** Es werden so viele Schulen erstellt, dass jedes Schulkind einen Platz in einer Schule findet.
- **Arbeitsstätte:** Es werden so viele Arbeitsstätten erstellt, dass jede nicht-arbeitslose erwachsene Person einen Arbeitsplatz findet.
- **Freizeit:** Es wird nur ein Freizeit-Ort erstellt, unabhängig davon, wie viele Personen existieren.

## ad 2.) Zuweisung zu Orten

Beim Start des Modells werden Personen klassifiziert und Zuweisungen erstellt, die sich eine Person bis zum Simulationsende merkt. Diese Zuweisungen sind pure Informationen einer Person und sagen per se nichts darüber aus, wo sich eine Person in einem Zeitpunkt befindet.

**Klassifizierungen:** Abhängig vom Alter werden Personen in Kleinkinder, Schulkinder Erwachsene und Pensionisten klassifiziert. Die Altersgrenzen werden als Parameter vorgegeben. Erwachsene Personen werden zusätzlich zwischen erwerbstätig und arbeitslos unterschieden.

### Zuweisungen:

- Jede Person wird einem Haushalt zugewiesen, sodass die Zusammenstellung von Haushalten (Alter und Geschlecht der Personen) möglichst gut mit vorhandenen Daten übereinstimmt. Beispielsweise muss jedem Haushalt mit einem Klein- oder Schulkind mindestens eine erwachsene Person zugewiesen werden.
- Anhand vom Alter wird ermittelt, welche Personen Schulkinder sind. Jedes Schulkind wird genau einer Schule zugewiesen, sodass Anzahl und Altersverteilung der Schüler pro Schule möglichst gut mit vorhandenen Daten übereinstimmt.
- Anhand von Alter und Arbeitslosenrate werden erwerbstätige erwachsene Personen ermittelt. Jede erwerbstätige erwachsene Person wird einer Arbeitsstätte zugewiesen, sodass die Anzahl an Personen pro Arbeitsstätte möglichst gut mit vorhandenen Daten übereinstimmt.

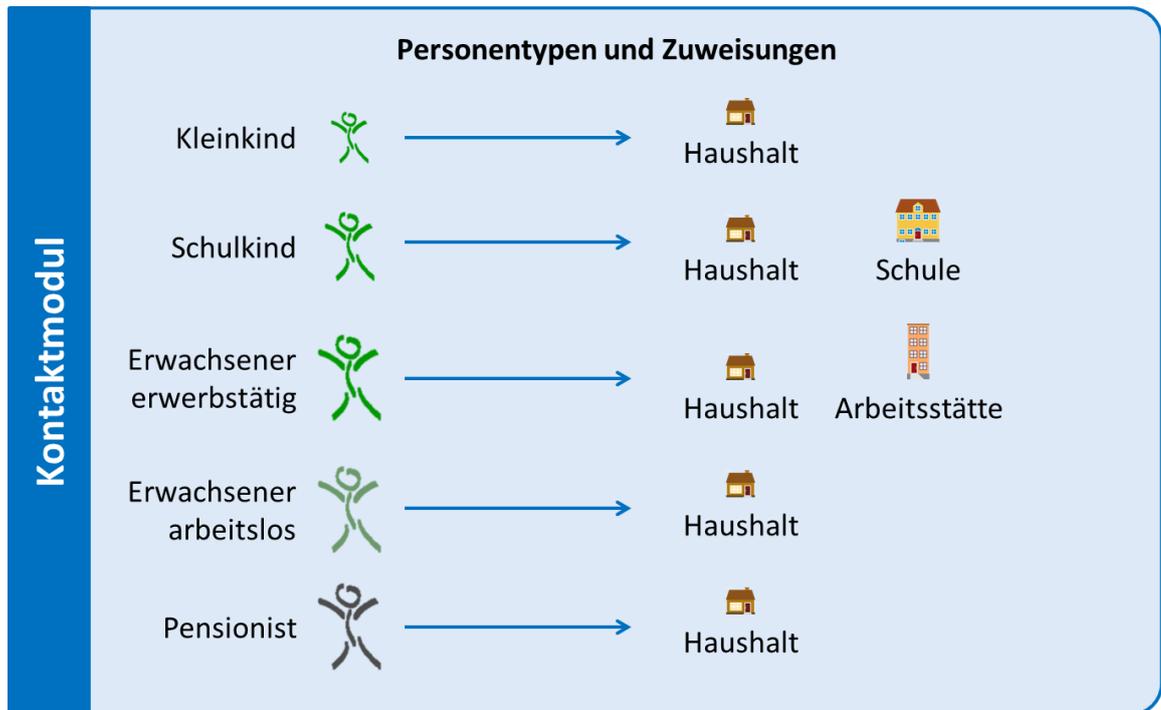


Abbildung 4: Personentypen und Zuweisungen im Kontaktmodul

### ad 3.) Welche Orte sucht eine Person auf?

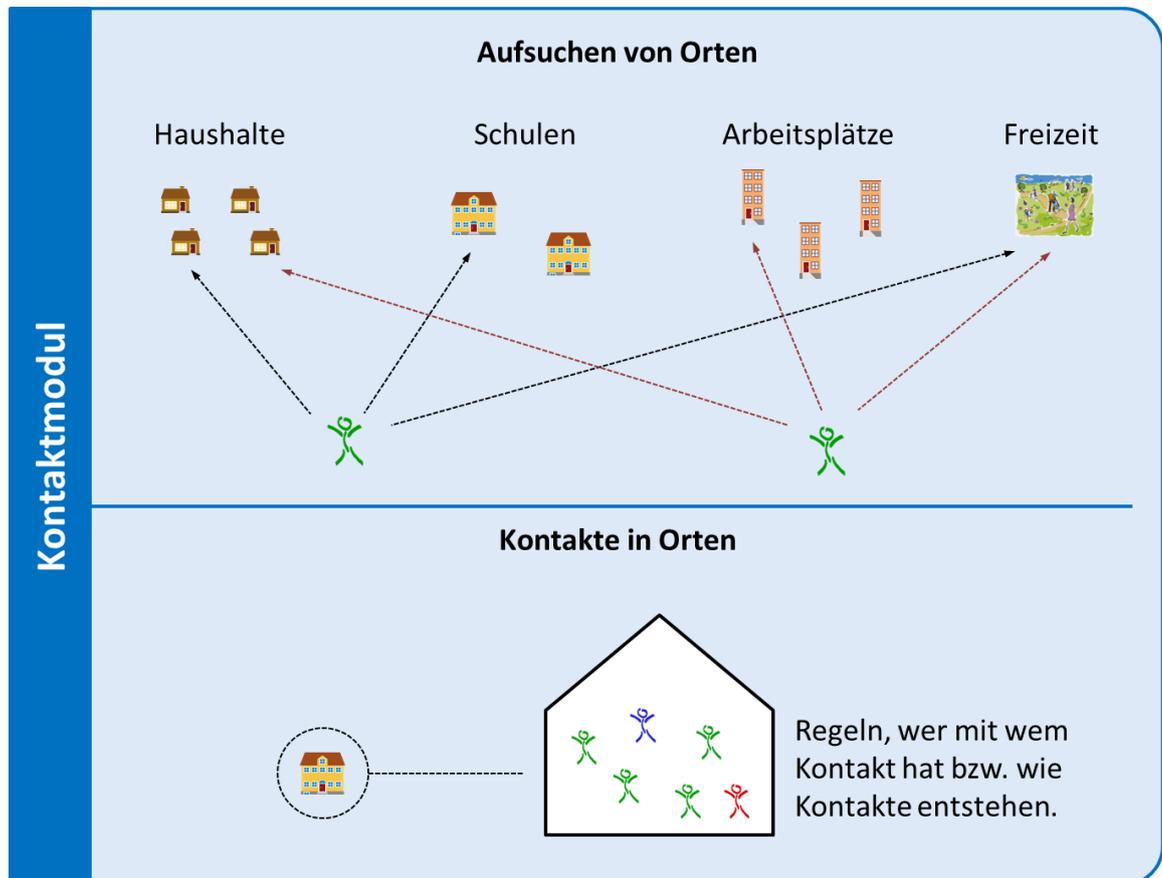
Eine Person entscheidet für jeden Tag, welche Orte sie aufsucht. Potenziell kann eine Person an einem Tag beliebig viele Orte aufsuchen. Um das gewünschte Sozialsystem zu simulieren, unterliegen Personen gewissen Einschränkungen, sodass sie sich nur zur Freizeit sowie zu zugewiesenen Orten begeben dürfen.

Dadurch wird sichergestellt, dass Personen sich immer zu den selben Haushalten, Schulen und Arbeitsstätten begeben, wo sie auf die selben Personen treffen. Die Freizeit sorgt für eine Durchmischung, wo an jedem Tag beliebige Personen aufeinandertreffen können.

	Zugewiesener Haushalt	Zugewiesene Schule	Zugewiesene Arbeitsstätte	Gemeinsame Freizeit
<b>Kleinkinder</b>	X			X falls nicht krank (*)
<b>Schulkinder</b>	X	X falls nicht krank (*)		X falls nicht krank (*)
<b>Erwachsene</b>	X		X falls nicht arbeitslos falls nicht krank (*)	X falls nicht krank (*)
<b>Pensionisten</b>	X			X falls nicht krank (*)

(\*) ... Ob eine Person bei Krankheit Schule, Arbeitsstätte oder Freizeit aufsucht, entscheidet das Krankheitsmodul im Einzelfall. Nähere Informationen dazu finden sich in der Beschreibung des Krankheitsmoduls.

**Ausblick:** Potentiell ist zu prüfen, inwiefern es Sinn macht, dass Personen zusätzlich auch nicht-zugewiesene Haushalte, Schulen und Arbeitsstätte aufsuchen dürfen. Fraglich ist, ob die dadurch entstehenden Kontakte der Realität entsprechen oder ob diese Kontakte nicht bereits durch die Modellierung der gemeinsamen Freizeit abgedeckt werden.



**Abbildung 5:** Aufsuchen von Orten sowie Kontakte im Kontaktmodul

#### ad 4.) Was passiert an einem Ort, sodass es schließlich zu Kontakten kommt?

An jedem Tag sind an jedem Ort bestimmte Personen anwesend. Im Haushalt sind dies nur sehr wenige, an Arbeitsstätten und Schulen mehr und in der Freizeit sogar ein Großteil der Bevölkerung. Kontakte werden in Orten jedes Ortstyps unterschiedlich konstruiert.

**Haushalte:** An jedem Tag findet zwischen allen anwesenden Personen ein Kontakt statt.

**Schulen und Arbeitsstätten:** Die durchschnittliche Kontaktanzahl pro Person ist als Parameter gegeben. Täglich werden so viele Kontakte zwischen zwei jeweils zufällig gewählten Personen konstruiert, sodass die durchschnittliche Kontaktzahl erreicht wird. Dabei kommt es vor, dass manche Personen mehr und manche weniger Kontakte haben. Möglich ist, wenngleich mit geringerer Wahrscheinlichkeit, dass zwei Personen miteinander mehrfach einen Kontakt innerhalb eines Tages haben. Da jeder Kontakt unabhängig konstruiert und abgehandelt wird, kann jeder Kontakt separat bestimmte Ereignisse auslösen.

**Freizeit:** In der Freizeit befinden sich in jedem Tag fast alle Personen der Bevölkerung, außer jene, die durch Krankheit verhindert sind. Als Parameter werden für jedes Lebensalter Kontaktzahlen sowie die Altersverteilung der Kontakte gegeben. Es werden Kontakte zwischen jeweils zwei zufälligen Personen konstruiert, so dass die Kontaktzahlen und -verteilungen



möglichst gut mit den Parametern übereinstimmen.

Dadurch wird schließlich erreicht, dass Personen mit anderen Personen Kontakte haben und diese Kontakte von Tag zu Tag variieren.

### 3.8 Das Krankheitsmodul

Das Krankheitsmodul dient zur Modellierung des Gesundheitszustands von Personen. Der Gesundheitszustand einer Person setzt sich aus mehreren Eigenschaften zusammen, um Ansteckungen, Krankheiten und Krankheitsverläufe möglichst gut zu charakterisieren.

Folgende Eigenschaften stehen jeder Person zur Verfügung:

Eigenschaft	Beschreibung
natürlich immun	Gibt an, dass eine Person durch vorangegangene Krankheit immun geworden ist.
geimpft	Gibt an, ob die Person durch Impfung immun geworden ist.
infektiös	Gibt an, ob die Person infektiös ist und, falls zutreffend, wie lange sie noch infektiös ist.
Inkubationszeit	Gibt an, ob eine Person sich gerade in der Inkubationszeit befindet und, falls zutreffend, wie lange noch.
milde Symptome	Gibt an, ob eine Person milde Symptome hat und, falls zutreffend, wie lange sie noch Symptome hat.
schwere Symptome	Gibt an, ob eine Person schwere Symptome hat und, falls zutreffend, wie lange sie noch Symptome hat.
bleibt zu Hause	Gibt an, ob eine Person ihr Kontaktverhalten momentan so reduziert, dass sie zu Hause bleibt. Falls zutreffend, wird angegeben, wie lange sie noch zu Hause bleibt.

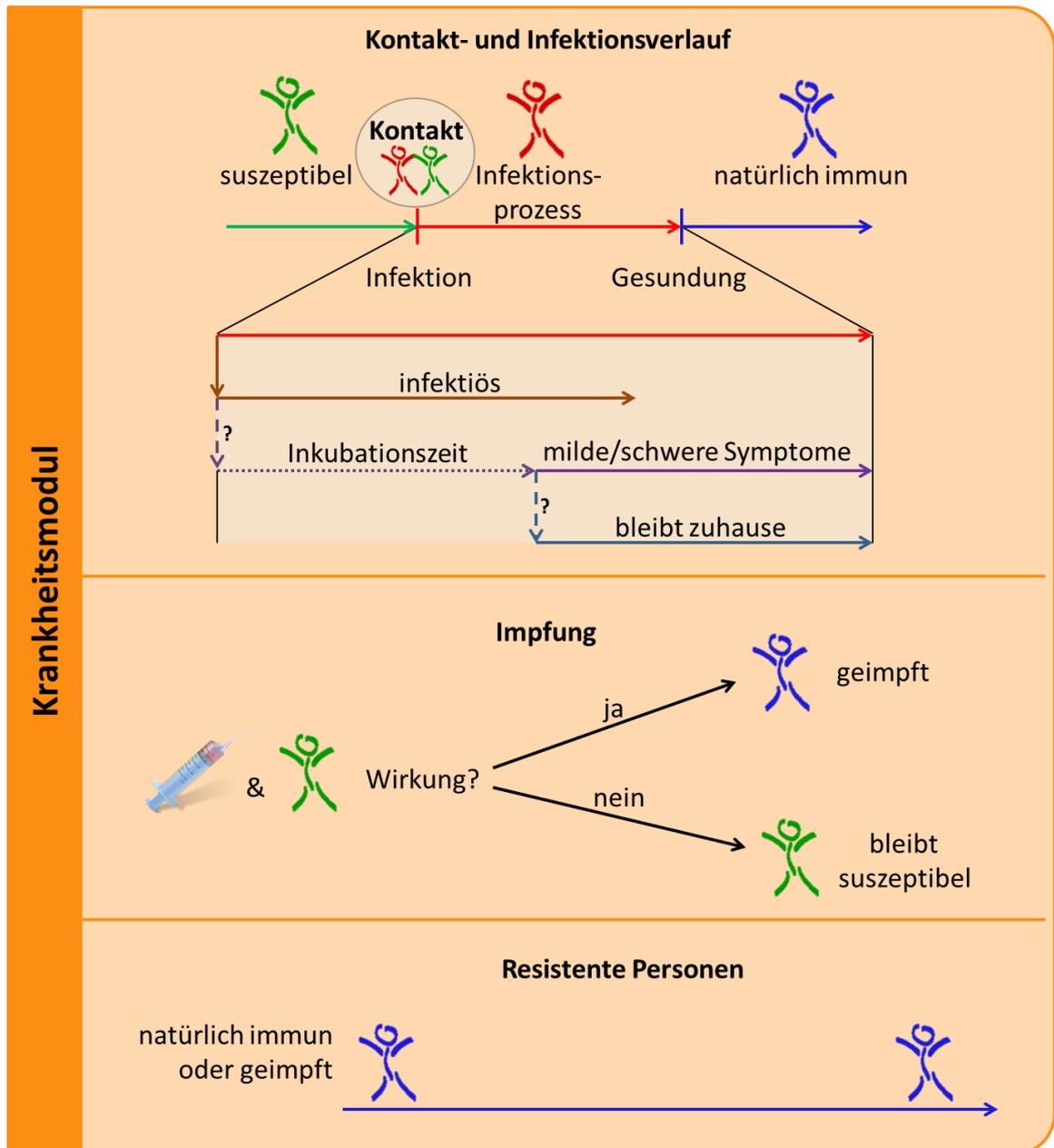
Die Zustände und deren Änderungen sind gewissen Regeln unterworfen. Dadurch wird sichergestellt, dass Verbreitung des Virus sowie Erkrankungen mit den recherchierten Strukturen und Daten übereinstimmen.

- **Natürliche Immunität:** „natürlich immun“ ist eine Eigenschaft, die eine Person entweder nach überstandener Krankheit oder bereits zu Simulationsbeginn erhalten kann. Diese Eigenschaft bleibt bis zum Ende der Simulation erhalten und kann nicht verloren werden.
- **Impfung:** Wenn eine Person geimpft wird und die Impfung erfolgreich eine Immunantwort ausgelöst hat, erhält die Person die Eigenschaft „geimpft“. Diese Eigenschaft bleibt ihr bis zum Simulationsende erhalten.
- **Resistenz:** Personen, die natürlich immun oder geimpft sind, können kurz unter dem Begriff resistent zusammengefasst werden.
- **Suszeptibilität:** Eine Person gilt als suszeptibel, also empfänglich, wenn sie weder resistent ist noch sich in einem Infektionsprozess befindet.
- **Infektionsprozess:** Der Infektionsprozess beschreibt den Ablauf einer Krankheit. Alle folgenden Wahrscheinlichkeiten und Zeitspannen, sind vom Alter der betroffenen Person abhängig. Änderungen von Eigenschaften werden immer erst mit Ende des Tages aktiv und wirken sich daher erst am folgenden Tag aus.
  - Hat eine suszeptible Person einen Kontakt mit einer infektiösen Person, kommt es mit einer Wahrscheinlichkeit zu einer Übertragung. Diese Wahrscheinlichkeit kann vom Ort des Kontakts und von der Stärke der Infektiosität der anderen Person abhängen.



- Beginnt ein Infektionsprozess, aktiviert die Person ihre Eigenschaft „infektiös“ und legt fest, wie lange sie infektiös bleiben wird und wie stark die Infektiosität an jedem Tag sein wird.
- Beginnt ein Infektionsprozess, entscheidet die Person, ob sie Symptome ausprägt, und falls ja, wann diese beginnen (Inkubationszeit), ob die Symptome stark oder schwach sind und wie lange diese dauern. Dementsprechend setzt sie die betroffenen Eigenschaften.
- Prägt eine Person Symptome aus, entscheidet sie, ob sie für die Dauer der Symptome zu Hause bleibt.
- Der Infektionsprozess ist zu Ende, sobald die Person nicht mehr infektiös ist und keine Symptome mehr hat. Dann setzt die Person alle Eigenschaften des Infektionsprozesses zurück und aktiviert die Eigenschaft „natürlich immun“. Dadurch wird sie resistent und nicht mehr suszeptibel.

Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der Eigenschaften des Krankheitsmoduls sowie des Infektionsprozesses.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung der Krankheits-Eigenschaften sowie des Infektionsprozesses.

### 3.9 Das Auswertungs-/Ökonomiemodul

Dieses Modul ist dazu da, Ergebnisse zu erzeugen und darzustellen.

#### Direkte Modellergebnisse

Das Modell besteht aus einer großen Anzahl an Agenten, die möglicherweise irgendwann infiziert werden und Krankheiten entwickeln. Diese Agenten im Einzelnen zu erfassen und darzustellen ist nicht möglich und auch nicht sinnvoll. Statt dessen zeigen statistische Auswertung sowie die Berechnung von Kenngrößen, was im Modell passiert (Abbildung 7).



### **Abbildung 7:** Darstellung der Ergebnisse in agentenbasierten Modellen

Die wichtigsten verwendeten Größen sind:

- Anzahl an Personen in einem bestimmten Krankheitszustand (infektiös mit/ohne Symptome, leichte/schwere Symptome, bleiben zu Hause aufgrund von Krankheit)
- Anzahl an Personen, die sich an einem bestimmten Tag neu angesteckt haben oder erstmals Symptome entwickelt haben.

**Bemerkung:** Es ist ein Unterschied, Personen zu betrachten, die bereits angesteckt sind und jene, die neu angesteckt werden.

**Bemerkung:** Aufgrund der Inkubationszeit entwickeln Personen zu einem späteren Zeitpunkt Symptome als sie angesteckt werden. Die Kurven der Personen mit Symptomen sind daher, verglichen mit jenen der Ansteckungen, zeitlich verschoben. Welche primär von Interesse ist, hängt von der konkreten Fragestellung ab.

**Bemerkung:** Teilweise macht es auch Sinn, die Größen nicht tageweise, sondern nach Wochen oder Monaten zu gruppieren. Dann wird entweder der Durchschnitt aller Personen in einem Zustand oder die Summe aller neuen infizierten/erkrankten Personen angegeben.

Weiters können epidemiologische Effekte wie Herdenimmunität betrachtet oder Impfungen und dadurch verhinderte Erkrankungen gegenübergestellt werden.

#### **Erkennung von Epidemien**

Zusätzlich zur direkten Ausgabe von Ergebnissen ist dieses Modul in der Lage, Epidemien zu erkennen und geeignet darzustellen. Die Abbildungen 8 bis 11 zeigen schematisch auf, wie die Erkennung funktioniert.

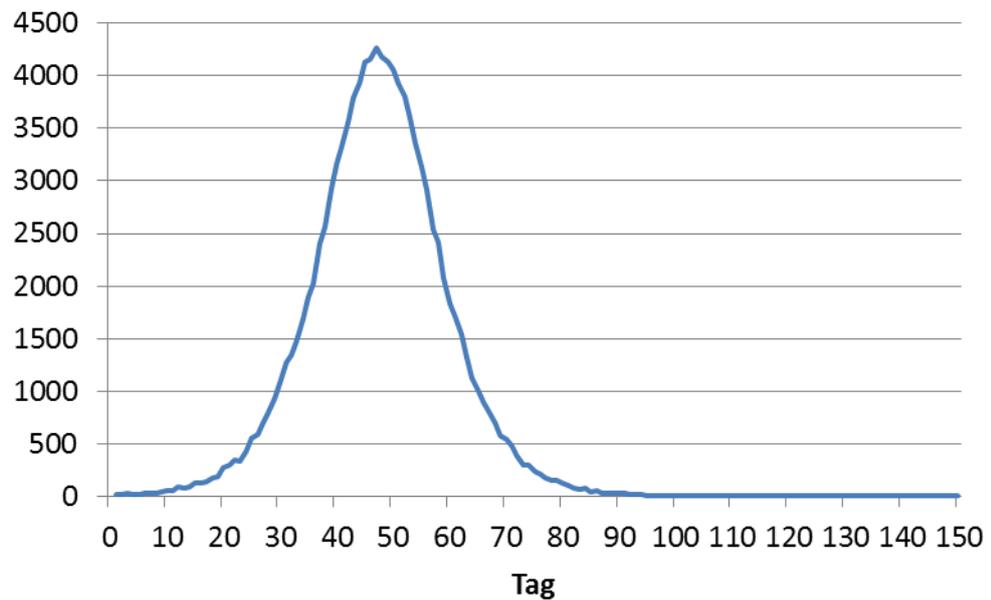


Abbildung 8: Ausgangslage - Neuansteckungen an jedem Tag der Simulation

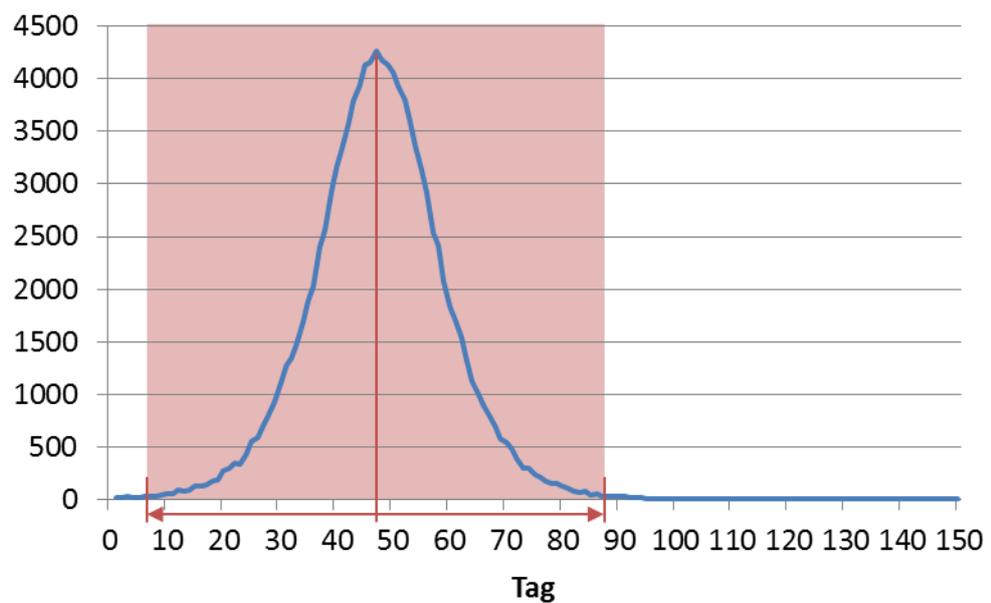
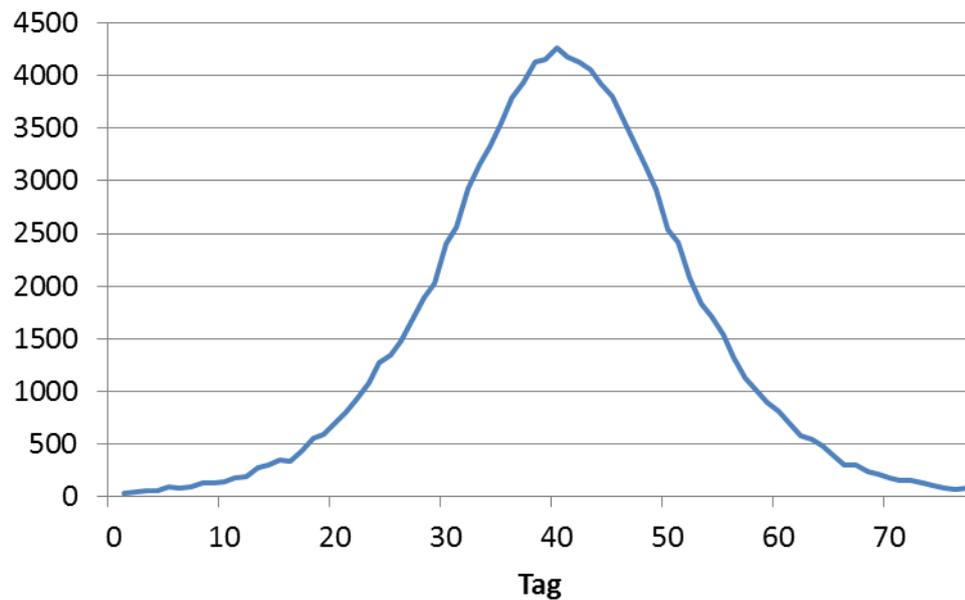
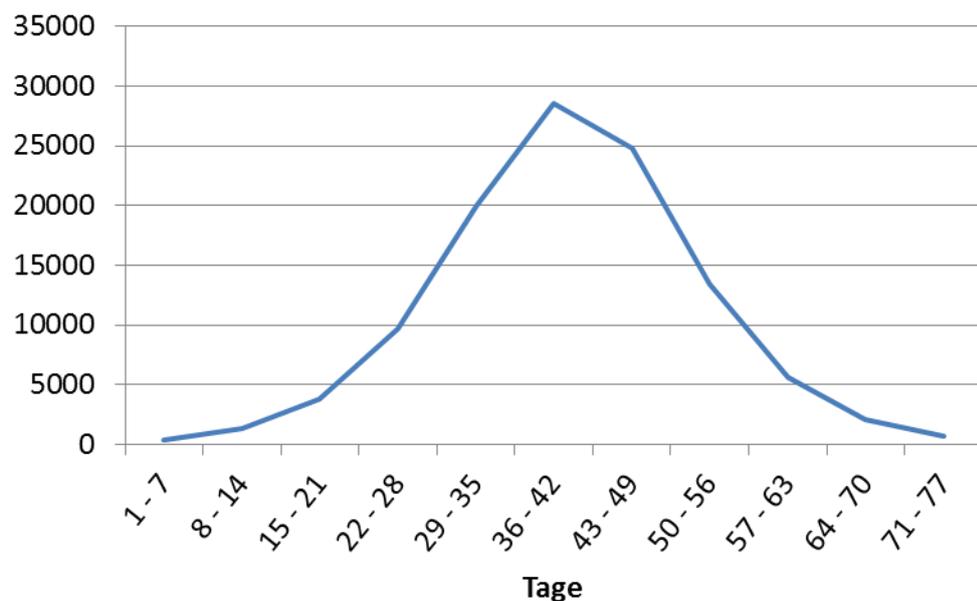


Abbildung 9: Schritt 1 - Erkennung des Maximums der Epidemie. Schritt 2 - Anfang und Ende der Epidemie werden entweder durch eine Zeitspanne vor und nach dem Maximum bestimmt oder durch Unterschreiten einer bestimmten Schranke, die entweder als Absolutwert oder relativ zum Maximum angenommen wird.



**Abbildung 10: Schritt 3** - Extraktion der erkannten Epidemie aus der gesamten Simulation.



**Abbildung 11: Schritt 4** - Gruppierung der Werte nach Zeitspannen (beispielsweise Wochen)

Die letzten beiden Schritte liefern schließlich Ergebnisse, die genau den bekannten Teil der Grippesaison widerspiegeln und daher auch direkt mit vorhandenen Daten verglichen werden können.

#### Ökonomische Auswertungen

Berücksichtigung von finanziellen Aspekten eröffnet die Möglichkeit zu zahlreichen gängigen ökonomischen Betrachtungen und Auswertungen. Dazu können einzelne Vorgänge im Modell ökonomisch bewertet werden (beispielsweise Kosten für Erkrankungen und für Impfungen), was schließlich zu einer bevölkerungsweiten ökonomischen Betrachtung führt.

## 4 Weitere Untersuchungen für das Modell

Für potentielle Erweiterungen und Verbesserungen des Modells wurden weitere Recherchen angestellt. Aufgrund deren Ergebnisse sind diese im aktuellen Modell nicht in Verwendung.

### 4.1 Wetter

**Vermutung:** 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. In der Literatur finden sich Ergebnisse, die zeigen, dass Luftfeuchtigkeit und –Temperatur die Übertragung der Influenza stark beeinflussen kann, zudem werden Korrelationen zwischen Klima und Grippewellen festgestellt.

**Ergebnis:** Für Österreich konnten, trotz den vielversprechenden Vermutungen, keine Zusammenhänge zwischen dem Verlauf von Grippewellen gefunden werden. Dazu wurden Korrelationen gesucht und autoregressive Modelle gerechnet, wobei Lufttemperatur, Niederschlag und Luftfeuchtigkeit berücksichtigt wurden. Jedoch konnte keiner dieser Ansätze signifikante Zusammenhänge aufzeigen.

Allerdings bleibt eine weitere Vermutung aufrecht, dass eine Grippewelle nur bei winterlichem Klima entstehen kann, wenngleich das kurzfristige Wetter den konkreten Verlauf der Grippewelle nicht beeinflusst.

Details zu dieser Recherche finden sich in Anhang 3 (Evaluierung: Wetter und Influenza).

### 4.2 Natürliche Immunität

Die getroffenen Voraussetzungen können ebenfalls hinterfragt werden. Vor allem eine zusätzliche Annahme erscheint aus technischer Sicht aussichtsreich:

Ein Teil der Bevölkerung ist während der gesamten Grippe-Saison prinzipiell gegen die Influenza immun. Dies kann unterschiedliche Gründe haben (allgemeines Immunsystem, Immunität durch eine Impfung oder eine Erkrankung in der Vergangenheit, etc.).

Details zu dieser Recherche finden sich in Anhang 3 (Natürliche Immunitäten).

### 4.3 Asymptomatische Erkrankungen

Asymptomatische Infektionen sind Erkrankungen, die ohne Symptome ablaufen. Das heißt, der Betroffene weiß von seiner Infektion nicht Bescheid. Diese Personen spielen eine besondere Rolle, da sie einerseits in den Daten nicht aufscheinen, andererseits aber in ihrem Alltag viele Personen anstecken können, anstatt krank zu Hause zu bleiben.

**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. [20]
- *“Viral Shedding and Clinical Illness in Naturally Acquired Influenza Virus Infections”*

spricht von 14% asymptomatischen Infektionen. Dabei ist jedoch nicht die Inkubationszeit, sondern tatsächlich symptomlose Erkrankungen gemeint. [21]

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"* [22]  
Diese Studie spricht von unterschiedlichen Häufigkeiten von asymptomatische Erkrankungen bei Influenza und hat zum Ziel, diese speziell für den H1N1v-Virus bei Gesundheitspersonal zu untersuchen.

Die Studien sagen klar aus, dass es Personen gibt, die mit Influenza-Viren infiziert sind, auch infektiös sind, aber trotzdem keine Symptome aufweisen. Diese Aussagen stimmen mit den Ergebnissen aus der Metastudie überein, wo deutlich wird, dass mehr Personen „Shedding“ entwickeln als Symptome (Carrat et al, [19]).

#### 4.4 Einfluss von Vitamin D

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle im menschlichen Organismus. Studien zeigen, dass vor allem in Europa und Nordamerika viele Personen an Vitamin D-Mangel leiden und dass dieser Mangel ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten verursachen kann.

Zur Bildung von Vitamin D ist Sonnenlicht ein entscheidender Faktor, daher treten Mangelerscheinungen hauptsächlich in den Wintermonaten auf. Dieser Umstand kann im Modell durch ein erhöhtes Ansteckungsrisiko zu bestimmten Wochen umgesetzt werden. Dadurch könnte Anfang und Ende der Influenza-Epidemie plausibel an den saisonalen Vitamin D-Mangel gekoppelt werden. [23]

## 5 Parameterstudien

Um die Einflüsse von Parametern auf die Ergebnisse der Simulation zu untersuchen werden Parameterstudien durchgeführt. Ebenso sollte dieses Kapitel ein Instrument sein um später entscheiden zu können, ob die Ergebnisse einer Parametervariation im Modell auch in der Realität (subjektiv) nachvollziehbar sind.

Eine der wichtigsten messbaren Größe in einer Influenza Epidemie ist die Anzahl der Infizierten Personen. Daher wird bei der Untersuchung von Einflüssen die Anzahl der Neuinfektionen pro Woche beobachtet. Es wäre auch möglich die Anzahl der Neuinfektionen pro Tag zu untersuchen. Da die Daten jedoch Wochenweise gegeben sind und kein qualitativer Unterschied zur tageweisen Untersuchung besteht, werden die Graphiken hier mit einer Skalierung auf Wochen gegeben.

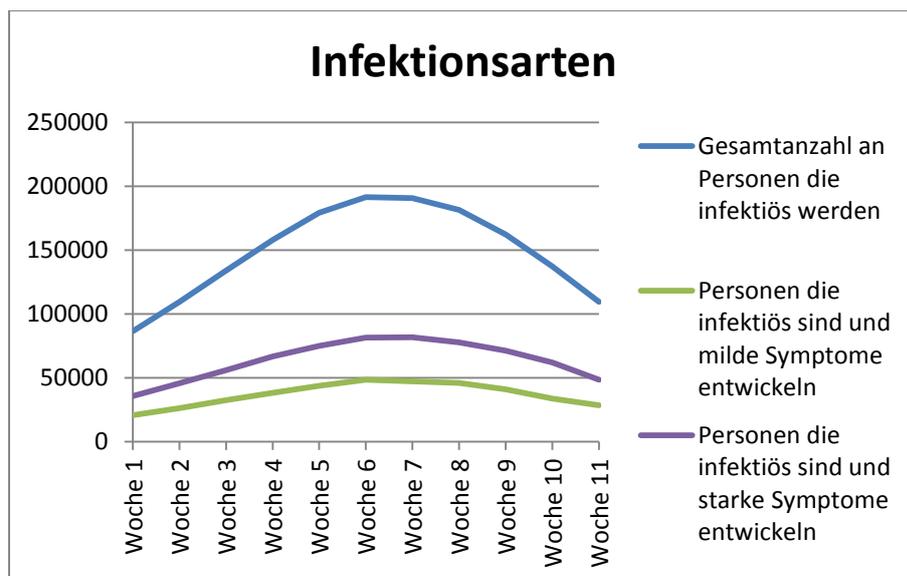
Insgesamt gibt es 3 Arten von Infektionen:

- Personen, die beginnen den Virus zu verbreiten
- Personen, die den Virus verbreiten und milde Symptome entwickeln
- Personen, die den Virus verbreiten und starke Symptome entwickeln

In Abbildung 12 sind 3 Kurven abgebildet. Die blaue Kurve beschreibt alle Personen, die im jeweiligen Zeitschritt beginnen den Virus zu verbreiten – infektiös werden. Die beiden anderen Kurven beschreiben alle Personen, die den Virus bereits verbreiten und nach Ablauf der Inkubationszeit im jeweiligen Zeitschritt

- milde Symptome(grün) oder
- starke Symptome(violett)

entwickeln. Es fällt auf, dass sich alle 3 Kurven ähnlich verhalten - die Anzahl der Neuinfizierten steigt bis zur selben Woche an, dann erreichen sie im selben Zeitschritt das Maximum und danach geht die Anzahl der Neuinfektionen wieder zurück. Der Unterschied der Anzahl der Personen nimmt jedoch keinen qualitativen Einfluss auf die Untersuchung des Verhaltens der Simulation. Daher genügt es im Folgenden nur einen der drei Parameter – gewählt wurde der Einfluss auf die Anzahl der Personen, die starke Symptome entwickeln - zu untersuchen.



**Abbildung 12: Darstellung der Anzahl an infizierten Personen die in der jeweiligen Wochen infektiös werden, schwache Symptome entwickeln oder starke Symptome entwickeln**

### 5.1 Inkubationszeit

Je länger die Inkubationszeit dauert, desto später entwickeln Personen Symptome. Da erst, wenn Symptome auftreten, entschieden wird ob die jeweilige Person zuhause bleibt oder nicht, hat dies enorme Auswirkungen auf die Verbreitung des Virus. Werden die Zeitschritte, in denen sich eine Person in Inkubationszeit befindet, erhöht, kommt es zu einer kürzer verlaufenden Epidemie. In dieser kürzer verlaufenden Epidemie werden mehr Personen pro Woche infiziert und auch insgesamt treten mehr Neuinfektionen - also auch mehr Infektionen - auf.

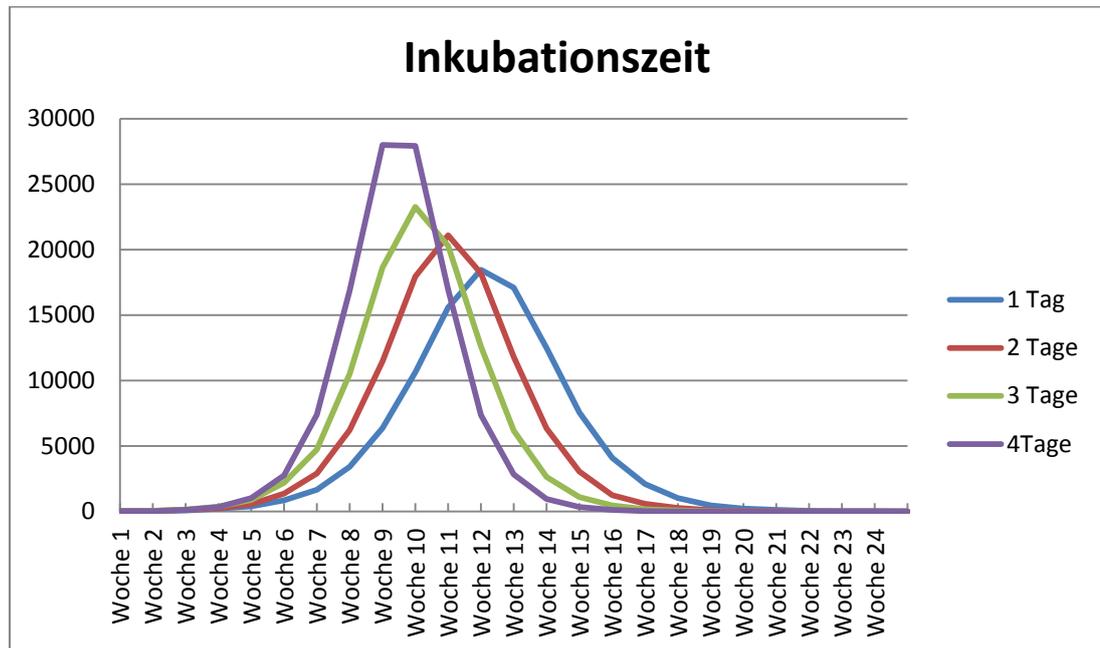


Abbildung 13: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation der Inkubationszeit

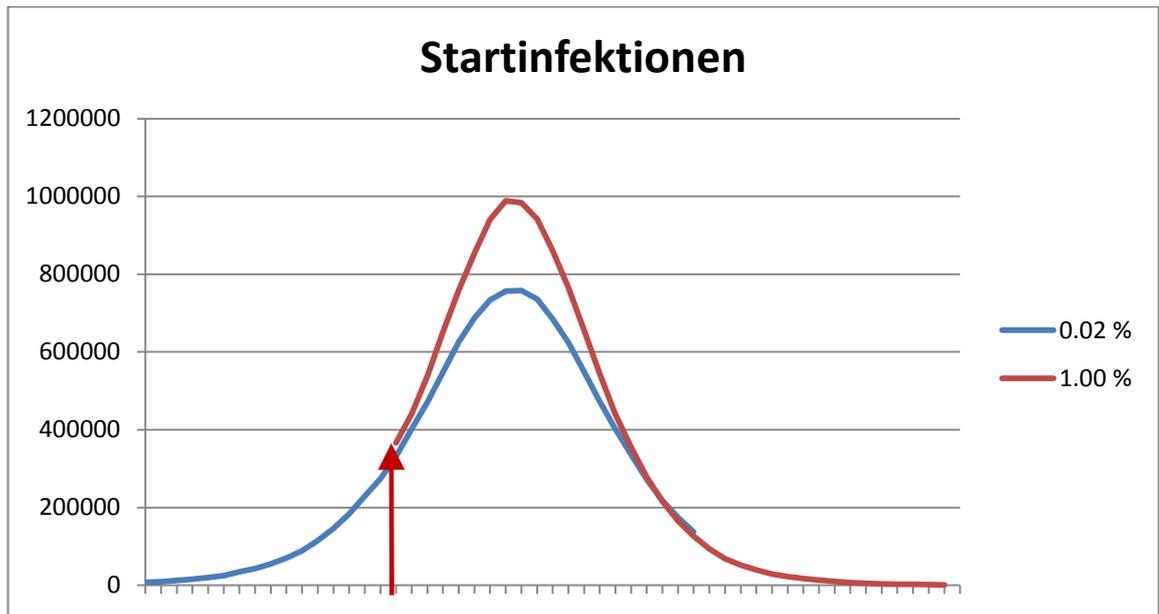
## 5.2 Anteil an Infizierten in der Bevölkerung zum Startzeitpunkt

Werden die Startinfizierten erhöht, so liegt die Annahme nahe, dass ein ähnlicher Kurvenverlauf - mit einer Verschiebung bezüglich der Zeit Achse - beobachtet werden kann. In Abbildung 14 sind 2 Kurven abgebildet. Bei der Simulation, die durch die rote Kurve repräsentiert wird, wird ein höherer Startwert angenommen als bei der Simulation, die durch die blaue Kurve dargestellt wird.

Der Startzeitpunkt der roten Kurve wird in dieser Abbildung soweit nach rechts versetzt, damit ein direkter Vergleich mit der Epidemie mit weniger Startinfizierten möglich ist. Es ist zu erkennen, dass es bei einer Erhöhung der Startinfizierten auch zu einem stärkeren Anstieg der Neuinfektionen pro Zeitschritt kommt.

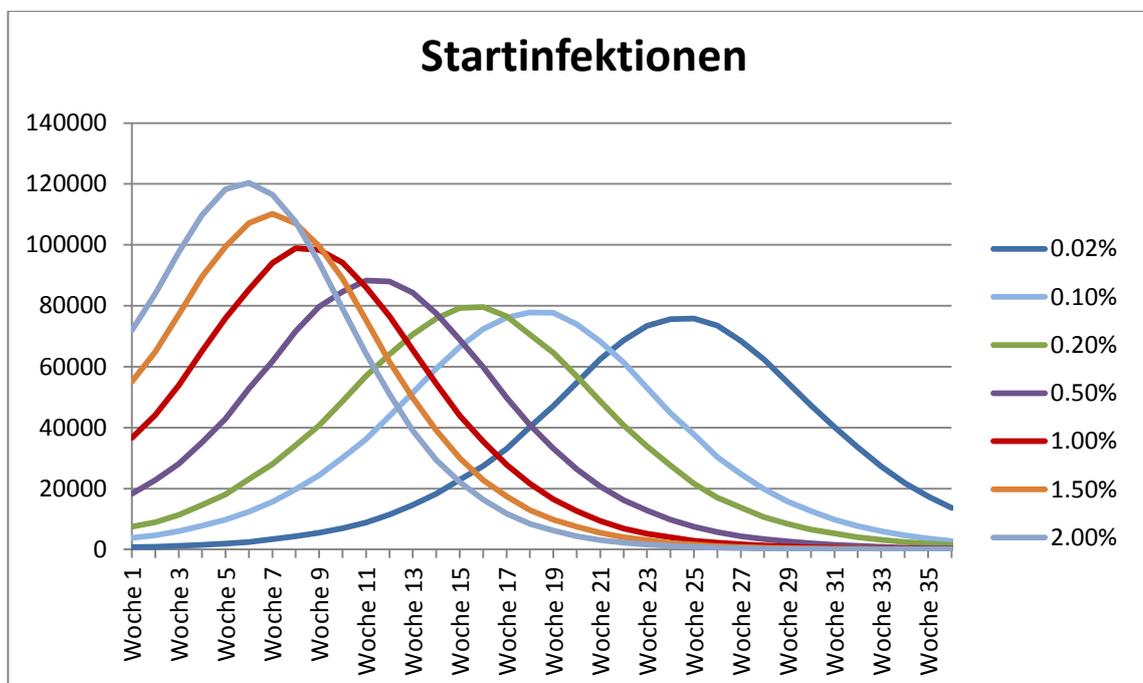
Eine wesentliche Erkenntnis ist, dass der Beginn der Simulationen mit höherer Startanzahl nicht einem späteren Zeitpunkt - hier mit einem roten Pfeil markiert - entspricht, da es keine Personen gibt, die bereits resistent gegen das Virus sind. Alle Personen sind entweder suszeptibel oder infiziert. Bei der Simulation mit dem niedrigeren Anfangswert (blau) gibt es zu diesem Zeitpunkt vergleichsweise bereits mehr resistente Personen und weniger suszeptible. Durch diesen Unterschied kann sich das Virus im Szenario mit dem höheren Startinfiziertenanteil (rot) besser verbreiten. Daher steigt die Anzahl an neu infizierten Personen stärker an.

Die rote Kurve hat also Anfangs einen stärkeren Anstieg, bis zu dem Zeitpunkt, wenn in der Simulation in etwa dieselbe Anzahl an bereits Neuinfizierten erreicht wird. Nach diesem Zeitpunkt haben die Kurven wieder in etwa denselben Verlauf.



**Abbildung 14: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation der Startinfektionen: Vergleich der beiden Kurven mit 0.02% und 1.00% Anfangsinfizierten in der Gesamtbevölkerung**

In der nächsten Abbildung werden einige Simulationen dargestellt, um zu zeigen wie sich die Parameter Erhöhung auswirkt. Würde man die einzelnen Kurven wieder bezüglich der Zeit verschieben, so wäre wieder ein direkter Vergleich der Kurven möglich. Da dies in Abbildung 14 bereits exemplarisch gezeigt wurde und die Untersuchungen gezeigt haben, dass sich ein ähnliches Verhalten zeigt, wird hier darauf verzichtet dies für alle Simulationen anzugeben.

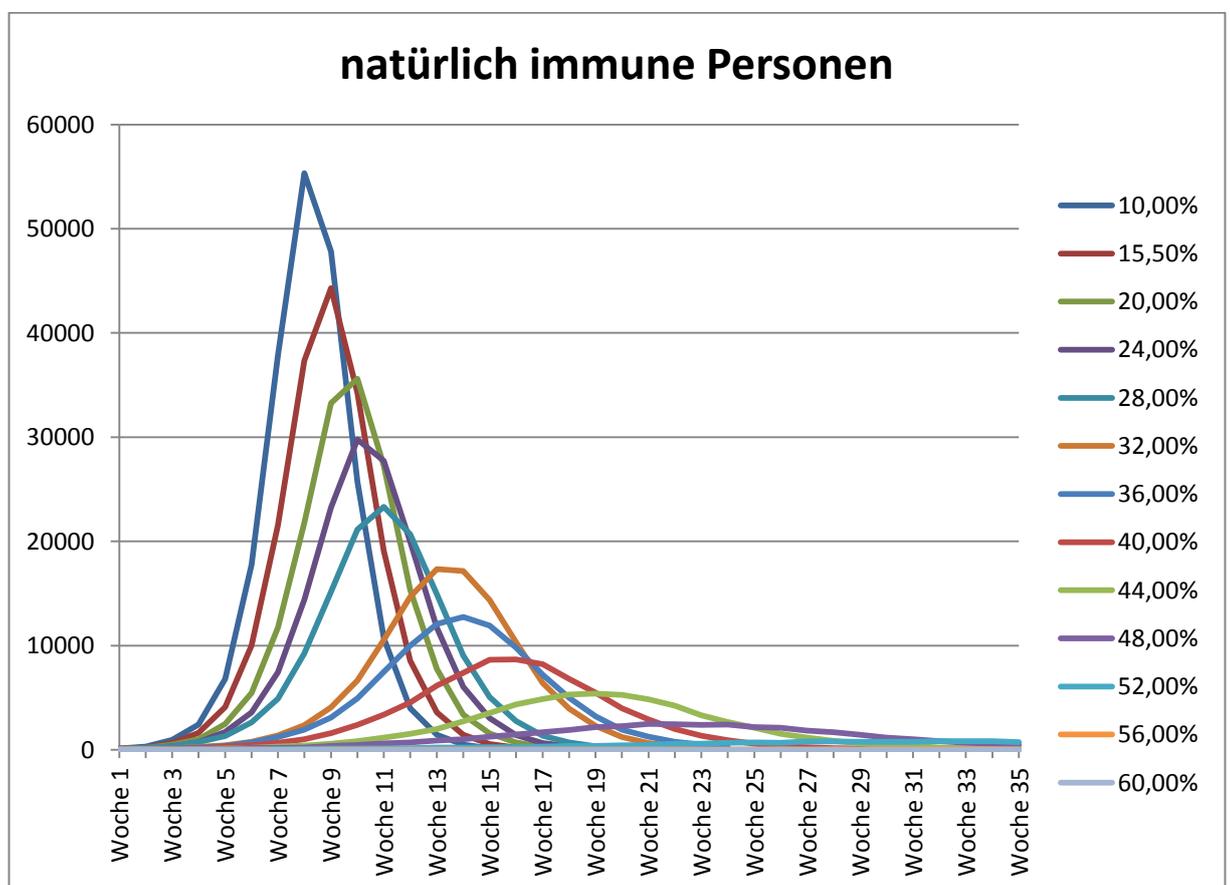


**Abbildung 15: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation des Anteils an Startinfektionen**

### 5.3 Prozentanteil natürlich immuner Personen

Wird der Prozentanteil der in der Bevölkerung natürlich immunen Personen erhöht, so bedeutet dies, dass es weniger Personen gibt, die empfänglich für den Virus sind. In den Kurven ist dies auch klar zu erkennen.

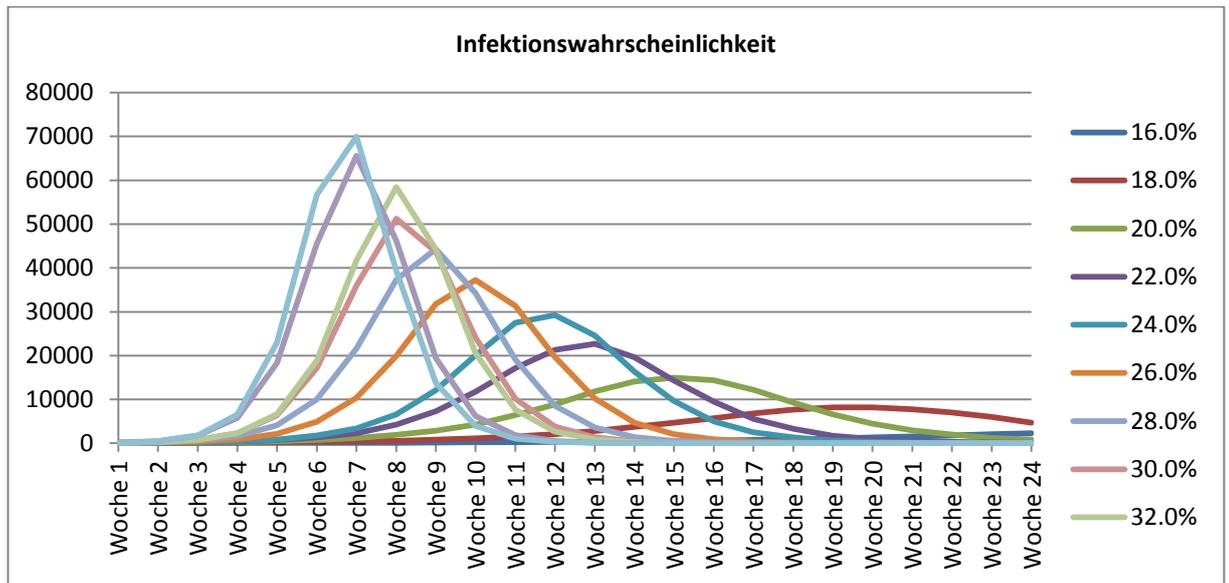
Es muss beachtet werden, dass die Variation dieses Parameters in einer Abhängigkeit zum Impfanteil stärker oder schwächer ausfallen kann. Ob eine Person geimpft oder natürlich immun ist sind vollkommen verschiedene Attribute. Eine Person kann natürlich immun sein und trotzdem zum Startzeitpunkt geimpft werden. Ist also ein geringer Prozentwert an Personen geimpft (in den Variationen in der Abbildung 16 beträgt dieser Wert 14.3%) so wirken sich auch relativ leichte Erhöhungen dieses Parameters sehr stark aus. Je mehr Personen geimpft sind desto weniger stark prägen sich Veränderungen aus. Allgemein bedeutet eine Erhöhung des Parameters immer, dass die Epidemie länger dauert und, dass die Anzahl der Neuinfizierten sinkt.



**Abbildung 16: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation des Anteils natürlich immuner Personen**

### 5.4 Infektionswahrscheinlichkeit

Erhöht man die Infektionswahrscheinlichkeit, so bedeutet dies, dass der Virus bei jedem Kontakt zwischen Personen in Orten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit übertragen wird. Das heißt jede Person kann eine Kontaktperson leichter infizieren. Daher ist ein schnellerer Anstieg an Neuinfizierten zu beobachten. Das Maximum an Neuinfizierten wird schneller erreicht und daher die Dauer der Epidemie verkürzt.



**Abbildung 17: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation der Infektionswahrscheinlichkeit**

### 5.5 Prozentanteil geimpfter Personen

Hier muss angemerkt werden, dass sich der Anteil an geimpften Personen auf mehrere Altersgruppen verschieden stark verteilt. Wenn hier von der Erhöhung um 10 % des geimpften Gesamtanteils der Bevölkerung gesprochen wird, so ist gemeint, dass in jeder Altersgruppe um 10 % mehr Personen geimpft werden. Da in Personengruppen höheren Alters standardmäßig schon sehr viele Personen geimpft werden, ist bei einer Erhöhung schon sehr schnell die maximale Anzahl(100%) erreicht. Daher kommt man auf einen niedrigeren realen Impfanteil(siehe Tabelle 1). In den Graphiken in denen Impfvariationen abgebildet sind, werden die Anteile trotzdem in 10% Schritten beschriftet.

Die tatsächlichen Impferhöhungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

angegebener Impfanteil	realer Impfanteil
14.3 %	14.3 %
20.0 %	20.0 %
30.0 %	30.0 %
40.0 %	40.0 %
50.0 %	46.0 %
60.0 %	51.0 %
70.0 %	57.0 %
80.0 %	63.0 %
90.0 %	66.0 %

**Tabelle 1: Gegenüberstellung des angegebenen Impfanteils zum realen Impfanteil**

Wird die Anzahl an geimpften Personen erhöht, sind ein Abflachen der Neuansteckungen und eine Verlängerung der Epidemiedauer zu erkennen. Wie bereits in 5.3 erklärt, steht die Stärke der Auswirkung einer Variation dieses Parameters mit der Anzahl natürlich immuner Personen in Verbindung. Die in Abbildung 18 gezeigten Ergebnisse wurden mit einem Anteil von 0% natürlich immunen Personen durchgeführt.

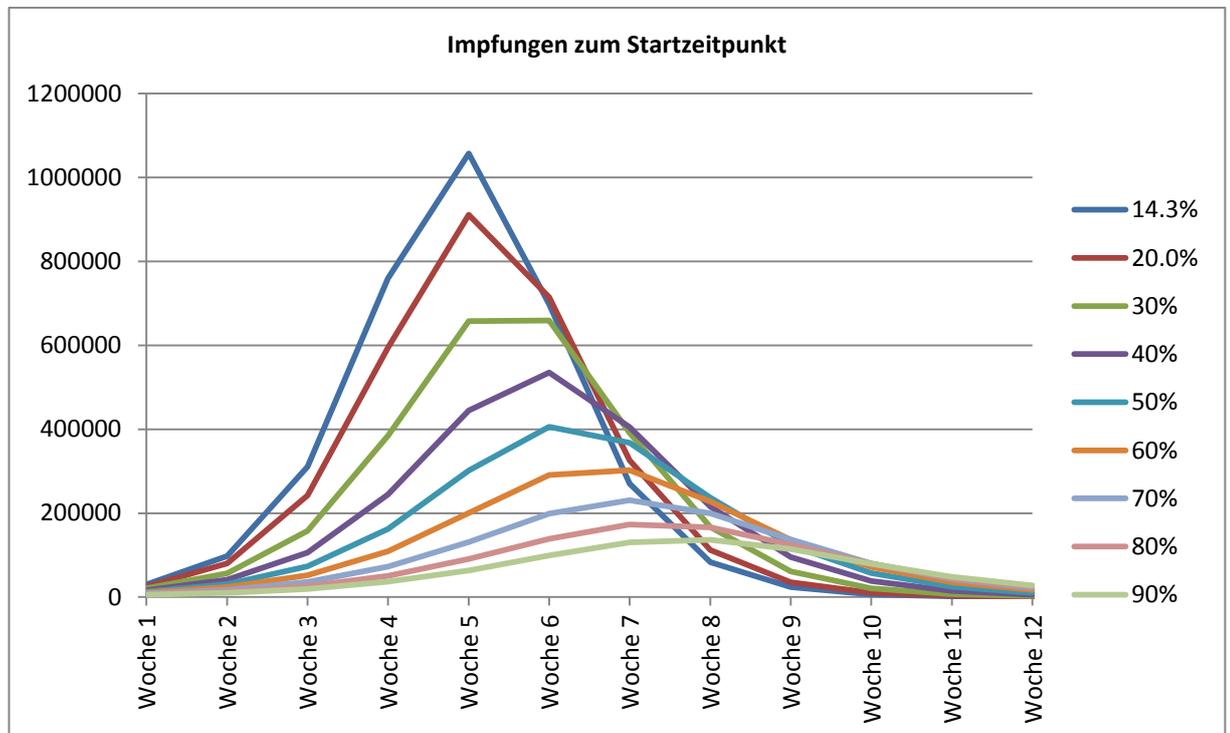


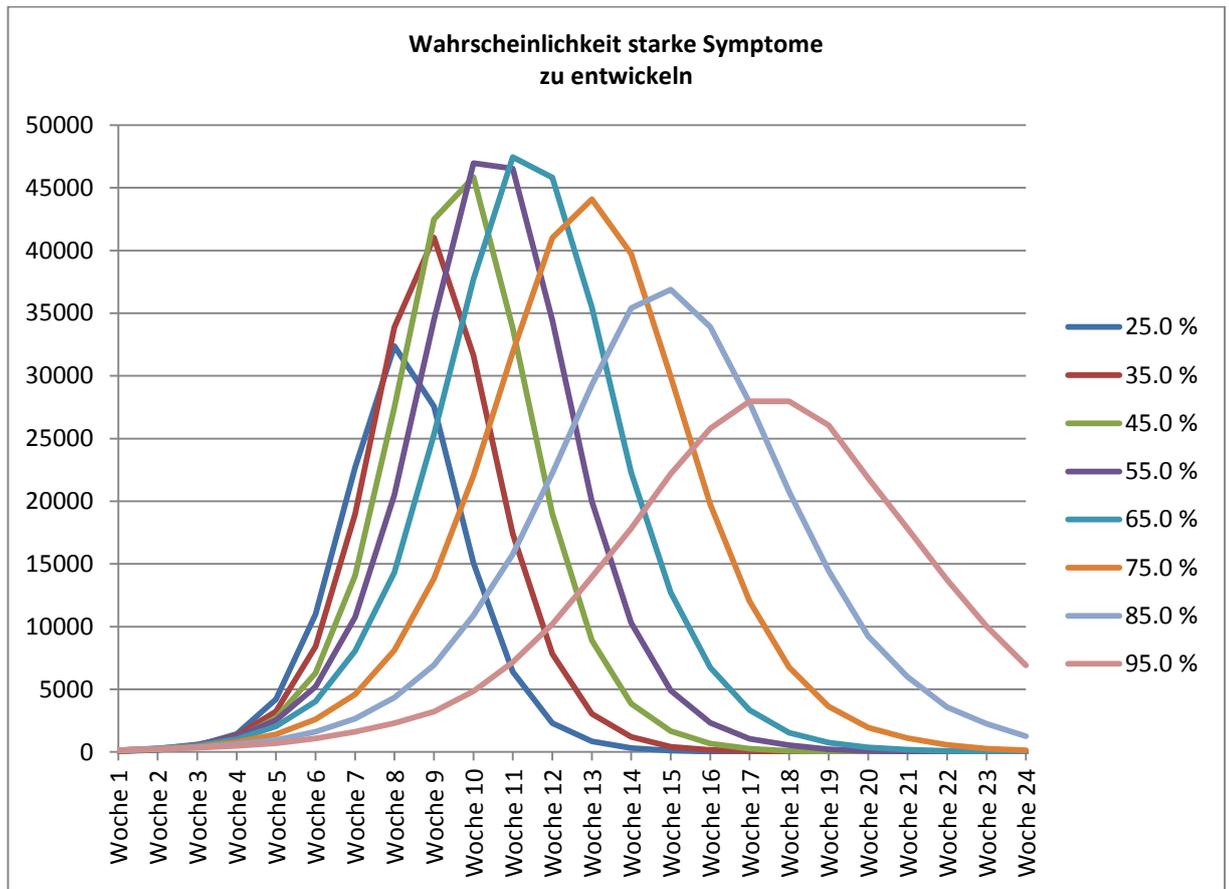
Abbildung 18: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation der Impfungen zum Startzeitpunkt

## 5.6 Wahrscheinlichkeit, dass eine erkrankte Person starke Symptome entwickelt

In den in Abbildung 19 betrachteten Simulationen wird standardmäßig angenommen, dass 100% der Personen, die starke Symptome entwickeln auch zuhause bleiben. Von denjenigen, die an schwachen Symptomen leiden, bleibt nur ein geringer Prozentteil zuhause.

Wird nun die Wahrscheinlichkeit starke Symptome zu entwickeln erhöht bedeutet dies, dass mehr Personen zuhause bleiben und somit den Virus nur noch an Familienmitglieder weitergeben. Umgekehrt bedeutet eine Erhöhung dieser Wahrscheinlichkeit auch, dass weniger Personen an schwachen Symptomen leiden. Personen die schwach ausgeprägte Symptome haben bleiben zum Großteil nicht zuhause und besuchen weiterhin Schulen, Arbeitsstätten oder auch den Ort „Freizeit“ Dort infizieren sie weiterhin andere Personen.

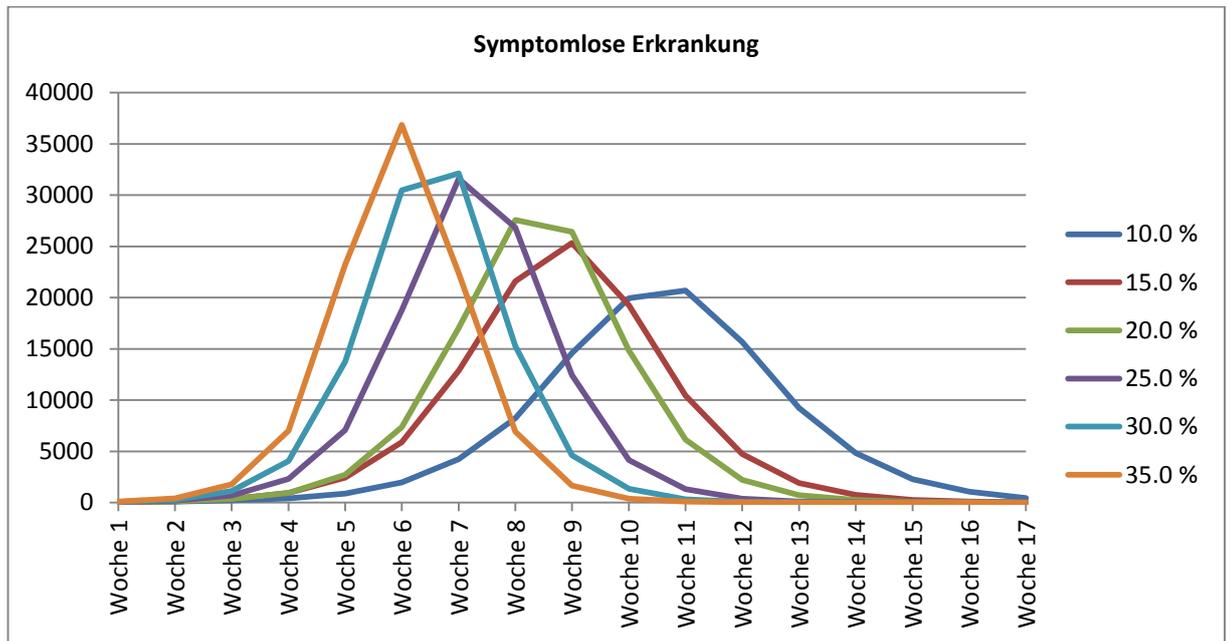
Da in Abbildung 19 nur Personen mit starken Symptomen aufscheinen, ist bei einer geringen Wahrscheinlichkeit die Anzahl der neuen Infektionen und auch die Simulationsdauer relativ gering. Wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, so sind bei Simulationen mit einer Wahrscheinlichkeit um die 60% die meisten Neuinfektionen zu erkennen. Ab einer Wahrscheinlichkeit von 65% verläuft die Epidemie wieder weniger stark - weniger Personen werden infiziert. Die Dauer der Epidemie erhöht sich bei einer größeren Wahrscheinlichkeit ebenfalls.



**Abbildung 19: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation der Wahrscheinlichkeit das Personen starke Symptome entwickeln**

### 5.7 Wahrscheinlichkeit, dass eine erkrankte Person keine Symptome entwickelt

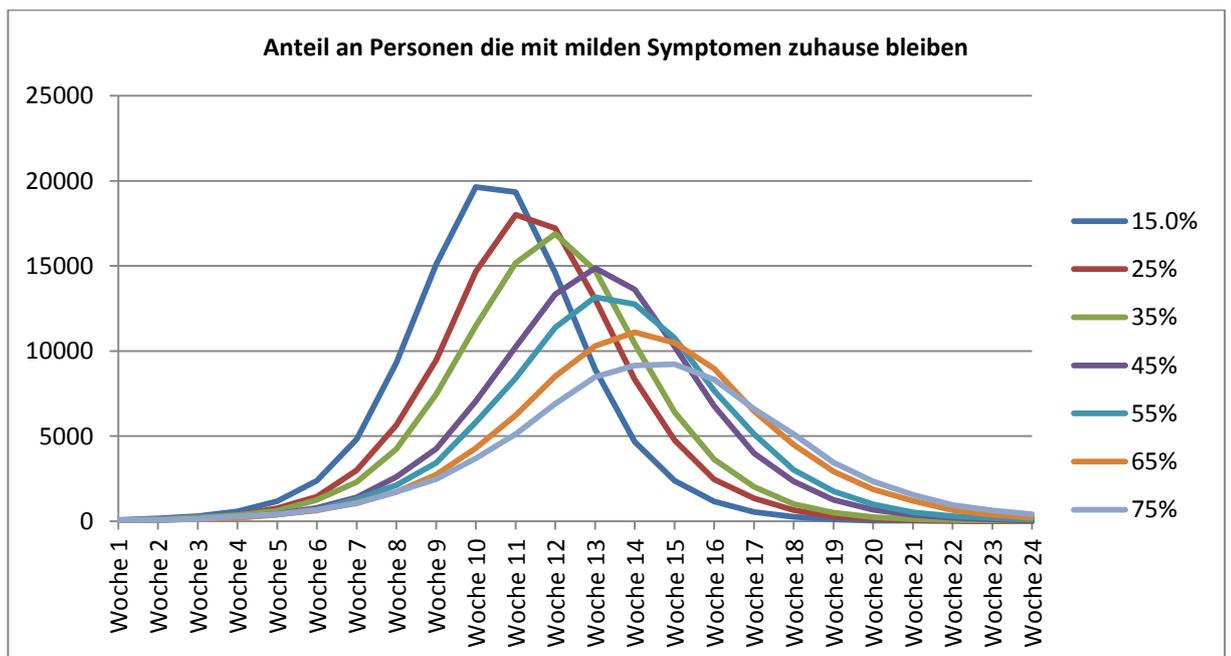
Aus den vorigen beiden Kapiteln kann man schon erahnen welches Verhalten sich hier zeigt. Personen die nur infektiös sind, bleiben nicht Zuhause, weil sie keinerlei Symptome aufweisen. Der Virus wird jedoch trotzdem weitergegeben. Je größer dieser Parameter also angenommen wird umso mehr Personen besuchen weiterhin Schulen, Arbeitsstätten und die „Freizeit“ und geben dort den Virus weiter. Dies führt dazu, dass ein rascherer Anstieg der Neuinfizierten zu sehen ist und das die Epidemie kürzer dauert.



**Abbildung 20: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation der Wahrscheinlichkeit asymptomatisch zu erkranken**

### 5.8 Prozentsatz an mit milden(starken) Symptomen erkrankten Personen, die zuhause bleiben

Wird der Prozentsatz der Personen, die an milden Symptomen erkrankt sind und aufgrund dessen zuhause bleiben (Abbildung 21), vermindert, so ist zu erkennen, dass die Epidemie stärker verläuft und schneller beendet wird. Je mehr Personen zuhause bleiben, desto weniger Kontakt mit Personen.



**Abbildung 21: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation des Anteils der Personen die mit milden Symptomen zuhause bleiben**

Wird der Prozentsatz an Personen, die an schweren Symptomen erkrankt sind und deshalb zuhause bleiben, vermindert, so ist ebenfalls erkennbar, dass die Epidemie schneller verläuft. Je mehr Personen zuhause bleiben, desto länger dauert die Epidemie. Einziger Unterschied ist hier, dass Personen mit starken Symptomen betroffen sind.

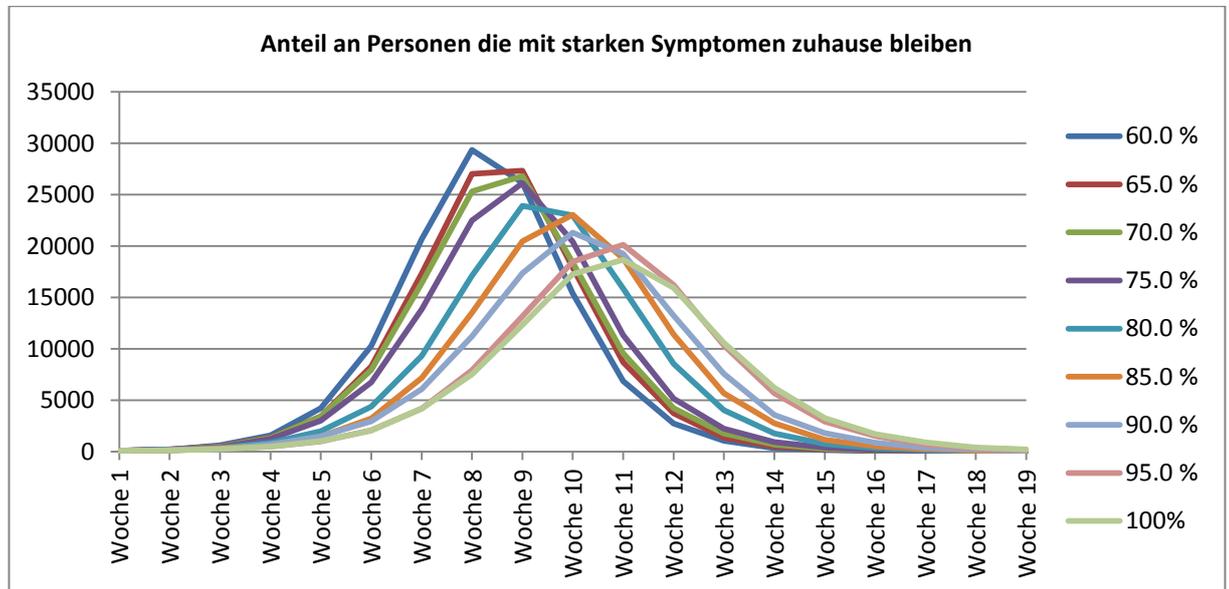


Abbildung 22: Anzahl der Infizierten mit schweren Symptomen bei Variation des Anteils der Personen die mit starken Symptomen zuhause bleiben

## 6 Benötigte Daten

Zur Parametrisierung des Modells werden zahlreiche Daten und Informationen benötigt. Welche das konkret sind, wird in diesem Kapitel übersichtlich dargestellt und dient als Grundlage für die Beschreibung der Parametrisierung.

### 6.1 Bevölkerungsmodul

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der betrachteten Population müssen bekannt sein. Die Bevölkerungsgröße wird ebenfalls benötigt.

### 6.2 Kontaktmodul

Das System der Kontakte wird möglichst genau nach den vorhandenen Daten eingestellt.

**Zur Konstruktion der Orte sind folgende Daten notwendig:**

- Bei Haushalten wird die Verteilung von Personen pro Haushalt, gegliedert nach Kindern, Erwachsenen und Pensionisten eingestellt.
- Von Arbeitsstätten und Schulen wird die Verteilung der Personen pro Schule beziehungsweise Arbeitsstätte benötigt.

**Zur Modellierung der Kontakte zwischen anwesenden Personen an einem Ort wird benötigt:**

- Schulen und Arbeitsstätten: Anzahl an Kontakte pro Person pro Tag im Durchschnitt
- Freizeit: Für jedes Lebensjahr die Verteilung von Anzahl an Kontakten pro Person pro Tag mit anderen Personen, aufgliedert nach Lebensjahr.



### **Bemerkung zu Betrieben - Arbeitsplätzen - Arbeitsstätten:**

Die Daten sollen in jedem Fall die Arbeitsstätten charakterisieren und nicht die Arbeitsplätze oder Betriebe.

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: Mineralöl GmbH
- Arbeitsstätte: Tankstelle Musterstraße
- Arbeitsplätze: 1 Büroarbeitsplatz (Buchhaltung), 3 Kassierer (Kassa, Shop), 2 Automechaniker (in der Mini-Werkstätte für Ölwechsel, Reifenwechsel etc.)

## 6.3 Krankheitsmodul

Notwendig sind immer Durchschnittswerte über die Bevölkerung, falls verfügbar ist auch ein Konfidenzintervall oder die Standardabweichung hilfreich. Alle Parameter können für jedes Lebensalter einer Person separat eingestellt werden.

### **Krankheitsverläufe:**

- Wahrscheinlichkeit, bei Infektion nur infektiös/infektiös mit milden Symptomen/infektiös mit schweren Symptomen oder gar nicht infektiös zu werden.
- Wahrscheinlichkeit, bei milden/schweren Symptomen zu Hause zu bleiben.

### **Immunitäten und Impfungen:**

- Wie viele Personen waren zu Beginn der Influenza-Saison bereits immun gegen Influenza?
- Wie viele Personen werden im Winter der zu simulierenden Saison geimpft?
- Impfwirkung bei geimpften Personen nach Lebensalter?

### **Epidemiologie:**

Die Ansteckungswahrscheinlichkeit beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine suszeptible Person bei Kontakt mit einer infektiösen Person ansteckt. Dies ist ein wesentlicher Parameter, der jedoch nicht gemessen und daher auch nicht direkt eingestellt werden kann. Daher muss sie kalibriert werden.

Kennt man die Influenza-Saison (also das Ergebnis der Simulation) sehr genau, kann die Ansteckungswahrscheinlichkeit aber auch eingestellt werden, ohne sie im Voraus zu kennen. Diese Methode wird „Kalibrierung“ genannt. Dazu müssen Daten über eine zu simulierende Saison so vorliegen, dass sie mit einer Ergebnisdarstellung des Modells verglichen werden können.

## 7 Daten und Parametrisierung

### 7.1 Epidemiedaten: Influenzafälle 2007

Für die Influenza Saison 2007 wurden Daten bereitgestellt. Diese Daten beziehen sich auf Zählungen von aufgetretenen Influenzafällen in Österreich. Sie wurden mit Hilfe von GAP-DRG und DINÖ-Auswertungen im Rahmen von IFEDH vom Statistik-Institut der TU Wien aufbereitet. Die detaillierte Berechnung findet sich in Anhang 2 (Influenza Excess Morbidity).

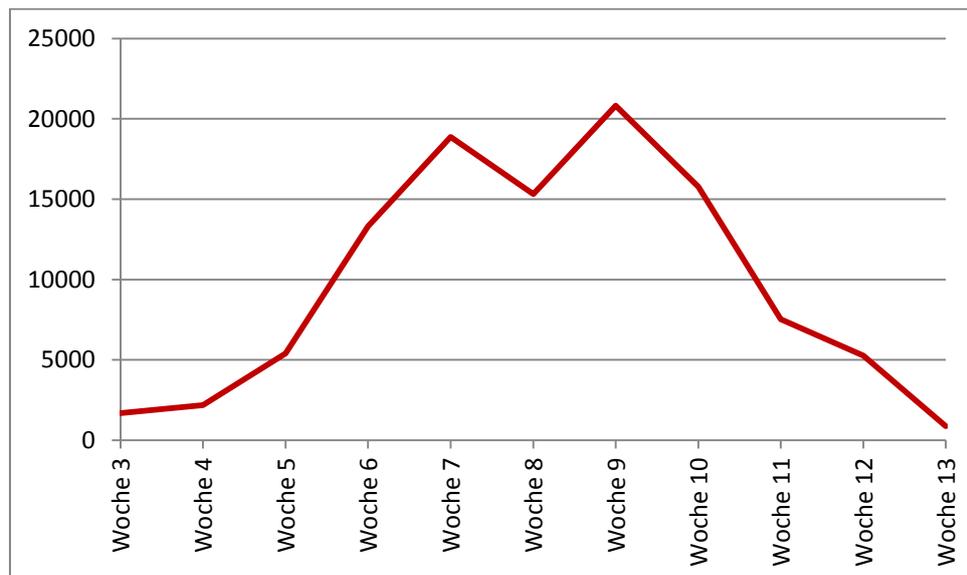
Die Daten geben vor allem folgende Informationen über die Grippe Saison 2007: Die Influenza

startet in der 2. Kalenderwoche, erreicht ihren Höhepunkt ca. in der 7.-9- Woche und klingt dann bis zur 14. Woche wieder ab.

Insgesamt dauert die Grippe Saison ca. 11-12 Wochen. Dies stimmt auch mit den Daten des Diagnostischen Influenza Netzwerk Österreich ([www.influenza.at](http://www.influenza.at)) überein.

Die statistischen Auswertungen dieser Daten ergaben folgende zugrundeliegende Informationen über die Anzahl der Neuinfizierten in der Grippewelle 2007:

- Die Anzahl der Anfangsinfizierten liegt bei 1.686 Personen,
- Das Maximum liegt bei 20.812 Personen.
- Insgesamt wurden laut diesen Daten 107.043 Personen infiziert.



**Abbildung 23: Daten der neu Infizierten pro Woche**

Kalenderwoche	Anzahl an neu infizierten Personen
Woche 3	1686
Woche 4	2176
Woche 5	5411
Woche 6	13319
Woche 7	18879
Woche 8	15309
Woche 9	20812
Woche 10	15769
Woche 11	7539
Woche 12	5266
Woche 13	877

**Tabelle 2: Daten der neu Infizierten pro Woche**

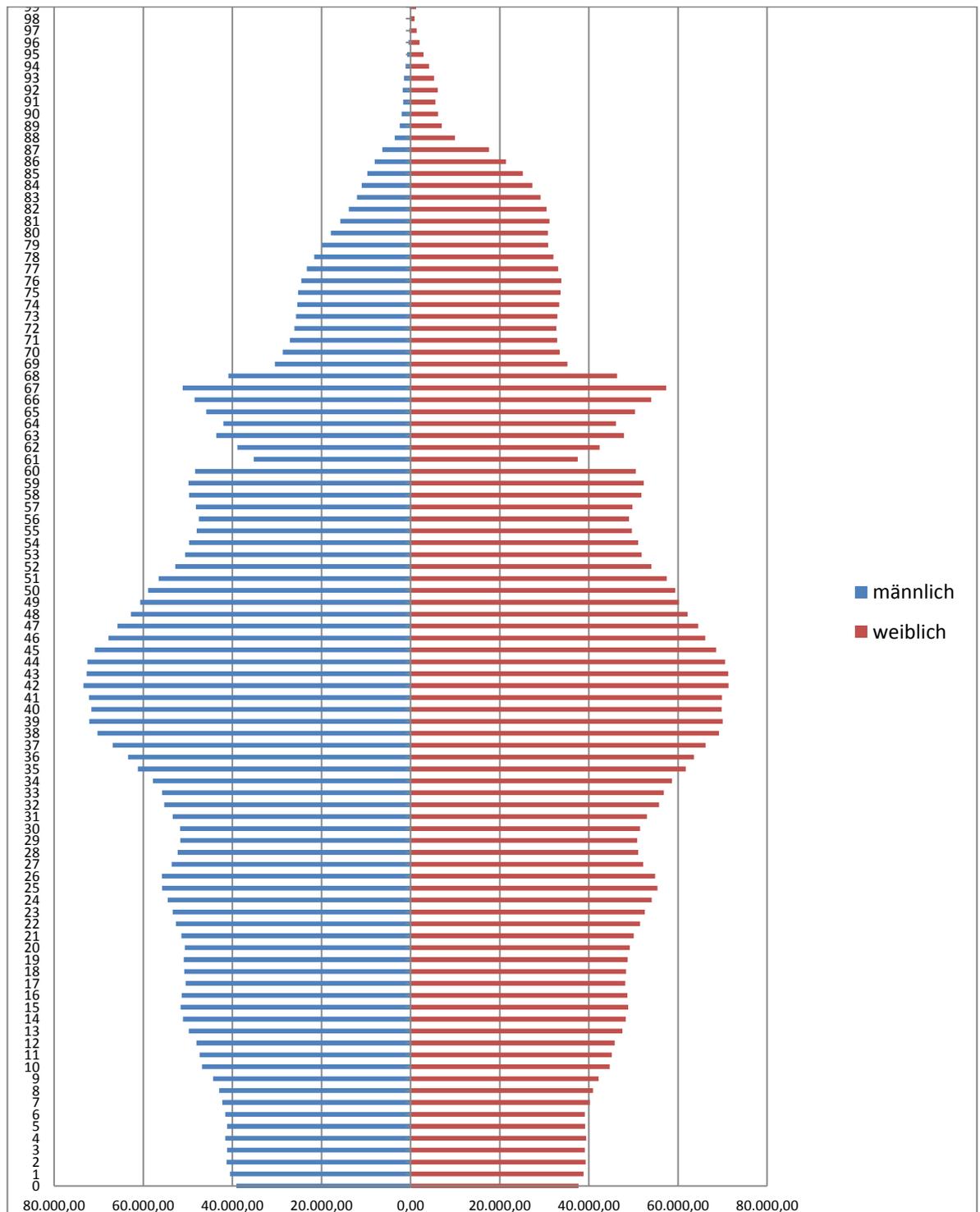
## 7.2 Bevölkerungsdaten



**Bevölkerungsanzahl:** 8 300 000

Quelle: Stand der österr. Bevölkerung 2007 laut Statistik Austria (gerundet)

**Bevölkerungsverteilung:**



Quelle: Statistik Austria 2007



**Maximales Alter:** 99 Jahre

### 7.2.1 Kontaktparameter Haushalte

Unterscheidung von Personen:

<b>Kinder</b>	0-18 Jahre
<b>Erwachsene</b>	19-65 Jahre
<b>Pensionisten</b>	66-... Jahre

Verteilung der Größe von Haushalten:

<b>1 Person</b>	<b>2 Personen</b>	<b>3 Personen</b>	<b>4 Personen</b>	<b>5 Personen</b>
0.357	0.286	0.160	0.130	0.067

Anteil an Lebensformen von Personen:

<b>Lebensform</b>	<b>Männer erwachsen</b>	<b>Männer Pension</b>	<b>Frauen erwachsen</b>	<b>Frauen Pension</b>
In Partnerschaft	0.742	0.769	0.725	0.450
Alleinerziehend	0.015	0	0.085	0
Alleinlebend	0.206	0.198	0.163	0.457
Sonstiges Haushaltsmitglied	0.037	0.033	0.027	0.093

Anteil an Kinderanzahl in Familien:

<b>Anzahl Kinder</b>	<b>Paare</b>	<b>Alleinerzieher</b>
0	0.637	0
1	0.173	0.660
2	0.143	0.265
3	0.047	0.075



**Arbeitsstätten:**

**Aufteilung der Arbeitsstätten:**

Anzahl an Arbeitern	Anteil an allen Arbeitern in einer solchen Stätte
1	0.059
2	0.068
3	0.052
4	0.069
5	0.086
6	0.034
7	0.040
8	0.046
9	0.052
10	0.057
15	0.207
20	0.061
25	0.077
30	0.092

**Annahmen zur Berechnung der Arbeitsstättengrößen:**

- Jede angeführte Arbeitsstätte hat zusätzlich genau einen selbstständig Beschäftigten
- Die Anzahl der Mitarbeiter ist gleichmäßig in einer angeführten Gruppe verteilt
- Die Arbeitsstätten mit 15 Mitarbeitern setzen sich aus allen Arbeitsstätten von 11 bis 19 Mitarbeitern zusammen
- Die Arbeitsstätten mit 20, 25 und 30 Mitarbeitern setzen sich aus allen Arbeitsstätten von 20 bis 50 Mitarbeitern zusammen
- Arbeitsstätten mit >50 Mitarbeitern werden als "unrichtig" betrachtet und komplett ignoriert. Das bedeutet, dass sie auf alle existierenden Typen gleichverteilt aufgeteilt werden.

**Kontakte in Arbeitsstätten:** 5.28 Kontakte pro Arbeiter pro Tag

**Quellen:**

- Statistik Austria. Arbeitsstättenzählung, Jahr 2001. [24]

- POLYMOD-Studie: (zur Auswertung wurden nur Personen mit mind. 1 Arbeitskontakt herangezogen) [25]

## Schulen

### Aufteilung der Schulen:

Anteil an allen Schulen	Schüler
1	186

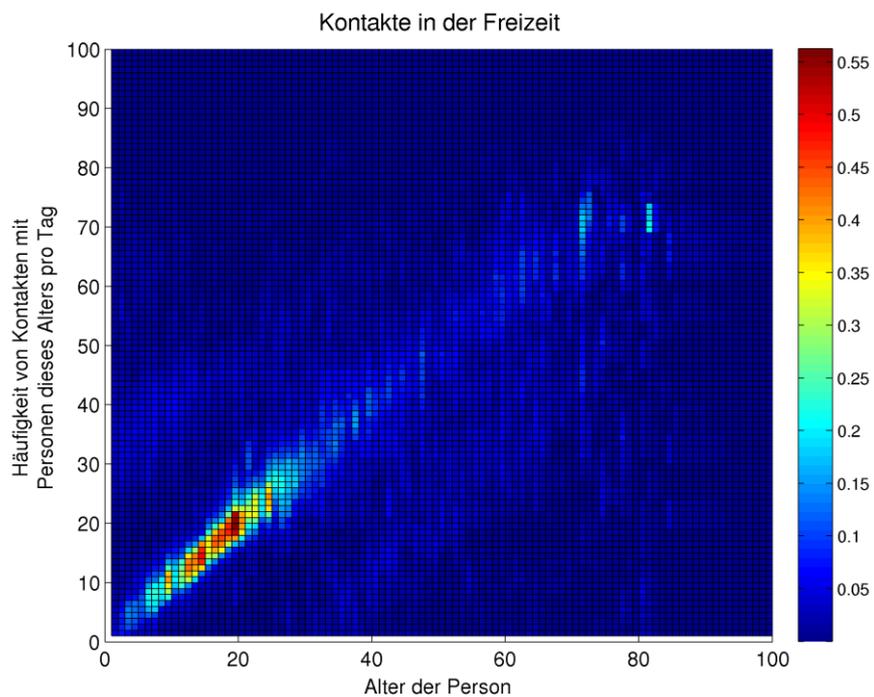
Quelle: Statistik Austria. Schülerzahlen im Durchschnitt, Jahr 2009.

**Kontakte in Schulen:** 4.64 Kontakte pro Schüler in der Schule pro Tag

Quelle: POLYMOD Studie [25]

## Freizeit

**Kontakte in Freizeit:** 6.11 Kontakte pro Person pro Tag.



**Abbildung 24 Verteilung: 100x100-Matrix mit altersabhängiger Kontaktverteilung:**

Quelle: POLYMOD-Studie [25]

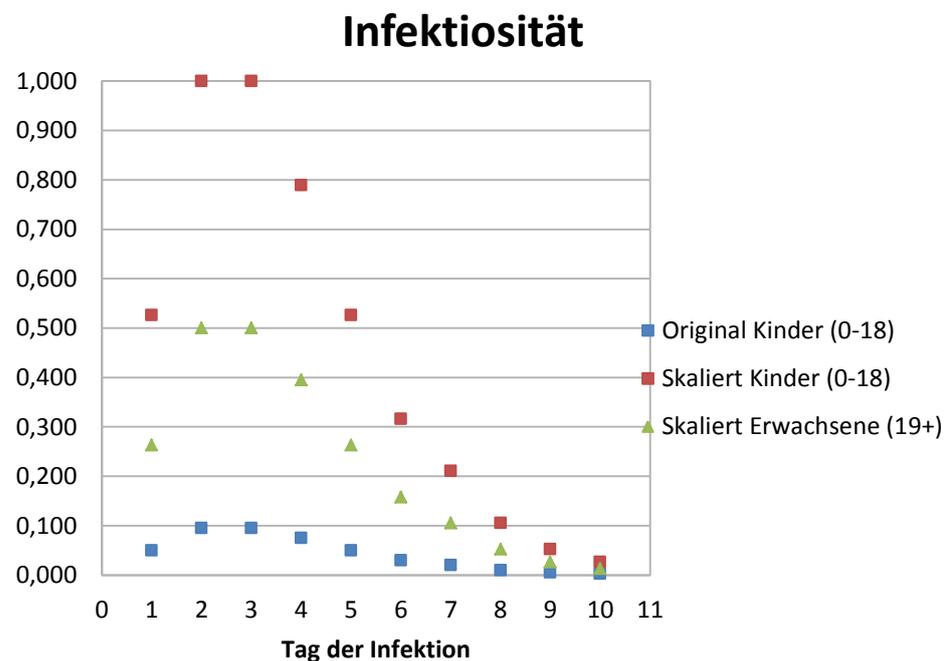
### Kontaktintensität

Haushalte	1
Schulen	1
Arbeitsstätten	1
Freizeit	1

## 7.3 Epidemie und Krankheiten

### Infektiosität:

Die Infektiosität zu verschiedenen Tagen der Infektion wird anhand von Daten aus einer Studie von Carrat et al. berechnet. [18] Darin findet sich eine Zeitreihe sowie die Aussage, dass die Infektiosität von Kindern doppelt so hoch ist wie jene bei Erwachsenen. Zur praktischen Verwendung wurde diese Kurve so skaliert, dass die im höchsten Wert genau 1 ergibt (das ist bei Kindern an den Tagen 2 und 3 der Fall). Abbildung 23 zeigt die erhobenen und berechneten Werte.



**Abbildung 25:** Infektiosität zu verschiedenen Tagen der Infektion

**Infektionswahrscheinlichkeit:** wird durch Kalibrierung festgelegt

**Natürliche Immunität:** 15.55%

Quelle: "Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies" [19]



In der Studie werden 199 von 1280 Personen (15.55%) aufgrund zu hoher HAI-Werte aussortiert. Das dient als gewählter Wert für die natürlich immune Bevölkerung.

**Wahrscheinlichkeit asymptomatisch mit Infektiosität zu erkranken: 29.77%**

Quelle: „Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies“ [19]

18 von 228 (=7.9%) Patienten entwickeln bei H3N2 keine Infektiosität.

139 von 223 Patienten (=62.33%) entwickeln bei H3N2 Symptome.

Der Rest der Patienten(29.77%) ist also infektiös ohne Symptome.

**Wahrscheinlichkeit symptomatisch mit Infektiosität zu erkranken: 62.33%**

Quelle: „Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies“ [19]

139 von 223 Patienten (=62.33%) entwickeln bei H3N2 Symptome.

**Wahrscheinlichkeit starke Symptome zu entwickeln: 63.4%**

Quelle: „Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies“ [19]

66 von 167 Patienten (=39.5%) entwickeln bei H3N2 Fieber(starke Symptome)

Aufgerechnet auf den Prozentanteil der symptomatisch erkrankten Personen sind dies:

$39.5\% / 62.33\% = 63,4\%$

**Wahrscheinlichkeit zuhause zu bleiben bei schwachen Symptomen: 23.49%**

**starken Symptomen: 100%**

Quelle: "A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics" [18]

90% der Personen mit Symptomen suchen einen Arzt auf

80% der Personen, die zum Arzt gehen, bleiben zu Hause

$90\% * 80\% = 72\%$  der Personen mit Symptomen bleiben zu Hause

Annahme: Alle Personen mit schweren Symptomen bleiben zu Hause. (100%)

$72\% - 63.4\%$  (Anteil an stark erkrankten Personen) =  $8.6\%$  der Personen mit Symptomen übrig. Diese  $8.6\%$  hochgerechnet auf den Anteil der Personen mit schwachen Symptomen( $36,6\%$ ) ergibt  $23.49\%$

**Inkubationszeit: 1 Tag**

Quellen:

- "A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics" [18]
- "Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies" [19]

### Dauer der Symptome: 7 Tage

Quellen:

- "A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics" [18]
- "Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies" [19]

### Prozentanteil der Bevölkerung der zum Simulationsstart infektiös ist:

Dieser Wert ist gemäß den Daten niedrig zu halten und wird jeweils durch Kalibrierung festgelegt.

**Prozentanteil der Personen die zum Simulationsstart geimpft werden:** 14.23% für die gesamte Bevölkerung (16.70% für alle Personen die älter als 15 Jahre sind)

Impfzeitpunkt	Bevölkerungsgruppe	Anteil der zu impfenden Personen
Simulationsstart	0-14	0%
Simulationsstart	15-19	9,7%
Simulationsstart	20-29	7,7%
Simulationsstart	30-39	10,2%
Simulationsstart	40-49	11,2%
Simulationsstart	50-59	17,4%
Simulationsstart	60-64	19,7%
Simulationsstart	65-69	30,7%
Simulationsstart	70+	37,7%

Quellen: Erhebung der Durchimpfungsraten in Österreich mittels einer Telefonumfrage [26] sowie die Abgabemengen von Influenza-Impfstoffen in Österreich.

#### 7.3.1 Sonstige Parameter

**Zeitschritte:** Angepasst an die jeweilige Simulation, um die gesamte Epidemie zu umfassen.

## 8 Kalibrierung

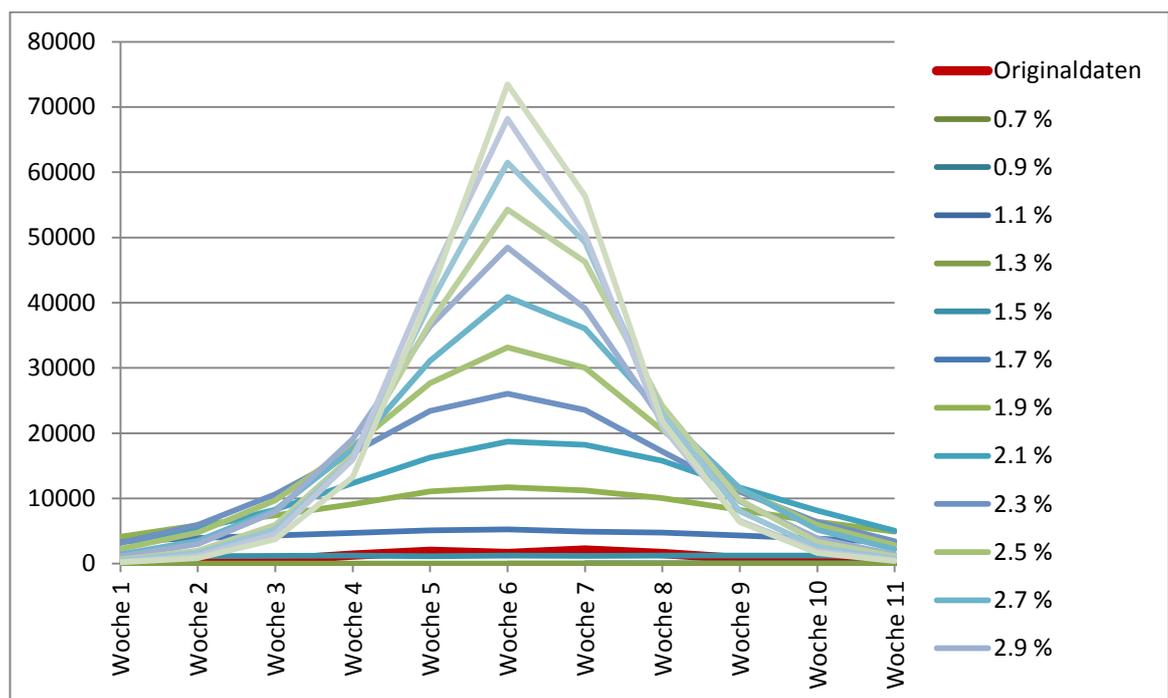
Ziel der Kalibrierung ist es, die Infektionswahrscheinlichkeit so zu wählen, dass ein zufriedenstellender und vor allem realistischer Output geliefert wird. Die zu erreichende Kurve ist die Infektionskurve wie in Kapitel 7 (Daten und Parametrisierung) dargestellt.

### 8.1 Kalibrierung der Infektionswahrscheinlichkeit

Als Erstes stellt sich die Frage, welche Personen überhaupt in den oben angegebenen Daten aufscheinen. Da die gegebenen Daten mit Hilfe von Erhebungen von Ärzten aufbereitet wurden, können nur Personen in Frage kommen, die im Falle einer Krankheit auch einen Arzt aufsuchen. Es wird davon ausgegangen, dass hauptsächlich Personen, die starke Symptome entwickeln zu einem Arzt gehen. Daher wird in diesem Kapitel die *Anzahl an neu infizierten Personen mit starken Symptomen pro Zeitschritt* aus der Simulation herangezogen um auf die Originaldaten zu kalibrieren.

Die Wahrscheinlichkeit mit der das Influenza-Virus von Serotyp H3N2, bzw. mit der Influenza-Viren überhaupt, übertragen werden, kann im Gegensatz zu den meisten anderen Modellparametern in der realen Welt nicht gemessen werden. Es gibt keine Studien darüber wie hoch diese Wahrscheinlichkeit ist. Es können nicht einmal Schätzungen für diesen Parameter angegeben werden.

Daher wird in der ersten Phase der Kalibrierung die Infektionswahrscheinlichkeit variiert. Vorarbeiten zum Einfluss der Infektionswahrscheinlichkeit auf das Ergebnis der Simulation sind bereits in dem Kapitel 5.4 (Parameterstudien) beschrieben. Insgesamt wurde der Wert der Infektionswahrscheinlichkeit 0.6 % bis 3.6% in 0.1%-Schritten variiert. Eine Auswahl der Ergebnisse der durchgeführten Simulationen ist in Abbildung 26 dargestellt. In dieser Graphik werden auch die Originaldaten angeführt.



**Abbildung 26: Variation der Infektionswahrscheinlichkeit**

Es lässt sich folgendes Problem erkennen: Damit überhaupt so niedrige Infektionszahlen erreicht werden können muss die Infektionswahrscheinlichkeit sehr gering sein. In Abbildung 2 sind noch einmal mal einige der bereits in Abbildung 26 dargestellten Kurven zu sehen um dies zu verdeutlichen.

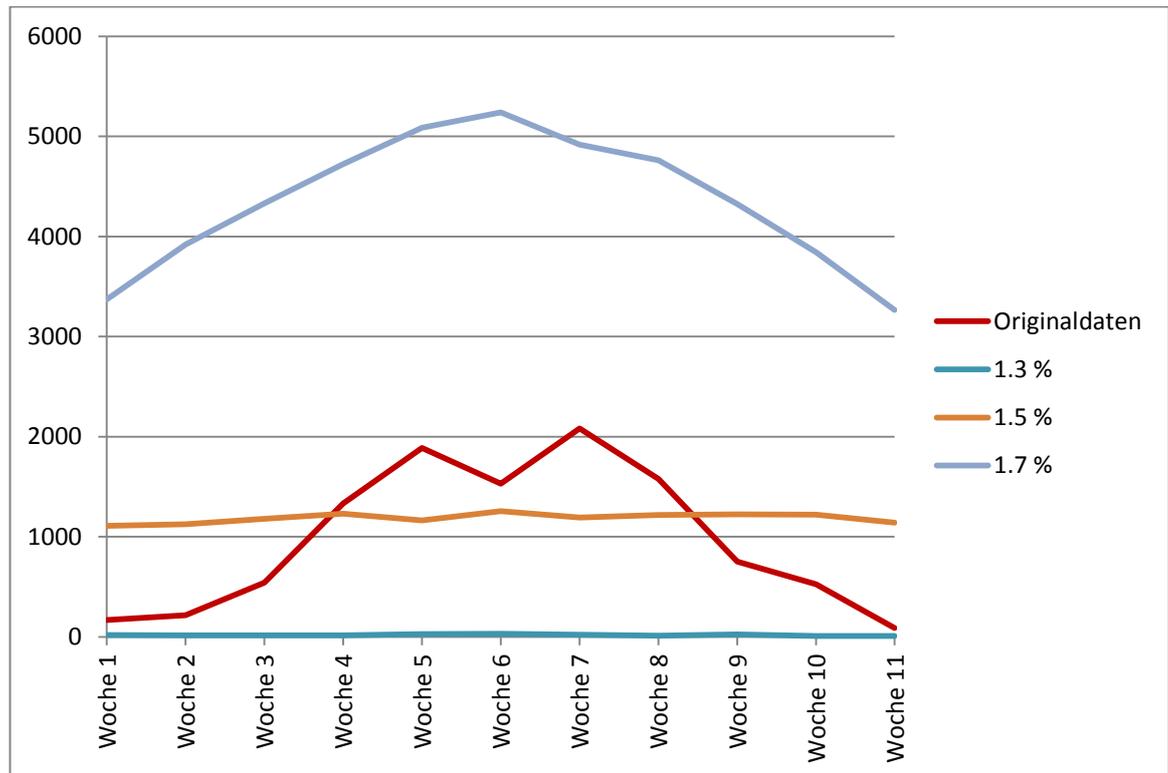


Abbildung 27: Variation der Infektionswahrscheinlichkeit

Das Problem bei einer Infektionswahrscheinlichkeit in diesem Bereich ist, dass man

- entweder auf eine zu hohe Infizierten-Zahl kommt, wie in der Kurve, die mit 1.7 % dargestellt ist.
- Neuinfizierten-Zahlen erzeugt, die keinem Epidemie ähnlichen Verhalten folgen – sprich mehr infizierte Personen in der Mitte der Epidemie. Am Anfang und am Ende weniger infizierte Personen.
- Die Anzahl an neu infizierten Personen so niedrig ist, dass es nie zu einem Ausbruch der Epidemie kommt.

Das heißt die Daten sind alleine durch die Infektionszahl nicht reproduzierbar. Trotzdem kann versucht werden eine Kurve zu finden, die möglichst gut das Verhalten der in den Daten gegebenen Epidemie widerspiegelt.

Es wird also die Infektionswahrscheinlichkeit gesucht, bei der eine Simulation zustande kommt, die

- 11 Wochen lange dauert
- In der 6. Woche den Höhepunkt erreicht
- Vor der 6. Woche um den gleichen Faktor ansteigt wie in den Daten gegeben.
- nach der 6. Woche um denselben Faktor abfällt wie in den Daten gegeben.

Daher werden die Ergebnisse der durchgeführten Simulationen skaliert und anschließend mit der in 8.3 beschriebenen Bewertungsfunktion ausgewertet. Dadurch wird ein qualitativer Vergleich Infektionszahlen pro Woche möglich. Die Simulation mit der geringsten Bewertung wird als Ergebnis herangezogen.

Die Skalierung wird wie folgt gewählt: Die Gesamtanzahl der Grundsimulation wird durch die Gesamtanzahl der Neuinfektionen der Grundsimulation dividiert. Jede Anzahl an Neuinfektionen pro Woche wird mit diesem Faktor auf multipliziert.

Hier wird dies exemplarisch für die Simulation mit 2.5 % gezeigt:

- Anmerkung: diese Simulationen wurden mit 830 000 Personen gerechnet, daher wurden die Originaldaten auf diese Anzahl von Personen umgerechnet.
- Die gesamte Anzahl an Neuinfektionen beträgt laut (umgerechneten) Daten: 10 706 Personen
- Die gesamte Anzahl an Neuinfektionen laut Simulation: 166 174 Personen
- Als Skalierungsfaktor ergibt sich daher das Verhältnis zwischen den beiden Größen:  $10\,706 / 166\,174 = 0.064$ .
- Nun wird der Originalwert der jeweiligen Woche mit diesem Skalierungsfaktor multipliziert:

Beispiel: Woche 1:  $2241 * 0.0644 = 144.38$

	Originaldaten	2.5 %	2.5 % (skaliert)
Woche 1	169	2241	144
Woche 2	218	4774	308
Woche 3	541	9712	626
Woche 4	1332	17954	1157
Woche 5	1888	27669	1783
Woche 6	1531	33155	2136
Woche 7	2081	30035	1935
Woche 8	1577	20470	1319
Woche 9	754	11401	735
Woche 10	527	5922	382
Woche 11	88	2841	183

**Tabelle 3: Skalierung der Simulationsläufe**

## 8.2 Kalibrierung Infektionswahrscheinlichkeit und natürliche Immunität

Im vorigen Kapitel wurde gezeigt, dass die in den Daten gegebene Infektionskurve durch alleinige Anpassung der Infektionswahrscheinlichkeit nicht erreicht werden kann. Daher wird in diesem Kapitel eine erweiterte Kalibrierungsmethode beschrieben, bei der zusätzlich zur Infektionswahrscheinlichkeit auch noch ein anderer Parameter – der Anteil an natürlich immunen Personen - variiert wird.

Zu natürlich immunen Personen zählen Personen, die eine der beiden folgenden Eigenschaften besitzen:

- 1) Personen, die bereits Antikörper gegen das Virus entwickelt haben. Der hier betrachtete Influenzastamm (Serotyp H3N2) ist in der Vergangenheit schon öfter aufgetreten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass es schon Personen gibt, die in der Vergangenheit erkrankten und bereits immun gegen das Virus sind.
- 2) Personen, die zwar keine Antikörper entwickelt haben, deren unspezifisches Immunsystem jedoch durch gesunde Ernährung, oder andere Einflussfaktoren, so gut ist, dass sie nicht an dem Virus erkranken.

In den Simulationen in 8.1 wird ein Anteil von 15.55 % natürlich immuner Personen angenommen. Da jedoch vor allem der Punkt 2) wiederum eine Größe ist, die nicht gemessen werden kann, wird angenommen, dass der Anteil an natürlich immunen Personen größer gewählt werden darf. In den Parameterstudien (Kapitel 5.3) wurde dieser Parameter bereits untersucht: Wird der Anteil erhöht, so kommt es zu einer längeren, jedoch auch weniger starken Epidemie. Das heißt die Anzahl an Neuinfektionen wird geringer.

Eine Kombination aus Variation der Infektionswahrscheinlichkeit und des Anteils an natürlich immunen Personen führt nun dazu, dass die Gesamtanzahl an Neuinfektionen verringert werden kann. Wird der Anteil an natürlich immunen Personen erhöht, so ergibt sich ein abgeflachter Epidemieverlauf. Um dem Abflachen der Kurve entgegen zu wirken muss daher auch die Infektionswahrscheinlichkeit erhöht werden.

Es werden also beide Parameter variiert und dann die Simulation ausgewählt, die laut der Bewertungsfunktion aus Kapitel 8.3 den geringsten Abstand zu den gegebenen Daten hat.

### 8.3 Bewertungsfunktion

Um aus allen Simulationsläufen einen auszuwählen, der möglichst nah an dem gewünschten Ergebnis liegt, benötigt man eine Bewertungsfunktion.

Eine erste Idee war, einen Simulationslauf mit Hilfe des quadratischen Abstands der Neuinfizierten Personen pro Woche zwischen Simulation und Daten zu bewerten. Da in den Daten in Woche 6 ein Ausreißer vermutet wird, wurde diese Idee weiterentwickelt und Abstand des Maximums der Kurve mit dem Maximum der Originalkurve stärker gewichtet. Da in den betrachteten Simulationskurven jedoch der Mittelpunkt in der Mitte liegt, wird bei dieser Abstandsberechnung immer der Wert der Neuinfizierten aus Woche 7 den die Simulation mit dem Wert der Neuinfizierten aus Woche 6 der in den Daten den Simulationen verglichen. Diese Weiterentwicklung führte zu keinem brauchbaren Ergebnis.

Sie diente jedoch als Grundlage eine speziell gewichtete Bewertungsfunktion

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^{11} \omega_i (x_i - y_i)^2}$$

zu wählen. Dabei wird jeder Woche eine individuelle Gewichtung zugeteilt wie groß der Einfluss auf den Gesamtabstand ist. Die Simulation mit dem geringsten Gesamtabstand wird als bestes Ergebnis ausgewählt.

$x$  ist dabei der Datenvektor. Das heißt die Einträge  $x_i$  entsprechen den Infizierten pro Woche laut 7.1.

$y$  ist der Ergebnisvektor einer Simulation. Die Einträge  $y_i$  entsprechen den Infizierten pro Woche laut Simulation.

$\omega$  ist der Gewichtungsvektor. Wobei die einzelnen Gewichte jeder Woche  $\omega_i$  der nachstehenden Tabelle zu entnehmen sind.

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Gewicht( $\omega$ )	1	4	8	16	42	4	42	16	8	4	1

**Tabelle 4: Gewichte der Bewertungsfunktion**

Man sieht hier, dass am Anfang und Ende das Gewicht niedrig gewählt wurde, da dies Zeitpunkte sind, an denen davon ausgegangen werden kann, dass weniger Personen einen Arzt besuchen. Zur Mitte der Epidemie hin werden die Gewichte höher angenommen und der Wert in Woche 6 wird wieder sehr niedrig gewichtet und soll nicht beachtet werden. Am Wichtigsten ist, dass der Abstand zwischen 5. und 6. bzw. 6. und 7. Relativ groß ist, da den beiden Werten in Woche 5 und 7 mehr vertraut werden soll, als dem Wert in Woche 6.

## 9 Darstellung und Interpretation der Ergebnisse

### 9.1 Ziel

Das Ziel dieses Kapitels ist, den Einfluss von Impfungen zu untersuchen. Dazu werden, ausgehend von der nachgebildeten Saison 2006/07, verschieden viele Personen geimpft. Das heißt, es wird simuliert, was gewesen wäre, wenn ein bestimmter Anteil der Bevölkerung geimpft worden wäre. Diese Vorgangsweise soll Erkenntnisse zur Ausbreitung und Bekämpfung der Influenza liefern.

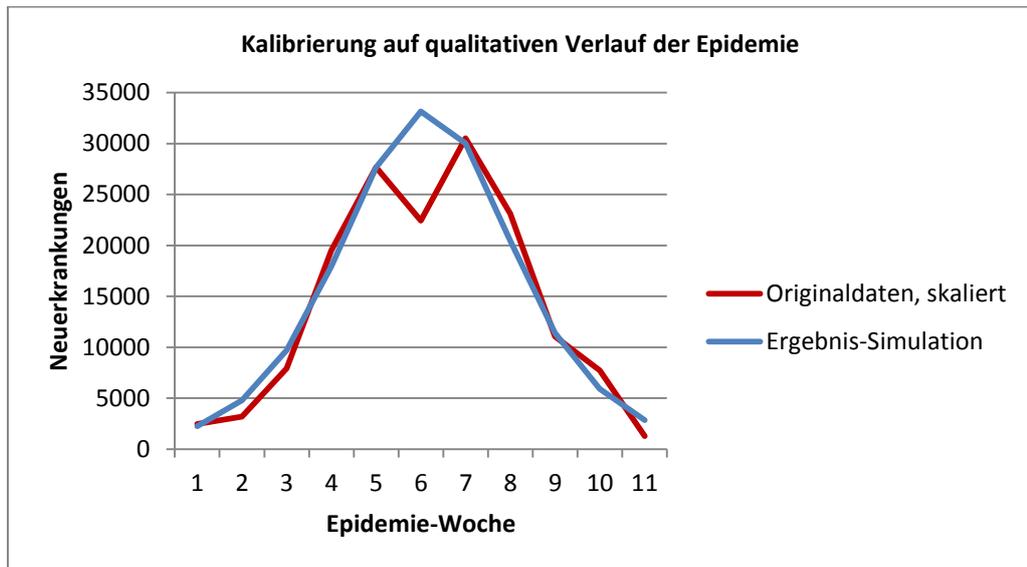
Das Ziel der Kalibrierung war die Parametrisierung des Modells zur Nachbildung der Influenza-Saison 2006/07. Diese Problemstellung konnte aufgrund fehlender Informationen jedoch nicht eindeutig geklärt werden. Viel mehr zeigten sich verschiedene, potentiell mögliche und plausible Nachbildungen dieser Saison.

Die Problematik liegt darin, dass laut vorhandenen Daten nur 1,28% der Bevölkerung an Grippe erkrankt sind. Unter Einstellung aller bekannten Parameter ist dieser Wert mit dem Modell nicht reproduzierbar. Erst durch Abänderung des aus einer Studie bekannten Anteils an natürlich immunen Personen können schwächere Epidemien und beinahe auch die gewünschten 1,28% Erkrankungen erreicht werden. Das heißt, je stärker der Anteil der natürlich immunen Personen abgeändert wird, liegt das Ergebnis näher beim zu erreichenden Ergebnis. Dadurch ergibt sich eine ganze Klasse an möglichen Ergebnissen, von denen vier exemplarisch hervorgehoben und gezeigt werden.

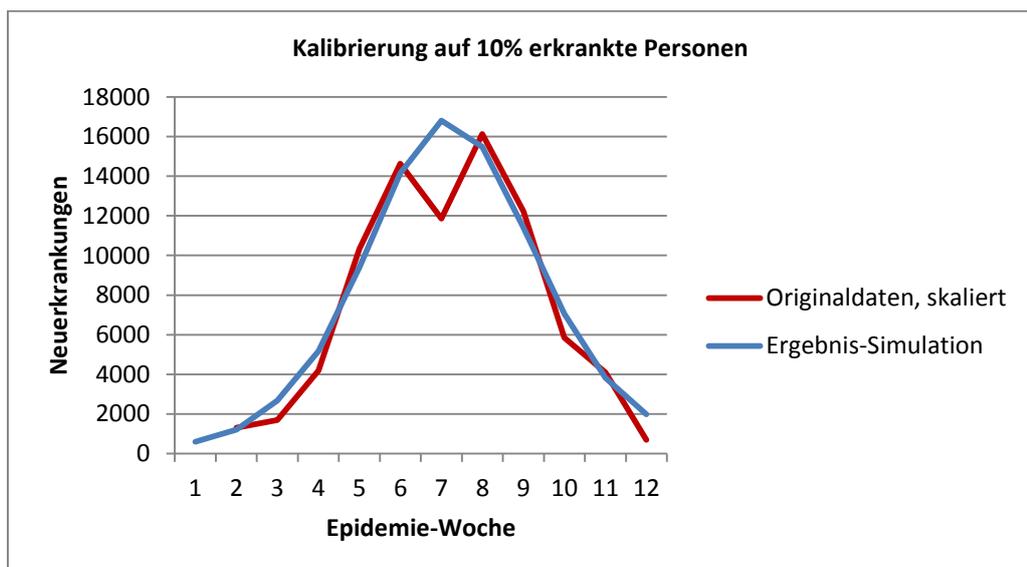
### 9.2 Ergebnisse der Kalibrierung

Kalibriert wird auf verschiedene Annahmen über die Grippesaison 2006/07. In jedem Fall wird der Verlauf der Grippe-Epidemie als Ziel beibehalten, variiert werden jedoch Erkrankungszahlen und natürlich immune Personen (zusätzlich zur Ansteckungswahrscheinlichkeit).

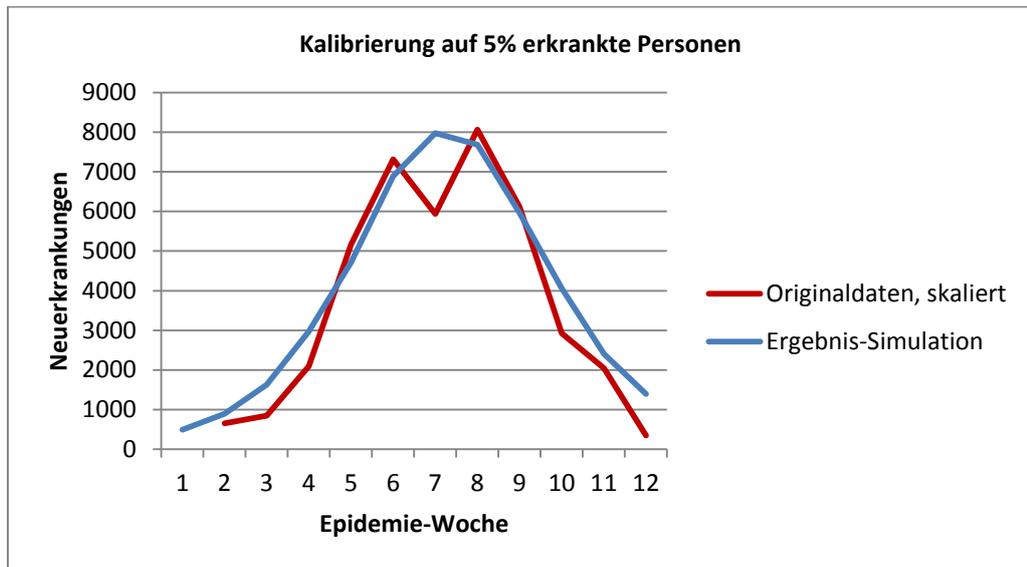
- 15,55% natürlich immune Personen, Erkrankungszahl beliebig
- beliebig viele natürlich immune Personen, 10% Erkrankungen während der gesamten Saison
- beliebig viele natürlich immune Personen, 5% Erkrankungen während der gesamten Saison
- beliebig viele natürlich immune Personen, Erkrankungen laut Originaldaten 1,28%



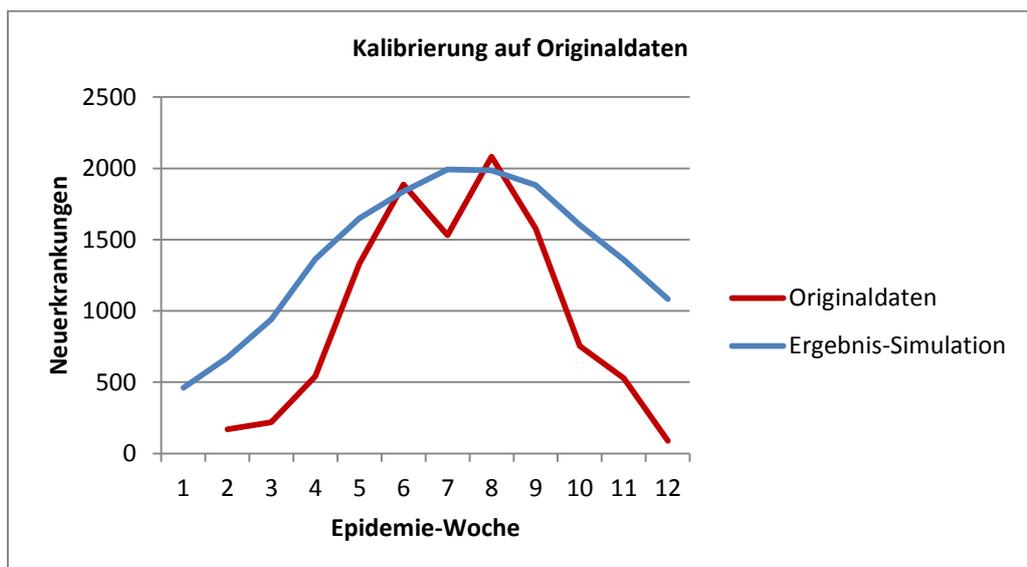
**Abbildung 28:** Ergebnis bei Kalibrierung auf den qualitativen Verlauf bei freier Wahl der Erkrankungszahlen.



**Abbildung 29:** Ergebnis bei Kalibrierung auf den qualitativen Verlauf und 10% Erkrankungen bei freier Wahl der natürlich immunen Personen



**Abbildung 30:** Ergebnis bei Kalibrierung auf den qualitativen Verlauf und 5% Erkrankungen bei freier Wahl der natürlich immunen Personen



**Abbildung 31:** Ergebnis bei Kalibrierung auf den qualitativen Verlauf und den Original-Erkrankungszahlen (1,28%) bei freier Wahl der natürlich immunen Personen

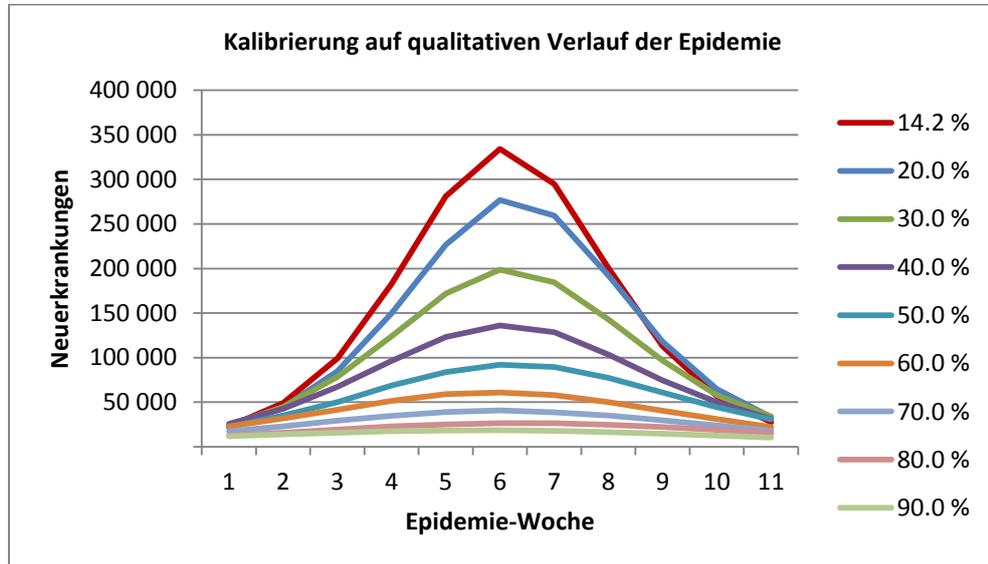
### 9.3 Durchführung der Impfung

Wie schon in den Parameterstudien wurden jeweils 10 verschiedene Impfstrategien miteinander verglichen, wobei 14,2% Impfungen der originalen Saison 2006/07 entsprechen und daher den Ausgangspunkt bilden. Die anderen Impfstrategien entsprechen den Durchimpfungsraten der einzelnen Altersklassen, wie in Kapitel 5.5 (Parameterstudien) beschrieben ist.

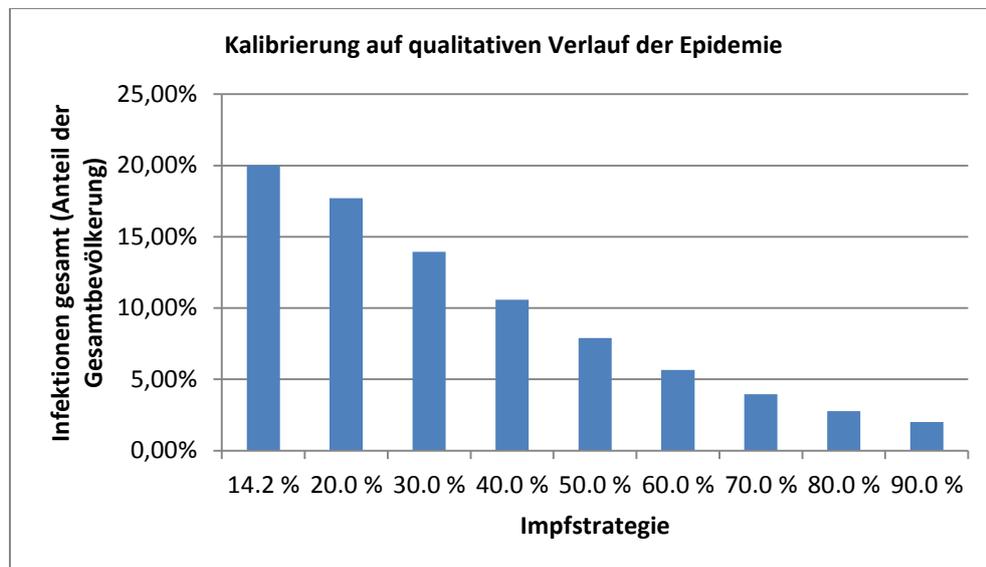
Daraus ergeben sich für jede Impfstrategie unterschiedliche Epidemieverläufe und Erkrankungszahlen. Die Ergebnisse finden sich in den Abbildungen 32 bis 39.

Es zeigt sich, dass im Fall einer Impfung die Epidemie wesentlich flacher ist und daher auch geringere Erkrankungszahlen zur Folge hat. Die absoluten Erkrankungszahlen sind in den vier

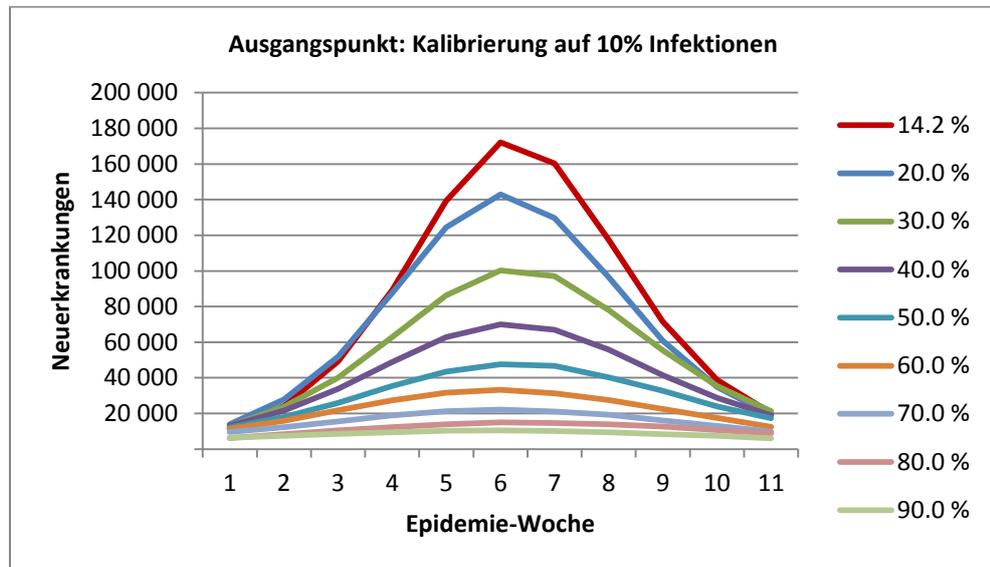
Simulationen unterschiedlich, die prozentuelle Reduktion ist jedoch ähnlich. Ein komplettes Aussterben der Epidemie wird bei 1,28% kalibrierten Ausgangs-Erkrankungen beinahe erreicht, ist aber in keinem der Fälle gänzlich möglich.



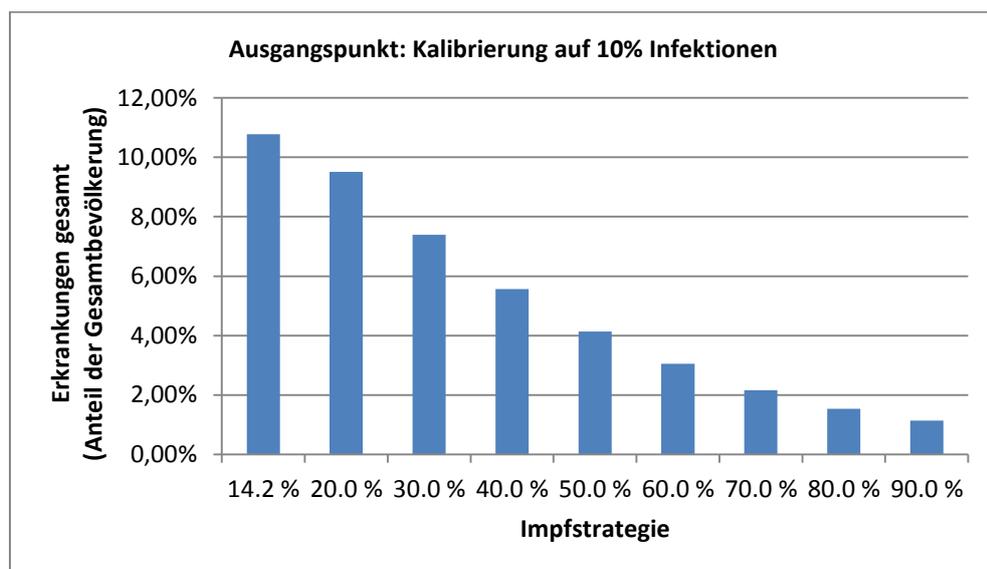
**Abbildung 32:** Durchführung von Impfungen mit dem Ausgangspunkt der Saison bei Kalibrierung rein auf den qualitativen Verlauf der Epidemie.



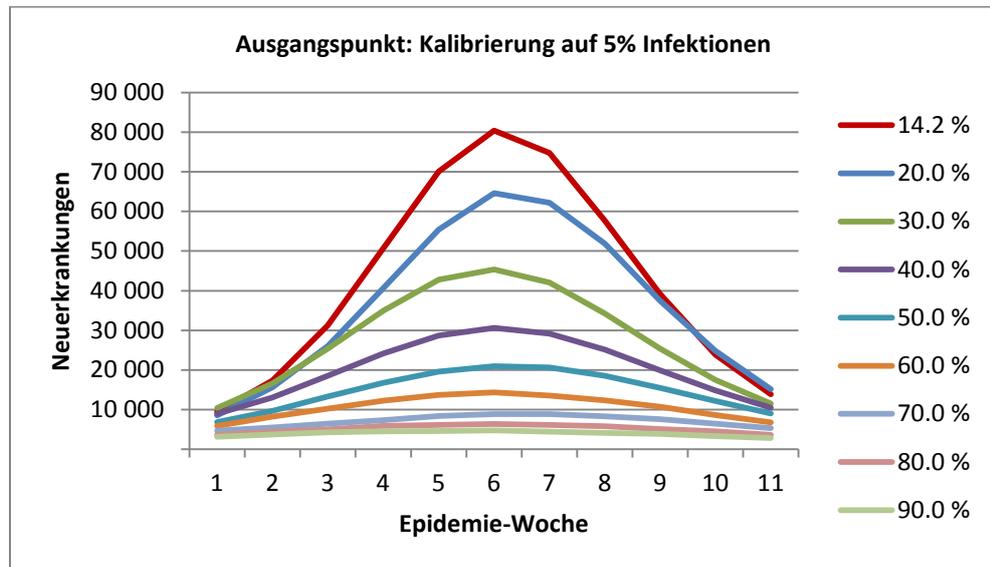
**Abbildung 33:** Vergleich der Impfstrategien mit dem Ausgangspunkt der Saison bei Kalibrierung rein auf den qualitativen Verlauf der Epidemie



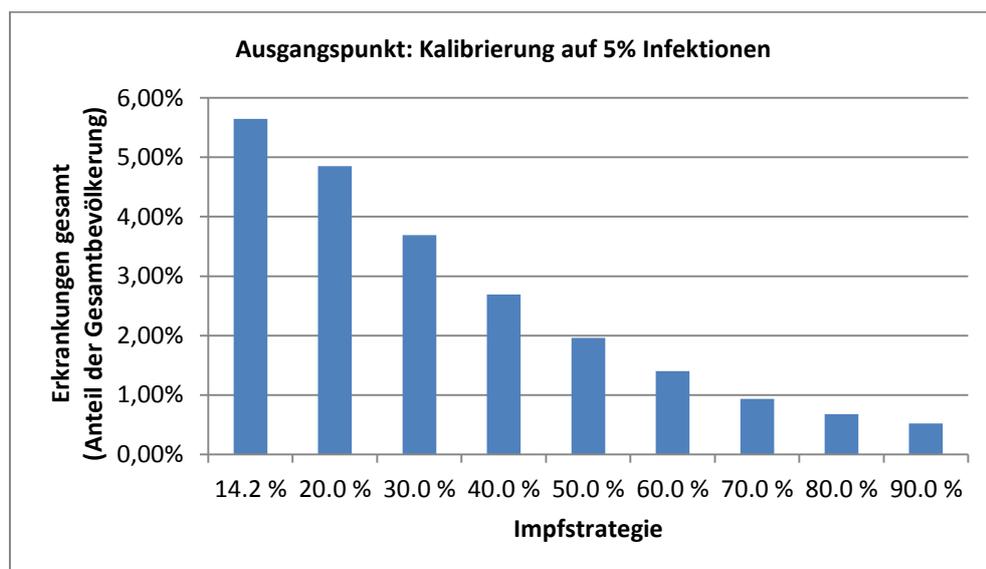
**Abbildung 34:** Durchführung von Impfungen mit dem Ausgangspunkt der Saison unter der Annahme, dass 10% der Personen erkrankt sind.



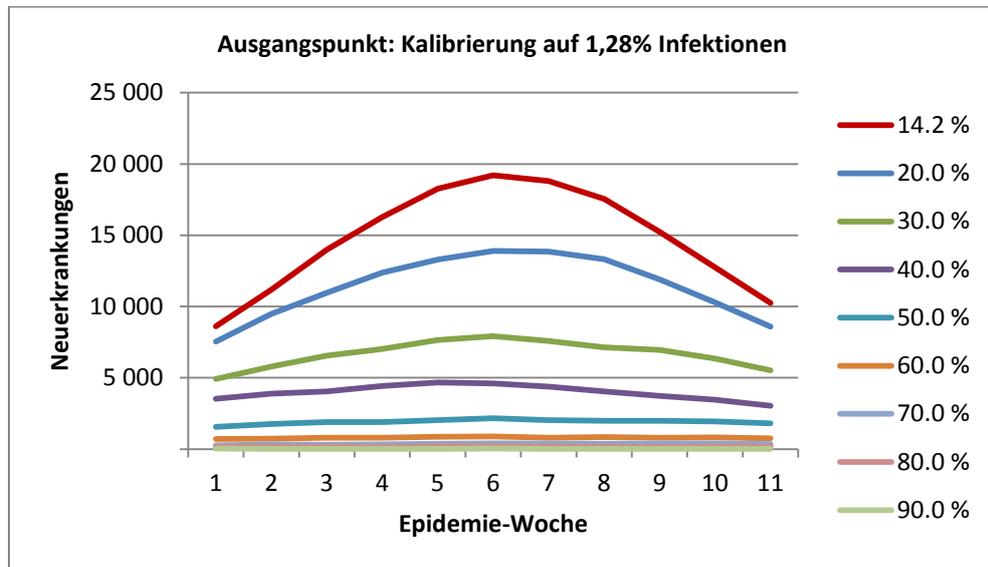
**Abbildung 35:** Vergleich der Impfstrategien mit dem Ausgangspunkt der Saison unter der Annahme, dass 10% der Personen erkrankt sind.



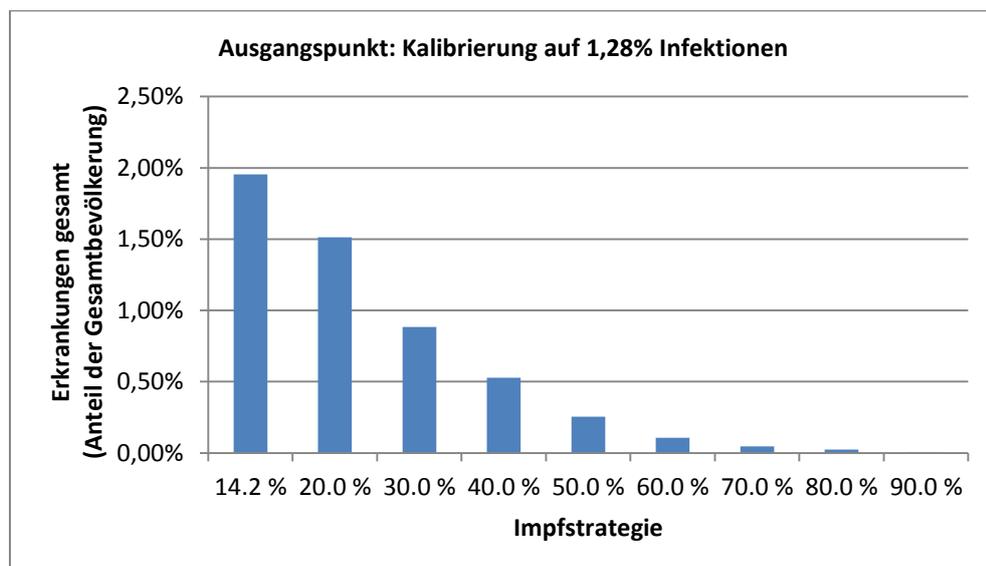
**Abbildung 36:** Durchführung von Impfungen mit dem Ausgangspunkt der Saison unter der Annahme, dass 5% der Personen erkrankt sind.



**Abbildung 37:** Vergleich der Impfstrategien mit dem Ausgangspunkt der Saison unter der Annahme, dass 5% der Personen erkrankt sind.



**Abbildung 38:** Durchführung von Impfungen mit dem Ausgangspunkt der Saison unter der Annahme, dass 1,28% der Personen erkrankt sind (welche mit dem Modell nicht ganz erreicht wird, sondern knapp 2% Erkrankte liefert).



**Abbildung 39:** Vergleich der Impfstrategien mit dem Ausgangspunkt der Saison unter der Annahme, dass 1,28% der Personen erkrankt sind (welche mit dem Modell nicht ganz erreicht wird, sondern knapp 2% Erkrankte liefert).

#### 9.4 Fazit

Obwohl die Grippe-Saison 2006/07 aufgrund fehlender Daten nicht einwandfrei reproduziert werden kann, ist die Untersuchung und Analyse von Impfstrategien möglich. Die Annahmen über Erkrankungszahlen der Influenza variieren in diesem Projekt stark, der prozentuelle Rückgang aufgrund von zusätzlichen Impfungen ist jedoch deutlich sichtbar.

## 10 Validierung

In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über die Methoden zur Untersuchung, ob das entwickelte Modell auch die Fragestellung beantworten kann, gegeben. Dieser Vorgang wird Validierung genannt. Die Frage die durch die Validierung beantwortet werden soll ist: „Wird das richtige Modell entwickelt?“. Im Gegensatz dazu steht die Verifizierung. Sie beschäftigt sich damit, ob das Modell richtig entwickelt wird, also technisch korrekt rechnet und aus mathematischer Sicht richtige Ergebnisse liefert.

Validierung ist kein Prozess, der nur zu einem bestimmten Zeitpunkt im Modellentwicklungsprozess durchgeführt werden soll und dann als erledigt angesehen werden darf. Viel wichtiger ist es darauf zu achten, dass während des gesamten Modellentwicklungszyklus immer wieder Methoden angewendet werden, die dabei helfen zu überprüfen, ob das was man macht überhaupt zielführend ist. Oft passiert es, dass während des Validierungsprozesses mögliche Ungereimtheiten oder Fehler entdeckt werden, die im weiteren Modellbildungsprozess dann beseitigt werden. Validierung hilft also enorm dabei, dass sich ein Modell weiterentwickelt.

Validierung umfasst eine Menge von Methoden, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Diese Methoden tragen dazu bei zu entscheiden ob das richtige Modell entwickelt wird also ob das Modell überhaupt die gegebene Fragestellung beantworten kann und inhaltlich richtig funktioniert.

Da es sich hier um ein relativ komplexes Modell handelt kann man vom Validierungsprozess nicht erwarten eine eindeutige Aussage zu geben, ob das Modell „Valide“ oder „nicht Valide“ ist. Es gibt einige objektive Entscheidungskriterien, die entscheiden können ob kleine Teile eines Modells „richtig“ oder „falsch“ sind. Die Bewertung des gesamten Modells beruht aber auf subjektiven Meinungen von vielen an der Entwicklung aktiv und passiv beteiligten Personen und den objektiven Entscheidungskriterien.

Für mehr Informationen über das Thema Validierung sei auf eine Publikation von Balci verwiesen[27]. Die Definitionen der unten angeführten Begriffe sind ebenfalls aus diesem Dokument übernommen.

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über einige der verwendeten Validierungsmethoden gegeben.

### 10.1 Sensitivitätsanalyse

Die Auswirkungen von Modelleingabewerten und Parametern werden untersucht. Dabei werden diese Werte und Parameter variiert und die jeweiligen Ergebnisse miteinander verglichen. Die Variation der Krankheitsparameter wurde bereits im Rahmen der Parameterstudien (Kapitel 5) durchgeführt. Exemplarisch sind die Ergebnisse der Auswirkungen von Parametern auf die Anzahl der infizierten Personen mit starken Symptomen in Tabelle 5 kurz zusammengefasst.

Dieselben Untersuchungen werden auch für andere Ergebnisgrößen (beispielsweise Anzahl der infizierten Personen mit milden Symptomen, ohne Symptome, Anzahl der resistenten Personen, Anzahl der suszeptiblen Personen, und viele mehr) durchgeführt. Ebenso müssen Untersuchungen über die Auswirkungen, wenn eine andere Bevölkerungsverteilung gewählt wird oder im Kontaktmodul Parametervariationen vorgenommen werden, durchgeführt werden.

Parameter, der erhöht wird	Simulationsdauer	Gesamtinfektionen	Maximum der Neuinfektionen pro Zeitschritt
Inkubationszeit	-	+	+
Anteil an Infizierten in der Bevölkerung zum	-	+	+



Startzeitpunkt			
Prozentanteil natürlich immuner Personen	+	-	-
Infektionswahrscheinlichkeit	-	+	+
Prozentanteil geimpfter Personen	+	-	-
Wahrscheinlichkeit, dass eine erkrankte Person starke Symptome entwickelt	+	+(bis ca. 60%) -(ab ca. 60%)	+(bis ca. 60 %) -(ab ca. 60 %)
Wahrscheinlichkeit, dass eine erkrankte Person keine Symptome entwickelt	+	+(bis ca. 15%) -(ab ca. 15%)	-
Prozentsatz an mit milden Symptomen erkrankten Personen, die zuhause bleiben	+	-	-
Prozentsatz an mit starken Symptomen erkrankten Personen, die zuhause bleiben	+	-	-

**Tabelle 5: Auswirkungen von Parametervariationen auf den Anteil der mit starken Symptomen erkrankten Personen**

## 10.2 Graphische Vergleiche

Werte von Modellvariablen werden in Graphen dargestellt und mit den Werten des Realsystems verglichen.

Die Darstellung des Verhaltens des Modells in diesem Projekt hat sich im Laufe der Zeit enorm verändert. Anfangs wurde viel Wert darauf gelegt, dass alle Statusänderungen und auch alle Personen die sich in einem gewissen Status befinden einsehbar sind. Dies war zu einem frühen Zeitpunkt noch leicht möglich, da sich die Anzahl der Status in dem sich Personen befinden konnten in einem relativ überschaubaren Rahmen hielten. Über die Zeit kamen immer mehr mögliche Status dazu, bzw. wurde es irgendwann nicht mehr möglich alle Status zu klassifizieren, da sie von mehreren Krankheitsattributen abhängig wurden. Deshalb wurden bisher meist die Statuswechsel von Personen, die infiziert sind, untersucht.

Bei einem Modell dieser Größenordnung besteht sehr viel Potential auch noch Verschiedenste andere Ausgabegrößen zu visualisieren, wie beispielsweise die Infektionen in Schulen/Arbeitsstätten.

## 10.3 Visualisierung

Hierbei geht es um die graphische Visualisierung des internen und externen Verhaltens eines Simulationsmodells während der Ausführung.

Dies wird im Kapitel der detaillierten Modellbeschreibung (Kapitel 3) erledigt. Es wird gezeigt wie sich Personen infizieren können, welche Orte es gibt, wie Kontakte entstehen, und weitere Untersuchungen.

## 10.4 Audit

Eine einzelne Person versucht herauszufinden, wie gut eine Simulationsstudie geführt wird.



Dabei werden die in der Studie verwendeten Praktiken, Standards und Richtlinien untersucht. Dies dient auch der Rückverfolgbarkeit einer Studie. Es hilft etwaige Fehler auf deren Fehlerquelle zurückführen zu können, Auditing wird während des Modell- und Simulationsbildungszyklus periodisch bei Meetings, Beobachtungen und Kontrollen ausgeführt.

## 10.5 Face Validation

Die Projektmitarbeiter, potentielle Benutzer des Modells und Personen, die mit dem betrachteten System vertraut sind, versuchen durch Intuition und eigenen Abschätzungen das Modell und das zu Grunde liegende System miteinander zu vergleichen. Es wird dabei hinterfragt ob das Modell und dessen Ergebnisse annehmbar sind.

# 11 Einsatz und Weiterentwicklung des Modells

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.

## 11.1 Verbesserte Annahmen

Künftige Projekte haben sich sicherlich mit dem Einfluss der Saisonalität auf das Entstehen von Influenza-Saisonen zu beschäftigen.

## 11.2 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.

## 11.3 Epidemische Größen

Das Modell ist kalibriert, wenn Ansteckungswahrscheinlichkeit und weitere Annahmen so eingestellt sind, sodass der Verlauf einer Influenza-Saison valide und korrekt nachgebildet werden kann.

Ist das Modell derart parametrisiert, lässt sich darin das  $R_0$  beobachten, welches häufig als charakteristische Größe einer Epidemie angesehen wird. Ebenso lassen sich zu gegebenem  $R_0$  - beispielsweise durch Schätzungen der WHO über einen neuen Influenza-Stamm - die erwarteten Epidemien berechnen.

Darüber hinaus ist es möglich, Effekte wie Drift und Shift zu berücksichtigen und Herdenimmunität zu beobachten.

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

## 11.4 Erkennung von Ausbrüchen

Das Auswertungsmodul ist in der Lage, Epidemien in abgeschlossenen Simulationen zu erkennen. Eine potentielle Weiterentwicklung dieser Funktionalität ist, Epidemien bereits zur Laufzeit zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu erkennen. Darauf aufbauend kann evaluiert

werden, ob zu einem frühen Zeitpunkt bereits zuverlässige Prognosen für den weiteren Verlauf getätigt werden können.

## 11.5 Internationale Verwendung

Das aktuelle Modell ist auf österreichische Verhältnisse abgestimmt.

Durch Adaptierung der Bevölkerungs- und Kontaktstruktur sowie Berücksichtigung regionaler Eigenheiten kann das Modell praktikabel auch für andere Länder simuliert werden.

## 12 Fazit – Potentiale und Grenzen

### 12.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Laufe des Projekts wurde ein allgemeines, flexibles Modell zur Simulation von Influenza-Epidemien entwickelt. Der agentenbasierte Ansatz ermöglicht, die Ausbreitung von Krankheiten möglichst realitätsnah zu simulieren, um möglichst realitätsnahe Effekte und Ergebnisse zu erhalten. Für ein valides und korrektes Modell müssen jedoch sämtliche relevanten Einflussfaktoren identifiziert und berücksichtigt werden.

Für die Influenza bedeutet das:

- Simulation von Personen mit einem Sozialverhalten, welches alle Kontakte einschließt, die für Tröpfcheninfektionen relevant sind.
- Simulation, unter welchen Umständen sich eine Person ansteckt, wenn sie auf eine infektiöse Person trifft.
- Simulation, von Infektiosität, Symptomen, Einfluss auf das Sozialverhalten und Genesung, wenn sich eine Person ansteckt.

Alle Teilbereiche wurden, basierend auf Informationen und Daten in einem möglichst hohen Detailgrad modelliert. Die detaillierte Beschreibung dazu findet sich in Kapitel 2.3. Das Modell ist unter den getroffenen Voraussetzungen in der Lage, eine Epidemie zu erzeugen, die qualitativ einer Grippewelle entspricht. Das bedeutet, zu Simulationsbeginn existieren ganz wenige infektiöse Personen, dann stecken sich weitere Personen an und die Epidemie wird stärker. Doch mit der Zeit werden immer mehr Personen durch Genesung immun, daher treffen infektiöse Personen immer seltener auf potentiell ansteckbare Personen und die Epidemie flaut ab, bis sie schließlich ausstirbt. Der konkrete Verlauf der Epidemie hängt dabei wesentlich von der Realisierung und der Parametrisierung der einzelnen Komponenten ab.

Ein großer Teil der Modellvalidierung beschäftigt sich mit der Reproduktion vergangener Grippewellen. Aufgrund informeller, nicht-publizierter Aussagen von Experten des DINÖ (Diagnostisches Influenza Netzwerk Österreich) erkranken jedes Jahr etwa 20% der Kinder und 5% der Erwachsenen an Influenza. Eine Auswertung aus der GAP-DRG-Datenbank zeigt jedoch nur knapp 1,3% (siehe (siehe Anhang 2 - Influenza Excess Morbidity).

**Erster Versuch:** Wird das Modell gemäß den Daten parametrisiert und kalibriert, erhält man eine Grippewelle, in der etwa 20% der Bevölkerung schwer erkranken. Dies führt zum Schluss, dass die getroffenen Annahmen unzureichend sind. Es werden zwei Lösungsmöglichkeiten postuliert:

- Ein Teil der Bevölkerung ist nicht suszeptibel und daher immun, obwohl in dieser Saison nicht geimpft.
- Die berechneten Erkrankungszahlen stimmen nicht

**Zweiter Versuch:** Zunächst wird angenommen, dass ein Teil der Bevölkerung immun ist. Abhängig von dieser Größe werden unterschiedliche Grippewellen produziert, wobei auch Erkrankungszahlen von 5% der Bevölkerung erreicht werden können. Erkrankungszahlen von

unter 2% sind jedoch nicht mehr möglich, da die Epidemie in jeder Einstellung entweder mehr Personen umfasst oder so schwach ist, dass sie ausstirbt ohne auszubrechen. Möglich ist auch, mit sehr speziellen Parametern einen Grenzfall zu erreichen, in dem die Epidemie sich für lange Zeit auf sehr niedrigem Niveau bewegt, ohne auszubrechen oder auszusterben. Jede dieser Simulationen beschreibt nun ein mögliches Ergebnis, also eine prinzipiell plausible Reproduktion der Grippezeit. In jeder dieser Simulationen kann nun geprüft werden, wie viele geimpfte Personen ausgereicht hätten, um den Ausbruch der Epidemie zu verhindern.

## 12.2 Erkenntnisse anhand vergangener Influenza-Saisonen

Das Modell ist prinzipiell in der Lage, vergangene Influenza-Saisonen nachzubilden. Dies ist ein wichtiger Teil der Validierung des Modells und trägt zur Wissensgenerierung bei. Die Vorgänge lassen sich in drei Bereiche einteilen:

**(1) Relevante Einflüsse:** Wenn Diskrepanzen zwischen Modellverhalten und bekannten Informationen beobachtet werden, ist dies ein Indikator für fehlende, unvollständige oder fehlerhafte Modellannahmen. Dies zeigt auf, wo Informationen fehlen, unvollständig oder fehlerhaft sein könnten. Zudem ist es eine Rückmeldung an andere wissenschaftliche Bereiche, wo noch Forschungsbedarf besteht. Dadurch kann das Modell durch Anpassung der Modellannahmen verbessert werden. Dieser iterative Prozess führt das Modell Schritt für Schritt näher an die Realität heran mit dem Ziel, die relevanten Einflussfaktoren für Influenza-Epidemien zu identifizieren und möglichst gut zu charakterisieren.

Dazu gehört der im Modell existierende Zusammenhang zwischen Erkrankungen einer Saison und immunen Personen, wodurch sich zeigt, dass 2% bis 10% Erkrankungen nur unter zusätzlichen Annahmen modelliert werden können.

**(2) Testen von Hypothesen:** Das Modell ist eine Umgebung, in der Hypothesen durch gezielte Abänderung von Annahmen und Parametern getestet werden können. Zur Ausbreitung von Epidemien bestehen zahlreiche Annahmen und Vermutungen, deren Untersuchung in der Realität aufgrund von ethischen, finanziellen oder organisatorischen Rahmenbedingungen nicht durchführbar ist. Das Modell bietet eine Umgebung, in der Aspekte in hinreichender Genauigkeit modelliert und daher auch analysiert werden können.

Dazu zählen virologische Annahmen zu Drift und Shift des Virus, Relevanz und Einfluss der gemessenen Basisreproduktionsrate  $R_0$  oder Annahmen zu unterschiedlicher Verbreitung der Influenza in Kindern und Erwachsenen.

**(3) Maßnahmen gegen die Influenza:** Im Modell können die Auswirkungen von Eingriffen zur Bekämpfung von Epidemien getestet und analysiert werden.

Diese Möglichkeit inkludiert verschiedene Impfstrategien, die hinsichtlich Durchimpfungsraten und betroffenen Bevölkerungsgruppen variieren können, aber auch Quarantänemaßnahmen.

## 12.3 Potential und Ausblick

**Planung von Impfstrategien und Pandemiekonzepten:** Das Modell ist hinreichend detailliert, um eine Vielzahl an Interventionen gegen Influenza-Epidemien simulieren und analysieren zu können:

- Impfstrategien, die hinsichtlich Anzahl an geimpften Personen, priorisierten Bevölkerungsgruppen sowie Impfzeitpunkt variieren können.
- Nutzung von mutmaßlich übertragungshemmenden Maßnahmen wie beispielsweise Gripeschutzmasken.
- Durchführung von Quarantänemaßnahmen, sodass Personen bereits mit geringem Verdacht auf Influenza zu Hause bleiben, um mögliche Ansteckung anderer zu vermeiden.

- Implementierung von präventiven Maßnahmen wie temporären Schulschließungen oder anderen Einschränkungen des öffentlichen Lebens, um die Möglichkeiten zu Ansteckung zu verhindern.

Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können Informationen zur Entscheidungsunterstützung und für Pandemiepläne liefern.

**Simulation zukünftiger Saisonen:** Im aktuellen Modell sind Saisonalität und Wetter keine verwendeten Einflussgrößen. Die Parameter sind also derart eingestellt und kalibriert, dass sie valide auf den Zeitraum einer konkreten Grippewelle passen. Weitere Erforschung von saisonalen Einflussfaktoren ermöglicht deren Berücksichtigung und somit die Vorhersage von Epidemien anhand bekannter Faktoren. Zu saisonalen Einflussfaktoren sind einige Hypothesen entstanden, deren detaillierte Untersuchung Gegenstand von Folgeprojekten sein werden.

Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit, Aussagen über bevorstehende oder beginnende Epidemien zu treffen und dadurch die Entscheidungsträger zu unterstützen.

**Basisreproduktionsrate:** Die WHO veröffentlicht regelmäßig neue Erkenntnisse zur Basisreproduktionsrate  $R_0$ , welche angibt, wie viele Personen eine infektiöse Person in einer suszeptiblen Bevölkerung anstecken kann. Dabei ist zu erforschen, welche Relevanz dieser Faktor hat, wie er modelltechnisch definiert und interpretiert werden kann und inwieweit er geeignet ist, Stärke und Verlauf einer Influenza-Epidemie in Nordeuropa und –Amerika vorherzusagen.

**Herdenimmunität:** Ist ein Teil der Bevölkerung geimpft, dann haben ungeimpfte Personen ein geringeres Risiko, sich anzustecken, weil weniger infektiöse Personen existieren. Dadurch ergibt sich eine geänderte, mutmaßlich schwächere, Ausbreitung der Epidemie. Dieser Vorteil für ungeimpfte Personen verbunden mit einem geänderten Epidemieverlauf kann mit den Begriffen Herdenimmunität oder Herdeneffekt bezeichnet werden und spielt eine wesentliche Rolle bei der Erforschung von Impfstrategien, daher ist eine tiefergehende Analyse dieses Effekts von großer Bedeutung.

**Hypothese 1:** Die Influenza benötigt winterliches oder zumindest kühles Wetter. Tropische Gebiete stellen ein Reservoir von Mutationen da, die sporadisch auf Menschen überspringen können. Ein Ausbruch einer Grippe-Epidemie ist jedoch nur in nicht-tropischen Gebieten in der kühlen Jahreszeit möglich.

**Hypothese 2 „Vitamin-D-Hypothese“:** Personen können während der warmen Jahreszeit nicht oder nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit an Influenza erkranken. Vor allem in der kalten Jahreszeit leiden viele Personen betroffenen Gebieten an Vitamin-D-Mangel, der negativ auf das Immunsystem wirkt. Diese negative Wirkung wird erst nach einigen Wochen relevant, sodass ab Anfang Jänner sukzessive mehr Personen suszeptibel werden, bis schließlich eine Grippe-Epidemie ausbrechen kann. Ende Februar oder Anfang März begünstigen zwei Faktoren das Ende der Epidemie: Einerseits verlieren viele Personen aufgrund von wärmerem Wetter wieder ihre Suszeptibilität, andererseits ist ein Teil der Bevölkerung bereits durch eine erlittene Infektion immun.

**Hypothese 3:** Kinder spielen eine besondere Rolle bei der Ausbreitung von Influenza. Aufgrund eines mutmaßlich schwächeren Immunsystems sowie eines intensiveren Kontaktverhaltens mit anderen Kindern stellen sie die treibende Kraft bei der Ausbreitung von Grippe-Epidemien dar. Die erwachsene Bevölkerung wird von der durch Kinder verursachten Epidemie sozusagen mitgerissen.

**Ökonomische Aussagen:** Die modellierten Vorgänge können finanziell bewertet werden um ökonomische Aussagen treffen zu können. Dabei ist es möglich, die von der Influenza verursachten Kosten transparent darzustellen. Darüber hinaus können im Vergleich von Strategien Kosten-Nutzen-Vergleiche angestellt sowie Relative Efficiency und der ICER berechnet werden. Möglich sind bei geeigneter Datenlage auch Analysen von QUALYs.

## 13 Referenzen

- [1] F. Miksch, C. Urach, G. Zauner, I. Schiller-Frühwirth, G. Endel, and P. Einzinger, "How agent-based models reveal the dynamic of epidemics - a case study on influenza," *ISPOR 15th Annual European congress*, vol. 15, no. 7, p. A473, Nov. 2012.
- [2] F. Miksch, C. Urach, N. Popper, G. Zauner, G. Endel, I. Schiller-Frühwirth, and F. Breiteneker, "New Insights on the Spread of Influenza Through Agent Based Modeling," *Value in Health - The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, vol. 14, no. 7, Nov. 2011.
- [3] C. Urach, G. Zauner, N. Popper, G. Endel, I. Schiller-Frühwirth, and F. Breiteneker, "Social Interaction Modules in Epidemic Models for the Simulation of Infectious Diseases and Evaluation of Interventions," presented at the The 33rd Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, Chicago, 2011.
- [4] G. Zauner, F. Miksch, N. Popper, C. Urach, and F. Breiteneker, "Agent based modeling techniques for infectious disease propagation and vaccination strategy evaluation," in *7th YSA PhD-Symposium - Program & Abstracts*, Vienna, Austria, 2011, p. 175.
- [5] F. Miksch, G. Zauner, N. Popper, and F. Breiteneker, "Agent-Based Population Models For Household Simulation," in *Proceedings of the 7th EUROSIM Congress on Modelling and Simulation*, Prague, Czech Republic, 2010, vol. Vol. 2 Full Papers (CD), pp. 567–572.
- [6] F. Miksch, N. Popper, G. Endel, I. Schiller-Frühwirth, and F. Breiteneker, "Herd Immunity as a Result in Dynamic Agent-based Epidemic Models," in *Value in Health - The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, Prague, Czech Republic, 2010, vol. Volume 13, Number 7, p. A241.
- [7] F. Miksch, F. Breiteneker, M. Götzinger, N. Popper, I. Schiller-Frühwirth, C. Urach, D. Wetter, and G. Zauner, "Modeling of Households in an Agent based Population Model and Results For Epidemics," in *SMDM Society for medical Decision Making Europe 2010 - Public Health Decision Making*, Hall in Tyrol, Austria, 2010, p. 1.
- [8] G. Zauner, N. Popper, F. Breiteneker, and G. Endel, "Multi Agent Simulation Techniques For Dynamic Simulation of Social Interactions and Spread of Diseases with Different Serotypes," in *Proceedings of the 13th Biennial SMDM European Meeting*, 2010 May 30-Jun 2, Hall/Innsbruck, Austria. Hillsborough, NJ, 2011, pp. E13–E14.
- [9] G. Zauner, F. Miksch, N. Popper, G. Endel, I. Schiller-Frühwirth, and F. Breiteneker, "Herd immunity as a result of model complexity," presented at the 4th Vaccine Congress, Vienna, Austria, 2010.
- [10] W. W. C. Topley and G. S. Wilson, "The Spread of Bacterial Infection. The Problem of Herd-Immunity," *The Journal of Hygiene*, vol. 21, no. 3, pp. 243–249, 1923.
- [11] Kermack and McKendrick, "A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics," *Proc. R. Soc. Lond.*, pp. 700–721.
- [12] R. E. Serfling, "Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths," *Public Health Rep.*, vol. 78, no. 6, pp. 494–506, Jun. 1963.
- [13] H. W. Hethcote and J. A. Yorke, "Gonorrhea Transmission Dynamics and Control," in *Lecture Notes in Biomathematics 56*, Springer, 1984.
- [14] J. Parker, "A Flexible, Large-Scale, Distributed Agent Based Epidemic Model," in *Proceedings of the 39th conference on Winter simulation: 40 years!*, 2007.
- [15] E. Bonabeau, "Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, no. Supplement 3, pp. 7280–7287, May 2002.
- [16] C. M. Macal and M. J. North, "Tutorial on Agent-Based Modeling and Simulation Part 2: How to Model with Agents," in *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference*, Monterey, California, pp. 73–83.
- [17] J. L. Casti, *Would-be worlds: how simulation is changing the frontiers of science*. New York: J. Wiley, 1997.
- [18] F. Carrat, J. Luong, H. Lao, A.-V. Sallé, C. Lajaunie, and H. Wackernagel, "A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics," *BMC Med*, vol. 4, p. 26, 2006.



- [19] F. Carrat, E. Vergu, N. M. Ferguson, M. Lemaître, S. Cauchemez, S. Leach, and A.-J. Valleron, “Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 167, no. 7, pp. 775–785, Mar. 2008.
- [20] E. Patrozou and L. A. Mermel, “Does influenza transmission occur from asymptomatic infection or prior to symptom onset?,” *Public Health Rep*, vol. 124, no. 2, pp. 193–196, Apr. 2009.
- [21] L. L. H. Lau, B. J. Cowling, V. J. Fang, K. Chan, E. H. Y. Lau, M. Lipsitch, C. K. Y. Cheng, P. M. Houck, T. M. Uyeki, J. S. M. Peiris, and G. M. Leung, “Viral Shedding and Clinical Illness in Naturally Acquired Influenza Virus Infections,” *J INFECT DIS*, vol. 201, no. 10, pp. 1509–1516, May 2010.
- [22] J. Olalla Sierra, F. de Ory Manchón, I. Casas Flecha, N. Montiel Quezel-Guerraz, and D. Salas Bravo, “Asymptomatic infection by influenza AH1N1 virus in healthcare workers: MARBEGRIP study, preliminary results,” *Rev. Esp. Salud Pública*, vol. 85, no. 1, pp. 63–71, Feb. 2011.
- [23] J. Shaman, C. Y. Jeon, E. Giovannucci, and M. Lipsitch, “Shortcomings of Vitamin D-Based Model Simulations of Seasonal Influenza,” *PLoS ONE*, vol. 6, no. 6, p. e20743, Jun. 2011.
- [24] Statistik Austria, *Statistisches Jahrbuch Österreich 2010*. STATISTIK AUSTRIA, 2009.
- [25] J. Mossong, N. Hens, M. Jit, P. Beutels, K. Auranen, R. Mikolajczyk, M. Massari, S. Salmaso, G. S. Tomba, J. Wallinga, J. Heijne, M. Sadkowska-Todys, M. Rosinska, and W. J. Edmunds, “Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases,” *PLoS Medicine*, vol. March 2008, no. Volume 5 | Issue 3 | e74, pp. 381–391, 2008.
- [26] P. R. Blank, A. U. Freiburghaus, M. M. Schwenkglenks, T. D. Szucs, and U. Kunze, “Influenza vaccination coverage rates in Austria in 2006/07 – a representative cross-sectional telephone survey,” *Wien Med Wochenschr*, vol. 158, no. 19–20, pp. 583–588, Oct. 2008.
- [27] O. Balci, “Validation, verification, and testing techniques throughout the life cycle of a simulation study,” pp. 215–220.



## Anhang 1

### 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.....	6
5	Zusammenfassung.....	8

## 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.

Um gewisse Leistungen der Influenza zuzuschreiben, sind jedenfalls zwei Informationen nützlich:

- Eine Grippewelle tritt fast immer in der Zeit von Jänner bis März auf. Dadurch kann der Influenza zumindest ein Teil jener Leistungen angelastet werden, die im 1. Quartal häufiger erbracht werden als in den anderen Quartalen.
- Im Jahr 2006 wurde keine Grippewelle ausgerufen, im Jahr 2007 schon. Der Influenza können daher auch Leistungen zugerechnet werden, die im 1. Quartal 2007 häufiger auftreten als 2006.

## 2 Krankenanstaltsdaten

**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 zu Krankenhausdaten:**

	<b>Normale Influenzafälle (Hauptdiagnose Influenza)</b>	<b>Schwere Influenzafälle (Hauptdiagnose Influenza)</b>	<b>Influenza als Nebendiagnose (Pneumonie Hauptdiag.)</b>	<b>Influenza als Nebendiagnose (sonstige Hauptdiag.)</b>
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 bevölkerungsweit über jener Zahl liegen, die ausschließlich auf Influenza zurückzuführen ist.
- Die Umrechnung von Punkten auf Euro im Faktor 1:1 ist genauer zu betrachten, da es bundeslandabhängig Unterschiede beim Umrechnungsfaktor gibt.
- Ein Teil der MBDS-Aufenthalt ist nicht mit den Personendaten verbunden, daher kann es Abweichungen bei der Anzahl an betroffenen Personen geben.

### **3 Medikamentendaten**

**Betrachtete Medikamente:**

Betrachtet werden sämtliche Verordnungen mit eingelöstem Rezept.

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.
- Antibiotika sind nicht eindeutig einer Grippe-Erkrankung zuzuordnen. Daher ist der Vergleich der Verschreibungen des 1. Quartals notwendig.



**Ergebnisse zu Medikamentendaten:**

	<b>Tamiflu und Relenza</b> ATC-Codes: J05AH01, J05AH02			<b>Sämtliche Antibiotika</b> Alle ATC-Codes beginnend mit J01		
	Anzahl Verschreibungen	Kosten in €	Betroffene Personen	Anzahl Verschreibungen	Kosten in €	Betroffene Personen
1. Quartal 2006	483	14 137,00	466	1 443 812	21 128 563,10	1 093 492
2. Quartal 2006	171	4 964,40	168	1 217 388	17 434 237,05	933 111
3. Quartal 2006	26	758,40	26	1 034 494	15 046 729,05	788 866
4. Quartal 2006	44	1 289,20	42	1 268 028	18 395 090,60	956 323
1. Quartal 2007	11 028	321 270,90	10 969	1 615 036	22 478 202,20	1 222 116
2. Quartal 2007	1 261	36 812,10	1 254	1 171 423	16 294 566,90	895 084
3. Quartal 2007	30	873,90	28	1 035 611	14 636 270,40	790 260
4. Quartal 2007	85	2 463,60	84	1 400 148	19 126 380,60	1 061 248



**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.

## 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



**Ergebnisse zu niedergelassenen Ärzten:**

	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	1 845 110	23 364 837,13	781 757	127 880	639 311,68	105 350	1 125 254	9 692 737,59	304 929
2. Quartal 2006	1 771 814	22 398 916,71	726 992	123 388	597 175,95	103 118	1 098 123	9 662 338,04	311 105
3. Quartal 2006	1 678 299	20 733 995,54	687 794	107 984	511 650,48	90 257	918 645	8 410 252,04	269 425
4. Quartal 2006	1 785 733	22 922 979,87	723 680	123 749	584 698,03	101 474	1 084 306	9 518 692,21	296 600
1. Quartal 2007	1 961 917	25 152 411,83	832 966	136 492	666 887,55	110 954	1 244 854	10 689 331,69	330 908
2. Quartal 2007	1 758 583	21 952 414,57	720 609	125 042	593 873,20	104 188	1 086 337	9 711 031,11	310 604
3. Quartal 2007	1 686 981	20 895 871,64	690 122	108 720	512 080,90	90 509	920 254	8 539 167,61	269 236
4. Quartal 2007	1 771 596	22 155 353,60	742 430	125 999	609 456,17	104 232	1 096 675	9 596 200,36	306 199

### Zusammenhang zur Influenza:

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

Die Ergebnisse finden sich in der entsprechenden Tabelle.

### Kritische Betrachtung:

- Aufgrund der Berechnungsweise treffen 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 Zusammenfassung

Die Auswertungen der drei Bereiche (Hausbesuche, Antibiotika/Tamiflu/Relenza, 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.

Es zeigt sich deutlich, dass im 1. Quartal wesentlich mehr Leistungen erbracht werden als in den anderen Quartalen des Jahres. Allerdings ist fraglich, wie viele der Influenza zugerechnet werden können, da auch andere Krankheiten in der Winterzeit vermehrt auftreten. 2006 wurde laut dem DINÖ (Diagnostisches Influenza-Netzwerk Österreich) keine Grippewelle ausgerufen, 2007 jedoch schon. Daher bietet sich auch ein Vergleich dieser beiden Jahre an, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die anderen Krankheiten vom Verlauf der Grippewelle unberührt bleiben.

Die Krankenanstaltsdaten zeigen 2007 verglichen mit 2006 beinahe eine Verdoppelung der stationären Aufenthalte mit Hauptdiagnose Influenza (von 458 auf 835 Personen und circa 700 000 auf 1,4 Millionen €). Die Medikamentendaten ergeben, eingeschränkt auf das jeweils erste Quartal, eine Zunahme der Antibiotika-Verschreibungen um fast 12% bei einer Kostensteigerung um 1,35 Millionen €. Tamiflu und Relenza fand 2006 noch kaum Verwendung, daher liegt hier eine Steigerung von 483 Verschreibungen mit etwa 14 000 € auf über 11 000 Verschreibungen mit etwa 320 000 € vor. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei niedergelassenen Ärzten im 1. Quartal. Die Hausbesuche durch Allgemeinmediziner und Kinderärzte stiegen 2007 um 6% bis 7%, andere Leistungen durch Kinderärzte um 10%. Dies ergibt in diesen Bereichen eine Steigerung der Kosten um über 8% von 33,7 Millionen € auf 36,5 Millionen € für das erste Quartal.

Zusammenfassung der drei evaluierten Bereiche stationäre Aufenthalte, Medikamente und niedergelassene Ärzte ergeben somit bei Betrachtung des 1. Quartals eine Kostensteigerung von fast 10% im Umfang von über 5 Millionen Euro.

# Influenza Excess Morbidity

## IFEDH-Project Work Package 8

Institute for Statistics and Probability Theory

Vienna University of Technology

October 9, 2012



# 1 Introduction

Estimation of annual influenza morbidity is a necessary foundation for the assessment of the effects of influenza vaccinations. Unfortunately, several factors limiting the precision of this estimate exist, most importantly the lack of directly and/or routinely measured data at the level of the whole population, since most influenza cases do not entail medication or other medical care that leaves a record in healthcare databases. Even in the most serious cases of influenza, leading to hospitalizations or even death, the presence of influenza viruses is rarely confirmed virologically. Indeed, viral load is often no longer detectable at the time when medical care is sought, since many influenza-related deaths occur from later, secondary complications induced by the original influenza infection. All of these factors contribute to the difficulty of quantifying influenza infections and efficacy of vaccination on a population level.

To handle the challenge of quantifying influenza morbidity, indirect methods can be applied, one of the most widely used being the estimation of influenza-related mortality via a statistical model [1]. The basic idea is to estimate predicted weekly numbers of deaths and attributing excess mortality during the weeks of the influenza season to the influenza virus. The identification of the influenza season thus necessary can be achieved based on laboratory tests of blood samples on which data is available in many countries, including Austria: even though these data cannot be extrapolated to estimate the weekly prevalence of influenza directly, they give an accurate delimitation of the temporal extent of influenza epidemics.

The method of excess mortality can be extended by using a more elaborate model, as described in [2], using the proportion of positives among the samples tested for influenza as a regressor in a multivariate poisson regression model. In this document, we present a modified version of the estimator presented by Thompson et al., based not on excess deaths but on excess number of diagnoses for any acute illness. This approach was used to quantify excess morbidity during the influenza season, thus obtaining an estimate for disease burden associated with the influenza virus.

## 2 Methods

The model used for the estimation of excess illness is adapted from the model presented by [2], who used a multivariate poisson regression to estimate weekly numbers of deaths over the year. In contrast to Thompson et al., we did not use mortality rates as the target of the analysis, but rather concentrated on excess acute illness of the respiratory system as defined by the ICD-9 codes in table 2 in the appendix, which in short include all acute respiratory illnesses recorded in the health insurance database GAP-DRG. We estimated baseline morbidity using constant, linear and quadratic terms for time trends and sine and cosine terms for seasonal effects. To this was added a regressor representing the number of positive laboratory tests by the austrian diagnostic influenza network (*Diagnostisches Influenza Netzwerk Österreich, DINÖ*) to model the effect of the influenza season on the total number of acute diagnoses in the whole population.

The model chosen was a poisson regression model taking the form

$$\hat{Y} = \exp \left\{ \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \beta_3 \sin \frac{2\pi t}{52} + \beta_4 \cos \frac{2\pi t}{52} + \beta_5 X \right\}$$

with  $X$  being the number of positive tests and  $t$  the time measured from 1 to 52, beginning in the 27<sup>th</sup> week of 2006 and ending in the 26<sup>th</sup> week of 2007, thus defining the reference frame for the influenza season 2006/2007 as beginning in July 2006 and ending in June 2007.

The excess illness was defined in this model as a multiplicative factor of  $\exp\{\beta_5 X\}$  increasing the number of diagnoses by the amount of

$$\hat{Y} - \exp \left\{ \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \beta_3 \sin \frac{2\pi t}{52} + \beta_4 \cos \frac{2\pi t}{52} \right\}.$$

This difference corresponds to the number of excess diagnoses that can be attributed to the influenza epidemic. If this number is positive, the term  $\exp\{\beta_5 X\}$  (i.e. the proportional increase in acute illness during the influenza season) is larger than 1, and the increase in percent can be computed as  $(\exp\{\beta_5 X\} - 1) \times 100$ . Because the regressor  $X$  takes the value 0 outside the influenza season due to the lack of influenza positive samples in the absence of an influenza epidemic, the estimated number of influenza related excess illness is positive only during the influenza weeks. During this time, the estimator yields an estimate of influenza related excess illness that is broadly proportional to the number of positive samples in the laboratory dataset.

### 3 Results

The multivariate poisson regression model yielded an estimator for the baseline number of acute illness over the year and the excess illness during the influenza season. Both results are shown in figure 1 where the blue line represents the baseline and the red line shows the excess morbidity on top of this. In a separate plot at the bottom of the figure the number of excess acute illness is displayed for each week. The weekly total numbers are summarized in table 1 for the total population as well as for four different age groups (0-19, 20-39, 40-59, 60-119). The curves representing the individual models for the age groups can be found in the appendix.

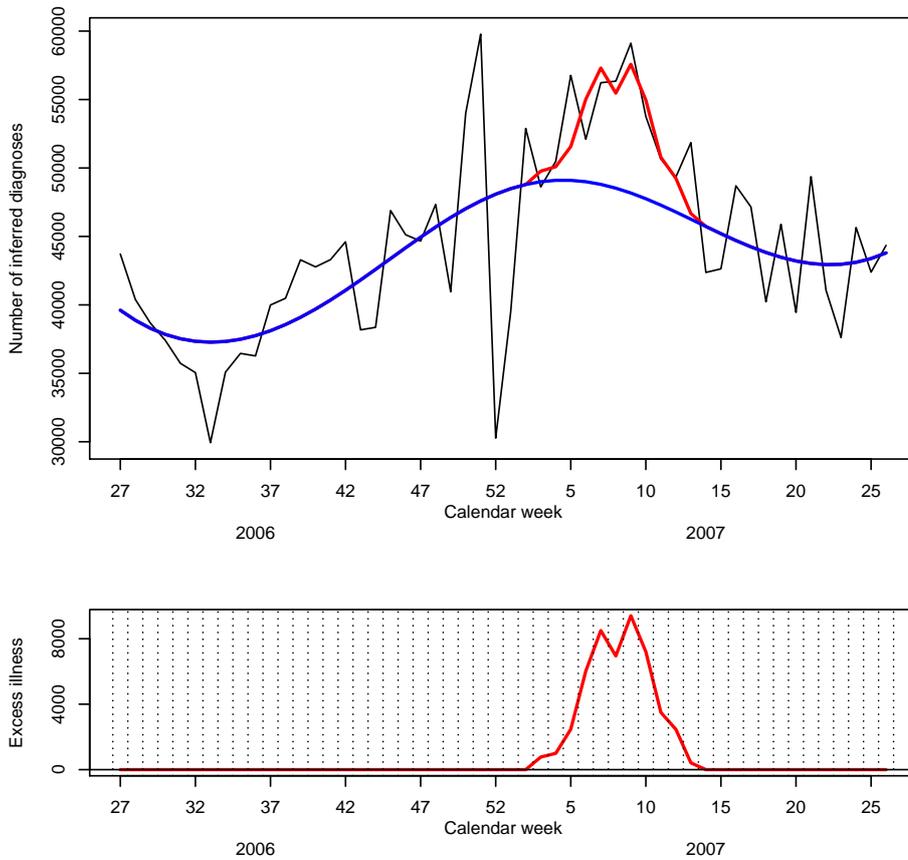


Figure 1: Excess illness for all age classes. (Top) Temporal course of the total number of acute illnesses (original data in black, estimated baseline model in blue) and excess acute illness in the influenza season (in red). (Bottom) Weekly number of cases of acute illness attributed to influenza by the model.

Year	Week	Date	0-19	20-39	40-59	60-119	Total
2006	27	2006-07-02	0	0	0	0	0
2006	28	2006-07-09	0	0	0	0	0
2006	29	2006-07-16	0	0	0	0	0
2006	30	2006-07-23	0	0	0	0	0
2006	31	2006-07-30	0	0	0	0	0
2006	32	2006-08-06	0	0	0	0	0
2006	33	2006-08-13	0	0	0	0	0
2006	34	2006-08-20	0	0	0	0	0
2006	35	2006-08-27	0	0	0	0	0
2006	36	2006-09-03	0	0	0	0	0
2006	37	2006-09-10	0	0	0	0	0
2006	38	2006-09-17	0	0	0	0	0
2006	39	2006-09-24	0	0	0	0	0
2006	40	2006-10-01	0	0	0	0	0
2006	41	2006-10-08	0	0	0	0	0
2006	42	2006-10-15	0	0	0	0	0
2006	43	2006-10-22	0	0	0	0	0
2006	44	2006-10-29	0	0	0	0	0
2006	45	2006-11-05	0	0	0	0	0
2006	46	2006-11-12	0	0	0	0	0
2006	47	2006-11-19	0	0	0	0	0
2006	48	2006-11-26	0	0	0	0	0
2006	49	2006-12-03	0	0	0	0	0
2006	50	2006-12-10	0	0	0	0	0
2006	51	2006-12-17	0	0	0	0	0
2006	52	2006-12-24	0	0	0	0	0
2007	1	2007-01-01	0	0	0	0	0
2007	2	2007-01-08	0	0	0	0	0
2007	3	2007-01-15	269	346	753	318	1686
2007	4	2007-01-22	346	445	975	410	2176
2007	5	2007-01-29	866	1102	2431	1012	5411
2007	6	2007-02-05	2161	2710	5995	2453	13319
2007	7	2007-02-12	3083	3835	8519	3442	18879
2007	8	2007-02-19	2464	3093	6937	2815	15309
2007	9	2007-02-26	3365	4201	9454	3792	20812
2007	10	2007-03-05	2501	3167	7194	2907	15769
2007	11	2007-03-12	1162	1504	3456	1417	7539
2007	12	2007-03-19	800	1047	2422	997	5266
2007	13	2007-03-26	130	174	405	168	877
2007	14	2007-04-02	0	0	0	0	0
2007	15	2007-04-09	0	0	0	0	0
2007	16	2007-04-16	0	0	0	0	0
2007	17	2007-04-23	0	0	0	0	0
2007	18	2007-04-30	0	0	0	0	0
2007	19	2007-05-07	0	0	0	0	0
2007	20	2007-05-14	0	0	0	0	0
2007	21	2007-05-21	0	0	0	0	0
2007	22	2007-05-28	0	0	0	0	0
2007	23	2007-06-04	0	0	0	0	0
2007	24	2007-06-11	0	0	0	0	0
2007	25	2007-06-18	0	0	0	0	0
2007	26	2007-06-25	0	0	0	0	0

Table 1: Weekly influenza cases for all age groups.

## 4 Discussion

The method presented here allows to estimate the number of acute illnesses that can be related to the influenza virus, resulting in data that can be used for health technology assessment and in particular for the estimation of vaccination effects on population morbidity. It has to be kept in mind, however, that the estimator is based in indirect measures. For once, the total number of acute illnesses of the respiratory system is only a very broad value for population morbidity that can potentially be attributed to influenza. This limitation is necessary because reliable direct measurements of influenza prevalence are not available on population level datasets. Still, it allows at least some amount of insight into the burden of the influenza season that could otherwise only be assessed by expert estimation in contrast to evidence based quantitative methods.

A second caveat lies in the interpretation of the differences between age groups. The underlying data on total acute illnesses that have been used themselves result from an estimation based on medication prescriptions and hospital data which has been performed on a dataset where different age classes than those of the current analysis have been used. Thus, differences between age groups might to some extent be caused by methodological issues relating to the dataset. On the other hand, parts of the results that can be seen might be induced by administrative differences between the age groups. In particular, the age groups under sixty report more cases of acute illnesses in the underlying dataset due to their necessity of reporting illness in the context of employment. This means that the reliability of the influenza estimation provided here for the age group of over sixty might be reduced in comparison to the populations still actively employed or in school.

Finally, the model chosen as a baseline includes only temporal trends (linear and quadratic) as well as seasonal components, but could be refined if additional data are included. Weather data, for example, have been shown to correlate with influenza epidemics as well as with other causes of acute illness (e.g. influenza-like illnesses). Including more covariates into the model might improve the estimation of the baseline number of cases of acute respiratory illness and therefore give a more specific estimation of the number of cases of influenza related illness [3, 4, 5]. However, one should be wary not to include too many variables without direct connection to the baseline as this could lead to overfitting [6].

Overall, the model presented here provides a proof of concept showing that at least a broad estimation of influenza prevalence is possible on the basis of routinely collected healthcare data. This can be used as a starting point for simulation models to evaluate the effects of treatment, specifically vaccinations on the population-level spread of influenza. As a data-driven quantitative method, it can be seen as a stepping stone for evidence based health technology assessment.

## References

- [1] William W. Thompson, Lorraine Comanor, and David K. Shay. Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. *J Infect Dis*, 194 Suppl 2:S82–S91, 2006.
- [2] William W. Thompson, David K. Shay, Eric Weintraub, Lynnette Brammer, Nancy Cox, Larry J. Anderson, and Keiji Fukuda. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*, 289(2):179–186, 2003.
- [3] Peter Doshi. Trends in recorded influenza mortality: United States, 1900-2004. *Am J Public Health*, 98(5):939–945, 2008.
- [4] Peter Doshi. Influenza vaccination: policy versus evidence: policy is in the lead. *BMJ*, 333(7576):1020–1021, 2006.
- [5] Ivo M. Foppa and Md Monir Hossain. Revised estimates of influenza-associated excess mortality, united states, 1995 through 2005. *Emerg Themes Epidemiol*, 5:26, 2008.
- [6] William W. Thompson, Matthew R. Moore, Eric Weintraub, Po-Yung Cheng, Xiaoping Jin, Carolyn B. Bridges, Joseph S. Bresee, and David K. Shay. Estimating influenza-associated deaths in the United States. *Am J Public Health*, 99 Suppl 2:S225–S230, 2009.

# Appendix

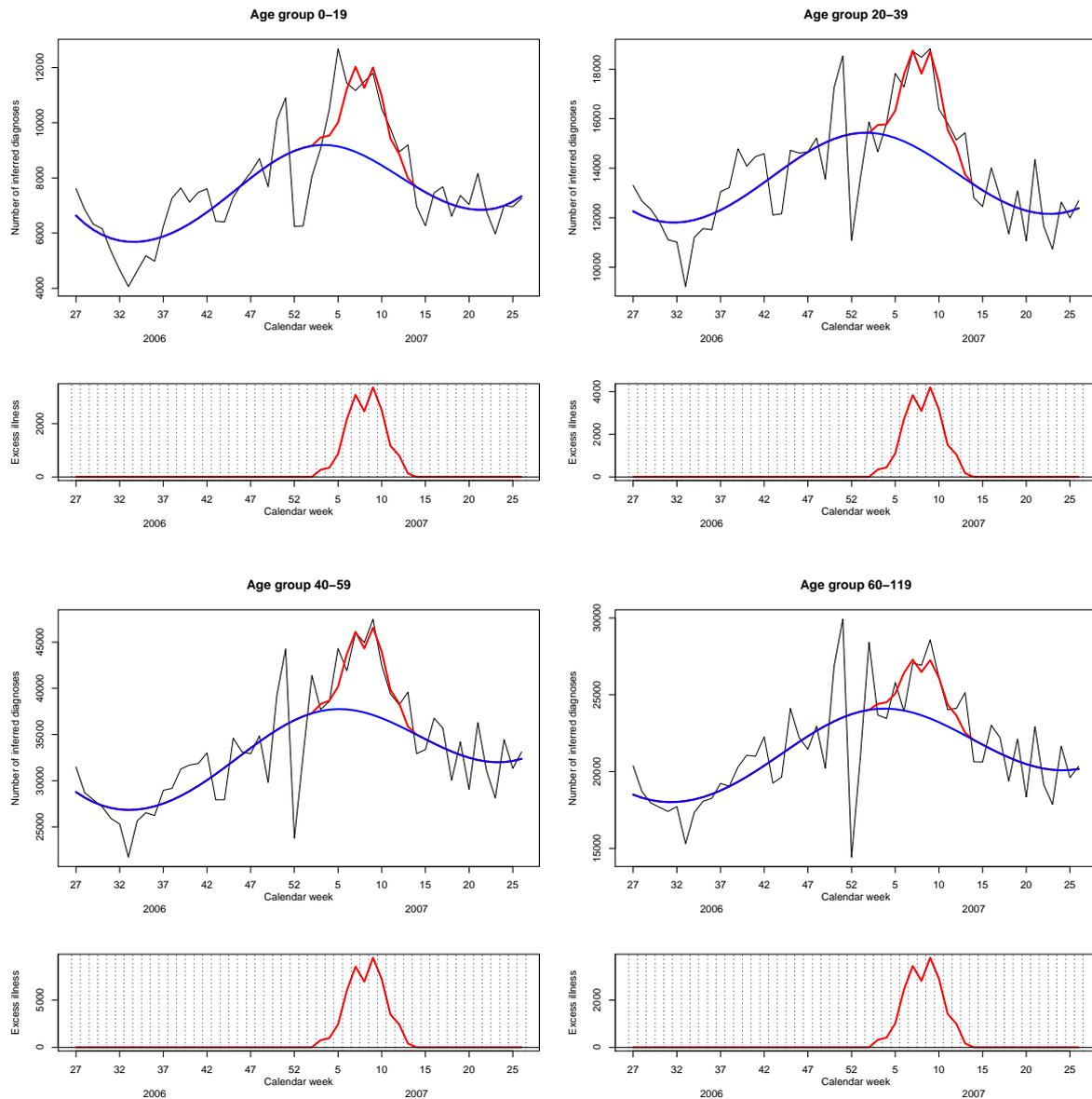


Figure 2: Models of excess illness for the age classes 0-19, 20-39, 40-59 and 60-119. Each of the four main plots represents one age class, within each plot are (top) a figure representing the temporal course of the total number of acute illnesses (original data in black, baseline model estimate in blue) and the excess acute illness in the influenza season (in red) as well as (bottom) the weekly number of cases of acute illness attributed to influenza by the model as a proportional estimate based on the number of positive laboratory samples.

ICD-9 Code	Description
461	Acute sinusitis
462	Pharyngitis, acute
463	Tonsillitis, acute
464	Acute laryngitis and tracheitis
465	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites
466	Acute bronchitis and bronchiolitis
481	Pneumococcal pneumonia
482	Other bacterial pneumonia
485	Bronchopneumonia, organism unspecified
486	Pneumonia, organism unspecified
487	Influenza

Table 2: ICD-9 Codes included in the total number of cases of acute respiratory illness.



## Anhang 3

### Evaluierung: Wetter und Influenza

Florian Miksch, Christoph Urach

Oktober 2011

#### Inhalt

1	Ziel.....	1
2	Literatur .....	2
2.1	Klinische Studien.....	2
2.2	Epidemiologische Studien.....	2
3	Daten.....	3
3.1	Erkrankungszahlen .....	3
3.2	Wetterdaten.....	4
4	Unsicherheit der Fallzahlen.....	4
5	Korrelationen.....	6
6	Verwendung von autoregressiven Modellen.....	6
7	Implementierung und Simulation.....	11
8	Zusammenfassung und Ausblick .....	17
9	Referenzen.....	17

#### 1 Ziel

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. [1]

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

Schließlich werden Möglichkeiten zur Verwendung von Wetterdaten im Modell getestet und auf Praktikabilität untersucht.

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).

## 2 Literatur

### 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. [2]

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

### 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 den folgenden Publikationen.

- “*Modeling and Predicting Seasonal Influenza Transmission in Warm Regions Using Climatological Parameters*” beziehungsweise “*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. [3], [1]
- “*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. [4]
- „*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 Niño Southern Oscillation (ENSO) an. Der ENSO ist eine pazifische Meeresströmung, die 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. [5]  
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. [6]

- *“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 Singapur, Hong Kong (China), Ulaanbaatar (Mongolia), Vancouver (Canada) und Australien (Brisbane, Melbourne and Sydney). [7] 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).

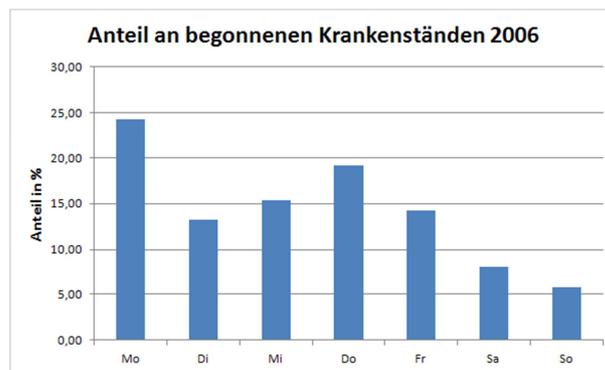
### 3 Daten

#### Erkrankungszahlen

Konkrete, verlässliche Erkrankungszahlen 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:

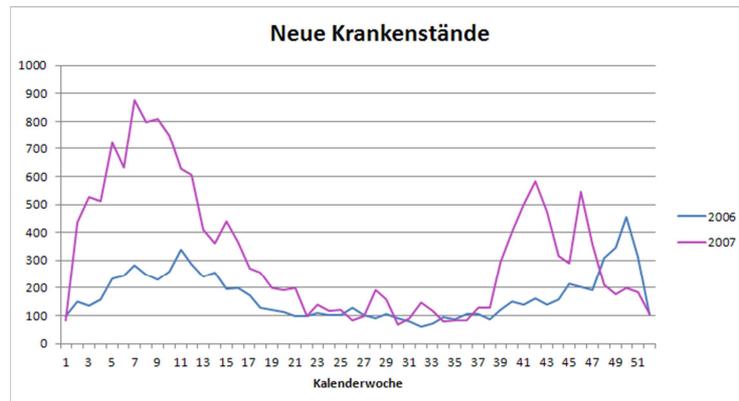
- ICD10-Diagnosen J10, J11, J12 und J18 sowie die ICD9-Diagnosen 480, 485, 486 und 487
- Wohnort der Person in Wien

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.

#### Wetterdaten

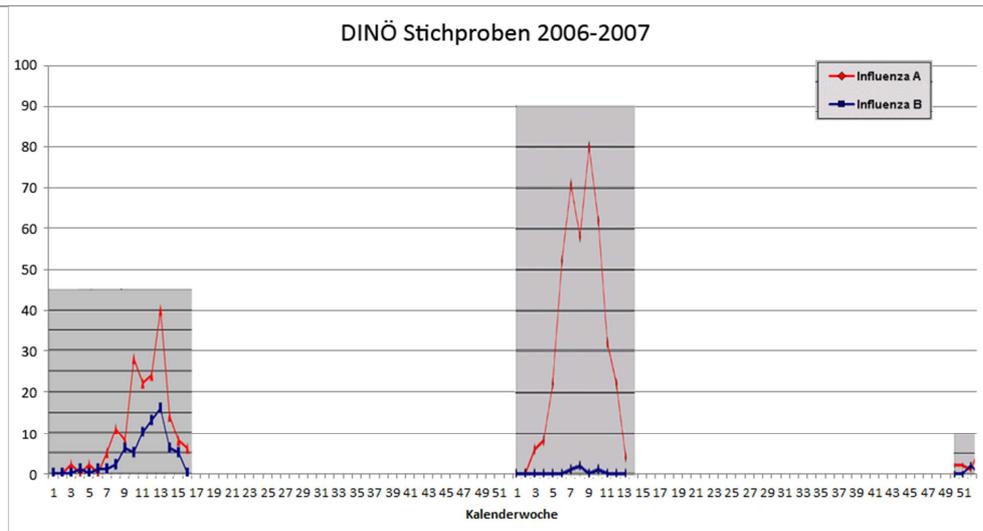
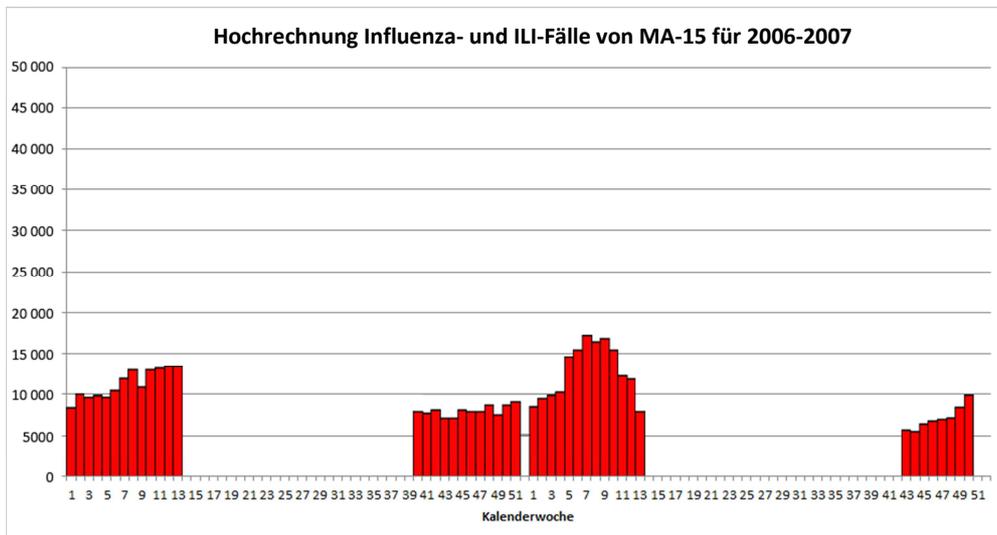
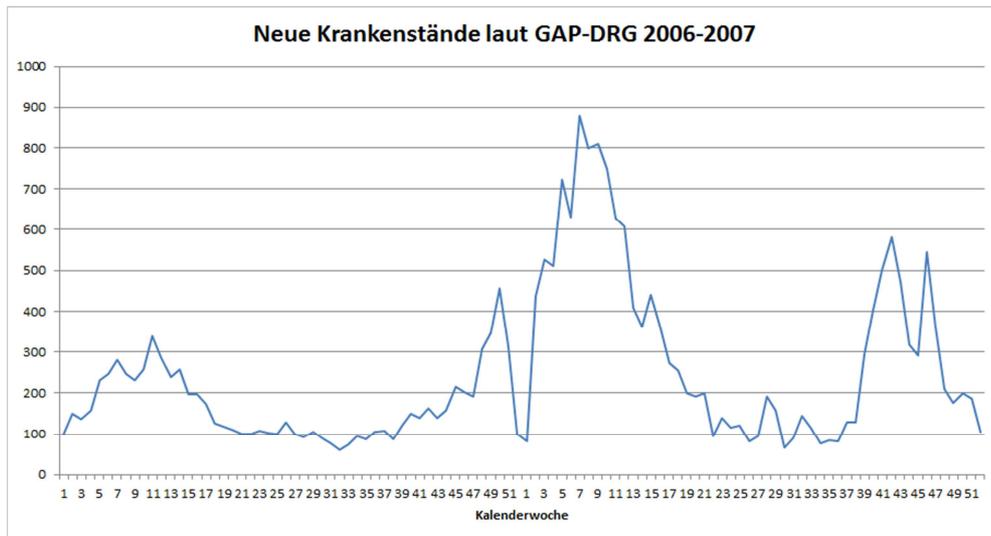
Die ZAMG (Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik) stellt folgende Wetterdaten für jeden Tag seit 1994 für alle österreichischen Landeshauptstädte und den Sonnblick zur Verfügung:

- 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.

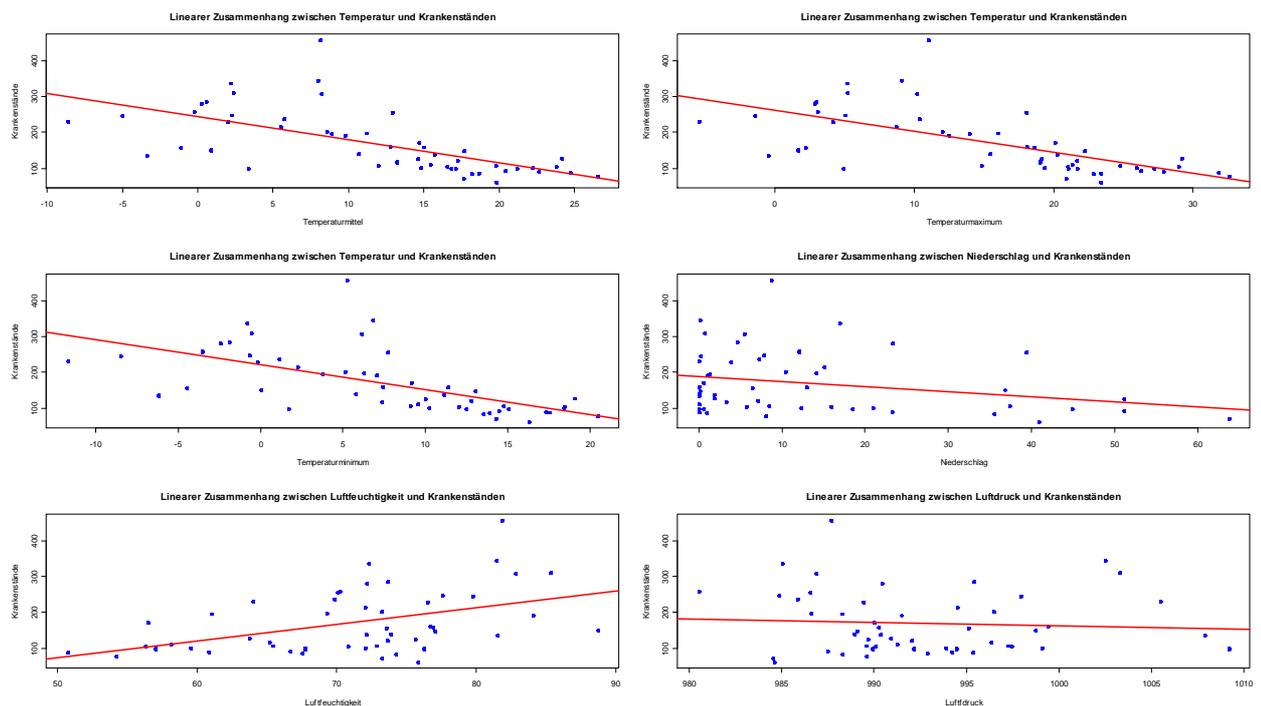
## 4 Unsicherheit der Fallzahlen

- 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.



## 5 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.



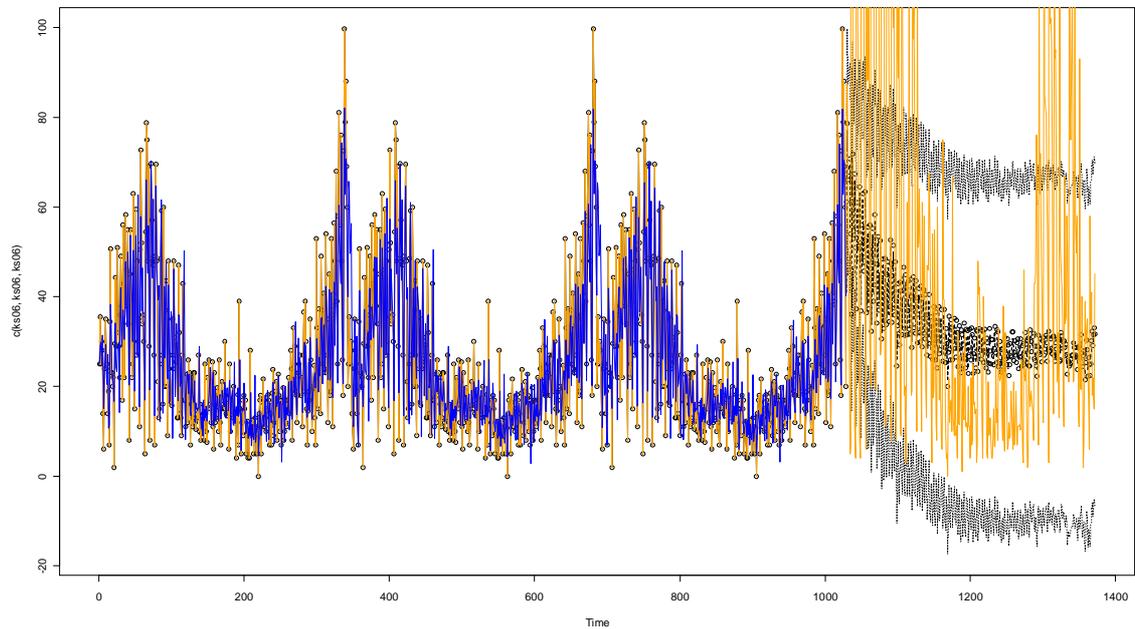
**Abbildung 3:** Lineare Regression für Wetterparameter

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.

## 6 Verwendung von autoregressiven Modellen

Mit (S)ARIMAX wird eine Gruppe von Zeitreihenanalysemotellen 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.

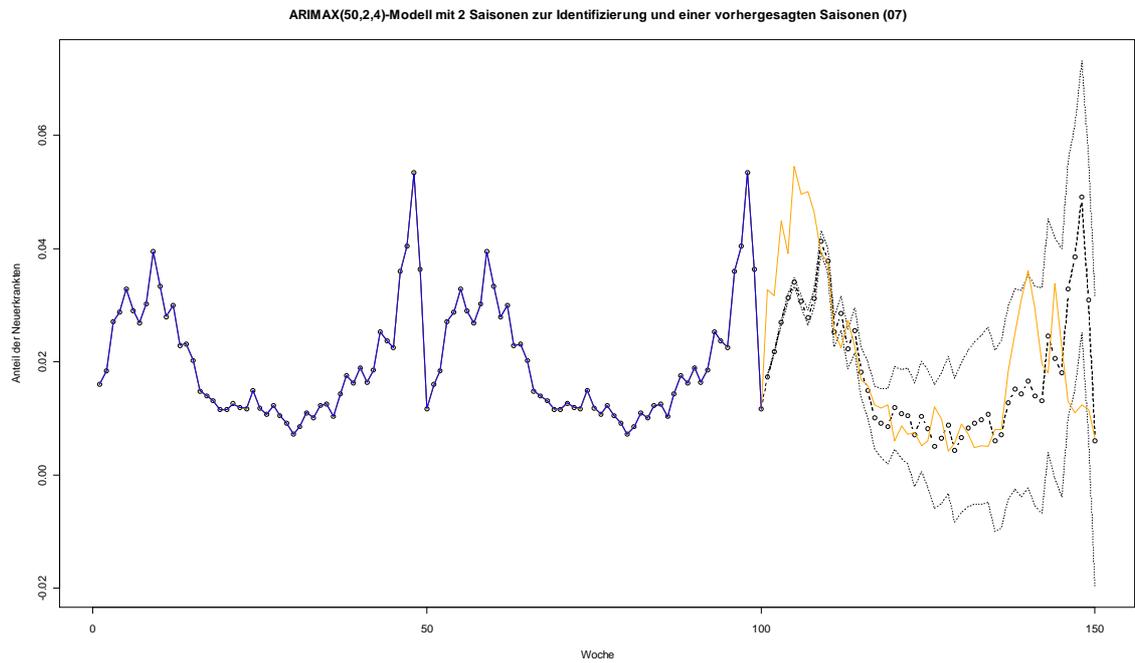
Angelehnt an die US-Studie und aufgrund wetterunabhängiger Einflüsse auf die Krankenstandszahlen wie beispielsweise Feiertage, die zu starken Schwankungen (Abbildung 4: Rauschen bei tageweisen Werten) führen, werden die Werte auf Wochenmittel aggregiert.



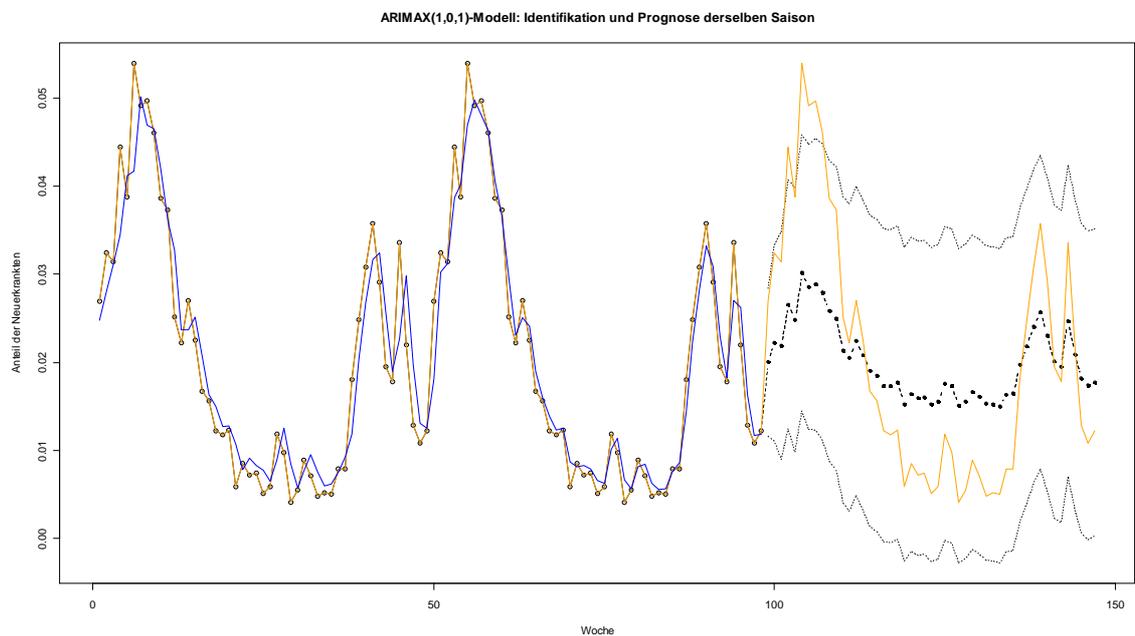
**Abbildung 4:** Rauschen bei tagweisen Werten

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 Grippesaison 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.

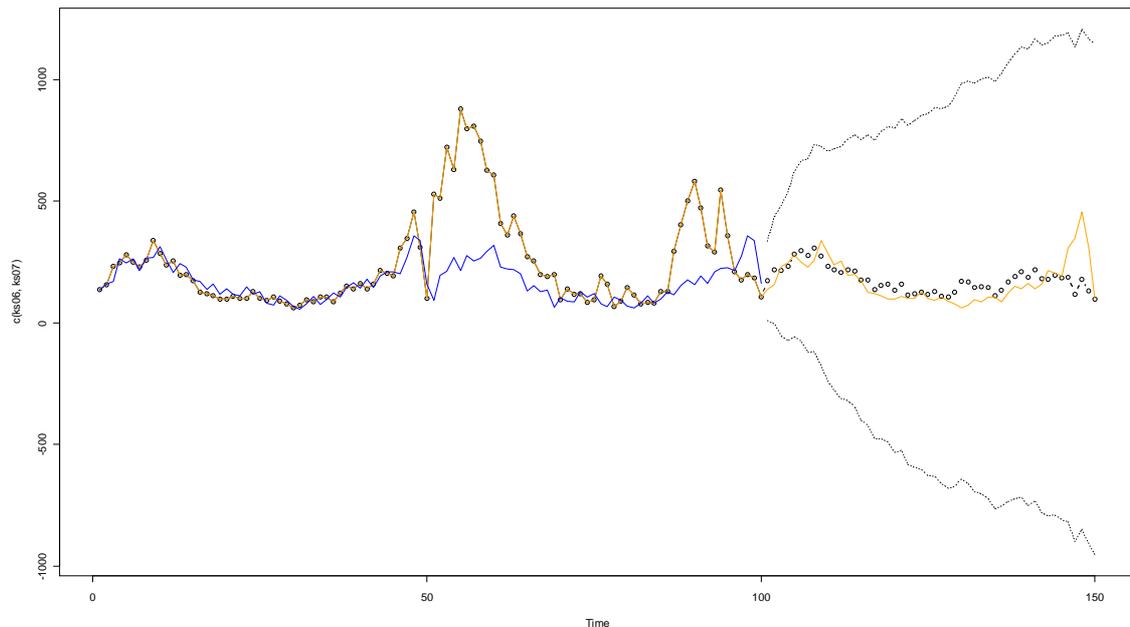


**Abbildung 5:** Identifikation und Prognose mit derselben Saison



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

Die beiden betrachteten Influenzasaisonen 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 Krankenstandszahlen 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 Grippesaisonen ist so unterschiedlich, dass das Modell hier komplett versagt.

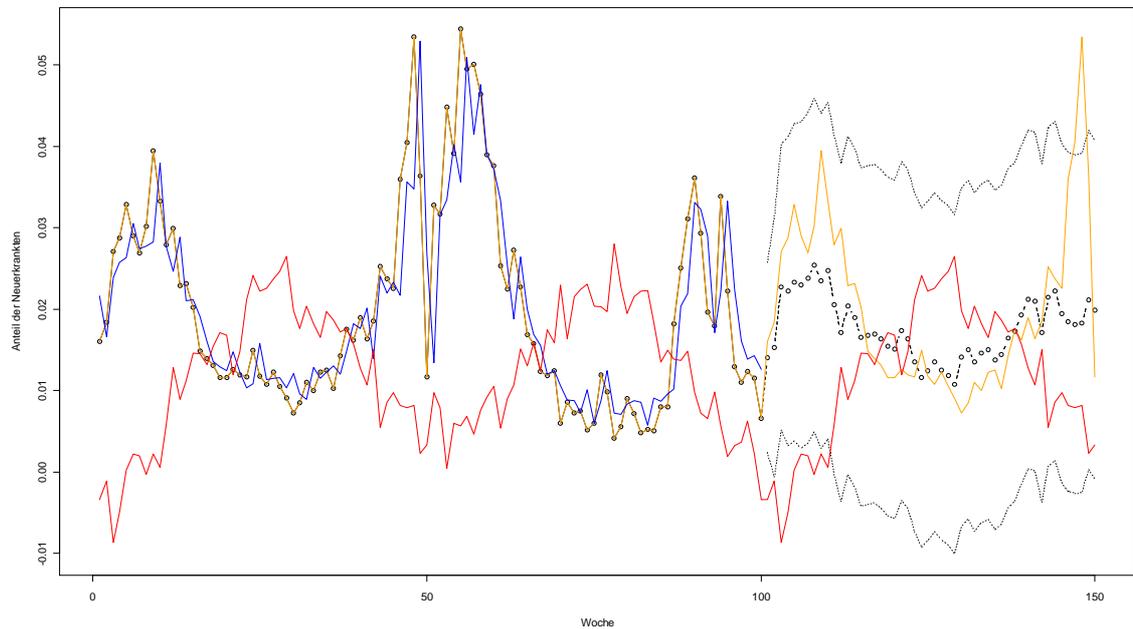


**Abbildung 7:** Prognose anhand von absoluten Krankenstandszahlen; Orange: echte Werte, Blau: Modellergebnisse für den Identifikationsbereich; Punkte ab Time 100: Modellprognose.

Eine Grippesaison 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 (jahresweise, 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.

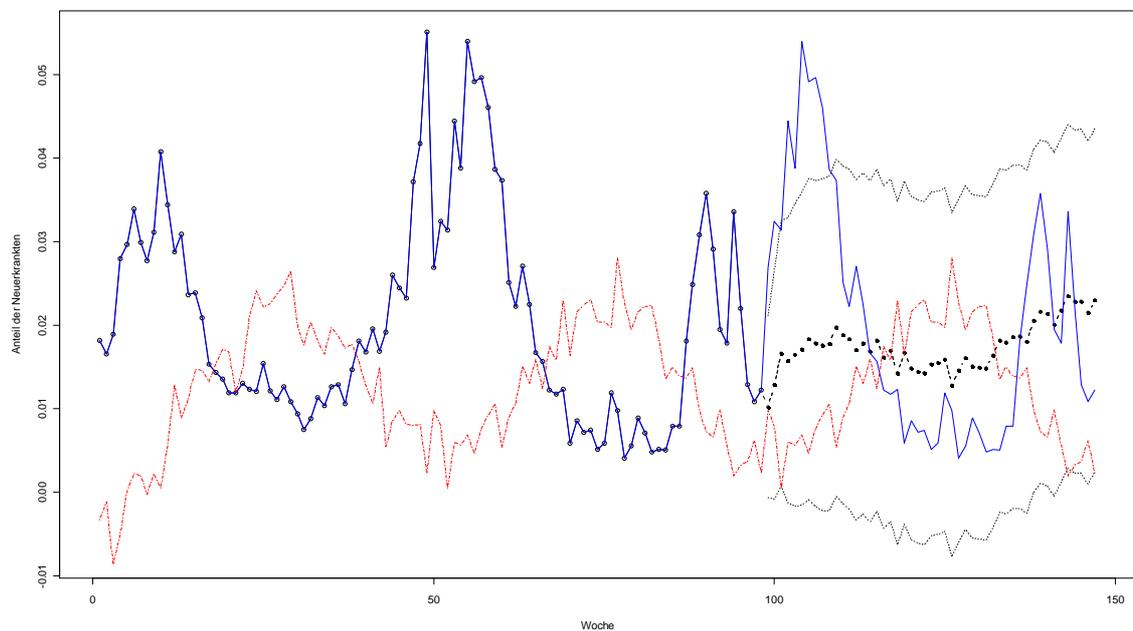
Anhand von Abbildung 8 (bereits allein aus der roten und orangen Kurve) lässt sich ein Zusammenhang von Temperatur und Grippeverlauf erahnen, es scheint so als würden die Krankenstandszahlen der Temperatur ein paar Wochen hinterherhinken. Abgesehen von den letzten 4 Wochen spiegelt auch die Prognose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

ARIMAX(2,0,1)-Modell mit 2 Saisonen(06,07) zur Identifizierung und einer vorhergesagten Saisonen (06)



**Abbildung 8:** Modellprognose für 2006

ARIMAX(2,0,1)-Modell mit 2 Saisonen(06,07) zur Identifizierung und einer vorhergesagten Saison (07)



**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 der 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.

## 7 Überlegung zu Implementierung und Simulation

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.

## 8 Einbau des Wetters in das Modell

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.

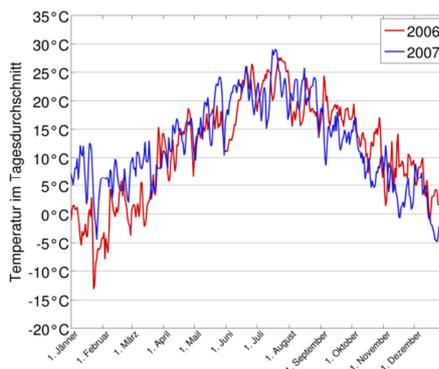
Daraus folgt, dass die Ansteckungswahrscheinlichkeit gemäß den Wetterdaten in jedem Zeitschritt neu kalkuliert werden muss.

## Einbau der Wetterdaten

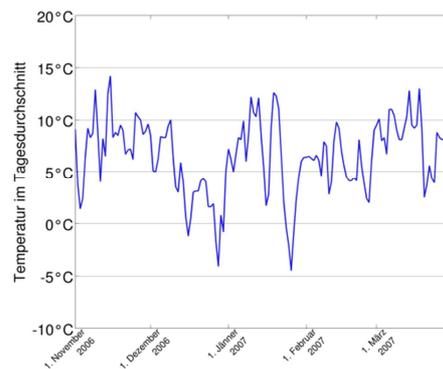
Zum Einbau der Wetterdaten sind einige vorangehende Überlegungen notwendig.

- 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 8-1 und Abbildung 8-2).
- 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 8-1:** Temperaturen im Tagesmittel der Jahre 2006 und 2007



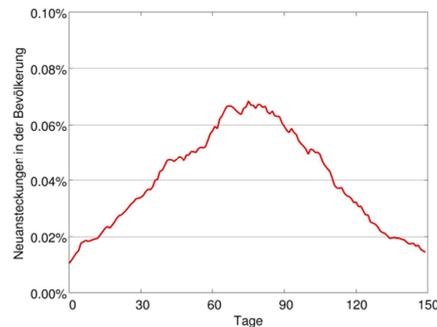
**Abbildung 8-2:** Temperaturen im Tagesmittel von 1. November 2006 bis zum 30. März 2007

## 9 Simulationen

### 9.1 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 9-1. 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.



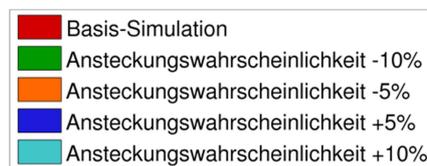
**Abbildung 9-1:** Ergebnis der Basis-Simulation

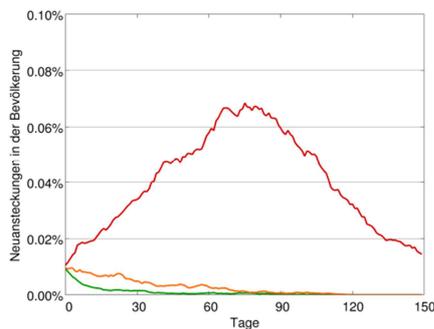
### Variationen

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

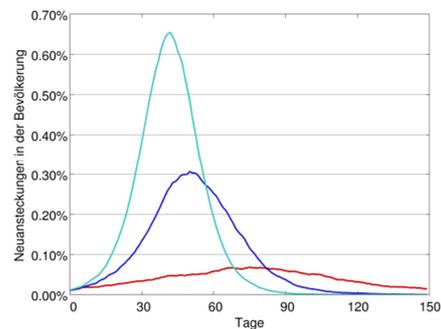
#### 9.2 Erster Teil der Testreihe

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 9-2 und Abbildung 9-3. Abbildung 9-4 zeigt die Summe der Infektionen über die gesamte Saison.

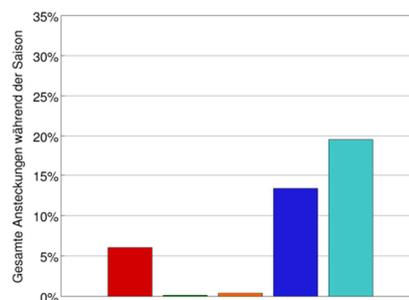




**Abbildung 9-2:** Vergleich der Ergebnisse der Basis-Simulation mit den verminderten Ansteckungswahrscheinlichkeiten.



**Abbildung 9-3:** Vergleich der Ergebnisse der Basis-Simulation mit den erhöhten Ansteckungswahrscheinlichkeiten.



**Abbildung 9-4:** 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.

### 9.3 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 9-5 visualisiert.

Die Ergebnisse in Abbildung 9-6 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 9-7).

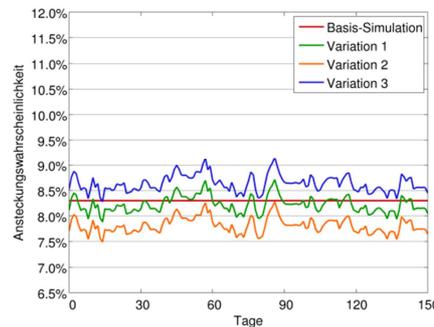


Abbildung 9-5: Ansteckungswahrscheinlichkeiten des zweiten Teils der Testreihe.

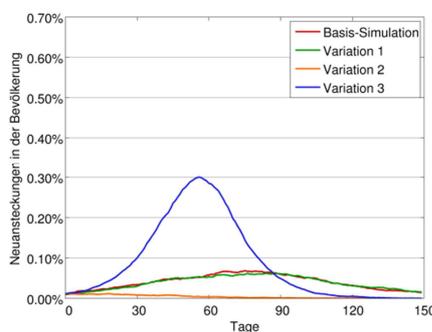


Abbildung 9-6: Ergebnisse des zweiten Teils der Testreihe.

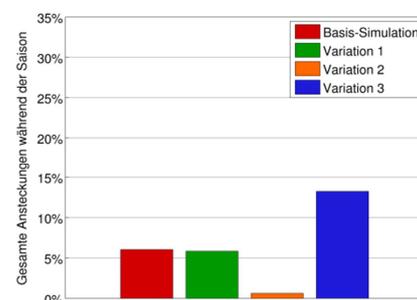


Abbildung 9-7: Gesamte Infektionen des zweiten Teils der Testreihe.

#### 9.4 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 9-8). 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 9-9 und Abbildung 9-10).

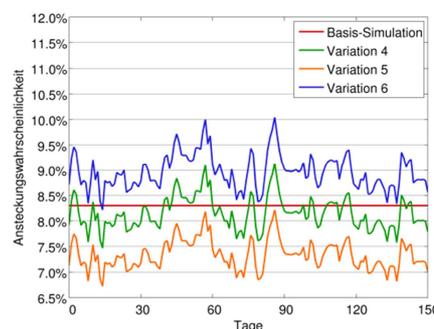
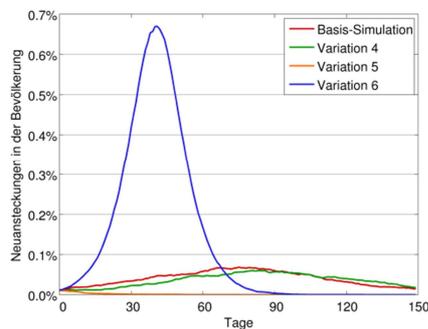
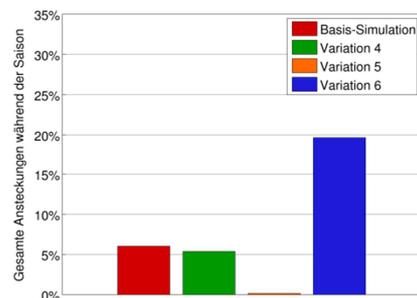


Abbildung 9-8: Ansteckungswahrscheinlichkeiten des dritten Teils der Testreihe.



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



**Abbildung 9-10:** Gesamte Erkrankungszahlen des dritten Teils der Testreihe.

## 10 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.

### Fazit

Die Simulationen zeigen, dass das Modell sensitiv auf eine zeitliche Änderung der Infektionswahrscheinlichkeit reagiert. Der Grund liegt darin, dass bei zu kleiner Infektionswahrscheinlichkeit die Krankheit sofort ausstirbt, aber bei zu großen Werten eine Epidemie erzeugt, die praktisch die gesamte Bevölkerung befällt. Dadurch können Krankheitsverläufe fast beliebig erzeugt werden.

Mit Wissen aus medizinischer Forschungsarbeit und umfassenden Daten besteht potentiell die Möglichkeit, diese Funktion zu kalibrieren. Die Sensitivität bleibt jedoch erhalten. Ein derartiges Vorgehen ist demnach nur valide durchführbar, wenn das Wetter einwandfrei als unmittelbarer, wesentlicher Einflussfaktor auf Influenza-Epidemien erkannt werden kann.

## 11 Zusammenfassung und Ausblick

### Zusammenfassung

Ein direkter Einfluss des Wetters auf den Verlauf einer Influenza-Epidemie bietet zahlreiche Potentiale zur Vorhersage von Ausbrüchen und zeitgenaue Interventionen.

Die Analysen konnten jedoch keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Wetter und Epidemieverlauf zeigen. Auch die in Studien beschriebene Vorhersage von Influenza-Epidemien mittels Wetterdaten konnte mit österreichischen Daten nicht bestätigt werden.

Eine Verwendung von Wetterdaten im Influenza-Modell ist möglich, indem durch die Anpassung der Ansteckungswahrscheinlichkeit zielgenau Epidemieverläufe erzeugt werden können. Dies erscheint jedoch, bezogen auf die Erkenntnisse dieser Studie, nicht valide.

### Ausblick

Tatsache ist, dass Grippe-Epidemien immer in den Wintermonaten auftreten, hauptsächlich von Jänner bis März. Die bisherigen Ergebnisse führen zu der Vermutung, dass die kurzfristige Wetterlage kaum Einfluss auf den tatsächlichen Ausbruch und Verlauf hat, sondern statt dessen das mittelfristige saisonale Klima Influenza-Epidemien ermöglicht. Derartige Hypothesen und mögliche Berücksichtigung im Modell sind in weiterführenden Studien zu untersuchen.

## 12 Referenzen

- [1] C. Fuhrmann, “The Effects of Weather and Climate on the Seasonality of Influenza: What We Know and What We Need to Know,” *Geography Compass*, vol. 4, no. 7, pp. 718–730, Jul. 2010.
- [2] R. P. Soebiyanto, F. Adimi, and R. K. Kiang, “Modeling and predicting seasonal influenza transmission in warm regions using climatological parameters,” *PLoS ONE*, vol. 5, no. 3, p. e9450, 2010.
- [3] R. P. Soebiyanto and R. K. Kiang, “Modeling Influenza Transmission Using Environmental Parameters,” Mar. 2010.



- [4] A. P. Manangan, "Influenza Prevalence in the US Associated with Climatic Factors, Analyzed at Multiple Spatial and Temporal Scales," Master Thesis, Georgia State University, USA, 2006.
- [5] S. Greene, J. Koopman, and M. Wilson, "Modeling the influence of climate variability on influenza A epidemic patterns," *International Congress Series*, vol. 1263, pp. 795–798, Jun. 2004.
- [6] A. Flahault, C. Viboud, K. Pakdaman, P. Boelle, M. Wilson, M. Myers, and A. Valleron, "Association of influenza epidemics in France and the USA with global climate variability," *International Congress Series*, vol. 1263, pp. 73–77, Jun. 2004.
- [7] J. W. Tang, F. Y. L. Lai, P. Nymadawa, Y.-M. Deng, M. Ratnamohan, M. Petric, T. P. Loh, N. W. S. Tee, D. E. Dwyer, I. G. Barr, and F. Y. W. Wong, "Comparison of the incidence of influenza in relation to climate factors during 2000-2007 in five countries," *J. Med. Virol.*, vol. 82, no. 11, pp. 1958–1965, Sep. 2010.



## Anhang 4

### Natürliche Immunitäten

Florian Miksch

Juli 2011

#### 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.

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

#### 2 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. "specific 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.

### 3 Literatur und Daten

- Keine Funde von irgendwelchen Publikationen in 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 [1]
- Innate Immunity to Influenza A Virus Infection [2]
- Pandemic Influenza H1N1 2009, Innate Immunity, and the Impact of Immunosenescence on Influenza Vaccine [3]
- Influenza protection—natural immunity and new vaccines [4]
- Influenza A virus and the neutrophil: a model of natural immunity [5]
- 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. [6]
  - Keine Funde zu anderen Influenza-Saisonen.

#### 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-Saison 2009 gefunden werden. Hier werden für über 60-jährige erstaunlich hohe Immunitätsraten angegeben.

### 4 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.

#### 4.1 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 4-2 und Abbildung 4-3.

Die Farbcodierung für alle folgenden Simulationen ist in Abbildung 4-1 dargestellt.



Abbildung 4-1: Verwendete Farben im Dokument

### Ergebnisse zu Schritt 1: Keine immunen Personen

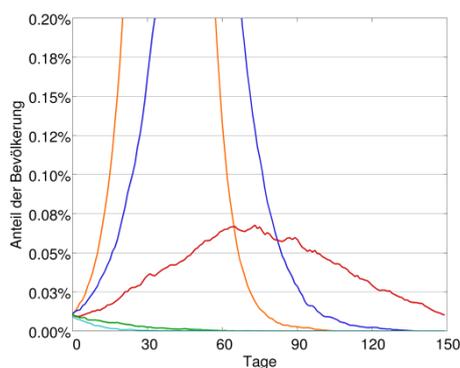


Abbildung 4-2: Epidemiekurven unter der Annahme, dass es keine immunen Personen gibt (Schritt 1).

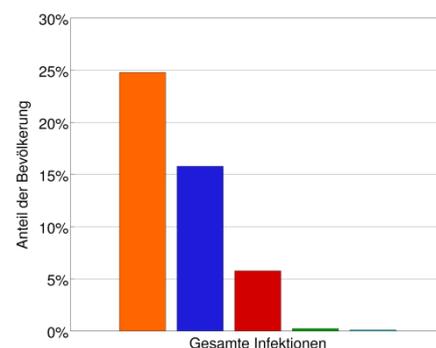


Abbildung 4-3: Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass es keine immunen Personen gibt (Schritt 1).

## 4.2 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 Überlebens-Chance 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.

## 4.3 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 Durchimpfungsrates wird auf 16.7% belassen.

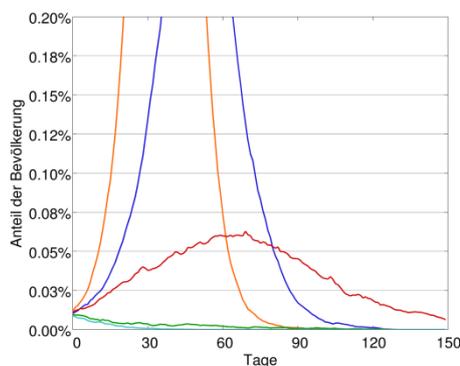
Dann wird das Modell in jedem der vier Fälle neu kalibriert. Das heißt, in jedem einzelnen Fall wird die Ansteckungswahrscheinlichkeit so eingestellt, dass wiederum etwa 5% Erkrankungsfälle im Laufe einer Saison auftreten. Das heißt, es liegen nun vier neue Simulationen vor, die auf anderen Annahmen 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 Durchimpfungsrates und betrachtet, was passiert. Das heißt, inklusive Schritt 1 liegen somit 20 Simulationen vor, wie die nachfolgende Tabelle veranschaulicht.

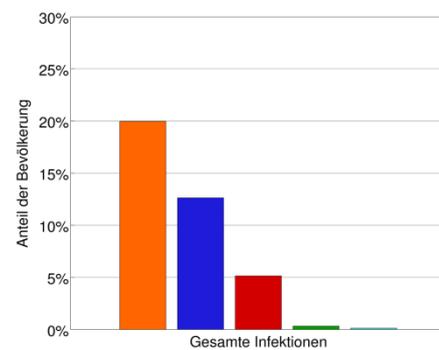
		Vorhandene Immunität				
		keine	20%	40%	60%	80%
Durchimpfungsrate	6.7%	...	...	...	...	...
	11.7%	...	...	...	...	...
	16.7%	Jeweils kalibriert auf Saison 2006/2007				
	21.7%	...	...	...	...	...
	26.7%	...	...	...	...	...

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

### Schritt 2: 20% immune Personen

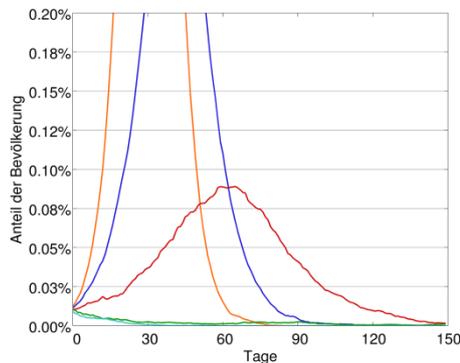


**Abbildung 4-4:** Epidemiekurven unter der Annahme, dass 20% der Bevölkerung immun sind.

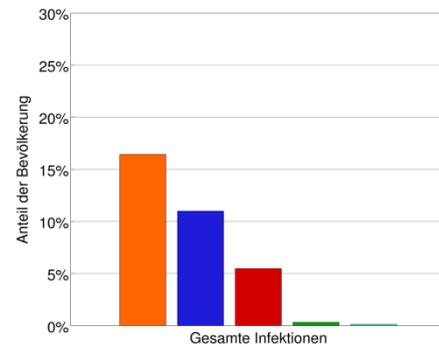


**Abbildung 4-5:** Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass 20% der Bevölkerung immun sind.

### Schritt 2: 40% immune Personen

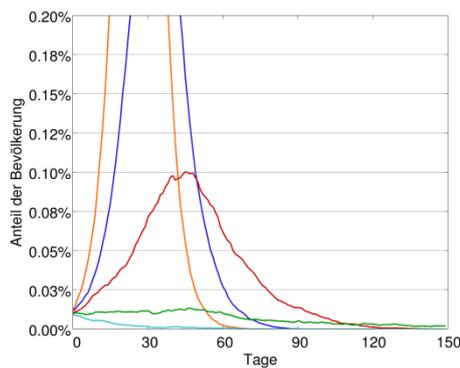


**Abbildung 4-6:** Epidemiekurven unter der Annahme, dass 40% der Bevölkerung immun sind.

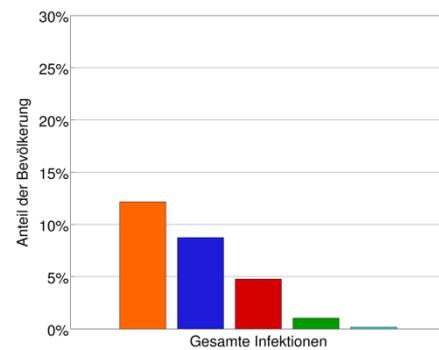


**Abbildung 4-7:** Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass 40% der Bevölkerung immun sind.

### Schritt 2: 60% immune Personen

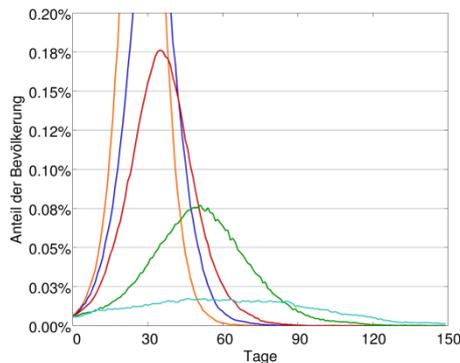


**Abbildung 4-8:** Epidemiekurven unter der Annahme, dass 60% der Bevölkerung immun sind.

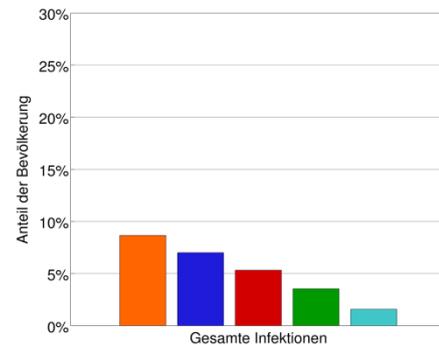


**Abbildung 4-9:** Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass 60% der Bevölkerung immun sind.

## Schritt 2: 80% immune Personen



**Abbildung 4-10:** Epidemiekurven unter der Annahme, dass 80% der Bevölkerung immun sind.



**Abbildung 4-11:** Gesamte Infektionen einer ganzen Saison unter der Annahme, dass 80% der Bevölkerung immun sind.

### 4.4 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.

## 5 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, falls 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.

## 6 Literatur

- [1] A. Fernandez-Sesma, S. Marukian, B. J. Ebersole, D. Kaminski, M.-S. Park, T. Yuen, S. C. Sealfon, A. García-Sastre, and T. M. Moran, "Influenza virus evades innate and adaptive immunity via the NS1 protein," *J. Virol.*, vol. 80, no. 13, pp. 6295–6304, Jul. 2006.
- [2] T. Tecle, M. White, and K. Hartshorn, "Innate Immunity to Influenza A Virus Infection," *Current Respiratory Medicine Reviews*, vol. 1, no. 2, pp. 127–145, Jun. 2005.
- [3] S. R. Joshi, A. C. Shaw, and V. J. Quagliarello, "Pandemic Influenza H1N1 2009, Innate Immunity, and the Impact of Immunosenescence on Influenza Vaccine," *Yale J Biol Med.*, vol. 82, no. 4, pp. 143–151, Dec. 2009.
- [4] K. Morris, "Influenza protection—natural immunity and new vaccines," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 11, no. 4, pp. 268–269, Apr. 2011.
- [5] K. L. Hartshorn, A. B. Karnad, and A. I. Tauber, "Influenza A virus and the neutrophil: a model of natural immunity," *J. Leukoc. Biol.*, vol. 47, no. 2, pp. 176–186, Feb. 1990.
- [6] Z. Xing, "Preexisting Immunity to Pandemic (H1N1) 2009," *emerg infect dis*, 2009.