



Simulation der SARS-CoV-2 Epidemie in Wien

Einführung und Ziele

Der SARS-CoV-2 Virus hat begonnen sich auch in Österreich zu verbreiten. Die zugehörigen Covid-19 Erkrankungen in Österreich sind stark ansteigend und zeigen mittlerweile endemisches Verhalten. Ziel des Projekts ist die Modellierung und Simulation der Ausbreitung von SARS-CoV-2, der dadurch ausgelösten Covid-19 Erkrankungen und insbesondere der schweren Fälle (severe und critical) welche medizinische Versorgung (Hospitalisierung und/oder ICU) benötigen. Durch Szenarienrechnungen sollen Strategien und deren Auswirkungen auf die Ausbreitung simuliert werden. Ziel ist es damit einerseits geeignete Interventionen zu finden welche die Gesamtfallzahlen, vor allem jedoch die Fallzahlenpeaks, also den Maximalwert von gleichzeitig auftretenden Fällen, die behandelt werden müssen, reduzieren. Andererseits sollen die benötigten Ressourcen abgeschätzt und Strategien entwickelt werden, die die Versorgung gewährleisten.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die beschriebenen Fragestellungen sind ausschließlich mithilfe einer individuenbasierten Simulationsstrategie, d.h. jeder Mensch wird als ein kleines Simulationsmodell (Digital Twin) innerhalb eines großen betrachtet und über den Zeitverlauf verfolgt, beantwortbar¹. Aus diesem Grund ist unser Covid19 Simulationsmodell ein agentenbasiertes Modell, welches auf Vorarbeiten aus unterschiedlichen Projekten aufbaut. Zugrunde liegt ein individuenbasiertes Populationsmodell (GEPOC²) welches im Rahmen des Comet K-Projektes DEXHELPP³ entstanden ist und seitdem bereits für unterschiedliche Simulationsfragestellungen aus dem Gesundheitsbereich als Basis diente (beispielsweise zur Evaluierung von Rehospitalisierungsraten von psychiatrischen Patienten⁴ oder zur Auswertung der MMR und Polio Durchimpfungsraten⁵). Das Modell ist ein stochastisches agentenbasiertes Modell und verwendet state-of-the-art Methoden zur Garantie der Resultatreproduzierbarkeit, Validierung und Verifikation (siehe beispielsweise⁶).

Die Modellerweiterung der Epidemie-simulation fußt auf einem im Vorprojekt IFEDH⁷ entwickelten Influenza Simulationsmodell⁸, mit dessen Hilfe in Zusammenarbeit mit dem österreichischen Gesundheitssystem bereits neue Erkenntnisse im für den Verlauf der jährlichen Krankheitswelle erzielt werden konnten⁹. Die Kontaktmodelle fußen auf Daten der POLYMOD Studie¹⁰ Arbeiten und auf daraus entwickelten Kontaktmodellen^{11,12}

¹ F. Miksch, B. Jahn, K. J. Espinosa, J. Chhatwal, U. Siebert, and N. Popper, "Why should we apply ABM for decision analysis for infectious diseases?—An example for dengue interventions," PLoS ONE, vol. 14, no. 8, p. e0221564, Aug. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0221564.

² M. Bicher, C. Urach, and N. Popper, "GEPOC ABM: A Generic Agent-Based Population Model for Austria," in Proceedings of the 2018 Winter Simulation Conference, Gothenburg, Sweden, 2018, pp. 2656–2667.

³ N. Popper, F. Endel, R. Mayer, M. Bicher, and B. Glock, "Planning Future Health: Developing Big Data and System Modelling Pipelines for Health System Research," SNE Simulation Notes Europe, vol. 27, no. 4, pp. 203–208, Dec. 2017, doi: 10.11128/sne.27.tn.10396.

⁴ G. Zauner, C. Urach, M. Bicher, N. Popper, and F. Endel, "Microscopic modelling of international (re-)hospitalisation effects in the CEPHOS-LINK setting," International Journal of Simulation and Process Modelling, vol. 3, no. 14, pp. 261–279, Jan. 2019, doi: 10.1504/IJSPM.2019.101012.

⁵ <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Masern---Elimination-und-Durchimpfungsraten/Durchimpfungsraten---Nationaler-Aktionsplan.html>
<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Poliomyelitis,-Eradikation-und-Durchimpfungsraten.html>

⁶ J. Ruths, N. Popper, and F. Miksch, "VOMAS for Validation of Agent-based Models – Requirements and Application," in Tagungsband ASIM 2016 23. Symposium Simulationstechnik, Dresden, Germany, 2016, pp. 231–237.

⁷ N. Popper, I. Wilbacher, and F. Breitenacker, "IFEDH - solving health system problems using modelling and simulation," in Proceedings of the International Workshop on Innovative Simulation for Health Care 2012, Vienna, 2012, pp. 127–132.

⁸ F. Miksch, "Mathematische Modelle für neue Erkenntnisse über Epidemien mittels Herdenimmunität und Serotypenverschiebung," Dissertation, Inst. f. Analysis und Scientific Computing, Vienna University of Technology, Vienna, 2012.

⁹ F. Miksch et al., "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.

¹⁰ J. Mossong et al., "POLYMOD social contact data," 2017.

¹¹ G. Schneckenreither and N. Popper, "Dynamic multiplex social network models on multiple time scales for simulating contact formation and patterns in epidemic spread," in Proceedings of the 2017 Winter Simulation Conference, Las Vegas, Nevada, 2017, pp. 4324–4335.

Methodik

Ein agentenbasiertes Simulationsmodell für den Epidemieverlauf in Wien wird auf Basis des im Dexhapp-Projekt entwickelten GEPOC-Modells¹³ ausgebaut und weiterentwickelt. Dabei handelt es sich um ein Populationsmodell welches statistische Repräsentanten für die Bevölkerung von Wien mit folgenden Eigenschaften erstellt:

- Alter
- Geschlecht
- Wohnort (GPS Koordinate, gesampelt auf Basis von Zählbezirksdaten)

Im Modell ist somit jeder reale Mensch durch ein virtuelles Abbild, d.h. einen Digital Twin (in der Simulationssprache auch „Agent“ bezeichnet) vertreten. Dieses Abbild kann über den gesamten Zeitbereich verfolgt werden. Das Konzept des Digital Twin gibt dem Modellierer nun vollständige Freiheit um in diesem virtuellen Wien unterschiedliche (Prognose-) Szenarien zu evaluieren. So wird die Bevölkerung beispielsweise im zugrundeliegenden Populationsmodell in Tagesschritten verfolgt und Sterbe-, Geburts- und Migrations- prozessen unterzogen und erlaubt Prognoserechnungen für die Bevölkerung (Bevölkerungsstand und -Struktur). Für nähere Information über den technischen Modellaufbau, wird der Leser auf¹ verwiesen.

Die zugehörigen Verteilungen stammen hierbei aus Daten der Statistik Austria¹⁴ sowie vom Global Human Settlement Project¹⁵. Im Zuge der Erweiterung des Populationsmodells für die Covid19 Simulation werden für jeden Digital Twin Kontaktnetzwerke hinterlegt welche die individuellen Kontakte/Beziehungen definieren. Zum anderen wird ein Krankheitsverlauf implementiert, der sowohl die diversen Stadien des Krankheitsablaufs, als auch Verhaltensänderungen oder Behandlungsverlaufsänderungen durch Maßnahmen abbildet.

Eine Großstadt wie Wien bietet andere Voraussetzungen für Kontakte als der Rest Österreichs: Durch öffentliche Verkehrsmittel, Einkaufszentren etc. gibt es wesentlich mehr Zufallskontakte und die örtliche Nähe des Haushaltes zweier Menschen ist weit weniger ausschlaggebend für einen Kontakt als im Ländlichen Raum. Um das Modell an diese Gegebenheiten anzupassen, findet der Mensch-Mensch-Kontakt an genauer spezifizierten Orten statt, wie beispielsweise über Mensch-Schule-Mensch- oder Mensch-Arbeitsplatz-Mensch-Netzwerken. Dadurch werden sowohl die Ausbreitungsprognosen der Krankheit noch genauer an die Realität angepasst, und es ergibt sich die Möglichkeit Szenarien wie Schulschließungen zu evaluieren. Abhängig von Alter-, Geschlecht, Erwerbsstatus und geographischer Verortung ihres zugehörigen Haushalts besucht jede virtuelle Person pro Tag verschiedene Orte an denen die Kontaktprozesse stattfinden.

¹² 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.

¹⁴ www.statistik.at

¹⁵ <https://ghsl.jrc.ec.europa.eu/>

Derzeit sind folgende Ortstypen im Modell enthalten:

- Haushalte
- Schulen (aufgeteilt für Schüler <14 und ≥ 14 Jahren)
- Arbeitsstätten
- Freizeit

Dadurch ergeben sich dynamische Kontaktnetzwerke: Es gibt Menschen, mit denen eine Person in regelmäßigen Abständen Kontakt hat, wie im Haushalt oder in der Arbeit und andere wechselnde Kontakt mit Kunden oder in der Freizeit. Die Anzahl und Struktur der Kontakte ändert sich dementsprechend, wenn Maßnahmen (Quarantänemaßnahmen, Schließungen, Verhaltensänderungen) gesetzt werden. Parametrisiert sind die Kontaktraten aus der POLYMOD Studie (EU-Projekt SP22-CT-2004-502084). Sehr junge sowie ältere Menschen haben, beispielsweise, im Schnitt deutlich weniger Kontaktpartner als Personen in den 20ern und 30ern. Ähnlich verhält es sich mit der Kontaktanzahl pro Tag, die ebenso altersabhängig ist.

Neben diesen Orten werden als weitere Schritte

- Kinderbetreuungseinrichtungen
- Betreuungseinrichtungen für Ältere
- Großveranstaltungen

genauer modelliert.

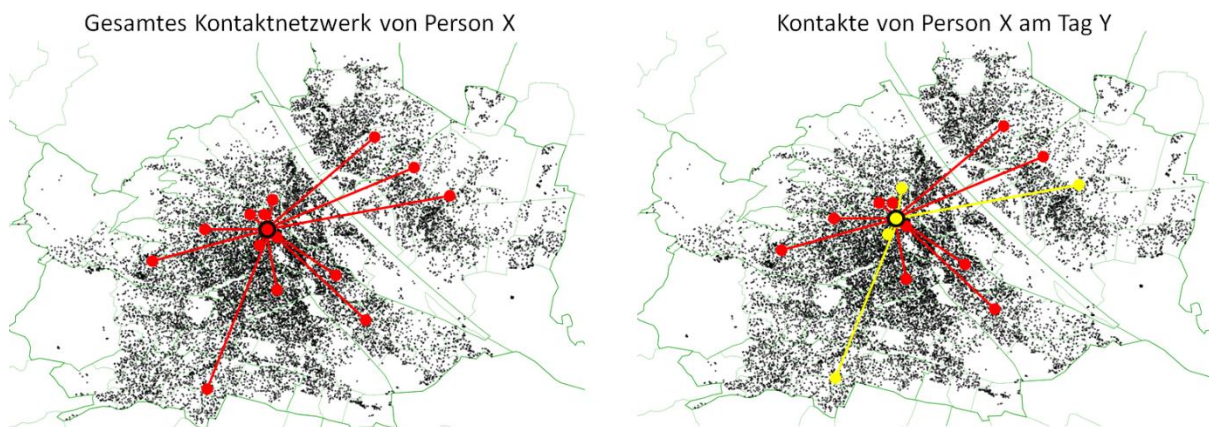


Abbildung 1: Links Kontaktnetzwerk einer Person; Rechts: daraus gesampelte Kontakte (gelb) für einen simulierten Tag

Jeder Kontakt einer mit SARS-CoV-2 infizierten, infektiösen Person mit einer gesunden Person wird mit einer Ansteckungswahrscheinlichkeit hinterlegt (Abbildung 2). Entscheidend für die Ausbreitung von SARS-CoV-2 sind neben den Kontaktnetzwerken aber auch der Krankheitsverlauf sowie das damit zusammenhängende Personenverhalten weshalb im Modellteil für die COVID-19 Fälle dem zugrundeliegende Patientenpfad, d.h. der Abfolge von Ereignissen (Events), die dieser im Verlauf der Krankheit durchmacht, große Bedeutung zugesprochen wird. Dafür müssen laufend sowohl die Erkrankungsparameter (Quellen und Annahmen, siehe Anhang 1) mit Erkenntnissen und Daten aus publizierten Studien aktualisiert werden.

Zusätzlich müssen zu den entsprechenden Zeitpunkten auch die bereits ergriffenen Maßnahmen mit den zugehörigen Verhaltensänderungen der Personen abgebildet werden. Der im Modell abgebildete Erkrankungsverlauf ist in Abbildung 3 ersichtlich. Dieser beinhaltet alle Ereignisse, die unmittelbar mit dem Verlauf der Krankheit zu tun haben, und in vordefinierter Reihenfolge abgebildet werden.

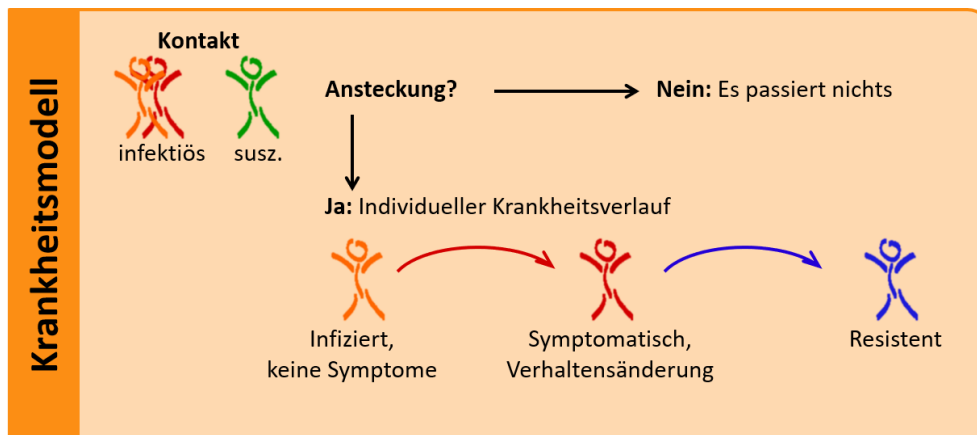


Abbildung 2: Potenziell infektiöser Kontakt

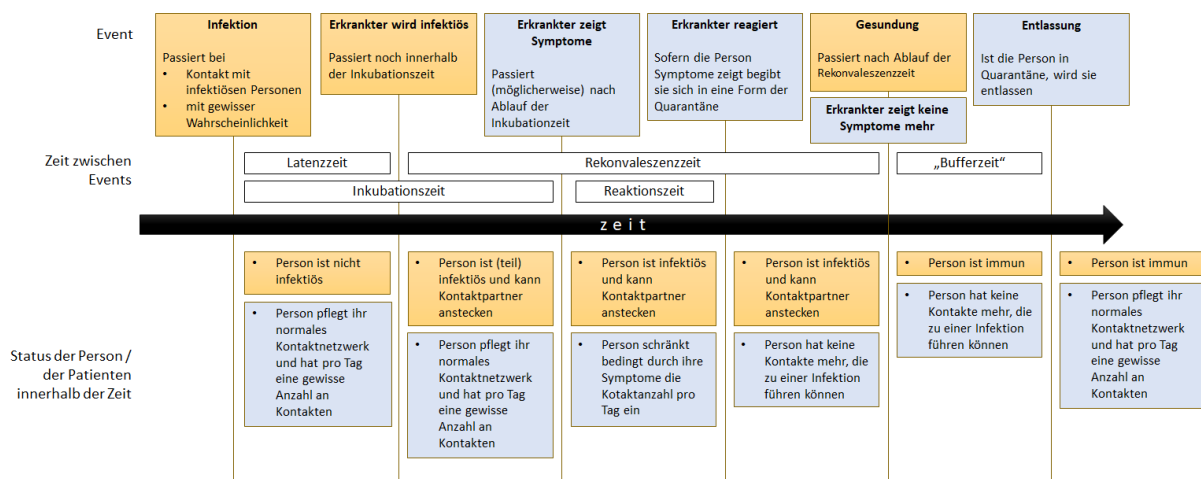


Abbildung 3: Im aktuellen Modell abgebildete Abfolge der Ereignisse, die unmittelbar mit der Erkrankung zu tun haben. Felder mit blauem Hintergrund werden aktiv von Patienten bzw. dessen Umgebung wahrgenommen, Felder mit orangem Hintergrund nicht.

Im Modell wird für die Abschätzung der Ressourcen auch zwischen „mild“, „severe“ und „critical“ Fällen unterschieden. Die altersabhängige Verteilung des Schweregrades wurde dabei aus einer Fallzahlenstudie aus China¹⁶ übernommen und auf die österreichische Bevölkerungsstruktur umgerechnet. In weiteren Schritten ist geplant das Modell mit ausgewählten chronischen Erkrankungen zu erweitern um speziell auch Maßnahmen für Risikopatienten simulieren zu können.

¹⁶ Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Teamexternal icon. [The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145–151. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

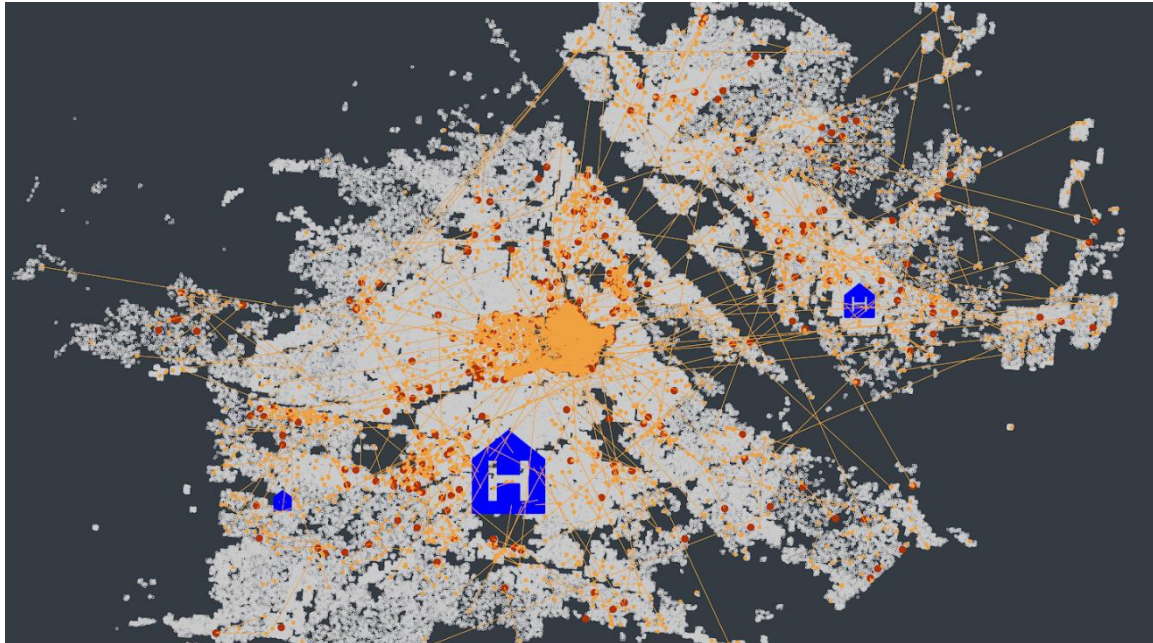


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Simulationsergebnisse zu einem Zeitpunkt in Wien

Um den Startzeitpunkt der Simulation möglichst realistisch darstellen zu können, wird eine Vorlaufsrechnung benutzt. Laut offiziellen Meldungen gab es am 11 März 50 bestätigte Fälle in Wien. Für die Simulation wird nun ein Modelldurchlauf mit einer geringeren Zahl an Infizierten (5) gestartet. Diese anfänglich infizierten Personen stecken durch ihr Kontaktnetzwerk weitere Personen an. Sobald in diesem Modelldurchlauf 50 Personen mit Symptomen gezählt werden, wird die Vorlaufsrechnung gestoppt. Anschließend können alle in der Vorlaufsrechnung bereits infizierten Personen, mit den Informationen über die bereits verstrichenen Latenz- und Inkubationszeit, in die Startpopulation für die eigentliche Simulation übernommen werden.



Szenarien

Mit den einzelnen Modellversionen werden verschiedene Szenarien zu Interventionen und Policies getestet. Durch die zeitliche Dringlichkeit werden laufend Berechnungen ausgeführt, während bestimmte Modellteile parallel erweitert werden. Dabei werden mehr Szenarien möglich und die Ergebnisqualität mit jedem Modell- und Datenupdate genauer. Folgende Szenarien sind jedenfalls geplant:

- Epidemieverlauf und Konfidenzintervalle bei Beibehaltung der derzeit gültigen Policies
- Berechnung der schweren Fälle welche in Krankenanstalten betreut werden müssen (Ressourcenabschätzung)
- Absage von Massenveranstaltungen
- Schulschließungen
- Schließung von Kinderbetreuungseinrichtungen
- Vermehrtes Homeworking
- Verschiedene Quarantänemaßnahmen

Ein wichtiges Ziel der Berechnungen ist es zu testen, mit welchen Maßnahmen der Epidemieverlauf so abgeflacht werden kann, dass ausreichend Ressourcen (Betten,...) zur Verfügung stehen und festzustellen wie viele im schlimmsten Fall (Worst Case) gebraucht werden.

Der aktuelle Stand des Patientenpfads konnte bereits teilweise mit publizierten Daten zu COVID-19 parametrisiert werden, wird jedoch mit weiterem Feedback/Input/Daten von Experten laufend verfeinert. Durch die flexible Modellstruktur können die Einzelbereiche nahezu beliebig erweitert und geschärft werden, sofern es der Genauigkeit der Modellprognosen dienlich ist. Beispielsweise wird das Modell aktuell mit symptomfreien Patienten ergänzt, da diese ein anderes Verhalten als symptomatische Personen an den Tag legen und daher die Ausbreitung anders beeinflussen. Auch ein Schweregrad der Erkrankung in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht wird im Sinne der Versorgungsforschung zusätzlich mit anderen Risikofaktoren modelliert werden müssen.

Anhang 1

Folgende Parameter und Parameterwerte werden aktuell (13.03.2020) im Modell verwendet:

Parameter	Verwendung	Wert	Quelle
Infektionswahrscheinlichkeit	Wahrscheinlichkeit, dass ein Kontakt zwischen einer infizierten und einer suszeptiblen Person zu einer Infektion führt	Abhängig vom verwendeten Kontaktnetzwerk (~5,8%)	Auf eine Basisreproduktionsrate R_0 von 3,0 (Schätzung WHO, ARGES) kalibriert
Inkubationszeit	Siehe Abbildung 1	Betaverteilt: 5.1 MW zwischen 2 und 14 Tagen	Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020; [Epub ahead of print 10 March 2020]. doi: https://doi.org/10.7326/M20-0504 // CDC
Latenzzeit	Siehe Abbildung 1	Inkubationszeit minus 1 Tag	geschätzt
Delay Symptom - Quarantäne		3.43 Tage Median Weibullverteilt (Parameter 4.29; 1.65)	Hellewell, J., Abbott, S., Gimma, A., Bosse, N. I., Jarvis, C. I., Russell, T. W., ... van Zandvoort, K. (2020). Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. The Lancet Global Health. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30074-7
Rekonvaleszenzzeit	Siehe Abbildung 1	zwischen 7 und 21 Tagen (Betaverteilt)	World Health Organization (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
Reaktionszeit	Siehe Abbildung 1	Weibullverteilt, zwischen 2.02 und 5.23 Tagen, Median 3.43	Hellewell, J., Abbott, S., Gimma, A., Bosse, N. I., Jarvis, C. I., Russell, T. W., ... van Zandvoort, K. (2020). Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks



			by isolation of cases and contacts. The Lancet Global Health. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30074-7
"Bufferzeit"	Siehe Abbildung 1	aktuell 0 Tage	
Infektiöse Zeit ab Symptom onset		10 Tage	Woelfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Mueller, M. A., Niemeyer, D., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Bruenink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. Cold Spring Harbor Laboratory. https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502
Haushalte	Haushaltszusammensetzungen	1,2,3,4,5,6+ Haushalte mit jeweils Anzahl an Kindern, Erwachsenen und Pensionisten	Statistik Austria (2009)
Arbeitslose		10.4%	Website Stadt Wien
Schulen	Schulgrößen	Truncated Normalverteilung	Daten Statistik Austria 2017
Arbeitsplätze	Verteilung der Größe der Arbeitsplätze		Statistik Austria Arbeitsplatzsurvey 2009
Kontaktpartner pro Tag pro Aufenthaltsort	Durchschnittliche Anzahl der Kontakte pro Tag	Je nach Aufenthaltsort, Gammaverteilt	POLYMOD Studie (EU-Projekt SP22-CT-2004-502084) J. Mossong u. a., „Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases“, PLoS medicine, Bd. 5, Nr. 3, 2008. R. A. Hill und R. I. Dunbar, „Social network size in humans“, Human nature, Bd. 14, Nr. 1, S. 53–72, 2003.



Severe + Critical Cases	Anteil an Fällen die Hospitalisierung erfordern	Altersverteilt, nach Umrechnung chinesischer Fälle	Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Teamexternal icon. [The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145–151. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
Hospitalisierungsdauer	Zeitspanne hospitalisierter Fälle in der KA	Median 10 Tage (IQR 7.0 – 14.0)	Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
Generelle Sterberate, Geburten-, Immigrations-, Emigrationsraten	Demographische Maßzahlen die im zugrundeliegenden Populationsmodell verwendet werden	alters und geschlechtsabhängig	Statistik Austria
Regionale Bevölkerungsverteilung	Bevölkerungsverteilung auf Basis von Daten über Wiener Zählbezirke und Informationen aus der Global Human Settlement map	alters und geschlechtsabhängig	Statistik Austria, Global Human Settlement Project
Infizierte zum Startdatum (11.3.2020)	Infizierte zum Simulationsstarttag	50 bekannte Fälle mit Symptomen (Liste); 140 bereits infizierte Personen die noch keine Symptome entwickelt haben (durch Simulation)	Fallzahlenliste des Bundesministeriums + Kalibrierung