

Erklärende Modelle zur Dynamik der FSME-Erkrankungen

Franz Rubel

Inhaltsverzeichnis

18.1	Einleitung	244
18.2	Der natürliche Übertragungszyklus des FSME-Virus	244
18.3	Erklärende Modelle zur Übertragung des FSME-Virus	245
18.4	Ein neues Modell zur Dynamik von FSME-Erkrankungen	246
18.5	Künftige Entwicklungen	258
18.6	Literaturverzeichnis	259

Zusammenfassung

Erklärende Modelle haben zum Ziel, das vorhandene Wissen zu einem Prozess zu strukturieren und mit mathematischen Gleichungen, ausgehend von einem Anfangszustand, eine Prognose zu erstellen. In der Epidemiologie werden sie als SIR-Modelle bezeichnet. Sie bilanzieren die Dynamik der Gesundheitszustände Suszeptibel, Infiziert und Regeneriert (Genesen, Immun). Allerdings gibt es zurzeit noch kein Modell zur Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), das den vollständigen Übertragungszyklus abbildet und die Zeitreihen der FSME-Erkrankungen reproduzieren kann. Daher wird hier zunächst der natürliche Übertragungszyklus des FSME-Virus

und der aktuelle Stand der Modellierung zusammengefasst. In Folge wird ein neues Modell zur Dynamik von humanen FSME-Erkrankungen vorgestellt und auf österreichische Daten der Periode 1979–2016 angewandt. Es erklärt den Trend der Erkrankungen durch die Demografie und die Durchimpfung der Bevölkerung. Zyklische Oszillationen mit einer 10-jährigen Periode werden durch einen Klimaindex erklärt, der niederfrequente Schwankungen der Zeckenpopulationen verursacht.

18.1 Einleitung

Die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist eine virale Erkrankung, die beim Menschen Entzündungen des Gehirns und der Hirnhäute auslösen kann. Im schlimmsten Fall führt dies zum Tod der Patienten, obwohl viele Erkrankungen mild verlaufen und oft nicht als FSME erkannt werden (Kaiser, 2019). Es wird eine große Dunkelziffer vermutet, die nicht genauer spezifiziert werden kann. Hier werden daher nur offiziell registrierte klinische FSME-Fälle berücksichtigt. Im Zeitraum 2001–2017 wurden in Deutschland 5.620 und in Österreich 1.320 FSME-Erkrankungen offiziell bestätigt. Im vorliegenden Kapitel wird ein erklärendes Modell zur Dynamik der FSME-Erkrankungen vorgestellt. Generell dienen erklärende Modelle dazu, das vorhandene Wissen zur Erregerübertragung zu strukturieren und mithilfe von mathematischen Gleichungen zu quantifizieren. Im Falle der FSME wird demnach versucht, die jährliche Zahl der klinischen Fälle mit einem sogenannten SIR-Modell (es bilanziert die Gesundheitszustände Suszeptibel, Infiziert und Regeneriert) zu erklären. Gelingt dies, dann gilt die Hypothese zur Übertragung des FSME-Virus als verstanden bzw. geprüft, und das Modell kann zur Prognose und zur Simulation von Kontrollstrategien eingesetzt werden. Allerdings gibt es zurzeit noch kein FSME-Modell, das dies kann. Nur Teile des Übertragungszyklus wurden bisher durch Modelle abgebildet. Mit diesen wurden zudem nur theoretische Aspekte untersucht und kein Versuch unternommen, die reale FSME-Dynamik nachzurechnen. Daher werden hier zunächst der natürliche Übertragungszyklus des FSME-Virus und der aktuelle Stand der FSME-Modellierung zusammengefasst. In Folge wird ein neues Modell zur Dynamik von FSME-Erkrankungen vorgestellt. Es kann als Basis für künftige Modelle dienen.

18.2 Der natürliche Übertragungszyklus des FSME-Virus

Das FSME-Virus wird durch Vektoren, d. h. Zecken verschiedener Arten und Entwicklungsstadien (Larve, Nymphe, Adultus), auf Wirte übertragen. In Mit-

teleuropa kann der natürliche Übertragungszyklus durch Zecken wie den Gemeinen Holzbock *Ixodes ricinus* und durch Kleinsäuger (Reservoirwirte) wie der Gelbhalsmaus *Apodemus flavicollis* oder der Rötelmaus *Myodes glareolus* beschrieben werden (Kahl et al., 2019). Obwohl *I. ricinus* als Hauptvektor angesehen wird, können auch andere in einigen Regionen Deutschlands, Österreichs und der Schweiz vorkommende Zecken wie die Auwaldzecke *Derma-centor reticulatus* (Rubel et al., 2016) oder die Reliktzecke *Haemaphysalis concinna* (Rubel et al., 2018) das FSME-Virus übertragen. Menschen und größere Wildtiere wie Rehe und Wildschweine geben das FSME-Virus nicht an Zecken weiter und tragen daher auch nicht direkt zum natürlichen Übertragungszyklus bei.

Man unterscheidet zwischen virämischer und nicht virämischer und transovarialer Übertragung. Unter virämischer Übertragung versteht man die horizontale Übertragung zwischen Vektor (Zecke) und Wirt (Kleinsäuger) via Blutmahlzeit. Von nicht virämischer Übertragung spricht man, wenn die Übertragung zwischen 2 oder mehr Vektoren, die am selben nicht infektiösen Wirt gleichzeitig eine Blutmahlzeit nehmen, stattfindet. Das sind in der Regel Zecken, die in unmittelbarer Nähe zueinander, zum Beispiel am Ohr einer Maus, eine Blutmahlzeit nehmen, sodass das Virus von einer infizierten Zecke auf eine nicht infizierte Zecke übertragen wird. Dieser erst seit 1987 bekannte Prozess (Jones et al., 1987) wird oft als Cofeeding-Übertragung bezeichnet. Die Übertragung des FSME-Virus durch Cofeeding wurde von Labuda et al. (1993) experimentell nachgewiesen und gilt als wichtige Komponente im natürlichen Übertragungszyklus. Die transovariale Übertragung ist die vertikale Übertragung von einer Generation der Vektoren auf die nächste.

18.3 Erklärende Modelle zur Übertragung des FSME-Virus

Angesichts der Komplexität des natürlichen Übertragungszyklus ist es nicht verwunderlich, dass bisher nur eine geringe Zahl erklärender Modelle (Prozessmodelle) dazu entwickelt wurden. Norman et al. (1999) entwickelten ein dynamisches Zeckenmodell mit den Entwicklungsstadien Larve, Nymphe und Adultus in Kombination mit einem virämischen und einem nicht virämischen Wirt. Das Modell wurde allerdings nicht auf das FSME-Virus sondern auf das Louping-ill-Virus¹ angewandt. Mit diesem ebenfalls konzeptionellen Modell wurde untersucht, in welchem zahlenmäßigen Verhältnis virämische und nicht

¹Das ist ebenfalls ein durch die Zecke *Ixodes ricinus* übertragenes zoonotisches Virus, an dem vorwiegend Schafe auf den Britischen Inseln erkranken. Louping-ill ist auch unter dem Namen Springkrankheit bekannt.

virämische Wirte vorkommen müssen, damit das Virus sowohl in der Zecken- als auch Wirtspopulationen persistieren kann. Das Modell wurde von Rosá et al. (2003) um die nicht virämische Übertragung von Viren erweitert und von Bolzoni et al. (2012) für die FSME adaptiert. Auch die Aggregation der Zecken auf den Kleinsäufern und die Wilddichte beeinflussen die Virusübertragung. Generell sind die meisten Kleinsäuger von wenigen Zecken befallen und einige wenige von sehr vielen. Mit dem Modell kann gezeigt werden, dass diese schiefe Verteilung die Etablierung von FSME-Herden begünstigt. Zur Spezifizierung des saisonalen Zeckenbefalls von Gelbhalsmäusen *A. flavicollis* haben Ferreri et al. (2014) eine 9-jährige Feldstudie im Trentino (Norditalien) präsentiert. Zukünftige Entwicklungen von Modellen zum natürlichen Übertragungszyklus von durch Zecken übertragenen Krankheitserregern werden von Norman et al. (2016) diskutiert.

Noch seltener sind Modelle zur Dynamik der FSME-Erkrankung des Menschen. Das einzige dem Autor bekannte FSME-Modell zur Berechnung der Gesundheitszustände der Bevölkerung, publiziert in einem wissenschaftlichen Journal, wurde von Goldfarb (1986) vorgestellt. Es basiert auf – in russisch publizierten – Arbeiten der 1970er-Jahre und würde heute als SEIR-Modell mit Reinfektion bezeichnet werden. Es berücksichtigt die Gesundheitszustände Suszeptibel, Exponiert, Infiziert und Regeneriert, wobei auch an FSME Verstorbene bilanziert werden. Der Lebenszyklus der Zecken wurde nicht explizit modelliert. Das Modell wurde verwendet, um Parameter wie die altersspezifische Stechrate der Zecken zu ermitteln. Eine generelle Validierung dieses FSME-Modells scheiterte aber am Mangel an verfügbaren Daten. Damit kann das FSME-Modell nach Goldfarb (1986) als konzeptionelles Modell bezeichnet werden. Ein FSME-Modell, das die beobachteten Gesundheitszustände der Bevölkerung reproduziert und zudem den natürlichen Übertragungszyklus des FSME-Virus (Zecke-Kleinsäuger-Zecke) abbildet, fehlt bis heute. Ein Grund dafür mag sein, dass eine Validierung mit Daten nur in Teilen möglich ist. Andere Gründe liegen in der Interdisziplinarität der Problemstellung, die zwischen Humanmedizin, Veterinärmedizin, Biologie, Entomologie, Epidemiologie, Mathematik und Informatik angesiedelt ist. Zudem beeinflussen sozio-ökonomische und klimatologische Faktoren die Verbreitung und Dynamik der FSME (Korenberg, 2009).

18.4 Ein neues Modell zur Dynamik von FSME-Erkrankungen

Im Folgenden wird ein einfaches mathematisches Modell vorgestellt, das speziell für das vorliegende Buchkapitel entwickelt wurde. Es soll mit realen

Parametern die klinischen FSME-Fälle in Österreich² reproduzieren. Da ein Modell immer eine Vereinfachung eines realen Prozesses ist, muss zunächst definiert werden, wozu das Modell dienen soll. Das FSME-Modell soll die Gesundheitszustände der Bevölkerung bilanzieren, erklären und schließlich prognostizieren. Gesundheitszustände sind im einfachsten Fall: empfänglich (engl.: *susceptible*), infiziert (engl.: *infected*), regeneriert/genesen (engl.: *recovered*) und durch Impfung immunisiert (engl.: *vaccinated*). Die Infektion mit dem FSME-Virus erfolgt durch infizierte Zecken, deren Populationsdynamik allerdings nicht explizit berechnet werden soll. Es wird erwartet, dass das FSME-Modell die Gesundheitszustände im ersten Jahr vorgegeben bekommt (Initialisierung) und bei bekannter Impfrate und Bevölkerungsentwicklung den Trend der klinischen FSME-Fälle über einige Jahrzehnte hinweg prognostizieren kann. Der mit dem Modell prognostizierte Trend kann mit dem statistisch ermittelten Trend verglichen werden. Fällt die Verifikation des Modells positiv aus, dann kann es auch zur Prognose über die Gegenwart hinaus verwendet werden. Das FSME-Modell ist eine Erweiterung des klassischen SIR-Modells (Kermack und McKendrick, 1927) für durch Vektoren übertragene Krankheitserreger. Anders als bei komplexen Modellen wie zum Beispiel dem West-Nil-Virus-Modell von Laperriere et al. (2011) wird die Populationsdynamik der infizierten Vektoren bzw. der natürliche Übertragungszyklus nicht explizit abgebildet. Im Modell können empfängliche Menschen durch eine Impfung immunisiert werden, sie können aber auch infiziert werden, womit sie nach der Genesung ebenfalls eine Immunität erwerben. Dass Patienten auch an FSME versterben können, wird im Modell nicht berücksichtigt. Ein nicht vollständiger Impfschutz oder die Altersstruktur der Bevölkerung werden ebenfalls nicht abgebildet.

Entwicklung der Modellgleichungen

Das FSME-Modell wird in der international üblichen Nomenklatur formuliert. Dazu zeigt das Blockdiagramm in Abb. 18.1 die betrachteten Gesundheitszustände der Bevölkerung (Wirte) und Zecken (Vektoren) zusammen mit den Modellparametern. Die Parameter definieren, wie viele Menschen pro Zeiteinheit von einem Gesundheitszustand in einen anderen wechseln. Es sind dies die Infektionsrate λ_H , die Genesungsrate α_H und die Impfrate ρ_H , die durch griechische Buchstaben symbolisiert werden. Die natürliche Mortali-

²Zwar gibt es auch für die deutschen Bundesländer Bayern und Baden-Württemberg längere FSME-Zeitreihen, die aber erst mit Einführung der Meldepflicht 2001 zur Trendanalyse geeignet sind. Daher wurde hier die österreichische FSME-Zeitreihe der Periode 1979–2016 verwendet.

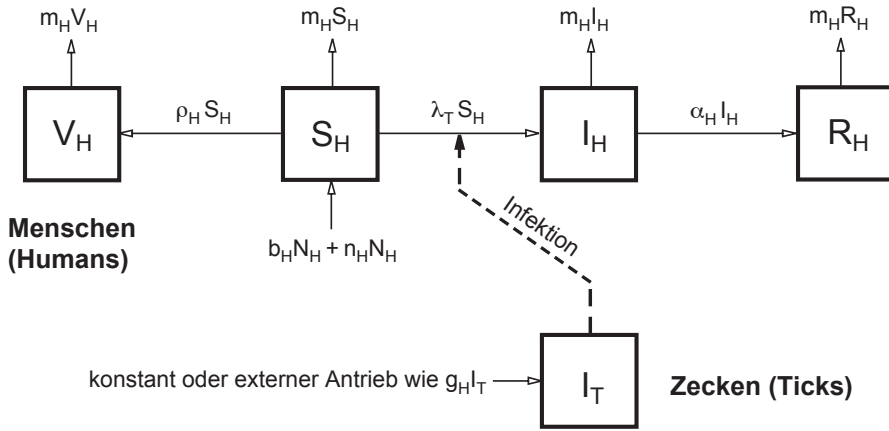


Abb. 18.1: Blockdiagramm des FSME-Modells mit den Gesundheitszuständen V (engl.: *vaccinated*, geimpft), S (engl.: *susceptible*, empfänglich), I (engl.: *infected*, infiziert), R (engl.: *recovered*, regeneriert, genesen) und der Bevölkerung $N_H = V_H + S_H + I_H + R_H$. Parameter siehe Tab. 18.1.

tätsrate m_H , die Geburtenrate b_H und die Netto-Migrationsrate n_H bestimmen die demografische Entwicklung der Bevölkerung und werden durch lateinische Buchstaben symbolisiert. Dabei wird die Wachstumsrate der Bevölkerung aus $g_H = b_H - m_H + n_H$ berechnet. Alle Raten sind als Pro-Kopf-Raten in der Einheit Jahre^{-1} definiert. Der Term $\rho_H S_H$ gibt daher an, wie viele empfängliche Menschen pro Jahr geimpft werden. Der Term $\lambda_H S_H$ gibt an, wie viele empfängliche Menschen sich mit dem FSME-Virus infizieren (nur klinische Fälle), der Term $\alpha_H I_H$, wie viele infizierte Menschen genesen oder infolge einer FSME-Infektion sterben. Bildet man für jeden Gesundheitszustand die Bilanz (z. B. ändert sich die Zahl der geimpften Menschen dV_H/dt durch neu Geimpfte $\rho_H S_H$ und Geimpfte, die versterben $m_H V_H$), dann kann man die Modellgleichungen unmittelbar aus dem Blockdiagramm (Abb. 18.1) ableiten. Das System gewöhnlicher Differentialgleichungen zur Berechnung der Gesundheitszustände der Menschen (engl.: *humans*, H) lautet demnach:

$$\frac{dV_H}{dt} = \rho_H S_H - m_H V_H \quad (18.1)$$

$$\frac{dS_H}{dt} = -\lambda_T S_H - \rho_H S_H + b_H N_H + n_H N_H - m_H S_H \quad (18.2)$$

$$\frac{dI_H}{dt} = \lambda_T S_H - \alpha_H I_H - m_H I_H \quad (18.3)$$

$$\frac{dR_H}{dt} = \alpha_H I_H - m_H R_H \quad (18.4)$$

Nimmt man an, dass sich die Exposition der Bevölkerung hinsichtlich einer Infektion mit dem FSME-Virus nicht ändert, dann muss die Zahl der infizierten Zecken (engl.: *ticks*, T), die einen Menschen stechen³, auch mit der Wachstumsrate der Bevölkerung zunehmen.

$$\frac{dI_T}{dt} = g_H I_T \quad (18.5)$$

Das ist die einfachste Form eines externen Antriebes: Die Zahl der infizierten Zecken ist proportional der Wachstumsrate der Menschen. Alternativ kann die absolute Zahl der infizierten Zecken konstant angenommen werden, womit $dI_T/dt = 0$ zu setzen wäre. In Folge können die infizierten Zecken aber auch durch ein externes Zeckenmodell vorgegeben werden oder das FSME-Modell um den natürlichen Übertragungszyklus des FSME-Virus zwischen Kleinsäugern und Zecken erweitert werden. Die gesamte Bevölkerung N_H erhält man aus der Summe der Menschen in den einzelnen Gesundheitszuständen.

$$N_H = S_H + I_H + R_H + V_H \quad (18.6)$$

Die Virusübertragung von Zecken auf Menschen, ausgedrückt durch die Infektionsrate λ_T , ist definiert durch

$$\lambda_T = \beta_T \frac{I_T}{N_H} = k p_T \frac{I_T}{N_H} \quad (18.7)$$

wobei für die Transmissionsrate der Zecken gilt:

$$\beta_T = k p_T \quad (18.8)$$

Dabei ist k die Stechrate der Zecken mit der pro Stich Wahrscheinlichkeit p_T , dass das FSME-Virus von einer infektiösen Zecke auf einen gestochenen Menschen übertragen wird. In frühen Arbeiten zur Theorie von Epidemiemodellen wurde k als Kontaktrate und β_T als effektive Kontaktrate bezeichnet.

³Die Zahl der infizierten Zecken I_T ist im Modell gleich der Zahl der Menschen, die pro Jahr von einer infizierten Zecke gestochen werden. Nicht infizierte Zecken und infizierte Zecken, die andere Wirte stechen, werden im FSME-Modell nicht berücksichtigt.

Bestimmung der Modellparameter

Um das Modell einfach zu halten, werden nur konstante Parameter⁴ angenommen. Da das FSME-Modell Prozesse unter einem Jahr nicht auflöst, kann für die Stechrate $k = 1,0 \text{ Jahre}^{-1}$ angenommen werden. Idealerweise wird das FSME-Modell in einer weiterentwickelten Version mit Zeckendaten angetrieben. Diese sollten das Nymphenstadium des bekanntesten Vektors *I. ricinus* repräsentieren, da es etwa um den Faktor 10 mehr Nymphen als Adulte gibt und Larven kleinere Wirte wie Mäuse bevorzugen. Es ist daher trivial, eine Stechrate von $k = 1,0 \text{ Jahre}^{-1}$ zu wählen, da eine Nymphe nur ein einziges Mal sticht, um sich danach zur adulten Zecke zu häuten. Schwieriger ist es, die Übertragungswahrscheinlichkeit p_T zu spezifizieren. Sie hängt vom Vektor (der Zeckenart) ab und kann nur im Laborexperiment bestimmt werden. Hier wird angenommen, dass das FSME-Virus beim Stich einer infizierten Zecke mit 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit auf den Menschen übertragen wird ($p_T = 0,9$). Ein infizierter Mensch sollte innerhalb eines Jahres wieder genesen, weshalb $\alpha_H = 1,0 \text{ Jahre}^{-1}$ angenommen wird. Sollte das FSME-Modell um die Prognose der saisonalen Zeckenaktivität erweitert werden, dann wäre α_H allerdings genauer zu spezifizieren. Auch wird hier nicht berücksichtigt, dass Patienten an einer Infektion mit dem FSME-Virus versterben können.

Die jährlichen Impfraten ρ_H sind zunächst unbekannt. Sie können aber aus der publizierten Durchimpfungsrate (Kunze und Böhm, 2015) abgeschätzt werden und variieren geringfügig von Jahr zu Jahr. Wie für die Raten zuvor wird auch die Impfrate konstant gesetzt. Mit $\rho_H = 0,1055 \text{ Jahre}^{-1}$ wird die beobachtete Durchimpfung bestmöglich approximiert, wie nachfolgend gezeigt wird.

Da die Bevölkerung in den letzten Jahren stark angestiegen ist, muss die demografische Entwicklung berücksichtigt werden. Sie wird durch die Geburten-, die Mortalitäts- und die Netto-Migrationsrate beschrieben, die zur Wachstumsrate bilanziert werden können. Abb. 18.2 zeigt die offiziellen demografischen Daten (Statistik Austria, 2018). Demnach stieg die Bevölkerung im Zeitraum 1979–2016 um über 1,2 Mio. an. Dies ist hauptsächlich auf die Netto-Migrationsrate, also der Differenz aus Zu- und Abwanderung, zurückzuführen. Die Differenz aus Geburten- und Mortalitätsrate, die Reproduktionsrate, liegt im Mittel bei gerade einmal 3.057 Menschen pro Jahr. Das ist eine Größenordnung weniger als die Netto-Migrationsrate von 29.037 Menschen pro

⁴In der Realität ist kaum ein Parameter konstant. Am deutlichsten wird dies bei den demografischen Parametern, die alle einen Trend zeigen. Im FSME-Modell könnten natürlich auch diese Trends (erlauben eine Projektion in die Zukunft) oder gleich die bekannten jährlichen Raten verwendet werden.

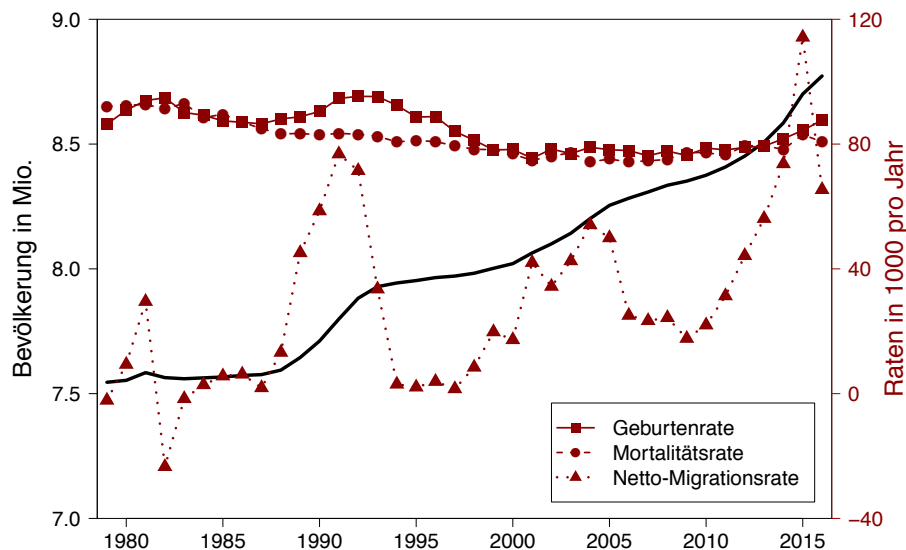


Abb. 18.2: Demografie der österreichischen Bevölkerung. Im Mittel beträgt die Geburtenrate 84.617, die Mortalitätsrate 81.560 und die Netto-Migrationsrate 29.037 Menschen pro Jahr. Deutlich sind die Zuwanderungsspitzen durch die Kriege in Ex-Jugoslawien (1991) und Syrien (2015) zu erkennen.

Jahr. Normiert man die absoluten Raten mit der mittleren Bevölkerung von $N_H = 8.008.560$ Menschen, dann erhält man die im FSME-Modell verwendeten Pro-Kopf-Raten $b_H = 0,0106$, $m_H = 0,0102$ und $n_H = 0,0035 \text{ Jahre}^{-1}$. In Tab. 18.1 sind alle Modellparameter zusammengefasst.

Tab. 18.1: Parameter des FSME-Modells.

Param.	Wert	Einheit	Bedeutung
k	1,0	Jahre^{-1}	Stechrate Zecken
p_T	0,9	-	Übertragungswahrsch. durch Zecken
α_H	1,0	Jahre^{-1}	Genesungsrate Menschen
ρ_H	0,1055	Jahre^{-1}	Impfrate Menschen
m_H	0,0102	Jahre^{-1}	Sterberate Menschen
b_H	0,0106	Jahre^{-1}	Geburtenrate Menschen
n_H	0,0035	Jahre^{-1}	Netto-Migrationsrate Menschen
g_H	0,0039	Jahre^{-1}	Wachstumsrate Menschen

Initialisierung des Modells

Das FSME-Modell ist ein dynamisches Modell, das ausgehend von einem Anfangszustand in die Zukunft rechnet. Es müssen also die Anfangszustände vorgegeben werden oder anders ausgedrückt, das Modell muss initialisiert werden. Das bedeutet in diesem Fall, dass die Gesundheitszustände der Menschen im Jahr 1979 vorgegeben werden müssen, um eine Prognose bis 2016 rechnen zu können. Darüber hinaus muss auch die Zahl der infizierten Zecken, die Menschen stechen und damit eine klinisch manifeste FSME hervorrufen, bekannt sein. Tatsächlich bekannt sind aber nur die gesamte Bevölkerung N_H und die mit dem FSME-Virus infizierte Bevölkerung I_H . Auch kann die Zahl der geimpften Personen für das Jahr 1979 mit annähernd $V_{H,0} = 0$ angenommen werden.

Die fehlenden Gesundheitszustände $R_{H,0}$, $S_{H,0}$ und $I_{T,0}$ können aus dem impffreien Gleichgewichtszustand abgeschätzt werden. Dazu wird Gleichung 18.4 Null gesetzt und $I_{H,0} = 486$, die mittlere Zahl der Infizierten, eingesetzt. Man erhält:

$$R_{H,0} = \frac{\alpha_H}{m_H} I_{H,0} = 47.647 \quad (18.9)$$

Damit folgt für die Zahl der empfänglichen Menschen

$$S_{H,0} = N_{H,0} - R_{H,0} - I_{H,0} = 7.497.407 \quad (18.10)$$

und durch Nullsetzen von Gleichung 18.3 die Zahl der infizierten Zecken

$$I_{T,0} = (\alpha_H + m_H) I_{H,0} \frac{N_{H,0}}{S_{H,0} \beta_H} = 549 \quad (18.11)$$

Die Anfangszustände des FSME-Modells sind in Tab. 18.2 zusammengefasst.

Implementierung und Verifikation des Modells

Nachdem das FSME-Modell mathematisch formuliert wurde (Gleichungen 18.1–18.5), alle Modellparameter spezifiziert (Tab. 18.1) sowie die Anfangszustände definiert wurden (Tab. 18.2), kann es am Computer implementiert werden. Anders als bei statistischen Modellen muss dazu ein Computercode geschrieben werden. Dafür besonders geeignet ist die Interpretersprache **R**, nach eigener Definition eine Software-Umgebung für statistische Berechnungen und Grafiken (R Development Core Team, 2016). Sie wurde zur Implementierung des FSME-Modells verwendet, da sie sich in den letzten Jahren

Tab. 18.2: Anfangszustände des FSME-Modells berechnet mit den Gleichungen 18.9–18.11 und optimiert durch Modellvalidierung. Im FSME-Modell ist die Zahl der infizierten Zecken gleich der Zahl der von einer infizierten Zecke gestochenen Menschen.

Zustand	berechneter Wert	optimierter Wert	Bedeutung
$V_{H,0}$	0	0	geimpfte Menschen
$S_{H,0}$	7.497.407	7.500.576	susceptible Menschen
$I_{H,0}$	486	454	infizierte Menschen
$R_{H,0}$	47.647	44.510	genesene Menschen
$N_{H,0}$	7.545.540	7.545.540	gesamte Bevölkerung
$I_{T,0}$	549	513	infizierte Zecken

als frei verfügbarer Standard in den Biowissenschaften etabliert hat. Die gewöhnlichen Differentialgleichungen des FSME-Modells wurden mit dem klassischen Runge-Kutta-Verfahren 4. Ordnung gelöst. Auch für die grafische Aufbereitung und die Validierung der Ergebnisse wurde **R** verwendet. Der **R**-Code zur Berechnung des Modells mithilfe einer Bibliothek zur Lösung von Differentialgleichungen – *library(deSolve)* – ist dabei nur eine knappe Seite lang. Das FSME-Modell ist daher einfach genug, um auch in der universitären Lehre verwendet zu werden. Die Prüfung, ob das Modell vernünftige (richtige) Ergebnisse liefert, wird als Verifikation bezeichnet. Sie beinhaltet die Prüfung des **R**-Codes auf Fehler, aber auch die Prüfung der Modellgleichungen auf korrekte Formulierung und Berücksichtigung aller wesentlichen Prozesse der Übertragung des FSME-Virus. Das hier vorgestellte, verifizierte Modell stellt somit eine fundierte Grundlage für wissenschaftliche Anwendungen dar.

Validierung des Modells

Unter Validierung des Modells versteht man den Vergleich der vom Modell prognostizierten mit den beobachteten Werten. Generell können alle Gesundheitszustände validiert werden, wenn sie denn bekannt sind. Hier interessiert vor allem, ob die offiziellen Zahlen der klinischen FSME-Erkrankungen I_H vom Modell richtig prognostiziert werden. Dazu werden zwei Maßzahlen verwendet: der systematische Fehler oder Bias (die systematische Abweichung der prognostizierten von den beobachteten FSME-Zahlen, auch als absoluter Fehler bezeichnet) und die Wurzel aus dem mittleren quadratischen Fehler, der sogenannte RMSE (engl.: *root mean square error*). Bei Letzterem werden die Abweichungen des Modells von den Beobachtungen quadriert, damit sich positive und negative Fehler nicht aufheben, und davon der Mittelwert berechnet. Damit der so berechnete Fehler leichter interpretierbar ist, wird davon noch die

Wurzel gezogen. Wie der Bias kann der RMSE somit direkt zu den Beobachtungen in Bezug gesetzt werden, da er die gleiche Größenordnung hat. Die Formeln zur Berechnung des Bias und des RMSE lauten:

$$\text{Bias} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (P_i - O_i) \quad (18.12)$$

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (P_i - O_i)^2} \quad (18.13)$$

Dabei sind P_i die prognostizierten (engl.: *predicted*) und O_i die beobachteten (engl.: *observed*) Werte eines Gesundheitszustandes der Jahre $i = 1, 2, \dots n$.

Ergebnis der Modellrechnungen

Startet man das FSME-Modell mit den Werten für die Gesundheitszustände des Jahres 1979 (Tab. 18.2), dann erhält man als Ergebnis die Dynamik der Gesundheitszustände wie in Abb. 18.3 dargestellt. Die österreichische Bevölkerung wächst im Wesentlichen durch Netto-Migration von 7,5 auf 8,8 Mio. an (Abb. 18.3 links, gestrichelte Linie). Die Zahl der Geimpften steigt bis zum Jahr 2016 auf über 7,5 Mio. an (Abb. 18.3 links, strichpunktierte Linie). Hingegen reduziert sich die Zahl der Empfänglichen auf 1,1 Mio. (Abb. 18.3 links, durchgezogene Linie). Damit einher geht ein Rückgang der Infizierten von 454 Fällen im Jahr 1979 auf 68 Fälle im Jahr 2016 (Abb. 18.3 Mitte). Die Zahl der Menschen mit überstandener FSME-Infektion ist mit ca. 44.510 nur leicht rückläufig und erreicht 35.144 im Jahr 2016 (Abb. 18.3 rechts). Das einfache FSME-Modell prognostiziert somit realistische Trends der Gesundheitszustände der österreichischen Bevölkerung.

Wie gut das FSME-Modell die Beobachtungen wiedergibt, ist in Abb. 18.4 dargestellt. Die gemeldeten FSME-Fälle sowie die Durchimpfung der Bevölkerung (Heinz et al., 2013; Kunze und Böhm, 2015) wurden um die letzten Jahre ergänzt, sodass die Zeitreihe die Periode 1979–2016 abdeckt. Die 1978 in Österreich gestarteten Impfkampagnen (Kunz, 2003; Heinz et al., 2013) führten zu einer kontinuierlichen Zunahme der Durchimpfung von heute 85 %. Zwar haben Schätzungen zufolge weniger als 60 % der Bevölkerung einen vollständigen Impfschutz, aber 85 % haben zumindest *eine* FSME-Schutzimpfung erhalten. Vereinfachend wird im FSME-Modell nicht zwischen partiellem und vollständigem Impfschutz unterschieden. Zunächst wurde mithilfe der be-

kannten Durchimpfung eine Zeitreihe der FSME-Fälle erstellt, wie man sie ohne Impfung erwarten würde (Abb. 18.4 oben, graue Balken). Für diese postulierten FSME-Fälle ohne Impfung wurde der lineare Trend eingezeichnet. Die orange Linie zeigt die Prognose des FSME-Modells, die den statistischen Trend gut wiedergibt. Allerdings zeigte das FSME-Modell mit der berechneten Initialisierung einen positiven systematischen Fehler (Bias). Es wurde daher mit den Beobachtungen genau so kalibriert, dass der Bias zwischen den beobachteten FSME-Fällen ohne Impfung und dem prognostizierten Trend verschwindet. In Abb. 18.4 (oben) ist der systematische Fehler des kalibrierten Modells mit $\text{Bias} = 0,4$ angegeben. Generell kann ein mathematisches Modell kalibriert werden, indem man die Parameter justiert und/oder die Initialisierung optimiert. Hier wurde der Bias durch eine optimierte Initialisierung minimiert. Dazu wurde der Anfangswert der Infizierten auf $I_{H,0} = 454$ reduziert. Die optimierten Anfangswerte der anderen Gesundheitszustände wurden dann vom Modell mit den Gleichungen 18.9–18.11 automatisch angepasst (Tab. 18.2). Das zweite in Abb. 18.4 oben angegebene Fehlermaß von $\text{RMSE} = 152$ Fällen beschreibt die mittlere Abweichung des prognostizierten Trends von den Beobachtungen (Abb. 18.4 oben, graue Balken). Dieser Fehler ist naturgemäß hoch, da das FSME-Modell nur zur Prognose des Trends konzipiert wurde. Die Zahl der infizierten Zecken pro Mensch wurde ja konstant angenommen, obwohl sie in der Realität von Jahr zu Jahr um mehr als 100 % schwankt (Brugger et al., 2018). Der statistische Trend wurde hingegen sehr gut prognostiziert ($\text{Bias} = 1,1$ und $\text{RMSE} = 7$). Damit kann das FSME-Modell als sehr gut kalibriert eingestuft werden. Es erfüllt die Aufgabe, für die es konzipiert

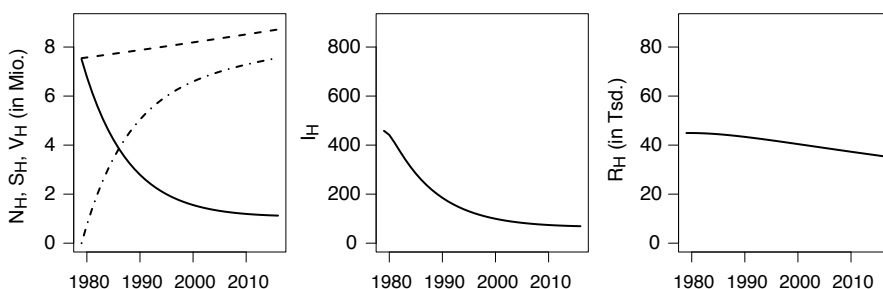


Abb. 18.3: Mit dem FSME-Modell prognostizierte Gesundheitszustände der Bevölkerung in Österreich. Durchgezogene Linien zeigen den Trend der Empfänglichen S_H (links), der Infizierten I_H (Mitte) und der Genesenen R_H (rechts) des erweiterten SIR-Modells. Die Geimpften sind strichpunktiert und die gesamte Bevölkerung gestrichelt dargestellt (links). Zu beachten ist die unterschiedliche Skalierung der 3 Diagramme.

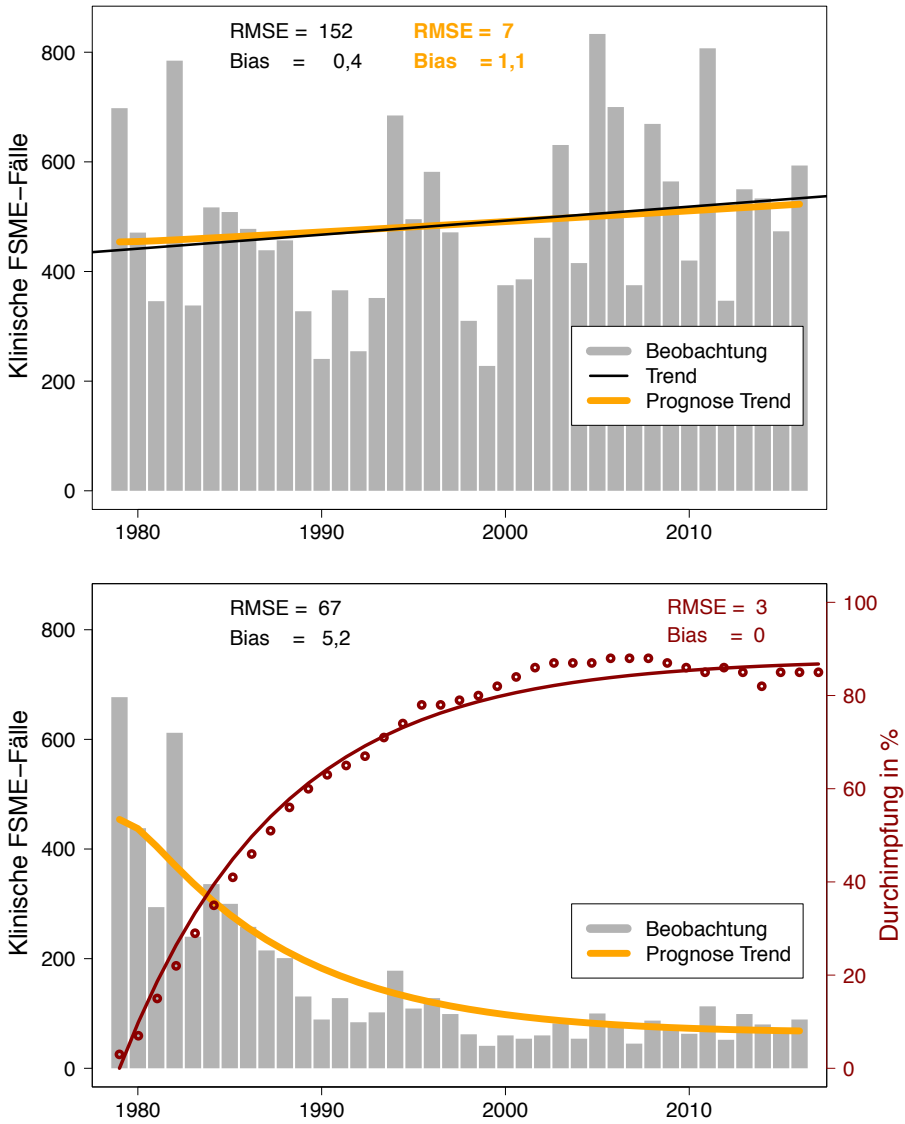


Abb. 18.4: FSME-Modell zur Erklärung des Trends, ohne Impfung (oben) und mit Impfung (unten). Verglichen wird der aus den beobachteten klinischen FSME-Fällen (graue Balken) berechnete statistische Trend (schwarze Linie) mit der Prognose (orange Linie). Zusätzlich ist die beobachtete Durchimpfung der Bevölkerung (rote Punkte) und die mit der konstanten Impfrate ρ_H prognostizierte Durchimpfung (rote Linie) dargestellt.

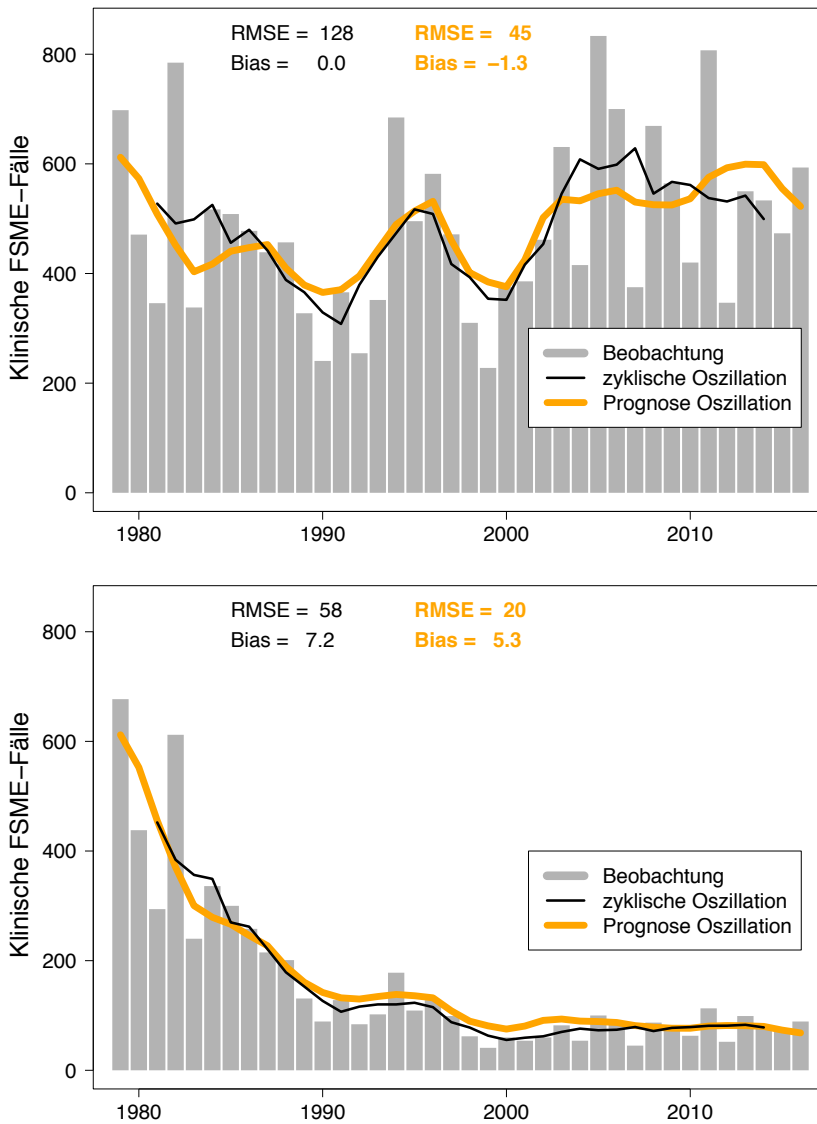


Abb. 18.5: FSME-Modell zur Erklärung der zyklischen Oszillation, ohne Impfung (oben) und mit Impfung (unten). Verglichen wird das aus den beobachteten klinischen FSME-Fällen (graue Balken) berechnete 5-jährige gleitende Mittel (schwarze Linie, hier als zyklische Oszillation bezeichnet) mit der Prognose (orange Linie). Die zyklische Oszillation wird durch – mit der globalen atmosphärischen Zirkulation – schwankende Zeckenzahlen erklärt.

wurde, nämlich den Trend der beobachteten FSME-Fälle zu reproduzieren und wurde dann zur Prognose des Trends unter Berücksichtigung realer Impfdaten verwendet (Abb. 18.4 unten). Die realen FSME-Fälle sind wieder als graue Balken dargestellt. Infolge der steigenden Durchimpfung der Bevölkerung fallen die maximalen Werte der FSME-Fälle von 677 im Jahr 1979 bzw. 612 im Jahr 1982 auf den minimalen Wert von 45 Fällen im Jahr 2007 ab. Im Jahr 2016 wurden 89 klinische FSME-Fälle registriert. Damit das FSME-Modell den Trend dieser Zeitreihe reproduzieren kann, benötigt es die Spezifizierung der Pro-Kopf-Impfrate ρ_H . Diese kann entweder aus der jährlichen Durchimpfung rekonstruiert oder aber als konstant angenommen werden. Um das FSME-Modell einfach zu halten, wurde eine konstante Impfrate von $\rho_H = 0,1055 \text{ Jahre}^{-1}$ genau so angenommen, dass die damit prognostizierte Durchimpfung (Abb. 18.4 unten, rote Linie) minimal von der gegebenen Durchimpfung (Abb. 18.4 unten, rote Punkte) abweicht. Wie aus der Grafik zu entnehmen, führt die konstante Impfrate ρ_H zu keiner systematischen Abweichung der prognostizierten von der beobachteten Durchimpfung (Bias = 0), und auch der mittlere Fehler ist mit 3 % Durchimpfung (RMSE = 3) im Bereich der Genauigkeit der Angabe der Durchimpfung. Die prognostizierten klinischen FSME-Fälle zeigen ebenfalls die beobachtete Abnahme (Abb. 18.4 unten, orange Linie). Die Fehler sind mit Bias = 5,2 und RMSE = 67 angegeben und können als Richtwerte betrachtet werden, die bei einer Weiterentwicklung des Modells unterboten werden müssen.

18.5 Künftige Entwicklungen

Da das FSME-Modell den realen Trend gut reproduziert, kann es weiterentwickelt werden, um langjährige Schwankungen (zyklische Oszillationen), die in der Zeitreihe der beobachteten FSME-Fälle auch visuell ersichtlich sind, zu erklären. In Folge könnte auch der Versuch unternommen werden, hochfrequente Schwankungen zu berücksichtigen. Zeman (2017) hat die Frequenzen der zyklischen Oszillationen durch Powerspektren quantifiziert. Für die österreichische FSME-Zeitreihe ermittelte er die höchste Power für Schwankungen mit einer Periodendauer von 10 Jahren, gefolgt von hochfrequenten Schwankungen mit 2–3 Jahren Periodendauer. Eine schlüssige Erklärung, weshalb die FSME-Fälle diese Schwankungen zeigen, fehlt allerdings noch.

Zumindest für die 10-jährigen Schwankungen wird hier eine erste Erklärung präsentiert. Dazu wurden verschiedene Klimaindizes zur Charakterisierung der atmosphärischen Zirkulation untersucht. Nimmt man an, dass die Fluktuationen der Kleinsäugerdichte vom großräumigen Klima gesteuert wird

und diese einen Einfluss auf die Zeckendichte haben, dann kann Letztere proportional zum gewählten Klimaindex c definiert werden. Gleichung 18.5 wird daher um einen additiven Term erweitert, der die zyklische Oszillation der Zecken über den sogenannten SCAND-Index (ursprünglich von Barnstone und Livezey, 1987, als EU1-Index bezeichnet) determiniert.

$$\frac{dl_T}{dt} = g_H l_T + \Delta c l_T \quad (18.14)$$

Dabei sind Δc die jährlichen Schwankungen des auf Normalverteilung transformierten und mit einem Proportionalitätsfaktor multiplizierten Klimaindex. Abb. 18.5 zeigt das Ergebnis des weiterentwickelten FSME-Modells zur Prognose der zyklischen Oszillation der FSME-Erkrankungen. Die Beobachtungen werden durch das 5-jährige gleitende Mittel (Abb. 18.5, schwarze Linien) repräsentiert. Mit der angepassten Initialisierung von $l_{H,0} = 612$ wird der systematische Fehler im FSME-Modell ohne Impfung auf Null gesetzt (Bias = 0,0). Damit erhält man eine gute Prognose der zyklischen Oszillation mit Fehlern von Bias = -1,3 und RMSE = 45. Für das reale Szenario mit Impfung (Abb. 18.5 unten) ist der mittlere Fehler von 20 Fällen (RMSE = 20) natürlich noch geringer, wenngleich die Prognose um 5,3 Fälle systematisch zu hoch liegt (Bias = 5,3). Diese im experimentellen Stadium befindlichen Ergebnisse zeigen das Potenzial des vorgestellten FSME-Modells. Als letzter Entwicklungsschritt müssen noch die hochfrequenten Schwankungen erklärt werden, wofür Brugger et al. (2018) die Vorarbeit geleistet haben.

Als Fernziel kann das FSME-Modell um die vollständige Populationsdynamik der Zecken und Kleinsäuger erweitert werden. Damit könnte ein erklärendes FSME-Modell erstellt werden, wie für Erkrankungen durch das West-Nil-Virus von Laperriere et al. (2011) demonstriert.

18.6 Literaturverzeichnis

- Barnstone, A. G., Livezey, R. E., 1987. Classification, seasonality and persistence of low-frequency atmospheric circulation patterns. *Mon. Weather Rev.* 115, 1083–1126.
- Bolzoni, L., Rosá, R., Cagnacci, F., Rizzoli, A., 2012. Effect of deer density on tick infestation of rodents and the hazard of tick-borne encephalitis. II: Population and infection models. *Int. J. Parasitol.* 42, 373–381.
- Brugger, K., Walter, M., Chitimia-Dobler, L., Dobler, G., Rubel, F., 2018. Forecasting next season's *Ixodes ricinus* nymphal density: the example of southern Germany 2018. *Exp. Appl. Acarol.* 75, 281–288.
- Ferreri, L., Giacobini, M., Bajardi, P., Bertolotti, L., Bolzoni, L., Tagliapietra, V., Rizzoli, A., Rosa, R., 2014. Pattern of tick aggregation on mice: Larger than expected distribution tail enhances the spread of tick-borne pathogens. *PLoS Comput. Biol.* 10, e1003931.

- Goldfarb, L. G., 1986. Epidemiological models of tick-borne infections (Acari: Ixodidae and Argasidae). *J. Med. Entomol.* 23, 125–131.
- Heinz, F. X., Stiasny, K., Holzmann, H., Grgic-Vitek, M., Kriz, B., Essl, A., Kundi, M., 2013. Vaccination and tick-borne encephalitis, Central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 19, 69–76.
- Jones, L. D., Davies, C. R., Steele, G. M., Nuttall, P. A., 1987. A novel mode of arbovirus transmission involving a nonviremic host. *Science* 237, 775–777.
- Kahl, O., Chitimia-Dobler, L., Mackenstedt, U., Petney, T. N., 2019. Zirkulation des FSME-Virus im Freiland. In: Rubel, F., Schiffner-Rohe, J. (Hrsg.), *FSME in Deutschland: Stand der Wissenschaft*. Deutscher Wissenschafts-Verlag, Baden-Baden (DE), Kap. 4, 53–66.
- Kaiser, R., 2019. Klinik und Verlauf der FSME. In: Rubel, F., Schiffner-Rohe, J. (Hrsg.), *FSME in Deutschland: Stand der Wissenschaft*. Deutscher Wissenschafts-Verlag, Baden-Baden (DE), Kap. 13, 165–184.
- Kermack, W. O., McKendrick, A. G., 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Math. Phys. Eng. Sci.* 115, 700–721.
- Korenberg, E. I., 2009. Recent epidemiology of tick-borne encephalitis. An effect of climate change? In: Maramorosch, K., Shatkin, A., Murphy, F. (Hrsg.), *Advances in Virus Research*. Vol. 74. Academic Press, Elsevier Inc. (UK), 123–144.
- Kunz, C., 2003. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 21(S1), 50–55.
- Kunze, U., Böhm, G., 2015. Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME) und FSME-Schutzimpfung in Österreich: Update 2014. *Wien. Med. Wochenschr.* 165, 290–295.
- Labuda, M., Nuttall, P. A., Kožuch, O., Elečková, E., Williams, T., Žuffová, E., Sabó, A., 1993. Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: a mechanism for arbovirus survival in nature. *Experientia* 49, 802–805.
- Laperriere, V., Brugger, K., Rubel, F., 2011. Simulation of the seasonal cycles of bird, equine and human West Nile virus cases. *Prev. Vet. Med.* 98, 99–110.
- Norman, R., Bowers, R. G., Begon, M., Hudson, P. J., 1999. Persistence of tick-borne virus in the presence of multiple host species: tick reservoirs and parasite mediated competition. *J. Theor. Biol.* 200, 111–118.
- Norman, R. A., Worton, A. J., Gilbert, L., 2016. Past and future perspectives on mathematical models of tick-borne pathogens. *Parasitology* 143, 850–859.
- R Development Core Team, 2016. R: A Language and Environment for Statistical Computing, Version 3.3.2. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0, <http://www.R-project.org>, zuletzt aufgerufen am 23.11.2018.
- Rosá, R., Pugliese, A., Normand, R., Hudson, P. J., 2003. Thresholds for disease persistence in models for tick-borne infections including non-viraemic transmission, extended feeding and tick aggregation. *J. Theor. Biol.* 224, 359–376.
- Rubel, F., Brugger, K., Pfeffer, M., Chitimia-Dobler, L., Didyk, Y. M., Leverenz, S., Dautel, H., Kahl, O., 2016. Geographical distribution of *Dermacentor marginatus* and *Dermacentor reticulatus* in Europe. *Ticks Tick Borne Dis.* 7, 224–233.
- Rubel, F., Brugger, K., Walter, M., Vogelgesang, J. R., Didyk, Y. M., Fu, S., Kahl, O., 2018. Geographical distribution, climate adaptation and vector competence of the Eurasian hard tick *Haemaphysalis concinna*. *Ticks Tick Borne Dis.* 9, 1080–1089.
- Statistik Austria, 2018. Bevölkerungsstand und -veränderung. Wien, <https://www.statistik.at>, zuletzt aufgerufen am 23.11.2018.
- Zeman, P., 2017. Cyclic patterns in the central European tick-borne encephalitis incidence series. *Epidemiol. Infect.* 145, 358–367.