



Roesebeckstr. 4-6
30449 Hannover
Fon 0511/4505-0
Fax 0511/4505-140

Statistische Tests auf Räumliche Cluster – Systematik und Anwendung in der Infektionssurveillance

Johannes Dreesman
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt,
Hannover

Cluster = Häufungen

- Definition: Eine gegenüber der Erwartung erhöhte Anzahl von Fällen in einer Region und/oder einem Zeitintervall

- Gründe um nach Clustern zu suchen:
 - Um die Krankheit zu erforschen
 - Überprüfung einer Cluster-Meldung
 - Routinesurveillance: Ausbruch identifizieren, Ursache ermitteln und abstellen

Welche Informationen können Cluster geben

- Clusterung kann ein Indiz für bestimmte Expositionen sein
 - Auftreten der Cluster steht im Bezug zum Vorhandensein der Exposition
 - AKWs
 - EMFs
 - Hierbei interessiert man sich für Cluster an einem bestimmten Ort
- Clusterung kann ein Indiz für einen infektiösen Ursprung sein
 - Aufgrund der Infektiosität
 - Aufgrund genetischer Faktoren
 - Aufgrund des regionalen Auftretens bestimmter Vektoren (Überträger, z.B. Insekten)
 - Hierbei interessiert man sich für eine allgemeine Tendenz zur Clusterung

Überprüfung einer Cluster-Meldung

- Oft verbunden mit Öffentlicher Besorgnis, Risikokommunikation etc.
- Häufig in Zusammenhang mit Krebs-Erkrankungen
- Region und Zeit, in denen die Hypothese generiert wurde, sollte nicht bei der Überprüfung mit verwendet werden

Public-Health-Surveillance

- Z.B. in der Infektionssurveillance: Wöchentliche Suche nach auffälligen Clustern, die auf Infektionsausbrüche hindeuten könnten
- Problem: Artefakte durch Laboreffekte, Zeitverzögerungen etc.
- Problem Multiples Testen

Problem multiples Testen

- Bei statistischen Tests verwendet man z.B. einen p-Wert von 5%
- => Auch wenn keine besondere Situation vorliegt erhält man mit 5% Wahrscheinlichkeit ein Ergebnis im auffälligen Bereich (=Alarm)
- Führt man nur einen Test durch, so ist dieses Irrtumsrisiko akzeptabel
- Führt man viele Tests durch (z.B. für jede Region auf einer Karte, so erhält man auch ohne besondere Situation eine bestimmte Anzahl von Alarmen
- Anzahl der Tests * p-Wert = Erwart. Anz. der Fehlalarme
=> Tests haben nur Hypothesen-generierenden Charakter

Systematik von Clustertests

- Global
 - Gibt es eine generelle Tendenz zur Clusterung
- Lokal, nicht fokussiert
 - Gibt es irgendwo ein Cluster
- Lokal, fokussiert
 - Gibt es ein Cluster an einer bestimmten Stelle, z.B. an einer bestimmten Expositionsquelle

Weitere Kriterien zur Systematisierung

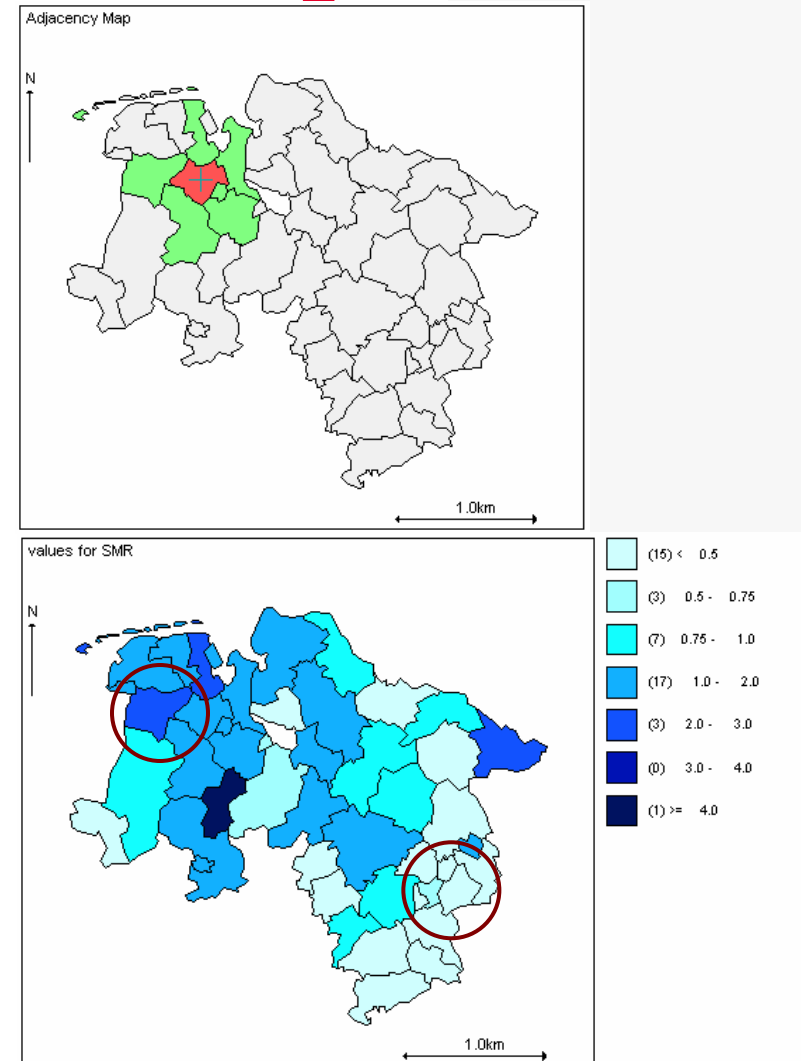
- Art der Daten
 - Punktdaten
 - Regionaldaten
- Bei Regionaldaten, Art der Messung
 - Risikomaß
 - Fallzahl und Bevölkerungszahl
- Bei Punktdaten
 - Daten einer Kontrollerkrankung vorhanden
 - Keine Daten einer Kontrollerkrankung vorhanden

Beispiel 1: Moran's I zur Messung der räumlichen Autokorrelation bei Regionaldaten

- „Auto-“ = die Daten korrelieren mit sich selber (d.h. den Werten in der Nachbarschaft)
- Messung durch Moran's I:

$$I = \frac{N \cdot \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij} (z_i - \bar{z})(z_j - \bar{z})}{\left(\sum_{i=1}^N (z_i - \bar{z})^2 \right) \cdot \left(\sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N w_{ij} \right)}$$

- Entspricht dem klassischen Korrelationskoeffizienten
- Wertebereich ist allerdings nicht auf (-1, 1) beschränkt
- Systematik: Global, Regionaldaten, Risikomaß

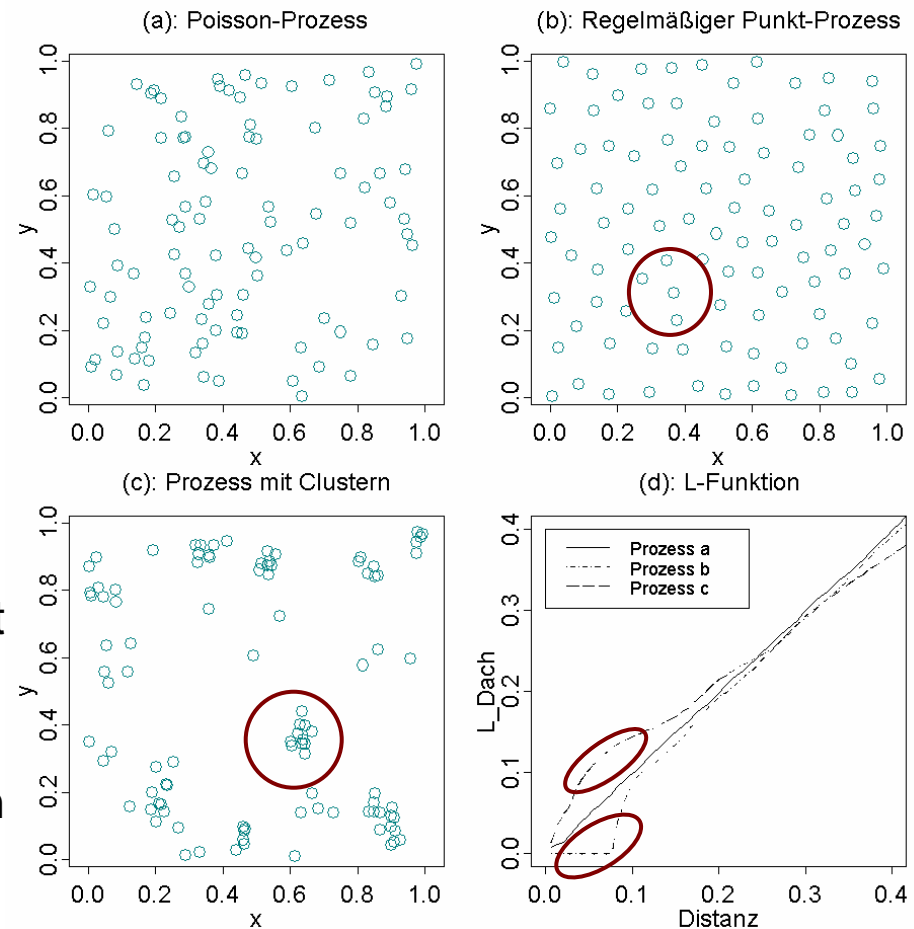


Beispiel 2: Untersuchung der Clustering von Punktdaten durch L-Funktion

- Anzahl weiterer Punkt pro Fläche in wachsender Punktumgebung:

$$L(r) = \sqrt{\frac{a(D)}{N^2 \cdot \pi} \cdot \sum_{i=1}^N n(s_i, r)}$$

- Bei homogenen Poisson-Prozessen gleichmäßiger Anstieg
 - Bei regelmäßigem Auftreten erst geringerer, dann stärkerer Anstieg
 - Bei Clustern erst stärkerer, dann geringerer Anstieg
- Systematik: Global, Punktdaten, ohne Kontrollerkrankung

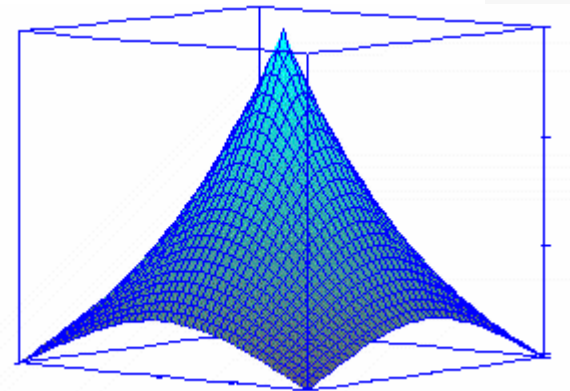


Beispiel 3: Fokussierter Clustertest von Bithell für Regionaldaten (Idee des Tests)

- Zuerst wird eine Relative Risiko Funktion (RRF) für die Umgebung der Quelle geschätzt (siehe unten)
- Die Anpassung der Daten durch ein Modell mit RRF und ohne RRF für die Umgebung der Quelle wird durch Likelihood-Ratio-Test verglichen

$$f(d) = 1 + \beta \exp(-d / \varphi)$$

This model comes to a sharp point at the origin (focus): risk increases more rapidly the closer the subject is to the focus.



- Systematik: Lokal fokussiert, Regionaldaten, Risikomaß

Zusammenfassung

- Spezielle Tests für spezielle Probleme
- Vielen Tests liegen allerdings ähnliche Ideen/Prinzipien zugrunde
- Die meisten Tests sind nur in spezieller Software implementiert
- Schöne Übersicht: http://www.terraser.com/products/csr/help/index.htm#methods/spatial_clusters.htm

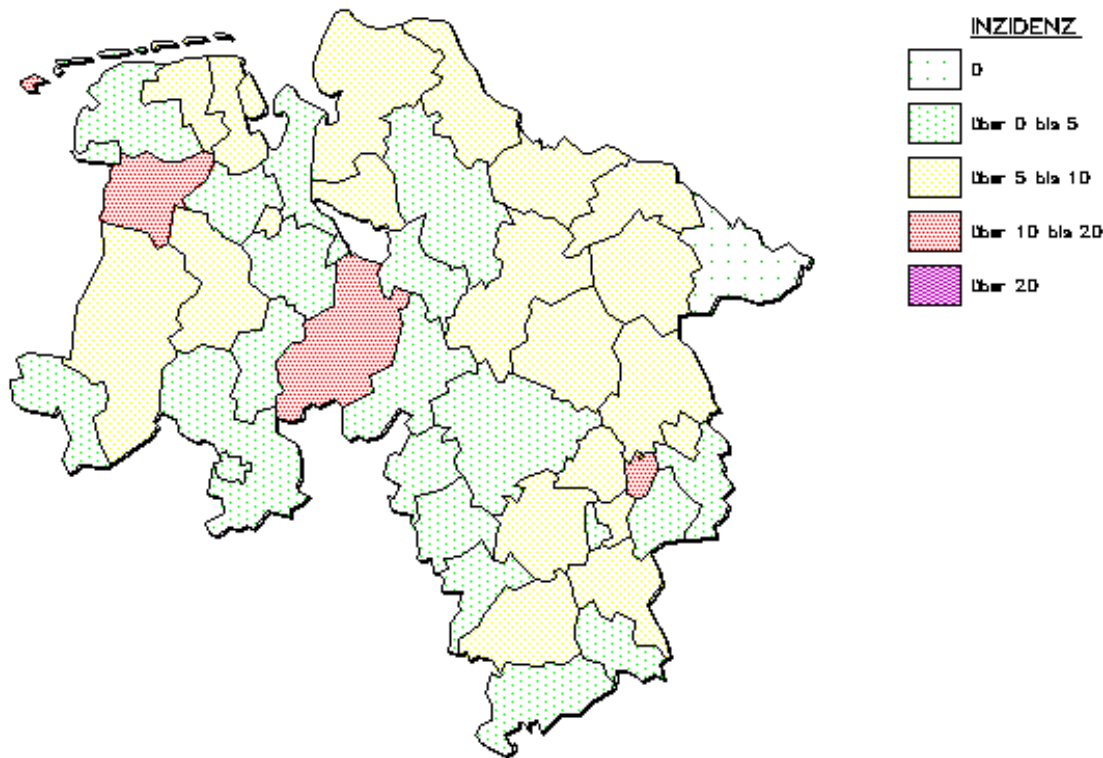
Überregionale Infektionssurveillance – Beispiel Niedersachsen

- Datenbasis: Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz (IfSG)
- Gesundheitsämter von 46 Landkreisen u. kreisfreien Städten übermitteln Daten an NLGA, NLGA übermittelt weiter an RKI
- Ziel u.a.: Identifikation von Ausbrüchen und Beseitigung der Ursache bzw. Unterbrechung der Übertragung
- Lokale Ausbrüche werden vom Gesundheitsamt i.d.R. ohne quantitative Methoden erkannt, aber nicht immer mitgeteilt
- Überregionale Ausbrüche werden oft lokal nicht wahrgenommen
- Zur routinemäßigen Analyse auf überregionaler Ebene sind quantitative/statistische Methoden ein wichtiges Hilfsmittel

Inzidenzkarten, z.B. Salmonellosen 19.-22. KW 2003

(Fälle pro 100 000 E. je Landkreis / kreisfreie Stadt)

Sind die erhöhten Raten bedeutsam (statistisch signifikant)?

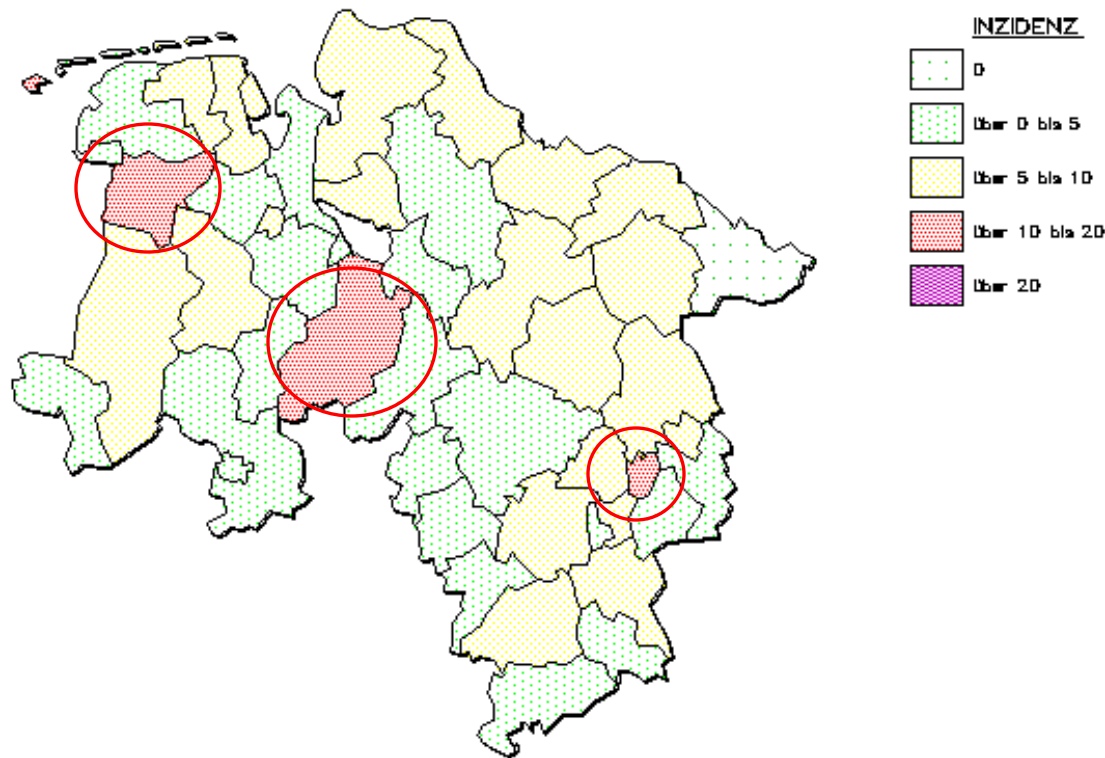


Lösung: Räumlicher Clustertest mit der Scan-Statistik (Software SaTScan)

Region	Beobachtet	Erwartet	P-Wert	Bemerkung
BS	41	14	<0.001	Ausbruch durch kontaminiertes Speiseeis
DH	33	11	<0.001	Vermutlich ebenfalls durch kontaminiertes Speiseeis
LER	24	9	0.003	Keine Gemeinsamkeit erkennbar

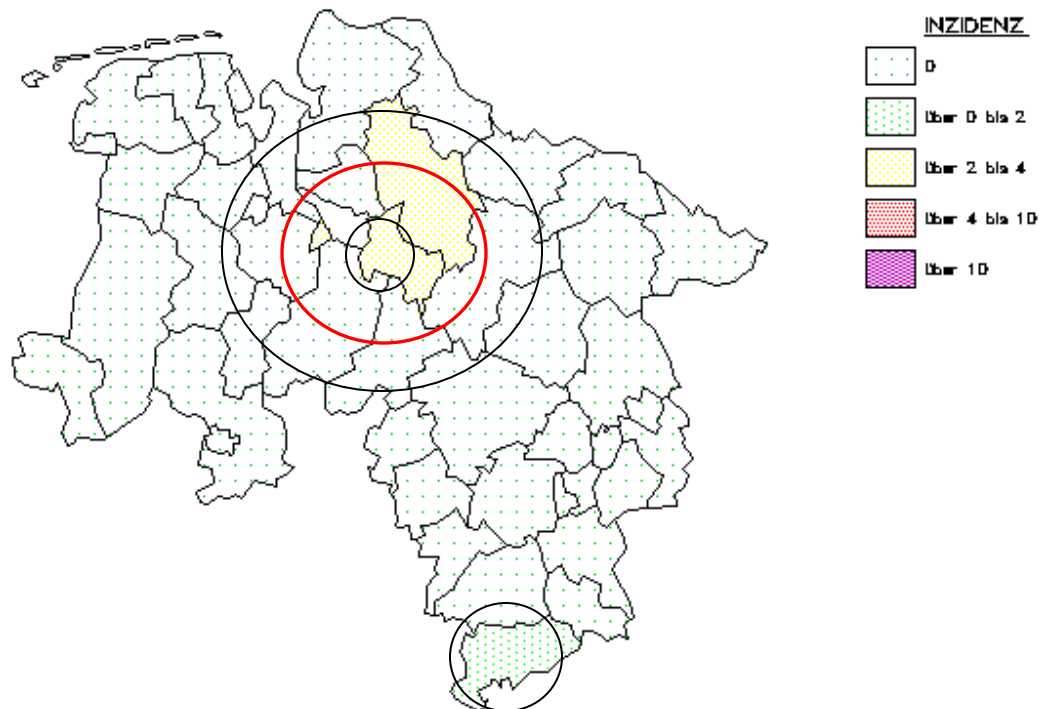
Inzidenzkarten, z.B. Salmonellosen 19.-22. KW 2003

(Fälle pro 100 000 E. je Landkreis / kreisfreie Stadt)



Identifikation überregionaler Cluster (Z.B. Masern 19.-22. KW 2003)

Region	Beobachtet	Erwartet	P-Wert
VER, ROW, DEL	12	1	<0.001



Scan-Statistik

- Test basiert auf Kreisen, die bei wachsender Größe eine oder mehrere Regionen beinhalten
- Inzidenzrate innerhalb der Kreise wird mit Inzidenzrate außerhalb verglichen
- Ist das Modell mit verschiedenen Inzidenzraten innerhalb und außerhalb im Likelihood-Ratio-Test signifikant besser als das Modell mit homogener Rate, dann erfolgt Alarm
- Es können auch mehrere Alarme für eine Karte erfolgen
- Systematik: Lokal (nicht fokussiert), Regionaldaten, Fallzahl und Bevölkerung

Quelle: Kulldorf and Nagrawalla, Statistics in Medicine, 1995, S. 799-810

Die räumliche Scan-Statistik

(Kulldorff and Nagrawalla 1995)

- $\mathbf{Z} = \{\text{Kreise } Z \text{ mit unterschiedlicher Lokation und Größe}\}$
- Testproblem $H_0 : \lambda_Z = \lambda_{\bar{Z}} \quad H_1 : \lambda_Z > \lambda_{\bar{Z}}$
- Scan-Statistik ist der Maximum Likelihood Quotient über alle Kreise Z :

$$S_Z = \frac{\sup_{Z \in \mathbf{Z}, \lambda_Z > \lambda_{\bar{Z}}} L(Z, \lambda_Z, \lambda_{\bar{Z}})}{\sup_{Z \in \mathbf{Z}, \lambda_Z = \lambda_{\bar{Z}}} L(Z, \lambda_Z, \lambda_{\bar{Z}})}$$

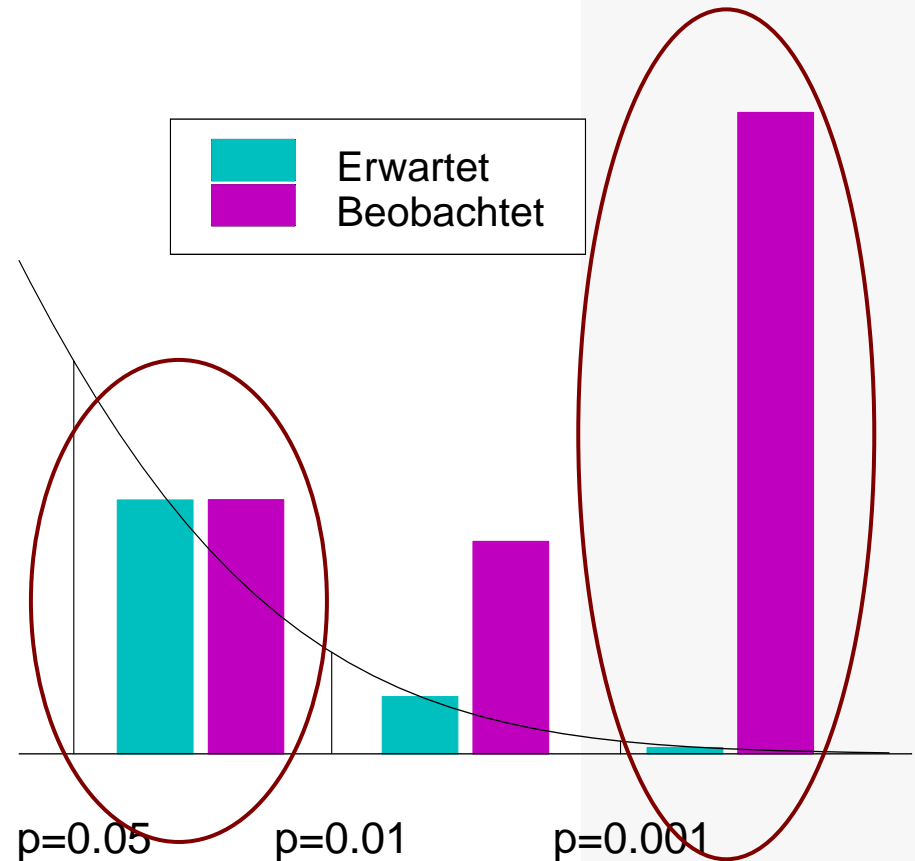
- Die Likelihood basiert auf der Poisson-Verteilung

Die räumliche Scan-Statistik und die Realisierung in SaTScan

- Verfügbare Freeware: SaTScan
<http://srab.cancer.gov/satscan/>
- Simulation von 999 Konstellationen unter H_0
(Gleichmäßige Verteilung der n Fälle über die Regionen gemäß der Bevölkerung)
- Beobachteter Wert der Statistik wird eingeordnet: Monte Carlo p-Wert
- Durch Simulation wird multiples Testproblem umgangen
- Auch sekundäre, nicht überlappende Cluster werden ausgewiesen (konservativ, da stärkeres Cluster in \bar{Z})
- Auch möglich für Zeit bzw. Raum und Zeit

p-Werte der von SaTScan angezeigten Clusteralarme in Niedersachsen 2003-2005 (15 Krankheiten, wöchentlich, 4-Wochen-Werte)

P-Wert	Anzahl Cluster	%
0,01 – <0,05	434	23,6
0,001 – <0,01	375	20,4
0 - <0,001	1031	56,0
Gesamt	1840	



Anzahl Clusteralarme nach Erreger 2003-2005

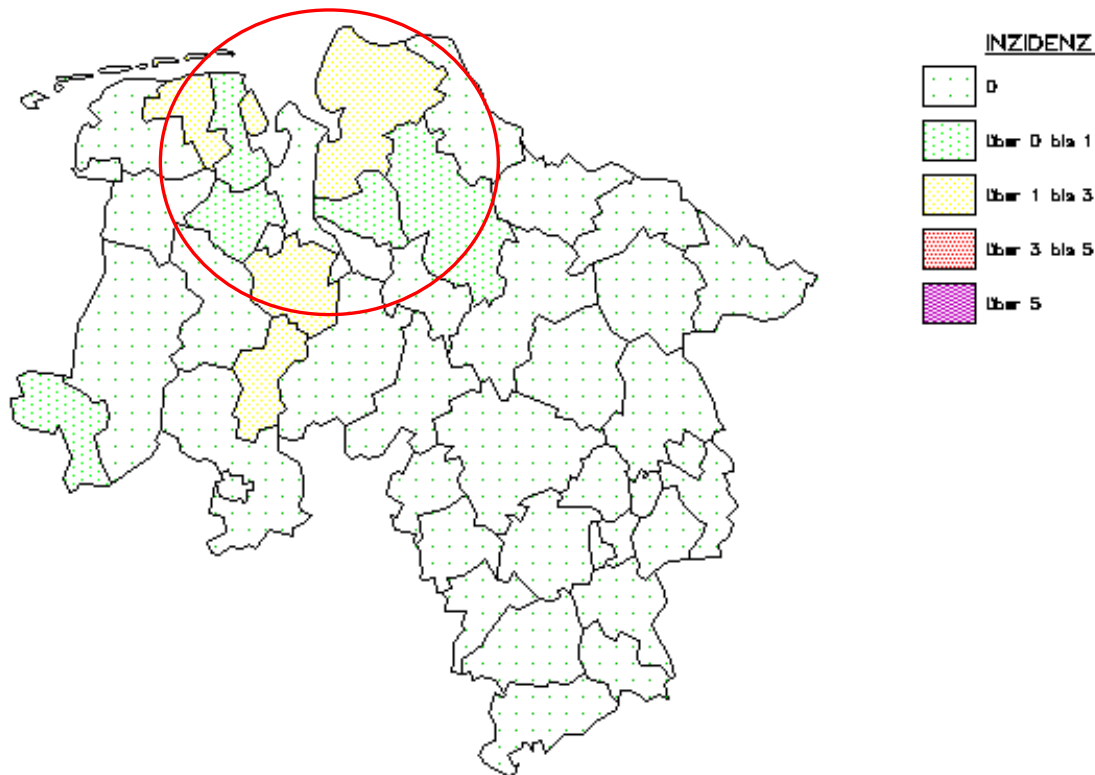
Erreger	Cluster	
	P<0.05	P<0.001
Noroviren	458	373
Rotaviren	243	107
Salmonellen	216	137
HCV	164	66
Tuberkulose	147	127
Campylob.	91	29
Cryptospor	78	28

Erreger	Cluster	
	P<0.05	P<0.001
HBV	73	15
EHEC	73	15
HAV	68	32
Masern	52	28
Giardiasis	34	8
Meningok.	18	0

Inzidenzkarte Cryptosporidiose 42.-45. KW 2003

(Fälle pro 100 000 E. je Landkreis / kreisfreie Stadt)

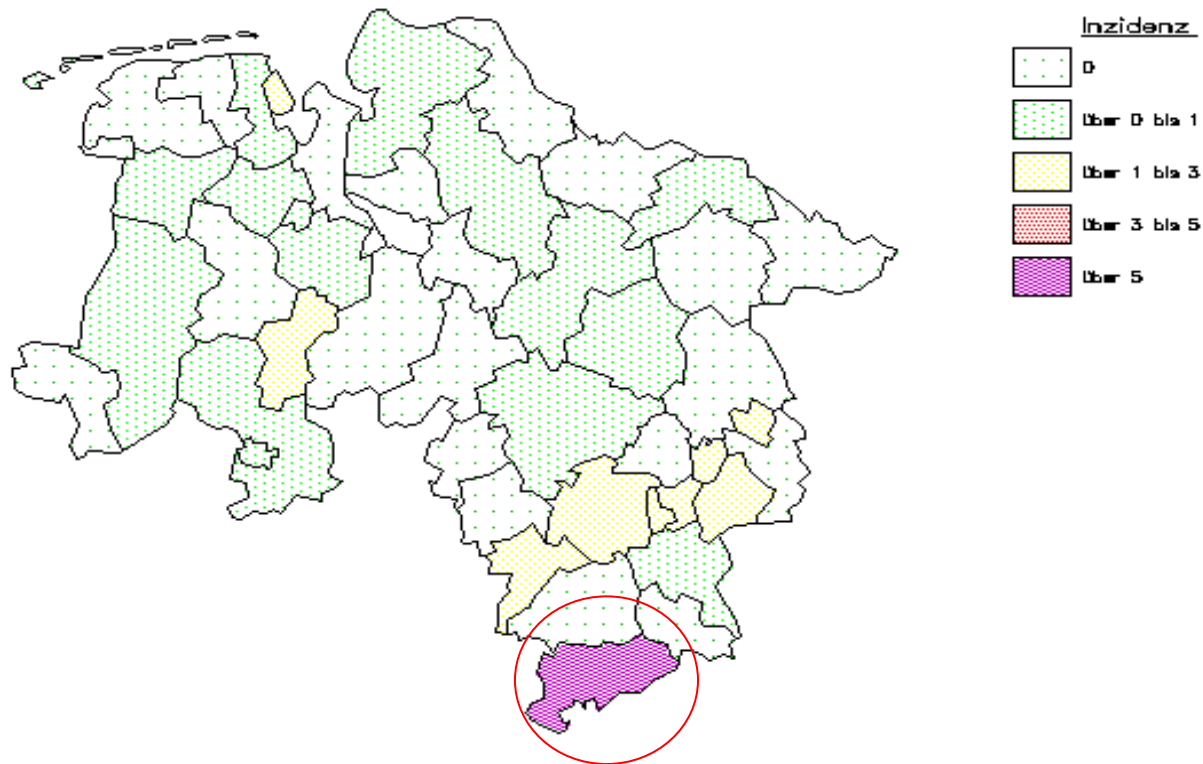
Laboreffekt wurde durch Fall-Kontroll-Studie nachgewiesen



Inzidenzkarte Tuberkulose 49.-52. KW 2004

(Fälle pro 100 000 E. je Landkreis)

Effekt durch GDL Friedland



Statistik Clusteralarme 2003-2005 (Nur Cluster(wochen) mit $p < 0.001$)

Erreger	Anzahl	Mittl. Anz. LK/Städte	Median Anz. LK/Städte	Alarme mit 1 LK/Stadt	Mittl. Anz. Fälle
Noroviren	373	2,4	1	233	94,7
Salmonellen	137	2,9	1	82	59,6
Tuberkulose	127	1,0	1	125	17,2
Rotaviren	107	3,0	2	45	65,2
HCV	66	2,8	1	42	16,0
HAV	32	2,8	1	19	7,9
Campylobacter	29	6,9	6	0	88,9
Masern	28	2,4	2	9	28,5
Cryptosporid.	28	8,0	8	2	13,6

Statistik Clusteralarme 2003-2005 (Nur Cluster(wochen) mit $p < 0.001$) Vergleich mit lokal erkannten Herden

Erreger	Alarme mit 1 LK/Stadt	Herde	Herde > 4
Noroviren	233	753	471
Tuberkulose	125	24	2
Salmonellen	82	732	122
Rotaviren	45	358	39
HCV	42	7	0
HAV	19	50	15
Masern	9	18	5
Cryptosporidien	2	13	1
Campylobacter	0	272	16

Zusammenfassung

- SaTScan-Methode liefert objektives Verfahren zur Identifikation von Clustern in räumlich zusammenhängenden Regionen
- Je nach Erreger zeigen Cluster unterschiedliche Charakteristik => Erkenntnisse für die Epidemiologie
- Reicht es aus, sich auf die besonders signifikanten Cluster ($p < 0,001$) zu konzentrieren?
- Objektives Verfahren zur Bewertung der Cluster ist erforderlich