

KAPITEL 3

Die Dynamik von Infektionskrankheiten: Epidemien und AIDS

Wir beginnen das dritte Kapitel mit einigen historischen Bemerkungen zu Epidemien:

Während der Jahre 1347–1350 hat der Ausbruch der Pest in Europa zu einer Auslöschung von etwa $1/4$ bis $1/3$ der europäischen Bevölkerung geführt. Im Dezember 1347 breitet sich die Pest ausgehend von Italien über den gesamten europäischen Kontinent aus. Auslöser ist ein Schiff, das in einem italienischen Hafen einläuft. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Seuche betrug etwa 300–600 km pro Jahr und 80 % der Erkrankten verstarben innerhalb von 2–3 Tagen.

Der Ausbruch des Gelbfiebers in Philadelphia im Jahr 1793 hatte bei ca. 50.000 Einwohnern 5.000 Tote zur Folge, wobei Schätzungen nach ca. 20.000 Einwohner dem Gelbfieber durch rasche Flucht aus der Stadt entkamen.

Der Ausbruch der HIV-Erkrankung (human immunodeficiency virus) lag in den 80'er Jahren des letzten Jahrhunderts. Nach WHO-Schätzungen gab es Anfang 2000 weltweit ca. 30 Millionen HIV-Infizierte.

Wetere Beispiele aus den letzten Jahren sind die Lungenkrankheit SARS oder die Schweinegrippe, die letztendlich nicht zu einer Epidemie (oder Pandemie) führte.

1. Elementare Epidemiemodelle: Das klassische SIR-Modell

Im klassischen SIR-Modell wird die Gesamtpopulation in drei unterschiedliche Klassen S , I und R eingeteilt,

S = gesunde und infizierbare Personen,

I = infektiöse Personen,

R = der Rest, also Personen, die (nach einer Erkrankung) dauerhaft immun (oder tot) sind.

Weiter nimmt man an, dass die Gesamtpopulation konstant ist, also

$$S(t) + I(t) + R(t) = \text{konstant}$$

Ist die Krankheit unter Umständen tödlich, so enthält die Klasse R also auch die Verstorbenen.

Der Name SIR-Modell ergibt sich direkt aus dem Übergang

$$S \longrightarrow I \longrightarrow R$$

zwischen den drei Klassen.

Um den Übergang festzulegen, treffen wir die folgenden Modellannahmen

- 1) Der Zuwachs in der Klasse der infizierten Personen ist proportional zum Produkt der Populationen in S und I .
- 2) Der Übergang zwischen den beiden Klassen I und R ist proportional zur Population der Klasse I .
- 3) Die Inkubationszeit ist vernachlässigbar, d.h. eine infizierbare Person wird bei einem Kontakt mit einer infizierten Person spontan infiziert.

Es fehlt aber eine weitere Annahme, die in 1)–3) nicht explizit enthalten ist

- 4) Die drei Klassen sind komplett durchmischt, d.h. innerhalb der Gesamtpopulation hat jedes Paar eine identische Wahrscheinlichkeit für einen Kontakt.

Diese Annahmen ergeben das **klassische SIR-Modell**

$$(3.1) \quad \frac{dS}{dt} = -rSI$$

$$(3.2) \quad \frac{dI}{dt} = rSI - aI$$

$$(3.3) \quad \frac{dR}{dt} = aI$$

wobei $r > 0$ die Infektionsrate und $a > 0$ die "Abbaurrate" der Infizierten ist. Als Anfangsbedingung wählen wir eine Population, die zur Zeit $t = 0$ eine gewisse Zahl von infizierten Personen erhält,

$$S(0) = S_0, \quad I(0) = I_0 \quad \text{und} \quad R(0) = 0$$

Im Folgenden beschäftigen wir uns mit analytischen Untersuchungen zum SIR-Modell. Unsere erste Frage lautet dabei, wie sich die Epidemie ausbreitet: bei $t = 0$ gilt

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = (rS_0 - a)I_0$$

Setzen wir $\rho = a/r$ so folgt

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = \begin{cases} > 0 & : S_0 > \rho \\ < 0 & : S_0 < \rho \end{cases}$$

Nach Gleichung (3.1) gilt $dS/dt \leq 0$ und daher $S(t) \leq S_0$. Ist also $S_0 < \rho$, so erhalten wir

$$\frac{dI}{dt} = (rS - a)I \leq 0$$

Daraus folgt aber $I_0 > I(t) \rightarrow 0$ für $t \rightarrow \infty$. Für $S_0 > \rho$ ist

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} > 0$$

und daher steigt $I(t)$ anfänglich an. Wir definieren diesen Zustand als den **Ausbruch** einer Epidemie, da $I(t) > I_0$ für ein $t > 0$ gilt. Der Parameter $S_c = \rho$ ist dabei wieder ein

Schwellenwert:

$$\begin{aligned} S_0 > S_c &\implies \text{Epidemie} \\ S_0 < S_c &\implies \text{keine Epidemie} \end{aligned}$$

Wir suchen nun nach Lösungsdarstellungen im Phasenraum: mit den beiden Gleichungen (3.1) und (3.2) läßt sich das Lösungsverhalten in der S - I -Ebene angeben.

$$\left. \begin{aligned} \dot{S} &= -rSI \\ \dot{I} &= rSI - aI \end{aligned} \right\} \implies \frac{dI}{dS} = -\frac{rSI - aI}{rSI} = -1 + \frac{\rho}{S}$$

Daraus berechnet man

$$I + S - \rho \ln S = \text{konstant} = \underbrace{I_0 + S_0}_{N=\text{Gesamtpopulation}} - \rho \ln S_0$$

also

$$I = I(S) = \rho \ln S - S + N - \rho \ln S_0$$

BILD

Die Lösungstrajektorien starten auf der Diagonalen $I + S = N$ und S_0 gibt den Punkt auf der Diagonalen an.

Unsere nächste Frage lautet: wie hoch ist die maximale Zahl von Infizierten beim Ausbruch einer Epidemie? Für $S_0 < \rho$ wird das Maximum gerade zur Zeit $t = 0$ angenommen, da $I(t)$ monoton fällt.

Bei einer Epidemie, also $S_0 > \rho$, steigt die Zahl der Infizierten zunächst an. Das Maximum wird erreicht, wenn $dI/dt = 0$ gilt, also bei $S = \rho$. Aus der Darstellung der Phasenkurven erhalten wir also die Beziehung

$$I_{\max} + \rho - \rho \ln \rho = I_0 + S_0 - \rho \ln S_0$$

und daraus folgt

$$I_{\max} = N - \rho + \rho \ln \left(\frac{\rho}{S_0} \right)$$

Über das Verhältnis $I_{\max}/I_0$ könnte man zudem die "Stärke" einer Epidemie festlegen.

Zur Untersuchung des Langzeitverhaltens bestimmen wir die stationären Punkte des Modells. Die stationären Punkte liegen in der S - I -Ebene auf der $I = 0$ -Achse. Daher gilt

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$$

Kombinieren wir die Gleichungen (3.1) und (3.2), so ergibt sich

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{\rho}$$

und daher

$$(3.4) \quad S(R) = S_0 e^{-R/\rho} \geq S_0 e^{-N/\rho} > 0$$

Daraus folgt direkt die Abschätzung

$$0 < \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) \leq N$$

Wegen $I(t) \rightarrow 0$ für $t \rightarrow \infty$ und

$$R_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} N - S_\infty = N - \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$$

folgt mit der Beziehung (3.4) die Gleichung

$$S_\infty = S_0 \exp\left(-\frac{N - S_\infty}{\rho}\right)$$

Das Langzeitverhalten des SIR-Modells ist also definiert durch die positive Lösung $0 < z < \rho$ der transzendenten Gleichung

$$S_0 \exp\left(-\frac{N - z}{\rho}\right) = z$$

Die Gesamtzahl von infizierten Personen, die im Laufe der Epidemie durch die Infektion berührt werden, ist dann gerade

$$I_{total} = I_0 + S_0 - S_\infty$$

Eine wichtige Beobachtung ist, dass für das Langzeitverhalten $t \rightarrow \infty$ die Beziehungen

$$I(t) \rightarrow 0 \quad S(t) \rightarrow S_\infty > 0$$

gelten, d.h. die Epidemie klingt langfristig ab – nicht etwa, weil keine infizierbaren Personen mehr vorhanden sind, sondern vielmehr weil keine Infizierten mehr vorhanden sind.

Man kann sich leicht vorstellen, dass es bei konkreten Epidemien schwierig ist, die Zahl der infizierten Personen bzw. die zeitliche Änderung dieser Zahl zu messen. Hier scheint es einfacher zu sein, die Populationsänderung der Klasse R zu bestimmen.

Die Differentialgleichung für R läßt sich mit Hilfe der obigen Ergebnisse folgendermaßen schreiben

$$\dot{R} = aI = a(N - R - S) = a(N - R - s_0 e^{-R/\rho})$$

mit der Anfangsbedingung $R(0) = 0$. Die Lösung dieser Gleichung läßt sich nur in impliziter Form angeben, aber mit Hilfe numerischer Methoden einfach am Computer lösen.

Bei moderaten Epidemien können wir die Beziehung

$$\frac{R}{\rho} < 1 \quad (\text{oder sogar } \frac{R}{\rho} \ll 1)$$

annehmen, siehe Kermack und McKendrick (1927). Mit der Taylor-Entwicklung

$$e^{-R/\rho} = 1 - \frac{R}{\rho} + \frac{R^2}{2\rho^2}$$

erhält man die Approximation

$$\frac{dR}{dt} = a \left(N - S_0 + \left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right) R - \frac{S_0}{2\rho^2} R^2 \right),$$

die sich explizit integrieren läßt. Für die Lösung erhält man

$$R(t) = \frac{\rho^2}{S_0} \left[\left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right) + \alpha \tanh \left(\frac{\alpha a t}{2} - \Phi \right) \right]$$

mit den beiden Parametern

$$\alpha = \left[\left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right)^2 + \frac{2S_0(N - S_0)}{\rho^2} \right]^{1/2}$$

und

$$\Phi = \frac{\tanh^{-1} \left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right)}{\alpha}$$

Damit gilt auch

$$\dot{R} = \underbrace{\frac{a\alpha^2\rho^2}{2S_0}}_{p_1} \cosh^{-2} \left(\underbrace{\frac{\alpha a}{p_2} \frac{t}{2}}_{p_2} - \underbrace{\Phi}_{p_3} \right) = p_1 \cosh^{-2} \left(p_2 \frac{t}{2} - p_3 \right)$$

und die Populationsänderung in der Klasse R besitzt letztlich nur **drei** Parameter, die an Beobachtungsdaten angepaßt werden können.

2. Modellerweiterungen des klassischen SIR-Modells

Die Modellierung einer Infektionskrankheit kann dahingehend detailliert werden, in dem man eine **Latenzphase** berücksichtigt. Dies ist der Zeitraum, in dem ein Individuum bereits infiziert, aber noch nicht infektiös ist. Wir führen daher beim SIR-Modell eine neue Klasse E , die gerade die Personen bezeichnet, die bereits infiziert sind, aber die Krankheit noch nicht übertragen können.

Das dabei entstehende Modell bezeichnen wir im Folgenden als SEIR-Modell,

$$S \xrightarrow{r} E \xrightarrow{a} I \xrightarrow{b} R$$

Das entsprechende System von Differentialgleichungen lautet dann

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -rSI \\ \dot{E} &= rSI - aE \\ \dot{I} &= aE - bI \\ \dot{R} &= bI \end{aligned}$$

mit den Anfangsbedingungen

$$S(0) = S_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0 \text{ und } R(0) = 0$$

wobei stets $E_0 + I_0 > 0$ gelten soll.

Die Gesamtpopulation bleibt bei diesem erweiterten Modell wiederum konstant in der Zeit,

$$\frac{d}{dt}(S(t) + E(t) + I(t) + R(t)) = 0 \implies S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$$

BEMERKUNG 3.1. *Latenzphasen könnten auch mit Hilfe von retardierten Gleichungen modelliert werden, was wir aber hier nicht ausführen möchten.*

Wir wollen das SEIR-Modell im Folgenden wiederum näher analytisch untersuchen. Zunächst stellt man fest, dass sich das SEIR-Modell (zumindest partiell) auf das klassische SIR-Modell zurückführen läßt: fasst man die Populationen der beiden Klassen E und I zusammen, so ergibt sich das Modell

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -rSI \\ \frac{d(E+I)}{dt} &= rSI - bI \\ \frac{dR}{dt} &= bI\end{aligned}$$

Wir betrachten daher die S –($E+I$)–Phasenebene, d.h. die Gleichung

$$\frac{d(E+I)}{dS} = -1 + \frac{b}{rS}$$

und erhalten durch Integration

$$E+I = S_0 - \frac{b}{r} \ln S_0 + E_0 + I_0 - S + \frac{b}{r} \ln S = \bar{f}(S)$$

Die Eigenschaften von $\bar{f}(S)$ sind daher analog zum SIR-Modell

a) Es gilt

$$\bar{f}'(S) = -1 + \frac{b}{rS} = \begin{cases} > 0 \\ = 0 \\ < 0 \end{cases} \iff S = \begin{cases} < b/r \\ = b/r \\ > b/r \end{cases}$$

b) Wir haben

$$\bar{f}''(S) = -\frac{b}{rS^2} < 0$$

c) Es gilt

$$\lim_{S \rightarrow 0} \bar{f}(S) = \lim_{S \rightarrow \infty} \bar{f}(S) = -\infty$$

d) Mit den Anfangsbedingungen gilt

$$\bar{f}(S_0) = E_0 + I_0 > 0$$

Eine graphische Darstellung der Funktion $\bar{f}(S)$ findet man im nachfolgenden Bild

BILD

Aufgrund der Beziehung

$$E = \bar{f}(S) - I$$

läßt sich das SEIR-Modell auf die beiden Gleichungen

$$(3.5) \quad \begin{cases} \dot{S} &= -rSI \\ \dot{I} &= a\bar{f}(S) - (a+b)I \end{cases}$$

reduzieren.

Die stationären Punkte von (3.5) sind gegeben durch

$$P_e = (S_e, 0) \quad \text{mit} \quad \bar{f}(S_e) = 0$$

Die Funktion $\bar{f}(S)$ besitzt gerade zwei Nullstellen $S_e^1 < S_e^2$, deren Stabilitätseigenschaft über eine Linearisierung bestimmt werden können: S_e^1 ist stabil und S_e^2 ist instabil.

Als nächstes untersuchen wir das dynamische Verhalten von (3.5) im Phasenraum: die Ableitung $\dot{I}$ verschwindet, falls

$$a\bar{f}(S) - (a+b)I = 0 \quad \Longleftrightarrow \quad I = \frac{a}{a+b}\bar{f}(S) = \bar{I}(S)$$

beziehungsweise, falls gilt

$$bI = a(\bar{f}(S) - I) = aE$$

Damit erhalten wir die Beziehungen

$$\begin{aligned} \dot{I} > 0 &\Longleftrightarrow I < \bar{I}(S) \Longleftrightarrow aE > bI \\ \dot{I} = 0 &\Longleftrightarrow I = \bar{I}(S) \Longleftrightarrow aE = bI \\ \dot{I} < 0 &\Longleftrightarrow I > \bar{I}(S) \Longleftrightarrow aE < bI \end{aligned}$$

Für das **Langzeitverhalten** des SEIR-Modells erhalten wir die Grenzwerte

$$\begin{aligned} S_\infty &= S_0 \exp\left(-\frac{r}{b}(S_0 + E_0 + I_0 - S_\infty)\right) \\ E_\infty &= 0 \\ I_\infty &= 0 \\ R_\infty &= N - S_\infty \end{aligned}$$

Ein typisches Lösungsverhalten ist im nachfolgenden Bild veranschaulicht.

BILD

Bevor wir eine weitere Modellerweiterung betrachten, untersuchen wir beim SEIR-Modell noch die beiden Grenzfälle einer sehr kurzen bzw. einer sehr langen Latenzphase.

Bei einer sehr kurzen Latenzphase, also $a \rightarrow \infty$, setzen wir $\varepsilon = 1/a \ll 1$ und erhalten das Modell

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -rSI \\ \varepsilon \dot{E} &= \varepsilon rSI - E \\ \varepsilon \dot{I} &= E - \varepsilon bI \\ \dot{R} &= bI \end{aligned}$$

Im Grenzwert $\varepsilon \rightarrow 0$ geht das System über in

$$\begin{aligned} \dot{S}^{(0)} &= -rS^{(0)}I^{(0)} \\ 0 &= -E^{(0)} \\ 0 &= E^{(0)} \\ \dot{R}^{(0)} &= bI^{(0)} \end{aligned}$$

Zusammen mit der Gleichung für $I^{(0)}$, die man aus der ersten Näherung erhält, entsteht also das ursprüngliche SIR-Modell. Das Grenzschichtverhalten kann über eine Skalierung $\tau = t/\varepsilon$ bestimmt werden.

Bei einer sehr langen Latenzphase, also $a \rightarrow 0$, ergibt sich mit $\varepsilon = a \ll 1$ gerade

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -rSI \\ \dot{E} &= rSI - \varepsilon E \\ \dot{I} &= \varepsilon E - bI \\ \dot{R} &= bI\end{aligned}$$

und im Grenzwert $\varepsilon \rightarrow 0$ entsprechend

$$\begin{aligned}\dot{S}^{(0)} &= -rS^{(0)}I^{(0)} \\ \dot{E}^{(0)} &= rS^{(0)}I^{(0)} \\ \dot{I}^{(0)} &= -bI^{(0)} \\ \dot{R}^{(0)} &= bI^{(0)}\end{aligned}$$

Dieses System kann exakt gelöst werden und es gilt

$$\begin{aligned}S^{(0)}(t) &= S_0 \exp\left(-\frac{r}{b}I_0(1 - e^{-bt})\right) \\ E^{(0)}(t) &= S_0(1 - \exp\left(-\frac{r}{b}I_0(1 - e^{-bt})\right)) + E_0 \\ I^{(0)}(t) &= I_0 e^{-bt} \\ R^{(0)}(t) &= I_0(1 - e^{-bt}) + R_0\end{aligned}$$

Das Grenzverhalten dieser Lösung für $t \rightarrow \infty$ ist aber

$$\begin{aligned}S_{\infty}^{(0)} &= S_0 e^{-r/bI_0} \\ E_{\infty}^{(0)} &= S_0(1 - e^{-r/bI_0}) + E_0 \\ I_{\infty}^{(0)} &= 0 \\ R_{\infty}^{(0)} &= I_0 + R_0\end{aligned}$$

und entspricht nicht dem tatsächlichen Grenzwert des SEIR-Modells. Auf einer anderen, sehr viel langsameren Zeitskala, etwa $\tau = \varepsilon t$, zeigt das System eine andere Dynamik. Um diese zu berechnen skaliert man die Zeit über $\tau = \varepsilon t$ und setzt $J = \varepsilon I$, da $I \sim 0$ für $t \rightarrow \infty$.

Zum Abschluss dieses Abschnittes untersuchen wir noch kurz eine Erweiterung des SEIR-Modells auf Todesfälle und geben einige Zahlen zur Verwendung solcher Modell auf konkrete Epidemien – die Lungenkrankheit SAR in Hongkong im Jahr 2003.

Zur Erweiterung führen wir zunächst die Klasse D , der an der Krankheit verstorbenen Personen ein. Eine Person der Klasse I kann also dauerhaft immun werden (Übergang in

die Klasse R) oder aber an der Krankheit sterben (Übergang in die Klasse D),

$$\begin{array}{ccccccc} S & \xrightarrow{r} & E & \xrightarrow{a} & I & \xrightarrow{b} & R \\ & & & & \downarrow b_1 & & \\ & & & & D & & \end{array}$$

Das um Todesfälle erweiterte $SEIR_D$ -Modell lautet dann

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -rSI \\ \dot{E} &= rSI - aE \\ \dot{I} &= aE - (b + b_1)I \\ \dot{R} &= bI \\ \dot{D} &= b_1I \end{aligned}$$

wobei wir $E_0 + I_0 > 0$ annehmen.

BEMERKUNG 3.2. *Man sollte hier kritisch hinterfragen, ob nicht die Ratenkonstante r von der Population der Klasse D abhängt.*

Fasst man die beiden Klassen R und D zusammen, so reduziert sich das $SEIR_D$ -Modell auf das $SEIR$ -Modell und für das Langzeitverhalten gilt dann entsprechend

$$(S, E, I, D + R) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} (S_\infty, 0, 0, (R + D)_\infty)$$

Die beiden Grenzwerte R_∞ und D_∞ lassen sich folgendermaßen bestimmen: eine Addition der ersten drei Gleichungen ergibt

$$\frac{d}{dt}(S + E + I) = -(b + b_1)I$$

Mit der Gleichung für R erhalten wir also

$$\frac{dR}{d(S + E + I)} = -\frac{b}{b + b_1}$$

und daher

$$R = R_0 + \frac{b}{b + b_1}(S_0 + E_0 + I_0 - (S + E + I))$$

Für das Langzeitverhalten gilt also

$$R_\infty = R_0 + \frac{b}{b + b_1}(S_0 + E_0 + I_0 - S_\infty)$$

Analog ergibt sich

$$D_\infty = R_0 + \frac{b_1}{b + b_1}(S_0 + E_0 + I_0 - S_\infty)$$

Es lassen sich im Prinzip beliebig viele Modellerweiterungen betrachten und dies tut auch die WHO (Weltgesundheitsorganisation),

- Erweiterung auf Isolation,
- Erweiterung auf Quarantäne,
- etc.

In einer Diplomarbeit am Fachbereich Mathematik aus dem Jahr 2004, wurde solche Modellerweiterungen auf die SARS-Epidemie in Hongkong im Jahr 2003 angewendet und auch mit Beobachtungsdaten der WHO aus einem Zeitraum vom 17. April bis 11. Juli 2003 verglichen. Ein beeindruckendes Ergebnis zeigt die nachfolgende Tabelle

	WHO	$SEIR_D$ (t=0)	$SEIR_D$ (t=61)	$SEIR_{iso}$ (t=61)
S_∞	7.398.245	712.726	712.633	7.398.245
R_∞	1.456	5.437.350	5.437.423	1.451
D_∞	299	1.249.924	1.249.944	304
$R_\infty + D_\infty$	1.755	6.687.274	6.687.367	1.755

3. Modelle zur Übertragung von HIV

In diesem Abschnitt formulieren wir ein Modell zur HIV-Infektion in einer homosexuellen Population, das Ende der 80'er Jahre von Anderson und May auf eine Gruppe homosexueller und bisexueller Männer in San Francisco angewandt wurde. Gegeben sei eine Population homosexueller Männer mit Populationsgröße $N(t)$. Die Population sei unterteilt in die folgenden Klassen

$$\begin{aligned}
 X(t) &= \text{gesunde Männer} \\
 Y(t) &= \text{infektiöse Männer} \\
 A(t) &= \text{AIDS-Patienten} \\
 Z(t) &= \text{HIV-Infizierte, aber nicht infektiös}
 \end{aligned}$$

Das Modellverhalten sei durch das folgende Schaubild beschrieben:

BILD

Dabei ist B die Rekrutierungsrate gesunder Männer, μ die natürliche (nicht durch AIDS bedingte) Sterberate, λ die Wahrscheinlichkeit, die Infektion über einen zufällig ausgewählten Partner zu erwerben – zum Beispiel gelte $\lambda = \beta Y/N$ mit der Übertragungswahrscheinlichkeit β), c die Zahl der Sexualpartner, d die durch AIDS bedingte Sterberate, p das Verhältnis zwischen HIV-Infizierten und infektiösen Personen und schließlich v die Übergangsrate von der Infektion zu AIDS.

Aus dem Schaubild läßt sich folgendes Differentialgleichungssystem ableiten:

$$\begin{aligned}
 \frac{dX}{dt} &= B - \mu Y - \lambda c X \\
 \frac{dY}{dt} &= \lambda c X - (v + \mu) Y \\
 \frac{dA}{dt} &= p v Y - (d + \mu) A \\
 \frac{dZ}{dt} &= (1 - p) v Y - \mu Z
 \end{aligned}$$

Die Gesamtpopulation ist dann $N(t) = X(t) + Y(t) + Z(t) + A(t)$ und durch Addition der Gleichungen erhält man die Gleichung

$$\frac{dN}{dt} = B - \mu N - dA$$

In diesem Modell bleibt die Gesamtpopulation gerade nicht konstant, läßt sich sogar nicht separat bzw. ohne Kenntnis der Population A bestimmen.

Als erstes versuchen wir einen Schwellenwert zu bestimmen, für den es innerhalb der vorgegebenen Gesamtpopulation zum Ausbruch einer "Epidemie" kommt. Dazu betrachten wir folgende Ausgangssituation: in eine bis dato infektiionsfreie Population werden eine im Vergleich zur Gesamtpopulation minimale Zahl von Infizierten eingebracht. Bei $t = 0$ gelte also $X \approx N$. Dann lautet die zweite Gleichung approximativ

$$\dot{Y} \approx \lambda c N - (v + \mu)Y$$

und wegen $\lambda = \beta Y/N$ erhalten wir

$$\dot{Y} \approx (\beta c - v - \mu)Y$$

Nehmen wir weiter an, dass $v \gg \mu$ gilt, d.h. also die mittlere Inkubationszeit $1/v$ ist sehr viel kleiner als die mittlere Lebenserwartung $1/\mu$, so schreibt sich die letzte Gleichung als

$$\begin{aligned} \dot{Y} &\approx v \left(\frac{\beta c}{v} - 1 - \frac{\mu}{v} \right) Y \\ &\approx v(R_0 - 1)Y \end{aligned}$$

mit

$$R_0 \approx \frac{\beta c}{v}$$

Damit ist $R_0 \approx \frac{\beta c}{v} > 1$ ein approximativer Schwellenwert für den Ausbruch einer – für die gegebene Population – Epidemie.

Der Schwellenwert ist das Produkt aus

- Anzahl der Sexualpartner c ,
- Übergangswahrscheinlichkeit β und
- mittlerer Inkubationszeit $1/v$.

Der stationäre Punkt des Systems ist gegeben durch

$$\begin{aligned} X^* &= \frac{v + \mu}{c\beta} N^* \\ Y^* &= \frac{(d + \mu)(B - \mu N^*)}{pvd} \\ Z^* &= \frac{(1 - p)(d + \mu)(B - \mu N^*)}{pd\mu} \\ A^* &= \frac{B - \mu N^*}{d} \end{aligned}$$

und

$$N^* = \frac{B\beta(\mu(v+d+\mu) + vd(1-p))}{(v+\mu)(b(d+\mu) - pv)}$$

Eine Linearisierung um (X^*, Y^*, Z^*, A^*) zeigt, dass die Lösung in Form einer gedämpften Schwingung gegen den stationären Punkt konvergiert.

Das Verhalten zu Beginn einer "Epidemie" lässt sich folgendermaßen beschreiben: nimmt man an, dass die Zahl der HIV-Infizierten klein gegenüber der Population gesunder Männer ist, so kann man $X \approx N$ annehmen. Dann folgt

$$Y(t) = Y(0)e^{v(R_0-1)t} = Y(0)e^{rt}$$

mit $r = v(R_0 - 1)$. Wir nehmen an, dass $R_0 > 1$ gilt. Die Zeit zur Verdoppelung der Population in der Klasse Y ist dann gerade

$$Y(t_d) = 2Y(0) \implies t_d = r^{-1} \ln 2 = \frac{\ln 2}{v(R_0 - 1)}$$

Je größer R_0 ist, desto kleiner wird die Verdoppelungszeit.

In diesem Fall erhalten wir zusätzlich aus

$$\frac{dA}{dt} = pvY - (d + \mu)A$$

durch Einsetzen der Lösung $Y(t)$ gerade

$$\frac{dA}{dt} = pvY(0)e^{rt} - (d + \mu)A$$

Mit der Annahme $A(0) = 0$ (kein AIDS-Patient beim Ausbruch der Epidemie) erhalten wir

$$A(t) = pvY(0) \frac{e^{rt} - e^{-(d+\mu)t}}{r + d + \mu}$$

Wie oben erwähnt haben Anderson und May im Jahr 1986 eine Arbeit veröffentlicht, in der sie dieses Modell auf eine Population von 6.875 homosexuellen und bisexuellen Männer in San Francisco im Zeitraum von 1978 bis 1985 angewandt haben. Mit einer Schätzung $r \approx 0.88 \text{ Jahre}^{-1}$ und den weiteren Parametern

$$\begin{aligned} R_0 &\approx 3 - 4 \\ d + \mu &\approx d \approx 1 - 1.33 \text{ Jahre}^{-1} \\ p &\approx 10 - 30\% \\ v &\approx 0.22 \text{ Jahre}^{-1} \\ c &\approx 2 - 6 \end{aligned}$$

ergab sich dabei eine Verdopplung der HIV-positiven Personen alle 9 Monate.

Ein typisches Lösungsverhalten – bestimmt auf Basis einer numerischen Simulation mit den Anfangsbedingungen

$$A(0) = Z(0) = 0, \quad S(0) + Y(0) = N(0) = 100.000$$

und den Parameter

$$B = 13333.3, \mu = (1/32) J^{-1}, p = 0.3, v = 0.2 J^{-1}, d = 1 J^{-1}$$

ergibt folgende Graphik

BILD

4. Altersabhängige Epidemiemodelle

In diesem letzten Abschnitt des dritten Kapitels wollen wir noch **altersabhängige** Epidemiemodelle vorstellen. Wir nehmen dazu an, dass die Population in zwei Klassen unterteilt ist: die Gesunden S und die Infektiösen I . Die Population S der gesunden Personen hängt nur von der Zeit t ab, d.h. $S = S(t)$. Die Population I der Infektiösen dagegen besitze neben der Zeitabhängigkeit noch die Abhängigkeit vom Alter a , d.h. $I = I(a, t)$.

Statt der Gleichung $\dot{S} = -rSI$ im SIR -Modell betrachtet man nun die dynamische Gleichung

$$(3.6) \quad \frac{dS}{dt} = - \left(\int_0^\tau r(a')(a', t) da' \right) S, \quad S(0) = S_0$$

Dabei beschreibt die Funktion $r(a)$ die altersabhängige Infektiösität der infektiösen Personen und τ sei eine Altersgrenze, bis zu der infektiöse Personen die Krankheit übertragen können.

Die Dynamik der infektiösen Personen wird durch die von-Foerster-Gleichung beschrieben, also

$$(3.7) \quad \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial a} = -\lambda(a)I$$

wobei $\lambda(a)$ den altersabhängigen Abbau von infektiösen Personen charakterisiert. Die Anfangsbedingung für (3.7) sei $I(a, 0) = I_0(a)$ und als Randbedingung wählen wir

$$I(0, t) = -\frac{dS}{dt} \quad \text{für } t > 0,$$

d.h. alle neuen infektiösen Personen entstehen aus gesunden Personen.

Unser altersabhängiges Modell ist also eine Kombination aus einer Integralgleichung und einer partiellen Differentialgleichung. Zur Lösung der PDGL verwenden wir wieder die **Charakteristikenmethode**.

Für die Beschreibung der Stärke einer Epidemie kann man die Größe S_∞/S_0 mit $S_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$ verwenden. Wegen $dS/dt \leq 0$ gilt stets $0 \leq S_\infty \leq S_0$. Wir zeigen nun, dass das oben angegebene Verhältnis von der Größe γ mit

$$\gamma = S_0 \int_0^\tau r(a) \exp \left(- \int_0^a \lambda(a') da' \right) da$$

abhängig ist. Dabei ist der exponentielle Ausdruck im Integral gerade die Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine neu-infizierte Person das Alter a erreicht. Damit ist γ die mittlere

Zahl von gesunden Personen, die durch eine einzelne infektiöse Person im Laufe der Lebensdauer dieser Person infiziert wird und $\gamma = 1$ ist ein sinnvoller Schwellenwert für den Ausbruch einer Epidemie.

Die Lösung von (3.7) unter Verwendung der Charakteristikenmethode: die charakteristischen Gleichungen lauten

$$\frac{dt}{da} = 1 \Rightarrow a = t + a_0 \ (a > t), \ a = t - t_0 \ (a < t)$$

Entlang der Kurven verändert sich die Population I nach der Gesetzmäßigkeit

$$\frac{dI}{da} = -\lambda(a)I$$

und eine Integration dieser Gleichung ergibt:

$$I(a, t) = \begin{cases} I_0(a_0) \exp\left(-\int_{a_0}^a \lambda(a') da'\right) & : \ a > t \\ I(0, t_0) \exp\left(-\int_0^a \lambda(a') da'\right) & : \ a < t \end{cases}$$

Zusammen mit den Grundkurven folgt dann

$$(3.8) \quad I(a, t) = \begin{cases} I_0(a - t) \exp\left(-\int_{a-t}^a \lambda(a') da'\right) & : \ a > t \\ I(0, t - a) \exp\left(-\int_0^a \lambda(a') da'\right) & : \ a < t \end{cases}$$

Die Lösung von (3.6) mit Anfangsbedingung $S(0) = S_0$ lautet

$$(3.9) \quad S(t) = S_0 \exp\left(-\int_0^t \left(\int_0^\tau r(a)I(a, t') da\right) dt'\right)$$

Mit der Darstellung (3.8) erhalten wir

$$\begin{aligned} \int_0^\tau r(a)I(a, t') da &= \int_0^t r(a)I(0, t' - a) \exp\left(-\int_0^a \lambda(a') da'\right) da \\ &\quad + \int_t^\tau r(a)I_0(a - t') \exp\left(-\int_{a-t'}^a \lambda(a') da'\right) da \end{aligned}$$

BEMERKUNG 3.3. Für $t > \tau$ verschwindet das zweite Integral auf der rechten Seite, wir setzen daher die Funktion $r(a)$ folgendermaßen fort: $r(a) = 0$ für $a > \tau$.

Für das Integral in (3.9) erhalten wir demnach

$$\begin{aligned} \int_0^t \int_0^\tau r(a)I(a, t') da dt' &= -\int_0^t \int_0^{t'} r(a) \exp\left(-\int_0^a \lambda(a') da'\right) \frac{dS(t' - a)}{dt'} da dt' \\ &\quad + \int_0^t \int_{t'}^\tau r(a)I_0(a - t') \exp\left(-\int_{a-t'}^a \lambda(a') da'\right) da dt' \end{aligned}$$

Die Variablentransformation $(u, v) = (a, t' - a)$ ergibt für das erste Integral auf der rechten Seite

$$\begin{aligned} & \int_0^t \int_0^{t'} r(a) \exp \left(- \int_0^a \lambda(a') da' \right) \frac{dS(t' - a)}{dt'} da dt' \\ &= \int_0^t \int_0^{t-u} r(u) \exp \left(- \int_0^u \lambda(a') da' \right) \frac{dS(v)}{dv} dv du \\ &= \int_0^t r(a) \exp \left(- \int_0^a \lambda(a') da' \right) (S(t - a) - S(0)) da \end{aligned}$$

und daraus folgt

$$\int_0^t \int_0^\tau r(a) I(a, t') da dt' = - \int_0^t r(a) \exp \left(- \int_0^a \lambda(a') da' \right) (S(t - a) - S_0) dt + m(t)$$

mit

$$m(t) = \int_0^t \int_{t'}^\tau r(a) I_0(a - t') \exp \left(- \int_{a-t'}^a \lambda(a') da' \right) da dt'$$

Wir erhalten damit die implizite Lösung

$$S(t) = S_0 \exp \left\{ -m(t) + \int_0^t r(a) \exp \left(- \int_0^a \lambda(a') da' \right) (S(t - a) - S_0) da \right\}$$

Division durch S_0 und Grenzübergang $t \rightarrow \infty$ ergibt mit $r(a) = 0$ für $a > \tau$ die Gleichung

$$F = \exp(-m_\infty + \gamma(F - 1))$$

mit $m_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} m(t)$ und $F = S_\infty/S_0$.

BEISPIEL 3.4. Wir betrachten eine gesunde Population der Größe S_0 , in die zur Zeit $t = 0$ eine infektiöse Person eingebracht wird und modellieren dies durch die Anfangsbedingung

$$I_0(a) = \delta(a)$$

und

$$\int_0^\tau I_0(a) da = 1$$

Für diesen Fall berechnet man

$$m(t) = \frac{\gamma}{S_0}$$

und daher

$$F = \exp \left(\gamma \left(F - 1 - \frac{1}{S_0} \right) \right), \quad F = S_\infty/S_0$$

Wir können annehmen, dass $1/S_0 \ll 1$ gilt und betrachten daher die Funktion

$$F = \exp(-\varepsilon + \gamma(F - 1)), \quad \varepsilon \ll 1$$

Die Funktion $F = F(\gamma)$ ist im folgenden Bild graphisch dargestellt

BILD

