

Matematische Beschreibung der
Dynamik von Chlamydien-Infektionen
Hausarbeit zur Vorlesung
Matematische Modellierung mit
Differentialgleichungen
gehalten von Dr Etienne Emmrich
Wintersemester 2004/2005
TU Berlin

Greta Lindwall
Hannah Rosquist

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Chlamydia trachomatis	3
2.1	Symptome	3
2.2	Entdeckung, Behandlung und Kontrolle der Infektion	4
3	Daten über Chlamydien in Schweden	5
4	SI-Modell	7
4.1	Das Modell und die Parameter	8
5	SIR-Modell	9
5.1	Das Modell und die Parameter	9
5.2	Wann wird eine Epidemie ausbrechen und werden alle krank?	10
5.3	Die Lösung von $R(t)$	11
5.4	Beschreibung der Chlamydien mit dem SIR-Modell	12
6	SIS-Modell	14
6.1	Das Modell und die Parameter	14
6.2	Die Lösung von $I(t)$	15
6.3	Beschreibung der Chlamydien mit dem SIS-Modell	15
7	Welches Modell ist das beste?	17
8	Fehlerdiskussion	18
9	Zusammenfassung	19
10	Literaturverzeichnis	21

1 Einleitung

Die Menschheit hat für Jahrtausende versucht, das Universum besser zu verstehen. Das Ergebnis sind zahlreiche Misserfolge und Enttäuschungen, aber gelegentlich auch einzigartige Entdeckungen. Um diese komplizierte Wirklichkeit zu beschreiben, muss man vereinfachende Modelle finden, und hier kommt die Mathematik ins Spiel. Mit mehr und mehr Kenntnis kann man immer die Wirklichkeit immer besser abbilden.

Besonders, um biologische Phänomene zu beschreiben, sind die mathematischen Modelle sehr von Nutzen gewesen. Fragen, wie zum Beispiel, *Was wird mit unserem Körper passieren, wenn wir älter werden?*, *Wie wächst ein Krebs tumor?* und *Warum verbreiten sich Epidemien in manchen Populationen so schnell?*, können mit mathematischen Modellen besser verstanden werden.

Es gibt viele Modelle, die die Verbreitung von Epidemien beschreiben. Einige sind komplizierter als andere. W. O. Kermack und A. G. McKendrick haben (1927,1932,1933) Modelle über die Verbreitung von Infektionen entwickelt und analysiert. Das *Kermack-McKendrick-Modell* existiert in mehreren Varianten und wir werden uns ein paar von diesen näher anschauen.

Wir werden auch versuchen, diese Modelle auf die Chlamydien-Verbreitung in Schweden anzuwenden. Wir haben die Chlamydien-Infektion gewählt, weil man die letzten Jahre einen deutlichen Anstieg der Fälle in Schweden zu beobachten hatte. Für diese Chlamydien-Infektion gilt die Meldepflicht und darum gibt es viele Daten, die relativ verlässlich sind.

2 Chlamydia trachomatis

Chlamydien ist heutzutage die am häufigsten sexuell übertragene Krankheit in Schweden. Auch in Deutschland ist Chlamydien verbreitet, obwohl die Krankheit nicht sehr bekannt ist. Allein in Deutschland gehen 80.000 Fälle von Unfruchtbarkeit auf diese Infektion [11].

Die Ursache dieser Krankheit ist das Bakterium *Chlamydia trachomatis*. Die Bakterien leben in der Harnröhre, bei Frauen auch in der Scheide, und manchmal im Mastdarm oder im Rachen. Die Infektion verbreitet sich normalerweise, wenn Schleimhäute durch Geschlechtsverkehr in Kontakt kommen. Dieses gilt auch für anale und orale sexuelle Kontakte. Die Bakterien können nur im Innern von Zellen überleben und die Infektion verbreitet sich nicht über zum Beispiel Handschlag, Handtücher oder Toiletten. Die Inkubationszeit ist kurz, sie beträgt nur ein paar Tage bis zu eine Woche.

2.1 Symptome

Bei einer Chlamydien-Infektion gibt es oft überhaupt keine Symptome. Darum kann man lange Zeit eine Chlamydien-Infektion haben, ohne es zu wis-

sen. Eventuelle Symptome sind Brennen und Jucken beim Wasserlassen aufgrund von Entzündungen der Harnröhre. Frauen, die lang Zeit infiziert sind, können bleibende Schäden an den Eileitern erleiden und es gibt ein erhöhtes Risiko für Sterilität. Männer können eine Entzündung der Nebenhoden erleiden. Die Infektion kann nicht von Mutter zu Kind übertragen werden. Doch wenn eine Mutter angesteckt ist, kann das Kind während der Entbindung eine Augeninfektion oder Lungenentzündung bekommen.

2.2 Entdeckung, Behandlung und Kontrolle der Infektion

Die Chlamydien-Infektion ist mit Antibiotika einfach zu behandeln, und wenn man mit dieser Behandlung direkt nach der Ansteckung anfängt, ist das Risiko für Begleitkrankheiten gering. Man wird nach der Behandlung nicht immun, sondern man kann mehrmals Chlamydien bekommen.

Um die Bakterien nachzuweisen, entnimmt man Proben des Urins aus Harnröhre, Rachen, Mastdarm oder aus dem Gebärmutterhals.

Benutzung eines Kondoms während des gesamten Geschlechtsverkehrs ist eine relativ sichere Weise, um sich gegen Chlamydien, und auch andere sexuell übertragbare Krankheiten, zu schützen.

Viele Menschen haben diese Infektion, ohne es zu wissen. Deshalb ist es wichtig, dass Personen, bei denen die Möglichkeit einer Ansteckung besteht, untersucht werden. Es ist auch wichtig, dass Personen, die Geschlechtsverkehr mit einer infizierten Person gehabt haben, Informationen bekommen und untersucht werden.

Es gibt gegen die Chlamydien-Infektion noch keine vorbeugende Impfung. Die Infektion ist als eine gefährliche, meldepflichtige Krankheit eingestuft. Das heißt, dass auftretende Fälle beim Gesundheitsamt gemeldet werden müssen. Das Auffinden der Kontaktpersonen ist obligatorisch und wichtig. Während der Antibiotikumbehandlung ist Geschlechtsverkehr zu meiden.

Man teilt die Art, Chlamydien und andere sexuelle übertragbare Krankheiten zu bekämpfen, in zwei Gruppen. Die erste, schon genannte, ist das Auffinden der Kontaktpersonen und die zweite nennt man Screening-Programme. Das bedeutet Tests und Behandlungen von einer beliebigen Gruppe der Population oder einer Teilpopulation mit Hochrisiko-Individuen. Diese Programme machen die Entdeckung der Infektion effektiver, schneller und funktioniert wie Aufklärungskampagnen. Das Auffinden der Kontaktpersonen ist auf die Geschlechtspartner der Infizierten ausgerichtet.

Untersuchungen zeigen, dass beide Methoden allein nicht so effektiv sind. Eine Kombination der Methoden gibt das optimale Ergebnis.

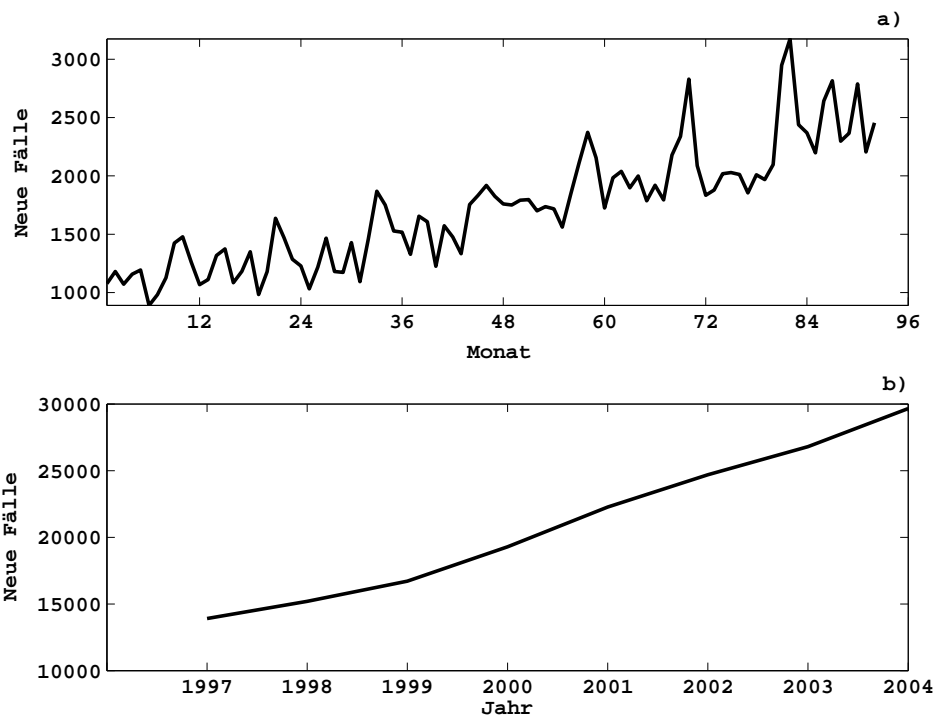


Abbildung 1: Neue Chlamydien-Fälle in Schweden pro Monat und pro Jahr, 1997 - August 2004. Um auch 2004 in b) benutzen zu können, wird die Anzahl, für Januar - August 2004, mit $12/8$ multipliziert.

3 Daten über Chlamydien in Schweden

Dank der Meldepflicht gibt es viele Statistiken über die Chlamydien-Infektionen. Alle entdeckten Fälle seit 1997 sind für jeden Monat gemeldet worden. Das heißt, dass es insgesamt 92 Messpunkten gibt, siehe Abb. 1.a. In den Statistiken findet man auch Informationen über Geschlecht, Alter und wo in Schweden die Infektion entdeckt wurde, (Anhang 1). Jedes Jahr seit 1997 hat die Zahl neuer Chlamydien-Fälle in Schweden sich erhöht, wie man in Abb. 1.b sehen kann. Die größte Erhöhung findet man unter jungen Leuten zwischen 15 und 24 Jahre. Mehr als die Hälfte dieser Infizierten sind Frauen.

Studiert man die Anzahl neuer Fälle pro Monat, so erkennt man, wie zu erwarten ist, größere Fluktuationen als bei der jährlichen Betrachtung. Aber auch hier ist es deutlich, dass die Krankheit leider auf Vormarsch ist. Noch interessantere Entdeckungen kann man machen, wenn man eine Kurve für den Monatsverlauf für jedes Jahr einzeichnet, siehe Abb. 2. Dann sieht man, dass nach jedem Sommer die Anzahl von neuen Kranken steigt. Wahrscheinlich ist es so, weil es vermehrte Kontakte während des Sommers

gibt. Die Periodisierung ist deutlich, aber nicht stark genug um sie mit einer Fourientransformation zu belegen.

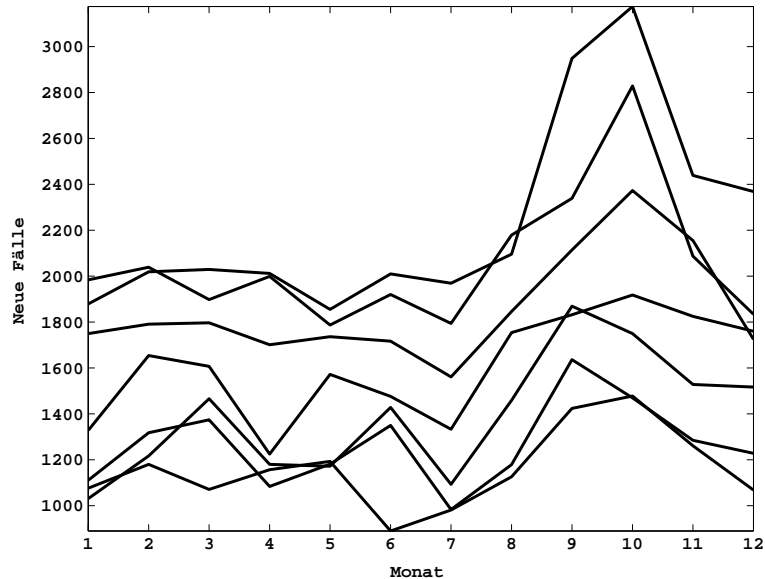


Abbildung 2: *Neue Chlamydien-Fälle pro Monat. Eine Kurve pro Jahr, 1997 - 2004.*

Die Daten beschreiben neue Fälle pro Monat (oder Jahr), aber das ist eigentlich die Ableitung der totalen Anzahl von Fällen. Diese totale Anzahl von Fällen werden später $R(t)$ oder $I(t)$ genannt. Um diese Größen zu bekommen, werden für jedes Jahr die Anzahl neuer Fälle addiert, dass heißt kummuliert, siehe Abb. 3. Ob man die Daten pro Jahr oder pro Monat benützt, beeinflusst nicht das Ergebnis. Aus graphischen Gründen werden später die Messdaten pro Jahr gewählt.

Diese Daten kommen aus der Wirklichkeit und sind kein Schulbuchbeispiel. Das macht es interessant, schafft aber auch Schwierigkeiten. Chlamydien ist eine Krankheit, die schon lange Zeit verbreitet ist. Damit ist sie schwieriger es zu interpretieren als zum Beispiel SARS, oder eine Pestepidemie. In diesen Fällen gibt es einen Beginn und stationären Zustand der Dynamik, die man einfacher finden kann.

Die Messdaten beginnen mit dem Jahr 1997, aber natürlich gab es auch früher Infizierte. Wie viele weiß man nicht. Um die Daten mit den folgenden mathematischen Modellen zu vergleichen, wird angenommen, dass schon 100.000 Menschen bis zum Jahr 1997 angesteckt worden sind. Das bedeutet, dass unsere Daten sich irgendwo auf einer Kurve befinden, die die ganze Epidemie beschreibt. Es ist oft so, dass man nur einen Teil von dieser Kurve kennt.

Eine konstante Population der Größe N , macht die Modelle einfacher und

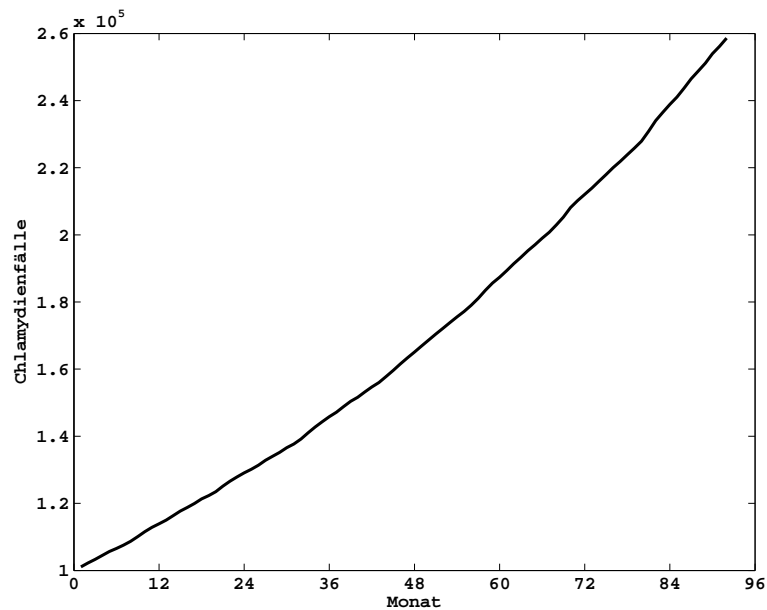


Abbildung 3: *Chlamydien-Fälle, 1997 - 2004.*

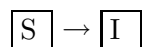
ist für Chlamydien eine gute Approximation. Die Bevölkerung in Schweden hat zwischen den Jahr 1997 und 2004 nur um 0,9 % zugenommen. Dazu (und noch wichtiger) besteht die interessante Gruppe nur aus den sexuell Aktiven, die sich vor einer Ansteckung nicht schützen. Das korrekte N zu wissen ist also unmöglich und weil man ein so einfaches Modell wie möglich haben möchte, nimmt man normalerweise N als konstant an und überschätzt. Hier sei N als 4.500.000 genommen, die Hälfte der Bevölkerung von Schweden. Dass N konstant ist, bedeutet nicht, dass es die gleiche Population bleibt, sondern nur, dass die Geburtsanzahl und Sterbeanzahl gleich sind.

4 SI-Modell

Der einfachste Weg, den Verlauf einer Infektion in einer Population zu beschreiben, ist mit dem SI-Modell: Es wird angenommen, zur Zeitpunkt t gebe es $S(t)$ Individuen, die sich die Infektion zuziehen können, und $I(t)$ Individuen, die schon infiziert sind und somit andere anstecken können.

- S: Gesunde Individuen, die aber für die Krankheit empfänglich sind (susceptibles).
- I: Ansteckende Individuen, die die Infektion weiterverbreiten können (infectives).

Der Hergang sieht wie folgend aus:



4.1 Das Modell und die Parameter

Eine Mischung der zwei Gruppen S und I bedingt die Verbreitung der Infektion. Man macht die Annahme, dass die Kontakte nur von der Anzahl der Individuen in jeder Gruppe abhängig sind. Dann ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Infektion proportional zur Anzahl der Kontakte zwischen S - und I -Individuen, mit der Proportionalkonstanten α . Die zeitliche Veränderungen der Gruppen können durch das folgende System nichtlinearer gewöhnlichen Differentialgleichungen beschrieben werden.

$$\dot{S}(t) = -\alpha S(t)I(t) + \mu_1 N(t) - \mu_2 S(t) \quad (1)$$

$$\dot{I}(t) = \alpha S(t)I(t) - \mu_2 I(t) \quad (2)$$

In diesem allgemeinen Modell ist $N(t)$ zeitabhängig, aber es wird bald gezeigt wie man $N(t)$ wieder konstant machen kann.

Die Größe $\mu_1 N$ ist die Anzahl Neugeborener pro Zeiteinheit. Dass man mit N und nicht nur S multipliziert, bedeutet, dass auch Infizierte Frauen Kinder kriegen können. Dadurch kann man nicht mit Chlamydien, sondern nur mit Folgekrankheiten, geboren werden. Die Größen $\mu_2 I$ und $\mu_2 S$ sind die Anzahl verstorbenen Individuen in jeder Gruppe pro Zeiteinheit. Für die Chlamydien-Infektion sind die Konstanten dieselbe in den beiden Gruppen. Diese Annahme ist gerechtfertigt, weil die Krankheit nicht tödlich ist. Damit ist μ_2 nur die für S und I gleichwahrscheinliche Rate von nicht durch Chlamydien induzierten Todesfällen ist. Ein normales I -Individuum steckt αN Individuen pro Zeiteinheit an, wo N die totale Anzahl von Individuen der Population ist:

$$N(t) = I(t) + S(t)$$

Addition von (1) und (2) führt auf

$$\dot{N}(t) = \dot{S}(t) + \dot{I}(t) = (\mu_1 - \mu_2)N(t).$$

Die Lösung dieser Gleichung ist

$$N(t) = N(0)e^{(\mu_1 - \mu_2)t}, t \geq 0.$$

Wenn $\mu = \mu_1 = \mu_2$, ist die Anzahl der Population konstant und dann gilt:

$$S(t) = N - I(t).$$

Es folgt

$$\dot{I}(t) = \alpha I(t)(N - I(t)) - \mu I(t) = (\alpha N - \mu)I(t) - \alpha I^2(t). \quad (3)$$

Diese Differentialgleichung beschreibt ein sogenanntes logistisches Wachstum. Logistisches Wachstum und die Lösung von (3) werden später behandelt.

In dem SI-Modell ist ein Individuum, das krank geworden ist, immer krank. Für den Fall einer Chlamydien-Infektion ist dieses Modell darum nicht so relevant. Eine Verbesserung des Modells ist notwendig.

5 SIR-Modell

Dieses Modell von W. O. Kermack und A.G. McKendrick ist auch ein recht einfaches Modell, aber doch sehr gut anwendbar. Es ist vielleicht das übliche Modell bei der Beschreibung einer Epidemie.

5.1 Das Modell und die Parameter

In diesem Modell teilt man die Population in drei Gruppen; S und I als im SI-Modell und jetzt auch

- R: Angesteckte Individuen, die aus verschiedenen Gründen die Infektion nicht weiterverbreiten (Removed).

Der Hergang ist:

$$\boxed{S} \rightarrow \boxed{I} \rightarrow \boxed{R}$$

Mit diesen Gruppen bekommt man die Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= -\alpha S(t)I(t) \\ \dot{I}(t) &= \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) \\ \dot{R}(t) &= \beta I(t) \end{aligned} \quad (4)$$

Auch in diesem Modell werden die S -Individuen von der Infektion, mit einer Geschwindigkeit proportional zu der Anzahl Kontakte zwischen S - und I -Individuen, angesteckt. Man macht auch, wie im SI-Modell, die Annahme, dass die Kontakte nur von der Anzahl Individuen in jeder Gruppe abhängig ist. Die zweite Annahme ist, dass die Geschwindigkeit, um ein R -Individuum zu werden, proportional gegen die Anzahl ansteckende Individuen ist. Die Proportionalkonstante ist β . Die Zeitdauer, die jemanden ansteckend ist, also zur Gruppe I gehört, ist exponentiell verteilt mit dem Erwartungswert

$$\int_0^{\infty} e^{-\beta t} dt = 1/\beta. \quad (5)$$

Die totale Anzahl der Population N ist wieder konstant.

$$N = S(t) + I(t) + R(t) = \text{const} \quad (6)$$

5.2 Wann wird eine Epidemie ausbrechen und werden alle krank?

Auch ohne eine Lösung der Differentialgleichungen kann man viele nützliche Informationen bekommen.

Die Anzahl der Population, am Anfang, wenn $t = 0$ und $R(0) = 0$, ist

$$N = S(0) + I(0).$$

Damit sich die Infektion verbreiten, muss es am Anfang ansteckende Individuen und empfängliche Individuen geben, das heißt, $S(0) > 0$ und $I(0) > 0$. Weil nur nichtnegative Lösungen für S , R und I gewünscht sind, muss auch $\dot{R}(t) > 0$ sein. Für die Zeiten $t > t_1 > 0$ wird dann die Anzahl S-Individuen abnehmen,

$$S(t) < S(t_1) < S(0).$$

Mit der Kontinuitätsbedingung für S und mit den Ansprüche an eine nicht-negative Lösung, muss der Grenzwert für t existieren.

$$S(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$$

Es ist nicht möglich, dass dieser Grenzwert gleich null ist, wie später gezeigt wird.

Wenn $\alpha S(0) < \beta$ ist, ist immer $\dot{I}(t) < 0$. Mit anderen Worten, es gibt ein kritisches Niveau β/α , einen Treshhold-Wert, für die S-Individuen, der erreicht werden muss, damit die Infektionen verbreitet werden. Die Größe $B_o = \alpha S(0)/\beta$ nennt man der *Basic Reproduction Rate*. Um zu wissen, ob man eine Epidemie bekommt oder nicht, kann man diesen Wert benutzen. Wenn $B_o < 1$, ist $\dot{I}(t)$ immer kleiner als null und die Infektion stirbt aus. Ist hingegen $B_o > 1$, hat man eine Epidemie. Also, wenn $B_o \geq 1$, ist ein Übergewicht der Krankheit möglich.

Nach (4) sieht man, dass die Anzahl der R -Individuen zunehmen muss und (6) zeigt, dass $R(t) \leq N$. Aus diesen Gründe muss auch für $R(t)$ ein Grenzwert existieren,

$$R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t),$$

sowie für I .

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

Mit diesen Grenzwerten findet man eine Größe,

$$\frac{I(\infty) + R(\infty)}{N},$$

die den Grad zeigt, wie die Infektion sich verbreitet hat.

Mit den Gleichungen in (4) kann man sehen, dass

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{\alpha}{\beta}S,$$

gilt, so dass

$$S(R(t)) = S_o e^{-\alpha R(t)/\beta}. \quad (7)$$

wobei S_o ist die Anzahl S -Individuen am $t = 0$. Weil $R(t) \leq N$ gilt, muss $S(t) \geq S_o e^{-\alpha N/\beta}$. Das heißt, dass die Anzahl S -Individuen wenn $t \rightarrow \infty$ $S_\infty > 0$ ist. Mit anderen Worten gibt es immer S -Individuen. Die Infektion kann nicht auf dem Grund, dass es keine empfänglichen Individuen mehr gibt, ausgerottet werden. Es wird immer empfängliche Individuen geben, die nicht angesteckt werden.

Mit (4) kann man auch die Lösung von I , abhängig von S lösen.

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\beta}{\alpha S},$$

mit der Lösung

$$I(S(t)) = -S(t) + \frac{\beta}{\alpha} \ln(S(t)) + const. \quad (8)$$

Diese Lösungen konnten in einem Phasenportrait eingezeichnet und analysiert werden. Mit $S(t) \rightarrow S_\infty > 0$ und $I(t) \rightarrow 0$ für $t \rightarrow \infty$ und mit (7) und (6) bekommt man die nichtlineare Gleichung

$$S_\infty = S_o e^{-\frac{\alpha}{\beta}(N - S_\infty)}.$$

Mit dieser Gleichung kann man näherungsweise S_∞ bestimmen und damit auch $R_\infty = N - S_\infty$ berechnen und die Verbreitung der Infektion messen.

5.3 Die Lösung von $R(t)$

Eine interessante Gruppe ist R , weil diese Anzahl normalerweise die einzige ist, die messbar ist. Die R -Individuen sind die, die schon wissen, dass sie krank sind. Die Differentialgleichungen von (4) sind für R nicht einfach zu lösen. Entweder kann man sie numerisch oder mit analytischen Approximationen lösen.

Wenn $S(t)$, $I(t)$ und das konstante N bekannt sind, hat man für R die Differentialgleichung

$$\begin{aligned}\dot{R}(t) &= \beta(N - R(t) - S(t)) \\ &= \beta(N - R(t) - S(0)e^{-\alpha R(t)/\beta}).\end{aligned}$$

Wie schon gesagt kann man eine analytische Näherung der Lösung machen. Mit der Annahme, dass $\alpha R(t)/\beta$ klein ist, kann man die Approximation

$$e^{-x} \approx 1 - x + \frac{x^2}{2} - \dots$$

machen und man bekommt die Näherung der Lösung

$$R(t) \approx a + b \tanh(c(t - t_o) + d),$$

mit den Konstanten,

$$\begin{aligned}a &= \frac{\rho(N - 1 - \rho)}{N - 1} \\ b &= \frac{\rho}{N - 1} \sqrt{(N - 1 - \rho)^2 + 2(N - 1)} \\ c &= \frac{\beta}{2\rho} \sqrt{(N - 1 - \rho)^2 + 2(N - 1)} \\ d &= ct_o - \operatorname{artanh}(a/b).\end{aligned}$$

Hier ist

$$\rho = \beta/\alpha$$

die relative *Removal Rate*. Man hat angenommen, dass die Krankheit um Zeit $t = 0$ ausgebrochen hat, und, dass man die Beobachtung um $t = t_o$ beginnen hat. Auch angenommen ist, dass $R(0) = 0$ und $I(0) = 1$. Das heißt, dass es am Anfang keine entdeckten Fälle und nur ein infiziertes Individuum gab.

5.4 Beschreibung der Chlamydien mit dem SIR-Modell

Die Daten über Chlamydien sind nicht vollständig, sondern sie beschreiben nur einen kleinen Teil der ganzen Kurve. Die Punkte von Abb. 3 werden zusammen mit $R(t)$ eingezeichnet. Um die Daten mit $R(t)$ gut beschreiben zu können werden die Parameter variiert. Die Parameter sind:

- N : Hier immer als 4.500.000 Personen angenommen.
- β : Wo $1/\beta$ die durchschnittliche Zeit, in der man sich in I befindet, ist.

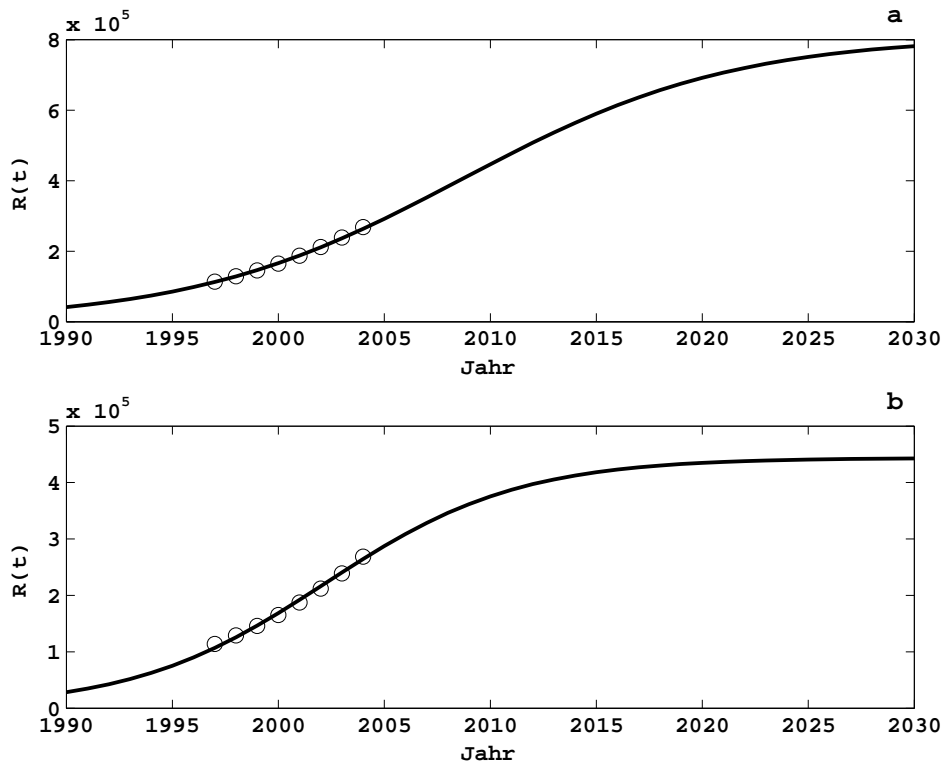


Abbildung 4: Chlamydien mit SIR modelliert im Vergleich mit den Messdaten. In (a) mit der Annahme, dass man 9 Monate krank ist, ($\rho = 0.9N$ und $t_o = 30.7$ Jahre) und dann (b), dass man 3 Monate krank ist, ($\rho = 0.948N$ und $t_o = 20.4$ Jahre)

- ρ : Das Verhältnis zwischen β und α , $\rho = \beta/\alpha$.
- t_o : Der Beobachtungsbeginn.

Die insgesamt Population, N ist also fest und der zweite Parameter, den man vielleicht schätzen kann, ist β . Zuerst wird angenommen, dass man in Durchschnitt neun Monate krank ist, das heißt $\beta = 3/4$. Dann gibt es nur noch zwei Parameter zu finden. Mit ρ kann man die Steigung beeinflussen und danach kann man, mit t_o , die ganze Kurve in x-Leit verschieben. In Abb. 4.a sieht man das Ergebnis und es stimmt gut mit den Daten überein. Der Beobachtungsbeginn ist $t_o = 30.7$ Jahre. Das heißt, dass die Beobachtung beginnt ungefähr 30 Jahre nach dem Ausbruch der Epidemie. Man kann von $\rho = 0.9N$ feststellen, dass jede infizierte Person $\beta/0.9 \approx 0.8$ Personen pro Jahr ansteckt. Von dem Graf kann man auch sehen, dass vor Ende der Epidemie ungefähr 800.000 Personen angesteckt worden sind.

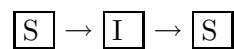
Dass diese Kurve so gut zu den Daten passt, bedeutet nicht, dass es genau so passieren wird. Alle Parameter sind unsicher, und wenn man sie

nur ein bisschen ändert, sieht es ganz anders aus. Vielleicht ist man, wie man im Abb. 4.b sehen kann, nur drei Monaten infiziert. Dann ist die Zeitdauer der Epidemie kürzer und weniger als 450.000 Personen werden angesteckt. So kann man feststellen, wie erwartet, dass es besser ist, je kürzere Zeit man infiziert ist. Dieses Modell kann also zeigen, dass es wichtig ist, sich oft zu testen, damit die Krankheit schnell entdeckt wird.

Im SIR-Modell ist es angenommen, dass eine Person, die in der R -Gruppe ist, nie diese Gruppe verlässt. Diese Annahme ist korrekt, wenn man zum Beispiel nach einem Krankheitshergang immun gegen die Krankheit wird, beispielsweise nach einer Windpockeninfektion. Oder wenn es keine Heilmittel gibt, wie in dem Fall mit HIV. Die Chlamydien-Infektion, wenn sie entdeckt ist, kann man aber mit Antibiotika einfach behandeln. Deshalb ist es geboten eine andere Art des Modells auszuprobieren.

6 SIS-Modell

Wenn die Chlamydien-Infektion entdeckt ist, und der Infizierte behandelt worden ist, ist er wieder empfänglich. Sozusagen, er ist wieder ein S -Individuum. Mit der Chlamydien kann es also geeignet sein, das SIS-Modell zu benutzen.



6.1 Das Modell und die Parameter

In diesem Modell sieht die Wachstumsgleichungen wie folgende aus:

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= \mu_1 N - \alpha S(t)I(t) - \mu_2 S(t) + \gamma I(t) \\ \dot{I}(t) &= \alpha S(t)I(t) - \mu_2 I(t) - \gamma I(t)\end{aligned}$$

Die Konstanten μ_1 , μ_2 und α haben dieselbe Bedeutungen wie im SI-Modell, und man nimmt an, dass $\mu = \mu_1 = \mu_2$. Damit ist die gesamte Population, N , konstant. Die infizierten Personen werden wieder gesund mit einer Geschwindigkeit γ proportional zu $I(t)$. Das heißt, dass $1/\gamma$ ist der Erwartungswert der Krankheitszeitdauer, genau wie für β in (5). Die einzige Differentialgleichung, die man lösen muss, ist

$$\begin{aligned}\dot{I}(t) &= \alpha(N - I(t))I(t) - \mu I(t) - \gamma I(t) \\ &= (N\alpha - (\mu + \gamma))I(t) \left(1 - \frac{I(t)}{N(1 - \frac{\mu + \gamma}{N\alpha})}\right).\end{aligned}\tag{9}$$

Mit der Einführung der Variablen r , B_o und K als

$$B_o = \frac{N\alpha}{\gamma + \mu} \quad (10)$$

$$r = N\alpha \left(1 - \frac{1}{B_o}\right) \quad (11)$$

$$K = N \left(1 - \frac{1}{B_o}\right), \quad (12)$$

sieht man wieder den Form des logistischen Wachstums

$$\dot{I}(t) = rI(t) \left(1 - \frac{I(t)}{K}\right). \quad (13)$$

Wenn $B_o > 1$, werden $r > 0$, $K > 0$ und I wird sich K nähern, genau wie man mit einem logistischen Wachstum erwartet. Wenn $B_o < 1$ werden $r < 0$, $K < 0$ und I geht gegen null. Weil $K < 0$ unrealistisch ist, kann man den Schluss-Satz nehmen, dass es ein Grenzwert, $I_\infty > 0$, geben muss.

6.2 Die Lösung von I(t)

Die Verhulst-Gleichung (13) hat die Lösung

$$I(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K}{I(0)} - 1\right)e^{-rt}}.$$

6.3 Beschreibung der Chlamydien mit dem SIS-Modell

Um vorher den besten Parametern für das SIR-Modell zu bestimmen, wurde keine spezielle Methode benutzt. Mit Kenntnis über der Bedeutung der Parameter und mit Information der Chlamydien-Infektion, wurden die Parameter, die die Daten am besten beschreiben, durch Versuche bestimmt.

In dem Fall mit dem SIS-Modell, wurde Parameteridentifikation benutzt. Um diese Identifikationen zu machen braucht man die Ableitung der Messdaten:

$$\dot{I} = rI - \frac{r}{K}I^2,$$

Um diese Ableitung zu finden kann man die Dreipunktableitung durch lineare Regression oder Taylorentwicklung erhalten. Nach eigenen Versuchen und auch der Arbeit über Parameteridentifikation von A. Losnegaard und T. Tofteberg [8] ist die Dreipunktableitung die am meisten geeignete Methode. Mit den Matlab-Funktionen, *lsqcurvefit* oder *polyfit*, kann man ein Zweithegradspolynom zu den abgeleiteten Messdaten anpassen. Beide diese Matlab-Funktionen benützen die so genannte *Fehlerquadrat – Methode*. In dieser Methode schreibt man ein Ausdruck für den Fehler zwischen den Messwerten und den angepassten Funktion:

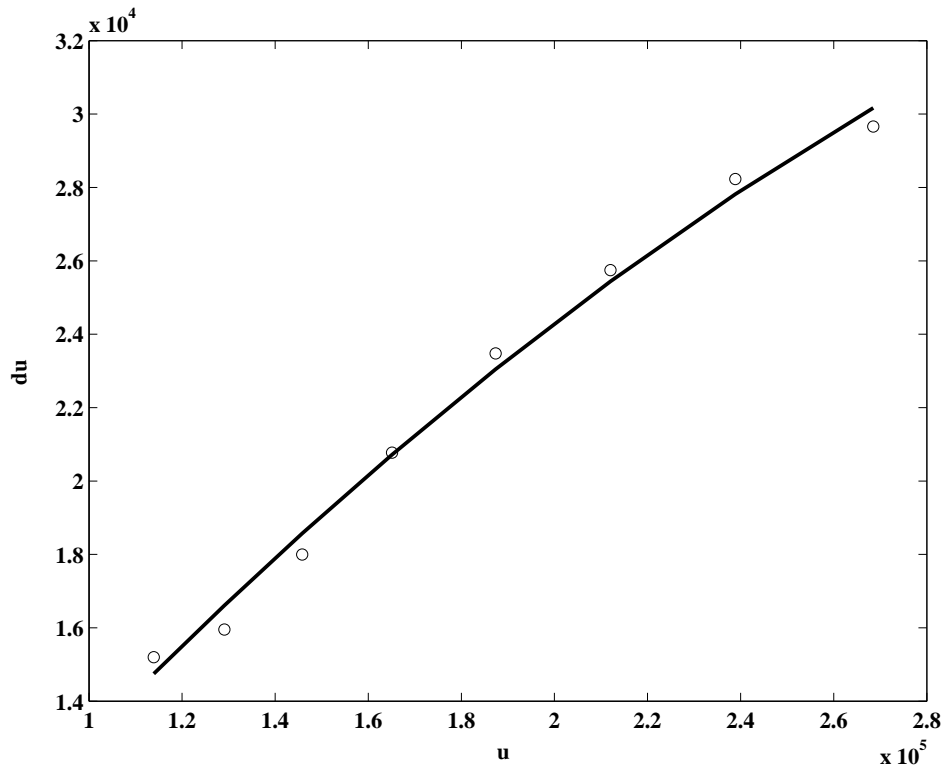


Abbildung 5: Die abgeleitete Messdaten zusammen mit dem angepassten Zweithegradspolynom.

$$\sum_{i=1}^m (f(x_i) - y_i)^2 = \sum_{i=1}^m (ax_i + b - y_i)^2,$$

und minimiert diese quadratischen Fehler. Das Resultat dieser Anpassung ist in Abb. 5 zu sehen.

In Abb. 6 sieht man die Ausbreitung der Chlamydien-Infektionen mit der Annahme, dass das SIS-Modell den Hergang, im Vergleich mit den Messdaten, beschreibt. Da die Anpassung nicht perfekt ist, hängt ab von zu wenige Messdaten. Wegen das ist es schwierig die Zweithegradskurve anzupassen. Die optimale Parameteridentifikation wäre dann, zuerst die Parameter zu berechnen, um die Größe ungefähr zu wissen. Danach kann man die Feinschleiferung mit der Hand machen.

Man kann aus Abb. 5 verstehen, dass die Messdaten, die zur Verfügung stehen, nur eine kleine Zeit der Infektionsausbreitung beschreiben. Wenn ein längerer Hergang übersichtbar wäre, würde man die ganze Zweithegradskurve sehen.

Mit Hilfe der Matlab-Funktion *lsqcurvefit* werden, r und K :

$$\begin{aligned}r &= 0.1621 \\K &= 994270.\end{aligned}$$

Mit diesen Werten kann man mit (10), (11) und (12) die anderen Parametern berechnen:

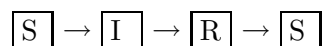
$$\begin{aligned}N\alpha &= 0.7335 \\ \gamma &= 0.5714 \\ B_o &= 1.2836. \\ 1/\gamma &\approx 1.75\end{aligned}$$

Auch hier wurde angenommen, dass die gesamte Population 4.500.000 Personen beträgt. Mit berechneten Werten für α (wie viele Personen, die, pro Zeiteinheit, ein angesteckter Person infiziert) und γ ist die *Basic Reproduction Rate*, B_o , bekannt. Weil B_o hier größer als eins ist, wird $I(t)$ sich den Wert K nähern. Letztendlich wird also fast eine Million Personen krank sein, wie man auch in Abb. 6 sehen kann. Die Zeitdauer der Krankheit ist im Durchschnitt ungefähr ein Jahr und neun Monate. Mit einer Krankheit, wie die Chlamydien-Infektion, ist dieses Ergebnis möglich, weil man krank, ohne es zu merken, sein kann.

7 Welches Modell ist das beste?

Man muss immer die Balance zwischen Einfachheit und Korrektheit berücksichtigen. Die Modelle, die bisher benützt sind, sind relativ einfach, aber sie haben alle ihre Schwäche. Mit SIR kann man nur einmal krank werden. Sonst stimmt eigentlich dieses Modell ziemlich gut, wenn man nur annimmt, dass die Anzahl von Personen, die mehrmals krank werden, nicht so groß ist.

Wie schon genannt, zeigen die Daten, die man hat, normalerweise nur die Anzahl entdeckte Fälle. In dem SIS-Modell beschreiben also die Daten nicht genau die I -Gruppe. Wenn einen Chlamydien-Fall rapportiert wird, bekommt der Angesteckte Antibiotikum und gehört nicht mehr zu der I -Gruppe. Es kann ein Problem sein, wenn man auch ohne Behandlung gesund werden kann. Das heißt, dass ein gutes Modell einen Unterschied zwischen den Gruppen I und R machen soll. Eine Verbesserung wäre das SIRS-Modell, das F. Hoppensteadt und Waltman, 1970 und 1971, studiert haben. In diesem Modell macht man einen Unterschied zwischen den Gruppen I und R . Hier berücksichtigt man auch, dass Individuen, die einmal infiziert geworden sind, wieder empfänglich werden können. Der Hergang sieht wie folgt aus:



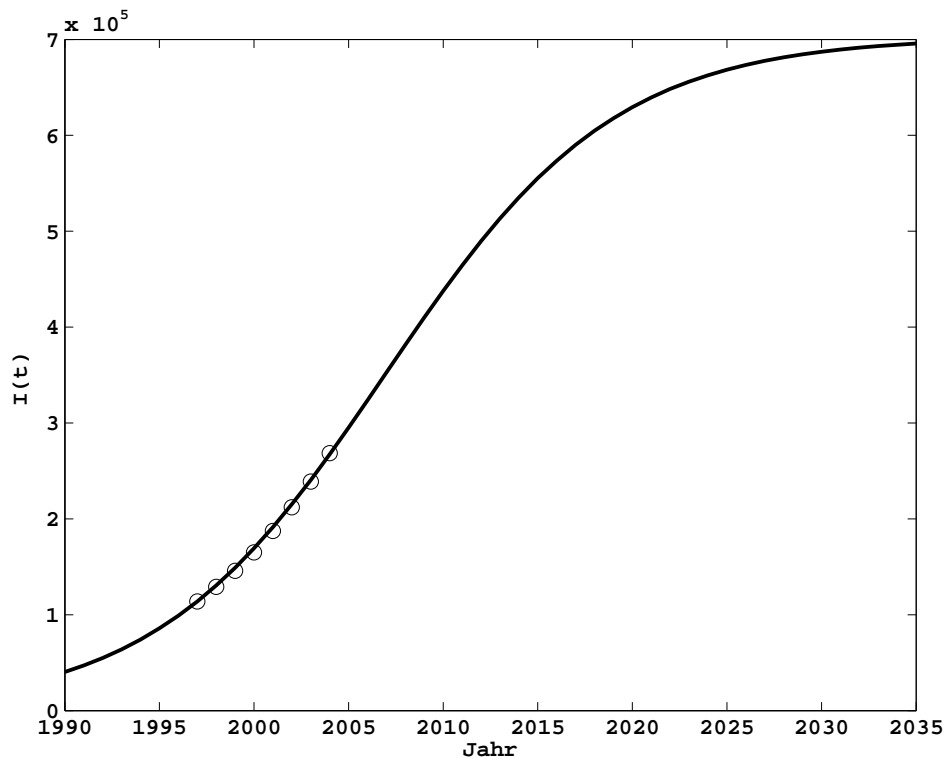


Abbildung 6: Die Ausbreitung der Chlamydien-Infektion nach dem SIS-Modell, im Vergleich mit den Messdaten.

Für Chlamydien-Infektionen und für die Daten, die zu Verfügung stehen, wäre also dieses Modell das Beste. Doch wird auch die Differentialgleichungen komplizierter und schwieriger, oder unmöglich, analytisch zu lösen.

Alle, bei denen Chlamydien entdeckt wird, werden mit Antibiotikum behandelt. Damit ist der Unterschied zwischen der I - und R -Gruppe eigentlich nur eine Zeitverschiebung. Die infizierte die nicht entdeckt wird, sind sowieso nicht in dem Modell. Außerdem gehört man nur zur R -Gruppe während zwei Wochen und danach ist man wieder ein S -Individuum. Mit diesem Gedankengang ist also das SIS-Modell gut. Man könnte noch das Modell verbessern aber es muss nicht bedeuten, dass das Ergebnis viel korrekter wird.

8 Fehlerdiskussion

Das größte Problem mit den Daten über Chlamydien ist, dass sie nur ein Teil von der ganzen Zusammenhang sind. Ein mathematisches Modell kann sehr gut einen Epidemiehergang beschreiben. Aber das kann man eigentlich nur feststellen, wenn die Epidemie schon vorbei ist. Wenn nur eine begrenzte

Intervall bekannt ist, kann man viele ganz unterschiedliche Kurven zu diesen Daten anpassen, siehe zum Beispiel Abb. 4. Viele Schlusssätze von dieser Modellierung wären also gefährlich zu machen. Man kann nur sagen, dass unter diesen oder jenen Bedingungen, wird dies oder jenes passieren. Aber die Bedingungen und ihre Parameter sind auch sehr schwierig zu schätzen. Außerdem sind die Parameter zeitabhängig und nicht einfach vorauszusagen. Vielleicht schafft eine Verhütungskampagne plötzlich das α zu senken, damit jede infizierte Person weniger Individuen ansteckt. Ein gutes Grundgesetz, wenn Information fehlt, ist, das Modell so einfach wie möglich zu machen.

Ein zweites Problem ist, dass keine Daten von früher als das Jahr 1997 zu Verfügung stehen. Wenn man dann die neue Fälle pro Jahr kumuliert, wäre es unrealistisch, dass es keine neue Fälle Jahr 1996 oder früher gab. Darum wird es angenommen, dass es in Jahr 1997 schon 100.000 Chlamydien-Fälle gab. Es ist selbstverständlich nur eine Vermutung, aber ist auf jedem Fall besser als nichts zu machen. Vielleicht sollte man auch eigentlich hier einen Unterschied zwischen SIR und SIS machen. Die kumulierten Daten sind gut für das SIR-Modell. Für das SIS-Modell stimmt es aber nicht, dass alle die Jahr 1997 angesteckt worden sind, noch Jahr 2004 krank sind. Deswegen kann man sich vorstellen, dass der Hergang nicht so negativ, wie das Ergebnis von dem SIS-Modell zeigt, wird.

9 Zusammenfassung

Mathematische Modellierungen sind eine Kunst der Balance zwischen der komplizierten Wirklichkeit und den einfachen Modellen. Wenn eine Epidemie mit mathematischen Modellen untersucht wird, kann man viele interessante und vielleicht hilfreiche Ergebnisse bekommen. Die Modelle können eine Hilfe sein um die Epidemie zu verstehen, aber man muss sich nur bewusst sein, dass man die Ergebnis nicht als die absolute Wahrheit nehmen kann.

Auch sehr einfache Modelle wie das SIR- und das SIS-Modell können sehr von Nutzen sein. Sie bieten Möglichkeiten um die Chlamydien-Infektion und auch andere Epidemien zu beschreiben an. Aber neben den Möglichkeiten gibt es viele Fallgraben, die man berücksichtigen muss. Wenn die Modellen brauchbare sein sollen, ist es notwendig, dass man viel Erfahrung und Kenntnis der Krankheit oder Epidemie besitzt.

Die Ergebnisse, die wir für die Chlamydien-Infektion, in dieser Arbeit, erreichen haben, können vielleicht manchmal als selbstverständliche erscheinen. Aber Variationen der mathematischen Modelle können zeigen, dass auch kleine Veränderungen große Unterschiede für die Ergebnisse machen können. Ein Beispiel für das ist die Krankheitsdauer.

Wir haben in dieser Arbeit versucht, die Ausbreitung der Chlamydien-Infektion zu beschreiben, mit beide Erfolg und Misserfolg, genau wie wir

mit Modellen-Beschreibung der Wirklichkeit erwartet haben. Was wir zweifellos auf jedem Fall sagen können, ist, dass man viele Zeit braucht, um die Chlamydien-Ausbreitung in Schweden ein für allemal zu kontrollieren.

10 Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] F. Brauer & C. Castillo-Chávez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer-Verlag, New York – Berlin – Heidelberg, 2001.
- [2] K. T. D. Eames & M. J. Keeling. *Modeling dynamic and network heterogeneities in the spread of sexually transmitted diseases*
<http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/20/13330>.
- [3] E. Emmrich. *Kurzdokumentation zum Programm sir.m*.
- [4] A. Hastings. *Population Biology, Concept and Models*. Springer-Verlag, New York, 1997.
- [5] F. Hoppensteadt. *Mathematical Theories of Population: Demographics, Genetics and Epidemics*. SIAM, Philadelphia, 1975.
- [6] F. C. Hoppensteadt & C. S. Peskin. *Modeling and Simulation in Medicine and the Life Sciences*. Springer-Verlag, New York - Berlin - Heidelberg, 2. Auflage, 2002.
- [7] D. S. Jones & B. D. Sleeman. *Differential Equations and Mathematical Biology*. George Allan & Unwin Ltd, UK, 1983.
- [8] A. Losnegaard & T. Tofteberg *Parameteridentifikation*. Hausarbeit zur Vorlesung Mathematische Modellierung mit Differentialgleichungen, WS 2004/05.
- [9] J. D. Murray. *Mathematical Biology, Vol. I: An Introduction*. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 3. Auflage, 2002
- [10] E. K. Yeagers, R. W. Shonkwilerrank & J. V. Herod. *An Introduction to the Mathematics of Biology*. Birkhäuser Boston, 1996.
- [11] *Chlamydia-Infektionen -eine Ursache, vielfältige Wirkungen*
<http://www.gesundheit.de>.
- [12] *Fakta och statistik om smittsamma sjukdomar: Klamydiainfektion*
<http://www.smittskyddsinstitutet.se>.
- [13] *Bilder des Vorsetzblatts*
<http://www.hygiene.mu-luebeck.de>
<http://www.diepresse.at>