

Der Einfluss von Therapie in Modellen der mathematischen Epidemiologie

Anita Dorfmayr, TU Wien

Zusammenfassung

Jeder Einsatz von Medikamenten hat Auswirkungen auf die Ausbreitung einer Infektionskrankheit innerhalb einer Bevölkerung. Es wird gezeigt, wie der Verlauf einer Epidemie mit oder ohne Therapie mathematisch modelliert werden kann.

Bei der Planung von Impfprogrammen spielt die *Basisreproduktionszahl* R_0 eine entscheidende Rolle. Die Ausrottung der Pocken wird ebenso angesprochen, wie Impfung gegen Masern, Röteln oder Influenza.

Weiters wird ein Modell zur Beschreibung einer HIV/AIDS-Epidemie innerhalb einer Population beschrieben. Computersimulationen veranschaulichen den Einfluss von HIV mit oder ohne antiretrovirale Therapie auf die Grösse und das Wachstum der Bevölkerung.

1 Einleitung

Mitte des 20. Jahrhunderts prognostizierten Gesundheitsexperten die Ausrottung von Infektionskrankheiten durch verbesserte Hygiene und die Entwicklung wirksamer Antibiotika und Impfstoffe. Heute sind Infektionskrankheiten die führende Todesursache weltweit. Dafür verantwortlich sind unter anderem die Entstehung antibiotikaresistenter Stämme von Tuberkulose, die Ausbreitung von Malaria oder Gelbfieber in neue Regionen als Folge von Klimaveränderungen, das gelegentliche Auftreten „alter“ Epidemien wie Pest oder Cholera, neu entstandene Infektionskrankheiten wie HIV/AIDS oder neue Krankheitserreger wie Prionen, die Auslöser von BSE und Creutzfeldt-Jakob Krankheit, die schlechte medizinische Versorgung der Menschen in den Entwicklungsländern usw.

Unter *Epidemiologie* versteht man die Lehre von der Ausbreitung von Infektionskrankheiten in Raum und Zeit. Sie hat das Ziel, Faktoren herauszufinden, die für das Auftreten von Epidemien verantwortlich sind.

Mathematische Modelle sind heute wichtige Instrumente der Epidemiologie. Der Prozess der Formulierung eines mathematischen Modells klärt biologische Annahmen (über Verhaltensmuster, Immunologie, Demographie, Medizin), Variable und Parameter, die bei der Infektionsübertragung eine Rolle spielen. Computersimulationen sind nützliche experimentelle Werkzeuge zum Erstellen und Testen von Theorien, Entdecken von Sensitivitäten bezüglich der Veränderung von Parameterwerten, Schätzen zentraler Parameter aus Daten usw. Mathematische Modelle werden verwendet beim Vergleichen, Planen, Implementieren,

Evaluieren und Optimieren verschiedener Präventions-, Therapie- und Kontrollprogramme. ([1], [2], [4], [6])

2 Modellbildung

Ablauf einer Infektionskrankheit: Unmittelbar nach der Infektion folgt in der Regel eine mehr oder weniger lange *Latenzzeit*. Das ist jenes Stadium, in dem das Individuum zwar infiziert ist, die Infektion jedoch noch nicht weitergeben kann. Es folgt die *infektiöse Periode*. Nach deren Ablauf kann ein Infizierter entweder sofort wieder ansteckbar oder *temporär* oder *dauerhaft immun* sein.

Im folgenden betrachten wir eine sehr große Population. Nach den möglichen Zuständen, in denen sich ein Individuum im Laufe der Infektion befinden kann, wird diese Population in verschiedene homogene Klassen eingeteilt (Tabelle 1). Die Größen der Klassen sind nicht konstant, sondern von der Zeit abhängige Funktionen. Der Kürze halber schreiben wir jedoch nur N statt $N(t)$ usw.

Tabelle 1: Einteilung einer Population in homogene Klassen

N	Größe der Gesamtpopulation
S	Anzahl der <i>Suszeptiblen</i> (engl.: susceptible) können infiziert werden
M	Anzahl der <i>passiv Immunen</i> (engl.: maternal) temporär immune Neugeborene, die Antikörper von der Mutter haben
E	Anzahl der <i>latent Infizierten</i> (engl.: exposed) können die Infektion nicht weitergeben
I	Anzahl der <i>Infektiösen</i> (engl.: infectious) können die Infektion weitergeben
R	Anzahl der aus dem Infektionsprozess Ausgeschiedenen (engl.: removed) sind immun oder unter Quarantäne gestellt

Welche Klassen zur Modellierung einer Epidemie herangezogen werden, hängt von der betrachteten Infektionskrankheit und von der Fragestellung ab. Man spricht kurz von SI -, SIS -, SIR -Modellen usw. Die Klassen M und E werden bei der Modellbildung oft vernachlässigt.

Der Ablauf einer Infektion kann wie in Abbildung 1 graphisch veranschaulicht werden. Ausgehend davon kann man ein mathematisches Modell in Form eines Systems gewöhnlicher Differentialgleichungen erster Ordnung formulieren. Dieses kann mit Hilfe mathematischer Methoden qualitativ analysiert werden oder als Grundlage für Computersimulationen verwendet werden.

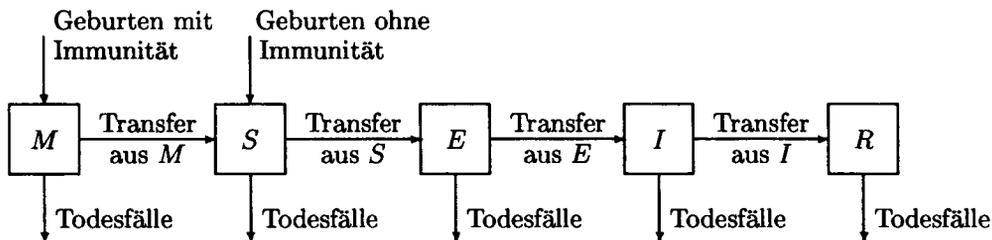


Abbildung 1: Graphische Veranschaulichung eines $MSEIR$ -Modells (aus [6])

Die qualitative Analyse eines Modells gibt unter anderem Auskunft darüber, wann eine Epidemie ausbrechen kann. Eine entscheidende epidemiologische Größe in diesem Zusammenhang ist die *Basisreproduktionszahl* R_0 . Sie gibt an, wie viele Infektionen ein typischer Infektöser in einer völlig suszeptiblen Population durchschnittlich während seiner gesamten infektiösen Periode auslöst. Eine Epidemie kann in der Regel nur dann ausbrechen, wenn ein typischer Infektöser mehr als einen Suszeptiblen infiziert, das heißt wenn $R_0 > 1$ ist. Um eine Infektionskrankheit dauerhaft eliminieren zu können, ist es daher notwendig, dauerhaft $R_0 < 1$ zu erreichen.

3 Vakzinierung

Medikamente werden nicht nur zur Behandlung von Krankheitssymptomen eingesetzt, sondern auch in der Prävention. Auch diese vorbeugenden Maßnahmen könnte man im weitesten Sinn als *Therapie* bezeichnen.

Infektionen, die zu einer temporären oder dauernden Immunität führen, kann man am besten durch *Vakzinierung* (Impfung) vorbeugen. Je mehr Menschen in einer Bevölkerung wirksam gegen eine bestimmte Infektionskrankheit geimpft und damit immun sind, desto weniger Neuinfektionen treten auf. Damit stellt Vakzinierung eine Möglichkeit zur Senkung der Basisreproduktionszahl R_0 dar. Da eine Infektion vollständig eliminiert werden kann, indem R_0 dauerhaft unter 1 gesenkt wird, sind umfassende Impfaktionen ein wesentlicher Faktor jedes Programms mit dem Ziel der Ausrottung einer Infektionskrankheit. Bei der Planung eines solchen Programms muss entschieden werden, welcher Mindestanteil einer Bevölkerung wirksam und dauerhaft, das heißt über einen möglichst langen Zeitraum, geimpft werden muss. Dieser Prozentsatz ergibt sich aus der Bedingung $R_0 < 1$, wobei die Basisreproduktionszahl R_0 in der Regel ausgehend von einem mathematischen Modell geschätzt werden kann.

Wie unterschiedlich die Zielsetzungen von Impfaktionen sein können und welche Überlegungen bei der Planung von Eliminationsprogrammen eine Rolle spielen, zeigen die folgenden Fallbeispiele.

3.1 Pocken

Es wird vermutet, dass die Pocken erstmals schon um 6000 vor Christus aufgetreten sind. Edward Jenner, ein englischer Landarzt im 18. Jahrhundert, gilt als der Erfinder der Vakzinierung. Er erkannte, dass eine Infektion mit Kuhpocken zu einer Immunität gegen Pocken führt und begann daher 1796 mit Impfungen (*vacca* lat.: Kuh). Sein Impfstoff wurde im 19. Jahrhundert in vielen Ländern verwendet, doch es gelang vorerst nicht, die Pocken auszurotten.

Mitte der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts gab es ungefähr 15 Millionen Fälle pro Jahr, von denen etwa zwei Millionen starben. Die World Health Organization (WHO) startete 1967 ein Programm mit dem Ziel der weltweiten Elimination der Pocken. Dieses beinhaltete umfassende Impfaktionen und die weltweite Überwachung von Neuinfektionen (Abbildung 2). Der letzte Fall von Pocken trat 1977 in Somalia auf.

Die Pocken gelten seit 1979 als ausgestorben.



Abbildung 2: Im Rahmen des WHO-Programms mit dem Ziel der Elimination der Pocken wurden Menschen weltweit dazu aufgerufen, sich impfen zu lassen. (aus [6])

3.2 Masern und Röteln

Die Gefahren der sogenannten Kinderkrankheiten werden vor allem in den Industrieländern weithin unterschätzt. Kaum jemand denkt daran, dass beispielsweise eine Maserninfektion schwerwiegende Komplikationen hervorrufen und sogar zum Tod führen kann. Etwa eine Million Menschen jährlich stirbt heute an dieser Kinderkrankheit.

Eine notwendige Bedingung für die dauerhafte weltweite Elimination der Masern ist $R_0 < 1$. Schätzungen zeigen, dass dafür ein immuner Anteil von mindestens 94% aller Menschen notwendig ist. Da die Wirksamkeit der vorhandenen Vakzine bei nur etwa 95% liegt, müssten mindestens 99% der Weltbevölkerung dauerhaft geimpft werden (Abbildung 3). Dieses Ziel ist bei einer Einmaldosis unerreichbar. Die Strategie der Zweifachdosis (erste Impfung mit 12 bis 15 Monaten, zweite Impfung mit 4 bis 6 Jahren) ist hier wesentlich effizienter, doch auch damit ist es sehr schwer, dauerhaft $R_0 < 1$ zu erreichen. Die weltweite Ausrottung der Masern ist daher nicht realistisch.



Abbildung 3: Schulkinder aus Illinois stellen sich 1976 für eine Masernimpfung an. (aus [6])

Die Röteln sind ein Beispiel für eine Infektionskrankheit, die ohne große Komplikationen verläuft. Allerdings führt eine Infektion mit Röteln in den ersten

drei Monaten einer Schwangerschaft sehr oft zu Komplikationen und schweren Schädigungen des Kindes. Das Ziel einer Impfung gegen Röteln ist es daher, schwangere Frauen vor einer Infektion zu schützen. Daher werden oft nur 12 bis 14-jährige Mädchen geimpft. Aus der Basisreproduktionszahl R_0 wird geschätzt, dass ein immuner Anteil von mindestens 86% der Bevölkerung nötig wäre, um die Röteln zu eliminieren. Bei einer Wirksamkeit der vorhandenen Vakzine von etwa 95% führt dies auf einen Anteil von 91% der Bevölkerung, der über einen langen Zeitraum geimpft werden müsste. Eine weltweite Elimination der Röteln ist jedoch noch nicht in Sicht, da mehr als zwei Drittel der Weltbevölkerung noch nicht routinemäßig geimpft werden. In Ländern wie China oder Indien ist es sogar die beste Strategie, nicht zu impfen, da hier die meisten jungen Frauen schon als Kinder infiziert und so auf natürliche Weise immunisiert werden ([6]).

3.3 Influenza

Influenza – weithin bekannt als die Grippe – ist eine der ältesten Infektionskrankheiten der Menschheit. Sie wurde erstmal von Hippocrates 412 vor Christus beschrieben. Die ersten Berichte über eine weltweite Grippe-Epidemie stammen aus 1580. Es kam immer wieder zu großen Influenza-Epidemien, die verheerendste war die „Spanische Grippe“ 1918–1920. Damals starben etwa 20 Millionen Menschen weltweit.

Influenza-Viren werden eingeteilt in drei Typen A, B und C und Subtypen von Influenza A. Menschen können sich mit den Typen A und B infizieren, die beide sehr rasch mutieren. Da immer wieder neue Influenza-Viren entstehen, müssen beinahe jährlich neue Impfstoffe zusammengestellt werden.

Das Ziel von Impfaktionen kann daher nicht die Elimination von Influenza sein, sondern ist in erster Linie die Kontrolle der Infektion. Die WHO empfiehlt, vor allem ältere Menschen, chronisch Kranke und Kinder durch Impfungen vor einer Infektion zu schützen.

4 Ein mathematisches Modell zur Beschreibung einer HIV/AIDS-Epidemie

In [5] wird das folgende Modell zur Beschreibung einer HIV/AIDS-Epidemie vorgestellt: Wir betrachten eine Population der Größe N mit A an AIDS Erkrankten und S Suszeptiblen. Die Latenzperiode ist im Vergleich zur infektiösen Periode sehr kurz und wird daher vernachlässigt. Im folgenden nehmen wir an, dass die HIV-Infektion über sexuelle Kontakte weitergegeben wird. Laut [7] liegt die Wahrscheinlichkeit der Infektionsübertragung pro Kontakt zwischen 11% und 50%. Am höchsten ist sie unmittelbar nach der Infektion und in den letzten Stadien der Infektion. Es ist nicht bekannt, ob behandelte Individuen die HIV-Infektion in gleichem Maße weitergeben wie nicht behandelte. Wir nehmen an, dass dies nicht der Fall ist und unterscheiden daher nicht zwischen behandelten und nicht behandelten Infizierten.

Die infektiöse Periode vor Ausbruch der Krankheit erstreckt sich auch ohne Therapie über mehrere Jahre. Üblicherweise wird daher diese Periode in verschiedene Stadien unterteilt. Die CDC (Center of Disease Control) schlägt vor,

die infektiöse Periode vor Ausbruch der Krankheit AIDS entsprechend der vorhandenen Virusmenge oder CD4⁺ T-Zellen im Blut und entsprechend der vorhandenen Krankheitssymptome in etwa sechs Stadien zu unterteilen (siehe [7]). In unserem Modell teilen wir die $N - S - A$ Individuen, die mit dem HI-Virus infiziert sind, n infektiösen Klassen der Größe I_1, I_2, \dots, I_n zu.

Wird ein Infizierter erfolgreich durch antiretrovirale Therapie behandelt, so sinkt die Viruslast in seinem Blut und die Anzahl der CD4⁺T-Zellen steigt ([3], [7]). Im Modell wird das beschrieben, indem die erfolgreich Behandelten aus einer Klasse I_j in das vorangegangene Stadium I_{j-1} zurückgestellt werden. Die Übertragung der Infektion von der Mutter auf das Kind während der Schwangerschaft oder der Geburt kann durch den Einsatz antiretroviraler Medikamente beinahe ausgeschlossen werden ([7]). Daher wird angenommen, dass alle Neugeborenen suszeptibel sind. Weiters wird angenommen, dass ein an AIDS Erkrankter zu krank ist, um die Infektion noch aktiv weiterzugeben. A kann aus I_n geschätzt werden. Damit ergibt sich $N = S + \sum_{j=1}^n I_j$.

Tabelle 2: Bezeichnungen im HIV-Modell

N	Populationsgröße (sexuell aktiv, nicht an AIDS erkrankt)
S	Anzahl der Suszeptiblen
I_j	Anzahl der Infektiösen in Stufe j , $j = 1, 2, \dots, n$
A	Anzahl der an AIDS Erkrankten (nicht in N enthalten)
$c \frac{S}{N} \Gamma$ mit $\Gamma = c \frac{S}{N} \beta (I_1 + \sum_{j=2}^n I_j)$	Rate $S \rightarrow I_1$, durchschnittliche Anzahl der pro Zeiteinheit neu Infizierten
Konstante:	
n	Anzahl der infektiösen Stufen
b	Geburtenrate
d, μ	Sterberate (natürlich bzw. AIDS-bedingt)
k_j	Rate $I_{j-1} \rightarrow I_j$
α_j	Rate $I_{j+1} \rightarrow I_j$ (beschreibt den Therapieerfolg)
c	durchschnittliche Anzahl von Kontakten pro Individuum pro Zeiteinheit
$\beta_1 = \beta, \beta_j = a_{j-1} \beta$	Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum aus I_1 bzw. I_j HIV durch einen Kontakt überträgt

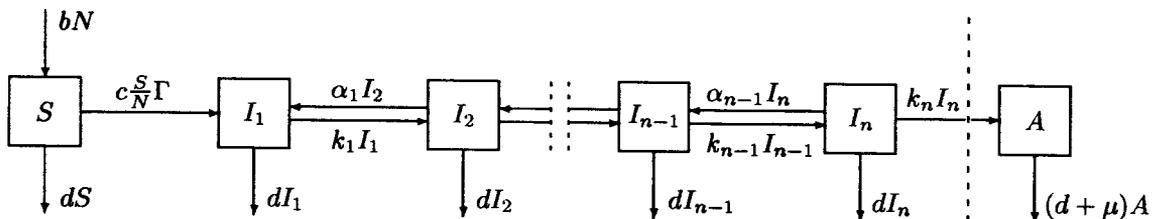


Abbildung 4: HIV-Modell mit n infektiösen Stufen (Bezeichnungen siehe Tabelle 2)

Abbildung 4 zeigt eine graphische Veranschaulichung des beschriebenen Modells mit den Bezeichnungen aus Tabelle 2.

Sei X' die Ableitung von X nach der Zeit. Damit lauten die Modellgleichungen wie folgt:

$$\begin{aligned} I_1' &= c\beta \frac{S}{N} (I_1 + a_1 I_2 + \dots + a_{n-1} I_n) - (d + k_1) I_1 + \alpha_1 I_2 \\ I_j' &= k_{j-1} I_{j-1} - (d + k_j + \alpha_{j-1}) I_j + \alpha_j I_{j+1} \text{ für } j = 2, \dots, n-1 \\ I_n' &= k_{n-1} I_{n-1} - (d + k_n + \alpha_{n-1}) I_n \\ N' &= (b - d) N - k_n I_n \end{aligned}$$

Die Gleichung für S' ist wegen $N = S + \sum_{q=1}^n I_q$ redundant und wird daher nicht angegeben.

In Kapitel 2 wurde der Begriff der Basisreproduktionszahl R_0 eingeführt. Im Fall des Modells mit $n = 3$ infektiösen Stufen gilt:

$$\begin{aligned} R_0 &= c\beta \left(\frac{D_2}{D_3} + a_1 \frac{k_1 D_1}{D_3} + a_2 \frac{k_1 k_2}{D_3} \right) \text{ mit} \\ D_1 &= d + k_3 + \alpha_2, \\ D_2 &= (d + k_2 + \alpha_1)(d + k_3 + \alpha_2) \left[1 - \frac{k_2 \alpha_2}{(d + k_2 + \alpha_1)(d + k_3 + \alpha_2)} \right], \text{ und} \\ D_3 &= (b + k_1)(d + k_2 + \alpha_1)(d + k_3 + \alpha_2) \left[1 - \frac{k_1 \alpha_1}{(d + k_1)(d + k_2 + \alpha_1)} \right] \\ &\quad \left\{ 1 - \frac{k_2 \alpha_2}{(d + k_2 + \alpha_1)(d + k_3 + \alpha_2)} \cdot \frac{1}{\left[1 - \frac{k_1 \alpha_1}{(d + k_1)(d + k_2 + \alpha_1)} \right]} \right\}. \end{aligned}$$

Schlussfolgerungen aus dem mathematischen Modell

Eine qualitative Analyse des Modells und Computersimulationen* zeigen, dass antiretrovirale Therapie ($\alpha_i > 0$) zu längeren infektiösen Perioden in den infektiösen Stadien führt. Damit erhöht sich auch die Basisreproduktionszahl R_0 .

Die Interpretation der Basisreproduktionszahl zeigt, dass die HIV-Infektion im Fall $R_0 < 1$ immer von selbst ausstirbt (Abbildung 7). Wird in diesem Fall antiretroviral behandelt, so kann es dazu kommen, dass R_0 auf einen Wert größer 1 wächst. Die Behandlung könnte also erst zum Ausbruch einer HIV-Epidemie führen (Abbildung 8). Die vollständige Elimination von HIV aus einer Population durch Therapie allein ist jedenfalls nicht möglich.

Computersimulationen zeigen, dass Therapie zu einer Erhöhung des Anteils der Infizierten führt (vergleiche Abbildung 5b mit Abbildung 6b, Abbildung 7b mit Abbildung 8b). Wird behandelt, so finden sich jedoch die meisten Infizierten in den frühen Stadien (vergleiche Abbildung 5a mit Abbildung 6a, Abbildung 7a mit Abbildung 8a). Damit ist bei den meisten Infizierten mit weniger schwerwiegenden Symptomen zu rechnen.

*aus der Dissertation von Anita Dorfmayr an der Technischen Universität Wien

Auswirkungen einer HIV-Epidemie auf die Populationsgröße N

Die Größe der Gesamtpopulation N ist nicht konstant. Im Modell zur Beschreibung einer HIV-Epidemie wird die Änderung der Populationsgröße mit der Zeit beschrieben durch

$$N' = (b - d)N - k_n I_n.$$

Dies entspricht der Annahme, dass die Population ohne HIV exponentiell gemäß $N' = (b - d)N$ wächst.

Eine HIV-Epidemie kann in einer Population nur dann auftreten, wenn $R_0 > 1$ ist. Wie stark die Größe der Population N und das Populationswachstum N' durch das Auftreten von HIV beeinflusst werden, hängt entscheidend von der Größe der Basisreproduktionszahl R_0 ab. Man kann folgende Fälle unterscheiden:

$d > b$ In diesem Fall geht die Größe der Gesamtbevölkerung mit oder ohne HIV gegen 0. Im Falle einer vorhandenen HIV-Epidemie gilt $I_n > 0$. Dies führt wegen $(b - d)N - k_n I_n < (b - d)N < 0$ zu einem schnelleren Aussterben der Population.

$d < b$ Da $(b - d)N > 0$ gilt, wächst die Populationsgröße ohne HIV. Das Auftreten von HIV führt dazu, dass $N' = (b - d)N - k_n I_n < (b - d)N$ ist. Damit ergeben sich folgende Möglichkeiten:

1. Die Populationsgröße wächst nach wie vor, wenn $(b - d)N - k_n I_n > 0$. Man kann zeigen, dass dies genau dann der Fall ist, wenn

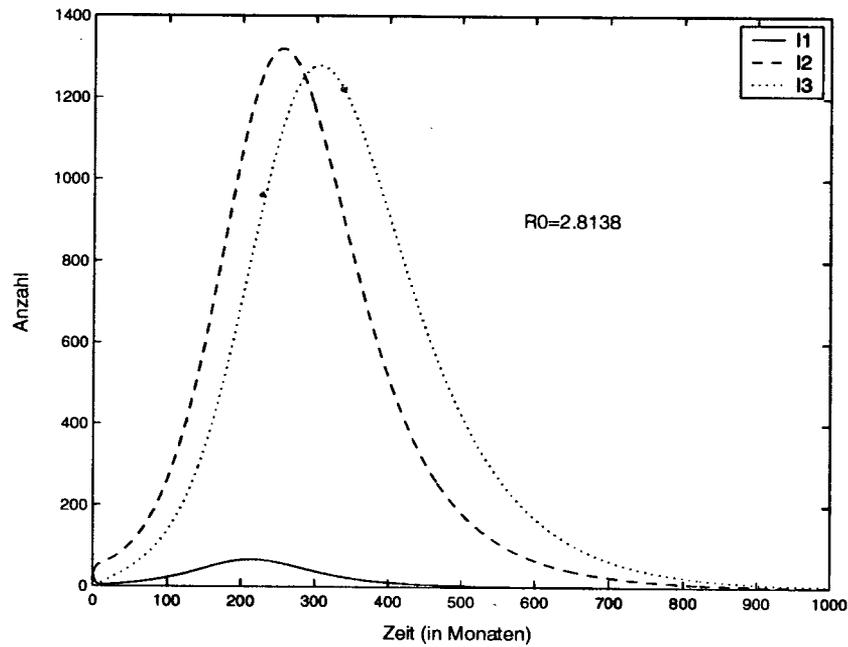
$$0 < b - d < \frac{k_1 k_2 \dots k_{n-1} k_n}{D_{n-1} + k_1 D_{n-2} + k_1 k_2 D_{n-3} + \dots + k_1 k_2 \dots k_{n-1}} \text{ und} \\ 1 < R_0 < \frac{1}{1 - (b-d) \frac{D_{n-1} + k_1 D_{n-2} + k_1 k_2 D_{n-3} + \dots + k_1 k_2 \dots k_{n-1}}{k_1 k_2 \dots k_{n-1} k_n}}$$

gilt. HIV führt in diesem Fall nur zu einer Verlangsamung des Populationswachstums. (Abbildung 7 ohne Therapie, Abbildung 8 mit Therapie)

2. Ist $(b - d)N - k_n I_n < 0$, so führt die Epidemie dazu, dass die Populationsgröße abnimmt. (Abbildung 5 ohne Therapie, Abbildung 6 mit Therapie)

Wie schon angesprochen, ist die Anzahl der Infektiösen im letzten Stadium I_n kleiner, wenn die Infizierten behandelt werden. Daher vermindert antiretrovirale Therapie die beschriebenen Auswirkungen von HIV auf die Populationsgröße.

a)



b)

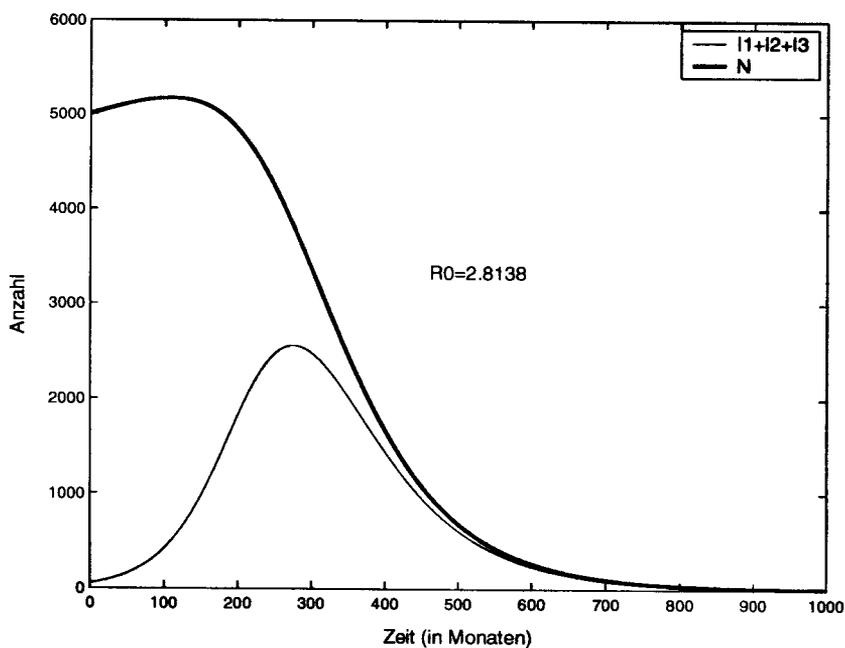


Abbildung 5: Verlauf einer HIV-Epidemie ohne antiretrovirale Therapie
verwendete Parameterwerte: $n = 3, N(0) = 5000, I_1(0) = 50, I_2(0) = I_3(0) = 0, a_1 = a_2 = 0.5, b = 0.0015, c = 1, d = 0.001, \beta = 0.051, \alpha_1 = \alpha_2 = 0, k_1 = 0.4571, k_2 = 0.0190, k_3 = 0.0159$

a) infektiöse Klassen

b) Gesamtpopulation, Anzahl der Infektiösen

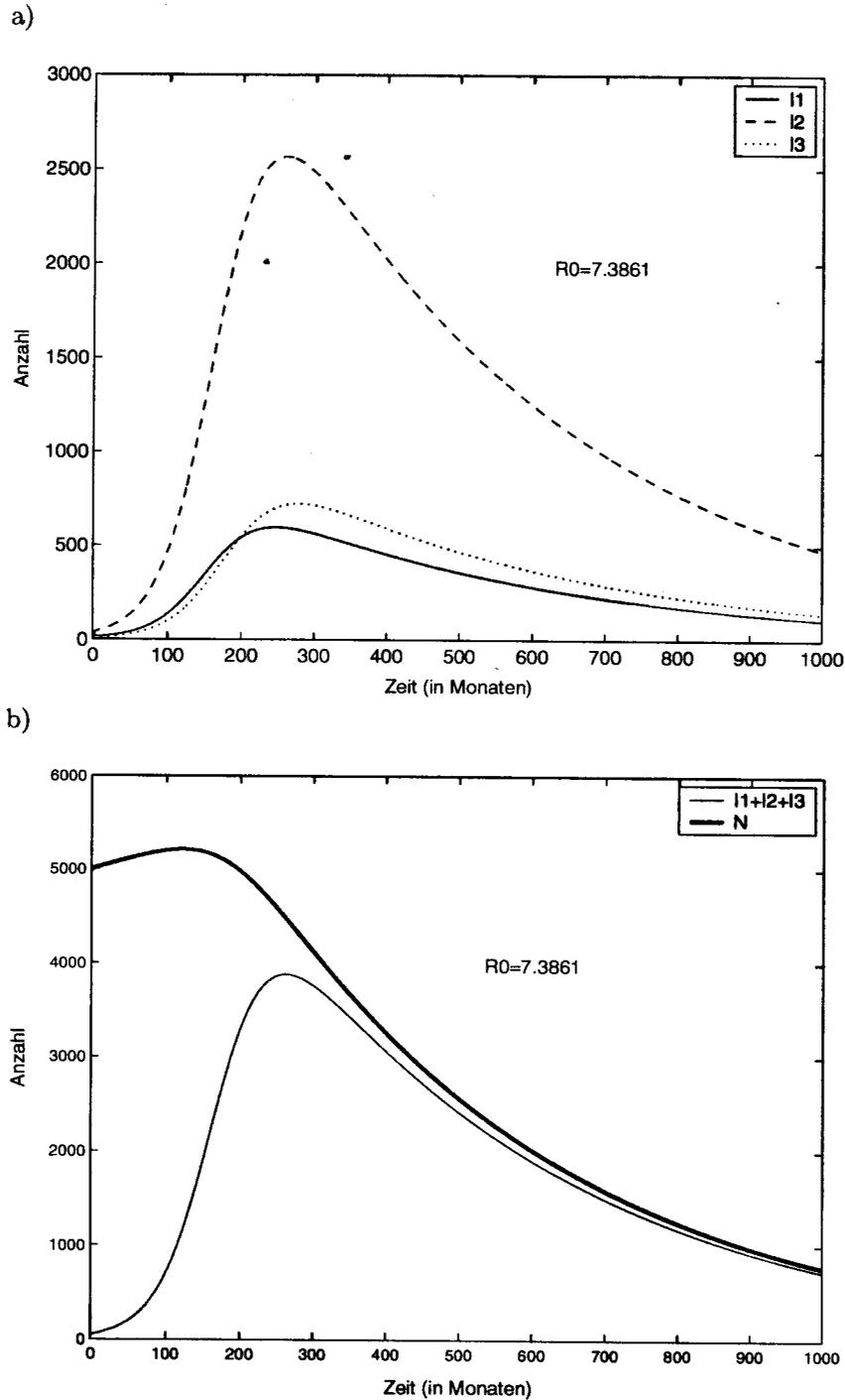


Abbildung 6: Verlauf einer HIV-Epidemie mit antiretroviraler Therapie
verwendete Parameterwerte: $n = 3$, $N(0) = 5000$, $I_1(0) = 50$, $I_2(0) = I_3(0) = 0$, $a_1 = a_2 = 0.5$, $b = 0.0015$, $c = 1$, $d = 0.001$, $\beta = 0.051$, $\alpha_1 = 0.1$, $\alpha_2 = 0.05$, $k_1 = 0.4571$, $k_2 = 0.0190$, $k_3 = 0.0159$

a) infektiöse Klassen

b) Gesamtpopulation, Anzahl der Infektiösen

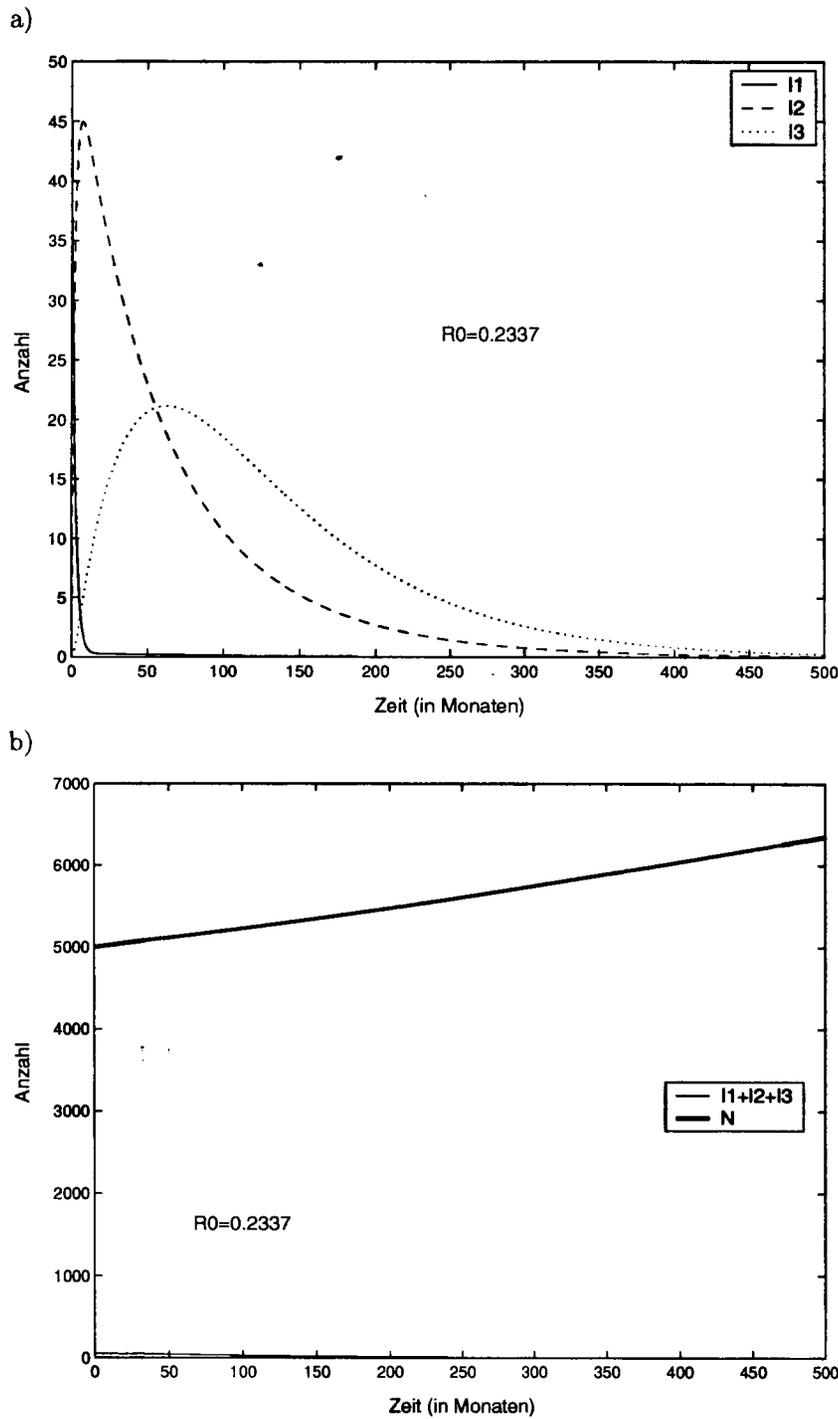


Abbildung 7: Verlauf einer HIV-Epidemie ohne antiretrovirale Therapie
verwendete Parameterwerte: $n = 3, N(0) = 5000, I_1(0) = 50, I_2(0) = I_3(0) = 0, a_1 = 0.15, a_2 = 0.1, b = 0.0015, c = 0.3, d = 0.001, \beta = 0.051, \alpha_1 = \alpha_2 = 0, k_1 = 0.4571, k_2 = 0.0190, k_3 = 0.0159$

a) infektiöse Klassen b) Gesamtpopulation, Anzahl der Infektiösen

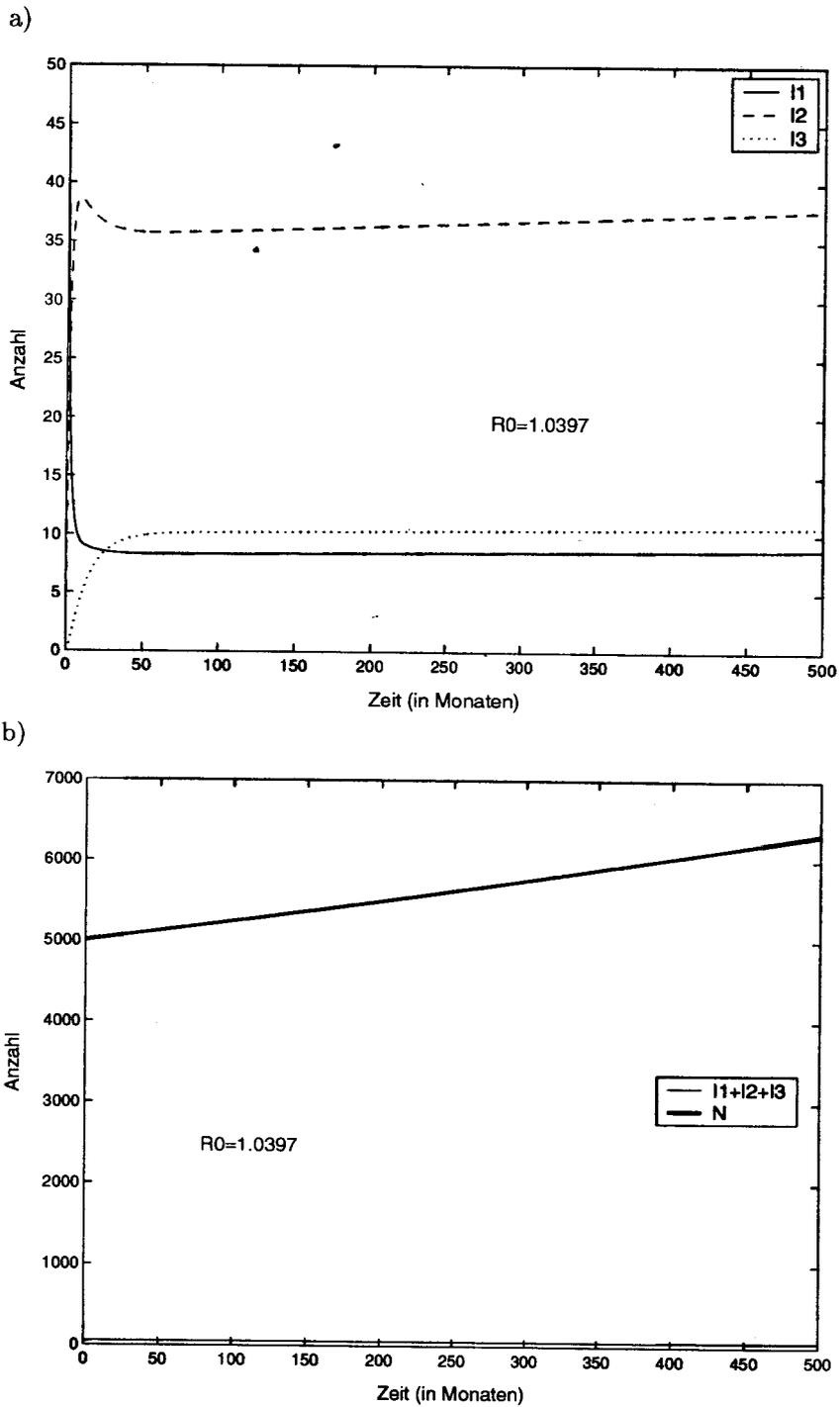


Abbildung 8: Verlauf einer HIV-Epidemie mit antiretroviraler Therapie
verwendete Parameterwerte: $n = 3$, $N(0) = 5000$, $I_1(0) = 50$, $I_2(0) = I_3(0) = 0$, $a_1 = 0.15$, $a_2 = 0.1$, $b = 0.0015$, $c = 0.3$, $d = 0.001$, $\beta = 0.051$, $\alpha_1 = 0.1$, $\alpha_2 = 0.05$, $k_1 = 0.4571$, $k_2 = 0.0190$, $k_3 = 0.0159$

a) infektiöse Klassen

b) Gesamtpopulation, Anzahl der Infektiösen

Literatur

- [1] C. Ash, B. Jasny, *Unmet Needs in Public Health*, *Science* Vol. 295, 2035 (2002).
- [2] S. Binder, A.M. Levitt, J.J. Sacks, J.M. Hughes, *Emerging Infectious diseases: Public Health Issues for the 21st Century*, *Science* Vol. 284, 1311–1313 (1999).
- [3] J.M. Coffin, S.H. Hughes, H.E. Varmus (eds.), *Retroviruses*, ISBN 0-87969-571-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York (1997).
- [4] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation* (Wiley Series in Mathematical and Computational Biology), ISBN 0-471-49241-8, Wiley, Chichester (2000).
- [5] A. Dorfmayr, *A staged progression model for HIV/AIDS with proportional recruitment including treatment*, eingereicht bei Math.Biosci.
- [6] H.W. Hethcote, *The mathematics of infectious diseases*, *SIAM Review* Vol. 42, No. 4, 599–653 (2000).
- [7] B.S. Kamps, H.-R. Brodt, and E.B. Helm, *AIDS 2000: Diagnostik und Therapie*, ISBN 3-924774-33-1 (2000).