

# Modellierung, Analyse und Optimale Steuerung von gefährlichen Krankheiten

Von der Universität Bayreuth  
zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
genehmigte Abhandlung

von

**Gaby Bettina Folger**

aus Bad Windsheim

1. Gutachter: apl. Prof. Dr. Kurt Chudej

2. Gutachter: Prof. Dr. Matthias Gerdts

Tag der Einreichung: 29.09.2020

Tag des Kolloquiums: 11.02.2021



# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herr Prof. Kurt Chudej, der diese Arbeit möglich machte und mich über die gesamte Zeit hinweg wissenschaftlich sowie methodisch unterstützte. Auch bedanke ich mich bei Herrn Prof. Mario Bebendorf, der mir die Chance ermöglichte am Lehrstuhl für Wissenschaftliches Rechnen meine Promotion anzutreten.

Bernd Feist und Maximilian Bauer danke ich für die zahlreichen fachlichen Gespräche, die sehr nette Zusammenarbeit und den angenehmen Arbeitsalltag über all die Jahre hinweg.

Weiter bedanke ich mich bei meinem Freund Stefan Folger, welcher all meine Hoch und Tiefs geduldig ertragen hat und mich stets wieder motivierte. Zuletzt gilt mein Dank noch all meinen Freunden und Familie, die mit einem offenen Ohr für meine Gedanken und guten Ratschlägen zur Seite standen.



# Abstract

Due to global warming, globalization and increasing tourism, the distribution areas of the dengue fever-transmitting *Aedes* mosquito are shifting from the tropics to more northerly latitudes. Against this background, this work investigates the potential distribution and equilibrium states of dengue fever infections in southern Germany using the well-known SIR compartment models.

The SIR model is supplemented by the compartments of the mosquitoes and with the help of this 1 serotype model some basics about a vectorially transmitted disease are derived. While in [6], a paper in a conference proceedings, a 1 serotype model including control by vaccination was investigated, this work focuses on the analytical behaviour of the basic system without control measures and proves global stability by means of Lyapunov functions in the area of mosquito population and endemic equilibrium point. Thus, first insights into the behaviour of a dengue fever model can be generated and a meaningful model reduction can be performed. As a second step, a second serotype is added to the model and treated in detail. This will be based on the master thesis [51], which was written in parallel, and will focus on the asymmetry of the serotype-specific transmission rates, which was not considered in the master thesis. A great success in the analytical investigation is the explicit presentation of the endemic equilibrium point and the local stability conditions of all equilibrium points. In the numerical representation, the course of the system, the effects of asymmetric infection rates and their phase portraits are discussed.

In a third step, different model refinements of the 2 serotype model are investigated analytically as well as numerically and their effects are compared. Important results are particularly evident in the long-term behaviour of the system, which are visualised by means of phase portraits. Possible controls, both in the form of constant parameters and by means of optimal control, have a considerable influence on the system and are therefore always included.

In a further step, the dengue fever model will be extended to four serotypes with asymmetric infection rates and the system behaviour will be investigated numerically. This has never been analysed in any work known to the author and has produced insightful results. Thus, it is shown that fluctuation ranges in infection rates influence the existence of endemic polyserotypic equilibrium points. Despite the complexity of the system and based on the findings of the previous investigations of the 2 serotype model, the 4 serotype model is additionally extended by cross-immunity and numerical results were compared.

Finally, temperature dependent stinging and transmission rates are included in a detailed 2 serotype model. For this purpose, weather data of the last five years from Bamberg are combined with the known behaviour of the mosquitoes and

---

integrated into the model. Since many parameters are difficult to determine and are subject to fluctuations, all investigations are based on certain parameter assumptions. In order to gain a better understanding of the dengue fever model and the occurrence of the disease, a second scenario with an alternative parameter behaviour is investigated. In both scenarios constant controls are additionally considered and the numerical results are compared. In addition to the constant controls, an optimal control is applied to the temperature dependent model and the differences in system behaviour depending on the chosen scenario are considered. With this last step, the investigation of temperature-dependent infection rates with reference to regional weather data and the combination of all previous model-relevant compartment expansions, a relevant statement about the spread of a vectorially transmitted disease, in this case dengue fever, in southern Germany can be derived.

# Abstrakt

Durch die globale Erwärmung, die Globalisierung und den zunehmenden Tourismus kommt es zu einer Verschiebung der Verbreitungsgebiete der Dengue-Fieber übertragenden Aedes-Stechmücke von den Tropen in nördlichere Breite. Vor diesem Hintergrund untersucht diese Arbeit die potenzielle Verbreitung und Gleichgewichtszustände von Dengue Fieber Infektionen im süddeutschen Raum unter Verwendung der bekannten SIR Kompartimentmodelle.

Das SIR Modell wird hierbei um die Kompartimente der Moskitos ergänzt und anhand diesem 1 Serotyp Modell einige Grundlagen über eine vektorieell übertragene Krankheit hergeleitet. Während in [6], einem Beitrag in einem Tagungsband, ein 1 Serotypen Modell inklusive der Steuerung durch Impfung untersucht wurde, setzt diese Arbeit ihr Augenmerk auf das analytische Verhalten des Grundsystems ohne Kontrollmaßnahmen und beweist globale Stabilitäten mittels Lyapunov Funktionen im Bereich der Mückenpopulation und des endemischen Gleichgewichtspunktes. Dadurch können erste Erkenntnisse über das Verhalten eines Dengue Fieber Modells generiert und eine sinnvolle Modellreduktion vorgenommen werden.

Als zweiter Schritt wird das Modell um einen zweiten Serotyp erweitert und detailliert behandelt. Dabei wird auf der parallel entstandenen Masterarbeit [51] aufgebaut und speziell die, in der Masterarbeit nicht berücksichtigte, Asymmetrie der serotypspezifischen Übertragungsraten in den Fokus gerückt. Ein großer Erfolg bei der analytischen Untersuchung ist die explizite Darstellung des endemischen Gleichgewichtspunktes und die lokalen Stabilitätsbedingungen aller Gleichgewichtspunkte. Bei der numerischen Darstellung werden die Systemverläufe, die Auswirkungen der asymmetrischen Infektionsraten und deren Phasenportraits diskutiert.

In einem dritten Schritt werden verschiedene Modellverfeinerungen des 2 Serotypen Modelles analytisch als auch numerisch untersucht und deren Auswirkungen gegenübergestellt. Wichtige Ergebnisse sind besonders im Langzeitverhalten des Systems zu verzeichnen, welche anhand von Phasenportraits visualisiert sind. Mögliche Kontrollen, sowohl in der Form von konstanten Parametern, als auch mittels optimaler Steuerung, haben einen erheblichen Einfluss auf das System und werden daher stets mit betrachtet.

In einem weiteren Schritt wird das Dengue Fieber Modell auf vier Serotypen mit asymmetrischen Infektionsraten erweitert und das Systemverhalten numerisch untersucht. Dies wurde bisher in keiner, dem Autor bekannten, Arbeit analysiert und konnte erkenntnisreiche Resultate erzielen. So zeigt sich, dass Schwankungsbreiten in den Infektionsraten die Existenz der endemischen polyserotypischen Gleichgewichtspunkte beeinflussen. Trotz der Komplexität des Systems und basierend auf

---

den Erkenntnissen der vorangegangenen Untersuchungen des 2 Serotypen Modelles, wird das 4 Serotypen Modell zusätzlich um die Kreuzimmunität erweitert und numerische Ergebnisse verglichen.

Zuletzt werden temperaturabhängige Stech- und Übertragungsraten in ein detailliertes 2 Serotypen Modell einbezogen. Hierfür werden Wetterdaten der letzten fünf Jahre aus Bamberg mit dem bekannten Verhalten der Mosquitos kombiniert und in das Modell integriert. Da viele Parameter nur schwierig zu bestimmen und überdies schwankungsbehaftet sind, unterliegen alle Untersuchungen gewissen Parameterannahmen. Um ein besseres Verständnis für das Dengue Fieber Modell und das Auftreten der Krankheit zu erlangen, wird ein zweites Szenario mit einem alternativen Parameterverhalten untersucht. In beiden Szenarien werden zusätzlich konstante Kontrollen berücksichtigt und die numerischen Ergebnisse gegenübergestellt. Neben den konstanten Kontrollen wird außerdem eine optimale Steuerung auf das temperaturabhängige Modell angewendet und die Unterschiede im Verhalten des Systems, abhängig von dem gewählten Szenario betrachtet.

Mit diesem letzten Schritt, der Untersuchung temperaturabhängiger Infektionsraten mit Bezug auf die Wetterdaten aus der Region und der Kombination aller bisherigen modellrelevanten Kompartimenterweiterungen, kann somit eine relevante Aussage über die Verbreitung einer vektorieell übertragenen Krankheit, hier das Dengue Fieber, im süddeutschen Raum getroffen werden.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen und Motivation</b>	<b>3</b>
2.1. Grundlagen über Dengue Fieber und seine Verbreitung . . . . .	3
2.2. Motivation . . . . .	6
<b>3. Das mathematische Grundmodell</b>	<b>9</b>
3.1. SIR und ASI Grundmodell . . . . .	9
3.2. Theoretische Analyse des Grundmodells . . . . .	12
3.2.1. Berechnung der Gleichgewichtspunkte . . . . .	13
3.2.2. Berechnung der Basisreproduktionszahl . . . . .	16
3.3. Das Moskito Modell . . . . .	21
3.4. Numerische Berechnung . . . . .	27
3.4.1. Lösungsverfahren . . . . .	27
3.4.2. Parameterdaten . . . . .	27
3.4.3. Berechnungen . . . . .	29
<b>4. Das Zwei Serotypen Modell</b>	<b>35</b>
4.1. Analyse des Zwei Serotypen Modells . . . . .	36
4.1.1. Stabilität der Gleichgewichtspunkte . . . . .	39
4.1.2. Numerische Berechnung . . . . .	45
4.2. Bekämpfungsstrategien . . . . .	48
4.2.1. Theoretische Analyse . . . . .	49
4.2.2. Numerische Berechnung . . . . .	53
4.2.3. Optimale Steuerung . . . . .	57
<b>5. Modellerweiterungen</b>	<b>63</b>
5.1. Das detaillierte Modell . . . . .	64
5.1.1. Theoretische Analyse . . . . .	66
5.1.2. Numerische Berechnung . . . . .	68
5.2. Inkubationszeit . . . . .	70
5.2.1. Theoretische Analyse . . . . .	70
5.2.2. Numerische Berechnung . . . . .	73
5.3. Temporäre Kreuzimmunität . . . . .	76
5.3.1. Theoretische Analyse . . . . .	76
5.3.2. Numerische Berechnung . . . . .	77
5.4. Temporäre Kreuzimmunität mit Kontrollen . . . . .	81
5.4.1. Konstante Kontrollen . . . . .	83
5.4.2. Optimale Steuerung . . . . .	86

<b>6. Das Vier Serotypen Modell</b>	<b>91</b>
6.1. Das Vier Serotypen Basis Modell . . . . .	91
6.1.1. Numerische Berechnungen . . . . .	92
6.1.2. Optimale Steuerung . . . . .	95
6.2. Temporäre Kreuzimmunität mit Kontrollen . . . . .	98
6.2.1. Numerische Berechnungen . . . . .	99
6.2.2. Optimale Steuerung . . . . .	101
<b>7. Wettereinfluss</b>	<b>105</b>
7.1. Nicht konstante Koeffizienten . . . . .	105
7.2. Konstante Kontrollen . . . . .	108
7.3. Optimale Steuerung . . . . .	110
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>117</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>121</b>
<b>Publikationen</b>	<b>131</b>
<b>A. Anhang</b>	<b>133</b>
A.1. Übersicht über die Kompartimente . . . . .	133
A.2. Parameterübersicht . . . . .	134
A.3. Gleiche Infektionsraten . . . . .	135
A.4. IPOPT Ausgaben . . . . .	138
A.5. Isolierte Inkubationszeit . . . . .	139
A.6. Vier Serotypen Modell mit Kreuzimmunität . . . . .	140
A.7. Alternative Infektionsrate . . . . .	141
<b>B. Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>145</b>

# 1. | Einleitung

Der Begriff der mathematischen Modellierung beschreibt allgemein die Übertragung eines realen Problems in ein mathematisches Problem. Mit Hilfe dieses mathematischen Problems soll eine mathematische Lösung generiert werden, die sich interpretieren lässt und somit eine reale Lösung zu dem ursprünglichen, realen Problem erzeugt. Bei dem Vorgehen der Modellentwicklung müssen mehrere Faktoren gewährleistet sein:

- möglichst realitätsnahe Darstellung der Anwendung
- möglichst einfaches Modell mit Hilfe von Modellannahmen
- Lösbarkeit des Problems unter Beibehaltung der richtigen mathematischen Struktur

Die ersten beiden Aspekte stehen oft im Widerspruch zueinander, was die Modellierung erschwert. Der letzte Punkt fordert sowohl die Existenz einer Lösung, als auch, dass das Problem mit den zur Verfügung stehenden Mitteln der Numerik mit den gegebenen Ressourcen lösbar ist. Des Weiteren darf das Problem in der Analysis durch eine Approximation der Numerik im Kern nicht verändert werden. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist folgende Problemstellung:

$$\epsilon y'(x) + y(x) = 0, \quad y(0) = 1, \quad \epsilon \rightarrow 0$$

Obwohl  $\epsilon$  sehr klein ist, ist der Term  $\epsilon y'(x)$  zwingend notwendig, um einen Widerspruch aus den Anfangsbedingungen zu vermeiden. Neben den Approximationen aus der Numerik, besteht auch das mathematische Modell aus Modellannahmen, sodass die erhaltene Lösung “nur” eine Approximation des realen Problems darstellt. Das bedeutet, dass sich ein gutes Modell stets durch die Interpretation der Ergebnisse und die damit verbundene Überprüfung der Validität auszeichnet.

Heutzutage finden sich mathematische Modellierung in der Physik, (z. B. Raketenantriebe), der Chemie (z. B. Diffusionsvorgänge), der Wirtschaft (z. B. Gewinnmaximierung), oder der Biologie (z. B. Krankheiten) wieder. In dieser Arbeit wird die mathematische Modellierung im Bereich der Biologie auf Epidemien angewandt.

Eine Möglichkeit Epidemien zu beschreiben bietet das sogenannte Kompartimentmodell an, in dem Ströme (Zu- und Abgänge) zwischen den Kompartimenten mittels Pfeile visualisiert werden. Je nach modellierter Krankheit mit den jeweiligen spezifischen Kopplungstermen variieren somit die Kompartimentmodelle. Innerhalb des Modells wird zwischen direkten Übertragungen von Mensch zu Mensch und indirekten Übertragungen, von Mensch zu Vektor zu Mensch unterschieden. Dabei ist ein grippaler Infekt Beispiel für eine direkte Übertragung

und Malaria ein Beispiel für eine indirekte Übertragung, bei der ein Moskito als Vektor fungiert.

Die in dieser Arbeit anhand von Kompartimentmodellen untersuchte Krankheit ist das Dengue Fieber, welches durch die Aedes Moskitos übertragen wird und damit zu den indirekten Übertragungen zählt. Konkret wird eine mögliche Ausbreitung von Dengue Fieber für den süddeutschen Raum untersucht. Hierzu wird im folgenden Kapitel Dengue Fieber und dessen Verbreitung detailliert erläutert und die Motivation des Autors dargelegt. Nach Herleitung wichtiger Grundlagen in Kapitel 3, wird in Kapitel 4 darauf aufbauend ein zwei Serotypen Modell ausführlich analytisch wie auch numerisch diskutiert. Für eine realitätsnahe Darstellung relevante Erweiterungen des Kompartimentmodells werden in Kapitel 5 behandelt und Auswirkungen auf das Systemverhalten aufgezeigt. Als weiteren Schritt wird in Kapitel 6 das gleichzeitige Auftreten von allen vier Serotypen in Betracht gezogen. Das resultierende Modell wird numerisch analysiert, wobei Erkenntnisse aus den vorangehenden Kapiteln mit berücksichtigt werden. Zuletzt wird in Kapitel 7 das kontinentale Klima mit den temperaturabhängigen Verhalten der Moskitos kombiniert und somit saisonal bedingte Dengue Fieber Ausbrüche untersucht. Mögliche Bekämpfungsstrategien werden in allen Fällen mittels konstanter Kontrollen als auch optimaler Steuerung analysiert. Damit wird ein umfassendes Bild über ein potenzielles Ausbreiten von Dengue Fieber im süddeutschen Raum geschaffen.

## 2. | Grundlagen und Motivation

### 2.1. Grundlagen über Dengue Fieber und seine Verbreitung

Dengue Fieber ist eine Viruserkrankung, die in aktuell vier bestätigten Virusarten DENV1-4, den sogenannten Serotypen 1-4, auftritt. Übertragen wird das Virus ausschließlich durch Vektoren, weshalb Dengue Fieber auch als “vector borne disease” bezeichnet wird. Serologisch betrachtet zählen die Dengueviren zu der Familie der Flaviviren, welche als einzige Vertreter vollständig an die Menschen angepasst sind und kein Tierblut benötigen, um zu überleben [62].

Die Krankheitssymptome des Dengue Fiebers ähneln den eines grippalen Infektes und äußern sich durch Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen. Nach Genesung besteht wohl eine lebenslange Immunität gegen den infizierten Serotyp. Allerdings kann eine erneute Infektion mit einem anderen Serotyp erfolgen. Bei einer Zweitinfektion besteht die Möglichkeit, dass bestehende Antikörper des ersten Serotyps den Virus des zweiten Serotyps nicht sofort erkennen. Die bestehenden Antikörper können mit den neuen Viren einen Antikörper-Virus-Komplex bilden und eine weitere Vermehrung der Viren zulassen, kurz ADE (engl.: Antibody-dependent enhancement of infection), erstmals entdeckt von Hawkes und Halstead in den 60iger und 70iger Jahren [45, 48]. Durch die erhöhte Viruslast in Kombination mit der verspäteten Abwehrreaktion des Körpers können sich die Symptome deutlich verschlimmern und zu einem hämorrhagischen Dengue Fieber (DHF) oder zu einem Dengue Schock Syndrom (DSS), auch severe dengue genannt, führen [62, 90]. Bei DHF und DSS ist ein systemisches vakuäres Lecksyndrom mit oder ohne Blutungen die vorherrschende Komplikation [109]. Relevant für ein Fortschreiten zum schweren Dengue Schock Syndrom scheint dabei ein bestimmtes Antikörper-Virus-Verhältnis zu sein [53, 85]. Obwohl die vaskuläre Leckage die wahrscheinlichste Komplikation ist, können auch andere ungewöhnlich schwere Komplikationen auftreten, die unbehandelt bis zum Tod führen können [11, 109]. Übertragen wird das Virus durch die Familie der Stechmücken, speziell der *Aedes aegypti* und der *Aedes albopictus*, welche auch Ägyptische und Asiatische Tigermücke genannt werden und ihren Ursprung im süd- und südostasiatischen Raum haben. Zwischen Ende des 18. und Mitte des 20. Jahrhunderts waren *Aedes aegypti* ebenfalls in Europa, von Großbritannien, Frankreich und Portugal bis zum Schwarzen Meer, vorzufinden. Die Hauptgründe, die eine weitere Etablierung Einhalt geboten und für den Rückgang der *Aedes* Moskitos gesorgt haben, liegen zum einem bei der Entwässerung von Feuchtgebieten zur Gewinnung von landwirtschaftlichen Nutzflächen, der allgemeinen Verbesserung der Wasser-

versorgung, des Abfallmanagements und der Abwasserentsorgung. Den anderen Hauptgrund trägt die Einführung von DDT (= Dichlor-Diphenyl-Trichlorethan), welches zur Malaria Mückenbekämpfung in der Landwirtschaft genutzt wurde und einen weitreichenden kollateralen Effekt auf andere Moskito Spezies hat [31, 92]. Genaueres zur Mückenkontrolle mittels DDT wird in Kapitel 4.2 beschrieben. Bedingt durch mangelnde Kontrolle, starke Wettbewerbsfähigkeit, internationalen Handel, speziell der von Gebrauchtreifen und Glücksbambus, Globalisierung und zunehmenden Tourismus ist nun eine erneute Verbreitung der Tigermücken zu beobachten [29, 87]. Besonders erwähnenswert ist der Glücksbambus (auch bekannt als “Lucky Bamboo”), welcher als Topfpflanze aus China über die Niederlande nach Deutschland importiert wird und nachweislich für die Verbreitung der Aedes Moskito in den Niederlande verantwortlich ist [92].

1979 wurden erstmals Aedes albopictus Moskitos in Albanien und bereits 1990 in Italien nachgewiesen [2]. Eine weitere Verbreitung verlief über den mediterranen Raum und mittlerweile sind Aedes aegypti und Aedes albopictus in mehr als 19 europäischen Ländern etabliert [63, 64, 82]. In Deutschland wurden erste Funde der Aedes albopictus in 2007 bekannt [75]. Neben den milden klimatischen Bedingungen im oberen Rheintal ist auch die hohe Anpassungsfähigkeit der Tigermücken fördernd für eine weitere Verbreitung. So ist mittlerweile nachgewiesen, dass es an gemäßigtes Klima angepasste Moskitos gibt, die, entgegen bisheriger Annahmen, bei deutlich niedrigeren Temperaturen und geringerem Niederschlag überleben und vor allem Überwintern können [10, 70, 94, 97]. Es ist die Kombination aus der Anpassungsfähigkeit der Aedes Moskitos, die durch die globale Erwärmung bedingten zunehmend geeigneten Regionen und den Langstreckentransport von Gütern, die eine Verbreitung in dem süddeutschen Raum ermöglichen und fördern [95, 96]. Neben Einschleppung der Larven per See- oder Luftweg, spielt der Güterverkehr via Zug oder der normale Alltagsverkehr eine ebenso große Rolle bei der Verbreitung der Moskitos. Mittels tödlicher Eierfallen wurden 2012 an Raststätten nahe der französischen, schweizer und österreichischen Grenze Asiatische Tigermücken registriert, die als blinde Passagiere aus den südlicheren Gebieten mitgeführt wurden [8]. 2007 wurden erste erwachsene Mücken in Deutschland registriert und bereits 2014 erste selbsterhaltende Populationen in Freiburg und Heidelberg bestätigt [9, 102]. Die Bevölkerung in Frankfurt am Main wird aufgerufen, gegen potenzielle Brutplätze der Mücken vorzugehen, nachdem dort ebenfalls erwachsene Tigermücken gefangen wurden [50]. Weitere Funde der Aedes Moskitos wurden in Erding und Jena nachgewiesen, die sich auf Autobahnrastplätzen oder auf Friedhöfen zu etablieren scheinen [57, 58]. In Fürth wurden im Frühjahr 2020 erneut erwachsene Moskitos in Kleingartenanlagen gesichtet, die höchstwahrscheinlich dort überwintert haben und damit nach Erding die zweite autochthone Population in Bayern darstellt [14, 15]. Die jährlich steigende Häufigkeit der registrierten Tigermücken zeugt von der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Etablierung in Süddeutschland und der damit verbundenen Risiken. Neben der 1976 gegründeten KABS (Kommunale Aktionsgemeinschaft zur Bekämpfung der Schnakenplage)

e.V., einem Verein der die Schnakenplage im Bereich der Oberrheinebene unter Schonung der Umwelt mit ökologisch vertretbaren Maßnahmen eindämmen möchte [52], hat nun auch das Kompetenzzentrum von Rheinland-Pfalz ein Themenheft zu invasiven Stechmücken herausgegeben, welches Vorkommen, Verbreitung und mögliche Bekämpfungsstrategien beinhaltet [66].

Obwohl auch Haus- und wildlebende Tiere sowie Vögel und Reptilien als Blutmahlzeit für die weiblichen Tigermücken dienen können, bevorzugen diese jedoch Menschen und damit verbunden als Lebensraum die Nähe von Menschengesiedlungen [64]. Zum Schlüpfen der Larven aus den Eiern ist die Flutung mit Wasser erforderlich, weshalb oftmals Orte wie Blumenvasen, Regentonnen, außen gelagerte Eimer, Vogeltränken, Autoreifen (z. B. zur Abdeckung von Silos) o.ä. als Brutstätten dienen [104]. Die Aedes Moskitos Weibchen sind unruhige Ernährer, weswegen sie häufig die Mahlzeit unterbrechen und nach der Störung erneut zustechen. Durch dieses Verhalten kann ein infizierter Moskito binnen kurzer Zeit mehrere Personen infizieren und gilt damit als effizienter Vektor für Viruserkrankungen [43]. Hinzu kommt, dass die Aedes Moskitos tagesaktiv sind und zudem als sehr aggressive Stechmücken gelten [31, 32]. Dies in Kombination mit der Vorliebe zur Menschennähe erhöht das Potential einer Krankheitsübertragung.

Dabei zählen die Aedes Moskitos unter anderem als Vektoren für die Übertragung des Dengue-, Chikungunya- und des Zika-Virus [9]. Ein erster Chikungunya-Ausbruch in Europa war 2007 in Italien, Ravenna zu beobachten. Hierbei wurden mehr als 200 Chikungunya Fälle nachgewiesen, die auf die Aedes Moskitos zurückgeführt werden konnten [69]. Ein zweiter autochthoner Ausbruch von Chikungunya fand 2010 in Südfrankreich, Fréjus statt. Noch im selben Jahr wurden ebenfalls von zwei autochthone Dengue Fieber Fälle in Frankreich, Nizza berichtet [64]. Die Gefahr eines epidemischen Dengue Fieber Ausbruchs zeigten nicht zuletzt die Vorfälle in Madeira 2012, mit 1080 inländischen bestätigten Dengue Fieber Fällen. 2013 wurden nach Rückkehr aus Madeira weitere 80 Patienten in zehn anderen europäischen Ländern mit Dengue Fieber diagnostiziert [30, 104]. Allein in Deutschland wurden seit 2001 jährlich zwischen 60 und 600 Fälle von Dengue Fieber festgestellt [40]. Aufgrund der zunächst grippeähnlichen Symptome und den medizinischen Gegebenheiten werden viele Dengue Infektionen nicht als solche identifiziert. Es wird geschätzt, dass es jährlich bis zu 390 Millionen Dengue Fälle und davon 96 Millionen klinische Fälle gibt [12].

## 2.2. Motivation

Aufgrund dieser gegenwärtigen Gefahr ist es notwendig eine potenzielle Verbreitung von Dengue Fieber zu analysieren, mögliche Konsequenzen zu verstehen und effektive Kontrollmaßnahmen zu implementieren. Die mathematische Modellierung bietet hierfür ein erfolgreiches Mittel. Ende der 90er Jahre und zunehmend ab den Krankheitsausbrüchen 2012, erschienen Artikel, die eine erste mathematische Modellierung von Dengue Fieber beinhalten (z. B. [34, 56, 74, 79]). Die darin behandelten Modelle beschränken sich jedoch auf die tropischen und subtropischen Zonen und beschreiben Ausbrüche in Thailand, Südamerika oder Kap Verde auf Basis eines ein Serotypen Modells. Lediglich ein 2003 erschienener Artikel, untersuchte bereits ein zwei Serotypen Modell [35]. Darin wird erstmals auf eine Koexistenz der Serotypen aufmerksam gemacht, beinhaltet jedoch kleine mathematische Ungereimtheiten. Ein weiterer Artikel, welcher zwei Serotypen untersucht erschien 2018 [110]. In diesem wird ein reines zwei Serotypen Modell analytisch auf Gleichgewichtspunkte und deren Stabilität, sowie optimale Steuerungsmöglichkeiten seitens der Moskitos numerisch untersucht. Mittlerweile existiert eine Vielzahl an Artikeln mit den unterschiedlichsten Kernpunkten (wie z. B. eine Altersstrukturierung der Menschen, alle Moskito Entwicklungsvorstufen, Impfstrategien, Inkubationszeiten, etc.) und mit unterschiedlicher Modellierung (z. B. [23, 28, 81, 91]). Die meisten der Artikel beschränken sich jedoch nach wie vor auf einen Serotyp. Eine gezielte Untersuchung von Zusammenhängen durch das Interagieren der Serotypen, wie z. B. Kreuzimmunität oder Impfung von seropositiven Menschen, ist dadurch nicht möglich. Somit können zwar einzelne Hintergründe verstanden werden, hingegen ist ein übergreifendes und gleichzeitig zusammenhängendes Verständnis nur erschwert möglich.

Um eine grundsätzliche Kenntnis über die Modellierung von gefährlichen Krankheiten zu erlangen, wurde 2015 am Lehrstuhl Wissenschaftliches Rechnen, Universität Bayreuth die Forschungsarbeit bzgl. der Thematik Krankheitsmodellierung aufgenommen. Eine große Herausforderung besteht darin, auf einer Modellierungsart aufbauend, mathematische Grundlagen herzuleiten und zusätzlichen Wissensgewinn aufzubauen. Verschiedene Masterarbeiten [37, 51, 88] wie auch, zum Teil eigene, Konferenzbeiträge [5, 6, 19, 21] tragen hierfür einen entscheidenden Beitrag. Darin werden jeweils bestimmte Aspekte einzeln betrachtet, wie z. B. Kreuzimmunität oder verschiedene Impfstrategien, die untereinander verglichen jedoch abweichende Modellierungen und Parameter beinhalten. Beispielsweise untersuchen die Artikel [6, 38] ein ein Serotypen Modell mit Impfung der infizierbaren Menschen. Da nur ein Serotyp betrachtet wird, erfolgt die Impfung vor einer ersten Infektion. Eine Untersuchung eines zwei Serotypen Modells mit Impfung ist in [20] zu finden. Hierin erfolgt die Impfung der infizierbaren Menschen ebenfalls noch vor einer ersten Infektion. Aufgrund der nachweislich schlechten Erfahrung (vgl. [36, 106]) mit einer Impfung vor einer Erstinfektion, wird in dieser Arbeit davon

Abstand genommen und eine mögliche Impfung von seropositiven Menschen in Betracht gezogen. Für genauere Erläuterungen sei an dieser Stelle auf Kapitel 4.2 verwiesen.

Ein reines zwei Serotypen Modell inklusive einer Mückenbekämpfung wird in [21] untersucht. Die zusätzliche Berücksichtigung der Kreuzimmunität bei einem zwei Serotypen Modell erfolgt in [5], wobei darin das Hauptaugenmerk auf den numerischen Ergebnissen eines Jahres liegt. In diesem Sinne beschäftigt sich die erste Hälfte dieser Arbeit mit differenzierten Dengue Fieber Modellierungen, inklusive auf den europäischen Raum angepasste Parameter, um entscheidende Modellverfeinerungen in einen ganzheitlichen Kontext zu setzen und die relevantesten Einflussgrößen heraus zu kristallisieren. Zu diesem Zweck wird außerdem auf die Kombination von Modellerweiterungen und deren Langzeiteinfluss eingegangen und systemrelevante Auswirkungen aufgezeigt.

Darüber hinausgehend wird weiter ein *vier* Serotypen Modell mit asymmetrischen Infektionsraten numerisch betrachtet, wesentliche Ergebnisse aus den vorangehenden Untersuchungen mit eingebunden und weiterführende Resultate generiert. Die Notwendigkeit dieser Untersuchung zeigen nicht zuletzt [62, 65, 86], welche das mögliche Koexistieren der vier Serotypen innerhalb eines Landes dokumentieren. Die örtliche Verteilung der vorherrschenden Serotypen spielt zweifelsohne eine entscheidende Rolle, nichtsdestotrotz ist es erforderlich eine mögliche Koexistenz innerhalb einer Region zu untersuchen.

Mit dem zunehmenden Vordringen der Aedes Moskitos in nördlichere Breite und einem temperaturabhängigen Moskitoverhalten ist für die Untersuchung der Dengue Fieber Ausbreitung die Berücksichtigung des kontinentalen Klimas obligatorisch. Modellierungen mit temperaturabhängigen Parametern sind beispielsweise in [4, 59, 80] zu finden. Allerdings erfolgt die Temperaturmodellierung auf einer schlichten Kosinusfunktion oder auf abschnittsweisen definierten, empirischen Werten. Weiter erfolgen die Berechnungen auf Basis eines ein Serotypen Modells und beziehen sich auf subtropische Regionen. Diese Arbeit hingegen legt explizit Wetterdaten aus Bamberg zu Grunde und untersucht die mögliche Verbreitung von Dengue Fieber in Bayern.

Zusammengefasst beinhaltet diese Arbeit somit einen umfassenden Überblick über die Modellierung von Dengue Fieber, einer vektorieell übertragenen Krankheit. Beginnend mit einem ein Serotypen Modell, über zwei Serotypen mit einflussreichen Erweiterungen bis hin zu einem vier Serotypen Modell werden die verschiedenen Modelle und potenzielle Kontrollmaßnahmen inklusive deren Auswirkungen auf das Systemverhalten analysiert. Überdies werden temperaturabhängige Parameter integriert und ein potenzielles Ausbreiten von Dengue Fieber in Süddeutschland untersucht. Damit wird ein tiefgründiges Verständnis über eine potenzielle Pandemie geschaffen und gleichzeitig erfolgreiche Kontrollmaßnahmen aufgezeigt.



# 3. | Das mathematische Grundmodell

In diesem Kapitel werden grundlegende Definitionen eingeführt. Basierend auf einem SIR Modell für die Menschen und einem ASI Modell für die Mücken werden Zusammenhänge erläutert und erste Resultate aufgezeigt.

## 3.1. SIR und ASI Grundmodell

Für die erste Betrachtung eines mathematischen Modells für eine vektorielle Krankheitsübertragung, wird zunächst das SIR- und ASI Modell vorgestellt. Hierzu sind einige Begriffe einzuführen.

Das Modell der Menschen: SIR Modell

- $S_h(t)$ : infizierbare Menschen (engl.: susceptible - empfänglich)
- $I_h(t)$ : infizierte Menschen (engl.: infected - infiziert)
- $R_h(t)$ : resistente Menschen (engl.: resistant - resistent)

Die Unterteilung der Menschen in die sogenannten Kompartimente ist verständlicher, wird eine zeitliche Entwicklung betrachtet. Ein Nachweis über eine signifikante vertikale Übertragung von Dengue ist noch nicht verifiziert. Daher werden alle neugeborenen Menschen als für Dengue empfängliche Individuen modelliert. Tritt der Fall ein, dass eine infizierte Mücke einen empfänglichen Menschen sticht und sich das Virus überträgt, so ist diese Person infiziert und geht in das Kompartiment der infizierten Menschen  $I_h$  über. Nach der Genesung ist die Person resistent gegenüber dem Denguevirus und ist fortan im Kompartiment der resistenten Menschen  $R_h$ . Diese Resistenz besteht lebenslang, allerdings nur gegenüber dem infizierten Virus Typus [12], [62]. Dieser Aspekt wird besonders in späteren Kapiteln (4, 5 bzw. 5.3) relevant, wenn mehrere Virus Typen betrachtet werden. Die *Aedes albopictus* legen ihre Eier im Wasser (bevorzugt kleine Pfützen) ab. Auch während der Entwicklungsphase der Larven und Puppen befinden sich die Moskitos im Wasser, weswegen von einer aquatischen Phase  $A_v$  gesprochen wird. Erst mit dem Erreichen der ausgewachsenen Mücke verlassen diese das Wasser, nehmen selbstständige Blutmahlzeiten ein und gelten nun als infizierbare Moskitos  $S_v$ . Mit der Übertragung des Virus von Mensch zu Mücke wird eine Mücke infiziert und befindet sich im Kompartiment der infizierten Moskitos  $I_v$ . Sind die

### 3. Das mathematische Grundmodell

---

Mosquitos einmal infiziert, können sie ihr restliches Leben lang den Abrovirus übertragen [27]. Damit ergibt sich die Einteilung der Mücken wie folgt.

Das Modell der Mosquitos: ASI Modell

- $A_v(t)$ : aquatische Mosquitos (engl.: aquatic - aquatisch)
- $S_v(t)$ : infizierbare Mosquitos (engl.: susceptible - empfänglich)
- $I_v(t)$ : infizierte Mosquitos (engl.: infected - infiziert)

Um nun die Interaktion zwischen Mensch und Mosquito zu modellieren, bedarf es weiterer Kenngrößen und Parameter. Es wird angenommen, dass die betrachtete Bevölkerung groß genug ist, sodass  $N_h$ , wie auch  $N_v$  als konstant angesehen werden kann. Eine Sterberate der Menschen ist durch  $\mu_h$  und die durchschnittliche Lebenserwartung eines Menschen mit  $\mu_h^{-1}$  beschrieben. Analog dazu wird die Sterberate der Mosquitos mit  $\mu_v$  bzw.  $\mu_A$  für die Larven und die durchschnittliche Lebensspanne mit  $\mu_v^{-1}$  bzw.  $\mu_A^{-1}$  bezeichnet. Mit der Rate  $\eta_A$  entwickeln sich die Eier, Larven und Puppen hin zu ausgewachsenen Mosquitos. Da das Blut nur für die Ernährung des Nachwuchses und nicht zum eigenen Erhalt benötigt wird, stechen ausschließlich weibliche Mosquitos. In der Modellierung wird das in dem Parameter  $\eta_A$  mit berücksichtigt und alle erwachsenen Mosquitos entsprechen weiblichen Mücken. Der Parameter  $\varphi$  gibt wiederum deren durchschnittliche tägliche Eiablage an. Ein weiblicher Mosquito beißt für eine Blutmahlzeit mit einer Stechrate  $B$  pro Tag und falls dieser das Virus in sich trägt, wird die Krankheit mit einer Wahrscheinlichkeit von  $\beta_{vh}$  auf den Menschen übertragen. Damit beschreibt  $B\beta_{vh}$ , kombiniert mit den anteiligen infizierten Mücken  $\frac{I_v}{N_v}$ , eine Kontakt- und Infektionsrate zwischen infizierten Mücken und infizierbaren Menschen. Andersherum bezeichnet  $B\beta_{hv} \cdot \frac{I_h}{N_h}$  die Kontakt- und Infektionsrate zwischen infizierten Menschen und infizierbaren Mücken. Dabei wird angenommen, dass alle Menschen mit derselben Wahrscheinlichkeit gestochen werden können. Mit der durchschnittlichen Erkrankungsdauer  $\eta_h^{-1}$  verbleiben die infizierten Menschen in dem Kompartiment, bevor sie letztlich in das Kompartiment der resistenten Menschen wechseln. Zur Übersicht sind nachfolgend nochmals alle Parameter aufgelistet:

- $N_h$  : gesamte menschliche Population
- $N_v$  : gesamte vektorielle Population
- $B$  : durchschnittliche tägliche Stechrate eines ausgewachsenen Moskitos
- $\beta_{vh}$  : Infektionsrate von Moskitos ( $I_v$ ) auf Menschen ( $S_h$ ) pro Stich
- $\beta_{hv}$  : Infektionsrate von Menschen ( $I_h$ ) auf Moskitos ( $S_v$ ) pro Stich
- $\frac{1}{\mu_h}$  : durchschnittliche Lebenserwartung von Menschen (in Tagen)
- $\frac{1}{\eta_h}$  : durchschnittliche Erkrankungsdauer von Menschen (in Tagen)
- $\frac{1}{\mu_v}$  : durchschnittliche Lebenserwartung von Moskitos (in Tagen)
- $\varphi$  : Anzahl an Eiern pro Brutplatz (pro Tag)
- $\frac{1}{\mu_A}$  : natürliche Sterblichkeit von Larven (pro Tag)
- $\frac{1}{\eta_A}$  : Reifungsrate der Larven zu ausgewachsenen Moskitos (pro Tag)
- $k$  : Anzahl an Larven pro Mensch

Mit diesen Parametern und den definierten Kompartimenten ergibt sich somit die schematische Darstellung des Modells.

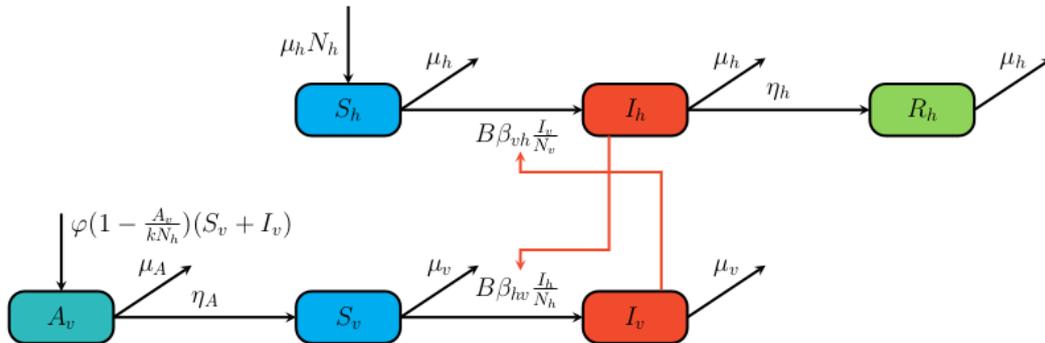


Abbildung 3.1.: Schema des Grundmodells

Die mathematische Beschreibung der dargestellten Dynamik resultiert in das folgende, nichtlineare Differentialgleichungssystem, welches in den folgenden Ab-

schnitten untersucht wird.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h N_h - (B\beta_{vh} \frac{I_v(t)}{N_v} + \mu_h) S_h(t) \\
 \frac{dI_h(t)}{dt} &= B\beta_{vh} \frac{I_v(t)}{N_v} S_h(t) - (\eta_h + \mu_h) I_h(t) \\
 \frac{dR_h(t)}{dt} &= \eta_h I_h(t) - \mu_h R_h(t) \\
 \frac{dA_v(t)}{dt} &= \varphi(1 - \frac{A_v(t)}{kN_h})(S_v(t) + I_v(t)) - (\eta_A + \mu_A) A_v(t) \\
 \frac{dS_v(t)}{dt} &= \eta_A A_v(t) - (B\beta_{hv} \frac{I_h(t)}{N_h} + \mu_v) S_v(t) \\
 \frac{dI_v(t)}{dt} &= B\beta_{hv} \frac{I_h(t)}{N_h} S_v(t) - \mu_v I_v(t)
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

## 3.2. Theoretische Analyse des Grundmodells

Die theoretische Analyse des Modells 3.1 wird in der abgeschlossenen Menge

$$\Omega = \left\{ (S_h, I_h, R_h, A_v, S_v, I_v) \in \mathbb{R}_+^6 \mid \right. \\
 \left. S_h + I_h + R_h \leq N_h, A_v \leq kN_h, S_v + I_v \leq N_v \right\}$$

durchgeführt. Dabei gilt, dass die menschlichen Kompartimente in Summe kleiner gleich der Gesamtbevölkerung  $S_h + I_h + R_h \leq N_h$  und die Summe der ausgewachsenen Moskitos kleiner gleich einer Gesamtpopulation der Moskitos  $S_v + I_v \leq N_v$  ist.

Für die weitere Betrachtung muss vorab noch die Definition einer Metzler-Matrix eingeführt werden.

**Definition 3.1:** [67]

Sei  $A = (a_{ij}) \in \mathbb{R}^{n \times n}$  eine quadratische, reelle Matrix und gelte  $a_{ij} \geq 0$ ,  $i \neq j$ , dann wird die Matrix  $A$  als Metzler-Matrix bezeichnet.

**Satz 3.2:**

Die Menge  $\Omega$  ist für das betrachtete System von Differentialgleichungen (3.1) positiv invariant.

*Beweis.* Das System (3.1) wird analog zu [28] in die Form

$$\frac{dX}{dt} = A(X)X + D$$

umgeschrieben. Daraus resultiert:

$$X = (S_h, I_h, R_h, A_v, S_v, I_v)^T, \quad D = (\mu_h N_h, 0, 0, 0, 0, 0)^T$$

und

$$A(X) =$$

$$\begin{pmatrix} -B\beta_{vh}\frac{I_v}{N_v} - \mu_h & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ B\beta_{vh}\frac{I_v}{N_v} & -\eta_h - \mu_h & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \eta_h & -\mu_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\varphi\frac{S_v+I_v}{kN_h} - \eta_A - \mu_A & \varphi & \varphi \\ 0 & 0 & 0 & \eta_A & -B\beta_{hv}\frac{I_h}{N_h} - \mu_v & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & B\beta_{hv}\frac{I_h}{N_h} & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

Die Matrix  $A(X)$  hat für  $X \in \mathbb{R}_{\geq 0}^6$  außerhalb der Hauptdiagonalen nur nichtnegative Einträge, womit es sich nach obiger Definition um eine Metzler-Matrix handelt. Mit  $D \geq 0$  und den Schlussfolgerungen aus [28] [67] und [1], ergibt sich, dass das System in  $\mathbb{R}_{\geq 0}^6$  und  $\Omega$  positiv invariant ist. □

Die positive Invarianz der Menge  $\Omega$  garantiert, dass ein in  $\Omega$  befindliches System diese Menge nicht mehr verlässt [1]. Da ein biologisch reales Problem betrachtet wird, sind ferner nur nichtnegative Lösungen von Interesse. Mit der positiven Invarianz von  $\Omega$  werden nun die biologisch interessanten Fälle gewährleistet. Im Folgenden werden in der beschriebenen Menge  $\Omega$  die Gleichgewichtspunkte und die Basisreproduktionszahl berechnet.

### 3.2.1. Berechnung der Gleichgewichtspunkte

**Definition 3.3:**

Ein Punkt  $x^* \in \mathbb{R}^n$  heißt Gleichgewichtspunkt des Systems  $\dot{x} = f(x)$ , wenn folgendes gilt:

$$f(x^*) = 0, \quad \forall t \in \mathbb{R}.$$

Demnach wird ein Sechstupel  $(S_h^*, I_h^*, R_h^*, A_v^*, S_v^*, I_v^*)$  als Gleichgewichtspunkt des

Systems bezeichnet, wenn es die folgenden Gleichungen erfüllt:

$$\begin{aligned}
 0 &= \mu_h N_h - (B\beta_{vh} \frac{I_v}{N_v} + \mu_h) S_h \\
 0 &= B\beta_{vh} \frac{I_v}{N_v} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\
 0 &= \eta_h I_h - \mu_h R_h \\
 0 &= \varphi(1 - \frac{A_v}{kN_h})(S_v + I_v) - (\eta_A + \mu_A) A_v \\
 0 &= \eta_A A_v - (B\beta_{hv} \frac{I_h}{N_h} + \mu_v) S_v \\
 0 &= B\beta_{hv} \frac{I_h}{N_h} S_v - \mu_v I_v
 \end{aligned}$$

Für die weiteren Berechnungen erweist sich die Einführung eines neuen Parameters  $\mathcal{M}$  als sinnvoll.

$$\mathcal{M} := \varphi\eta_A - \mu_v(\eta_A + \mu_A). \quad (3.2)$$

Dieser Parameter ist ein reiner Mückenparameter und stellt die Reproduktionsrate der Mücken in Kontext mit deren Sterblichkeit und Reifungsrate. Er beinhaltet hauptsächlich Parameter der aquatischen Phase und ist damit ein Indikator für das (Über-)Leben der Moskitos. Nur für  $\mathcal{M} > 0$  ist eine Moskitopopulation überlebensfähig.

**Satz 3.4:**

Die Berechnung der Gleichgewichtspunkte des Differentialgleichungssystem (3.1) ergibt folgende, in  $\Omega$  liegende Equilibria  $E_t^*$ ,  $E_{DFE}^*$  und  $E_{end}^*$ :

- $E_t^* = (N_h, 0, 0, 0, 0, 0)$
- $E_{DFE}^* = \left( N_h, 0, 0, \frac{kN_h\mathcal{M}}{\eta_A\varphi}, \frac{kN_h\mathcal{M}}{\mu_v\varphi}, 0 \right)$
- $E_{end}^* = (S_h^*, I_h^*, R_h^*, A_v^*, S_v^*, I_v^*)$  mit
  - $S_h^* = \frac{N_h(\mu_h B\beta_{hv} + \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{B\beta_{hv}(B\beta_{vh} + \mu_h)}$
  - $I_h^* = \frac{N_h\mu_h(B^2\beta_{hv}\beta_{vh} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{(\eta_h + \mu_h)B\beta_{hv}(B\beta_{vh} + \mu_h)}$
  - $R_h^* = \frac{N_h\eta_h(B^2\beta_{hv}\beta_{vh} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{(\eta_h + \mu_h)B\beta_{hv}(B\beta_{vh} + \mu_h)}$
  - $A_v^* = \frac{kN_h\mathcal{M}}{\varphi\eta_A}$

$$\begin{aligned}
 - S_v^* &= \frac{kN_h \mathcal{M}(B\beta_{vh} + \mu_h)(\eta_h + \mu_h)}{B\beta_{vh}\varphi(B\beta_{hv}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h))} = \\
 &= \frac{\eta_A(B\beta_{vh} + \mu_h)(\eta_h + \mu_h)}{B\beta_{vh}(B\beta_{hv}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h))} \cdot A_v^* \\
 - I_v^* &= \frac{kN_h\mu_h \mathcal{M}(B^2\beta_{hv}\beta_{vh} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{B\beta_{vh}\varphi\mu_v(B\beta_{hv}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h))} = \\
 &= \frac{\mu_h\eta_A(B^2\beta_{hv}\beta_{vh} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{B\beta_{vh}\mu_v(B\beta_{hv}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h))} \cdot A_v^*
 \end{aligned}$$

Dabei bezeichnet  $E_t^*$  den trivialen,  $E_{\text{DFE}}^*$  den krankheitsfreien (engl.: disease free equilibrium) und  $E_{\text{end}}^*$  den endemischen Gleichgewichtspunkt (GGP). Bei der analytischen Berechnung der Gleichgewichtspunkte treten weitere nicht in  $\Omega$  liegende Punkte auf. Diese werden aus oben genannten Gründen jedoch nicht weiter betrachtet.

*Beweis.* Damit verbleiben drei mögliche Gleichgewichtspunkte. Der erste Gleichgewichtspunkt beschreibt als einziges Überleben das der Menschen. Da neben den Moskitos auch die Krankheit ausstirbt, sich somit alle Menschen im Kompartiment der infizierbaren Menschen befinden, wird dieser Gleichgewichtspunkt als trivialer Gleichgewichtspunkt bezeichnet. Der zweite Gleichgewichtspunkt, auch krankheitsfreier Gleichgewichtspunkt genannt, beschreibt den Zustand, dass neben den Menschen auch die Moskitopopulation existiert, die Krankheit aber ausstirbt. Bei dem dritten möglichen Gleichgewichtspunkt kann die Krankheit innerhalb beider Populationen fortbestehen. Es müssen jedoch folgende Fälle unterschieden werden.

- $\mathcal{M} < 0$   
Das bedeutet, dass die Moskitos schneller sterben, als sie sich reproduzieren können, was zwangsweise zu einem Aussterben der Moskitopopulation führt. Damit verbunden, und mit negativen Einträgen in den Gleichgewichtspunkten  $E_{\text{DFE}}^*$  und  $E_{\text{end}}^*$  ersichtlich, ist der triviale Gleichgewichtspunkt  $E_t^*$  der einzig zulässige Gleichgewichtspunkt in  $\Omega$ .
- $\mathcal{M} = 0$   
In diesem Fall geht der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{DFE}}^*$  in den trivialen Gleichgewichtspunkt  $E_t^*$  über. Der endemische Gleichgewichtspunkt besitzt wieder negative Einträge und ist damit nicht zulässig.
- $\mathcal{M} > 0$   
Damit ist eine Moskitopopulation garantiert und sowohl  $E_t^*$  als auch  $E_{\text{DFE}}^*$  liegen in  $\Omega$ . Für den endemischen Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{end}}^*$  muss noch eine weitere Unterscheidung getroffen werden. Das Vorzeichen des in den

Kompartimenten  $I_h, R_h$  und  $I_v$  auftretenden Ausdruckes  $B^2\beta_{vm}\beta_{mv} - \mu_v(\eta_h + \mu_h)$  entscheidet über die Existenz des endemischen Gleichgewichtspunktes.

$$- B^2\beta_{hv}\beta_{vh} < \mu_v(\eta_h + \mu_h)$$

Daraus folgt, dass die Kompartimente  $I_h, R_h$  und  $I_v$  negative Einträge besitzen und damit der endemische Gleichgewichtspunkt nicht in  $\Omega$  liegt.

$$- B^2\beta_{hv}\beta_{vh} = \mu_v(\eta_h + \mu_h)$$

Die Gleichheit des Ausdruckes führt zu Null-Einträgen, wodurch der Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{end}}^*$  in den Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{DFE}}^*$  übergeht.

$$- B^2\beta_{hv}\beta_{vh} > \mu_v(\eta_h + \mu_h)$$

Hiermit sind alle Einträge des endemischen Gleichgewichtspunktes positiv und es liegen alle drei Gleichgewichtspunkte in  $\Omega$ .

□

Damit zeigt sich zum einen die Relevanz des Mückenparameters  $\mathcal{M}$  und zum anderen, dass ein endemischer Gleichgewichtspunkt nur dann existieren kann, wenn der Ausdruck  $B^2\beta_{hv}\beta_{vh} - \mu_v(\eta_h + \mu_h) > 0$  ist. Mit

$$\begin{aligned} B^2\beta_{hv}\beta_{vh} - \mu_v(\eta_h + \mu_h) &> 0 \\ \Leftrightarrow B^2\beta_{hv}\beta_{vh} &> \mu_v(\eta_h + \mu_h) \\ \Leftrightarrow \frac{B^2\beta_{hv}\beta_{vh}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)} &> 1 \end{aligned}$$

wird ein neuer Parameter  $R_0$  eingeführt:

$$R_0^2 := \frac{B^2\beta_{hv}\beta_{vh}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)} \quad (3.3)$$

Dieser Parameter  $R_0$ , der mit der Existenz des endemischen Gleichgewichtspunktes korreliert, wird auch als Basisreproduktionszahl bezeichnet. Im nächsten Kapitel wird daher genauer auf die Basisreproduktionszahl eingegangen.

### 3.2.2. Berechnung der Basisreproduktionszahl

Die Berechnung der (mathematischen) Basisreproduktionszahl basiert hier auf [25] und ist definiert als der Spektralradius der Next-Generation-Matrix  $\mathcal{R}_0 := \rho(FV^{-1})$ , ausgewertet am krankheitsfreien Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{DFE}}^*$ . Dabei wird von einer gesunden, infizierbaren Menschen Population ausgegangen, in die ein infizierter Mensch in das System eingebracht wird. Die Basisreproduktionszahl (engl.: basic reproduction number, BRN) beschreibt nun die direkten Folgeinfektionen, die durch das Einbringen des einen infizierten Menschen bedingt sind. Ist die

Basisreproduktionszahl  $R_0 > 1$ , so kann sich die Krankheit in der Population ausbreiten. Bei einem Wert  $R_0 < 1$  ist der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{DFE}}^*$  lokal asymptotisch stabil [25]. Damit ist die BRN eine maßgebliche Größe, um die potentielle Ausbreitung von Krankheiten einzuschätzen [49]. Es wird hergeleitet, dass diese biologische Definition mit dem berechneten Ergebnis (3.3) einhergeht. Zur Berechnung der Basisreproduktionszahl  $R_0$  werden die infizierten Kompartimente betrachtet. Die Vorgehensweise, basierend auf [78] und [25] ist dabei wie folgt:

Existieren  $n$  infizierte Kompartimente und  $m$  nicht infizierte Kompartimente, seien weiter  $z \in \mathbb{R}^n$  und  $y \in \mathbb{R}^m$  die Subpopulation in den jeweiligen Kompartimenten, dann beschreibt  $\mathcal{F}_i$  die Zunahme des  $i$ -ten Kompartiments und  $\mathcal{V}_i$  die Entwicklung des  $i$ -ten Kompartiments

$$\dot{X} = \begin{pmatrix} \dot{z}_i \\ \dot{y}_i \end{pmatrix} = \mathcal{F}_i(z, y) - \mathcal{V}_i(z, y) \quad \text{mit } i = 1, \dots, n + m$$

die folgende Annahmen erfüllen:

- 1) Für alle  $y \geq 0$  sei  $\mathcal{F}_i(0, y) = 0$  und  $\mathcal{V}_i(0, y) = 0$ ,  $i = 1, \dots, n$   
Das bedeutet alle neuen Infektionen sind Zweitinfektionen, bzw. es gibt keine Immigration Infizierter.
- 2) Alle auftretenden Funktionen der Neuinfektionen sind nichtnegativ, d. h. aus  $z \geq 0$  und  $y \geq 0$  folgt  $\mathcal{F}_i(z, y) \geq 0$ .
- 3) Wenn eine Gruppe leer ist, können auch keine weiteren Mitglieder austreten, d. h. aus  $z = 0$  folgt  $\mathcal{V}_i(z, y) \leq 0$ .
- 4) Die Summe  $\sum \mathcal{V}_i(z, y)$  repräsentiert die Entwicklung von allen infizierten Kompartimenten. Terme, die durch Zweitinfektionen die infizierten Kompartimente erhöhen, sind  $\mathcal{F}$  zugeordnet, bzw.  $\mathcal{F}_i = 0$  für  $i > n$ .
- 5) Das System hat ein krankheitsfreies Equilibrium (DFE), welches lokal asymptotisch stabil ist.

Bezogen auf das Differentialgleichungssystem (3.1) mit  $\dot{X} = (\dot{I}_h, \dot{I}_v, \dot{S}_h, \dot{R}_h, \dot{A}_v, \dot{S}_v)^T$  ergibt sich damit

$$\dot{X} = \begin{pmatrix} \dot{z}_i \\ \dot{y}_i \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} B\beta_{vh} \frac{I_v}{N_v} S_h \\ B\beta_{hv} \frac{I_h}{N_h} S_v \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}}_{\mathcal{F}} - \underbrace{\begin{pmatrix} (\eta_h + \mu_h)I_h \\ \mu_v I_v \\ (B\beta_{vh} \frac{I_v}{N_v} + \mu_h)S_h - \mu_h N_h \\ \mu_h R_h - \eta_h I_h \\ (\eta_A + \mu_A)A_v - \varphi(1 - \frac{A_v}{kN_h})(S_v + I_v) \\ (B\beta_{hv} \frac{I_h}{N_h} + \mu_v)S_v - \eta_A A_v \end{pmatrix}}_{\mathcal{V}}$$

Für den Nachweis, dass Annahme 5 erfüllt ist, sind noch folgende Definitionen notwendig:

**Definition 3.5:** [76]

Sei  $A = (a_{ij})$  mit  $a_{ij} \leq 0 \ \forall i \neq j$ ,  $a_{ii} > 0 \ \forall i$

Dann ist die quadratische Matrix  $A$  eine nicht singuläre  $M$ -Matrix, wenn eine der folgenden äquivalenten Eigenschaften zutrifft:

- a)  $A = sI - B$ ,  
mit  $B$  nichtnegativ,  $s \geq \rho(B)$ ,  $\rho =$  Spektralradius von  $B$
- b)  $\operatorname{Re}(\lambda_i) > 0 \ \forall i$ ,  $\lambda_i$  Eigenwert von  $A$
- c)  $A^{-1} \geq 0$ .

**Definition 3.6:**

Ein Gleichgewichtspunkt  $x^*$  wird als hyperbolisch bezeichnet, wenn für die Jacobi-matrix des Systems, ausgewertet am Gleichgewichtspunkt, gilt:

$$\operatorname{Re}(\lambda_i) \neq 0 \ \forall i$$

Für die Argumentation des Verhaltens des ursprünglichen Systems in Bezug zu dem linearisierten System wird das Hartman-Grobman Theorem benötigt. Dieses Theorem, gleichzeitig von P. Hartman und D. Grobman 1960 bzw. 1959 publiziert, besagt, dass für  $x^*$  hyperbolischer Gleichgewichtspunkt des Systems  $\dot{x} = f(t, x)$  und  $f(t, x)$  stetig differenzierbar, die Linearisierung des nichtlinearen Systems in der Nähe des Gleichgewichtspunkt lokal topologisch konjugiert ist. Das exakte Theorem, sowie die Beweisführung ist nachzulesen in [41, 47, 93]. Damit kann nun das linearisierte System betrachtet werden.

**Satz 3.7:** [42]

Sei  $\dot{x} = J_x x$  die Linearisierung des Systems  $\dot{x} = A(x)x + D$ ,  $x^*$  ein hyperbolischer Gleichgewichtspunkt des nichtlinearen Systems,  $J_x$  ausgewertet an  $x^*$  und  $\lambda_i$  die Eigenwerte von  $J_x$ . Dann gilt:

- Der Gleichgewichtspunkt  $x^* = 0$  ist genau dann lokal asymptotisch stabil, wenn alle Eigenwerte  $\lambda_i$  nichtpositiven Realteil  $\operatorname{Re}(\lambda_i) < 0$ ,  $\forall i$  besitzen.
- Der Gleichgewichtspunkt  $x^* = 0$  ist instabil, wenn ein Eigenwert  $\lambda_i$  positiven Realteil  $\operatorname{Re}(\lambda_i) > 0$ ,  $\forall i$  besitzt.

*Beweis.* Für den ausführlichen Beweis wird an dieser Stelle auf [42] verwiesen. Die Beweisidee verfolgt die folgenden Schritte: Da die Stabilitätseigenschaften bei einer Koordinatentransformation übertragen werden, wird die Jacobimatrix  $J_x$  in eine Jordannormalform überführt. Anschließend werden unter Verwendung der 1-Norm die einzelnen Blöcke der Jordannormalform auf Stabilität untersucht.  $\square$

**Satz 3.8:**

Der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt  $E_{DFE}^*$  ist für

- $\mathcal{R}_0 < 1$  lokal asymptotisch stabil,
- $\mathcal{R}_0 > 1$  instabil.

*Beweis.* Wird nun die Jacobimatrix  $J_X$  des Systems (3.1), ausgewertet bei  $E_{DFE}^*$ , betrachtet, kann dies auch folgendermaßen geschrieben werden:

$$J_X = D\mathcal{F} - D\mathcal{V} \quad (3.4)$$

mit

$$D\mathcal{F} = \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial X_j}(z = 0, y_{DFE}) \quad \text{und} \quad D\mathcal{V} = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial X_j}(z = 0, y_{DFE})$$

resultiert daraus:

$$D\mathcal{F} = \left( \begin{array}{cc|cccc} 0 & \frac{B\beta_{vh}S_h}{N_v} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{B\beta_{hv}S_v}{N_h} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array} \right)$$

und:

$$D\mathcal{V} = \left( \begin{array}{cc|cccc} \eta_h + \mu_h & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_v & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hline 0 & \frac{B\beta_{vh}S_h}{N_v} & \mu_h & 0 & 0 & 0 \\ -\eta_h & 0 & 0 & \mu_h & 0 & 0 \\ 0 & -\varphi\left(1 - \frac{A_v}{kN_h}\right) & 0 & 0 & \eta_A + \mu_A + \frac{\varphi S_v}{kN_h} & -\varphi\left(1 - \frac{A_v}{kN_h}\right) \\ \frac{B\beta_{hv}S_v}{N_h} & 0 & 0 & 0 & -\eta_A & \mu_v \end{array} \right).$$

Aufgrund der Gestalt der zwei Matrizen  $D\mathcal{F}$  und  $D\mathcal{V}$  lässt sich die Jacobimatrix (3.4) folgendermaßen schreiben:

$$J_X = \left( \begin{array}{c|c} F - V & 0 \\ \hline J_{21} & J_{22} \end{array} \right) \quad (3.5)$$

mit den beiden Matrizen  $F, V$ :

$$F = \begin{pmatrix} 0 & B\beta_{vh}\frac{S_h}{N_v} \\ B\beta_{hv}\frac{S_v}{N_h} & 0 \end{pmatrix},$$

$$V = \begin{pmatrix} \eta_h + \mu_h & 0 \\ 0 & \mu_v \end{pmatrix}$$

und der Matrix  $J_{22}$ :

$$J_{22} = \begin{pmatrix} -\mu_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\eta_A + \mu_A + \frac{\varphi S_v^*}{kN_h}) & \varphi(1 - \frac{A_v^*}{kN_h}) \\ 0 & 0 & \eta_A & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

Basierend auf der Gestalt der Jacobimatrix (3.4) müssen für die Stabilität des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes  $E_{\text{DFE}}^*$  die Eigenwerte der einzelnen Untermatrizen betrachtet werden. Die Eigenwerte der Matrix  $J_{22}$  ergeben sich zu

$$\{-\mu_h, -\mu_h\}$$

und den Nullstellen des quadratischen Polynoms

$$\begin{aligned} \chi(\lambda) &= \lambda^2 + \lambda(\mu_v + (\eta_A + \mu_A + \frac{\mathcal{M}}{\mu_v})) + \mu_v(\eta_A + \mu_A + \frac{\mathcal{M}}{\mu_v}) - \varphi\eta_A(1 - \frac{\mathcal{M}}{\eta_A\varphi}) = 0 \\ \Leftrightarrow \lambda^2 + \lambda(\mu_v + (\eta_A + \mu_A + \frac{\mathcal{M}}{\mu_v})) + \mathcal{M} &= 0 \end{aligned}$$

Wie bereits erläutert, muss  $\mathcal{M} > 0$  sein, damit der DFE existiert. Unter dieser Voraussetzung, der Tatsache, dass alle Parameter  $> 0$  sind und der generellen Eigenschaften eines quadratischen Polynoms kann aus dem obigen charakteristischen Polynom folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

$$J_{22} : \quad \text{Re}(\lambda_i) < 0 \quad \forall i \Leftrightarrow \mathcal{M} > 0 \quad (3.6)$$

Mit (3.6) folgt, dass die Stabilität des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes  $E_{\text{DFE}}^*$  damit nur noch von den Eigenwerten der Matrix

$$Y := F - V = \begin{pmatrix} -\eta_h - \mu_h & \frac{B\beta_{vh}S_{h\text{DFE}}}{N_v} \\ \frac{B\beta_{hv}S_{v\text{DFE}}}{N_h} & -\mu_v \end{pmatrix}$$

abhängt.

Offensichtlich ist  $F \geq 0$ . Weiter ist leicht erkennbar, dass  $V$  eine nicht singuläre M-Matrix ist. Nach Definition 3.5 gilt damit  $V^{-1} > 0$  und  $FV^{-1} > 0$ . Sei nun  $\lambda_i$  Eigenwert von  $Y$ , dann folgt:

$$\begin{aligned} \max \operatorname{Re}(\lambda_i) < 0 &\Leftrightarrow -Y \text{ ist nicht singuläre M-Matrix} \\ &\Leftrightarrow -YV^{-1} = I - FV^{-1} \geq 0 \\ &\Leftrightarrow \rho(FV^{-1}) = \mathcal{R}_0 \leq 1 \end{aligned}$$

□

Der  $(i, j)$  Eintrag von  $FV^{-1}$  gibt die erwartete Anzahl an Neuinfektionen im Kompartiment  $i$  an, welche durch ein infiziertes Individuum, das ursprünglich in Kompartiment  $j$  war, hervorgerufen wird [25]. Die Matrix  $FV^{-1}$  wird daher als Nächste-Generation-Matrix bezeichnet.

Demzufolge kann die Basisreproduktionszahl aus den infizierten Kompartimenten ermittelt werden und bezeichnet eine Größe zur Charakterisierung der Stabilität des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes  $E_{\text{DFE}}^*$ .

Für das System (3.1) ergibt sich damit die bereits hergeführte Basisreproduktionszahl.

**Satz 3.9:**

*Die Basisreproduktionszahl des Systems (3.1) lautet:*

$$\mathcal{R}_0 = \left( \frac{B^2 \beta_{hv} \beta_{vh}}{\mu_v (\eta_h + \mu_h)} \right)^{\frac{1}{2}}$$

*Beweis.* siehe obige Herleitung.

□

Es ist möglich, die BRN in die Übertragung von Dengue-Fieber von Menschen auf Moskitos ( $\mathcal{R}_{hv}$ ) und umgekehrt ( $\mathcal{R}_{vh}$ ) aufzuteilen [78]:

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 &= \left( \mathcal{R}_{hv} \right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left( \mathcal{R}_{vh} \right)^{\frac{1}{2}} = \\ &= \left( \frac{B \beta_{hv} S_{v\text{DFE}}}{N_v \mu_v^2} \right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left( \frac{B \beta_{vh} S_{h\text{DFE}}}{N_h (\eta_h + \mu_h)^2} \right)^{\frac{1}{2}} \end{aligned}$$

Setzt man die Einträge des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes  $E_{\text{DFE}}^*$  ein, führt dies wieder zu Satz 3.9

### 3.3. Das Moskito Modell

In diesem Abschnitt wird explizit auf das Modell der Moskitos eingegangen. Dazu werden die Kompartimente der aquatischen Mücken  $A_v$  und der summierten ausgewachsenen Mücken  $M_v := S_v + I_v$  aus dem System 3.1 betrachtet. Es ergeben sich damit die Differentialgleichungen

$$\begin{aligned}\frac{dA_v(t)}{dt} &= \varphi\left(1 - \frac{A_v(t)}{kN_h}\right)M_v(t) - (\eta_A + \mu_A)A_v(t) \\ \frac{dM_v(t)}{dt} &= \eta_A A_v(t) - \mu_v M_v(t)\end{aligned}$$

und die zugehörigen Gleichgewichtspunkte  $E_{iv}^* = (A_{iv}^*, M_{iv}^*)$

- $E_{1v}^* = (0, 0)$
- $E_{2v}^* = \left(\frac{kN_h M}{\varphi \eta_A}, \frac{kN_h M}{\varphi \mu_v}\right)$

Der erste Gleichgewichtspunkt spiegelt den trivialen Gleichgewichtspunkt wieder, der zweite Gleichgewichtspunkt beschreibt eine konstante vorhandene Mückenpopulation.

Die Untersuchung der Stabilität für ein  $2 \times 2$  System kann auf die Eigenschaften der Jacobimatrix zurückgeführt werden.

**Satz 3.10:**

Gegeben sei eine Matrix  $A$  mit  $A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$ . Dann gilt für die Eigenwerte  $\lambda_{1,2}$  der Matrix  $A$ :  $Re(\lambda_i) < 0$ ,  $i = 1, 2$ , genau dann, wenn

$$\det(A) > 0 \quad \wedge \quad \text{tr}(A) < 0.$$

*Beweis.* Gegeben ist die Matrix

$$A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \quad \text{mit} \quad \det(A) = ad - bc \quad \text{und} \quad \text{tr}(A) = a + d.$$

Die Berechnung des charakteristischen Polynoms ergibt

$$\chi(\lambda) = \lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) \stackrel{!}{=} 0$$

mit den zugehörigen Eigenwerten

$$\begin{aligned}\Rightarrow \lambda_i &= \frac{a + d \pm \sqrt{(a + d)^2 - 4(ad - bc)}}{2} \\ \Leftrightarrow \lambda_i &= \frac{\text{tr}(A) \pm \sqrt{\text{tr}(A)^2 - 4 \det(A)}}{2}.\end{aligned}$$

Daraus resultieren folgende Bedingungen für die Vorzeichen der Eigenwerte:

- Fall 1:  $\text{tr}(A)^2 - 4 \det(A) > 0 \Rightarrow \lambda_i$  reell

$$\lambda_i < 0 \quad \det(A) > 0, \text{tr}(A) < 0 \quad \text{asymptotisch stabiler Knoten}$$

$$\lambda_i > 0 \quad \det(A) > 0, \text{tr}(A) > 0 \quad \text{instabiler Knoten}$$

$$\lambda_1 < 0 < \lambda_2 \quad \det(A) < 0, \text{tr}(A) < 0 \quad \text{instabiler Sattelpunkt}$$

$$\lambda_1 < 0, \lambda_2 = 0 \quad \det(A) = 0, \text{tr}(A) < 0 \quad \text{stabile Gerade von Ruhelagen}$$

$$\lambda_1 > 0, \lambda_2 = 0 \quad \det(A) = 0, \text{tr}(A) > 0 \quad \text{instabile Gerade von Ruhelagen}$$

- Fall 2:  $\text{tr}(A)^2 - 4 \det(A) < 0 \Rightarrow \lambda_i$  komplex, mit  $\lambda_i = \alpha \pm \beta i$

$\alpha < 0 \quad \det(A) > 0, \text{tr}(A) < 0$  asymptotisch stabiler Strudelpunkt

$\alpha > 0 \quad \det(A) > 0, \text{tr}(A) > 0$  instabiler Strudelpunkt

$\alpha = 0 \quad \det(A) > 0, \text{tr}(A) = 0$  stabiles Zentrum

- Fall 3:  $\text{tr}(A)^2 - 4 \det(A) = 0 \Rightarrow \lambda_1 = \lambda_2$  reell

$\lambda_i < 0 \quad \det(A) > 0, \text{tr}(A) < 0$  entarteter stabiler Knoten

$\lambda_i > 0 \quad \det(A) > 0, \text{tr}(A) > 0$  entarteter instabiler Knoten

□

Angewandt auf das Moskitomodell ergibt sich damit:

**Satz 3.11:**

Der Gleichgewichtspunkt  $E_{1v}^*$  ist instabil (Sattelpunkt) und der Gleichgewichtspunkt  $E_{2v}^*$  ist lokal asymptotisch stabil (Knoten).

*Beweis.* Betrachte die Jacobimatrix ausgewertet am trivialen Gleichgewichtspunkt  $E_{1v}^*$

$$J_1 = \begin{pmatrix} -(\eta_A + \mu_A) & \varphi \\ \eta_A & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

Aus der negativen Determinante  $\det(J_1)$

$$\det(J_1) = -\mathcal{M} < 0$$

folgt direkt die Instabilität des Gleichgewichtspunktes  $E_{1v}^*$  (Sattelpunkt).

Die Jacobimatrix ausgewertet am zweiten Gleichgewichtspunkt  $E_{2v}^*$  führt zu

$$J_2 = \begin{pmatrix} -\frac{\mathcal{M}}{\mu_v} - (\eta_A + \mu_A) & \varphi - \frac{\mathcal{M}}{\eta_A} \\ \eta_A & -\mu_v \end{pmatrix}.$$

Die Betrachtung der Determinante  $\det(J_2)$  und der Spur  $\text{tr}(J_2)$

$$\det(J_2) = \mathcal{M} > 0, \quad \text{tr}(J_2) = -\left(\frac{\mathcal{M}}{\mu_v} + \eta_A + \mu_A + \mu_v\right) < 0$$

ergibt die lokale asymptotische Stabilität des Gleichgewichtspunktes  $E_{2v}^*$  (Knoten).

□

Für die Untersuchung der globalen Stabilität bedarf es vorab noch der Einführung der Lyapunov-Funktion.

**Definition 3.12:** (Lyapunov Funktion)

Betrachte

$$\dot{x} = f(x), \quad x \in \mathbb{R}^n. \quad (3.7)$$

Sei  $V(x) : U \rightarrow \mathbb{R}$  eine auf einer offenen Menge  $U \subseteq \mathbb{R}^n$  definierte  $C^1$ -Funktion und  $x^* \in U$  ein Gleichgewichtspunkt von (3.7). Dann heißt  $V(x)$  Lyapunov Funktion, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- 1)  $V(x^*) = 0$  und  $V(x) > 0 \forall x \in U \setminus \{x^*\}$
- 2)  $V(x)$  ist stetig differenzierbar auf  $U \setminus \{x^*\}$  und erfüllt

$$\langle \nabla V(x), f(x) \rangle \leq 0 \quad \forall x \in U \setminus \{x^*\}.$$

Falls  $\langle \nabla V(x), f(x) \rangle < 0 \quad \forall x \in U \setminus \{x^*\}$  gilt, wird  $V(x)$  als strikte Lyapunov Funktion bezeichnet.

**Satz 3.13:** [108]

Es sei  $x^*$  ein Gleichgewichtspunkt von (3.7). Existiert eine Lyapunov Funktion  $V(x)$  nach Definition 3.12, dann ist  $x^*$

- stabil für  $\langle \nabla V(x), f(x) \rangle \leq 0 \quad \forall x \in U \setminus \{x^*\}$
- global asymptotisch stabil für  $\langle \nabla V(x), f(x) \rangle < 0 \quad \forall x \in U \setminus \{x^*\}$

*Beweisskizze.* Betrachte einen Ball um den Gleichgewichtspunkt  $x^*$  mit Radius  $\delta$ ,

$$B_\delta(x^*) \equiv \{x \in \mathbb{R}^n \mid |x - x^*| \leq \delta\},$$

mit  $\delta$  so klein, dass  $B_\delta(x^*) \subset U$ . Sei  $m$  das Minimum von  $V$  am Rand von  $B_\delta(x^*)$ . Dann ist nach Definition 3.12 1)  $m > 0$ . Weiter sei

$$U_1 \equiv \{x \in B_\delta(x^*) \mid V(x) < m\}.$$

Betrachte nun eine beliebige Trajektorie die in  $U_1$  startet. Nach Definition 3.12 2) ist  $V(x)$  auf dieser Trajektorie nicht wachsend. Damit kann, nach obiger Konstruktion,  $x$  die Trajektorie  $B_\delta(x^*)$  nicht verlassen. Da  $\delta$  beliebig ist, beweist dies die Stabilität von  $x^*$ .

Nun sei  $V(x)$  eine strikte Lyapunov-Funktion und  $x(t)$  eine Trajektorie mit Startpunkt in  $U_1 \setminus \{x^*\}$ . Da  $B_\delta(x^*)$  kompakt ist, kann eine Zeitsequenz  $\{t_n\}$  gefunden werden, mit  $t_n \rightarrow \infty$  für  $n \rightarrow \infty$ , so dass für  $n \rightarrow \infty$   $x(t_n)$  zu einem Punkt  $x_0$  konvergiert. Dann gilt  $x_0 = x^*$ . Der Beweis hierfür erfolgt mittels Widerspruchsbeweis. Für die ausführliche Beweisdarstellung sei an dieser Stelle auf [108] verwiesen. Mit der asymptotischen Stabilität von  $x^*$  auf  $U$  kann für  $U = \mathbb{R}^n$ ,  $V(x)$  eine strikte Lyapunov-Funktion, die globale asymptotische Stabilität argumentiert werden.  $\square$

**Satz 3.14:**

Der Gleichgewichtspunkt  $E_{2v}^*$  ist für  $\mathcal{M} > 0$  global stabil.

*Beweis.* Betrachte die Funktion:

$$V(t) = \kappa_1(A_v - A_v^* - \ln \frac{A_v}{A_v^*}) + \kappa_2(M_v - M_v^* - \ln \frac{M_v}{M_v^*}) \quad (3.8)$$

Mit

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \kappa_1(1 - \frac{A_v^*}{A_v})\dot{A}_v + \kappa_2(1 - \frac{M_v^*}{M_v})\dot{M}_v = \\ &= \kappa_1\varphi M_v - \kappa_1\varphi \frac{M_v A_v}{kN_h} - \kappa_1(\eta_A + \mu_A)A_v - \kappa_1\varphi \frac{M_v A_v^*}{A_v} + \kappa_1\varphi \frac{M_v A_v^*}{kN_h} + \\ &\quad + \kappa_1(\eta_A + \mu_A)A_v^* + \kappa_2\eta_A A_v - \kappa_2\mu_v M_v - \kappa_2\eta_A \frac{A_v M_v^*}{M_v} + \kappa_2\mu_v M_v^* \end{aligned}$$

und  $\kappa_1 = \frac{\eta_A}{\eta_A + \mu_A}$ ,  $\kappa_2 = 1$  folgt:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= M_v \left( \frac{\varphi\eta_A}{\eta_A + \mu_A} - \mu_v \right) + \mu_v M_v^* \left( 2 - \frac{A_v M_v^*}{A_v^* M_v} \right) + \frac{\mathcal{M}}{\eta_A + \mu_A} M_v - \\ &\quad - \frac{\mathcal{M}}{\eta_A + \mu_A} M_v \frac{A_v}{A_v^*} - \frac{\varphi\eta_A}{\eta_A + \mu_A} M_v \frac{A_v^*}{A_v} = \\ &= \frac{\mathcal{M}}{\eta_A + \mu_A} M_v \left( 2 - \frac{A_v}{A_v^*} \right) + \mu_v M_v^* \left( 2 - \frac{A_v M_v^*}{A_v^* M_v} \right) - \\ &\quad - \frac{\mathcal{M}}{\eta_A + \mu_A} M_v \frac{A_v^*}{A_v} - \mu_v M_v^* \frac{A_v M_v^*}{A_v^* M_v} = \\ &= \frac{\mathcal{M}}{\eta_A + \mu_A} M_v \left( 2 - \frac{A_v}{A_v^*} - \frac{A_v^*}{A_v} \right) + \mu_v M_v^* \left( 2 - \frac{A_v M_v^*}{A_v^* M_v} - \frac{A_v^* M_v}{A_v M_v^*} \right) = \\ &= \mathcal{M} \left[ \frac{M_v}{\eta_A + \mu_A} \left( 2 - \frac{A_v}{A_v^*} - \frac{A_v^*}{A_v} \right) + \frac{\mu_v k N_h}{\varphi \eta_A} \left( 2 - \frac{A_v M_v^*}{A_v^* M_v} - \frac{A_v^* M_v}{A_v M_v^*} \right) \right] = \\ &= -\mathcal{M} \left[ \frac{M_v}{\eta_A + \mu_A} \frac{(A_v - A_v^*)^2}{A_v A_v^*} + \frac{\mu_v k N_h}{\varphi \eta_A} \frac{(A_v M_v^* - A_v^* M_v)^2}{A_v^* A_v M_v^* M_v} \right] \end{aligned}$$

Daraus folgt für  $\mathcal{M} > 0$  :

$$\frac{dV}{dt} \begin{cases} = 0 & \text{für } A_v = A_v^* \quad \wedge \quad M_v = M_v^* \\ < 0 & \text{für } A_v \neq A_v^* \quad \vee \quad M_v \neq M_v^* \end{cases}$$

Damit ist  $V(t)$  nach Definition 3.7 eine strikte Lyapunov-Funktion und der Gleichgewichtspunkt  $E_{2v}^*$  für  $\mathcal{M} > 0$  nach Satz 3.13 global asymptotisch stabil.  $\square$

Die globale Stabilität des Gleichgewichtspunktes  $E_{2v}^*$  geht einher mit der Beobachtung, dass die Moskitos nicht aussterben. Es lässt sich argumentieren, dass

### 3. Das mathematische Grundmodell

---

der Mensch zwar eine beliebte Blutquelle für die Mücken ist, jedoch nicht die einzige darstellt. Demnach ist es offensichtlich, dass, bei für Moskitos geeigneten klimatischen Bedingungen, sich eine Population ausbilden und dauerhaft existieren wird. Der triviale Gleichgewichtspunkt ist damit auszuschließen und es bleibt die Frage nach den Gleichgewichtspunkten inklusive den (infizierten) Mücken.

Abhängig von der betrachteten Populationszahl der Menschen variieren die Absolutzahlen der einzelnen Kompartimente. Deswegen wird das System (3.1) folgendermaßen normalisiert.

$$\begin{aligned} N_v &:= \frac{kN_h\mathcal{M}}{\varphi\mu_v}, & N_A &:= \frac{kN_h\mathcal{M}}{\varphi\eta_A} \\ s_h &:= \frac{S_h}{N_h}, & i_h &:= \frac{I_h}{N_h}, & r_h &:= \frac{R_h}{N_h}, \\ a_v &:= \frac{A_v}{N_A}, & s_v &:= \frac{S_v}{N_v}, & i_v &:= \frac{I_v}{N_v} \end{aligned}$$

Dies resultiert in das nichtlineare Differentialgleichungssystem:

$$\begin{aligned} \frac{ds_h(t)}{dt} &= \mu_h - (B\beta_{vh}i_v(t) + \mu_h)s_h(t) \\ \frac{di_h(t)}{dt} &= B\beta_{vh}i_v(t)s_h(t) - (\eta_h + \mu_h)i_h(t) \\ \frac{dr_h(t)}{dt} &= \eta_h i_h(t) - \mu_h r_h(t) \\ \frac{da_v(t)}{dt} &= \left(\frac{\varphi\eta_A}{\mu_v} - \frac{\mathcal{M}}{\mu_v}a_v(t)\right)(s_v(t) + i_v(t)) - (\eta_A + \mu_A)a_v(t) \\ \frac{ds_v(t)}{dt} &= \mu_v a_v(t) - (B\beta_{hv}i_h(t) + \mu_v)s_v(t) \\ \frac{di_v(t)}{dt} &= B\beta_{hv}i_h(t)s_v(t) - \mu_v i_v(t) \end{aligned} \tag{3.9}$$

Für alle weiteren Untersuchungen wird stets nur noch das normalisierte Modell betrachtet. Aus Konventionsgründen wird die Bezeichnung  $S_h$  der Bezeichnung  $s_h$  vorgezogen, analog für die anderen Kompartimente.

## 3.4. Numerische Berechnung

### 3.4.1. Lösungsverfahren

Für eine Prognose, wie sich die Krankheit in einer Bevölkerung ausbreiten kann, wird mit Matlab eine numerische Simulation durchgeführt. Bei der Lösung von Anfangswertproblemen (AWP) von gewöhnlichen Differentialgleichungen (ODE, engl.: ordinary differential equation) stehen in Matlab verschiedene Solver zur Verfügung. Als erster Versuch kann der ode45 solver verwendet werden, welchem ein eingebettetes Runge-Kutta 4(5) Verfahren zugrunde liegt. Dabei ist in Matlab das Verfahren von J.R. Dormand und P.J. Prince implementiert, da es im Vergleich zu dem Verfahren von E. Fehlberg bessere Resultate generiert [24]. Da jede numerische Integration mit Fehlern behaftet ist, die sich im Laufe der Berechnung fortpflanzen können, ist es wichtig eine bzw. mehrere Kontrollrechnungen durchzuführen. Dabei kann, obwohl bei allen Matlab Solvern standardmäßig eine Schrittweitensteuerung integriert ist, die maximale Schrittweite manuell verkleinert werden, um detaillierte Ergebnisse zu erhalten. Alternativ oder zusätzlich können die Fehlertoleranzen  $\epsilon_{rel}$  und  $\epsilon_{abs}$  der Zwischenschritte verkleinert werden, die bei Überschreiten des Wertes zu einer Verkleinerung der Schrittweite führt. Führt dies jedoch zu extrem hohen Rechenzeiten oder werden steifen Differentialgleichungen untersucht, kann dieser Solver nicht mehr ausreichend sein. Dann kann auf den ode15s Solver zurückgegriffen werden. Dieser Solver bietet ein Mehrschrittverfahren, welches auf den numerischen Differentiationsformeln beruht und auch für differential-algebraische Gleichungen (DAE, engl.: differential algebraic equation) genutzt werden kann [89]. Das Problem der Steifheit erscheint häufig in nichtlinearen Differentialgleichungssystemen, oder in gekoppelten Systemen, in denen sich ein System deutlich schneller entwickelt als das andere. Beides liegt in diesem Fall vor. Aus diesem Grund wird für die Berechnungen der Modelle der ode15s Solver verwendet.

### 3.4.2. Parameterdaten

Ein weiblicher Moskito legt während seiner Lebenszeit im Durchschnitt über 300 Eier [7, 98], woraus sich die gemittelte Eier-pro-Tag Rate  $\varphi$  pro weiblichen Moskito ergibt. Dabei wird berücksichtigt, dass wiederum nur geschlüpfte, weibliche Moskitos für die Modellierung relevant sind. Von der Eiablage bis zur entwickelten, stechfähigen Mücke werden  $\eta_A^{-1}$  Tage benötigt. Dieser Parameterwert ist stark abhängig von der Temperatur und Feuchtigkeit. Bei tropischen Bedingungen liegt dieser Zeitraum zwischen 9 und 11 Tagen. Ist die Temperatur und/oder die zum Schlüpfen erforderliche Nässe geringer, verlängert sich der Zeitraum auf bis zu 40 Tagen [18]. Letzteres bedingt sich durch das Überleben der Eier in trockenen oder kalten Perioden. Aufgrund der, verglichen mit den Tropen, niedrigeren Tem-

peraturen bei gleichzeitig ausreichender Feuchtigkeit, wird in dieser Arbeit die Entwicklungsphase vom Ei bis zum erwachsenen Moskito mit 14 Tagen modelliert. Weiter ist bekannt, dass die Aedes Moskitos sehr unruhige Mücken sind und die Blutaufnahme bei der kleinsten Störung unterbrechen. Aus diesem Grund muss ein weiblicher Moskito mehrere Male stechen, um die erforderliche Blutmenge zu erhalten [43]. In dieser Arbeit wird angenommen, dass eine durchschnittliche Stechrate pro Tag bei  $B = 0.84$  liegt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit tatsächlich bei einem Stich übertragen wird, ist deutlich schwieriger zu bestimmen. Zum einen hängt die Infektionsrate von der übertragenden Virusmenge ab, von der Stechhäufigkeit und der damit verbundenen Virus Penetration, den internen Abwehrmechanismen des Körpers oder des Moskitos und der internen Verbreitung des Virus, das bekanntermaßen temperaturabhängig ist. Zum anderen spielt der Zeitpunkt der Übertragung eine Rolle. So lässt die mögliche Übertragungsrate mit der Zeit etwas nach, allerdings kann dies durch mehrfaches Stechen wieder kompensiert werden [13, 46, 60]. Diese Vielzahl an Unbekannten, sowie analytische Schwierigkeiten verkomplizieren eine genaue Parameterbestimmung. Mit der Untersuchung von Dengue Ausbrüchen in verschiedenen Städten kann rückwirkend eine ungefähre Übertragungsrate abgeleitet werden [22, 61]. Allerdings beinhaltet eine nachträgliche Bestimmung der Übertragungsrate automatisch auch erfolgte Gegenmaßnahmen. Abhängig davon variiert dieser Wert für jede Stadt, wodurch insgesamt für diesen Parameter hohe Schwankung zu erwarten sind. In dieser Arbeit wird daher ein Übertragungswert von  $\beta_{vh} = 0.25$  angenommen. Die Übertragungsrate von Mensch zu Mücke hängt von denselben Faktoren ab, wird im Allgemeinen aber als leicht höher angenommen.

In Tabelle 3.1 sind alle Parameterwerte im Überblick:

Parameter	Wert	
$B$	0.84	$[\frac{\text{Stich}}{\text{Tag}}]$
$\beta_{vh}$	0.25	$[\frac{1}{\text{Stich}}]$
$\beta_{hv}$	0.40	$[\frac{1}{\text{Stich}}]$
$\frac{1}{\mu_h}$	$65 \cdot 365$	[Tag]
$\frac{1}{\eta_h}$	6	[Tag]
$\frac{1}{\mu_v}$	21	[Tag]
$\frac{1}{\eta_A}$	14	[Tag]
$\varphi$	7.5	$[\frac{1}{\text{Tag}}]$
$\mu_A$	0.25	$[\frac{1}{\text{Tag}}]$
$k$	3	[-]

Tabelle 3.1.: Übersicht der Parameter Werte

### 3.4.3. Berechnungen

Mit den genannten Parameterwerten aus Tabelle 3.1 können die in  $\Omega$  liegenden Gleichgewichtspunkte für das System (3.9) berechnet werden. Diese ergeben sich wie folgt:

$$\begin{aligned}
 - \text{trivialer GGP} \quad E_t^* &= (1, 0, 0, 0, 0, 0) \\
 - \text{DFE} \quad E_{\text{DFE}}^* &= (1, 0, 0, 1, 1, 0) \\
 - \text{endemischer GGP} \quad E_{\text{end}}^* &= (11.3 \cdot 10^{-2}, 2.24 \cdot 10^{-4}, 0.89 | \\
 &\quad 1, 9.98 \cdot 10^{-1}, 1.6 \cdot 10^{-3})
 \end{aligned}$$

Der endemische Gleichgewichtspunkt zeigt einen sehr geringen Anteil an infizierten, bei gleichzeitig hohem Anteil an resistenten Menschen. Um resistent zu werden, muss jedoch eine Infektion vorausgehen. Das bedeutet, dass ein Großteil der Bevölkerung an Dengue Fieber erkrankt sein muss. Die Frage, die bleibt, ist die der zeitlichen Verteilung.

Die Berechnung der Basisreproduktionszahl ergibt  $R_0 = 2.98$ , was nahe legt, dass das Einbringen der infizierten Menschen eine große Auswirkung auf die restliche menschliche Population bewirkt und sich die Krankheit sehr schnell ausbreiten kann. Für die Simulation des zeitlichen Verlaufs wird ein Zeitraum von 365 Tagen

### 3. Das mathematische Grundmodell

gewählt und die folgenden Startwerte angenommen:

$$\begin{aligned} S_h(0) &= 0.9997, & I_h(0) &= 0.0003 \\ A_v(0) &= 0.005, & S_v(0) &= 0.05 \end{aligned} \quad (3.10)$$

Die zeitlichen Verläufe des Differentialgleichungssystem sind in Abbildung 3.2 dargestellt.

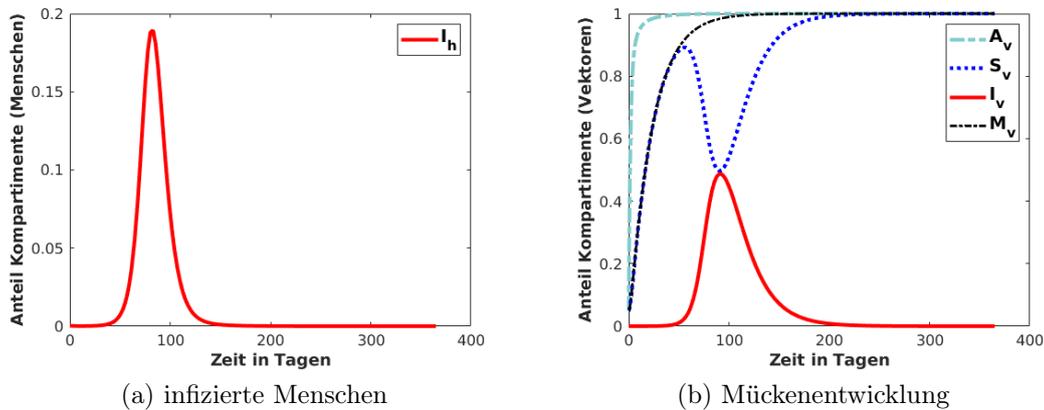


Abbildung 3.2.: Verlauf der infizierten Menschen und der Mücken

Zu sehen ist der erwartete sehr rasche Anstieg der infizierten Menschen, der mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 30 Tagen beginnt. Der Peak selbst liegt bei Tag 83 mit 18.9% an infizierten Menschen. Bei den Mücken befindet sich das Maximum an Infizierten bei Tag 91 mit 48.7%.

Auffällig bei der Betrachtung der Mücken ist vor allem die sehr schnelle Entwicklung der aquatischen Mücken. Deutlich bevor der Ausbruch der Krankheit erfolgt, sind die aquatischen Mücken in ihrem Gleichgewichtspunkt angelangt. Wie in Kapitel 3.3 gezeigt, ist dieser Gleichgewichtspunkt global stabil. Da die Reproduzierung der Mückenpopulation unabhängig von der Infektion ist, bleibt, einmal entwickelt, das Kompartiment der aquatischen Moskitos in seinem Gleichgewicht. Im Differentialgleichungssystem sind die aquatischen Moskitos nicht direkt mit den Kompartimenten der Menschen gekoppelt. Zudem treten in den Gleichgewichtspunkten die aquatischen Parameter nur im Zuge des Parameters  $\mathcal{M}$  auf. Aus den vorangegangenen Stabilitätsuntersuchungen der Gleichgewichtspunkte ist bereits die Bedingung  $\mathcal{M} > 0$  als notwendig hervorgegangen.

Werden die aquatischen Mücken nun mit  $A_v = A_v^*$  konstant gesetzt, ändert sich die Gleichung der infizierbaren Moskitos zu:

$$\frac{dS_v(t)}{dt} = \mu_v - (B\beta_{hv}I_h(t) + \mu_v)S_v(t).$$

Die restlichen Gleichungen bleiben unverändert. Die Auswirkung und der damit verbundene Unterschied bei den infizierten Menschen ist in Abbildung 3.3 dargestellt.

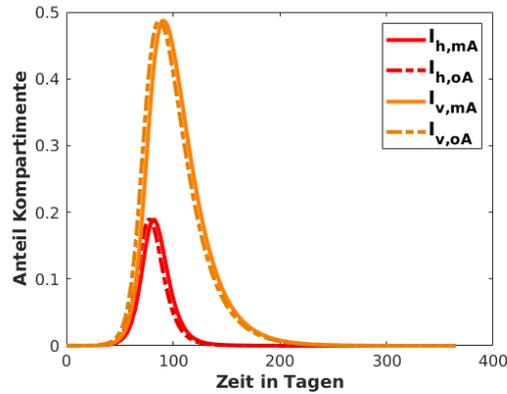


Abbildung 3.3.: Vergleich der infizierten Kompartimente zwischen den Modellen mit und ohne aquatische Mücken. Orange für die Moskitos, Rot für die Menschen

		$I_h$	$I_v$
Peak Wert	%	19.0	48.8
relative gesamt Abnahme	%	0.02	0.10
Zeitpunkt des Peaks	Tage	79	87
relative Verschiebung	%	-1.1	-1.1

Tabelle 3.2.: Übersicht der infizierten Kompartimente über die Peaks, deren relative Verschiebung und die relative Änderung im Vergleich zu dem Modell mit aquatischen Mücken

Die Abweichung des Modells mit konstanten aquatischen Mücken, im Vergleich zu dem ursprünglichen Modell, ist in Tabelle 3.2 dargestellt. Die prozentualen Änderungen sind im Bezug auf getroffene Annahmen der Modellparameter und deren Genauigkeit verschwindend gering. Aus diesen Gründen werden im weiteren Verlauf die aquatischen Mücken als konstant angenommen. Aufgrund dieser Anpassung ergeben sich bei der Berechnung der Basisreproduktionszahl und der Gleichgewichtspunkte leichte Änderungen. Diese werden hier allerdings nicht im Detail angegeben, da im Kapitel 4 die Betrachtung für zwei Serotypen erfolgt und die Ergebnisse für ein Serotyp analog sind. Dieses angepasste Modell wird nun nochmals bezüglich der Stabilität untersucht.

**Satz 3.15:**

Der Gleichgewichtspunkt  $E_{end}^*$  ist für  $\mathcal{R}_0 > 1$  global stabil.

*Beweis.* Betrachte die Lyapunov-Funktion:

$$\begin{aligned} V(t) = & \kappa_1(S_h - S_h^* - \ln \frac{S_h}{S_h^*}) + \kappa_2(I_h - I_h^* - \ln \frac{I_h}{I_h^*}) + \\ & + \kappa_3(S_v - S_v^* - \ln \frac{S_v}{S_v^*}) + \kappa_4(I_v - I_v^* - \ln \frac{I_v}{I_v^*}) \end{aligned} \quad (3.11)$$

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = & \kappa_1(1 - \frac{S_h^*}{S_h})\dot{S}_h + \kappa_2(1 - \frac{I_h^*}{I_h})\dot{I}_h + \kappa_3(1 - \frac{S_v^*}{S_v})\dot{S}_v + \kappa_4(1 - \frac{I_v^*}{I_v})\dot{I}_v = \\ = & \kappa_1\mu_h - \kappa_1 B\beta_{vh}I_v S_h - \kappa_1\mu_h S_h - \kappa_1\mu_h \frac{S_h^*}{S_h} + \kappa_1 B\beta_{vh}I_v S_h^* + \kappa_1\mu_h S_h^* + \\ & + \kappa_2 B\beta_{vh}I_v S_h - \kappa_2(\eta_h + \mu_h)I_h - \kappa_2 B\beta_{vh} \frac{I_v S_h I_h^*}{I_h} + \kappa_2(\eta_h + \mu_h)I_h^* + \\ & + \kappa_3\mu_v - \kappa_3 B\beta_{hv}I_h S_v - \kappa_3\mu_v S_v - \kappa_3\mu_v \frac{S_v^*}{S_v} + \kappa_3 B\beta_{hv}I_h S_v^* + \kappa_3\mu_v S_v^* + \\ & + \kappa_4 B\beta_{hv}I_h S_v - \kappa_4\mu_v I_v - \kappa_4 B\beta_{hv} \frac{I_h S_v I_v^*}{I_v} + \kappa_4\mu_v I_v^* \end{aligned}$$

Mit  $\kappa_1 = \kappa_2 = 1, \kappa_3 = \kappa_4$ :

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = & \mu_h(1 - \frac{S_h^*}{S_h}) + \mu_h S_h^*(1 - \frac{S_h}{S_h^*}) + (\eta_h + \mu_h)I_h^*(1 - \frac{I_h}{I_h^*}) + \\ & + B\beta_{vh}I_v^* S_h^*(\frac{I_v}{I_v^*} - \frac{S_h I_h^* I_v}{S_h^* I_h I_v^*}) + \kappa_3\mu_v(1 - \frac{S_v^*}{S_v}) + \kappa_3\mu_v S_v^*(1 - \frac{S_v}{S_v^*}) + \\ & + \kappa_3\mu_v I_v^*(1 - \frac{I_v}{I_v^*}) + \kappa_3 B\beta_{hv}I_h^* S_v^*(\frac{I_h}{I_h^*} - \frac{S_v I_v^* I_h}{S_v^* I_v I_h^*}) \end{aligned}$$

Aus den Gleichgewichtsbedingungen der infizierten Menschen  $(\eta_h + \mu_h)I_h^* = B\beta_{vh}I_v^* S_h^*$ , der infizierbaren Menschen  $\mu_h = B\beta_{vh}I_v^* S_h^* + \mu_h S_h^*$ , der infizierten Mücken  $\mu_v I_v^* = B\beta_{hv}I_h^* S_v^*$  und der konstanten Population der Mücken  $1 = S_v^* + I_v^*$  folgt weiter:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = & \mu_h S_h^*(1 - \frac{S_h}{S_h^*} + 1 - \frac{S_h^*}{S_h}) + B\beta_{vh}I_v^* S_h^*(1 - \frac{S_h^*}{S_h} + 1 - \frac{I_h}{I_h^*} + \frac{I_v}{I_v^*} - \frac{S_h I_h^* I_v}{S_h^* I_h I_v^*}) + \\ & + \kappa_3\mu_v S_v^*(1 - \frac{S_v}{S_v^*} + 1 - \frac{S_v^*}{S_v}) + \kappa_3\mu_v I_v^*(1 - \frac{I_v}{I_v^*} + 1 - \frac{S_v^*}{S_v}) + \\ & + \kappa_3 B\beta_{hv}I_h^* S_v^*(\frac{I_h}{I_h^*} - \frac{S_v I_v^* I_h}{S_v^* I_v I_h^*}) = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \mu_h S_h^* \left( -\frac{(S_h - S_h^*)^2}{S_h S_h^*} \right) + B\beta_{vh} I_v^* S_h^* \left( 2 - \frac{S_h^*}{S_h} - \frac{I_h}{I_h^*} + \frac{I_v}{I_v^*} - \frac{S_h I_h^* I_v}{S_h^* I_h I_v^*} \right) + \\
 &\quad + \kappa_3 \mu_v S_v^* \left( -\frac{(S_v - S_v^*)^2}{S_v S_v^*} \right) + \kappa_3 B\beta_{hv} I_h^* S_v^* \left( 2 - \frac{S_v^*}{S_v} - \frac{I_v}{I_v^*} + \frac{I_h}{I_h^*} - \frac{S_v I_v^* I_h}{S_v^* I_v I_h^*} \right)
 \end{aligned}$$

Mit  $\kappa_3 = \frac{\beta_{vh} I_v^* S_h^*}{\beta_{hv} I_h^* S_v^*}$  ergibt sich:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= \mu_h S_h^* \left( -\frac{(S_h - S_h^*)^2}{S_h S_h^*} \right) + \frac{\mu_v \beta_{vh} I_v^* S_h^*}{\beta_{hv} I_h^*} \left( -\frac{(S_v - S_v^*)^2}{S_v S_v^*} \right) + \\
 &\quad + B\beta_{vh} I_v^* S_h^* \left( 4 - \frac{S_h^*}{S_h} - \frac{S_v^*}{S_v} - \frac{S_h I_h^* I_v}{S_h^* I_h I_v^*} - \frac{S_v I_v^* I_h}{S_v^* I_v I_h^*} \right)
 \end{aligned}$$

Werden nun die entsprechenden Werte des endemischen Gleichgewichtspunktes des normierten Modells mit konstanten aquatischen Mücken eingesetzt

$$\begin{aligned}
 S_h^* &= \frac{B\beta_{hv}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)}{B\beta_{hv}(B\beta_{vh} + \mu_h)} \\
 I_h^* &= \frac{\mu_h(B^2\beta_{hv}\beta_{vh} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{(\eta_h + \mu_h)B\beta_{hv}(B\beta_{vh} + \mu_h)} \\
 I_v^* &= \frac{\mu_h(B^2\beta_{hv}\beta_{vh} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{B\beta_{vh}(B\beta_{hv}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h))},
 \end{aligned}$$

ergibt sich mit  $\mathcal{R}_0^2 = \frac{B^2\beta_{hv}\beta_{vh}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)}$

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= \mu_h S_h^* \left( -\frac{(S_h - S_h^*)^2}{S_h S_h^*} \right) + \frac{\mu_v(\eta_h + \mu_h)}{B\beta_{hv}} \left( -\frac{(S_v - S_v^*)^2}{S_v S_v^*} \right) + \\
 &\quad + \frac{\mu_h \mu_v (\eta_h + \mu_h)}{B\beta_{hv}(B\beta_{vh} + \mu_h)} (\mathcal{R}_0^2 - 1) \left( 4 - \frac{S_h^*}{S_h} - \frac{S_v^*}{S_v} - \frac{S_h I_h^* I_v}{S_h^* I_h I_v^*} - \frac{S_v I_v^* I_h}{S_v^* I_v I_h^*} \right)
 \end{aligned}$$

Aus der Youngschen Ungleichung folgt

$$\left( 4 - \frac{S_h^*}{S_h} - \frac{S_v^*}{S_v} - \frac{S_h I_h^* I_v}{S_h^* I_h I_v^*} - \frac{S_v I_v^* I_h}{S_v^* I_v I_h^*} \right) \begin{cases} = 0, & \text{für } S_h = S_h^*, I_h = I_h^*, S_v = S_v^*, I_v = I_v^* \\ < 0, & \text{sonst} \end{cases}$$

Damit gilt für  $S_h \neq S_h^* \vee I_h \neq I_h^* \vee S_v \neq S_v^* \vee I_v \neq I_v^*$ :

$$\frac{dV}{dt} < 0 \quad \text{für } \mathcal{R}_0 > 1$$

□

Demnach ist für  $\mathcal{R}_0 > 1$  der endemische Gleichgewichtspunkt im Inneren von  $\Omega$  global asymptotisch stabil.



## 4. Das Zwei Serotypen Modell

Bekanntlich existiert mehr als nur ein Serotyp, der das Dengue Fieber auslösen kann. Wie bereits erläutert, ist besonders bei einer Zweitinfektion unter Umständen mit einer drastischeren Erscheinung von Dengue zu rechnen. Deswegen wird nun das vorgestellte Modell aus Kapitel 3 um einen zweiten Serotypen erweitert.

Durch die Einführung eines weiteren Serotyps ist eine Infektion auf den jeweiligen Serotyp bezogen. Dies gilt für die menschliche Population, als auch für die der Moskitos. Dabei bezeichnet  $I_h^1$  das Kompartiment der mit Serotyp 1 infizierten Menschen. Die Bezeichnungen der anderen Kompartimente erfolgen analog. Eine weitere Eigenschaft ist die der sequenziellen infizierbaren Kompartimente. Demnach ist ein Individuum, welches mit Serotyp 1 infiziert und genesen ist, zwar für diesen Serotyp resistent, allerdings bleibt die mögliche Infizierung mit dem verbleibenden Serotypen.  $S_h^i$  bezeichnet damit die Menschen, die gegen den Serotyp  $i$  resistent und für den Serotyp  $j \neq i$  infizierbar sind. Erfolgt dann eine Zweitinfektion mit dem verbleibenden Serotyp  $j$ , bezeichnet  $\delta_i$  einen verstärkenden oder mildernden Faktor, welcher durch die Erstinfektion mit Serotyp  $i$  hervorgerufen wird. Demnach befinden sich im Kompartiment  $I_h^{ij}$  diejenigen Menschen, welche als Zweitinfektion mit Serotyp  $j$  infiziert sind.

Eine schematische Darstellung des neuen Modells ist in Abbildung 4.1 dargestellt.

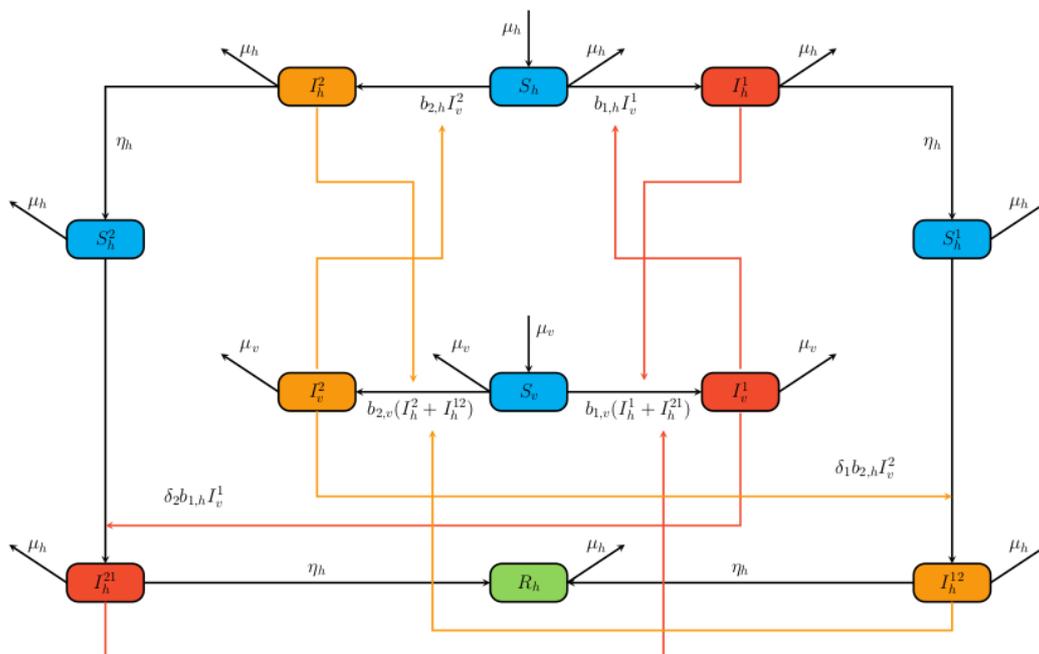


Abbildung 4.1.: Schema des 2 Serotyp Modells

Zur besseren Übersichtlichkeit werden die Stechrate  $B$  und die Übertragungsrate  $\beta$  zu einem neuen Parameter der Infektionsrate  $b_i := B\beta$  zusammengefasst. Die Differenzierung zwischen der Übertragung von Mensch zu Mücke bzw. von Mücke zu Mensch wird im Index mit  $v$  oder  $h$  gekennzeichnet. Damit ergibt sich mit dem neuen Parameter  $b_i$  und der in Kapitel 3 eingeführten Normierung folgendes Differentialgleichungssystem:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h - (b_{1,h}I_v^1(t) + b_{2,h}I_v^2(t) + \mu_h)S_h(t) \\
 \frac{dI_h^1(t)}{dt} &= b_{1,h}I_v^1(t)S_h(t) - (\eta_h + \mu_h)I_h^1(t) \\
 \frac{dI_h^2(t)}{dt} &= b_{2,h}I_v^2(t)S_h(t) - (\eta_h + \mu_h)I_h^2(t) \\
 \frac{dS_h^1(t)}{dt} &= \eta_h I_h^1(t) - (\delta_1 b_{2,h}I_v^2(t) + \mu_h)S_h^1(t) \\
 \frac{dS_h^2(t)}{dt} &= \eta_h I_h^2(t) - (\delta_2 b_{1,h}I_v^1(t) + \mu_h)S_h^2(t) \\
 \frac{dI_h^{12}(t)}{dt} &= \delta_1 b_{2,h}I_v^2(t)S_h^1(t) - (\mu_h + \eta_h)I_h^{12}(t) \\
 \frac{dI_h^{21}(t)}{dt} &= \delta_2 b_{1,h}I_v^1(t)S_h^2(t) - (\mu_h + \eta_h)I_h^{21}(t) \\
 \frac{dR_h(t)}{dt} &= \eta_h(I_h^{12}(t) + I_h^{21}(t)) - \mu_h R_h(t) \\
 \frac{dS_v(t)}{dt} &= \mu_v - (b_{1,v}(I_h^1(t) + I_h^{21}(t)) + b_{2,v}(I_h^2(t) + I_h^{12}(t)) + \mu_v)S_v(t) \\
 \frac{dI_v^1(t)}{dt} &= b_{1,v}(I_h^1(t) + I_h^{21}(t))S_v(t) - \mu_v I_v^1(t) \\
 \frac{dI_v^2(t)}{dt} &= b_{2,v}(I_h^2(t) + I_h^{12}(t))S_v(t) - \mu_v I_v^2(t)
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

## 4.1. Analyse des Zwei Serotypen Modells

Es wird die positiv invariante Menge

$$\Omega = \left\{ (S_h, I_h^1, I_h^2, S_h^1, S_h^2, I_h^{12}, I_h^{21}, R_h, S_v, I_v^1, I_v^2) \in \mathbb{R}_+^{11} \mid \right. \\
 \left. S_h + I_h^1 + I_h^2 + S_h^1 + S_h^2 + I_h^{12} + I_h^{21} + R_h \leq 1, S_v + I_v^1 + I_v^2 \leq 1 \right\}$$

betrachtet und die in  $\Omega$  liegenden Gleichgewichtspunkte für das System (4.1) berechnet. Die Beweisführung einer positiv invarianten Menge ist analog zu Kapitel 3.

Mit den Ergebnissen aus Kapitel 3.3 und Kapitel 3.4, der Instabilität eines Gleichgewichtspunktes ohne der Mückenpopulation und der Einführung der konstanten aquatischen Mücken, tritt der triviale Gleichgewichtspunkt aus dem Fokus der Analyse. Zwar wurden bereits in [37, 51] Krankheitsmodelle mit zwei Serotypen untersucht, jedoch wenig bis gar kein Augenmerk auf die Asymmetrie der Infektionsraten gelegt. Dies soll in dieser Arbeit hingegen eines der Schwerpunkte sein. Hierfür ist die neu eingeführte Darstellungsart der Infektionsraten dienlich und wird, unter Umständen, mit folgenden äquivalenten Ausdrücken verwendet:

$$\begin{aligned}
 b_{1,h} &= b_1 \\
 b_{2,h} &= b_1 \epsilon \\
 b_{1,v} &= b_1 \kappa \\
 b_{2,v} &= b_1 \epsilon \kappa
 \end{aligned} \tag{4.2}$$

Dabei stellt  $\epsilon$  die Asymmetrie zwischen den Serotypen und  $\kappa$  das Verhältnis der Stech- und Übertragungsraten von Mensch zu Mücke und umgekehrt dar. Dadurch wird der Zusammenhang der Stech- und der Übertragungsrate der verschiedenen Serotypen besser hervorgehoben und Einflüsse der Asymmetrie können explizit analysiert werden. Erstmals kann damit der endemische Koexistenz-Gleichgewichtspunkt mit asymmetrischen Infektionsraten analytisch angegeben werden.

**Satz 4.1:**

Das Differentialgleichungssystem (4.1) besitzt folgende in  $\Omega$  liegende Equilibria  $E_{DFE}^*$ ,  $E_{end,1}^*$ ,  $E_{end,2}^*$  und  $E_c^*$ :

- $E_{DFE}^* = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \mid 1, 0, 0)$
- $E_{end,1}^* = (S_h^*, I_{1h}^*, 0, S_{1h}^*, 0, 0, 0, 0 \mid S_v^*, I_{1v}^*, 0)$  mit
  - $S_h^* = \frac{b_{1,v}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)}{b_{1,v}(b_{1,h} + \mu_h)}$
  - $I_{1h}^* = \frac{\mu_h(b_{1,h}b_{1,v} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{b_{1,v}(b_{1,h} + \mu_h)(\eta_h + \mu_h)}$
  - $S_{1h}^* = \frac{(b_{1,h}b_{1,v} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))\eta_h}{b_{1,v}(b_{1,h} + \mu_h)(\eta_h + \mu_h)}$
  - $S_v^* = \frac{\mu_v(\eta_h + \mu_h)(b_{1,h} + \mu_h)}{(b_{1,v}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h))b_{1,h}}$
  - $I_{1v}^* = \frac{\mu_h(b_{1,h}b_{1,v} - \mu_v(\eta_h + \mu_h))}{b_{1,h}(b_{1,v}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h))}$
- $E_{end,2}^* = (S_h^*, 0, I_{2h}^*, 0, S_{2h}^*, 0, 0, 0 \mid S_v^*, 0, I_{2v}^*)$  analog

#### 4. Das Zwei Serotypen Modell

---

- $E_c^* = (S_h^c, I_{1h}^c, I_{2h}^c, S_{1h}^c, S_{2h}^c, I_{12h}^c, I_{21h}^c, R_h^c \mid S_v^c, I_{1v}^c, I_{2v}^c)$  mit
- $S_h^* = \Phi$
- $I_{1h}^c = \frac{\mu_h(E\eta_h - \Phi l)}{(\delta_2 l + \eta_h)(\eta_h + \mu_h)}$
- $I_{2h}^c = \frac{l\mu_h(E\delta_2 + \Phi)}{(\delta_2 l + \eta_h)(\eta_h + \mu_h)}$
- $S_{1h}^c = \frac{\eta_h \Phi(E\eta_h - \Phi l)}{(Z_1 l + \Phi \eta_h)(\eta_h + \mu_h)}$
- $S_{2h}^c = \frac{l\Phi}{(\eta_h + \mu_h)}$
- $I_{12h}^c = \frac{(\delta_1 E \epsilon^2 \eta_h + \Phi(\eta_h + \mu_h)(\epsilon^2 - 1))((\eta_h + \mu_h)\epsilon^2 - \mu_h)}{\delta_1 \epsilon^2 (\epsilon^2 - 1)(\eta_h + \mu_h)^2} - \frac{(Z_1 \eta_h \epsilon^2 + \Phi \delta_2 \mu_h (\epsilon^2 - 1))l}{\delta_1 \epsilon^2 (\epsilon^2 - 1)(\eta_h + \mu_h)^2}$
- $I_{21h}^c = \frac{(Z_1 \eta_h - \Phi \mu_h \delta_1 (\epsilon^2 - 1))l - \eta_h (\delta_1 E \epsilon^2 \eta_h + \Phi(\eta_h + \mu_h)(\epsilon^2 - 1))}{\delta_1 (\epsilon^2 - 1)(\eta_h + \mu_h)^2}$
- $R_h^c = \frac{\eta_h (\delta_1 E \epsilon^2 \eta_h + \Phi(\eta_h + \mu_h)(\epsilon^2 - 1) - \Phi(\delta_1 \epsilon^2 + \delta_2)l)}{\delta_1 \epsilon^2 (\eta_h + \mu_h)^2}$
- $S_v^c = \frac{(lZ_1 + \Phi \eta_h)\mu_v (\eta_h + \mu_h)^2}{\Phi \kappa \epsilon^2 b_1^2 (\delta_1 \eta_h^2 E + (\eta_h + \mu_h)\Phi \eta_h - (\eta_h \delta_1 \Phi - Z_1(\eta_h + \mu_h))l)}$
- $I_{1v}^c = \frac{\mu_h(E\eta_h - \Phi l)}{b_1(\delta_2 l + \eta_h)\Phi}$
- $I_{2v}^c = \frac{l\mu_h(E\delta_2 + \Phi)}{b_1(\delta_2 l + \eta_h)\Phi \epsilon^2}$

mit

$$\begin{aligned} E &= 1 - \Phi \\ Z_1 &= E\delta_1\delta_2 + \Phi(\delta_1 + \delta_2) \\ Z_2 &= 2E\delta_1\delta_2 + \Phi(\delta_1 + \delta_2) \end{aligned}$$

und

$$\begin{aligned} l &= \frac{a + \sqrt{b}}{c}, \quad \text{mit} \\ a &= Z_1(\eta_h + \mu_h)(\epsilon^2 - 1) + \Phi(\delta_2 \mu_h (\epsilon^2 - 1) - \eta_h(\delta_1 + \delta_2)) \\ b &= ((\delta_1 E + \Phi)\eta_h \delta_2 + \mu_h Z_1)^2 + ((\delta_2 E + \Phi)\delta_1 \eta_h + \mu_h Z_1)^2 + \\ &\quad + 2\epsilon^2(\eta_h^2 \delta_1 \delta_2 (\delta_1 E + \Phi)(\delta_2 E + \Phi) - \mu_h \eta_h Z_2 Z_1 + \mu_h^2 Z_1^2) \\ c &= 2\delta_2 Z_1 \end{aligned}$$

*Beweis.* Maple Berechnung und einige Umformungsschritte.  $\square$

Aufgrund der Komplexität wird an dieser Stelle verzichtet,  $\Phi$  anzugeben. Für den Fall, dass  $\epsilon \equiv 1$  gilt, vereinfacht sich das System, wodurch  $\Phi$  eindeutig angegeben werden kann. Dies ist im Anhang A.3 dargestellt und basiert auf [51], einer zu dieser Zeit entstandenen Masterarbeit. Ebenfalls im Anhang, über die Masterarbeit hinausgehend, befindet sich der Beweis zur Eindeutigkeit dieser Lösung.

### 4.1.1. Stabilität der Gleichgewichtspunkte

Für die Stabilität der Gleichgewichtspunkte wird nach dem Hartman-Grobman Theorem und Satz 3.7 die Jacobi Matrix des Systems (4.1) betrachtet und die Eigenwerte für die jeweiligen Gleichgewichtspunkte untersucht. Wie bereits erwähnt, fällt der triviale Gleichgewichtspunkt aus der Betrachtung.

**Satz 4.2:**

Der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt  $E_{DFE}^*$  ist lokal asymptotisch stabil für

$$\frac{b_{1,h}b_{1,v}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)} < 1$$

und

$$\frac{b_{2,h}b_{2,v}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)} < 1.$$

*Beweis.* Die Beweisführung findet analog zu Satz 3.8 statt. Es wird die Jacobi Matrix des Systems (4.1), ausgewertet am DFE, betrachtet. Daraus resultiert die Jacobi Matrix mit der Form:

$$J_{E_{DFE}^*} = \left( \begin{array}{c|c} J_{11} & 0 \\ \hline J_{21} & J_{22} \end{array} \right) \quad (4.3)$$

mit

$$J_{11} = \begin{pmatrix} -(\eta_h + \mu_h) & b_{1,h}S_h^* & 0 & 0 \\ b_{1,v}S_v^* & -\mu_v & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\eta_h + \mu_h) & b_{2,h}S_h^* \\ 0 & 0 & b_{2,v}S_v^* & -\mu_v \end{pmatrix}$$

Die Eigenwerte der Matrix  $J_{22}$  sind rein negativ, wodurch sich die Stabilität des Gleichgewichtspunktes  $E_{DFE}^*$  auf die Betrachtung der Matrix  $J_{11}$  beschränkt.

Die Berechnung der Eigenwerte der Matrix  $J_{11}$  führt zu dem charakteristischen Polynom

$$\chi(\lambda) = ((-\eta_h + \mu_h) - \lambda)(-\mu_v - \lambda) - b_{1,h}b_{1,v}S_v^*S_h^* \cdot \\ ((-\eta_h + \mu_h) - \lambda)(-\mu_v - \lambda) - b_{2,h}b_{2,v}S_v^*S_h^*.$$

Damit die Realteile der Eigenwerte negativ sind, resultieren aus den beiden quadratischen Polynomen folgende Bedingungen

$$\mu_v(\eta_h + \mu_h) - b_{1,h}b_{1,v}S_v^*S_h^* \stackrel{!}{>} 0 \quad (4.4)$$

$$\mu_v(\eta_h + \mu_h) - b_{2,h}b_{2,v}S_v^*S_h^* \stackrel{!}{>} 0 \quad (4.5)$$

und damit die oben genannten Ausdrücke.  $\square$

Ist die Betrachtung der Stabilität des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes  $E_{DFE}^*$  noch überschaubar, so nimmt die Komplexität der Stabilitätsbetrachtung für die endemischen Gleichgewichtspunkte erheblich zu. Erstmals analytisch dargestellt, folgt nun die Herleitung der Stabilitätsbedingung für die mono-endemischen Gleichgewichtspunkte  $E_{end,i}^*$  mit asymmetrischen Infektionsraten.

**Satz 4.3:**

*Der endemische Gleichgewichtspunkt  $E_{end,i}^*$  ist lokal asymptotisch stabil für*

$$\frac{b_{j,h}b_{j,v}S_v^*(S_h^* + \delta_i S_{ih}^*)}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)} < 1$$

*Beweis.* Wie für den krankheitsfreien Gleichgewichtspunkt führt die Auswertung der Jacobi Matrix, ausgewertet an  $E_{end,i}^*$ , auf eine Stufenform analog zu (4.3). Die für die Stabilität des Gleichgewichtspunktes  $E_{end,1}^*$  relevante Teilmatrix  $J_{11}$  ergibt sich zu

$$J_{11} = \begin{pmatrix} -(\eta_h + \mu_h) & b_{1,h}S_h^* & 0 & 0 & 0 \\ b_{1,v}S_v^* & -\mu_v & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\eta_h + \mu_h) & b_{2,h}S_h^* & 0 \\ 0 & 0 & b_{2,v}S_v^* & -\mu_v & b_{2,v}S_v^* \\ 0 & 0 & 0 & \delta_1 b_{2,h}S_{1h}^* & -(\eta_h + \mu_h) \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -b_{1,h}S_h^* & 0 & -b_{2,h}S_h^* & 0 \\ -b_{1,v}S_v^* & 0 & -b_{2,v}S_v^* & 0 & -b_{2,v}S_v^* \\ 0 & -\delta_2 b_{1,h}S_{2h}^* & \eta_h & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix}
 0 & b_{1,h}I_{v1}^* & 0 & 0 \\
 b_{1,v}S_v^* & 0 & b_{1,v}I_{1,h}^* & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 \\
 -(\eta_h + \mu_h) & 0 & 0 & \delta_2 b_{1,h}I_{1,v}^* \\
 0 & -b_{1,h}I_{1,v}^* - \mu_h & 0 & 0 \\
 -b_{1,v}S_v^* & 0 & -b_{1,v}I_{1,h}^* - \mu_v & 0 \\
 0 & 0 & 0 & -\delta_2 b_{1,h}I_{1,v}^* - \mu_h
 \end{pmatrix}$$

Die Berechnung der Eigenwerte der Matrix  $J_{11}$  führt zu dem charakteristischen Polynom

$$\begin{aligned}
 \chi(\lambda) = & (-\mu_h - \delta_2 b_{1,h}I_{1,v}^* - \lambda)(-\eta_h + \mu_h - \lambda)^2(-\mu_v - \lambda) \cdot \\
 & \cdot [(-\eta_h + \mu_h - \lambda)(-\mu_v - \lambda) - b_{2,h}b_{2,v}S_v^*(S_h^* + \delta_1 S_{1h}^*)] \cdot \\
 & \cdot [(-\mu_h - \delta_2 b_{1,h}I_{1,v}^* - \lambda)(-\eta_h + \mu_h - \lambda)(-\mu_v - b_{1,v}I_{1,h}^* - \lambda) - \\
 & \quad -(-\mu_h - \lambda)b_{1,h}b_{1,v}S_v^*S_h^*].
 \end{aligned} \tag{4.6}$$

Aus der Betrachtung der ersten drei Faktoren ist sofort ersichtlich, dass  $\lambda_{1,2,3,4} < 0$  gilt. Der letzte Faktor wird im Folgenden separat betrachtet und dabei nachgewiesen, dass es sich um ein Hurwitz-Polynom handelt.

Dazu sei

$$\begin{aligned}
 H(\lambda) &= [(-\mu_h - \delta_2 b_{1,h}I_{1,v}^* - \lambda)(-\eta_h + \mu_h - \lambda)(-\mu_v - b_{1,v}I_{1,h}^* - \lambda) - \\
 & \quad -(-\mu_h - \lambda)b_{1,h}b_{1,v}S_v^*S_h^*] \stackrel{!}{=} 0 \\
 \Leftrightarrow H(\lambda) &= a_3\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0 = 0
 \end{aligned}$$

mit

$$\begin{aligned}
 a_0 &= (\eta_h + \mu_h)(\mu_v + b_{1,v}I_{1,h}^*)(\mu_h + b_{1,h}I_{1,v}^*) - \mu_h b_{1,h}b_{1,v}S_v^*S_h^* \\
 a_1 &= [(\mu_v + b_{1,v}I_{1,h}^*)(\mu_h + b_{1,h}I_{1,v}^*) + (\eta_h + \mu_h)(\mu_v + \mu_h + b_{1,v}I_{1,h}^* + b_{1,h}I_{1,v}^*) - \\
 & \quad - b_{1,h}b_{1,v}S_v^*S_h^*] \\
 a_2 &= (\mu_v + b_{1,v}I_{1,h}^* + \mu_h + b_{1,h}I_{1,v}^* + \eta_h + \mu_h) \\
 a_3 &= 1.
 \end{aligned}$$

Damit  $H(\lambda)$  ein Hurwitz Polynom ist, müssen alle Hauptminoren der Hurwitzdeterminante positiv sein. Die Hurwitzdeterminante lautet in diesem Fall:

$$H_3 = \begin{vmatrix} a_2 & a_0 & 0 \\ a_3 & a_1 & 0 \\ 0 & a_2 & a_0 \end{vmatrix} \tag{4.7}$$

womit folgendes erfüllt sein muss:

$$H_1 = a_2 \stackrel{!}{>} 0 \quad (4.8)$$

$$H_2 = a_2 a_1 - a_0 a_3 \stackrel{!}{>} 0 \quad (4.9)$$

$$H_3 = a_0 H_2 \stackrel{!}{>} 0 \quad (4.10)$$

Da die Parameter und Komponenten des Gleichgewichtspunktes  $> 0$  sind, folgt automatisch  $a_2 > 0$ . Werden die Darstellungen für  $S_v^*$  und  $S_h^*$  in den Ausdruck  $a_0$  eingesetzt, vereinfacht sich dieser zu einem echt positiven Ausdruck. Somit gilt  $a_0 > 0$ , wodurch die Bedingungen (4.8) und (4.10) erfüllt sind. Für die Untersuchung des Ausdruckes (4.9) werden wieder die Gleichgewichtspunkte des mono-endemischen GGP  $E_{\text{end},1}^*$  eingesetzt. Durch einige Umformungsschritte erweist sich auch diese Bedingung als offensichtlich. Somit handelt es sich bei  $H(\lambda)$  um ein Hurwitz Polynom und folglich sind die Realteile der Eigenwerte für diesen Term echt negativ.

Zuletzt bleibt der mittlere Term des charakteristischen Polynoms (4.6), woraus sich die folgende Bedingung

$$\mu_v(\eta_h + \mu_h) - b_{2,h} b_{2,v} S_v^* (S_h^* + \delta_1 S_{1h}^*) \stackrel{!}{>} 0 \quad (4.11)$$

und damit der oben genannte Ausdruck ergibt. Die Stabilitätsuntersuchung des endemischen Gleichgewichtspunktes  $E_{\text{end},2}^*$  erfolgt analog.  $\square$

### Basisreproduktionszahl

Zur Berechnung der Basisreproduktionszahl gibt es verschiedene Möglichkeiten. Eine Möglichkeit ist der vorherige Algorithmus auf Basis des charakteristischen Polynoms der Jacobi Matrix  $J_{E_{\text{DFE}}^*}$ . Hierbei ist zu berücksichtigen, dass u.U. mehrere Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein müssen (vgl. Satz 4.2). Eine alternative Vorgehensweise zur Berechnung der Basisreproduktionszahl ist der in Kapitel 3.2.2 vorgestellte Ansatz, welcher auf dem Spektralradius der Nächste-Generations-Matrix  $FV^{-1}$  beruht und nachfolgend genutzt wird. Durch die Erweiterung auf zwei Serotypen bedarf es bei diesem Ansatz ebenfalls einer Verfeinerung (vgl. [26]). Die Berechnung, mit Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Serotypen, ergibt die jeweiligen Teil-Basisreproduktionszahlen:

#### Satz 4.4:

Die Teil-Basisreproduktionszahlen des Systems (4.1) lauten:

$$R_{0i} = \sqrt{\frac{b_{i,h} b_{i,v}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)}} \quad (4.12)$$

*Beweis.* Es wird die Nächste-Generations-Matrix  $FV^{-1}$  des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes  $E_{\text{DFE}}$  berechnet und der Spektralradius gebildet. Daraus resultieren die beiden Teil-Basisreproduktionszahlen  $R_{0i}$ .  $\square$

Die Basisreproduktionszahl wird dann als größter Wert der Teil-Basisreproduktionszahlen  $R_0 = \max(R_{01}, R_{02})$  definiert. Bereits ein  $R_{0i} > 0$  genügt, damit der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{DFE}}^*$  instabil wird. Somit müssen auch hier zwei Bedingungen erfüllt, also beide Teil-Basisreproduktionszahlen  $R_{0i} < 1$  sein, damit der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{DFE}}^*$  asymptotisch stabil ist. Die Teil-Basisreproduktionszahlen sind genau die jeweilige Wurzel der Stabilitätsbedingung für den krankheitsfreien Gleichgewichtspunkt aus Satz 4.2. Damit existieren verschiedene Algorithmen zur Berechnung einer Basisreproduktionszahl, die unter Umständen zu unterschiedlichen Basisreproduktionszahlen, aber alle auf dieselbe Schwellwertigkeit führen.

Auffällig ist, dass sich die Basisreproduktionszahl gegenüber dem Modell mit einem Serotypen nicht verändert hat. Das bedeutet, dass die Einwirkungen eines weiteren Serotypen anderweitig untersucht werden müssen. Hierzu wird im Folgenden die Invasionszahl eingeführt. Die biologische Interpretation der Invasionszahl sagt aus, wie sich ein Serotyp  $j \neq i$  in einer Bevölkerung mit bereits vorherrschendem Serotyp  $i$  verbreiten kann.

### Invasionszahl

Aus obigen Betrachtungen geht bereits hervor, dass der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt für  $R_{01} > 1$  oder  $R_{02} > 1$  instabil ist. Ausgehend von einem bereits etablierten Serotyp  $i$  wird nun das Einbringen und das potenzielle Ausbreiten eines weiteren Serotyps  $j$  betrachtet. Dies geschieht mit der sogenannten Invasionszahl  $R_{ij}$ .

#### Satz 4.5:

Die Invasionszahlen für das System (4.1) lauten:

$$R_{ij} = \frac{R_{0j}}{R_{0i}} \sqrt{1 + \frac{\delta_i \mu_v \eta_h}{b_{i,v} \mu_h + \mu_v (\eta_h + \mu_h)} (R_{0i}^2 - 1)} \quad (4.13)$$

*Beweis.* Zur Berechnung der Invasionszahl  $R_{ij}$  wird der Spektralradius der Matrix  $FV^{-1}$  berechnet und der endemische Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{end},i}^*$  eingesetzt. Die Invasionszahl stellt damit die Stabilitätsbedingung für den endemischen Gleichgewichtspunkt dar. Durch Einsetzen der Komponenten des endemischen Gleichgewichtspunktes und einigen Umformungsschritten, ergibt sich obiger Ausdruck.  $\square$

*Anmerkung.* Der Ausdruck (4.11) lässt sich durch Einsetzen der Komponenten und Umformungsschritte in den Ausdruck (4.13) überführen. Dadurch ist hier

#### 4. Das Zwei Serotypen Modell

---

ebenfalls die äquivalente Schwellwerteigenschaft der Stabilität der endemischen Gleichgewichtspunkte gegeben.

Somit ist der endemische Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{end},i}^*$  genau dann lokal asymptotisch stabil, wenn  $R_{ij} < 1$  gilt. Die Grenzfälle  $R_{12} = 1$  und  $R_{21} = 1$  trennen die Gebiete, in denen der jeweilige Serotyp stabil sein kann bzw. instabil ist. Durch Umformen werden folgende zwei Grenzlinien erhalten:

$$R_{02} = \sqrt{\frac{R_{01}^2 \left(1 - \frac{\delta_2 \mu_v \eta_h}{b_{2,v} \mu_h + \mu_v (\eta_h + \mu_h)}\right)}{1 - \frac{\delta_i \mu_v \eta_h}{b_{2,v} \mu_h + \mu_v (\eta_h + \mu_h)} R_{01}^2}} \quad (4.14)$$

$$R_{02} = \frac{R_{01}}{\sqrt{1 + \frac{\delta_1 \mu_v \eta_h}{b_{1,v} \mu_h + \mu_v (\eta_h + \mu_h)} (R_{01}^2 - 1)}}$$

Mit den in Kapitel 3.4 definierten Konstanten und den Werten

$$\epsilon = 0.9, \quad \kappa = 1.6$$

wird folgende Grafik erhalten:

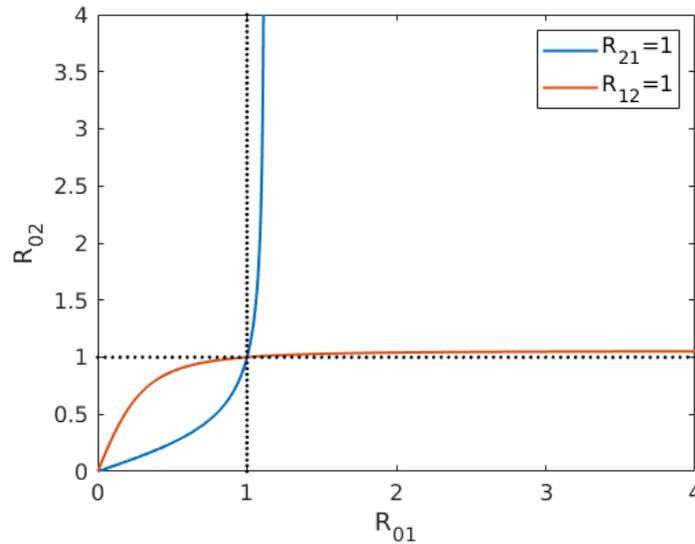


Abbildung 4.2.: Stabilitätsbereiche der Gleichgewichtspunkte mit  $\delta_1 = 0.9$  und  $\delta_2 = 0.8$

Hierbei erwähnenswert ist, dass  $\delta_1 < 1$  und  $\delta_2 < 1$  gewählt sind. Das beschreibt eine dämpfende Wirkung der Zweitinfektion. Bei näherer Betrachtung der Trennlinien wird deutlich, dass neben dem Verhältnis von  $\frac{R_{0j}}{R_{0i}}$  die Werte von  $\delta_i$  eine entscheidende Rolle spielen. Je näher  $\delta_i$  an 1 rückt, desto kleiner wird der Bereich, in dem der endemische Gleichgewichtspunkt eines Serotypen bestehen kann.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt nur dann lokal asymptotisch stabil ist, wenn beide Basisreproduktionszahlen  $R_{01} < 1$  und  $R_{02} < 1$  sind. Sobald eine Basisreproduktionszahl  $R_{0i} > 1$  ist, ist das Verhältnis der beiden Basisreproduktionszahlen  $\frac{R_{0j}}{R_{0i}}$  ausschlaggebend, ob der endemische Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{end},i}^*$  lokal asymptotisch stabil ist.

Ist das Verhältnis  $\frac{R_{0j}}{R_{0i}}$  nicht klein genug und gilt somit, dass die Invasionszahl  $R_{ij} > 1$  ist, so ist der endemische Gleichgewichtspunkt  $E_{\text{end},i}^*$  instabil, womit sich der zweite Serotyp  $j$  ebenfalls in der Bevölkerung etabliert und beide Serotypen koexistieren.

Das Verhältnis  $\frac{R_{0j}}{R_{0i}} = \frac{b_{i,h}b_{i,v}}{b_{j,h}b_{j,v}}$  beschreibt das Verhältnis der Stech- und Übertragungsraten der Serotypen zueinander. Für den Fall, dass  $b_{i,h} = b_{j,h}$  und  $b_{i,v} = b_{j,v}$  gilt, ist das Verhältnis  $\frac{R_{0j}}{R_{0i}} = 1$  und es folgt aus der Instabilität des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes automatisch die Instabilität der endemischen Gleichgewichtspunkte  $E_{\text{end},i}^*$  und  $E_{\text{end},j}^*$ .

### 4.1.2. Numerische Berechnung

Für die Parameterwerte werden die in Tabelle 3.1 und zusätzlich die in Tabelle 4.1 aufgelisteten Werte verwendet. Die in Tabelle 4.1 dargestellten Werte sind an [59] für 20° C angelehnt.

Parameter	Wert
$\epsilon$	0.9 .. 1.1 [-]
$\kappa$	1.6 [-]
$\delta_1$	1.0 [-]
$\delta_2$	1.0 [-]

Tabelle 4.1.: Parameter für das Modell (4.1)

Die Werte der in  $\Omega$  liegenden Gleichgewichtspunkte, ohne den trivialen Gleichgewichtspunkt, berechnen sich für  $\epsilon = 0.9$  zu:

$$\begin{aligned}
 - E_{\text{DFE}}^* &= (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 | 1, 0, 0) \\
 - E_{\text{end},1}^* &= (0.22, 2.0 \cdot 10^{-4}, 0, 0.78, 0, 0, 0, 0 | 9.99 \cdot 10^{-1}, 1.0 \cdot 10^{-3}, 0) \\
 - E_{\text{end},2}^* &= (0.27, 0, 1.8 \cdot 10^{-4}, 0, 0.73, 0, 0, 0 | 9.99 \cdot 10^{-1}, 0, 0.8 \cdot 10^{-3}) \\
 - E_c^* &= (0.14, 1.2 \cdot 10^{-4}, 0.9 \cdot 10^{-4}, 0.13, 8.2 \cdot 10^{-2}, \\
 &\quad 0.9 \cdot 10^{-4}, 0.7 \cdot 10^{-4}, 0.65 | 9.98 \cdot 10^{-1}, 9.9 \cdot 10^{-4}, 8.3 \cdot 10^{-4})
 \end{aligned}$$

#### 4. Das Zwei Serotypen Modell

---

und die Teil-Basisreproduktions- und Invasionszahlen zu:

$$R_{01} = 2.98$$

$$R_{02} = 2.68$$

$$R_{12} = 2.68$$

$$R_{21} = 2.98$$

Damit ist der krankheitsfreie Gleichgewichtspunkt, sowie die zwei endemischen Gleichgewichtspunkte instabil und der Koexistenz-Gleichgewichtspunkt lokal asymptotisch stabil. Zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs wird, ebenso wie in Kapitel 3.4, das Differentialgleichungssystem (4.1) mittels dem ode15s Solver in Matlab berechnet. Hierzu werden folgende asymmetrische Startwerte gewählt

$$\begin{aligned} S_h(0) &= 0.9997, & S_v(0) &= 0.05 \\ I_{1,h}(0) &= 0.0002, & I_{2,h}(0) &= 0.0001 \end{aligned} \quad (4.15)$$

und alle restlichen Kompartimente = 0 gesetzt. Diese Situation entspricht einer naiven Population und dem Einbringen von sehr wenigen infizierten Individuen. Da  $\epsilon$ , das Verhältnis zwischen den Stech- und Übertragungsraten der beiden Serotypen, ein mögliches Dominieren eines Serotypen simuliert, wird in den nachfolgenden Abbildungen der zeitliche Verlauf in Abhängigkeit von verschiedenen Werten für  $\epsilon$  dargestellt.

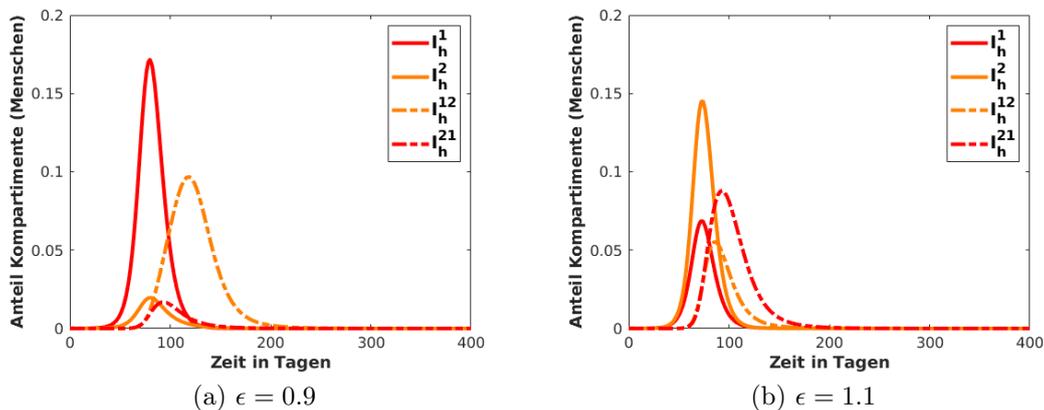


Abbildung 4.3.: Verlauf der infizierten Menschenkompartimente abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a)  $\epsilon = 0.9$  und (b)  $\epsilon = 1.1$

Die Abbildung 4.3 zeigt einen deutlichen Ausbruch der Krankheit innerhalb der ersten 100 Tagen. Trotz einer sehr geringen Infektionsrate ist ein rasanter Anstieg der infizierten Kompartimente zu beobachten. Die jeweiligen absoluten Maxima

werden zwischen 80 und 119 Tagen für  $\epsilon = 0.9$  und zwischen 72 und 93 Tagen für  $\epsilon = 1.1$  erreicht. Neben dem zeitlichen Verlauf hat die Asymmetrie der Stech- und Übertragungsrate (ausgedrückt durch  $\epsilon$ ) auch einen entscheidenden Einfluss auf die Ausprägung der Peakhöhe. Durch einen höheren Anteil an mit Serotyp 1 infizierten Menschen und einer höheren Wahrscheinlichkeit, dass Serotyp 1 sich verbreitet, ist das Maximum in Abbildung 4.3 a) für Serotyp 1 (Erst- und Zweitinfektion) größer, als der von Serotyp 2. Für  $\epsilon > 1$  und damit der Dominanz von Serotyp 2, ist der Peak von Serotyp 2 mehr ausgeprägt. Bedingt durch den niedrigeren Startwert der mit Serotyp 2 infizierten Menschen ist das Maximum in Abbildung 4.3 b) von Serotyp 2 niedriger als das von Serotyp 1 in Abbildung 4.3 a).

Bei der Betrachtung von 50 Jahren werden hierfür folgende Phasenportraits erhalten.

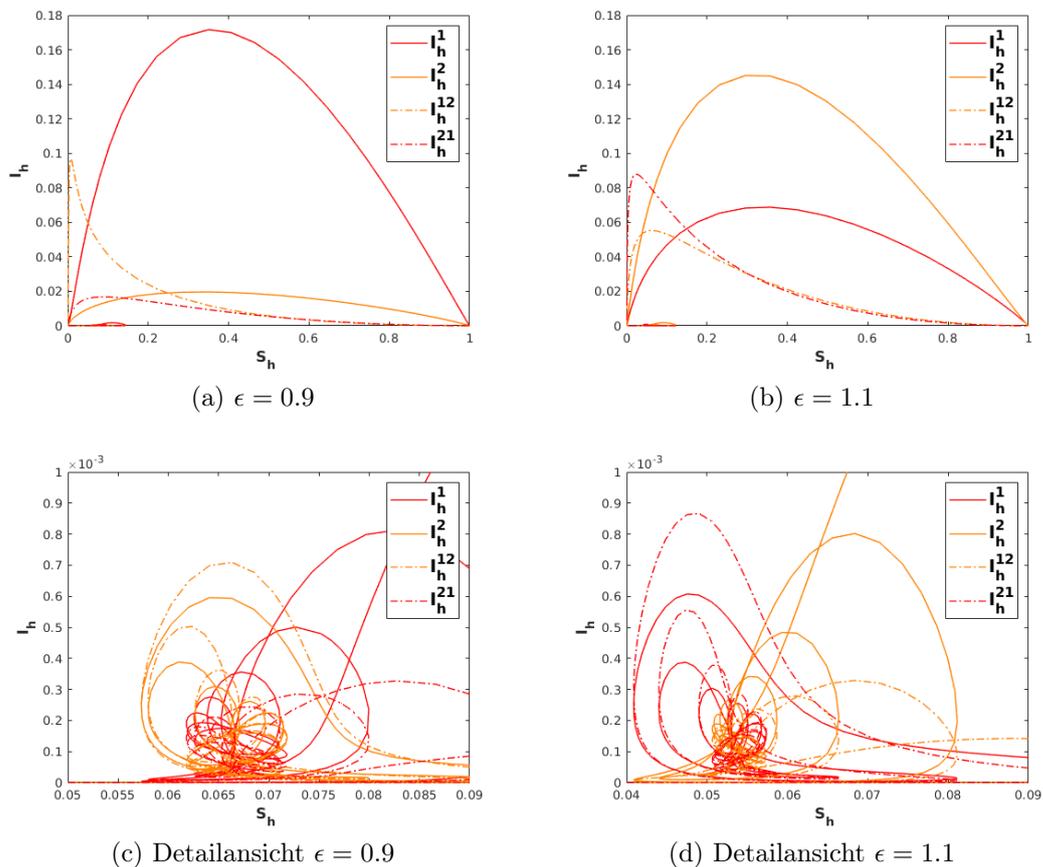


Abbildung 4.4.: Phasenportraits abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a), (c)  $\epsilon = 0.9$  und (b), (d)  $\epsilon = 1.1$

Gut zu erkennen ist der große erste Anteil an infizierten Menschen im Verhältnis zu den Infizierbaren (Abbildung 4.4 a), b)). Danach bewegt sich das System, mit

kleineren Ausbrüchen, zu dem endemischen Gleichgewichtspunkt hin und nimmt diesen ein. Abhängig von  $\epsilon$  tritt der Ausschlag des Serotyps 1 bzw. des Serotyps 2 stärker hervor. Wird der Fall  $\epsilon = 1$  betrachtet, ergibt sich ein symmetrischerer Verlauf des Phasenportraits (Abbildung 4.5).

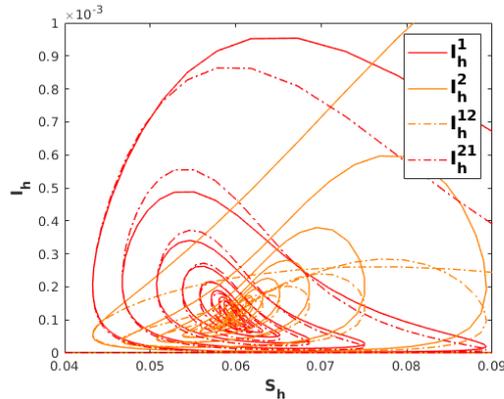


Abbildung 4.5.: Phasenportrait Detailansicht für  $\epsilon = 1$

## 4.2. Bekämpfungsstrategien

Ein wichtiger Aspekt in der Modellierung der Krankheit sind mögliche Bekämpfungsstrategien. Ende des zweiten Weltkrieges wurde mit der Entdeckung des Insektizides Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) großflächig gegen Stechmücken vorgegangen, in der Hoffnung damit Malaria auszurotten. Jedoch wurde die Verwendung von DDT großteils eingestellt, als die Mücken Resistenzen gegen das Insektizid aufwiesen und zusätzlich Bedenken bezüglich der Langzeitfolgen von DDT geäußert wurden [103]. Ein großer Erfolg und damit verbundener Rückgang der Moskitos geschah durch ein besseres Umweltmanagement, z. B. dem Begraden von Flussufern, wodurch der Entwicklungszyklus der Stechmücken gestört wurde. Unter Berücksichtigung der Erhaltung der Artenvielfalt, ökologischen und wirtschaftlichen Aspekten sind heutzutage mehrere Ansätze zur Bekämpfung der Moskitos praktikabel. Neben der physikalischen Bekämpfung, dem manuellen Reduzieren von möglichen Brutplätzen wie Regentonnen, Blumenvasen, oder Stellen, an denen sich kleine Wasseransammlungen bilden können, sind in der Richtlinie zur Moskito Kontrolle der WHO noch weitere Maßnahmen genannt. Zur biologischen Bekämpfung können mikrobielle Insektizide eingesetzt werden, die im organischen Mechanismus der Mücken giftige Proteine produzieren. Biochemische Mittel werden verwendet, um ein Entwickeln der Larven und Puppen hin zum Imago (= Adultform) zu verhindern. Allerdings stellen chemische und biochemische Methoden aufgrund von Resistenzen und möglichen Folgen die letzte Instanz

zur Mückenbekämpfung dar [105]. Eine alternative Bekämpfungsstrategie kann das Aufstellen von Fallen sein. Ursprünglich zur Kartierung der Mücken gedacht, kann es großflächig eingesetzt auch als Bekämpfungsmaßnahme fungieren. Als positive Resonanz dient der Fall der Salzwiesenmücken auf den Florida Keys 2002 und 2004, bei dem die Population um 80-90 % eingedämmt werden konnte [55]. Eine weitere Möglichkeit stellen Ölfilme an der Wasseroberfläche dar, die eine Atmung der Larven und Puppen verhindert. Das gleiche Ziel wird verfolgt, indem die Oberflächenspannung der Brutplätze herabgesetzt wird. Dadurch finden die Larven und Puppen keinen Halt an der Wasseroberfläche, genauso wenig wie schlüpfende Moskitos [71]. Zusätzlich wurde 2015 die World Mosquito Control Association (WMCA) gegründet, die ein Zusammenschluss der weltweit agierenden Fachleute im Gebiet der Stechmückenbekämpfung darstellt. Durch Kooperation und Koordination mit nationalen und internationalen Organisationen wie WHO und UNO soll somit eine effiziente Bekämpfung der durch Stechmücken übertragenen Krankheiten erfolgen.

Eine mögliche Vorbeugung der Dengue Erkrankung kann durch Impfung geschehen. 2015 wurde der Impfstoff Dengvaxia (CYD-TDV) von Sanofi Pasteur lizenziert. Als dieser 2016 auf den Philippinen auf dem Markt gebracht wurde, und über 800 000 Schulkinder geimpft wurden, gab es jedoch mehrere Komplikationen. Denn, wie eine nachträgliche Analyse feststellte, kann eine Impfung von seronegativen Menschen die Gefahr eines DHF erhöhen [36]. So ist die nachdrückliche Empfehlung Dengvaxia nur für seropositiv getestete Menschen zu benutzen [106].

### 4.2.1. Theoretische Analyse

Die oben diskutierten Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Mücken werden in der Modellierung allgemein mit einem ausgehenden Fluss aus den Mückenkompartimenten mit dem Parameter  $c_v$  dargestellt. Ein mögliches Eingreifen auf Seiten der Menschen Kompartimente mittels Impfung, wird mit einer Impfrate  $\psi$  aus den seropositiven Kompartimenten  $S_h^1$  und  $S_h^2$  in ein neues, zusätzliches Kompartiment  $V_h^1$  bzw.  $V_h^2$  modelliert. Dabei beschreibt das Kompartiment  $V_h^i$  die Menschen, welche gegen Serotyp  $i$  bereits immun und gegen Serotyp  $j$  geimpft sind. Da keine Impfung perfekt ist, wird mithilfe von  $\theta$  die abnehmende Immunität berücksichtigt. Die Möglichkeit einer Infektion, trotz aktiver Impfung, geht zusätzlich mit dem Parameter  $\sigma$  ein. Es resultiert daraus das folgende Gleichungssystem:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h - (b_{1,h}I_v^1(t) + b_{2,h}I_v^2(t) + \mu_h)S_h(t) \\
\frac{dI_h^1(t)}{dt} &= b_{1,h}I_v^1(t)S_h(t) - (\eta_h + \mu_h)I_h^1(t) \\
\frac{dI_h^2(t)}{dt} &= b_{2,h}I_v^2(t)S_h(t) - (\eta_h + \mu_h)I_h^2(t) \\
\frac{dS_h^1(t)}{dt} &= \eta_h I_h^1(t) + \theta V_h^1 - (\delta_1 b_{2,h}I_v^2(t) + \psi + \mu_h)S_h^1(t) \\
\frac{dS_h^2(t)}{dt} &= \eta_h I_h^2(t) + \theta V_h^2 - (\delta_2 b_{1,h}I_v^1(t) + \psi + \mu_h)S_h^2(t) \\
\frac{dV_h^1(t)}{dt} &= \psi S_h^1(t) - (\sigma \delta_1 b_{2,h}I_v^2(t) + \theta + \mu_h)V_h^1(t) \\
\frac{dV_h^2(t)}{dt} &= \psi S_h^2(t) - (\sigma \delta_2 b_{1,h}I_v^1(t) + \theta + \mu_h)V_h^2(t) \\
\frac{dI_h^{12}(t)}{dt} &= \delta_1 b_{2,h}I_v^2(t)(S_h^1(t) + \sigma V_h^1) - (\mu_h + \eta_h)I_h^{12}(t) \\
\frac{dI_h^{21}(t)}{dt} &= \delta_2 b_{1,h}I_v^1(t)(S_h^2(t) + \sigma V_h^2) - (\mu_h + \eta_h)I_h^{21}(t) \\
\frac{dR_h(t)}{dt} &= \eta_h(I_h^{12}(t) + I_h^{21}(t)) - \mu_h R_h(t) \\
\frac{dS_v(t)}{dt} &= (\mu_v + c_v) - (b_{1,v}(I_h^1(t) + I_h^{21}(t)) + b_{2,v}(I_h^2(t) + I_h^{12}(t)) + \mu_v + c_v)S_v(t) \\
\frac{dI_v^1(t)}{dt} &= b_{1,v}(I_h^1(t) + I_h^{21}(t))S_v(t) - (\mu_v + c_v)I_v^1(t) \\
\frac{dI_v^2(t)}{dt} &= b_{2,v}(I_h^2(t) + I_h^{12}(t))S_v(t) - (\mu_v + c_v)I_v^2(t)
\end{aligned} \tag{4.16}$$

mit

$$\mathcal{M} := \varphi \eta_A - (\mu_v + c_v)(\eta_A + \mu_A)$$

Es wird die positiv invariante Menge

$$\Omega = \left\{ (S_h, I_h^1, I_h^2, S_h^1, S_h^2, V_h^1, V_h^2, I_h^{12}, I_h^{21}, R_h, S_v, I_v^1, I_v^2) \in \mathbb{R}_+^{13} \mid \right. \\
\left. S_h + I_h^1 + I_h^2 + S_h^1 + S_h^2 + V_h^1 + V_h^2 + I_h^{12} + I_h^{21} + R_h \leq 1, S_v + I_v^1 + I_v^2 \leq 1 \right\}$$

betrachtet und die in  $\Omega$  liegenden Gleichgewichtspunkte für das System (4.16) berechnet. Die Beweisführung einer positiv invarianten Menge ist analog zu Kapitel 3 und die Berechnung der Gleichgewichtspunkte ergibt

**Satz 4.6:**

Das Differentialgleichungssystem (4.16) besitzt folgende in  $\Omega$  liegende Equilibria  $E_{DFE}^*$ ,  $E_{end,1}^*$ ,  $E_{end,2}^*$  und  $E_c^*$ :

- $E_{DFE}^* = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 | 1, 0, 0)$
- $E_{end,1}^* = (S_h^*, I_{1h}^*, 0, S_{1h}^*, 0, V_{1h}^*, 0, 0, 0, 0 | S_v^*, I_{1v}^*, 0)$  mit
  - $S_h^* = \frac{b_{1,v}\mu_h + (\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h)}{b_{1,v}(b_{1,h} + \mu_h)}$
  - $I_{1h}^* = \frac{\mu_h(b_{1,h}b_{1,v} - (\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h))}{b_{1,v}(b_{1,h} + \mu_h)(\eta_h + \mu_h)}$
  - $S_{1h}^* = \frac{(\mu_h + \theta)(b_{1,h}b_{1,v} - (\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h))\eta_h}{b_{1,v}(b_{1,h} + \mu_h)(\eta_h + \mu_h)(\mu_h + \psi + \theta)}$
  - $V_{1h}^* = \frac{\psi(b_{1,h}b_{1,v} - (\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h))\eta_h}{b_{1,v}(b_{1,h} + \mu_h)(\eta_h + \mu_h)(\mu_h + \psi + \theta)}$
  - $S_v^* = \frac{(\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h)(b_{1,h} + \mu_h)}{(b_{1,v}\mu_h + (\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h))b_{1,h}}$
  - $I_{1v}^* = \frac{\mu_h(b_{1,h}b_{1,v} - (\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h))}{b_{1,h}(b_{1,v}\mu_h + (\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h))}$
- $E_{end,2}^* = (S_h^*, 0, I_{2h}^*, 0, S_{2h}^*, 0, V_{2h}^*, 0, 0, 0 | S_v^*, 0, I_{2v}^*)$  analog
- $E_c^* = (S_h^c, I_{1h}^c, I_{2h}^c, S_{1h}^c, S_{2h}^c, V_{1h}^c, V_{2h}^c, I_{12h}^c, I_{21h}^c, R_h^c | S_v^c, I_{1v}^c, I_{2v}^c)$

Der Koexistenz-Gleichgewichtspunkt kann an dieser Stelle aufgrund der Komplexität nicht mehr angegeben werden. Über die Betrachtung der Stabilität der verbleibenden Gleichgewichtspunkte und gestützt durch numerische Berechnungen ist sicher davon auszugehen, dass der Koexistenz-Gleichgewichtspunkt existiert. Da, wie im vorherigen Kapitel erläutert, die Basisreproduktionszahl und die Invasionszahl die Stabilität der Gleichgewichtspunkte bestimmt und um eine Redundanz zu vermeiden, werden an dieser Stelle direkt beide Kenngrößen ohne Herleitung angegeben.

**Satz 4.7:**

Die Teil-Basisreproduktionszahlen des Systems (4.16) lauten:

$$R_{0i} = \sqrt{\frac{b_{i,h}b_{i,v}}{(\mu_v + c_v)(\eta_h + \mu_h)}} \quad (4.17)$$

*Beweis.* Herleitung und Berechnung analog zu Kapitel 4.1.1 □

**Satz 4.8:**

Die Invasionszahlen für das System (4.16) lauten:

$$R_{ij} = \frac{R_{0j}}{R_{0i}} \sqrt{1 + \frac{\delta_i \eta_h (\mu_v + c_v) (\mu_h + \theta + \sigma \psi)}{(\mu_h + \theta + \psi) (b_{i,v} \mu_h + (\mu_v + c_v) (\eta_h + \mu_h))}} (R_{0i}^2 - 1) \quad (4.18)$$

*Beweis.* Herleitung und Berechnung erfolgt analog zu Kapitel 4.1.1. Die Invasionszahl entspricht, vergleichbar mit dem DGL-System (4.1), der Stabilitätsbedingung für die endemischen Gleichgewichtspunkte, mit

$$\frac{b_{j,h} b_{j,v} S_v^* (\sigma \delta_i V_i^* + \delta_i S_{ih}^* + S_h^*)}{(\mu_v + c_v) (\eta_h + \mu_h)} \stackrel{!}{<} 1$$

□

Für die Darstellung der stabilen Bereiche der Gleichgewichtspunkte werden die Parameter gleich wie in Kapitel 3 und Kapitel 4.1 gewählt. Zusätzlich werden folgende impfspezifischen Parameter festgelegt.

$$\theta = \frac{1}{0.7 \cdot 365}, \quad \sigma = \frac{2}{100}.$$

Die Werte für die Impfrate und das Sprühen von Adultizid sind

$$\psi = \frac{1}{360}, \quad c_v = \frac{1}{320}.$$

Zur Verdeutlichung des Einflusses der Bekämpfungsstrategien ist zum einen, analog zu Abbildung 4.2,  $\delta_1 = 0.9$  und  $\delta_2 = 0.8$  gewählt. Zum anderen sind in Abbildung 4.6 b) die Trennlinien für  $\delta_i = 1$  dargestellt.

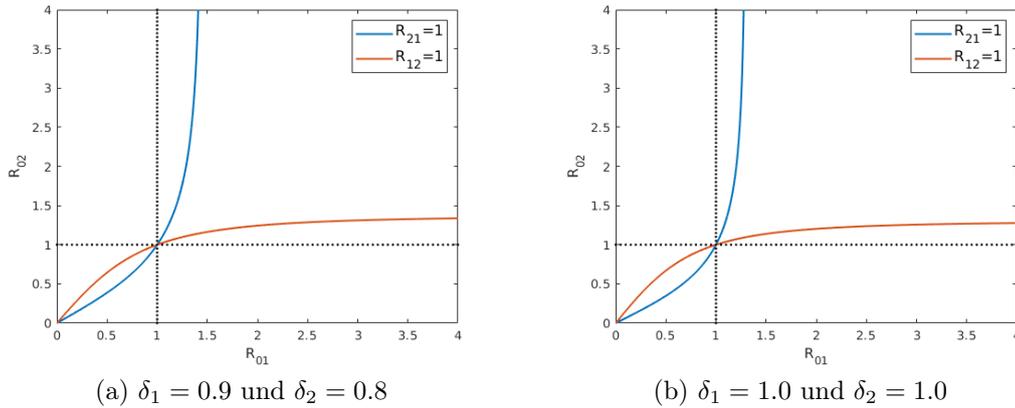


Abbildung 4.6.: Stabilitätsbereiche der Gleichgewichtspunkte für  $\epsilon = 0.9$  mit  
a)  $\delta_1 = 0.9$  &  $\delta_2 = 0.8$  und b)  $\delta_1 = 1.0$  &  $\delta_2 = 1.0$

Es zeigt sich ein deutliches Verbreitern der Bereiche mit einem dominierenden Serotyp. Selbst für  $\delta_i = 1$  sind die Bereiche, in denen der jeweilige mono-endemische Gleichgewichtspunkt lokal stabil ist, noch klar erkennbar. Damit tritt die positive Wirkung der Bekämpfungsstrategien offensichtlich hervor.

### 4.2.2. Numerische Berechnung

Für eine gute Vergleichbarkeit werden als Parameter- und Anfangswerte dieselben Werte wie in Kapitel 4.1.2 angenommen. Die impfspezifischen Werte und die Werte für die Bekämpfungsstrategien sind ebenfalls wie vorab definiert gewählt. Die Werte der in  $\Omega$  liegenden Gleichgewichtspunkte, ohne den trivialen Gleichgewichtspunkt, berechnen sich für  $\epsilon = 0.9$  zu:

$$\begin{aligned}
 - E_{\text{DFE}}^* &= (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 | 1, 0, 0) \\
 - E_{\text{end},1}^* &= (0.12, 2.2 \cdot 10^{-4}, 0, 0.52, 0, 0.36, 0, 0, 0, 0 | 9.98 \cdot 10^{-1}, 1.5 \cdot 10^{-3}, 0) \\
 - E_{\text{end},2}^* &= (0.15, 0, 2.2 \cdot 10^{-4}, 0, 0.50, 0, 0.35, 0, 0, 0 | 9.99 \cdot 10^{-1}, 0, 1.3 \cdot 10^{-3}) \\
 - E_c^* &= (7.4 \cdot 10^{-2}, 1.3 \cdot 10^{-4}, 1.0 \cdot 10^{-4}, 7.3 \cdot 10^{-2}, 4.5 \cdot 10^{-2}, 5.1 \cdot 10^{-2}, \\
 &\quad 3.2 \cdot 10^{-2}, 1.0 \cdot 10^{-4}, 0.8 \cdot 10^{-4}, 0.72 | 9.97 \cdot 10^{-1}, 1.4 \cdot 10^{-3}, 1.2 \cdot 10^{-3})
 \end{aligned}$$

und die Teil-Basisreproduktions- und Invasionszahlen zu:

$$\begin{aligned}
 R_{01} &= 2.89 \\
 R_{02} &= 2.60 \\
 R_{12} &= 2.08 \\
 R_{21} &= 2.34
 \end{aligned}$$

Die Basisreproduktions-, wie auch die Invasionszahlen sind deutlich niedriger, als ohne den Kontrollen. Dennoch sind alle Kenngrößen  $> 1$ , wodurch nur der endemische Koexistenz-Gleichgewichtspunkt lokal asymptotisch stabil ist. Damit ist trotz Impfung und Adultizid auch hier eine rasche Ausbreitung der Krankheit zu erwarten. Die Systemverläufe ergeben sich damit wie folgt:

#### 4. Das Zwei Serotypen Modell

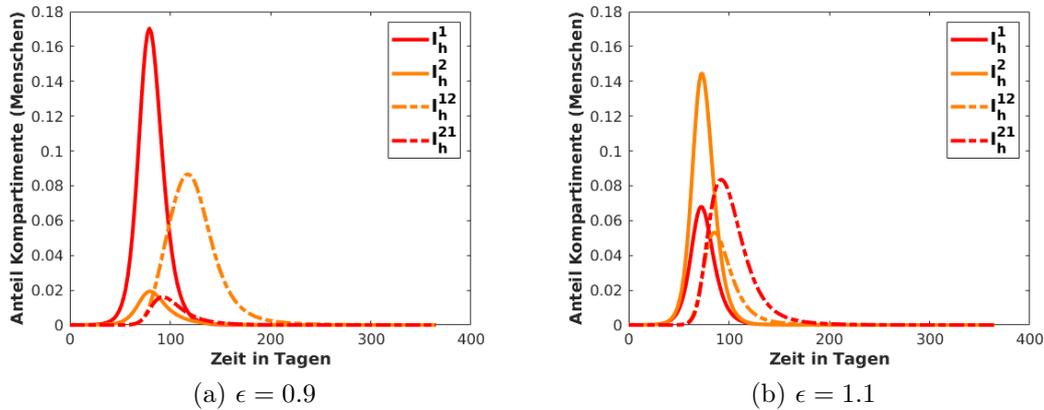


Abbildung 4.7.: Verlauf der infizierten Menschenkompartimente abhängig von  $\epsilon$ .  
Mit (a)  $\epsilon = 0.9$  und (b)  $\epsilon = 1.1$

Bei Betrachtung der Verläufe fällt auf, dass der prinzipielle Verlauf ähnlich ist wie der aus Abbildungen 4.3. Jedoch ist durch die Impfung und das Sprühen des Adultizids ein Rückgang der infizierten Menschen, wie auch Mücken zu verzeichnen. In der folgenden Tabelle sind die Werte der Maxima, sowie die Abnahme der Gesamtinfizierten Menschen zusammengefasst:

		$\epsilon$	$I_h^1$	$I_h^2$	$I_h^{12}$	$I_h^{21}$	$I_v^1$	$I_v^2$
Peak Wert mit Impfung	%	0.9	17.0	1.9	8.7	1.6	44.1	25.1
relative gesamt Abnahme	%	0.9	-0.02	0.1	7.5	4.6	4.3	7.8
Peak Wert mit Impfung	%	1.1	6.8	14.5	5.3	8.4	24.3	39.4
relative gesamt Abnahme	%	1.1	0.4	-0.15	3.8	4.9	5.9	4.4

Tabelle 4.2.: Übersicht der infizierten Kompartimente über die Peaks und die relative Änderung im Vergleich zu dem Modell ohne Impfung

Aus der Tabelle 4.2 zu entnehmen ist, dass die größten Abnahme bei den infizierten Mücken und bei den Zweitinfektionen erfolgt. Bei den erstinfizierten Menschen hingegen ist die Reduzierung verhältnismäßig gering und im jeweils dominierenden Serotyp findet sogar eine minimale Erhöhung Infektionen statt. Dieses Verhalten resultiert aus zwei Gründen. Zum einen greift das Sprühen des Adultizids generell bei allen Mücken und zum anderen erfolgt eine Impfung erst nach Genesung einer ersten Infektion. Damit ist ein durch eine Impfung generierter Erfolg weder bei den Erstinfektionen noch im ersten Jahr stark sichtbar, sondern macht sich erst in den Folgejahren bemerkbar. Nicht in der Tabelle aufgenommen, aber aus

den Abbildungen zu entnehmen ist zum anderen eine leichte Verringerung des Peakwertes selbst. Das bedeutet, dass, zu dem Zeitpunkt der Maxima der infizierten Menschen, weniger Menschen gleichzeitig erkrankt sind. Durch diese breitere Verteilung der infizierten Menschen, kann somit die Belastung des Krankensystems wesentlich reduziert werden. Werden nun die Phasenportraits über 100 Jahre betrachtet, ergeben sich folgende Graphen:

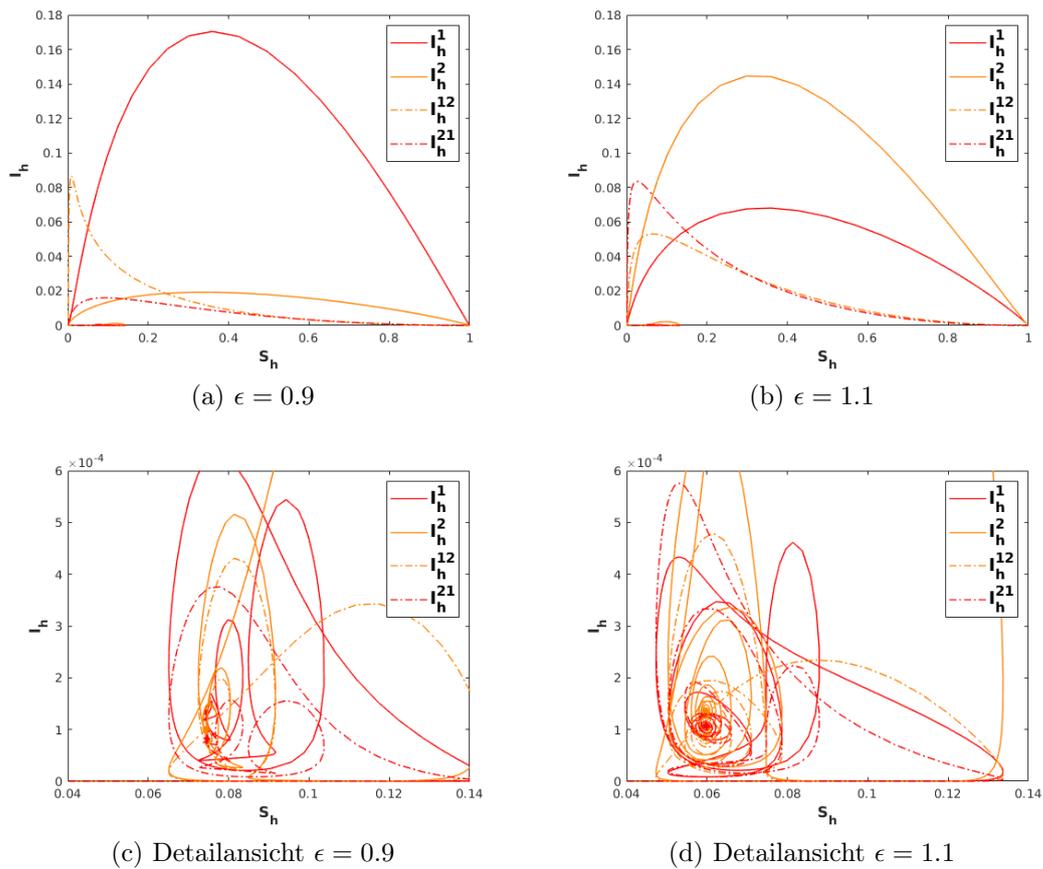


Abbildung 4.8.: Phasenportraits abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a), (c)  $\epsilon = 0.9$  und (b), (d)  $\epsilon = 1.1$

#### 4. Das Zwei Serotypen Modell

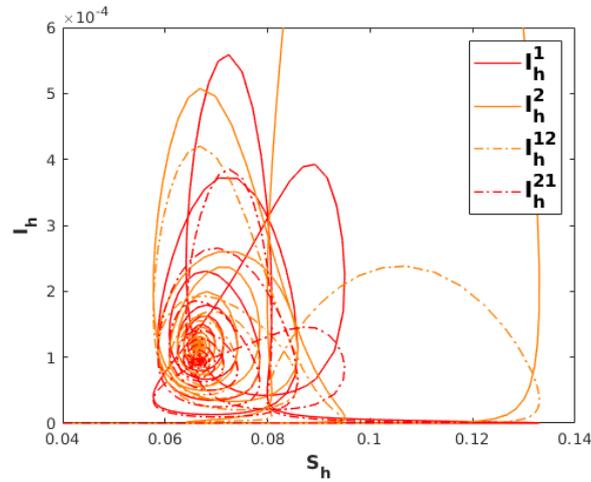


Abbildung 4.9.: Phasenportrait Detailansicht für  $\epsilon = 1$

Gut zu erkennen ist die Veränderung der Trajektorie im Vergleich zu den Abbildungen 4.4. Die Lösungsbahnen der asymmetrischen Systeme sind versetzt, wohingegen für  $\epsilon = 1$  (Abbildung 4.9) eine spiralförmige, gleichmäßigere Annäherung an den endemischen Gleichgewichtspunkt heraussticht. Für  $\epsilon = 0.9$  scheint sich die Trajektorie ohne sichtbares System dem endemischen Gleichgewichtspunkt anzunähern und schließlich einzunehmen. Generell bewirkt die Höhe der dominierenden Infektionsrate (indirekt durch  $\epsilon$ ) eine zeitliche Verzögerung bis zum Einnehmen des Gleichgewichtspunktes. Hierzu sind im Folgenden die Systemverläufe für  $\epsilon = 0.9$  und  $\epsilon = 1.1$  über 100 Jahre aufgetragen.

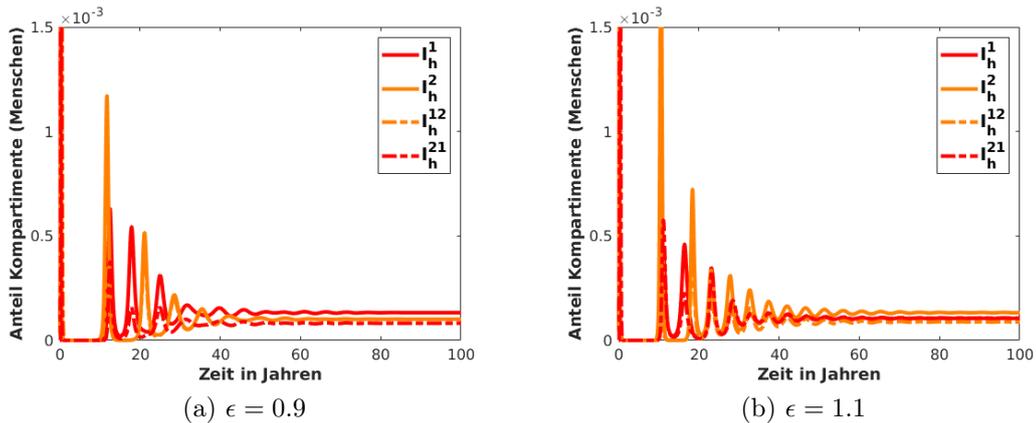


Abbildung 4.10.: Verlauf der infizierten Kompartimente abhängig von  $\epsilon$  über 100 Jahre. Mit (a)  $\epsilon = 0.9$  und (b)  $\epsilon = 1.1$

### 4.2.3. Optimale Steuerung

Eine optimale Steuerung gehört zu der Variationsrechnung und befasst sich grundsätzlich mit der Minimierung einer Zielfunktion eines nichtlinearen dynamischen Systems innerhalb eines definierten Zeitraumes mit Differentialgleichungen als Nebenbedingungen [16, 54]. Dabei gilt folgende Definition einer optimalen Steuerung:

**Definition 4.9:**

*Eine zulässige Steuerung  $u^*$ , welche das System*

$$\dot{x}(t) = a(x(t), u(t), t)$$

*dazu führt einer zulässigen Trajektorie  $x^*$  zu folgen, das wiederum das Kostenfunktional*

$$J = h(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} g(x(t), u(t), t)$$

*minimiert, wird als optimale Steuerungskurve und  $x^*$  als optimale Trajektorie bezeichnet.*

Das optimale Steuerungsproblem wird in dieser Arbeit mittels AMPL (engl.: Algebraic modeling language for mathematical programming) programmiert. AMPL ist eine Modellierungssprache, entwickelt von Robert Fourer, David Gay und Brian W. Kernighan, in der ein nichtlineares Optimierungsproblem in einer kompakten Form dargestellt und einem Solver übergeben wird. Als Solver wird IPOPT (engl.: Interior Point OPTimizer) verwendet, der eine Primär-Duale Innere Punkte Methode zur Errechnung der Lösung implementiert [39, 101]. Das Optimierungsproblem hat folgende Form

$$\begin{aligned} \min_{x \in \mathbb{R}^n} \quad & f(x) \\ \text{s.t.} \quad & c(x) = 0 \\ & x \geq 0 \end{aligned} \tag{4.19}$$

Die Zielfunktion  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ , als auch die Nebenbedingungen  $c : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$  werden als zweimal stetig differenzierbar vorausgesetzt. Intern betrachtet IPOPT die (Hilfs-)Barriere Problemformulierung

$$\begin{aligned} \min_{x \in \mathbb{R}^n} \quad & \varphi_\mu(x) = f(x) - \mu \sum_{i=1}^n \ln(x^{(i)}) \\ \text{s.t.} \quad & c(x) = 0, \end{aligned} \tag{4.20}$$

bei dem die Randbedingungen ersetzt sind durch einen logarithmischen Barriere-Term, mit der Konstante  $\mu > 0$ , welcher zu der Zielfunktion addiert ist.

Die erste Ordnungs Optimalitätsbedingungen für das Barriere-Problem sind mit folgender Formulierung gegeben:

$$\nabla f(x) + \nabla c(x)\lambda - z = 0 \quad (4.21a)$$

$$c(x) = 0 \quad (4.21b)$$

$$XZe - \mu e = 0 \quad (4.21c)$$

$$x, z \geq 0 \quad (4.21d)$$

Dabei sind  $\lambda \in \mathbb{R}^m$ ,  $z \in \mathbb{R}^n$  die Lagrange Multiplikatoren der Gleichungs- und Randbedingungen,  $X = \text{Diag}(x)$ ,  $Z = \text{Diag}(z)$  und  $e = (1, \dots, 1)^T$ . Durch die Regularisierung mit der Hessematrix werden Maximierungs- und Sattelpunkte, die die Bedingungen 4.21 ebenfalls erfüllen, vermieden. Auf eine detaillierte Beschreibung des Algorithmus wird an dieser Stelle verzichtet, kann jedoch in [101] nachgelesen werden.

Bei der Programmierung in AMPL wird bei jedem Iterationsschritt von IPOPT folgende Information mit ausgegeben:

Spalte	Überschrift	Bedeutung
1	iter	Iterationszähler $k$ ( $r$ : Restorations Phase)
2	objective	aktueller Wert der Zielfunktion $f(x_k)$
3	inf_pr	aktuelle primale Unzulässigkeit (Max Norm), $\ c(x_k)\ _\infty$
4	inf_du	aktuelle duale Unzulässigkeit (Max Norm), $\ \text{Gl.}(4.21a)\ _\infty$
5	lg(mu)	$\log_{10}$ des aktuellen Barriere Parameter Wertes $\mu$
6	d	Max Norm der Primalen Such Richtung, $\ \Delta_k\ _\infty$
7	lg(rg)	$\log_{10}$ der Hessematrix Störung $\delta_x$ (-: keine, $\delta_x = 0$ )
8	alpha_du	Duale Schrittgröße $\alpha_k^{z,max}$
9	alpha_pr	Primale Schrittgröße $\alpha_k^x$
10	ls	Anzahl der angepassten Schritte der Pfadsuche $l + 1$

Tabelle 4.3.: Übersicht der IPOPT Iterations Ausgabe [99, 100]

Bei Beendigung des Algorithmus wird in der Kommandozeile der Status des zu optimierenden Problems angegeben. Tritt der erzielte Fall einer gefundenen Lösung ein, erscheint: *Optimal Solution Found*. Weitere Möglichkeiten sind im Anhang A.4 aufgelistet.

Für das System (4.16) bedeutet dies, dass die eingeführten Größen  $c_v$  und  $\psi$  nicht mehr konstant sind, sondern veränderliche Steuervariablen darstellen und

damit den zeitlichen Verlauf des dynamischen Systems beeinflussen können. Das zu minimierende Kostenfunktional ist dabei folgendes:

$$J = \int_0^{t_f} \left[ \gamma_1 \cdot (I_h^1(t) + I_h^2(t))^2 + \gamma_2 \cdot (I_h^{12} + I_h^{21}(t))^2 + \gamma_3 \cdot c_v(t)^2 + \gamma_4 \cdot (\psi(t))^2 \right] dt$$

Diese Zielfunktion beinhaltet mögliche Kosten für das Adultizid, die Behandlung der infizierten Menschen und den Impfstoff. Damit werden verschiedene Szenarien betrachtet und mit AMPL, bzw. IPOPT gelöst. Die Parameter- und Startwerte werden wie in den bisherigen numerischen Berechnungen beibehalten und  $\epsilon = 0.9$  festgelegt. Die resultierende optimale Steuerungskurve wird mit Matlab gezeichnet. Tabelle 4.4 gibt Auskunft über die verschiedenen Gewichtungen der Parameter der Kostenfunktion.

	Gewichte	Kosten
Fall A	$\gamma_1 = 0.17, \gamma_2 = 0.17, \gamma_3 = 0.33, \gamma_4 = 0.33$	0.1542
Fall B	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.55, \gamma_4 = 0.15$	0.1332
Fall C	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.55$	0.1366
Fall D	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.55, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.15$	0.1496

Tabelle 4.4.: Übersicht der verschiedenen Fälle und deren Gewichtungen für  $\epsilon = 0.9$

Mit den unterschiedlichen Gewichtungen aus Tabelle 4.4 ergeben sich aus der optimalen Steuerung die folgenden Verläufe für die Variablen und die infizierten Menschen.

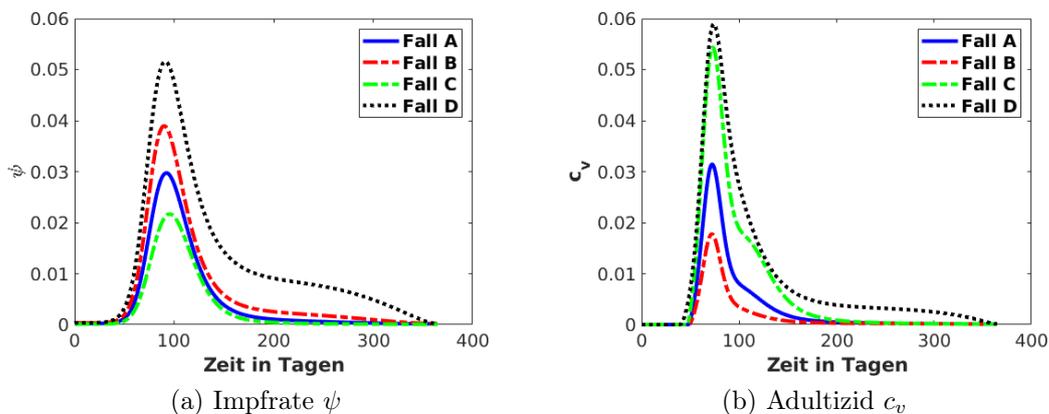


Abbildung 4.11.: Verlauf der Steuervariablen für  $\epsilon = 0.9$

#### 4. Das Zwei Serotypen Modell

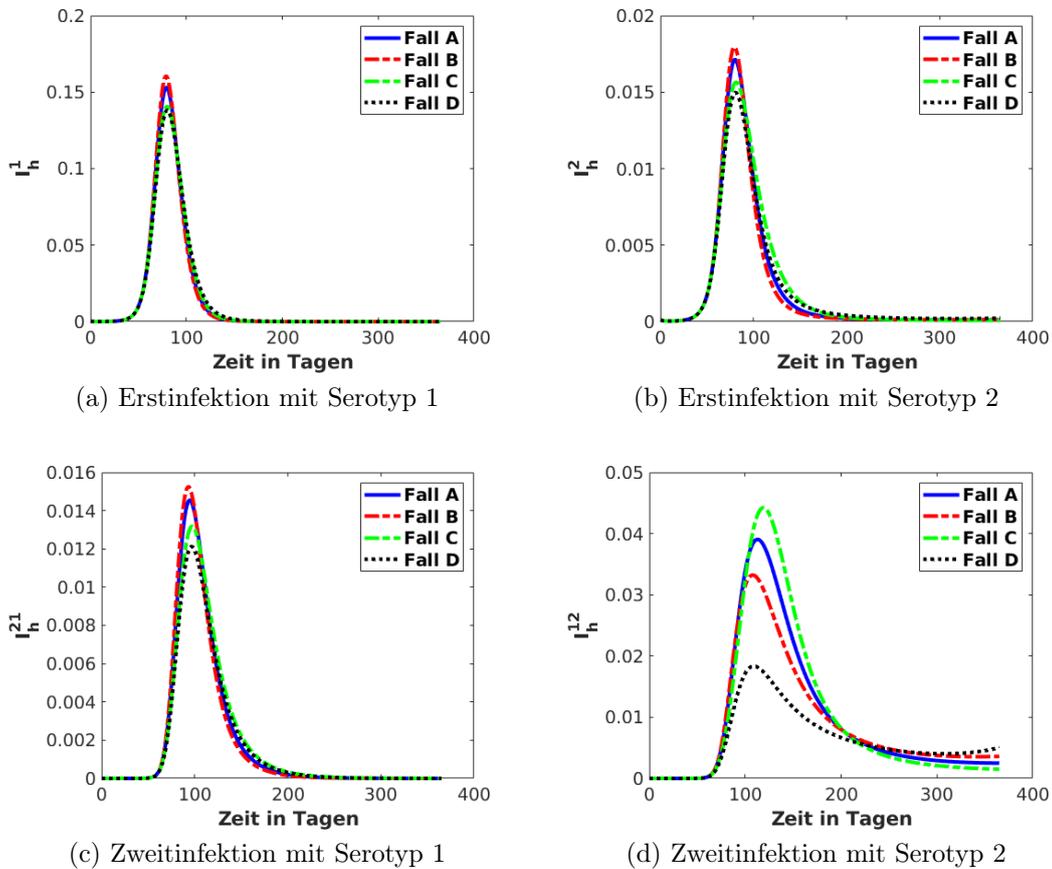


Abbildung 4.12.: Verlauf der infizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$

Anhand der Steuervariablen ist zu erkennen, dass die Impfung mit Start des ersten Krankheitsanstiegs in derselben Steigung beginnt. Die Verteilung der Intensität korreliert mit den Gewichtungen der verschiedenen Fälle. Im Fall D ist ersichtlich, dass die Impfung mit Ausbruch der Krankheit etwas langsamer beginnt, dafür intensiver ist und auch länger andauert als in dem Referenzfall A. Die Mückenkontrollen setzen direkt ein und bleiben über den gesamten Krankheitsverlauf aktiv. Invers zu den Impfraten zeigt sich der Anteil der Kontrolle bzgl. der Fälle A-C. Ausnahme ist Fall D, welcher mit dem Hauptziel der Minimierung der Zweitinfektionen sowohl bei der Impfrate, als auch bei dem Sprühen von Adultizid über dem Referenzfall A liegt.

Obwohl die Verlaufskurven der infizierten Menschen meist sehr nahe beieinander liegen, ist dennoch der Einfluss der Gewichte gut zu erkennen. Mit einem hohen Kostenanteil der Adultiziden (Fall B) sind die Ausschläge der infizierten Menschen am größten. Fall A zeigt das Mittel, wenn alle Kosten gleich verteilt sind und in Fall C bedürfen die Impfungen eines hohen Kostenaufwands. Am deutlichsten zeigt sich diese Staffelung in dem Verlauf der Serotyp 2 zweitinfizierten Menschen

(Abbildung 4.12 (d)). Darin sticht Fall D, in dem die Zweitinfizierten das größte Gewicht tragen, mit besonders wenig Infektionen positiv hervor.

Werden die Peaks mit denen ohne optimaler Steuerung, also mit konstanten Kontrollen, verglichen, ist bei den Erstinfektionen nur eine geringe Reduzierung im Maximalwert zu verzeichnen. Die im Vorfeld bereits schwach ausgeprägten mit Serotyp 1 Zweitinfizierten, zeigen dennoch einen leichten Rückgang im Maximalwert. Bei den mit Serotyp 2 zweitinfizierten Menschen ist dagegen eine signifikante Reduzierung der Peakwerte erkennbar. Im Fall D sogar bis 78.9%. Allerdings muss parallel berücksichtigt werden, dass die Steuervariablen zu Peakzeiten um eine ganze Größenordnung höher liegt.



## 5. | Modellerweiterungen

Neben dieser serotypspezifischen Unterteilung können weitere Verfeinerungen des Modells vorgenommen werden. Demnach ist bekannt, dass nach Genesung einer Infektion eine zeitlich begrenzte Kreuzimmunität gegenüber dem anderen Serotyp besteht. Bereits in den 1950-iger Jahren wurde auf Basis der Daten des zweiten Weltkrieges von Sabin eine zusätzliche temporäre Kreuzimmunität gegen andere Serotypen  $\neq i$  erwähnt [83, 84]. Mit dem Auftreten von DHF und DSS Epidemien und dem Fortschreiten der medizinischen Möglichkeiten, rückte die temporäre Kreuzimmunität wieder in den Fokus detaillierter Untersuchungen [44, 73]. Eine tatsächliche Dauer der Kreuzimmunität ist allerdings nach wie vor schwer zu fassen, da es einer über mehrere Jahre hinweg andauernden Sammlung und Auswertung von medizinischen Untersuchungen bedarf. Ein erster Versuch verschiedene Daten über mehrere Jahrzehnte hinweg von mehreren Orten auf die Dauer einer Kreuzimmunität zu untersuchen erfolgt in [77]. Darin werden registrierte Dengue Fälle mit verschiedenen Modellen mit unterschiedlicher Dauer von Kreuzimmunität verglichen. Das Resultat mit der besten Übereinstimmung der aufgetretenen Dengue Fälle liefert eine temporäre Kreuzimmunität von zwei Jahren.

Ein weiterer Aspekt für eine Modellerweiterung ist die Inkubationszeit. Das Dengue Virus benötigt Zeit, sich zu vermehren und in einer Menge vorzuliegen, sodass der Wirt selbst infizierend wirken kann. Diese Dauer zwischen der Übertragung und einer möglichen Weiterverbreitung wird Inkubationszeit genannt. Allerdings ist es nicht trivial, diesen Zeitraum genau zu bestimmen. Zum einen ist es schwierig den tatsächlichen Zeitpunkt der Übertragung festzustellen und zum anderen hängt die Inkubationszeit zusätzlich von mehreren Faktoren ab, wie z. B. der übertragenen Virusmenge, dem Immunsystem des Wirtes oder der Temperatur. Die WHO gibt die Inkubationszeit mit 4 - 10 Tagen an [107], andere Einschätzung gehen von 4 - 7 Tagen aus [33, 43]. Eine weitere Studie analysierte historische Daten und stellte eine Verteilung der Inkubationszeit fest, die die durchschnittliche Inkubationszeit mit  $6 \pm 1.4$  Tagen angibt, ihren Peak jedoch bei 5 Tagen hat [72]. Diese Erkenntnis deckt sich gut mit den heutigen Einschätzungen, weswegen als Parameterwert für die Inkubationszeit der Menschen 5 Tage angenommen wird. Die Inkubationszeit der Moskitos unterliegt denselben Einflussfaktoren, allerdings mit einer größeren Schwankungsbreite, da die Einflüsse signifikanter sind. So ist bei durchschnittlichen  $25^\circ$  die mittlere Inkubationszeit zwischen 5 und 33 Tagen [17]. Da die 33 Tage eher als Ausreißer zu betrachten sind und nicht den Regelfall widerspiegeln, wird für die Modellierung ein Durchschnittswert von 9 Tagen festgelegt.

## 5.1. Das detaillierte Modell

Zur Modellierung der Kreuzimmunität und einer Inkubationszeit werden zusätzliche Kompartimente benötigt. Dabei berücksichtigt  $R_h^i$  Individuen, die gegen den Serotyp  $i$  lebenslang immun und gegen den Serotyp  $j$  kreuzimmun sind.  $\chi^{-1}$  modelliert die Dauer der temporären Kreuzimmunität und  $\chi$  beschreibt die durchschnittliche Rate, mit der ein Individuum das Kompartiment  $R_h^i$  wieder verlässt. Das Kompartiment  $E^i$  bezeichnet die Personen oder Moskitos, die sich innerhalb der Inkubationszeit befinden. Mit der Rate  $\lambda_i$  gehen sie dann in das Kompartiment der infizierenden Menschen oder Mücken über. Damit ist  $\lambda_i^{-1}$  die Dauer der Inkubationszeit.

Werden diese zwei zusätzlichen Aspekte der temporären Kreuzimmunität und der Inkubationszeit in das Modell (4.1) berücksichtigt, ergibt sich das in Abbildung 5.1 dargestellte Schema und das daraus resultierende Differentialgleichungssystem (5.1).

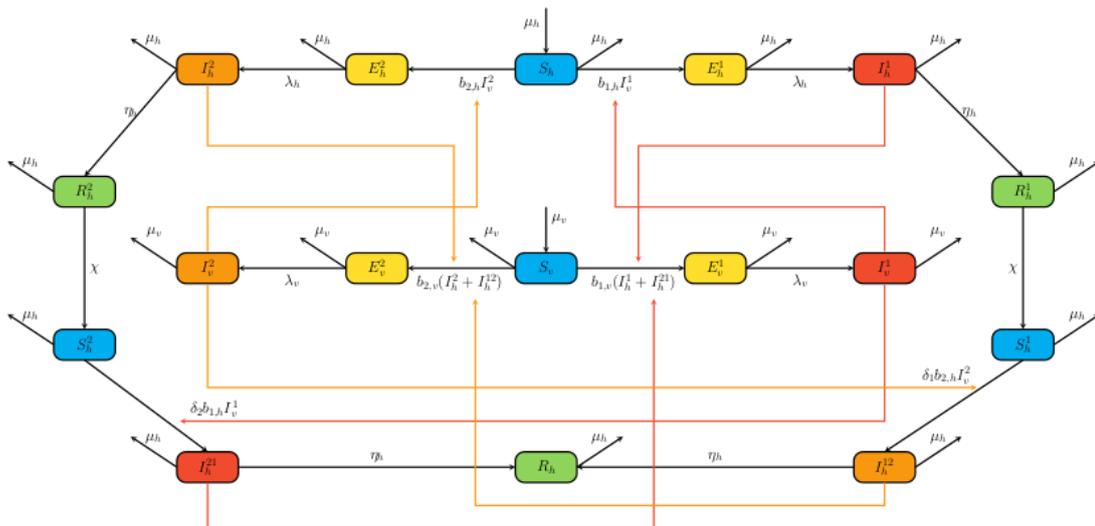


Abbildung 5.1.: Schema des 2 Serotyp Modells mit temporärer Kreuzimmunität und Inkubationszeit

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h - (b_{1,h}I_v^1(t) + b_{2,h}I_v^2(t) + \mu_h)S_h(t) \\
 \frac{dE_h^1(t)}{dt} &= b_{1,h}I_v^1(t)S_h(t) - (\lambda_h + \mu_h)E_h^1(t) \\
 \frac{dE_h^2(t)}{dt} &= b_{2,h}I_v^2(t)S_h(t) - (\lambda_h + \mu_h)E_h^2(t) \\
 \frac{dI_h^1(t)}{dt} &= \lambda_h E_h^1(t) - (\eta_h + \mu_h)I_h^1(t) \\
 \frac{dI_h^2(t)}{dt} &= \lambda_h E_h^2(t) - (\eta_h + \mu_h)I_h^2(t) \\
 \frac{dR_h^1(t)}{dt} &= \eta_h I_h^1(t) - (\chi + \mu_h)R_h^1(t) \\
 \frac{dR_h^2(t)}{dt} &= \eta_h I_h^2(t) - (\chi + \mu_h)R_h^2(t) \\
 \frac{dS_h^1(t)}{dt} &= \chi R_h^1(t) - (\delta_1 b_{2,h}I_v^2(t) + \mu_h)S_h^1(t) \\
 \frac{dS_h^2(t)}{dt} &= \chi R_h^2(t) - (\delta_2 b_{1,h}I_v^1(t) + \mu_h)S_h^2(t) \\
 \frac{dI_h^{12}(t)}{dt} &= \delta_1 (b_{2,h}I_v^2(t)S_h^1(t) - (\mu_h + \eta_h)I_h^{12}(t)) \\
 \frac{dI_h^{21}(t)}{dt} &= \delta_2 (b_{1,h}I_v^1(t)S_h^2(t) - (\mu_h + \eta_h)I_h^{21}(t)) \\
 \frac{dR_h(t)}{dt} &= \eta_h (I_h^{12}(t) + I_h^{21}(t)) - \mu_h R_h(t) \\
 \frac{dS_v(t)}{dt} &= \mu_v - (b_{1,v}(I_h^1(t) + I_h^{21}(t)) + b_{2,v}(I_h^2(t) + I_h^{12}(t)) + \mu_v)S_v(t) \\
 \frac{dE_v^1(t)}{dt} &= b_{1,v}(I_h^1(t) + I_h^{21}(t))S_v(t) - (\lambda_v + \mu_v)E_v^1(t) \\
 \frac{dE_v^2(t)}{dt} &= b_{2,v}(I_h^2(t) + I_h^{12}(t))S_v(t) - (\lambda_v + \mu_v)E_v^2(t) \\
 \frac{dI_v^1(t)}{dt} &= \lambda_v E_v^1(t) - \mu_v I_v^1(t) \\
 \frac{dI_v^2(t)}{dt} &= \lambda_v E_v^2(t) - \mu_v I_v^2(t)
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

mit der positiv invariante Menge

$$\begin{aligned}
 \Omega = \{ & (S_h, E_h^1, E_h^2, I_h^1, I_h^2, R_h^1, R_h^2, S_h^1, S_h^2, I_h^{12}, I_h^{21}, R_h, S_v, E_v^1, E_v^2, I_v^1, I_v^2) \in \mathbb{R}_+^{17} \mid \\
 & S_h + E_h^1 + E_h^2 + I_h^1 + I_h^2 + R_h^1 + R_h^2 + S_h^1 + S_h^2 + I_h^{12} + I_h^{21} + R_h \leq 1, \\
 & S_v + E_v^1 + E_v^2 + I_v^1 + I_v^2 \leq 1 \}.
 \end{aligned}$$

Die Beweisführung einer positiv invarianten Menge und der Stabilität des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes über die Basisreproduktionszahlen  $R_{0i}$  ist analog zu Kapitel 3 bzw. zu Kapitel 4.1.1.

### 5.1.1. Theoretische Analyse

Im Folgenden werden die in  $\Omega$  liegenden Gleichgewichtspunkte, sowie die Teil-Basisreproduktions- und Invasionszahlen (auf Basis der Nächste-Generations-Matrix  $FV^{-1}$ ) analytisch angegeben. Für die Herleitung dieser Größen sei auf Kapitel 3.2.2 und Kapitel 4.1.1 verwiesen.

**Satz 5.1:**

Das Differentialgleichungssystem (5.1) besitzt folgende in  $\Omega$  liegende Equilibria  $E_{DFE}^*$ ,  $E_{end,1}^*$ ,  $E_{end,2}^*$  und  $E_c^*$ :

- $E_{DFE}^* = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 | 1, 0, 0, 0, 0)$
- $E_{end,1}^* = (S_h^*, E_{1h}^*, 0, I_{1h}^*, 0, R_{1h}^*, 0, S_{1h}^*, 0, 0, 0, 0 | S_v^*, E_{1v}^*, 0, I_{1v}^*, 0)$  mit
  - $S_h^* = \frac{b_{1,v}\mu_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)\frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h}}{b_{1,v}(b_{1,h}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} + \mu_h)}$
  - $E_{1h}^* = \frac{\mu_h \left( b_{1,h}b_{1,v}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} - \mu_v(\eta_h + \mu_h)\frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h} \right)}{b_{1,v}(b_{1,h}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h)}$
  - $I_{1h}^* = \frac{\mu_h \left( b_{1,h}b_{1,v}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} - \mu_v(\eta_h + \mu_h)\frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h} \right)}{(\eta_h + \mu_h)b_{1,v}(b_{1,h}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} + \mu_h)\frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h}}$
  - $R_{1h}^* = \frac{\mu_h\eta_h \left( b_{1,h}b_{1,v}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} - \mu_v(\eta_h + \mu_h)\frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h} \right)}{(\eta_h + \mu_h)(\chi + \mu_h)b_{1,v}(b_{1,h}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} + \mu_h)\frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h}}$
  - $S_{1h}^* = \frac{\eta_h\chi \left( b_{1,h}b_{1,v}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} - \mu_v(\eta_h + \mu_h)\frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h} \right)}{(\eta_h + \mu_h)(\chi + \mu_h)b_{1,v}(b_{1,h}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} + \mu_h)\frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h}}$
  - $S_v^* = \frac{\mu_v(\eta_h + \mu_h)(b_{1,h}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} + \mu_h)}{b_{1,h}\frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} \left( b_{1,v}\mu_h\frac{\lambda_h}{\lambda_h + \mu_h} + \mu_v(\eta_h + \mu_h) \right)}$
  - $E_{1v}^* = \frac{\mu_h\mu_v \left( b_{1,h}b_{1,v}\frac{\lambda_h}{\lambda_h + \mu_h} - \mu_v(\eta_h + \mu_h)\frac{\lambda_v + \mu_v}{\lambda_v} \right)}{b_{1,h}(\lambda_v + \mu_v) \left( b_{1,v}\mu_h\frac{\lambda_h}{\lambda_h + \mu_h} + \mu_v(\eta_h + \mu_h) \right)}$
  - $I_{1v}^* = \frac{\mu_h \left( b_{1,h}b_{1,v}\frac{\lambda_h}{\lambda_h + \mu_h} - \mu_v(\eta_h + \mu_h)\frac{\lambda_v + \mu_v}{\lambda_v} \right)}{b_{1,h}\frac{\lambda_v + \mu_v}{\lambda_v} \left( b_{1,v}\mu_h\frac{\lambda_h}{\lambda_h + \mu_h} + \mu_v(\eta_h + \mu_h) \right)}$

- $E_{end,2}^* = (S_h^*, 0, E_{2h}^*, 0, I_{2h}^*, 0, R_{2h}^*, 0, S_{2h}^*, 0, 0, 0 | S_v^*, 0, E_{2v}^*, 0, I_{2v}^*)$  analog
- $E_c^* = (S_h^c, E_{1h}^c, E_{2h}^c, I_{1h}^c, I_{2h}^c, R_{1h}^c, R_{2h}^c, S_{1h}^c, S_{2h}^c, I_{12h}^c, I_{21h}^c, R_h^c | S_v^c, E_{1v}^c, E_{2v}^c, I_{1v}^c, I_{2v}^c)$

*Beweis.* Maple Berechnung und einige Umformungsschritte.  $\square$

Die Teil-Basisreproduktionszahlen berechnen sich zu:

$$R_{0i,mRE} = \sqrt{\frac{\sqrt{\lambda_{i,v}\lambda_{i,h}b_{i,h}b_{i,v}}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_v + \mu_v)(\lambda_h + \mu_h)}} \quad (5.2)$$

und die Invasionszahlen zu:

$$R_{ij,mRE} = R \cdot \left[ \left( 2^{-7/3} 3^{2/3} E^{1/3} R^{2/3} - 2^{1/3} 3^{-1} E^{-1/3} \left( \frac{\chi}{\chi + \mu_h} \right) \right)^{1/2} + \left( \frac{2^{5/6} F E^{1/6} R^{4/3}}{\left( 3^{2/3} E^{2/3} R^{4/3} - 2^{8/3} 3^{-1} \left( \frac{\chi}{\chi + \mu_h} \right) \right)^{1/2}} - \left( 2^{-7/3} 3^{2/3} E^{1/3} R^{2/3} - 2^{1/3} 3^{-1} E^{-1/3} \left( \frac{\chi}{\chi + \mu_h} \right) \right)^{1/2} \right) \right] \quad (5.3)$$

mit

$$E = \frac{1}{(b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h))^2} \cdot \left[ \left( \frac{\chi}{\chi + \mu_h} \right)^2 \delta_i^2 \eta_h^2 \mu_v (\lambda_h + \mu_h)^2 (R_{0i}^4 - 1) + \left( \left( \frac{\chi}{\chi + \mu_h} \right)^4 \delta_i^4 \eta_h^4 \mu_v^4 (\lambda_h + \mu_h)^4 (R_{0i}^4 - 1)^4 + \left( \frac{2^8}{3^3} \right)^2 (b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h))^4 \right)^{1/2} \right]$$

$$F = \frac{\frac{\chi}{\chi + \mu_h} \delta_i \eta_h \mu_v (\lambda_h + \mu_h)}{b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h)} (R_{0i}^4 - 1)$$

$$R = \left( \frac{R_{0j}}{R_{0i}} \right)$$

Die deutlich komplexere Invasionszahl resultiert primär aus den Kompartimenten der Inkubationszeit. Genauer hierzu im Unterkapitel 5.2 und im Anhang A.5

### 5.1.2. Numerische Berechnung

Für die numerischen Berechnungen werden dieselben Parameterwerte wie bisher (Kapitel 3.4 und Kapitel 4.1.2) verwendet. Damit ergeben sich für  $\epsilon = 0.9$  die in  $\Omega$  liegenden Gleichgewichtspunkte (ohne den trivialen GGP):

$$\begin{aligned}
 - E_{\text{DFE}}^* &= (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \mid 1, 0, 0, 0, 0) \\
 - E_{\text{end},1}^* &= (0.16, 1.8 \cdot 10^{-4}, 0, 2.1 \cdot 10^{-4}, 0, 2.5 \cdot 10^{-2}, 0, 0.81, 0, 0, 0, 0 \mid \\
 &\quad 9.98 \cdot 10^{-1}, 4.5 \cdot 10^{-4}, 0, 1.0 \cdot 10^{-3}, 0) \\
 - E_{\text{end},2}^* &= (0.20, 0, 1.7 \cdot 10^{-4}, 0, 2.0 \cdot 10^{-4}, 0, 2.4 \cdot 10^{-2}, 0, 0.78, 0, 0, 0 \mid \\
 &\quad 9.99 \cdot 10^{-1}, 0, 3.9 \cdot 10^{-4}, 0, 9.0 \cdot 10^{-4}) \\
 - E_c^* &= (9.9 \cdot 10^{-2}, 1.1 \cdot 10^{-4}, 0.8 \cdot 10^{-4}, 1.3 \cdot 10^{-4}, 1.0 \cdot 10^{-4}, 1.5 \cdot 10^{-2}, \\
 &\quad 1.2 \cdot 10^{-2}, 0.10, 6.2 \cdot 10^{-2}, 1.0 \cdot 10^{-4}, 0.8 \cdot 10^{-4}, 0.71 \mid \\
 &\quad 9.98 \cdot 10^{-1}, 6.4 \cdot 10^{-4}, 5.7 \cdot 10^{-2}, 1.5 \cdot 10^{-3}, 1.3 \cdot 10^{-3})
 \end{aligned}$$

und die Teil-Basisreproduktions- und Invasionszahlen:

$$\begin{aligned}
 R_{01} &= 1.58 \\
 R_{02} &= 1.50 \\
 R_{12} &= 1.66 \\
 R_{21} &= 1.77
 \end{aligned}$$

Obwohl die Basisreproduktions- und Invasionszahlen bereits deutlich niedriger liegen als zuvor, ist der mathematische Schwellwert von 1 in allen Fällen überschritten. Damit ist der krankheitsfreie als auch die mono-endemischen Gleichgewichtspunkte instabil und der Koexistenz-Gleichgewichtspunkt lokal asymptotisch stabil. Es lässt sich daher vermuten, dass sich die Krankheit schnell ausbreiten und etablieren wird. Die numerische Berechnung der Systemverläufe werden mithilfe des ode15s Solver in Matlab berechnet und sind in der folgenden Abbildung 5.2 dargestellt.

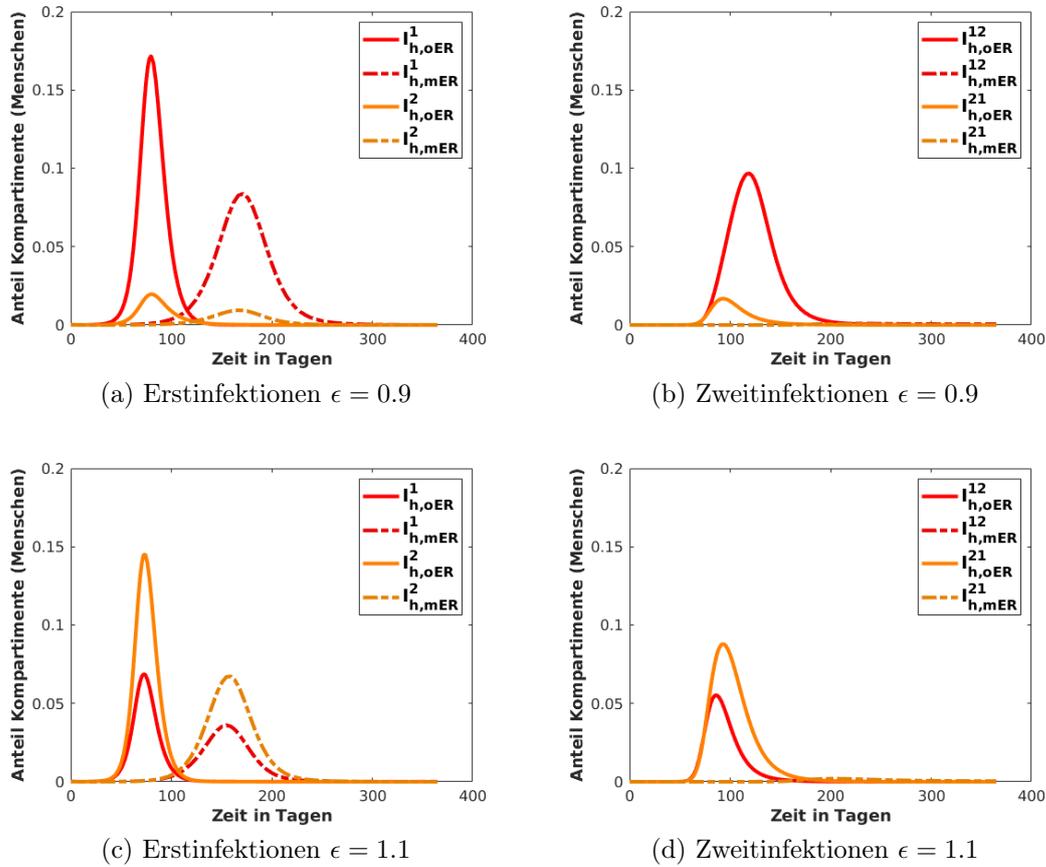


Abbildung 5.2.: Vergleich der erst- und zweitinfizierten Menschenkompartimente zwischen den Modellen mit und ohne den Erweiterungen der Kreuzimmunität und der Inkubationszeit. Darstellung abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a), (c)  $\epsilon = 0.9$  und (b), (d)  $\epsilon = 1.1$

Die Bezeichnung “oER” bzw. “mER” beschreibt die jeweiligen Verläufe ohne den Kompartimenten der Inkubationszeit ( $E$ ) und der Kreuzimmunität ( $R$ ) bzw. mit denselbigen. Dabei sind erhebliche Unterschiede bei den Peakwerten, dem zeitlichen Versatz und zwischen Erst- und Zweitinfektionen zu verzeichnen. Um qualitative Aussagen treffen zu können, welche Erweiterung welchen Einfluss hat, werden im Folgenden die Aspekte getrennt voneinander betrachtet und die jeweiligen Auswirkungen erörtert.

## 5.2. Inkubationszeit

Die zusätzlichen Kompartimente, in denen die Menschen oder Moskitos infiziert, aber noch nicht infizierend sind, werden mit  $E_h^i$  für die Menschen bzw.  $E_v^i$  für die Moskitos dargestellt. Für die mathematische Modellierung wird die Inkubationszeit mit dem Parameter  $\lambda_i^{-1}$  modelliert, wobei  $\lambda_i$  den Zeitraum widerspiegelt, mit der die Person oder der Moskito von infiziert zu infizierend wechselt. Der schematische Zusammenhang ist in der Abbildung 5.3 ersichtlich.

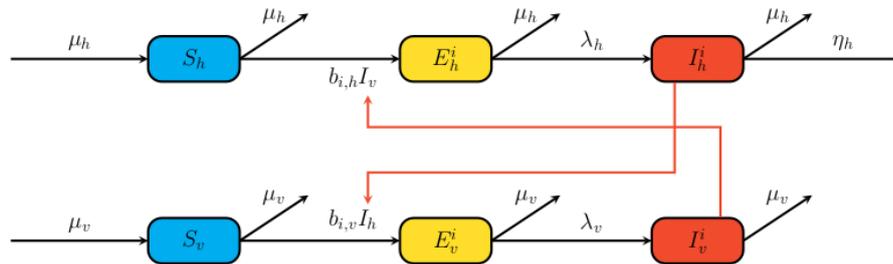


Abbildung 5.3.: Modellschema der Inkubations-Kompartimente

Die Inkubationszeit ist von besonderem Interesse, wenn währenddessen ein Ortswechsel stattfindet. Damit besteht die Möglichkeit eine Krankheit unbewusst und ungemerkt in ein Gebiet einzuführen, in dem ansonsten nur infizierbare Menschen sind. Das beste Beispiel hierfür ist die Rückreise aus einem Urlaubsort. Die Infektion geschieht bereits während der Reise, die Symptome und die Krankheit selbst treten jedoch erst in Erscheinung, wenn die Person bereits den Ortswechsel vollzogen hat. Ist an dem Zielort eine Moskitopopulation existent, kann somit eine weitere Verbreitung des Dengue Fiebers erfolgen. Genau diese Situation ist Ausgangspunkt der in dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen. Es ist nicht die örtliche Verteilung selbst, sondern der Moment in dem wenige infizierte Individuen auf eine ansonsten naive Population treffen.

### 5.2.1. Theoretische Analyse

Da die Menschen oder Moskitos während der Inkubationszeit als infiziert gelten, haben diese Kompartimente Einfluss auf die Basisreproduktionszahl. Ein direkter Vergleich zwischen einem Grundmodell mit und ohne den Kompartimenten der Inkubation, ergibt den folgenden Zusammenhang in der Basisreproduktionszahl:

$$R_{0i,mE}^4 = \frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} \frac{\lambda_h}{\lambda_h + \mu_h} R_{0i,oE}^2 \quad (5.4)$$

mit

$R_{0i,mE}$ : Teil-Basisreproduktionszahl mit den Inkubations-Kompartimenten.

$R_{0i,oE}$ : Teil-Basisreproduktionszahl ohne den Inkubations-Kompartimenten.

Aufgrund der ausschließlich positiven Parameter gilt  $R_{0i,mE} \leq R_{0i,oE}$ . Wird der Schwellwert von  $R_{0i} = 1$  betrachtet, so zeigt sich, dass die Basisreproduktionszahl ohne Inkubationszeit mit den Verhältnissen aus der Dauer der Inkubationszeit zu der gesamten infizierten Zeit multipliziert wird. Daraus ableitend ist der Einfluss der Inkubationszeit der Mücken tragender, als der der Menschen. Bei der Berechnung der Gleichgewichtspunkte gehen genau diese Verhältnisse wieder ein. So unterscheiden sich die endemischen, nicht koexistierenden Gleichgewichtspunkte der infizierten Kompartimente wie folgt:

$$\begin{aligned}
 I_{ih,mE}^* &= \frac{\mu_h \left( b_{i,h} b_{i,v} \frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} - \mu_v (\eta_h + \mu_h) \frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h} \right)}{(\eta_h + \mu_h) b_{i,v} \left( b_{i,h} \frac{\lambda_v}{\lambda_v + \mu_v} + \mu_h \right) \frac{\lambda_h + \mu_h}{\lambda_h}} \\
 I_{ih,oE}^* &= \frac{\mu_h (b_{i,h} b_{i,v} - \mu_v (\eta_h + \mu_h))}{(\eta_h + \mu_h) b_{i,v} (b_i + \mu_h)} \\
 I_{iv,mE}^* &= \frac{\mu_h \left( b_{i,h} b_{i,v} \frac{\lambda_h}{\lambda_h + \mu_h} - \mu_v (\eta_h + \mu_h) \frac{\lambda_v + \mu_v}{\lambda_v} \right)}{b_{i,h} \frac{\lambda_v + \mu_v}{\lambda_v} \left( b_{i,v} \mu_h \frac{\lambda_h}{\lambda_h + \mu_h} + \mu_v (\eta_h + \mu_h) \right)} \\
 I_{iv,oE}^* &= \frac{\mu_h (b_{i,h} b_{i,v} - \mu_v (\eta_h + \mu_h))}{b_{i,h} (b_{i,v} \mu_h + \mu_v (\eta_h + \mu_h))}
 \end{aligned} \tag{5.5}$$

Aufgrund der Komplexität wird an dieser Stelle auf den Vergleich der koexistierenden Gleichgewichtspunkte verzichtet.

Bei der Betrachtung der Invasionszahlen haben die Kompartimente  $E_{i,h}$  und  $E_{i,v}$  einen erheblichen Einfluss. Im Anhang A.5 sind die Invasionszahlen angegeben, für die Fälle, dass entweder nur die Inkubationszeit der Menschen oder die der Mücken berücksichtigt wird. Daraus ist die zunehmende Komplexität bei der Darstellung der Invasionszahl deutlich erkennbar. Für ein Modell, welches die Inkubationszeit der Mücken als auch die der Menschen berücksichtigt, berechnen sich die Invasionszahlen zu:

$$\begin{aligned}
 R_{ij,mRE} &= \frac{1}{12} 2^{5/6} 3^{2/3} \left\{ \left( \frac{A^{2/3} - 2^{8/3} 3^{1/3} B}{A^{1/3} C} \right)^{1/2} + \right. \\
 &\quad \left. + \left( \frac{2^{3/2} 3 D A^{1/6}}{C^{1/2} (A^{2/3} - 2^{8/3} 3^{1/3} B)^{1/2}} - \frac{A^{2/3} - 2^{8/3} 3^{1/3} B}{A^{1/3} C} \right)^{1/2} \right\}
 \end{aligned}$$

mit

$$\begin{aligned}
 A &= 9\lambda_v(\lambda_v + \mu_v)^4(\lambda_h + \mu_h)^2\mu_v(\eta_h + \mu_h)^4b_{j,h}b_{j,v}S_v^* \\
 &\quad \cdot \left( b_{j,h}b_{j,v}\delta_i^2S_v^*(S_{ih}^*)^2\lambda_v(\lambda_h + \mu_h) + \left[ \lambda_v^2(\lambda_h + \mu_h)^2b_{j,h}^2b_{j,v}^2\delta_i^4(S_{ih}^*)^4(S_v^*)^2 + \right. \right. \\
 &\quad \quad \left. \left. + \frac{2^8}{3^3}b_{j,h}b_{j,v}S_v^*(S_h^*)^3\mu_v(\eta_h + \mu_h)\frac{\lambda_h^3\lambda_v(\lambda_v + \mu_v)}{(\lambda_h + \mu_h)} \right]^{1/2} \right) \\
 B &= b_{j,h}b_{j,v}S_v^*S_h^*\mu_v(\eta_h + \mu_h)^3\lambda_v(\lambda_v + \mu_v)^3\lambda_h(\lambda_h + \mu_h) \\
 C &= \mu_v(\eta_h + \mu_h)^2(\lambda_v + \mu_v)^2(\lambda_h + \mu_h) \\
 D &= b_{j,h}b_{j,v}\delta_iS_v^*S_{ih}^*(\eta_h + \mu_h)\lambda_v(\lambda_v + \mu_v)(\lambda_h + \mu_h)
 \end{aligned}$$

Werden nun die Gleichgewichtspunkte für  $S_{ih}^*$ ,  $S_v^*$  und  $S_h^*$  eingesetzt, ergeben sich die vereinfachten Parameter:

$$\begin{aligned}
 A &= \frac{9\mu_v^3(\eta_h + \mu_h)^6(\lambda_v + \mu_v)^6(\lambda_h + \mu_h)^3}{(b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h))^2} \left( \frac{R_{0j}}{R_{0i}} \right)^8 \cdot \left( \delta_i^2\eta_h^2\mu_v(\lambda_h + \mu_h)^2(R_{0i}^4 - 1) + \right. \\
 &\quad \left. + \left[ \delta_i^4\eta_h^4\mu_v^4(\lambda_h + \mu_h)^4(R_{0i}^4 - 1)^4 + \left( \frac{2^8}{3^3} \right)^2(b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h))^4 \right]^{1/2} \right) \\
 B &= C^2 \cdot \left( \frac{R_{0j}}{R_{0i}} \right)^4 \\
 C &= \mu_v(\eta_h + \mu_h)^2(\lambda_v + \mu_v)^2(\lambda_h + \mu_h) \\
 D &= \frac{\delta_i\eta_h\mu_v^2(\eta_h + \mu_h)^2(\lambda_v + \mu_v)^2(\lambda_h + \mu_h)^2}{b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h)} \left( \frac{R_{0j}}{R_{0i}} \right)^4 (R_{0i}^4 - 1)
 \end{aligned}$$

Daraus resultiert der folgende Ausdruck für die Invasionszahlen:

$$\begin{aligned}
 R_{ij,mRE} &= R \cdot \left[ (2^{-7/3}3^{2/3}E^{1/3}R^{2/3} - 2^{1/3}3^{-1}E^{-1/3})^{1/2} + \right. \\
 &\quad \left. + \left( \frac{2^{5/6}FE^{1/6}R^{4/3}}{(3^{2/3}E^{2/3}R^{4/3} - 2^{8/3}3^{-1})^{1/2}} - (2^{-7/3}3^{2/3}E^{1/3}R^{2/3} - 2^{1/3}3^{-1}E^{-1/3}) \right)^{1/2} \right]
 \end{aligned}$$

mit

$$\begin{aligned}
 E &= \frac{1}{(b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h))^2} \cdot \left[ \delta_i^2\eta_h^2\mu_v(\lambda_h + \mu_h)^2(R_{0i}^4 - 1) + \right. \\
 &\quad \left. + \left( \delta_i^4\eta_h^4\mu_v^4(\lambda_h + \mu_h)^4(R_{0i}^4 - 1)^4 + \left( \frac{2^8}{3^3} \right)^2(b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h))^4 \right)^{1/2} \right] \\
 F &= \frac{\delta_i\eta_h\mu_v(\lambda_h + \mu_h)}{b_{j,v}\mu_h\lambda_h + \mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_h + \mu_h)} (R_{0i}^4 - 1)
 \end{aligned}$$

$$R = \begin{pmatrix} R_{0j} \\ R_{0i} \end{pmatrix}$$

Trotz Vereinfachungen ist eine Gegenüberstellung der Invasionszahlen unübersichtlich, weshalb im Folgenden auf die numerischen Einflüsse eingegangen wird.

### 5.2.2. Numerische Berechnung

Die Modellierung mit den Kompartimenten der Inkubationszeit mit  $\lambda_h = \frac{1}{5}$  und  $\lambda_v = \frac{1}{9}$  bewirkt eine zeitliche Verschiebung des Ausbruchs und eine geringe Verringerung der gesamtinfizierten Menschen. Die Verläufe sind in Abbildung 5.4, eine prozentuale Änderung in Tabelle 5.1 zu sehen.

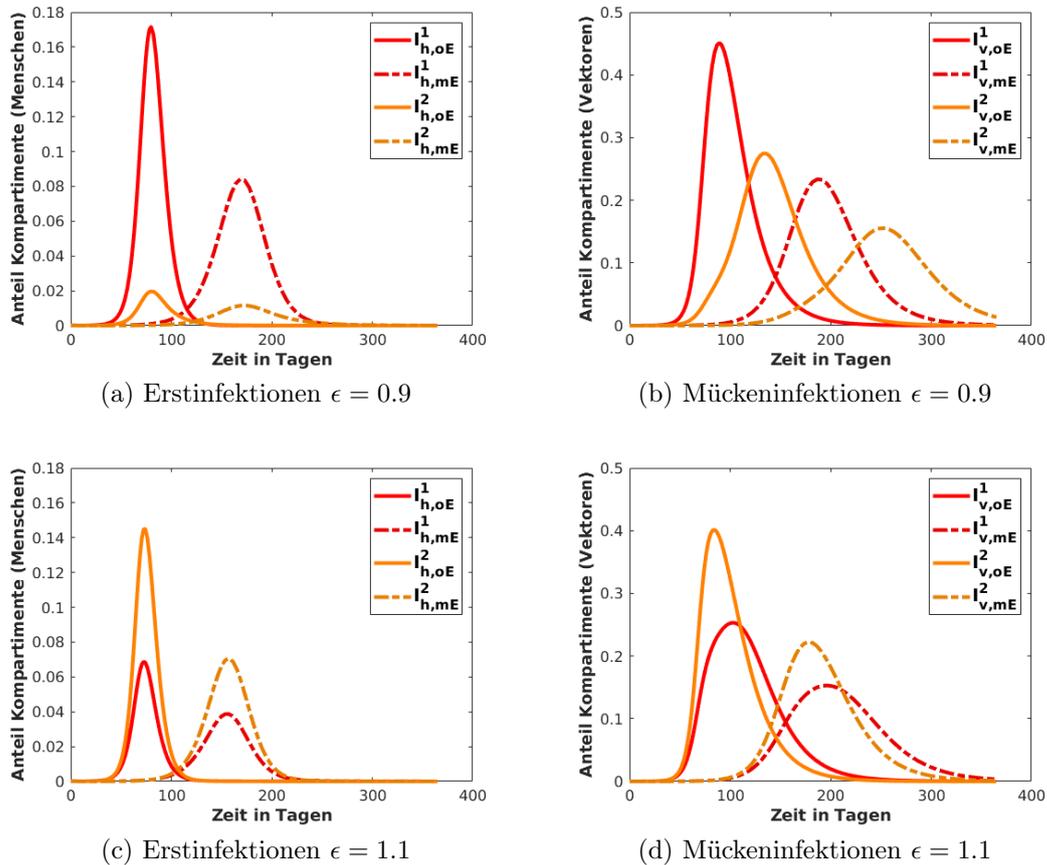


Abbildung 5.4.: Vergleich der (erst-)infizierten Menschen- und Mückenkompartimente zwischen den Modellen mit und ohne der Inkubationszeit. Darstellung abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a), (b)  $\epsilon = 0.9$  und (c), (d)  $\epsilon = 1.1$

		$\epsilon$	$I_h^1$	$I_h^2$	$I_h^{12}$	$I_h^{21}$	$I_v^1$	$I_v^2$
Peak Wert	%	0.9	8.4	1.2	5.8	1.1	23.4	15.6
relative Abnahme	%	0.9	2.6	-18.3	5.6	-9.4	18.6	20.7
Peak Wert	%	1.1	3.9	7.1	3.7	5.2	15.3	22.2
relative Abnahme	%	1.1	-10.3	5.2	-7.4	8.1	16.9	16.7
Zeitpunkt des Peaks	Tage	0.9	169	173	229	192	187	253
relative Verschiebung	%	0.9	24.3	25.6	30.1	26.7	26.7	32.9
Zeitpunkt des Peaks	Tage	1.1	157	157	174	186	194	178
relative Verschiebung	%	1.1	23.3	22.8	23.8	25.4	25.1	25.5

Tabelle 5.1.: Übersicht der infizierten Kompartimente über die Peaks, deren relative Verschiebung und die relative Änderung im Vergleich zu dem Modell ohne Inkubationszeit

Aus den Abbildungen 5.4 ist eine deutliche Abnahme des absoluten Peaks ersichtlich. Die relative Abnahme bezieht sich jedoch auf die Gesamtanzahl der infizierten Menschen und Mücken. Hierbei ist je nach dominierendem Serotyp eine Reduzierung oder eine Erhöhung der infizierten Menschen erkennbar. Bei den Mücken bewirkt die Berücksichtigung der Inkubationszeit in allen Fällen eine Reduzierung über 15%. Ebenfalls evident ist die deutliche zeitliche Verschiebung der Maxima. Trotz verhältnismäßig wenigen Tagen der Inkubation, ergibt sich eine offensichtliche Verschiebung in den Verläufen. Die Maxima zeigen dabei einen prozentualen Versatz mit über 25% auf (bezogen auf ein Jahr). Die Betrachtung des Phasenportraits in Abhängigkeit von  $\epsilon$  ist in Abbildung 5.5 für 50 Jahre dargestellt.

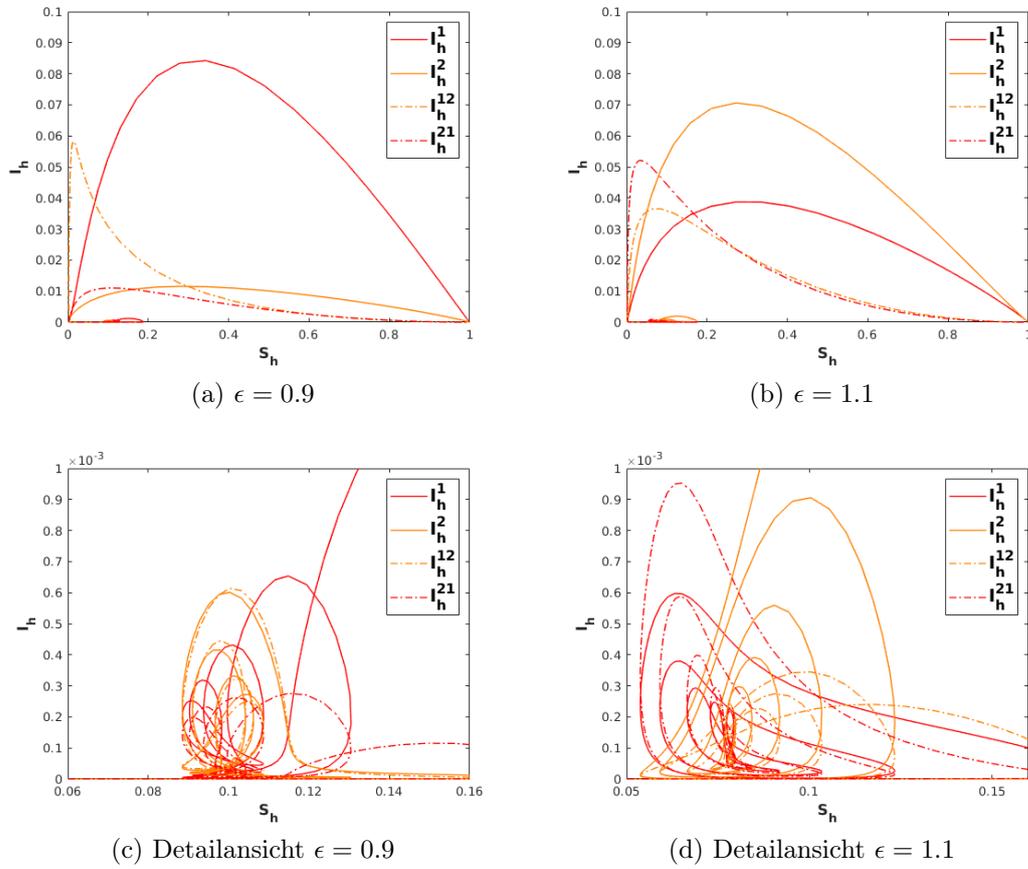


Abbildung 5.5.: Phasenportraits abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a), (c)  $\epsilon = 0.9$  und (b), (d)  $\epsilon = 1.1$

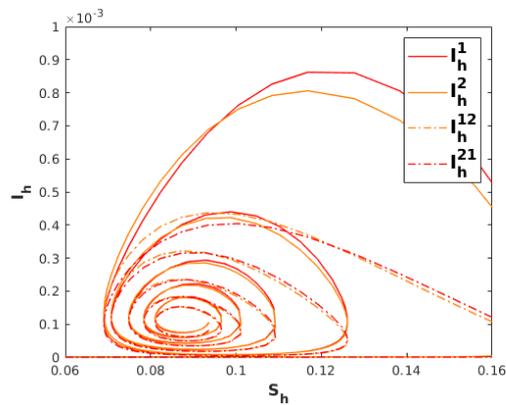


Abbildung 5.6.: Phasenportrait Detailansicht für  $\epsilon = 1.0$

Aus den Phasenportraits lassen sich mehrere Rückschlüsse ziehen.  $\epsilon < 1$  bewirkt eine Bevorzugung des Serotyp 1. Dies in Kombination mit einer höheren Infektionsanzahl bei dem Startwerten ( $I_h^1(0) > I_h^2(0)$ ), führt zu dem deutlich größeren ersten Verhältnis von  $S_h$  zu  $I_h^1$  im Vergleich zu dem von  $S_h$  zu  $I_h^2$ . Bei  $\epsilon > 1$  ist zwar Serotyp 2 stärker, jedoch sind zu Beginn mehr infizierte Menschen mit Serotyp 1 vorhanden, weshalb der Unterschied in Abbildung 5.5 b) nicht so deutlich hervortritt wie in Abbildung 5.5 a). Bei beiden Phasenportraits ist ein sukzessives Einpendeln hin zum endemischen Gleichgewichtspunkt gut erkennbar. Nach dem ersten Ausschlag ist der durch die Startwerte bedingte Unterschied nicht mehr so stark ausgeprägt, was sich in einem nahezu gespiegeltem Verlauf äußert. Weiter hat  $\epsilon$  einen sichtbaren Einfluss die Form der Trajektorie.

Damit zeigt sich der Einfluss der Inkubationskompartimente  $E_h^i$  und  $E_v^i$  neben den theoretischen Aussagen der Basisreproduktionszahl und den Gleichgewichtspunkten auch in der numerischen Betrachtung der zeitlichen Verläufe. Der Unterschied ist sowohl in der kurzweiligen Betrachtung von einem Jahr, als auch in den Phasenportraits bei der Art der Annäherung an den endemischen Gleichgewichtspunkt deutlich sichtbar.

### 5.3. Temporäre Kreuzimmunität

Für die mathematische Modellierung ist die Erweiterung der temporären Kreuzimmunität ebenfalls von großem Belang. So wird, wie bereits erwähnt, der Einfluss der Kreuzimmunität im Modell mit dem Parameter  $\chi$  und den zusätzlichen Kompartimenten  $R_h^i$  berücksichtigt. Erste Untersuchungen bezüglich der Relevanz der Kreuzimmunität wurden, seitens des Autors, bereits in dem Tagungsbeitrag zur ASIM in Hamburg [5] getätigt. Darin sind jedoch Hauptaugenmerk die numerischen Ergebnisse eines Jahres inklusive der Berücksichtigung der aquatischen Mücken. Hier wird nun, analog zum vorherigen Kapitel, der isolierte Einfluss der Kreuzimmunität analysiert und damit einhergehend der qualitative Langzeiteinfluss auf das System betrachtet.

#### 5.3.1. Theoretische Analyse

Da die Kreuzimmunität nicht direkt in die infizierten Kompartimente eingeht, ändert sich dadurch die Basisreproduktionszahl gegenüber dem Modell ohne Kreuzimmunität nicht. Bei Untersuchung der endemischen Gleichgewichtspunkte, in denen ein Serotyp dominiert, geht die Dauer der Kreuzimmunität ebenfalls nicht in die infizierten Komponenten ein.

Wird die Darstellung der Gleichgewichtspunkte betrachtet, zeigt sich der Einfluss der temporären Kreuzimmunität bei den Terme  $R_{ih}^*$  und  $S_{ih}^*$  der Gleichgewichtspunkte  $E_{i,\text{end}}$  wie folgt:

$$\begin{aligned} R_{ih}^* &= I_{ih}^* \cdot \frac{\eta_h}{\chi + \mu_h} \\ S_{ih}^* &= I_{ih}^* \cdot \frac{\eta_h}{\mu_h} \frac{\chi}{\chi + \mu_h} \end{aligned} \quad (5.6)$$

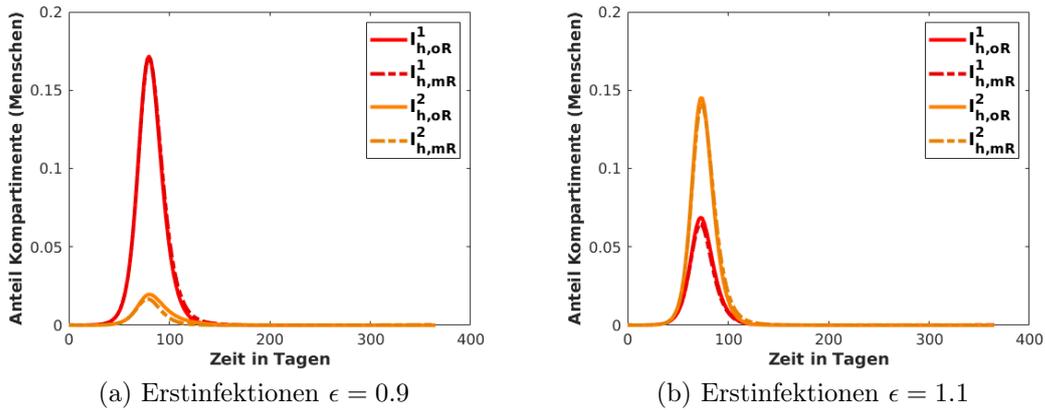
Dieser zeitliche Versatz der Wieder-Infizierbarkeit hat jedoch Auswirkung auf die Stabilität der endemischen Gleichgewichtspunkte. So zeigt sich ein Einfluss auf die Invasionszahlen mit dem Faktor  $\frac{\chi}{\chi + \mu_h}$  unter der Wurzel.

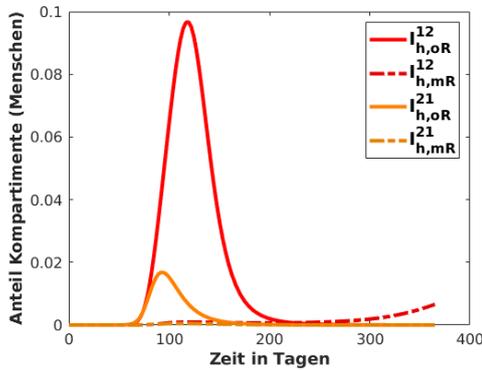
$$R_{ij} = \frac{R_{0j}}{R_{0i}} \sqrt{1 + \frac{\chi}{\chi + \mu_h} \frac{\delta_i \mu_v \eta_h}{b_{i,v} \mu_h + \mu_v (\eta_h + \mu_h)}} (R_{0i}^2 - 1). \quad (5.7)$$

Die Auswirkung der Kreuzimmunität auf den dynamischen Verlauf wird in dem folgenden Unterkapitel betrachtet.

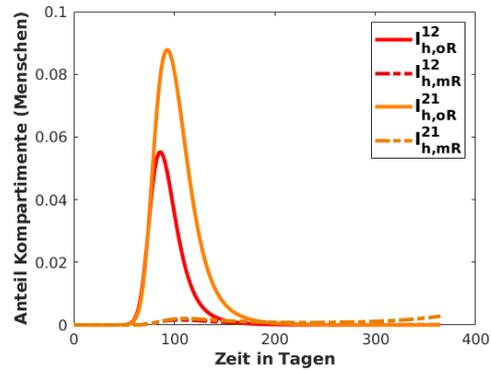
### 5.3.2. Numerische Berechnung

Für die numerische Betrachtung des dynamischen Modells werden dieselben Parameter- und Startwerte wie in Kapitel 4.1.2 verwendet und um den Parameter der Kreuzimmunität  $\chi = \frac{1}{2.365}$  ergänzt. Die Darstellung des Systemverlaufs und die relativen Unterschiede über ein Jahr sind in Abbildung 5.7 und Tabelle 5.2 dargestellt.

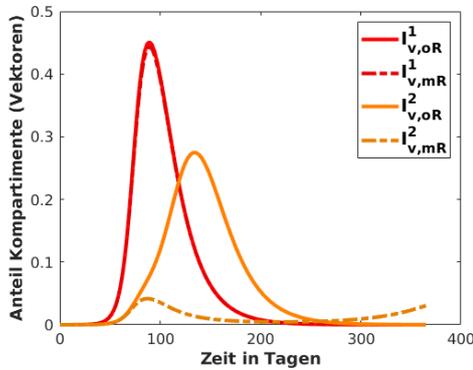




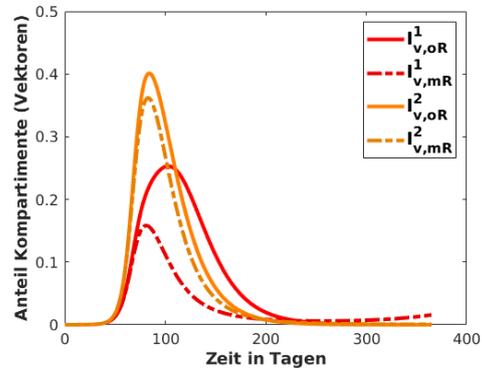
(c) Zweitinfektionen  $\epsilon = 0.9$



(d) Zweitinfektionen  $\epsilon = 1.1$



(e) Mückeninfektionen  $\epsilon = 0.9$



(f) Mückeninfektionen  $\epsilon = 1.1$

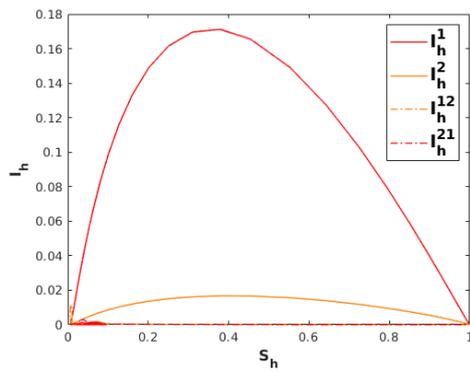
Abbildung 5.7.: Vergleich der infizierten Menschen- und Mückenkompartimente zwischen den Modellen mit und ohne Kreuzimmunität. Darstellung abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a), (c), (e)  $\epsilon = 0.9$  und (b), (d), (f)  $\epsilon = 1.1$

Neben den klaren Unterschieden in den Verläufen der Zweitinfektionen und den der Mücken in Abbildung 5.7 sind besonders die relativen Unterschiede signifikant. Die Auswirkungen auf den zeitlichen Verlauf ist bei den Erstinfektionen vernachlässigbar. Zwar erscheint für  $\epsilon = 0.9$  die relative Änderung der Erstinfizierten mit Serotyp 2 ( $I_h^2$ ) bedeutend, allerdings sind in diesem Fall die Infektionen insgesamt sehr niedrig, wodurch eine kleine Ab- oder Zunahme bereits einen hohen prozentualen Einfluss hat. Durch die nach einer Erstinfektion einsetzende Kreuzimmunität verschieben sich die Maxima der Zweitinfektionen und die Abnahme im ersten Jahr ist entsprechend. Dies resultiert in die hohen prozentualen Werte der Gesamtabnahmen und der zeitlichen Verschiebungen der Maxima. Bei den Mücken ist die Abnahme abhängig von dem dominierenden Serotyp moderat bis hin zu signifikant. Die zeitliche Verschiebung der Maxima hingegen ist unbedeutend. Damit ist die zweijährige Kreuzimmunität ein maßgebender Parameter für

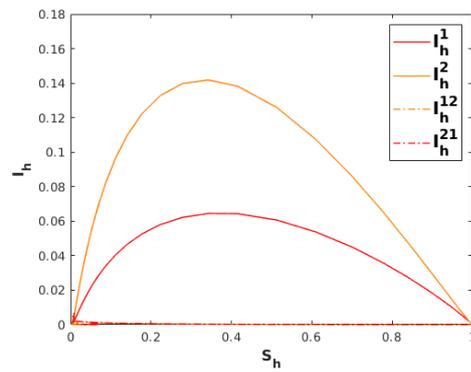
		$\epsilon$	$I_h^1$	$I_h^2$	$I_h^{12}$	$I_h^{21}$	$I_v^1$	$I_v^2$
Peak Wert	%	0.9	17.1	1.7	0.7	0.01	44.3	4.2
relative gesamt Abnahme	%	0.9	-3.4	25.3	91.6	94.2	1.0	80.0
Peak Wert	%	1.1	6.5	14.2	0.2	0.3	15.8	36.2
relative gesamt Abnahme	%	1.1	5.3	-2.6	92.4	90.3	50.7	14.7
Zeitpunkt des Peaks	Tage	0.9	79	79	365	112	88	88
relative Verschiebung	%	0.9	-0.2	-0.2	67.3	5.0	-0.3	-12.2
Zeitpunkt des Peaks	Tage	1.1	73	73	105	365	81	83
relative Verschiebung	%	1.1	0.3	-0.2	5.0	74.4	-5.8	-0.4

Tabelle 5.2.: Übersicht der infizierten Kompartimente über die Peaks, deren relative Verschiebung und die relative Änderung im Vergleich zu dem Modell ohne Kreuzimmunität

Zweitinfektionen. Da genau die Zweitinfektionen das Eintreten von DHF fördern, ist die Kreuzimmunität für die Modellierung unabdingbar. Noch kennzeichnender ist der Einfluss der Kreuzimmunität bei der Betrachtung der Phasenportraits, welche in Abbildung 5.8 dargestellt sind.



(a)  $\epsilon = 0.9$



(b)  $\epsilon = 1.1$

## 5. Modellerweiterungen

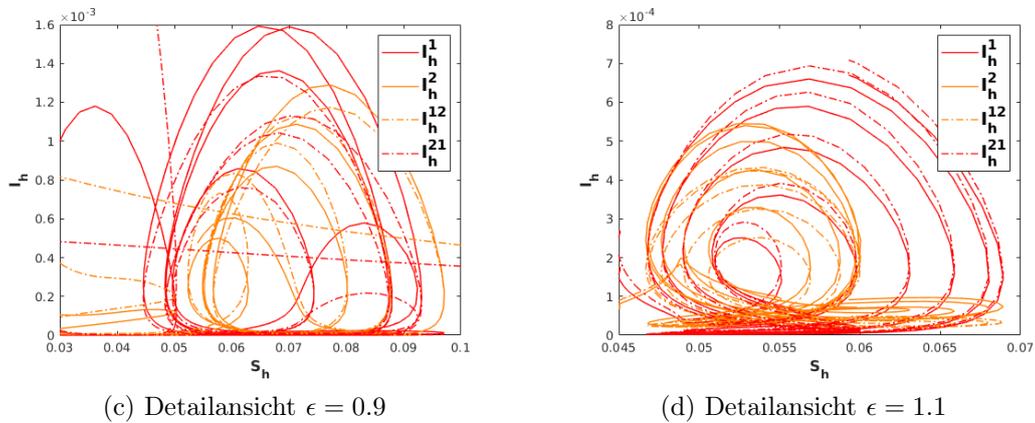


Abbildung 5.8.: Phasenportraits der infizierten Menschen abhängig von  $\epsilon$ .  
Mit (a), (c)  $\epsilon = 0.9$  und (b), (d)  $\epsilon = 1.1$

Hier kommt die Dauer der Kreuzimmunität dadurch zu tragen, dass sich die Kurven zwar noch dem endemischen Gleichgewichtspunkt annähern, ihn aber nicht mehr erreichen, sondern auf einem Attraktor umkreisen. Auffällig ist auch, dass die Form des Attraktors abhängig von  $\epsilon$  variiert. Damit ändert sich das Verhalten des Systems grundlegend. Zur Veranschaulichung sind hierzu in den folgenden Abbildungen die Systemverläufe über 50 Jahre dargestellt.

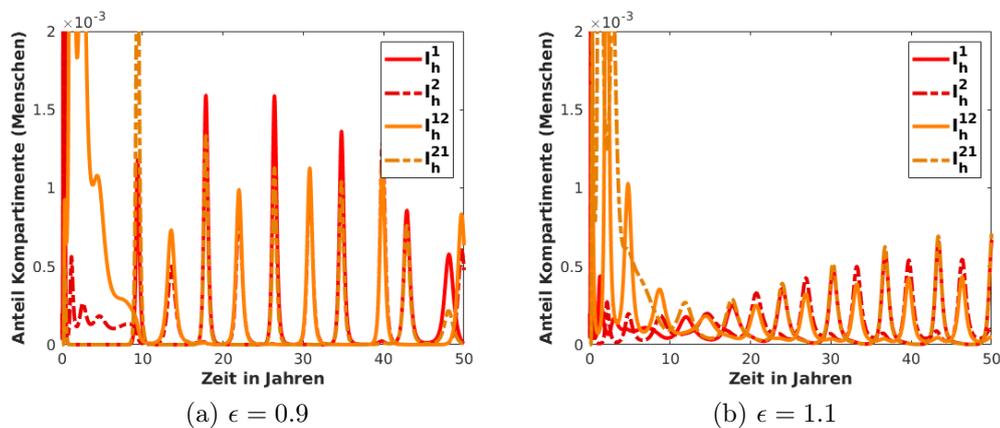


Abbildung 5.9.: Detaillierter Systemverlauf der infizierten Menschen über 50 Jahre abhängig von  $\epsilon$ .

Die Relevanz, die Kreuzimmunität mit einzubeziehen, ist auch in den Arbeiten von Stollenwerk et al. dokumentiert, wobei eine erste Analyse in [3] zu finden ist. Eine Kernaussage darin besagt, dass ein Übergang des Systems in ein chaotisches Verhalten möglich ist. Zu erwähnen ist, dass dem eine stochastische Modellierung

ohne Berücksichtigung der Mücken und mit symmetrischen Infektionsraten zugrunde liegt und sich damit in ihrer Modellierungsart, zu der in dieser Arbeit benutzen Form, unterscheidet.

## 5.4. Temporäre Kreuzimmunität mit Kontrollen

Ein weiterer interessanter Fall tritt auf, wenn die Kreuzimmunität in Verbindung mit den Kontrollen untersucht wird. Die schematische Darstellung des betrachteten Modells ist hierzu in Abbildung 5.10 visualisiert.

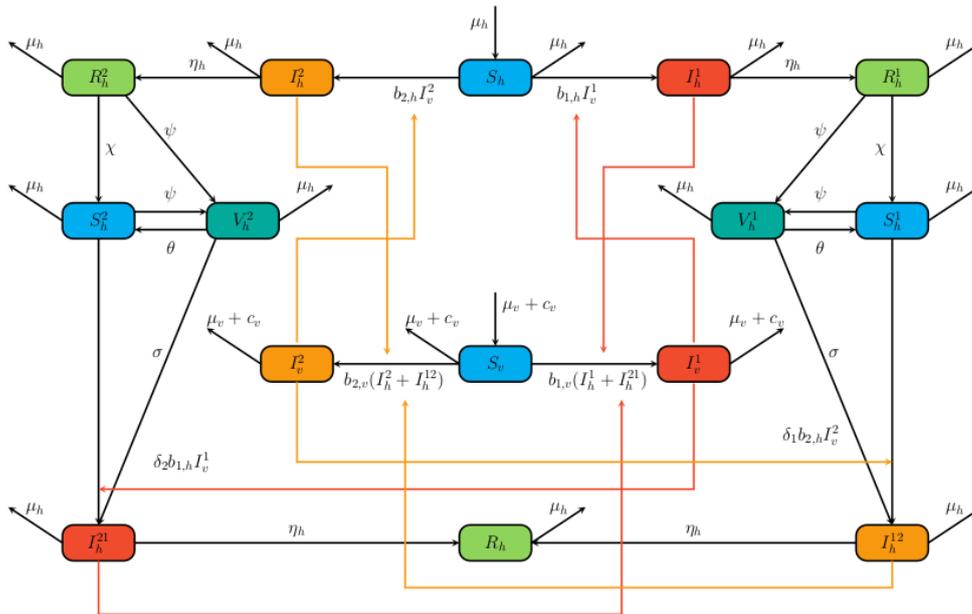


Abbildung 5.10.: Schema des 2 Serotyp Modells mit temporärer Kreuzimmunität und imperfekter Impfung

Es erfolgt eine Impfung der seropositiven Menschen, die nun sowohl aus dem Kompartiment der Wieder-Infizierbaren, als auch dem der Kreuzimmunen stammen können. Wie in Modell (4.16), geht die nachlassende Immunisierung  $\theta$  in die wieder infizierbaren Menschen  $S_h^i$  über. Mit der Rate  $\sigma$  erfolgt trotz Impfung eine Erkrankung mit dem zweiten Serotypen. Das dazu gehörende Gleichungssystem ergibt sich damit zu:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h - (b_{1,h}I_v^1(t) + b_{2,h}I_v^2(t) + \mu_h)S_h(t) \\
 \frac{dI_h^1(t)}{dt} &= b_{1,h}I_v^1(t)S_h(t) - (\eta_h + \mu_h)I_h^1(t) \\
 \frac{dI_h^2(t)}{dt} &= b_{2,h}I_v^2(t)S_h(t) - (\eta_h + \mu_h)I_h^2(t) \\
 \frac{dR_h^1(t)}{dt} &= \eta_h I_h^1(t) - (\chi + \psi + \mu_h)R_h^1(t) \\
 \frac{dR_h^2(t)}{dt} &= \eta_h I_h^2(t) - (\chi + \psi + \mu_h)R_h^2(t) \\
 \frac{dS_h^1(t)}{dt} &= \chi R_h^1(t) + \theta V_h^1 - (\delta_1 b_{2,h}I_v^2(t) + \psi + \mu_h)S_h^1(t) \\
 \frac{dS_h^2(t)}{dt} &= \chi R_h^2(t) + \theta V_h^2 - (\delta_2 b_{1,h}I_v^1(t) + \psi + \mu_h)S_h^2(t) \\
 \frac{dV_h^1(t)}{dt} &= \psi(R_h^1(t) + S_h^1(t)) - (\sigma\delta_1 b_{2,h}I_v^2(t) + \theta + \mu_h)V_h^1(t) \\
 \frac{dV_h^2(t)}{dt} &= \psi(R_h^2(t) + S_h^2(t)) - (\sigma\delta_2 b_{1,h}I_v^1(t) + \theta + \mu_h)V_h^2(t) \\
 \frac{dI_h^{12}(t)}{dt} &= \delta_1 b_{2,h}I_v^2(t)(S_h^1(t) + \sigma V_h^1) - (\mu_h + \eta_h)I_h^{12}(t) \\
 \frac{dI_h^{21}(t)}{dt} &= \delta_2 b_{1,h}I_v^1(t)(S_h^2(t) + \sigma V_h^2) - (\mu_h + \eta_h)I_h^{21}(t) \\
 \frac{dR_h(t)}{dt} &= \eta_h(I_h^{12}(t) + I_h^{21}(t)) - \mu_h R_h(t) \\
 \frac{dS_v(t)}{dt} &= \mu_v + c_v - (b_{1,v}(I_h^1(t) + I_h^{21}(t)) + b_{2,v}(I_h^2(t) + I_h^{12}(t)) + \mu_v + c_v)S_v(t) \\
 \frac{dI_v^1(t)}{dt} &= b_{1,v}(I_h^1(t) + I_h^{21}(t))S_v(t) - (\mu_v + c_v)I_v^1(t) \\
 \frac{dI_v^2(t)}{dt} &= b_{2,v}(I_h^2(t) + I_h^{12}(t))S_v(t) - (\mu_v + c_v)I_v^2(t)
 \end{aligned} \tag{5.8}$$

mit der positiv invarianten Menge

$$\begin{aligned}
 \Omega = \{ & (S_h, I_h^i, R_h^i, S_h^i, V_h^i, I_h^{ij}, R_h, S_v, I_v^i) \in \mathbb{R}_+^{15} | \\
 & S_h + I_h^i + R_h^i + S_h^i + V_h^i + I_h^{ij} + R_h \leq 1, S_v + I_v^i \leq 1 \}.
 \end{aligned}$$





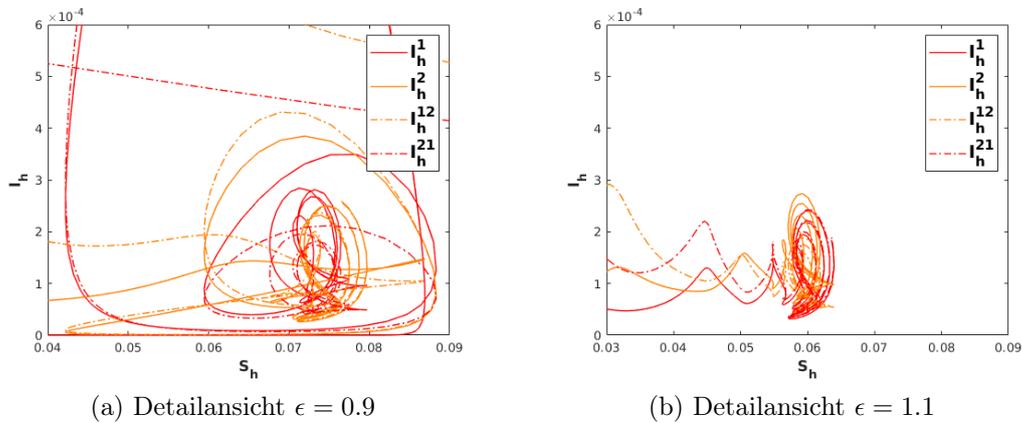


Abbildung 5.11.: Detaillierte Phasenportraits der infizierten Menschen abhängig von  $\epsilon$

Werden die Phasenportraits aus Abbildung 5.11 mit denen aus Abbildung 5.8 (temporäre Kreuzimmunität ohne Kontrollen) verglichen, lässt sich erkennen, dass das Einfügen von Kontrollen auf das Systemverhalten einen erheblichen Langzeiteffekt hat. Die Attraktoren ziehen sich zusammen und die Ausschläge der Infektionen nehmen deutlich ab, obgleich die Kontrollen als dämpfender Faktor nicht ausreichen, die Schwingungen komplett zu verhindern. Damit ist die temporäre Kreuzimmunität der entscheidende Einflussfaktor für die Veränderung im Systemverhalten (vgl. Abbildung 4.10). Trotzdem ist es, mithilfe von Impfungen und Mosquito-Kontrollen, möglich, einen bedeutenden Einfluss auf den Verlauf von Dengue Ausbrüchen zu nehmen. Eine Betrachtung des Systemverlaufs über 50 Jahre bestätigt numerisch diese Aussage (vgl. Abbildung 5.9 mit Abbildung 5.12).

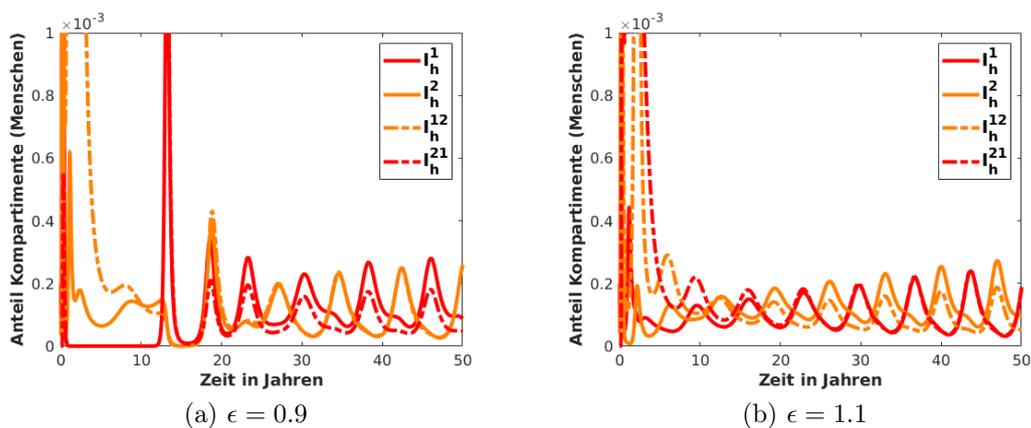


Abbildung 5.12.: Detaillierter Systemverlauf der infizierten Menschen über 50 Jahre abhängig von  $\epsilon$

### 5.4.2. Optimale Steuerung

Das Vorgehen zur Berechnung des Systems mittels optimaler Steuerung ist entsprechend Kapitel 4.2.3. Um die Resultate adäquat vergleichen zu können, bleiben das zu minimierende Kostenfunktional, sowie die Gewichtungen unverändert.

$$J = \int_0^{t_f} \left[ \gamma_1 \cdot (I_h^1(t) + I_h^2(t))^2 + \gamma_2 \cdot (I_h^{12} + I_h^{21}(t))^2 + \gamma_3 \cdot c_v(t)^2 + \gamma_4 \cdot (\psi(t))^2 \right] dt$$

Die Parameter- und Startwerte werden wie in den bisherigen numerischen Berechnungen beibehalten und  $\epsilon = 0.9$  festgelegt. Die Berechnungen erfolgen wieder in AMPL, mit dem solver IPOPT und die resultierende optimale Steuerungskurven werden mittels Matlab dargestellt.

Tabelle 5.3 gibt Auskunft über die verschiedenen Gewichtungen der Parameter der Kostenfunktion und stellt die berechneten Kosten für ein und für fünf Jahre gegenüber.

	Gewichte	Kosten 1 J.	Kosten 5 J.
Fall A	$\gamma_1 = 0.17, \gamma_2 = 0.17, \gamma_3 = 0.33, \gamma_4 = 0.33$	0.1188	0.1170
Fall B	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.55, \gamma_4 = 0.15$	0.1073	0.1055
Fall C	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.55$	0.1004	0.0992
Fall D	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.55, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.15$	0.1007	0.1064

Tabelle 5.3.: Übersicht der verschiedenen Fälle und deren Gewichtungen für  $\epsilon = 0.9$  für ein und für fünf Jahre

Es resultieren aus der optimalen Steuerung für ein Jahr und für fünf Jahre das Systemverhalten der Variablen und der Infizierten Menschen wie folgt.

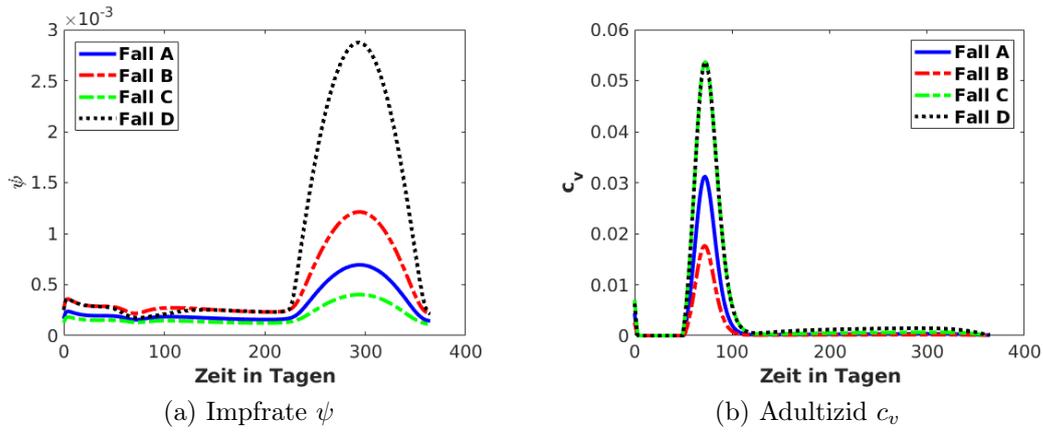


Abbildung 5.13.: Verlauf der Steuervariablen für  $\epsilon = 0.9$  über ein Jahr

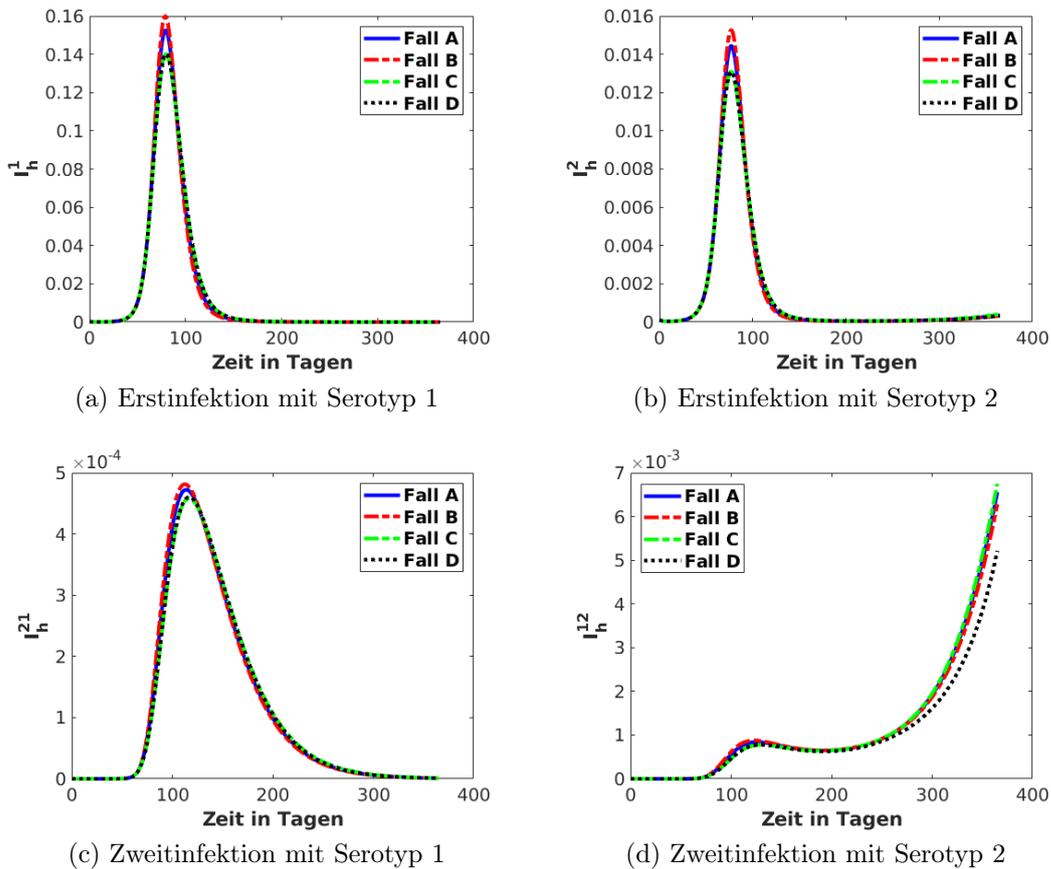


Abbildung 5.14.: Verlauf der infizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$  über ein Jahr

Sowohl für die Steuervariablen, als auch bei den infizierten Kompartimenten, zeigen die unterschiedlichen Gewichtungen ihren Einfluss auf die Ausprägung des Peaks. Dabei stellt der Referenzfall A, mit der Gleichverteilung der Kosten, stets einen mittleren Verlauf der Fälle dar. Bei den Zweitinfektionen liegen alle Fälle nahe zusammen, was eine klare Trennung nur im Detail möglich macht. Die optimale Steuerung sieht vor, dass die Impfung zu Tag 1 beginnen sollte, relativ konstant bleibt und ihren Peak gegen Ende des betrachteten Zeitraums erreicht. Es lässt sich schlussfolgern, dass zu diesem Zeitpunkt eine Vielzahl an Personen von Erstinfektion genesen sind, und somit eine Impfung stattfinden kann, oder als Präventivmaßnahme anzusehen ist. Die Kontrolle gegen die Mosquitos hingegen beginnt mit Einsetzen der ersten Infektionen und flacht nach dem ersten Ausbruch deutlich ab. Werden hier die Peakwerte der infizierten Menschen mit denen ohne optimaler Steuerung verglichen, ist wiederum eine deutliche Abnahme bei den Zweitinfektionen zu verzeichnen. Die Berücksichtigung der Kreuzimmunität hat ebenfalls Einfluss auf die Stärke der Impfrate, welche sich nun unter, oder in derselben, Größenordnung wie bei den konstanten Kontrollen befindet. Im Folgenden sind nun die Verläufe über fünf Jahre dargestellt, wobei ggf. der Fokus auf kleinere Infektionszahlen in den Jahren 2 - 5 gelegt wird.

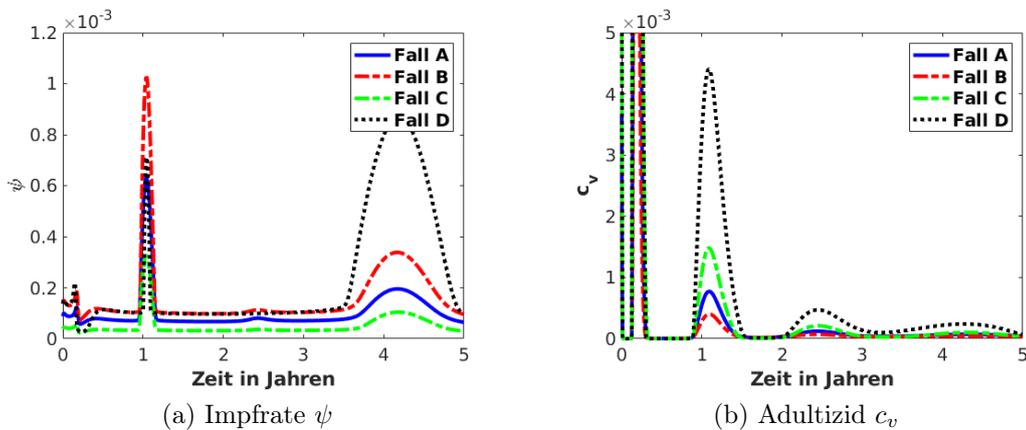


Abbildung 5.15.: Verlauf der Steuervariablen für  $\epsilon = 0.9$  über fünf Jahre

Bei Betrachtung der Impfung, welche erst nach einer Erstinfektion ansetzen kann, bewirkt der länger untersuchte Zeitraum eine deutliche Veränderung der optimalen Steuervariablen  $\psi$ . Die Maximalwerte sind nach einem Jahr und gegen Ende des betrachteten Zeitraums. Dazwischen, zeitgleich mit der nachlassenden Kreuzimmunität, liegt ein kleinerer Ausschlag. Zwischen den Jahren verläuft die Impftrate auf einem konstant niedrigen Verlauf. Das Sprühen des Adultizids zeigt einen naheliegenden Verlauf. Mit Ausbruch der Krankheit im ersten Jahr erfolgt der größte Peak der Mückenkontrolle. In den Folgejahren klingt die Steuervariable  $c_v$  mit wiederkehrenden, in ihrer Intensität abnehmenden Peaks, ab und strebt

einem niedrigen Wert zu. Wie stark der schwankende Verlauf der Mückenkontrolle ausfällt, liegt dabei von der jeweiligen Gewichtung ab.

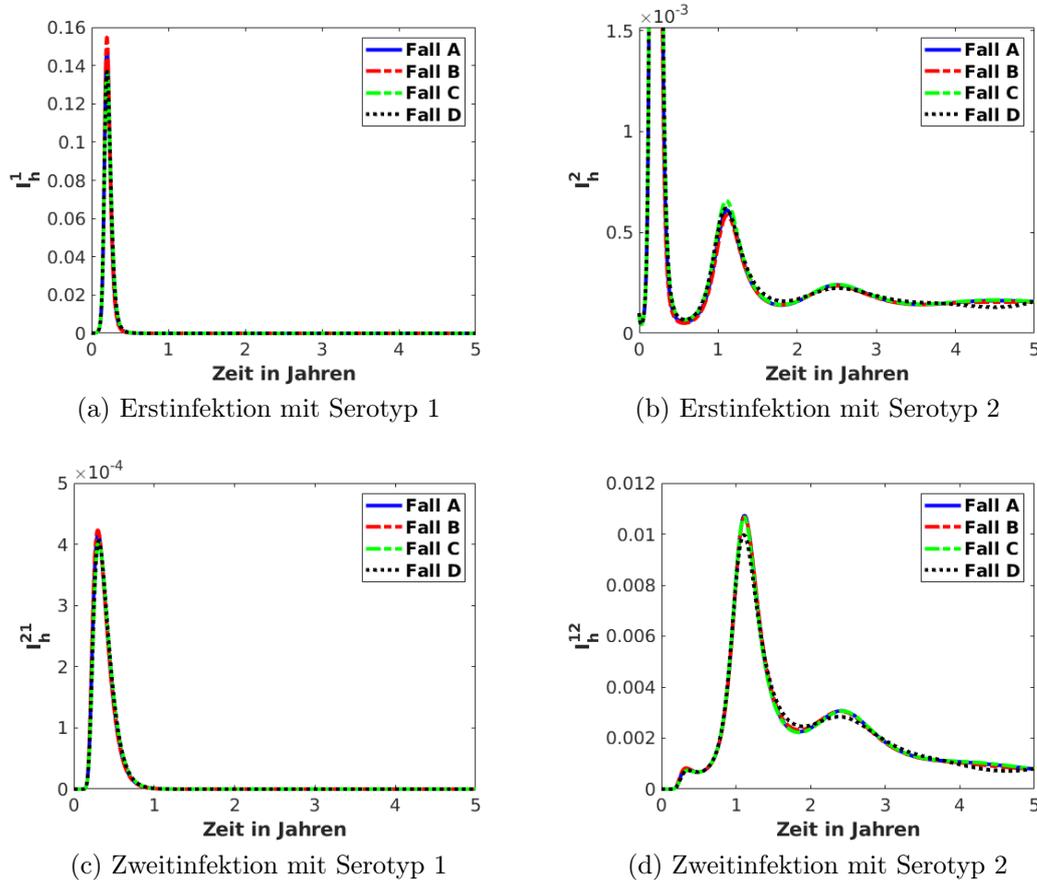


Abbildung 5.16.: Verlauf der infizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$  über fünf Jahre

Abbildung 5.16 zeigt die Verläufe der infizierten Kompartimente, wobei zwei Besonderheiten ins Auge fallen. Zum einen die vermeintlich aussterbenden Infektionszahlen der Serotyp 1 Infektionen. Allerdings pendeln sich die Infektionszahlen nach dem ersten Ausbruch auf einem niedrigen, in dieser Skala nicht ersichtlichen Niveau ein. Zum anderen zeigt sich ein nahezu identischer Verlauf der Infizierten Kompartimente, unabhängig des betrachteten Falles. Das bedeutet, dass der Einfluss der optimalen Steuerung zwar deutlich die Infektionspeaks reduziert, die verfolgte Strategie jedoch nur im ersten Jahr zum Tragen kommt. Damit ist auch eine kombinierte Kontrollstrategie denkbar, bei der im ersten Jahr z. B. der Fokus auf eine Reduktion der infizierten Menschen gelegt, und anschließend auf den Fall gewechselt wird, der tatsächlich die niedrigsten Kosten verursacht.



## 6. | Das Vier Serotypen Modell

Wie bereits anfangs in Kapitel 2 erwähnt existieren nachweislich vier Serotypen [11, 62]. Deswegen wird in diesem Kapitel das Zwei Serotypen Modell aus Kapitel 4 auf vier Serotypen erweitert. Es wird zunächst das reine Modell ohne Erweiterungen und anschließend das Modell mit Kreuzimmunität betrachtet. Aufgrund des hohen Komplexitätsgrades werden direkt numerische Berechnungen angestellt.

### 6.1. Das Vier Serotypen Basis Modell

Mit der Erweiterung des zwei Serotypen Modells (4.1) auf vier Serotypen ergibt sich folgendes Differentialgleichungssystem:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h - \left( \sum_{k=1}^4 b_{k,h} I_v^k(t) + \mu_h \right) S_h(t) \\
 \frac{dI_h^i(t)}{dt} &= b_{i,h} I_v^i(t) S_h(t) - (\eta_h + \mu_h) I_h^i(t) \\
 \frac{dS_h^i(t)}{dt} &= \eta_h I_h^i(t) - \left( \sum_{l=1, l \neq i}^4 \delta_i b_{l,h} I_v^l(t) + \mu_h \right) S_h^i(t) \\
 \frac{dI_h^{ij}(t)}{dt} &= \delta_i b_{j,h} I_v^j(t) S_h^i(t) - (\mu_h + \eta_h) I_h^{ij}(t) \\
 \frac{dR_h(t)}{dt} &= \eta_h \left( \sum_{k=1}^4 \sum_{l=1, l \neq k}^4 I_h^{kl}(t) \right) - \mu_h R_h(t) \\
 \frac{dS_v(t)}{dt} &= \mu_v - \left( \sum_{k=1}^4 (b_{k,v} (I_h^k(t) + \sum_{l=1, l \neq k}^4 I_h^{lk}(t))) + \mu_v \right) S_v(t) \\
 \frac{dI_v^i(t)}{dt} &= b_{i,v} (I_h^i(t) + \sum_{l=1, l \neq i}^4 I_h^{li}(t)) S_v(t) - \mu_v I_v^i(t)
 \end{aligned} \tag{6.1}$$

mit der positiv invarianten Menge

$$\begin{aligned}
 \Omega = & \left\{ (S_h, I_h^i, S_h^i, I_h^{ij}, R_h, S_v, I_v^i) \in \mathbb{R}_+^{27} \mid \right. \\
 & \left. S_h + \sum_{i=1}^4 I_h^i + \sum_{i=1}^4 S_h^i + \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1, j \neq i}^4 I_h^{ij} + R_h \leq 1, S_v + \sum_{i=1}^4 I_v^i \leq 1 \right\}.
 \end{aligned}$$

Diese kompakte Schreibweise des Systems inkludiert bereits 27 Differentialgleichungen, wobei nur Erst- und Zweitinfektion modelliert sind. Damit sind es vier

Kompartimente für die Erstinfektionen ( $I_h^i$ ,  $i = 1, \dots, 4$ ) und zwölf Kompartimente für die Zweitinfektionen ( $I_h^{ij}$ ,  $i = 1, \dots, 4$ ,  $j = 1, \dots, 4$ ,  $i \neq j$ ). Eine Dritt- und Viertinfektion ist durchaus möglich, allerdings hier nicht berücksichtigt. Bei den infizierten Mücken kommt es zu vier Kompartimenten, eines für jeden Serotyp ( $I_v^i$ ,  $i = 1, \dots, 4$ ). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird an dieser Stelle auf die Beweisführung einer positiv invarianten Menge und der Stabilität des krankheitsfreien Gleichgewichtspunktes über die Basisreproduktionszahl  $R_0$  verzichtet, die Vorgehensweise ist jedoch analog zu Kapitel 3 bzw. zu Kapitel 4.1.1. Die Teil-Basisreproduktionszahlen  $R_{0i}$  sind ebenfalls identisch mit denen aus Satz 4.4 und es gilt  $R_0 = \max(R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04})$ .

### 6.1.1. Numerische Berechnungen

Für die numerische Betrachtung des Modells (6.1) werden dieselben Parameter- und Startwerte wie in Kapitel 4.1.2 verwendet. Weiter werden für die zusätzlichen Serotypen folgende Parameter angenommen:

Parameter	Wert [-]
$b_{3,h}$	$b_{1,h} \cdot 0.95$
$b_{4,h}$	$b_{1,h} \cdot 0.9$
$\delta_3$	1.0
$\delta_4$	1.0

Tabelle 6.1.: Zusätzliche Parameter für das Modell 6.1

Dabei werden die Infektionsraten der Serotypen 3 und 4 mit einer leicht abweichenden Wahrscheinlichkeit angenommen. Für  $\epsilon = 0.9$  sind Serotyp 2 und 4 identisch, Serotyp 3 liegt dann zwischen Serotyp 2 und 4. In diesem Fall gibt es zwei gleich niedrig-wahrscheinliche Infektionsraten. Für  $\epsilon = 1.1$  sind alle Infektionsraten unterschiedlich, wobei die Serotypen 1, 3 und 4 gleich weit auseinanderliegen und Serotyp 2 leicht verstärkt auftritt. So werden verschiedene Szenarien betrachtet, ohne dass die Infektionsraten zu weit auseinanderliegen.

Eine numerische Berechnung der Gleichgewichtspunkte zeigt, neben dem trivialen und dem krankheitsfreien Gleichgewichtspunkt, noch die mögliche Existenz von bis zu 15 in  $\Omega$  liegenden endemischen Gleichgewichtspunkten. Diese gliedern sich in GGPs mit einem Serotyp, zwei koexistierende Serotypen, drei koexistierende Serotypen und alle vier koexistierende Serotypen. Auf die Angabe der Werte wird an dieser Stelle verzichtet, da diese sehr unübersichtlich sind und keinen Mehrwert bieten. Die Teil-Basisreproduktions- und Invasionszahlen sind alle  $> 1$ , wodurch eine Verbreitung der Krankheit zu erwarten ist.

Zur Untersuchung des dynamische Verhaltens des Modells werden noch zusätzliche Startwerte benötigt. Um auch hier eine zusätzliche Variation mit hinein zu bringen,

werden die Startwerte der infizierten Kompartimente mit Serotyp 3 und 4 wie folgt gewählt.

$$\begin{aligned} I_{3,h}(0) &= 0.00017, & I_{4,h}(0) &= 0.00001 \\ S_h(0) &= 0.99952 \end{aligned} \tag{6.2}$$

Durch den erhöhten Anteil an infizierten Menschen ergibt sich ein minimal kleinerer Startwert für die infizierbaren Menschen. Alle weiteren Startwerte werden analog zu Kapitel 4.1.2 gewählt und die verbleibenden neuen Startwerte = 0 gesetzt. Da bekanntlich bereits eine Zweitinfektion für den Krankheitsverlauf relevant ist, wird bei der Betrachtung des vier Serotypen Modells eine Drittinfektion nicht weiter berücksichtigt. Die Systemverläufe der Erstinfektionen und der Zweitinfektionen über ein Jahr sind in den folgenden Abbildungen dargestellt, wobei "i1" alle Zweitinfektionen bezeichnet, die als zweite Infektion mit Serotyp 1 infiziert sind, analoges gilt für die anderen Serotypen.

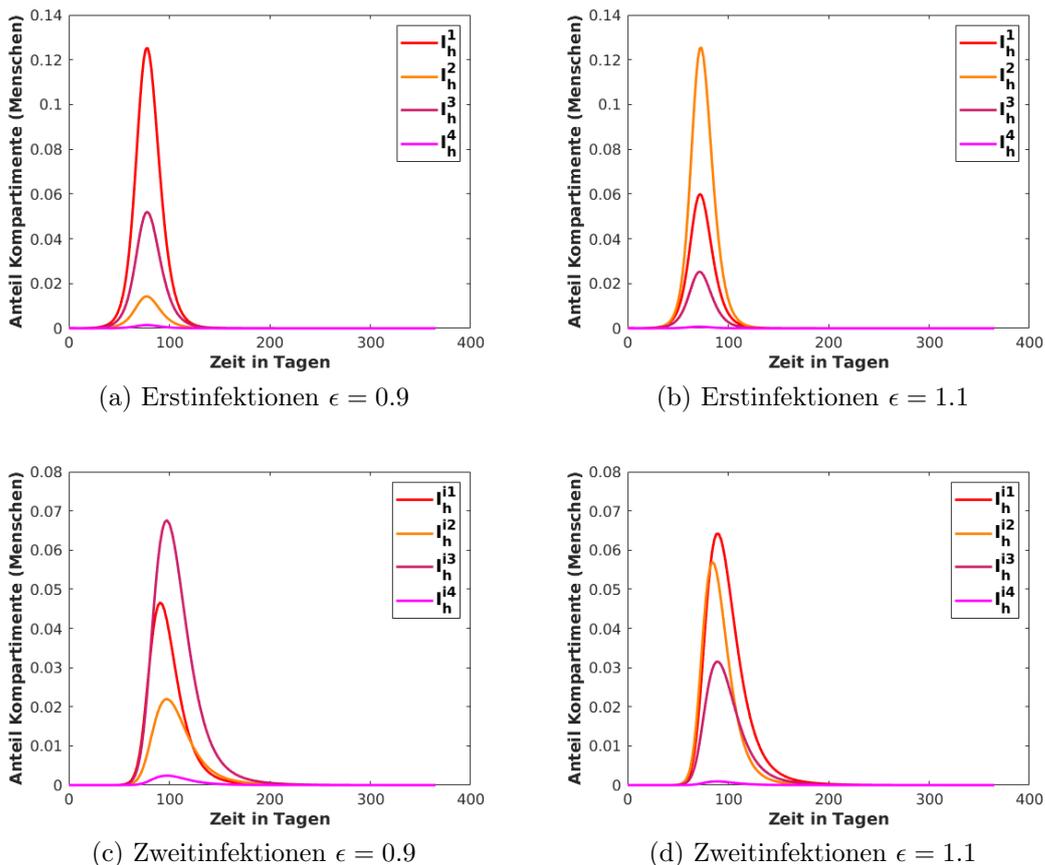


Abbildung 6.1.: Verlauf der erst- und zweitinfizierten Menschenkompartimente abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a), (c)  $\epsilon = 0.9$  und (b), (d)  $\epsilon = 1.1$

## 6. Das Vier Serotypen Modell

Es zeigt sich der zu erwartende starke Ausbruch des infizierten Kompartiments mit der höchsten Infektionsrate. Für  $\epsilon = 0.9$  ist dies das mit Serotyp 1 infizierte Kompartiment  $I_h^1$  und für  $\epsilon = 1.1$  ist es das mit Serotyp 2 infizierte Kompartiment  $I_h^2$ . Die Ausschläge der Serotypen 3 und 4 sind kaum merkbar, aber dennoch vorhanden. Damit steigt auch hier ein Risiko für eine Zweitinfektion mit den höher wahrscheinlichen Serotypen 1 und 2 (Abbildungen 6.1 c) und 6.1 d)). Dabei umfasst " $I_h^{i1}$ " alle Zweitinfektionen, die als zweite Infektion mit Serotyp 1 infiziert sind (Rest analog). Die Betrachtung des Modells über 100 Jahre, mit Augenmerk auf die Kompartimente der Zweitinfektionen, zeigt folgenden Verlauf:

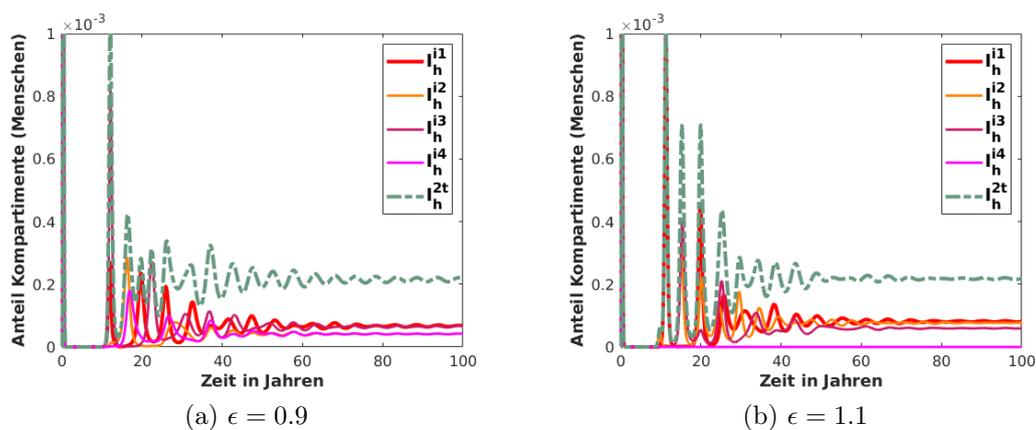


Abbildung 6.2.: Detaillierter Verlauf der zweitinfizierten Menschenkompartimente über 100 Jahre abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a)  $\epsilon = 0.9$  und (b)  $\epsilon = 1.1$

Wie zuvor beschreibt " $I_h^{ij}$ ",  $i \neq j$  die mit Serotyp  $j$  infizierten Zweitinfektionen und " $I_h^{2t}$ " steht für die Summe aller Zweitinfektionen. Wird der erste starke Ausbruch der infizierten Kompartimente ausgeblendet, zeigt sich ein mit Schwingungen behaftetes, langsames Einpendeln hin zu einem konstanten Anteil an Zweitinfektionen. Bemerkenswert hierbei ist, obwohl die Infektionsraten von Serotyp 3 und 4 unverändert bleiben, sind die Infektionen mit Serotyp 4 für  $\epsilon = 1.1$  verschwindend gering (Abbildung 6.2 b)). Numerisch zeigt sich, dass bei zu großer Differenz zwischen den Infektionsraten  $b_i$  ein bis zwei Serotypen aussterben. Dieses Phänomen deutet auf mehrere Gleichgewichtspunkte hin, deren Stabilitätsgrenzen abhängig von den Verhältnissen zwischen den Infektionsraten  $b_i$  sind. Liegen die Infektionsraten nah genug beisammen, so koexistieren alle Serotypen. Die Gesamtheit der infizierten Menschen  $I_h^{2t}$  schwankt stärker, wenn die Infektionsraten näher zusammenliegen. Jedoch pendelt sie sich im Laufe der Jahre auf einem annähernd identischen Wert ein. Für  $\epsilon = 0.9$  beträgt der Gesamtwert an Zweitinfizierten  $I_h^{2t} = 1.17 \cdot 10^{-4}$  und für  $\epsilon = 1.1$  beträgt dieser  $I_h^{2t} = 1.19 \cdot 10^{-4}$ .

### 6.1.2. Optimale Steuerung

Auch hier soll mittels einer optimalen Steuerung in AMPL untersucht werden, wie sich die mögliche Steuerungen auf das System auswirken. Einbezogen werden Impfungen für seropositive Kompartimente und das Einwirken auf die Mückenpopulationen. Die Einbindung der geimpften Kompartimente in das DGL System erfolgt wie in dem Modell (4.16) und resultiert in folgendes System:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h - \left( \sum_{k=1}^4 b_{k,h} I_v^k(t) + \mu_h \right) S_h(t) \\
 \frac{dI_h^i(t)}{dt} &= b_{i,h} I_v^i(t) S_h(t) - (\eta_h + \mu_h) I_h^i(t) \\
 \frac{dS_h^i(t)}{dt} &= \eta_h I_h^i(t) + \theta V_h^i(t) - \left( \sum_{l=1, l \neq i}^4 \delta_i b_{l,h} I_v^l(t) + \psi + \mu_h \right) S_h^i(t) \\
 \frac{dV_h^i(t)}{dt} &= \psi S_h^i(t) - \left( \sigma \left( \sum_{l=1, l \neq i}^4 \delta_i b_{l,h} I_v^l(t) \right) + \theta + \mu_h \right) V_h^i(t) \\
 \frac{dI_h^{ij}(t)}{dt} &= \delta_i b_{j,h} I_v^j(t) (S_h^i(t) + \sigma V_h^i(t)) - (\mu_h + \eta_h) I_h^{ij}(t) \\
 \frac{dR_h(t)}{dt} &= \eta_h \left( \sum_{k=1}^4 \sum_{l=1, l \neq k}^4 I_h^{kl}(t) \right) - \mu_h R_h(t) \\
 \frac{dS_v(t)}{dt} &= \mu_v + c_v - \left( \sum_{k=1}^4 (b_{k,v} (I_h^k(t) + \sum_{l=1, l \neq k}^4 I_h^{lk}(t))) + \mu_v + c_v \right) S_v(t) \\
 \frac{dI_v^i(t)}{dt} &= b_{i,v} (I_h^i(t) + \sum_{l=1, l \neq i}^4 I_h^{li}(t)) S_v(t) - (\mu_v + c_v) I_v^i(t)
 \end{aligned} \tag{6.3}$$

Die Parameter- und Startwerte werden aus dem vorangegangenen Kapitel beibehalten und  $\epsilon = 0.9$  festgelegt. Es werden nun die Impfrate  $\psi$  sowie die Mückenkontrolle  $c_v$  als Steuervariablen für die optimale Steuerung in AMPL übergeben und wie zuvor das nichtlineare Optimalsteuerungsproblem mittels IPOPT gelöst (vgl. Kapitel 4.2.3). Es folgen das zu minimierende Kostenfunktional wie auch die zugehörigen Gewichtungen inklusive der bereits errechneten Kosten.

$$J = \int_0^{t_f} \left[ \gamma_1 \cdot \left( \sum_{i=1}^4 (I_h^i(t)) \right)^2 + \gamma_2 \cdot \left( \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1, j \neq i}^4 (I_h^{ij}) \right)^2 + \gamma_3 \cdot c_v(t)^2 + \gamma_4 \cdot (\psi(t))^2 \right] dt$$

	Gewichte	Kosten
Fall A	$\gamma_1 = 0.17, \gamma_2 = 0.17, \gamma_3 = 0.33, \gamma_4 = 0.33$	0.1744
Fall B	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.55, \gamma_4 = 0.15$	0.1503
Fall C	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.55$	0.1529
Fall D	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.55, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.15$	0.1793

Tabelle 6.2.: Übersicht der verschiedenen Fälle mit deren Gewichtungen für  $\epsilon = 0.9$

Mit den unterschiedlichen Gewichtungen aus Tabelle 6.2 ergeben sich folgende optimale Steuerungen für die Variablen und die resultierenden zweitinfizierten Menschen.

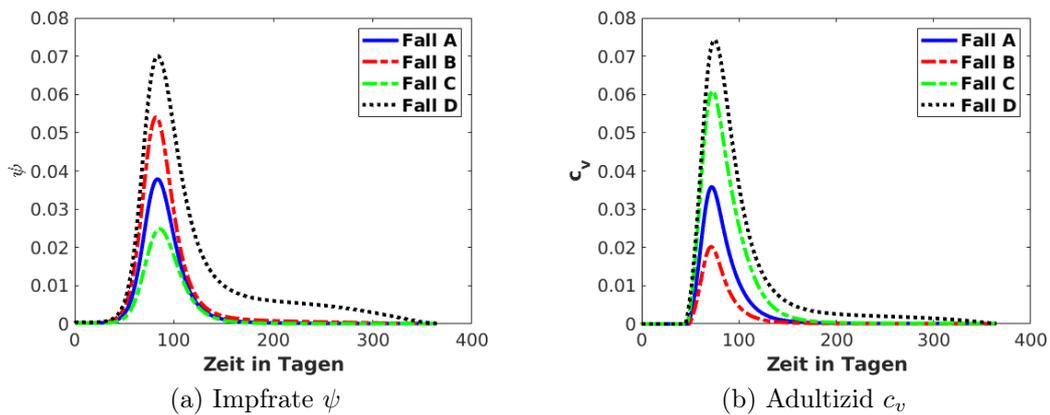
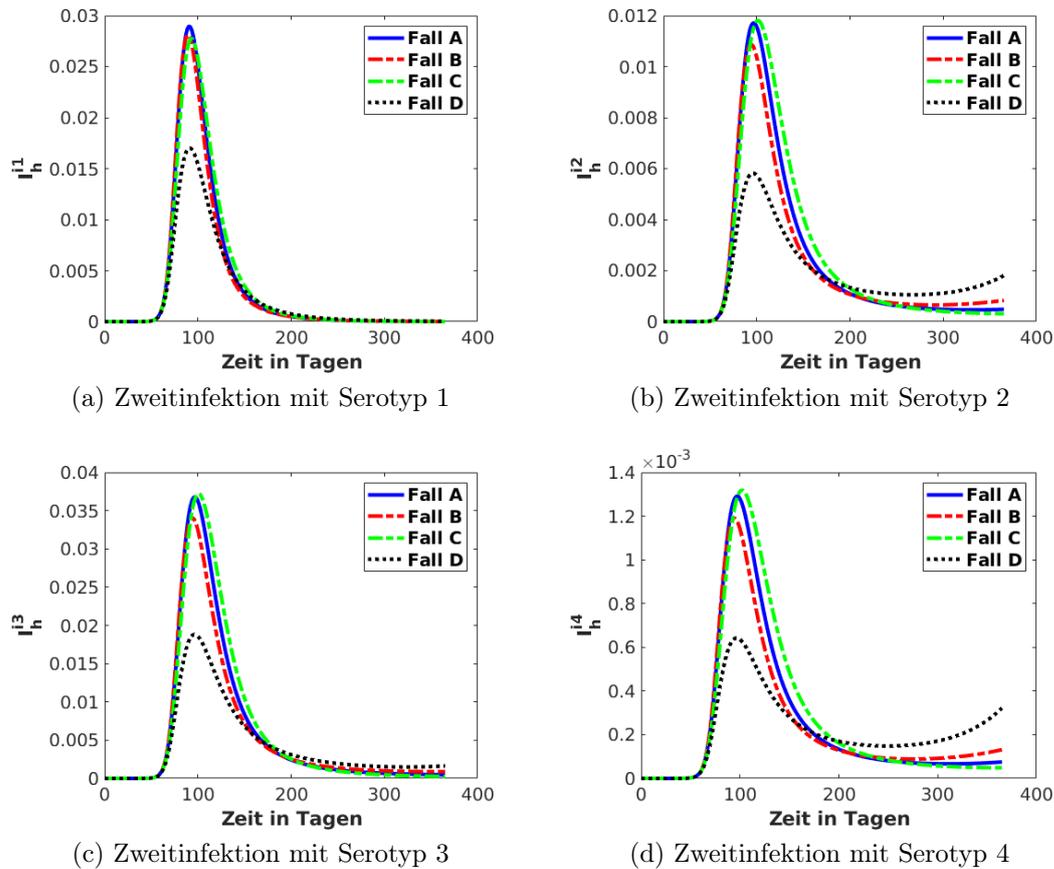


Abbildung 6.3.: Verlauf der Steuervariablen für  $\epsilon = 0.9$

Hier deutlich zu sehen sind die Auswirkungen der Gewichtungen. In Fall D, mit den höchsten Kosten bei den Zweitinfizierten, zeigen beide Kontrollen den größten Peak. Ansonsten sind bei hohen Kosten für die Impfung die Impftrate gering und vice versa mit der Mückenkontrolle. Fall A liegt stets zwischen Fall B und Fall C. Wird der Verlauf der Kontrollen betrachtet, so ist mit steigenden Infektionen ein abruptes Einsetzen der Mückenkontrolle und ein zeitlich leicht versetztes Starten der Impfung zu sehen. Dieser Veratz geht mit den anwachsenden Zweitinfektionen einher. Beide Kontrollen zeigen nach dem anfänglichen Peak ein Abflachen und einen fortführend niedrigeren Verlauf.

Abbildung 6.4.: Verlauf der zweitinfizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$ 

Betrachtet werden die Zweitinfektionen mit Aufteilung nach der aktuellen Zweitinfektion, womit sich in  $I_h^{i1}$  die Kompartimente  $\sum_{i=2}^4 I_h^{i1}$  befinden. Zu sehen ist, entsprechend zu der Gewichtung, dass Fall A stets einen mittleren Verlauf an Zweitinfektionen in Bezug auf Fall B und Fall C zeigt. Fall D fällt mit einem abgeflachten Verlauf auf. Hier wurden anhand der Gewichtungen für das Kostenfunktional gezielt die Zweitinfektionen bestraft. Besonders erwähnenswert ist allerdings die signifikante Reduzierung der Peakwerte in allen Fällen im Vergleich zu dem Modell ohne Kontrollen. Sind für das Modell 6.1 im Fall der Zweitinfektion mit Serotyp 1 ( $I_h^{i2}$ ) (Abbildung 6.1) für  $\epsilon = 0.9$  Peakwerte bis zu 12.5% zu verzeichnen, so bleiben die Peakwerte mit optimaler Steuerung immer unter 3.7%. Das ist eine Reduzierung um mehr als 70%. Für die anderen Zweitinfektionen ist der Rückgang ähnlich. Zu beachten ist, dass hier das Basismodell ohne jegliche Kontrolle mit dem Modell inklusive optimaler Steuerung verglichen wird. Um einen Vergleich zwischen konstanter Kontrolle und optimaler Steuerung zu generieren, wird im folgenden Kapitel das Basismodell, neben der einflussstarken

Kreuzimmunität, zusätzlich um konstante Kontrollparameter erweitert.

## 6.2. Temporäre Kreuzimmunität mit Kontrollen

Wie in Kapitel 5.3 dargestellt, hat die Erweiterung des Modells um die Kreuzimmunität einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf des Systems. Daher wird nun das Vier Serotypen Basis Modell um die Kreuzimmunität und zusätzlich mit den Steuerungen der seropositiven Impfung und der Moskito Kontrolle (z. B. Sprühen von Adultizid) erweitert. Die numerischen Berechnungen mit konstanten Kontrollen erfolgen wie bisher in Matlab mit dem ode15s solver. Im Anschluss werden die Steuerungen der Impfrate und der Moskito Kontrolle mit optimaler Steuerung betrachtet, in AMPL gelöst und mit den Ergebnissen der konstanten Kontrollen verglichen. Das zugrundeliegende DGL System für alle Berechnungen ist dabei folgendes:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h - \left( \sum_{k=1}^4 b_{k,h} I_v^k(t) + \mu_h \right) S_h(t) \\
 \frac{dI_h^i(t)}{dt} &= b_{i,h} I_v^i(t) S_h(t) - (\eta_h + \mu_h) I_h^i(t) \\
 \frac{dR_h^i(t)}{dt} &= \eta_h I_h^i(t) - (\psi + \chi + \mu_h) R_h^i(t) \\
 \frac{dS_h^i(t)}{dt} &= \chi R_h^i(t) + \theta V_h^i(t) - \left( \sum_{l=1, l \neq i}^4 \delta_i b_{l,h} I_v^l(t) + \psi + \mu_h \right) S_h^i(t) \\
 \frac{dV_h^i(t)}{dt} &= \psi (R_h^i(t) + S_h^i(t)) - \left( \sigma \left( \sum_{l=1, l \neq i}^4 \delta_i b_{l,h} I_v^l(t) \right) + \theta + \mu_h \right) V_h^i(t) \quad (6.4) \\
 \frac{dI_h^{ij}(t)}{dt} &= \delta_i b_{j,h} I_v^j(t) (S_h^i(t) + \sigma V_h^i(t)) - (\mu_h + \eta_h) I_h^{ij}(t) \\
 \frac{dR_h(t)}{dt} &= \eta_h \left( \sum_{k=1}^4 \sum_{l=1, l \neq k}^4 I_h^{kl}(t) \right) - \mu_h R_h(t) \\
 \frac{dS_v(t)}{dt} &= \mu_v + c_v - \left( \sum_{k=1}^4 (b_{k,v} (I_h^k(t) + \sum_{l=1, l \neq k}^4 I_h^{lk}(t))) + \mu_v + c_v \right) S_v(t) \\
 \frac{dI_v^i(t)}{dt} &= b_{i,v} (I_h^i(t) + \sum_{l=1, l \neq i}^4 I_h^{li}(t)) S_v(t) - (\mu_v + c_v) I_v^i(t)
 \end{aligned}$$

Auch hier unterliegt die Menge

$$\Omega = \left\{ (S_h, I_h^i, R_h^i, S_h^i, V_h^i, I_h^{ij}, R_h, S_v, I_v^i) \in \mathbb{R}_+^{35} \mid \right. \\ \left. S_h + \sum_{i=1}^4 I_h^i + \sum_{i=1}^4 R_h^i + \sum_{i=1}^4 S_h^i + \sum_{i=1}^4 V_h^i + \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1, j \neq i}^4 I_h^{ij} + R_h \leq 1, \right. \\ \left. S_v + \sum_{i=1}^4 I_v^i \leq 1 \right\}$$

der positiven Invarianz. Wie zuvor wird das System (6.4) direkt numerisch betrachtet.

### 6.2.1. Numerische Berechnungen

Die Parameter- und Anfangswerte werden ebenfalls gleich zu den Werten aus Kapitel 4.1.2 gesetzt und mit denen aus Tabelle 6.1 ergänzt. Die impfspezifischen Werte und die Werte für die Bekämpfungsstrategien sind wie in Kapitel 4.2.1 gewählt.

Der systematische Verlauf der Erstinfektionen hat sich im Vergleich zu dem Modell (6.1) (Abbildung 6.1) kaum geändert. Deshalb werden an dieser Stelle auf die Abbildungen verzichtet. Bei der Betrachtung der Zweitinfektionen zeigt sich ein deutlicher Unterschied in den Systemverläufen mit Kreuzimmunität im Vergleich zu dem Basismodell ohne Kreuzimmunität. Die folgenden Abbildungen zeigen die Verläufe für die Zweitinfektionen für das Modell (6.4):

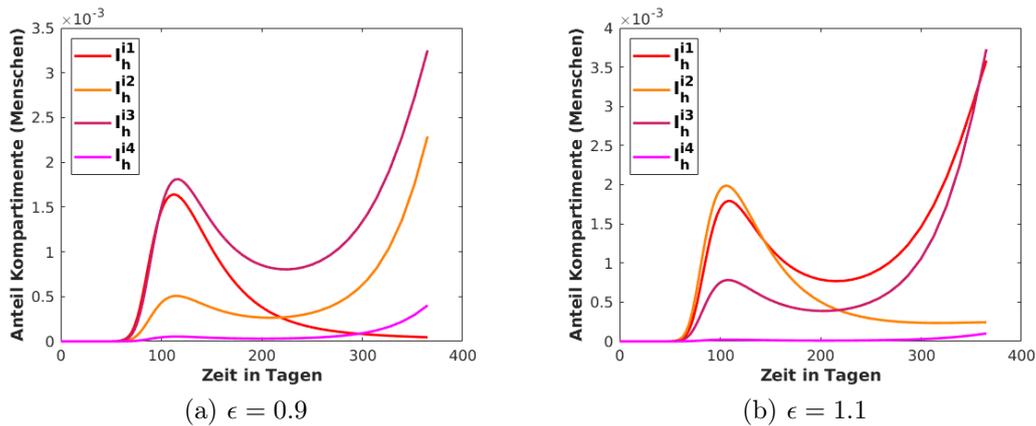


Abbildung 6.5.: Verlauf der zweitinfizierten Menschenkompartimente abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a)  $\epsilon = 0.9$  und (b)  $\epsilon = 1.1$

Drei Aspekte sind deutlich zu erkennen. Der offensichtlichste Aspekt ist der zeitliche Versatz der Zweitinfektionen (vgl. Abbildung 5.7). Daneben nimmt der

## 6. Das Vier Serotypen Modell

Peakwert der Zweitinfektionen ab, was bereits bei den Erstinfektionen auftrat und teilweise auch eine Folge der Steuerung ist. Neben dem zeitlichen Versatz und der Abnahme der Peakwerte, ist als dritter Aspekt der Zeitraum der Zweitinfektionen verändert. Hier dauern die Ausbrüche der Zweitinfektionen länger an. Damit bleibt die Zahl der Zweitinfektionen zwar annähernd gleich, allerdings verteilen sich diese über einen längeren Zeitraum. Für das Gesundheitssystem und damit die Behandlung der Infizierten kann es von entscheidendem Interesse sein, in welchen Zeitraum die Erkrankungen, insbesondere Zweitinfektionen, auftreten. Demnach trägt eine temporäre Kreuzimmunität, sofern vorhanden, erheblich zu einer sinnhaften Modellierung bei.

Wie in Kapitel 5.3 bereits analysiert, hat die Kreuzimmunität überdies einen erheblichen Einfluss auf das Langzeitverhalten des Systems. Auch bei vier Serotypen ändert sich das Systemverhalten von auf einen Gleichgewichtspunkt einpendelnden hin zu einem schwingenden Verlauf (siehe hierzu Anhang A.6). In Kapitel 5.4 hatte die Einführung der Kontrollen dann wiederum einen dämpfenden Effekt. Bei Betrachtung von 100 Jahren des Systems (6.4) zeigen sich folgende Systemverläufe:

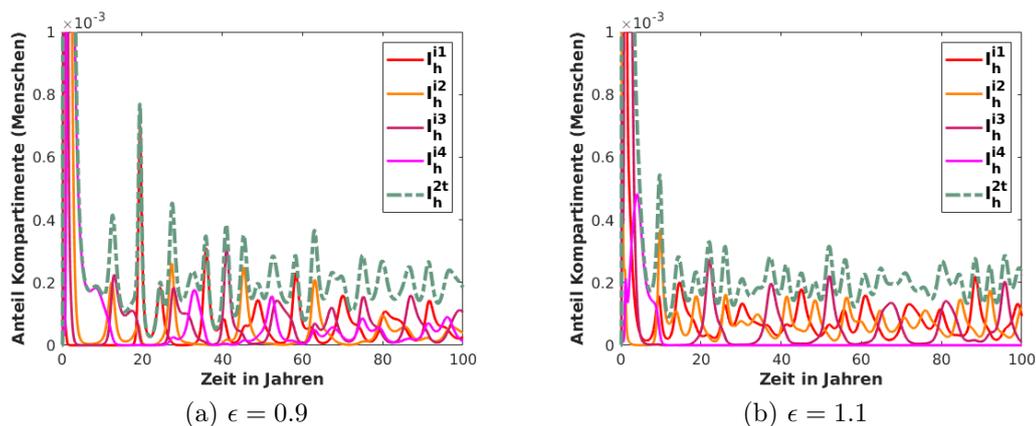
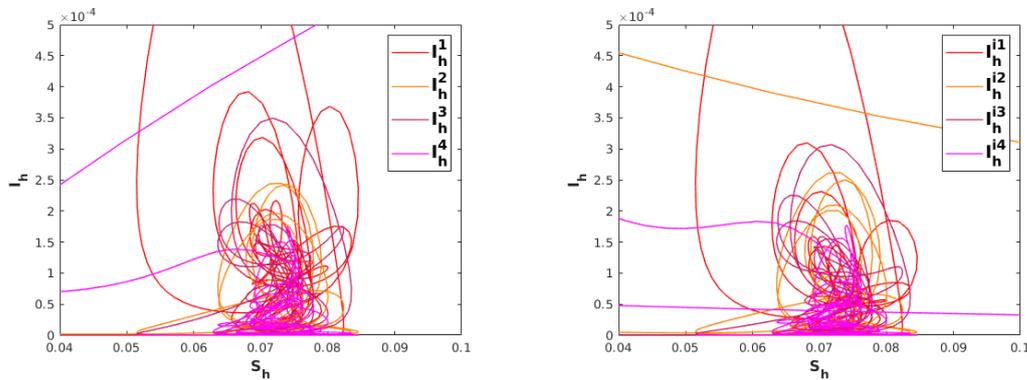


Abbildung 6.6.: Detaillierter Verlauf der zweitinfizierten Menschenkompartimente über 100 Jahre abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a)  $\epsilon = 0.9$  und (b)  $\epsilon = 1.1$

Aus den Abbildungen ersichtlich, bewirken die Kontrollen einen dämpfenden Effekt, analog zu den Abbildungen 5.12, wobei die Schwingungen ebenso unregelmäßig bleiben wie zuvor. Für einen genauen Vergleich sei an dieser Stelle auf Anhang A.6 Abbildung A.1 verwiesen. Darin sind die Verläufe der Zweitinfektionen über 100 Jahre für das vier Serotypen mit Kreuzimmunität, aber ohne Kontrollen, aufgetragen. Die zu dem Modell (6.4) gehörigen Phasenportraits lassen keine weiteren Erkenntnisse zu, sind zur Vollständigkeit im Folgenden jedoch noch dargestellt.



(a) Phasenportrait der Erstinfektionen als Detailansicht (b) Phasenportrait der Zweitinfektionen als Detailansicht

Abbildung 6.7.: Phasenportrait der Erst- und Zweitinfektionen für  $\epsilon = 0.9$  im Detail

### 6.2.2. Optimale Steuerung

Die optimale Steuerung wird für das DGL System (6.4) in derselben Vorgehensweise wie in Kapitel 6.1.2 angewendet. Die Parameter sind gleich zu Kapitel 6.2.1 gewählt und die Impfrate  $\psi$ , sowie die Mückenkontrollen  $c_v$  als Steuervariable gesetzt. Das zu minimierende Kostenfunktional bleibt ebenfalls unverändert. Nachfolgende Tabelle umfasst die Gewichtungen, sowie die errechneten Kosten für  $\epsilon = 0.9$ .

	Gewichte	Kosten
Fall A	$\gamma_1 = 0.17, \gamma_2 = 0.17, \gamma_3 = 0.33, \gamma_4 = 0.33$	0.1163
Fall B	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.55, \gamma_4 = 0.15$	0.1050
Fall C	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.55$	0.0982
Fall D	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.55, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.15$	0.0987

Tabelle 6.3.: Übersicht der verschiedenen Fälle mit deren Gewichtungen und Kosten für  $\epsilon = 0.9$

Mit den unterschiedlichen Gewichtungen aus Tabelle 6.3 ergeben sich folgende optimale Steuerungen für die Variablen und die resultierenden infizierten Menschen.

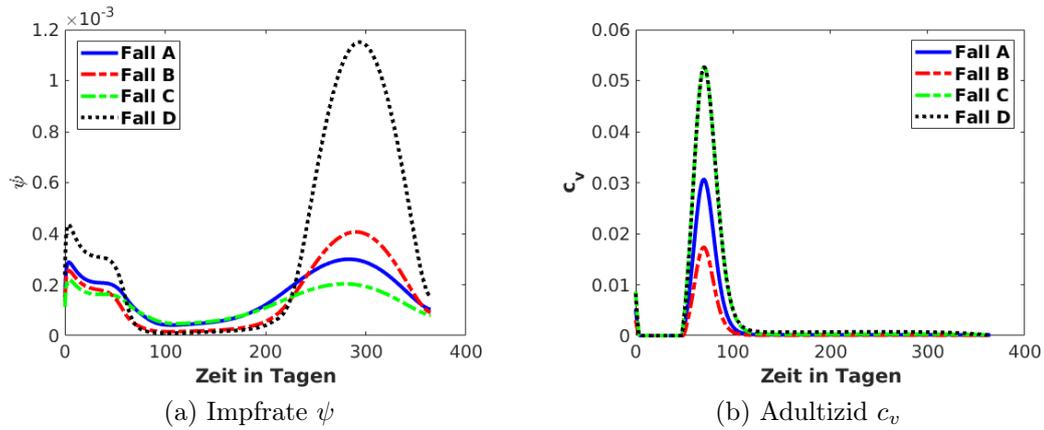


Abbildung 6.8.: Verlauf der Steuervariablen für  $\epsilon = 0.9$

Der Verlauf der Mückenkontrolle zeigt deutlich die einsetzende Maßnahme mit Anstieg der Infektionszahlen. Nach dem ersten Ausbruch an Infektionen gehen die Kontrollen spürbar zurück und bleiben auf einem konstant niedrigen Niveau. Interessanter ist jedoch der Verlauf der Impftrate. Dieser setzt gleich zu Beginn ein und flacht mit nachlassenden Erstinfektionen ab. Der Verlauf bleibt niedrig, bis gegen Ende des dargestellten optimierten Zeitintervalls ein weiterer starker Anstieg in der Impftrate auftritt. Dieser ist vergleichbar mit denen aus Abbildung 5.13 und Abbildung 5.15. Damit bewirkt die Berücksichtigung der Kreuzimmunität bei der optimalen Steuerung auch bei vier Serotypen einen spezifischen Einfluss.

		Fall	$I_h^1$	$I_h^2$	$I_h^3$	$I_h^4$
Peak Wert mit OC	%	A	11.0	1.1	4.15	0.11
relative Peakwert Reduzierung	%	A	9.8	12.0	11.7	15.4
Peak Wert mit OC	%	B	11.5	1.2	4.4	0.12
relative Peakwert Reduzierung	%	B	5.7	4.0	6.4	7.7
Peak Wert mit OC	%	C	10.1	1.0	3.8	0.10
relative Peakwert Reduzierung	%	C	17.2	20.0	19.1	23.1
Peak Wert mit OC	%	D	10.1	1.0	3.8	0.10
relative Peakwert Reduzierung	%	D	17.2	20.0	19.1	23.1

Tabelle 6.4.: Übersicht der Änderung der Peakwerte der erstinfizierten Kompartimente mit optimaler Steuerung im Vergleich zu dem Modell 6.4

Tabelle 6.4 zeigt den Vergleich der Erstinfektionen zwischen dem Modell (6.4) mit und ohne optimaler Steuerung. Die Fälle A, C, D zeigen in fast allen Erstinfektionen eine zweistellige prozentuale Reduzierung des Peakwertes. Das ist ein erheblicher Rückgang, der ausschließlich durch die optimale Steuerung zustande kommt. Ausnahme ist Fall B, in dem die Kosten der Moskitokontrolle deutlich höher als die der infizierten Menschen oder des Impfstoffes sind, hier liegt die prozentuale Reduzierung der Peakwerte der Erstinfektionen bei etwa 5%. Der Verlauf der Zweitinfektionen mit optimaler Steuerung ist in den Abbildungen 6.9 dargestellt.

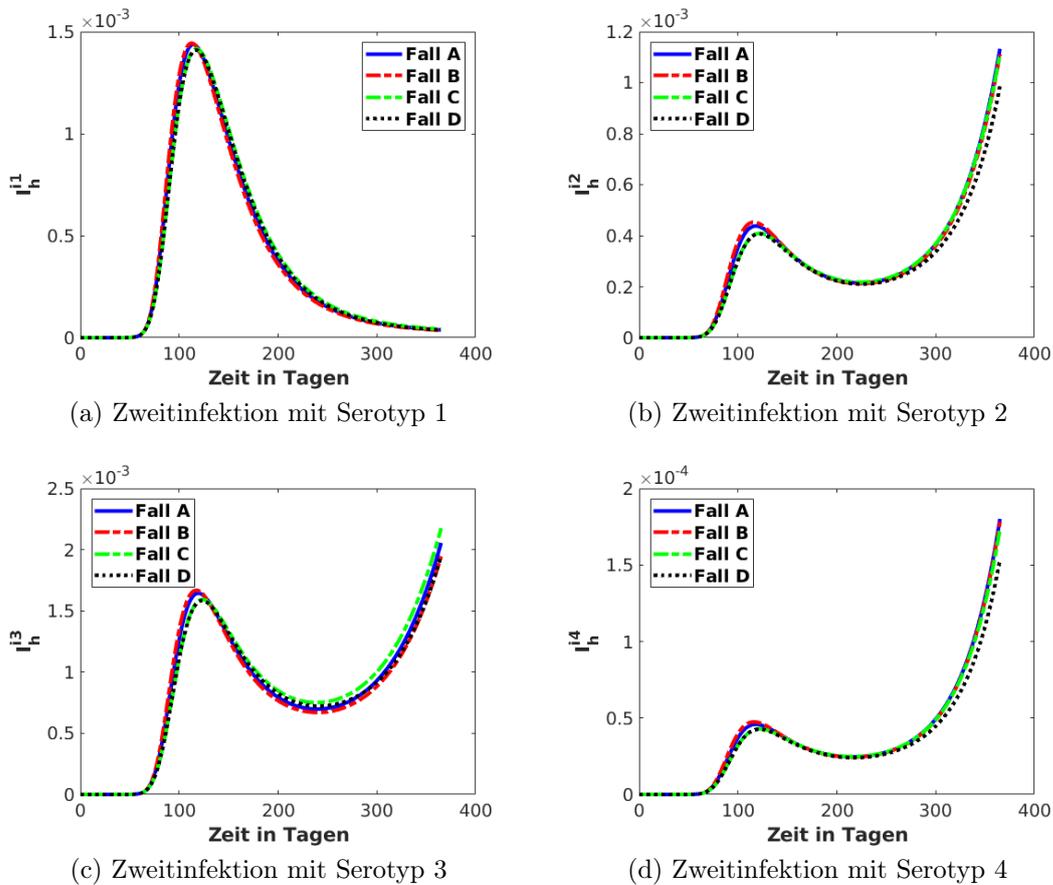


Abbildung 6.9.: Verlauf der zweitinfizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$

Hier liegen alle Verläufe, unabhängig von der Gewichtung, nahe zusammen. Da die meisten Zweitinfektionen erst nach dem ersten Jahr erfolgen, ist eine genaue Aussage über die Reduktion der Peakwerte schwierig. Allerdings lässt sich für die Zweitinfektionen mit Serotyp 1, die ihren Peak im ersten Jahr verzeichnen, an dieser Stelle bereits eine Reduktion von 12.5% feststellen. Für die restlichen Zweitinfektionen zeigt der Verlauf gegen Ende des Zeitraumes zwar einen Anstieg, jedoch sind die Peakwerte niedriger als in der numerischen Berechnung mit

konstanten Kontrollen. Es ist daher anzunehmen, dass die Peakzahlen hier ebenfalls unter den Vergleichswerten bleiben. Damit verlaufen die Zweitinfektionen zwar fast unabhängig von der Gewichtung, jedoch bewirkt die optimale Steuerung eine deutliche Reduzierung der Peakwerte. Damit kann mittels optimaler Steuerung besonders auf die möglich schwer verlaufenden Zweitinfektionen ein entscheidender Einfluss genommen werden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine Modellierung mit vier Serotypen prinzipiell möglich ist, jedoch Rechnungen aufgrund der stark ansteigenden Komplexität nur noch numerisch zu bewältigen sind. Die Kreuzimmunität auch bei dem vier Serotypen Modell einen entscheidenden Einfluss auf das Verhalten des gesamten Systems. Der deutlich unterschiedliche Verlauf der Zweitinfektionen verhindert ein Einpendeln auf einen Gleichgewichtszustand und versetzt das System in einen schwingenden Verlauf. Eine optimale Steuerung bringt in allen Fällen einen spürbaren Vorteil gegenüber konstanten Kontrollen und lässt die auftretenden Peakwerte signifikant sinken. Ein weiteres interessantes numerisches Ergebnis ist, dass bei mehr als nur geringfügigen Schwankungen in den Infektionsraten ein Konkurrenzverhalten der Serotypen zu beobachten ist. Dies kann soweit führen, dass bis zu zwei Serotypen aussterben. Da aber stets mindestens zwei Serotypen stabil koexistieren, wird im nächsten Kapitel auf das Zwei Serotypen Modell zurückgegriffen. Vorteile hiervon sind eine bessere Übersichtlichkeit, qualitative Aussagemöglichkeiten über das Verhalten von Zweitinfektionen und die Möglichkeit, weitere Einflüsse einzubeziehen ohne die vorher genannten Aspekte zu vernachlässigen.

## 7. | Wettereinfluss

Wie bereits in Kapitel 5 erwähnt, sind viele Parameter temperaturabhängig. Die Aedes Familie kommt ursprünglich aus dem süd(ost)asiatischen tropischen Raum, in dem ganzjährig klimatisch ideale Bedingungen für die Moskitos herrschen. Dadurch können viele Parameter als konstant bzw. mit nur wenig Schwankung als konstant approximiert werden. Im europäischen Raum herrscht jedoch ein kontinentales Klima, sodass Temperaturschwankungen einen signifikanten Einfluss haben können. In Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit verschiedener Parameter zeigen sich in [59, 68] deutliche Änderungen bei steigenden Temperaturen. Den größten Einfluss bewirkt die Stech- und Übertragungsrate  $b_{i,h}$  bzw.  $b_{i,v}$ , weshalb in diesem Kapitel die Temperaturabhängigkeit dieser Parameter mit einbezogen wird. Um vielseitige Ergebnisse zu generieren und gleichzeitig die Übersichtlichkeit zu bewahren, wird das Modell (5.1) inklusive Kontrollen (Impfung und Mückenkontrolle) für diese Berechnungen zu Grunde gelegt. Damit sind alle Verfeinerungen berücksichtigt und es können Erst- als auch relevantere Zweitinfektion untersucht werden.

### 7.1. Nicht konstante Koeffizienten

Mit den temperaturabhängigen Parameter  $b_{i,h}(T)$  und  $b_{i,v}(T)$  wird dem Modell die zusätzliche Temperaturvariable  $T$  zugefügt. Die Temperatur selbst ist jedoch wieder von der (Jahres)Zeit abhängig. Durch diese Kopplung können die temperaturabhängigen Parameter  $b_{i,h}(T)$  und  $b_{i,v}(T)$  in zeitabhängigen Parameter  $b_{i,h}(t)$  und  $b_{i,v}(t)$  überführt werden und es entsteht dadurch ein *nicht-autonomes* nicht lineares Differentialgleichungssystem.

Entscheidend für die temperaturabhängigen Parameter sind die mittleren Tagestemperaturen. Grenztemperaturen für die Virusübertragung, -entwicklung oder das Überleben der Moskitos selbst, können für einige Stunden pro Tag kompensiert werden, weshalb nicht auf explizite Temperaturspitzen eingegangen werden muss. Weiter bewegen sich viele Parameter im Bereich von mehreren Tagen bis hin zu Wochen, weswegen für die Modellierung nicht mit Tagestemperaturen, sondern mit mittleren Wochentemperaturen gerechnet wird. Dazu werden die vom Deutschen Wetterdienst (DWD) online zur Verfügung gestellten Wetterdaten der Wetterstation Bamberg herangezogen, auf eine Woche gemittelt und über das Jahr kontinuierlich aufgetragen. Werden Urlaubsrückkehrende als möglicher Auslöser angesehen, infizierte Personen in eine infizierbare Population zu initiieren, ist es naheliegend den zeitlichen Verlauf ab einer typischen Reiserückkehrzeit, wie

beispielsweise Frühling, zu betrachten. Deswegen werden, um eine hohe Relevanz zu gewährleisten, die mittleren Tagestemperaturen (2m über NN) der Wetterstation Bamberg von April 2015 bis April 2020 für die Modellierung verwendet. Abbildung 7.1 zeigt den wöchentlich gemittelten Verlauf der Temperatur über die Jahre April 2015 bis April 2020.

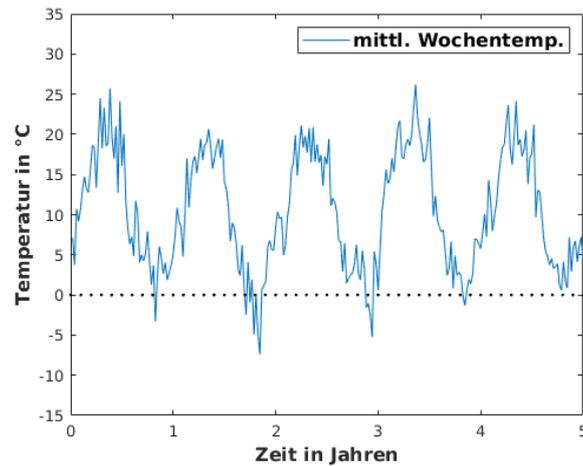


Abbildung 7.1.: gemittelter Temperaturverlauf aus den Wetterdaten der Messstation Bamberg

Die Temperaturabhängigkeit der verschiedenen Parameterwerte wird an [68] angelehnt und ergibt den folgenden temperaturabhängigen Verlauf der Infektionsrate.

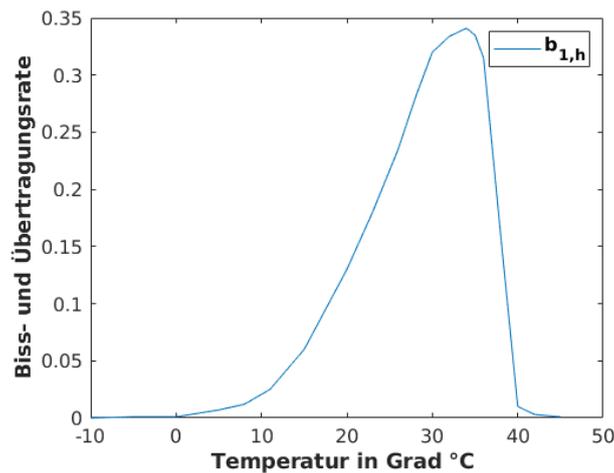


Abbildung 7.2.: Temperaturabhängige Stech- und Übertragungsrate  $b_{1,h}$

Da alle Parameterwerte Schwankungen beinhalten und die genauen Werte für den europäischen Raum nicht vorhanden sind, wird zusätzlich ein zweites Szenario

betrachtet. Hierfür wird folgende Parameterkurve angenommen.

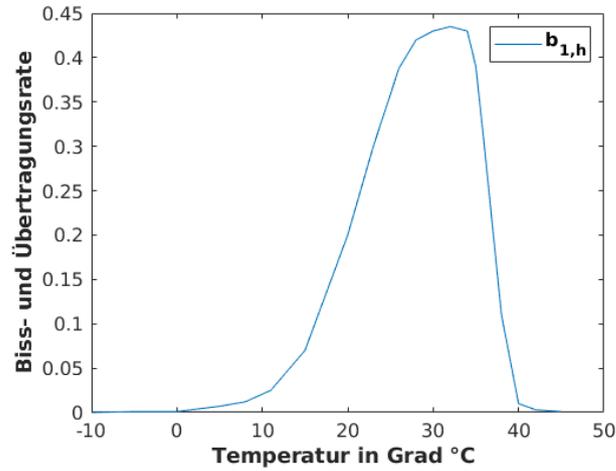


Abbildung 7.3.: alternative temperaturabhängige Stech- und Übertragungsrate  $b_{1,h}$

Durch die Kombination der Wetterdaten mit den temperaturabhängigen Parametern ergeben sich, mittels Splinefit in Matlab, die resultierenden zeitabhängigen Parameterwerte  $b_{i,h}(t)$  und  $b_{i,v}(t)$ . Für  $b_{1,h}(t)$  sind diese zeitabhängigen Verläufe für beide Szenarien in den Abbildungen 7.4 und 7.5 dargestellt.

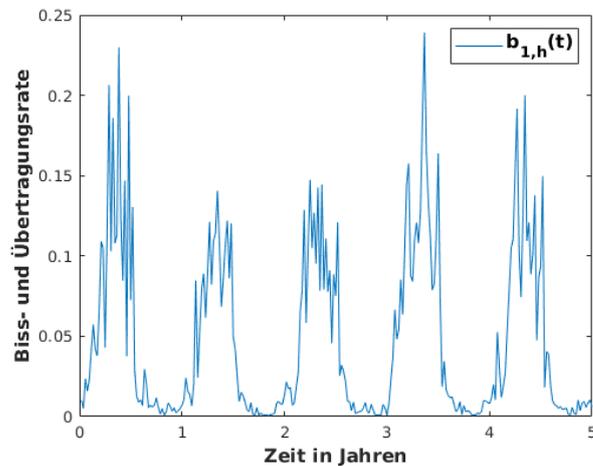


Abbildung 7.4.: Stech- und Übertragungsrate in Abhängigkeit der Zeit

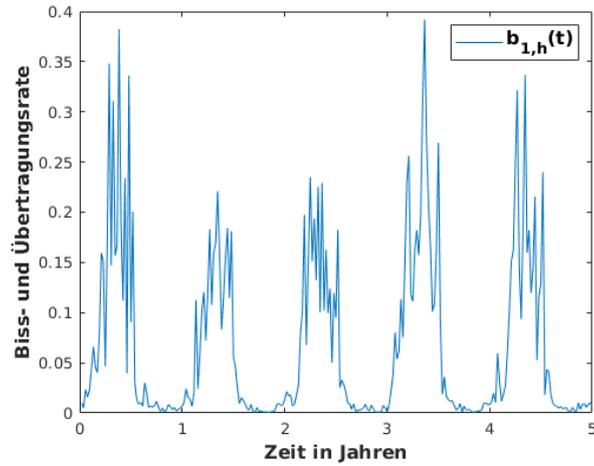


Abbildung 7.5.: Stech- und Übertragungsrate in Abhängigkeit der Zeit für alternative Parameterkurve

## 7.2. Konstante Kontrollen

Das daraus resultierende nicht-autonome nicht lineare Differentialgleichungssystem wird nach dem bereits bekannten Schema numerisch berechnet. Die Parameter sind beibehalten, ebenso wie die Startwerte der Menschen. Da die Modellierung zeitlich gesehen im April beginnt und die Populationsausbildung der Mücken voranschreitet, wird der Startwert der infizierbaren Mücken auf  $S_v(0) = 0.35$  gesetzt. Die Ergebnisse der Modellierung über fünf Jahre sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

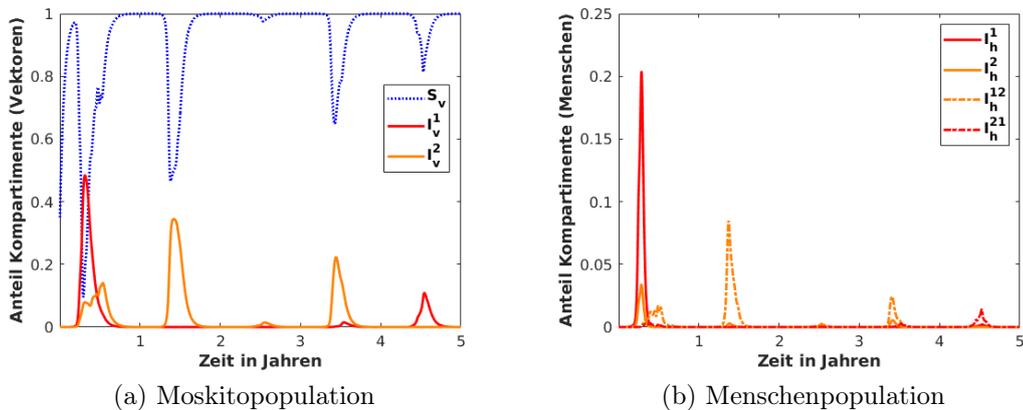
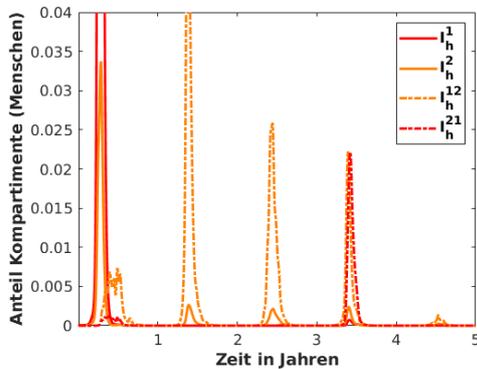
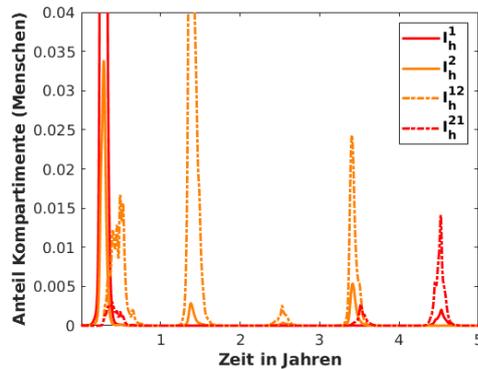


Abbildung 7.6.: Verlauf der infizierten Kompartimente für  $\epsilon = 0.9$

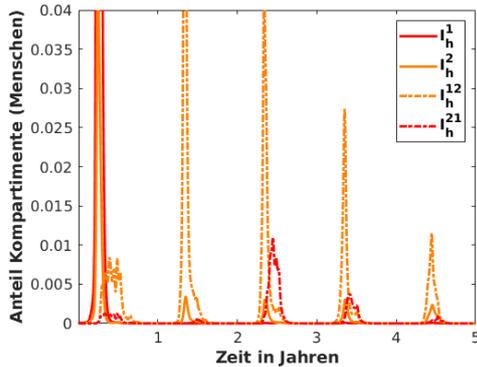
Klar erkennbar sind die wiederkehrenden Ausbrüche der infizierten Menschen wie auch die der Moskitos mit Peaks in den Sommermonaten. Unterschiedliche Temperaturen in den Jahren lassen die Ausbrüche unterschiedlich stark ausfallen. Eine klare Vorhersage ist damit nicht möglich. Jedoch ist auch ein allmähliches Abklingen der Infizierten ersichtlich. Der erste Ausbruch ist mit Abstand der stärkste. Im zweiten Jahr, ist ein offensichtlicher Ausbruch nur für Zweitinfektionen mit Serotyp 2 zu verzeichnen. Das dritte Jahr zeigt kaum Infizierte auf, wohingegen im vierten und fünften Jahr wieder kleine Ausbrüche erkennbar sind. Der Einfluss der Infektionsrate (Szenario 1 & 2) und der Kontrollen wird in der Abbildung 7.7 dargestellt. Hierzu wird für beide Szenarien der genannte Zeitraum betrachtet und zusätzlich dem Modell ohne Kontrollen gegenübergestellt. Der Fokus liegt dabei auf den Folgeausbrüchen.



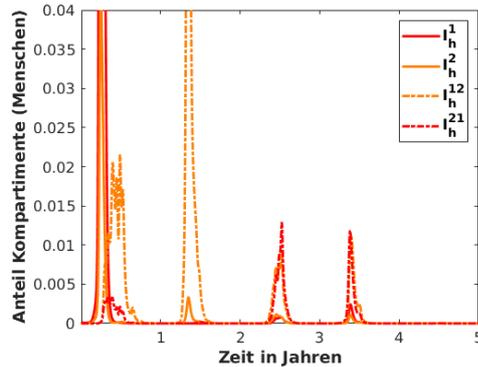
(a) Szenario 1, ohne Kontrollen



(b) Szenario 1, mit Kontrollen



(c) Szenario 2, ohne Kontrollen



(d) Szenario 2, mit Kontrollen

Abbildung 7.7.: detaillierterer Verlauf der infizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$

Gut zu sehen sind die insgesamt stärkeren Ausbrüche bei höherer Infektionsrate. Ebenfalls deutlich sind die positiven Auswirkungen der Kontrollen. In beiden

Szenarien reduzieren sich die Peaks merkbar, obwohl zugleich, trotz Kontrollen, ein jährliches Wiederkehren von infizierten Menschen (wie auch Mücken) zu verzeichnen ist. Allerdings haben kleine Änderungen in der Infektionsrate, oder Wetterschwankungen, bereits signifikante Auswirkungen auf die Art des Ausbruchs. Es ist daher unmöglich eine exakte Aussage zu treffen, wann welcher Serotyp wie stark ausbricht. Trotz gleicher Startwerte, gleichen Wetterdaten und gleichen Parameterwerten (außer der Infektionsrate) sind die Ausbrüche nicht ähnlich. Lediglich die Aussage, dass beide Serotypen koexistieren, kann festgehalten werden. Damit zeigt sich deutlich, dass die Krankheit nicht ausstirbt und der endemische Koexistenz-Gleichgewichtspunkt weiterhin stabil bleibt. Die Dauer, für die die Infektionsraten annähernd 0 und die Basisreproduktionszahlen  $< 1$  sind, reicht somit nicht aus, um den krankheitsfreien Gleichgewichtspunkt anzustreben.

### 7.3. Optimale Steuerung

Die mit den Temperaturen kombinierten temperaturabhängigen Parameter  $b_{i,h}$  und  $b_{i,v}$  werden diskretisiert und in das optimale Steuerungsproblem übergeben. Dadurch kann eine temperaturabhängige optimale Steuerung erhalten werden. Um eine gute Vergleichbarkeit zu garantieren, ist das Kostenfunktional identisch mit dem aus Kapitel 4.2.3 und Kapitel 6.1.2. Die Gewichtungen sind ebenfalls gleich gewählt. Der Übersichtlichkeit halber sind diese in der folgenden Tabelle nochmals aufgelistet und die resultierenden Kosten über fünf Jahre mit angegeben.

	Gewichte	Kosten S1	Kosten S2
Fall A	$\gamma_1 = 0.17, \gamma_2 = 0.17, \gamma_3 = 0.33, \gamma_4 = 0.33$	$1.576 \cdot 10^{-5}$	$3.777 \cdot 10^{-4}$
Fall B	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.55, \gamma_4 = 0.15$	$1.558 \cdot 10^{-5}$	$3.378 \cdot 10^{-4}$
Fall C	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.15, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.55$	$1.578 \cdot 10^{-5}$	$3.146 \cdot 10^{-4}$
Fall D	$\gamma_1 = 0.15, \gamma_2 = 0.55, \gamma_3 = 0.15, \gamma_4 = 0.15$	$1.549 \cdot 10^{-5}$	$3.045 \cdot 10^{-4}$

Tabelle 7.1.: Übersicht der verschiedenen Fälle und deren Gewichtungen der temperaturabhängigen optimalen Steuerung für fünf Jahre abhängig von dem jeweiligen Szenario

Auffällig sind die sehr niedrigen Kosten in beiden Szenarien. Wobei die Kosten in Szenario 2 spürbar höher als in Szenario 1 sind. Um die Auswirkungen auf das System zu betrachten, sind die Ergebnisse über fünf Jahre beider Szenarien in den folgenden Abbildungen visualisiert. Dabei wird zunächst Szenario 1, Steuervariablen und infizierte Menschen, und nachfolgend Szenario 2 betrachtet.

Beginnend mit den Steuervariablen sind die Verläufe des Sprühens von Adultiziden  $c_v$  und der Impfung mit der Impftrate  $\psi$  in Abbildung 7.8 dargestellt.

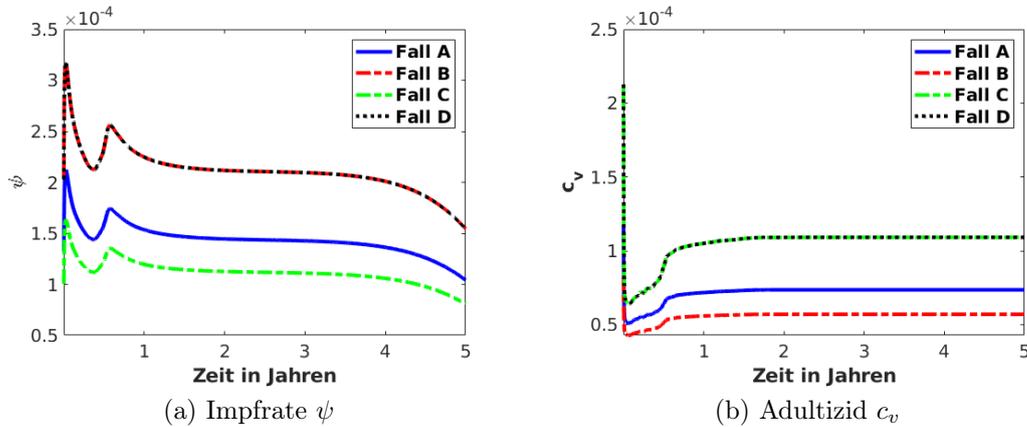
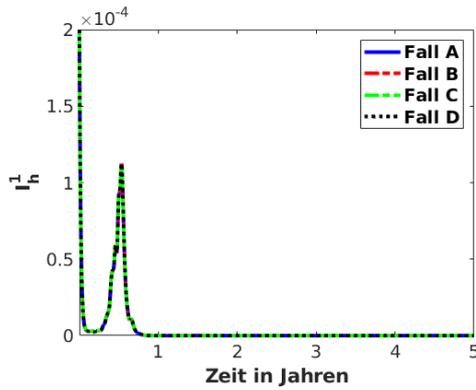


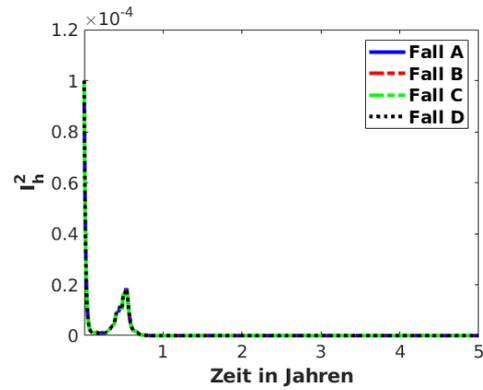
Abbildung 7.8.: Verlauf der Steuervariablen für  $\epsilon = 0.9$  über fünf Jahre

Bei beiden Steuervariablen wird direkt stark gestartet, sinkt dann sichtbar ab und geht nach einem erneuten geringfügigen Anstieg in ein annähernd konstantes Verhalten über. Interessanterweise verbleibt die Impftrate auf eben annähernd konstantem Niveau und beschreibt nicht, wie die Ausbrüche selbst, einen schwingenden Verlauf. Die nach dem Anstieg konstant verlaufende Mückenkontrolle geht auf die durchgängig existierende Mückenpopulation zurück und beschreibt damit ein kontinuierliches Vorgehen gegen die Mücken. Der im Verhältnis hohe Startwert der Steuerungen korreliert mit einer warmen Temperaturphase zu Beginn der Rechnung und der erneute Anstieg ist auf den Ausbruch der Krankheit zurückzuführen. Dabei ist auffällig, dass die Größenordnung der Steuervariablen deutlich unter denen aus einer konstanten Kontrolle liegt. Auch hier stellt Fall A die mittlere Referenz zwischen den anderen Fällen dar.

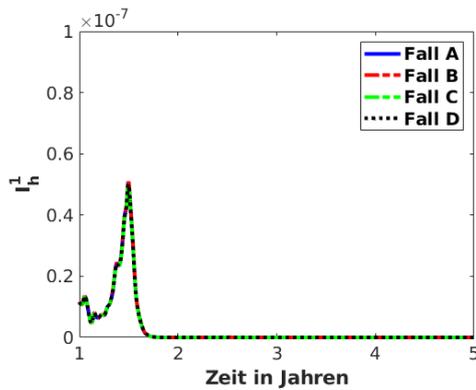
Die Verläufe der infizierten Kompartimente ist in den folgenden Graphiken ersichtlich. Dabei beinhaltet Abbildung 7.9 die Darstellung der Kompartimente mit einer Erstinfektion und Abbildung 7.10 zeigt die Menschenkompartimente mit einer Zweitinfektion.



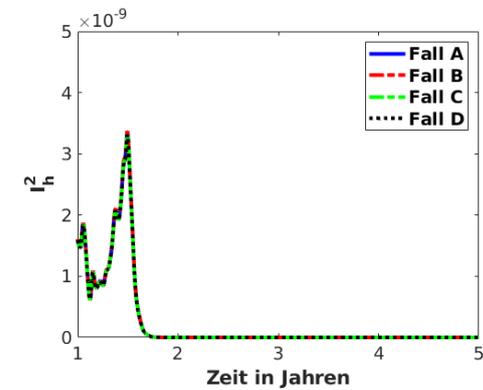
(a) Erstinfektion mit Serotyp 1



(b) Erstinfektion mit Serotyp 2

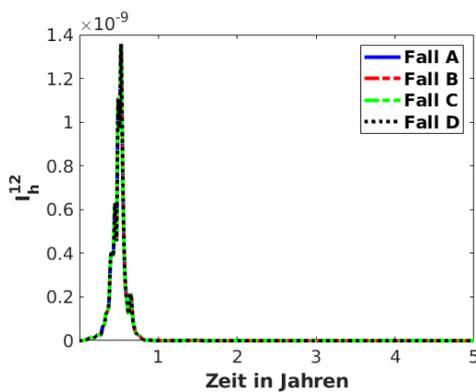


(c) Erstinfektion mit Serotyp 1 detailliert

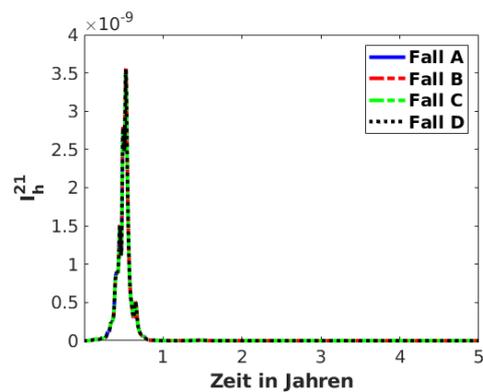


(d) Erstinfektion mit Serotyp 2 detailliert

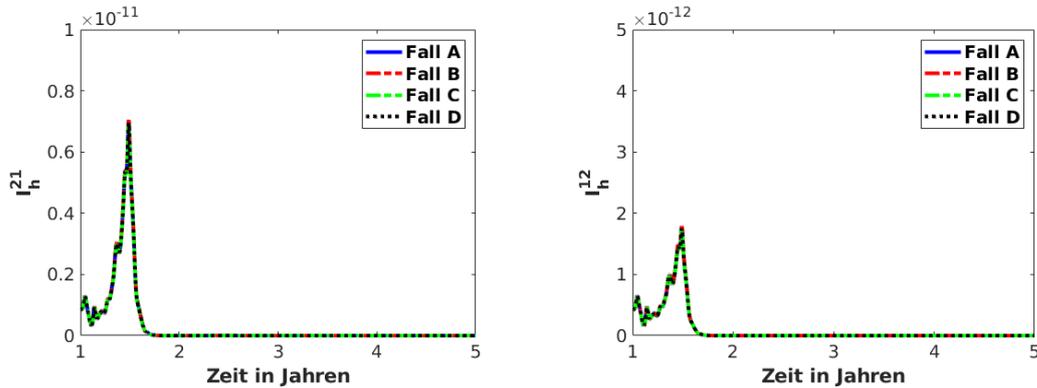
Abbildung 7.9.: Verlauf der erstinfizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$  über fünf Jahre



(a) Zweitinfektion mit Serotyp 1



(b) Zweitinfektion mit Serotyp 2



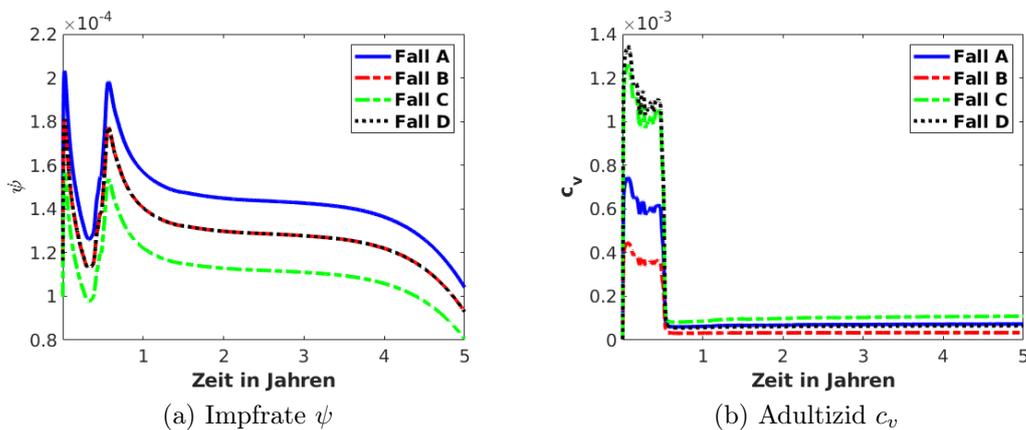
(c) Zweitinfektion mit Serotyp 1 detailliert

(d) Zweitinfektion mit Serotyp 2 detailliert

Abbildung 7.10.: Verlauf der zweitinfizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$  über fünf Jahre

Auffällig dabei ist, dass sich die Peakwerte deutlich verringert haben. Sowohl die Erstinfektionen als auch besonders die Zweitinfektionen liegen deutlich unterhalb der Peakwerte mit konstanten Kontrollen (Abbildungen 7.6 b), 7.7 b)). Ein Unterschied zwischen den Fällen A-D ist dabei kaum zu erkennen. Nach dem ersten Ausbruch gibt es einen weiteren, deutlich geringeren Ausbruch im zweiten Jahr. Danach gehen die Infektionen gegen 0.

Zum Vergleich werden nun die optimalen Steuervariablen und die infizierten Menschenkompartimente für das Szenario 2 betrachtet.

(a) Impfrate  $\psi$ (b) Adultizid  $c_v$ Abbildung 7.11.: Verlauf der Steuervariablen für  $\epsilon = 0.9$  über fünf Jahre

Der prinzipielle Verlauf ist ähnlich zu Abbildung 7.8, allerdings stechen einige Aspekte deutlich hervor. Die Impfrate beschreibt im Fall A nicht wie sonst den mittleren Verlauf, sondern den Verlauf mit den größten Werten. Dabei bleibt der Wert für Fall A annähernd gleich, lediglich die Impfrate für die Fälle B und D

sind spürbar niedriger als zuvor. Das Sprühen des Adultizids hingegen ist um eine Zehnerpotenz höher als in Szenario 1. Auch dauert der anfängliche starke Verlauf in diesem Szenario länger an, bevor es auf einen niedrigeren Wert fällt. Die Staffelung der Intensität der Steuervariablen  $c_v$  bleibt jedoch wie gehabt. Damit wird insgesamt mit einer erhöhten Mückenkontrolle gegen die erhöhte Infektionsrate vorgegangen. Im Folgenden sind die Verläufe der infizierten Kompartimente dargestellt, wobei Abbildung 7.12 die Erstinfektionen und Abbildung 7.13 die Menschenkompartimente mit einer Zweitinfektion beinhaltet.

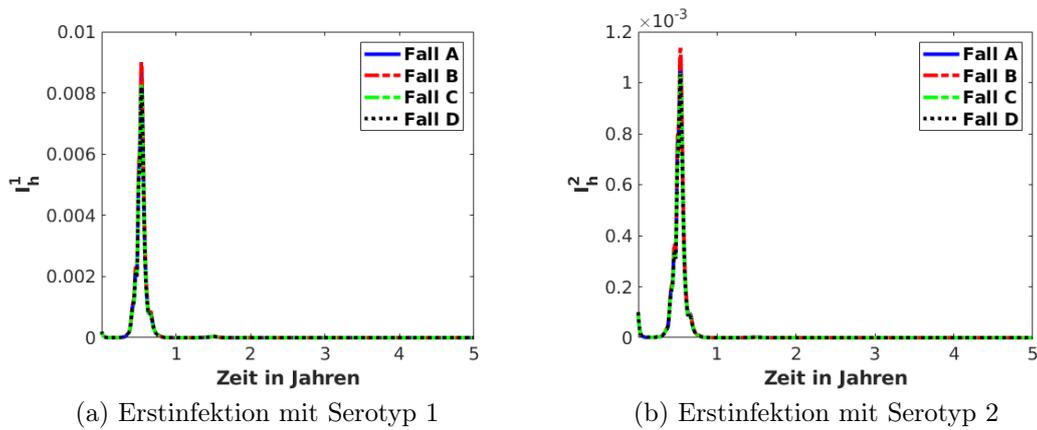
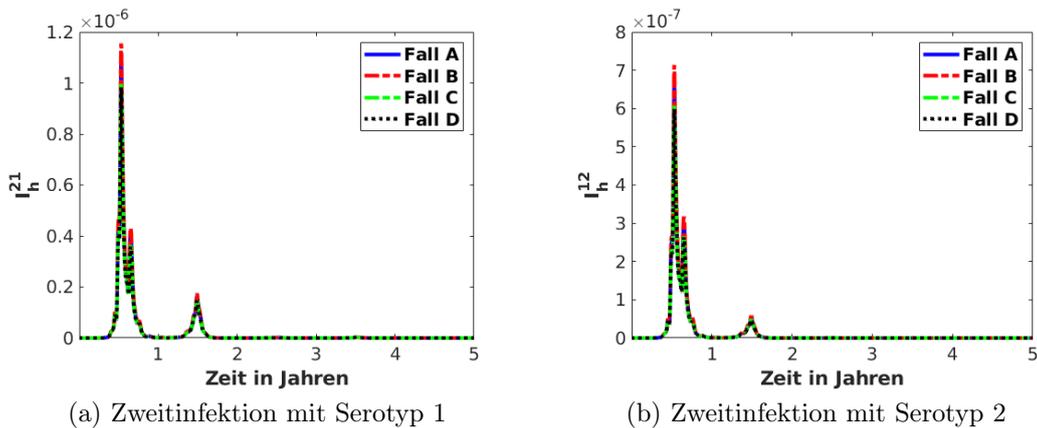
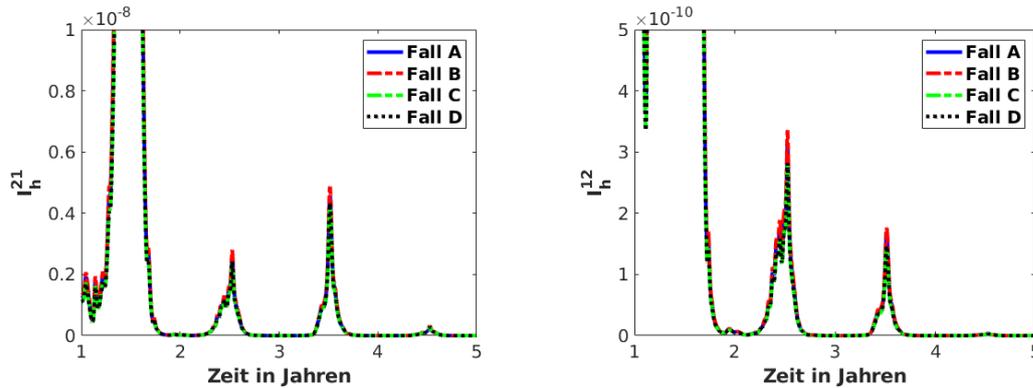


Abbildung 7.12.: Verlauf der erstinfizierten Menschenkompartimente für  $\epsilon = 0.9$  über fünf Jahre





(c) Zweitinfektion mit Serotyp 1 detailliert

(d) Zweitinfektion mit Serotyp 2 detailliert

Abbildung 7.13.: Verlauf der zweitinfizierten Kompartimente für  $\epsilon = 0.9$  über fünf Jahre

Analog zu den vorherigen Ergebnissen sind hier ebenfalls die Peakwerte signifikant geringer als mit konstanten Kontrollen. Im Gegensatz zu vorher sind hier jedoch nach dem zweiten Jahr weiterhin Ausbrüche vorhanden. Damit hat die Infektionsrate nicht nur Einfluss auf die Peakwerte selbst, sondern auch auf die Beständigkeit der Krankheit in der Population.

Insgesamt zeigt sich in allen betrachteten Fällen und Szenarien die große Bedeutung der Kontrollen, welche, gepaart mit den Infektionsraten, einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf und die Konsistenz der Krankheitsausbrüche nehmen. Besonders bei temperaturabhängigen Parametern ist es für die Modellierung daher essentiell, die Parameterdaten und -kurven so exakt wie möglich zu bestimmen, um so eine mögliche Prognose für den Verlauf erstellen zu können. Abschließend sei zu erwähnen, dass alle Berechnungen auf der Annahme beruhen, dass nur zu Beginn der Rechnungen infizierte Menschen in das Modell eingebracht werden. Ein erneutes Einbringen von Infizierten in den Folgejahren ist nicht berücksichtigt. Infektionsausbrüche basieren daher ausschließlich auf die initialen Startwerte.



## 8. | Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden mathematische Modelle untersucht, die sich mit der Etablierung von Dengue Fieber in dem süddeutschen Raum befassen. Die Modelle, basierend auf der Einteilung in Kompartimente, wurden systematisch verfeinert und dabei analytische sowie numerische Auswirkungen aufgezeigt. Die wichtigsten Erkenntnisse und Ergebnisse dieser Arbeit sind nachfolgend zusammengefasst.

Bei den Herleitungen der Grundlagen in Kapitel 3 ist die mittels Lyapunov Funktionen bewiesene globale Stabilität der Mücken, wie auch des endemischen Gleichgewichtspunktes als Resultat festzuhalten. Darauf aufbauend wurde in Kapitel 4 ein zwei Serotypen Modell umfassend analysiert. Ein bedeutendes Ergebnis geht in der analytischen Darstellung der endemischen Gleichgewichtspunkte hervor. Hierbei können erstmals für asymmetrische Übertragungsraten eine eindeutige Darstellung des endemischen Koexistenz-Gleichgewichtspunktes ermittelt, sowie die Eindeutigkeit des Koexistenz-Gleichgewichtspunktes für symmetrische Übertragungsraten bewiesen werden. Für asymmetrische Übertragungsraten ist der Eindeutigkeitsbeweis nicht notwendig, da nur ein Koexistenz-Gleichgewichtspunkt auftritt. Neben der Existenz des Koexistenz-Gleichgewichtspunktes  $E_c$  wurde auch dessen Stabilität konsolidiert. Zwar kann analytisch nur die lokale asymptotische Stabilität gezeigt werden, jedoch lassen die numerischen Ergebnisse eine globale Stabilität vermuten. Gestützt wird diese Annahme durch die Instabilität der monoendemischen Gleichgewichtspunkte  $E_{\text{end},i}$  bei Überschreiten des mathematischen Schwellwertes der Invasionszahl  $R_{ij} > 1$ . Bei der Gegenüberstellung der Grenzfälle  $R_{ij} = R_{ji} = 1$  ist deutlich der vorherrschende stabile Bereich des Koexistenz-Gleichgewichtspunktes zu sehen. Impfstrategien und abschwächende Vorerkrankungen ( $\delta_i$ ) haben einen positiven Einfluss auf den Stabilitätsbereich, können die Dominanz des Koexistenz-Gleichgewichtspunktes jedoch nicht unterbinden.

Bei den Verfeinerungen des zwei Serotypen Modells in Kapitel 5 wurden gezielt die Inkubationszeit und die temporäre Kreuzimmunität untersucht. Dabei zeigt die Inkubationszeit vor allem einen analytischen Einfluss auf Darstellung der Basisreproduktions- und der Invasionszahl. Numerisch betrachtet, ist das Einbinden der Kreuzimmunität von größerer Bedeutung. Ein Kernresultat ist, dass sich das Systemverhalten unter Berücksichtigung der Kreuzimmunität nicht mehr auf einen Gleichgewichtspunkt einpendelt, sondern in Schwingungen versetzt wird. Der endemische Gleichgewichtspunkt ist zwar stabil, jedoch bewegt sich das System auf einem Attraktor um den Gleichgewichtspunkt herum. Eruiert wurde dies anhand numerischer Berechnungen und der einhergehenden Darstellung

der Systemverläufe sowie deren Phasenportraits. Aufgrund dieser Relevanz, dem Einbinden der Kreuzimmunität, wurde das zwei Serotypen Modell mit temporärer Kreuzimmunität bezüglich möglicher Steuerungen gegen ein Ausbreiten der Krankheit analysiert. Mit dem Einbeziehen konstanter Kontrollen, insbesondere der der Impfung, wird erneut das Langzeitverhalten sichtbar beeinflusst. Die durch die Kreuzimmunität induzierten Schwingungen werden durch die Kontrollen deutlich gedämpft, jedoch reichen die untersuchten Kontrollen nicht aus, um das Systemverhalten wieder auf den Gleichgewichtspunkt zu führen. Visualisiert ist dies in den Phasenportraits und in dem Systemverhalten über mehrere Jahre. Ferner kann festgehalten werden, dass eine optimale Steuerung der Kontrollen die auftretende Peakwerte zusätzlich reduziert. Bereits nach drei bis vier Jahren liegen die Zweitinfektionen unter 0.2%. Indessen führen beide Formen der Kontrollmaßnahmen zu einer Reduzierung der infizierten Menschen, insbesondere an Zweitinfektionen und damit zu einer Reduzierung an möglichen schweren Dengue Schock Syndrom Fällen.

Im Hinblick auf die vier existierenden Virusarten DENV1-4 wurde in Kapitel 6 ein vier Serotypen Modell behandelt. Aufgrund der sehr hohen Komplexität des Modells können hier die Ergebnisse nur numerisch berechnet und nicht analytisch belegt werden. Eine bemerkenswerte Erkenntnis dabei ist, dass ein Konkurrenzverhalten der verschiedenen Serotypen davon abhängt, wie nah ihre Infektionsraten beisammen liegen. Grundsätzlich besteht nie eine Konkurrenz zwischen zwei Serotypen, allerdings ist bei einer Abweichung der Infektionsraten von  $> 10\%$  ein Aussterben von mindestens einem Serotyp zu beobachten. Der lokal stabile, polyendemische Gleichgewichtspunkt bleibt weiterhin attraktiv und wird somit, trotz länger benötigten Zeitraum, eingenommen. Hingegen bewirkt die Berücksichtigung der temporären Kreuzimmunität erneut den Übergang in ein schwingendes System (siehe Anhang A.6). Werden die Kontrollen mit eingebunden, verbleibt das Systemverhalten des vier Serotypen Modells, vergleichbar mit dem vorherigen zwei Serotypen Modell, in einem unregelmäßigen Schwingungsverlauf.

Um das mitteleuropäische Klima und die Temperaturabhängigkeit der Stech- und Übertragungsraten der Mosquitos zu berücksichtigen, wurden in Kapitel 7 Wetterdaten des DWD der Messstation Bamberg der Jahre 2015 - 2020 verwendet und in die Modellierung eines detaillierten zwei Serotyp Modells mit einbezogen. Die daraus resultierenden zeitabhängigen Infektionsraten wurden diskretisiert und so eine temperaturabhängige Modellierung ermöglicht. Aus den Untersuchungen geht hervor, dass in den wärmeren Monaten ein deutliches Wiederkehren von Dengue Fieber Ausbrüchen zu verzeichnen ist. Zwar ist der erste Ausbruch mit Abstand der intensivste, dennoch bleibt die Krankheit konsistent erhalten. Bei einem zweiten Szenario mit leicht erhöhter Infektionsrate bleibt die Krankheit ebenfalls erhalten, weist jedoch qualitativ ein anderes Verhalten auf. Dies unterstreicht die Auswirkung von schwankungsbehafteten Parameterwerten und

---

damit die Sensibilität des Systems. Als weitere Erkenntnis kann festgehalten werden, dass berücksichtigte konstante Kontrollen zwar zu einer Reduktion der Spitzenwerte führen, jedoch das Fortbestehen der Krankheit nicht verhindern. Anschließend wurde eine temperaturabhängige, optimale Steuerung des Systems über mehrere Jahre durchgeführt. Als Resultat zeigt sich, dass für beide Szenarien, bei geringerem Kontrolleinsatz, die Ausbrüche deutlich gesenkt werden können. Zudem können bei Szenario 1 Folgeausbrüche nach dem zweiten Jahr gänzlich verhindert werden. Dies verdeutlicht erneut das Potential einer optimalen Steuerung gegenüber den konstanten Kontrollen.

Somit wurden in dieser Arbeit verschiedene analytische und numerische Untersuchungen zu Krankheitsmodellen mit bis zu vier Serotypen, Auswirkungen von Verfeinerungen der Modelle, zeitlich abhängige Infektionsraten, sowie jeweils optimale Steuerungen der Modelle angestellt. Anhand dieser Ergebnisse konnten relevante Details herauskristallisiert und in die Modellierung aufgenommen werden. Dadurch wird eine bessere Vorstellung über die Ausbreitung von Dengue-Fieber im süddeutschen Raum ermöglicht und potenzielle Kontrollmaßnahmen können wirkungsvoller auf das System abgestimmt werden. Besonders in Zeiten einer vorherrschenden Pandemie, wie z. B. Covid-19, ist es von entscheidendem Vorteil die Auswirkungen, das Verbreiten und den Verlauf von übertragbaren, gefährlichen Krankheiten zu verstehen, um geeignete Gegenmaßnahmen ergreifen zu können. Damit leistet diese Arbeit einen bedeutsamen Beitrag zum Verständnis eines Pandemieerhaltens und mögliche Anknüpfungspunkte für zukünftige Untersuchungen.



# Literaturverzeichnis

- [1] A. ABATE, A. TIWARI, AND S. SASTRY, *Box invariance in biologically-inspired dynamical systems*, *Automatica*, 45 (2009), pp. 1601–1610.
- [2] J. ADHAMI AND P. REITER, *Introduction and Establishment of Aedes (Stegomyia) albopictus skuse (Diptera: Culicidae) in Albania*, *Journal of the American Mosquito Control Association*, 14 (1998), pp. 340–343.
- [3] M. AGUIAR, B. W. KOOI, AND N. STOLENWERK, *Epidemiology of Dengue Fever: A Model with Temporary Cross-Immunity and Possible Secondary Infection Shows Bifurcations and Chaotic Behaviour in Wide Parameter Regions*, *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 3 (2008), pp. 48–70.
- [4] M. AGUIAR AND N. STOLENWERK, *The role of seasonality and import in a minimalistic multi-strain dengue model capturing differences between primary and secondary infections: Complex dynamics and its implications for data analysis*, *Journal of Theoretical Biology*, 289 (2011), pp. 181–196.
- [5] G. ALBRECHT AND K. CHUDEJ, *Optimale Steuerung und theoretische Analyse eines mathematischen zwei Serotypen Dengue-Fieber Modells*, in *Tagungsband ASIM 2018 Symposium Simulationstechnik an der Hafen-City Universität Hamburg*, C. Deatcu, T. Schramm, and K. Zobel, eds., ARGESIM, 2018, pp. 127 – 135.
- [6] G. ALBRECHT, A. FISCHER, AND K. CHUDEJ, *Analyse, Simulation und Optimale Steuerung eines mathematischen Dengue-Fieber Modells mit Impfung*, in *Tagungsband Workshop 2018 ASIM/GI-Fachgruppen in Heilbronn*, T. Loose, ed., ARGESIM Verlag Wien, 2018, pp. 223–229.
- [7] ASIATISCHE TIGERMÜCKE HEIDELBERG, *Lebenszyklus der Asiatischen Tigermücke*, August 2020. <http://www.heidelberg.tigermuecke.info/Zyklus.html>.
- [8] N. BECKER, M. GEIER, C. BALCZUN, U. BRADERSSEN, K. HUBER, E. KIEL, A. KRÜGER, R. LÜHKEN, C. ORENDT, A. PLENGE-BÖNIG, A. ROSE, G. A. SCHAUB, AND E. TANNICH, *Repeated introduction of Aedes albopictus into Germany, July to October 2012*, *Parasitology Research*, 112 (2012), pp. 1787–1790.
- [9] N. BECKER, S. SCHÖN, A. KLEIN, I. FERSTL, A. KIZGIN, E. TANNICH, C. KUHN, B. PLUSKOTA, AND A. JÖST, *First mass development of Aedes albopictus (Diptera: Culicidae)—its surveillance and control in Germany*, *Parasitology Research*, 116 (2017), pp. 847–858.

- [10] M. Q. BENEDICT, R. S. LEVINE, W. A. HAWLEY, AND L. P. LOUNIBOS, *Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito Aedes albopictus*, Vector-borne and zoonotic diseases, 7 (2007), pp. 76–85.
- [11] G. BENELLI AND H. MEHLHORN, *Mosquito-born Diseases*, Springer, 2018. ISBN: 978-3-319-94074-8.
- [12] S. BHATT, P. W. GETHING, O. J. BRADY, J. P. MESSINA, A. W. FARLOW, C. L. MOYES, AND J. M. E. DRAKE, *The global distribution and burden of dengue*, Nature, 496 (2013), pp. 504–507.
- [13] W. C. BLACK, K. E. BENNET, N. GORROCHOTEGUI-ESCALANTE, C. V. BARILLAS-MURY, I. FERNANDEZ-SALAS, M. D. LOURDES MUNOZ, K. E. FARFAN-ALE, JOSE A. ABD OLSON, AND B. J. BEATY, *Flavivirus Susceptibility in Aedes aegypti*, Archives of Medical Research, 33 (2002), pp. 379–388.
- [14] BR24, *Asiatische Tigermücke in Fürth nachgewiesen – Stadt will handeln*, September 2019. <https://www.br.de/nachrichten/bayern/asiatische-tigermuecke-in-fuerth-nachgewiesen-stadt-will-handeln,Rd69Sjb>.
- [15] —, *Gefährliche Tigermücke in Fürth: Gekommen, um zu bleiben?*, Juli 2020. <https://www.br.de/nachrichten/bayern/gefaehrliche-tigermuecke-in-fuerth-gekommen-um-zu-bleiben,S4zGNiA>.
- [16] A. E. J. BRYSON, *Optimal control 1950 to 1985*, IEEE Control Systems, (1996), pp. 26–33.
- [17] M. CHAN AND M. A. JOHANSSON, *The Incubation Periods of Dengue Viruses*, PLOS ONE, 7 (2012).
- [18] S. S. R. CHRISTOPHERS, *Aedes Aegypti (L.) The Yellow Fever Mosquito: Its Life, History, Bionomics and Structure*, The Syndics of the Cambridge University Press, 1960. ISBN: 978-0-521-11302-1.
- [19] K. CHUDEJ, G. ALBRECHT, AND L. JENDE, *Vereinfachung eines Denguefieber-Modells mit zwei Serotypen und einer extrinsischen Inkubationszeit der Vektoren*, in Simulation in Umwelt- und Geowissenschaften: Workshop Kassel 2019, J. Wittmann, ed., Düren : Shaker Verlag, 2019, pp. 217 – 227.
- [20] K. CHUDEJ AND A. FISCHER, *Optimal vaccination strategies for a new dengue model with two serotypes*, IFAC-PapersOnLine, 51 (2018), pp. 13–18.
- [21] K. CHUDEJ, A. FISCHER, G. ALBRECHT, AND M. HERATH, *Optimale Mückenbekämpfung bei einem neuen mathematischen Dengue-Fieber Modell mit 2 Serotypen*, in Tagungsband Workshop 2018 ASIM/GI-Fachgruppen

- in Hannover, J. Wittmann, L. Wolf, V. Ahlers, A. Koschel, and R. Pump, eds., Aachen : Shaker Verlag, 2018, pp. 221–233.
- [22] G. E. COELHO, M. N. BURATTINI, M. D. G. TEIXEIRA, F. A. B. COU-TINHO, AND M. E., *Dynamics of the 2006/2007 dengue outbreak in Brazil*, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 103 (2008), pp. 535–539.
- [23] R. DENYSIUK, H. S. RODRIGUES, M. T. T. MONTEIRO, L. COSTA, I. E. SANTO, AND D. F. M. TORRES, *Dengue Disease: A Multiobjective Viewpoint*, Journal of Mathematical Analysis, 7 (2016), pp. 70–90.
- [24] J. DORMAND AND P. PRINCE, *A family of embedded Runge-Kutta formulae*, Journal of Computational and Applied Mathematics, 6 (1980), pp. 19–26.
- [25] P. V. D. DRIESSCHE AND J. WATMOUGH, *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Mathematical Biosciences, 180 (2002), pp. 29–48.
- [26] ———, *Further Notes on the Basic Reproduction Number*, 2008. Mathematical Epidemiology. Lecture Notes in Mathematics, vol. 1945. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [27] M. DUBRULLE, L. MOUSSON, S. MOUTAILLER, M. VAZEILLE, AND A.-B. FAILLOUX, *Chikungunya Virus and Aedes Mosquitoes: Saliva Is Infectious as soon as Two Days after Oral Infection*, PLoS One, 4 (2009).
- [28] Y. DUMONT AND F. CHIROLEU, *Vector control for the Chikungunya disease*, Mathematical biosciences and engineering, 7 (2010), pp. 313–345.
- [29] K. EBI AND J. NEALON, *Dengue in a changing climate*, Environmental Research, 151 (2016), pp. 115–123.
- [30] ECDC, *Dengue outbreak in Madeira (2012-13)*, März 2013. <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/threats-and-outbreaks/madeira-outbreak-2012>.
- [31] ———, *Aedes aegypti - Factsheet for experts*, Dezember 2016. <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti>.
- [32] ———, *Aedes albopictus - Factsheet for experts*, Dezember 2016. <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-albopictus>.
- [33] ———, *Factsheet about dengue*, April 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts/factsheet>.
- [34] L. ESTEVA AND C. VARGAS, *Analysis of a dengue disease transmission model*, Mathematical Biosciences, 150 (1998), pp. 131 – 151.

- [35] —, *Coexistence of different serotypes of dengue virus*, Journal of Mathematical Biology, 46 (2003), pp. 31–47.
- [36] K. FATIMA AND N. I. SYED, *Dengvaxia controversy: impact on vaccine hesitancy*, Journal of Global Health, 8 (2018).
- [37] A. FISCHER, *Optimale Impfstrategien für Dengue-Fieber*, Masterarbeit, Universität Bayreuth, 2016.
- [38] A. FISCHER, K. CHUDEJ, AND H. J. PESCH, *Optimal vaccination and control strategies against dengue*, Mathematical Methods in the Applied Science, 42 (2019), pp. 3496–3507.
- [39] R. FOURER, D. M. GAY, AND B. W. KERNIGHAN, *AMPL: A Modeling Language for Mathematical Programming*, Duxbury/Thompson, Pacific Grove, CA, 2003.
- [40] C. FRANK, M. FABER, W. HELLENBRAND, H. WILKING, AND K. STARK, *Wichtige, durch Vektoren übertragene Infektionskrankheiten beim Menschen in Deutschland*, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 57 (2014), p. 557.
- [41] D. GROBMAN, *Homeomorphisms of systems of differential equations*, Doklady Acad Nauk SSR, 128 (1959), pp. 880–881.
- [42] L. GRÜNE AND O. JUNGE, *Gewöhnliche Differentialgleichungen*, Vieweg + Teubner, 2009. ISBN: 978-3-8348-0381-8.
- [43] D. J. GUBLER, *Dengue and dengue hemorrhagic fever*, Clinical Microbiology Reviews, 11 (1998), pp. 480–496.
- [44] S. B. HALSTEAD, *Dengue*, The Lancet, 370 (2007), pp. 1644–1652.
- [45] S. B. HALSTEAD, J. CHOW, AND N. J. MARCHETTE, *Immunologic enhancement of dengue virus replication*, Nature: New biology, 243 (1973), pp. 24–26.
- [46] J. L. HARDY, E. J. HOUK, L. D. KRAMER, AND W. C. REEVES, *Intrinsic Factors affecting vector competence of Mosquitoes for Arboviruses*, Annual Review of Entomology, 28 (1983), pp. 229–262.
- [47] P. HARTMAN, *A Lemma in the Theory of Structural Stability of Differential equations*, American Mathematical Society, 11 (1960), pp. 610 – 620.
- [48] R. A. HAWKES AND K. J. LAFFERTS, *The enhancement of virus infectivity by antibody*, Virology, 33 (1967), pp. 250–261.

- 
- [49] J. M. HEFFERNAN, R. J. SMITH, AND L. M. WAHL, *Perspectives on the basic reproductive ratio*, *Journal of the Royal Society Interface*, 2 (2005), pp. 281–293.
- [50] HESSENSCHAU.DE, *Asiatische Tigermücke in Frankfurt nachgewiesen*, September 2019. <https://www.hessenschau.de/panorama/asiatische-tigermuecke-in-frankfurt-nachgewiesen,asiatische-tigermuecke-frankfurt-100.html>.
- [51] L. JENDE, *Analyse und Simulation von gefährlichen Krankheiten*, Masterarbeit, Universität Bayreuth, 2019.
- [52] KABS, *Biologische Steckmückenbekämpfung*, Juli 2020. <https://kabsev.de/index.php>.
- [53] L. C. KATZELNICK, L. GRESH, E. M. HALLORAN, AND ET AL., *Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans*, *Science*, 358 (2017), pp. 929–932.
- [54] D. E. KIRK, *Optimal Control Theory: An Introduction*, Dover Publications, 1998.
- [55] D. L. KLINE, *Traps And Trapping Techniques For Adult Mosquito Control*, *Journal of the American Mosquito Control Association*, 22 (2006), pp. 490–496.
- [56] G. KNERER, C. S. M. CURRIE, AND S. C. BRAILSFORD, *Impact of combined vector-control and vaccination strategies on transmission dynamics of dengue fever: a model-based analysis*, *Health Care Management Science*, 18 (2015), pp. 205 – 217.
- [57] C. KUHLSCH, H. KAMPEN, AND D. WALTHER, *The Asian tiger mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Central Germany: Surveillance in its northernmost distribution area*, *Acta Tropica*, 188 (2018), pp. 78–85.
- [58] —, *The Asian tiger mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Central Germany: Surveillance in its northernmost distribution area*, *Acta Tropica*, 188 (2018), pp. 78–85.
- [59] H. LEE, J. E. KIM, S. LEE, AND C. H. LEE, *Potential effects of climate change on dengue transmission dynamics in Korea*, *PLOS ONE*, 13 (2018).
- [60] C. C. LORD, C. R. RUTLEDGE, AND W. J. TABACHNICK, *Relationships Between Host Viremia and Vector Susceptibility for Arboviruses*, *Journal of Medical Entomology*, 43 (2010), pp. 623–630.

- [61] J. LOURENCO AND M. RECKER, *The 2012 Madeira Dengue Outbreak: Epidemiological Determinants and Future Epidemic Potential*, PLOS Neglected Tropical Diseases, 8 (2014).
- [62] J. S. MACKENZIE, D. J. GUBLER, AND L. R. PETERSEN, *Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses*, Nature medicine, 10 (2004), pp. S98–S109.
- [63] J. M. MEDLOCK, K. M. HANSFORD, F. SCHAFFNER, V. VERSTEIRT, G. HENDRICKX, H. ZELLER, AND W. VAN BORTEL, *A Review of the Invasive Mosquitoes in Europe: Ecology, Public Health Risks, and Control Options*, Vector-borne and Zoonotic Diseases, 12 (2012), pp. 435–447.
- [64] J. M. MEDLOCK, K. M. HANSFORD, V. VERSTEIRT, B. CULL, H. KAMPEN, D. FONTENILLE, G. HENDRICKX, H. ZELLER, W. VAN BORTEL, AND F. SCHAFFNER, *An entomological review of invasive mosquitoes in Europe*, Bulletin of Entomological Research, 105 (2015), pp. 637–663.
- [65] J. P. MESSINA, O. J. BRADY, T. W. SCOTT, C. ZOU, D. M. PIGOTT, K. A. DUDA, S. BHATT, L. KATZELNICK, R. E. HOWES, K. E. BATTLE, C. P. SIMMONS, AND S. I. HAY, *Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history*, Trends in Microbiology, 22 (2014), pp. 138–146.
- [66] MINISTERIUM FÜR UMWELT, ENERGIE, ERNÄHRUNG UND FORSTEN, *Klimawandel in Rheinland-Pfalz - Themenheft invasive Stechmücken*, Dezember 2016. [http://www.kwis-rlp.de/fileadmin/website/klimakompetenzzentrum/downloads/Veroeffentlichungen/Themenhefte/Themenheft\\_Muecken\\_kompr.pdf](http://www.kwis-rlp.de/fileadmin/website/klimakompetenzzentrum/downloads/Veroeffentlichungen/Themenhefte/Themenheft_Muecken_kompr.pdf).
- [67] W. MITKOWSKI, *Dynamical properties of Metzler systems*, Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Technical Sciences, 56 (2008), pp. 309–312.
- [68] E. A. MORDECAI, J. M. COHEN, M. V. EVANS, P. GUDAPATI, L. R. JOHNSON, C. A. LIPPI, K. MIAZGOWICZ, C. C. MURDOCK, J. R. ROHR, S. J. RYAN, V. SAVAGE, M. S. SHOCKET, A. STEWART IBARRA, M. B. THOMAS, AND D. P. WEIKEL, *Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, Dengue, and Chikungunya using mechanistic models*, PLoS Neglected Tropical Diseases, 11 (2017).
- [69] S. MOUTAILLER, H. BARRÉ, M. VAZEILLE, AND A.-B. FAILLOUX, *Recently introduced Aedes albopictus in Corsica is competent to Chikungunya virus and in a lesser extent to dengue virus*, Tropical Medicine & International Health, 14 (2009), pp. 1105–1109.

- 
- [70] S. J. NAWROCKI AND W. A. HAWLEY, *Estimation of the northern limits of distribution of Aedes albopictus in North America*, Journal of the American Mosquito Control Association, 3 (1987), pp. 314–317.
- [71] J. K. NAYAR AND A. ALI, *A review of monomolecular surface films as larvicides and pupicides of mosquitoes*, Journal of Vector Ecology, 28 (2003), pp. 190–199.
- [72] H. NISHIURA AND S. B. HALSTEAD, *Natural history of dengue virus (DENV)-1 and DENV-4 infections: reanalysis of classic studies*, The Journal of infectious diseases, 195 (2007), pp. 1007–1013.
- [73] M. OHAINLE, A. BALMASEDA, A. R. MACALALAD, Y. TELLEZ, M. C. ZODY, S. SABORIO, A. NUNEZ, N. J. LENNON, B. W. BIRREN, A. GORDON, M. R. HENN, AND E. HARRIS, *Dynamics of dengue disease severity determined by the interplay between viral genetics and serotype-specific immunity*, Science Translational Medicine, 3 (2011).
- [74] S. T. R. D. PINHO, C. P. FERREIRA, L. ESTEVA, F. R. BARRETO, V. M. E SILVA, AND M. TEIXEIRA, *Modelling the dynamics of dengue real epidemics*, Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 368 (2010), pp. 5679–5693.
- [75] B. PLUSKOTA, V. STORCH, T. BRAUNBECK, M. BECK, AND N. BECKER, *First record of Stegomyia albopicta (Skuse) (Diptera: Culicidae) in Germany*, European Mosquito Bulletin, 26 (2008), pp. 1–5.
- [76] G. POOLE AND T. BOULLION, *A survey on M-matrices*, SIAM review, 16 (1974), pp. 419–427.
- [77] N. G. REICH, S. SHRESTHA, A. A. KING, P. ROHANI, J. LESSLER, S. KALAYANAROOJ, I.-K. YOON, R. V. GIBBONS, D. S. BURKE, AND D. A. CUMMINGS, *Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity*, Journal of the Royal Society Interface, 10 (2013).
- [78] H. S. RODRIGUES, *Optimal Control and Numerical Optimization Applied to Epidemiological Models*, PhD, Universidade de Aveiro, Portugal, 2012.
- [79] H. S. RODRIGUES, M. T. T. MONTEIRO, AND D. F. TORRES, *Dengue in Cape Verde: vector control and vaccination*, Mathematical Population Studies, 20 (2013), pp. 208–223.
- [80] —, *Seasonality effects on dengue: basic reproduction number, sensitivity analysis and optimal control*, Mathematical Methods in the Applied Sciences, (2014).

- [81] H. S. RODRIGUES, M. T. T. MONTEIRO, AND D. F. M. TORRES, *Vaccination models and optimal control strategies to dengue*, Mathematical Biosciences, 247 (2014), pp. 1–12.
- [82] A. SABATINI, V. RAINERI, G. TROVATO, AND M. COLUZZI, *Aedes albopictus in Italy and possible diffusion of the species into the Mediterranean area*, Parassitologia, 32 (1990), pp. 301–304.
- [83] A. B. SABIN, *The dengue group of viruses and its family relationships.*, Bacteriol Review, 14 (1950), pp. 225–232.
- [84] ———, *Research on dengue during World War II*, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1 (1952), pp. 30–50.
- [85] H. SALJE, D. A. CUMMINGS, I. RODRIGUEZ-BARRAQUER, L. C. KATZELNICK, J. LESSLER, C. KLUNGTHONG, B. THAISOMBOONSUK, A. NISALAK, A. WEG, D. ELLISON, AND ET AL., *Reconstruction of antibody dynamics and infection histories to evaluate dengue risk*, Nature, 557 (2018), pp. 719–723.
- [86] R. T. SASMONO, A.-F. TAUREL, A. PRAYITNO, H. SITOMPUL, B. YOHAN, R. F. HAYATI, A. BOUCKENOOGHE, S. R. HADINEGORO, AND J. NEALON, *Dengue virus serotype distribution based on serological evidence in pediatric urban population in Indonesia*, PLoS Neglected Tropical Diseases, 12 (2018).
- [87] E.-J. SCHOLTE, E. DIJKSTRA, H. BLOK, A. DE VRIES, W. TAKKEN, A. HOFHUIS, M. KOOPMANS, A. DE BOER, AND C. B. E. M. REUSKEN, *Accidental importation of the mosquito Aedes albopictus into the Netherlands: a survey of mosquito distribution and the presence of dengue virus*, Medical and veterinary entomology, 22 (2008), pp. 352–358.
- [88] C. SCHREPPPEL, *Bekämpfung des Denguefiebers als Optimalsteuerungsproblem*, Masterarbeit, Universität Bayreuth, 2015.
- [89] L. F. SHAMPINE AND M. W. REICHEL, *The Matlab ODE suite*, SIAM Journal on Scientific Computing, 18 (1997), pp. 1–22.
- [90] C. P. SIMMONS, J. J. FARRAR, N. V. VINH CHAU, AND B. WILLIS, *Dengue*, The New England Journal of Medicine, 366 (2012), pp. 1423–1432.
- [91] A. K. SUPRIATNA, E. SOEWONO, AND S. A. VAN GILS, *A two-age-classes dengue transmission model*, Mathematical Biosciences, 216 (2008), pp. 114–121.
- [92] W. TAKKEN AND B. G. KNOLS, *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe*, vol. 1, Wageningen Academic Pub, Wageningen, Netherlands, 2007.

- 
- [93] G. TESCHL, *Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems*, American Mathematical Society, 2012. ISBN: 978-0-8218-8328-0.
- [94] S. M. THOMAS, U. OBERMAYR, D. FISCHER, J. KREYLING, AND C. BEIERKUHNLEIN, *Low-temperature threshold for egg survival of a post-diapause and non-diapause European aedine strain, Aedes albopictus (Diptera: Culicidae)*, *Parasites & vectors*, 5 (2012), p. 100.
- [95] S. M. THOMAS, N. B. TJADEN, C. FRANK, A. JAESCHEK, L. ZIPFEL, C. WAGNER-WIENING, M. FABER, C. BEIERKUHNLEIN, AND K. STARK, *Areas with High Hazard Potential for Autochthonous Transmission of Aedes albopictus-Associated Arboviruses in Germany*, *International journal of environmental research and public health*, 15 (2018).
- [96] S. M. THOMAS, N. B. TJADEN, S. VAN DEN BOS, AND C. BEIERKUHNLEIN, *Implementing cargo movement into climate based risk assessment of vector-borne diseases*, *International journal of environmental research and public health*, 11 (2014), pp. 3360–3374.
- [97] L. TIPPELT, D. WERNER, AND H. KAMPEN, *Tolerance of three Aedes albopictus strains (Diptera: Culicidae) from different geographical origins towards winter temperatures under field conditions in northern Germany*, *PLoS One*, 14 (2019).
- [98] UMWELTBUNDESAMT, *Asiatische Tigermücke*, February 2019. <https://www.umweltbundesamt.de/asiatische-tigermuecke#textpart-1>.
- [99] A. WÄCHTER, *Short Tutorial: Getting Started With Ipopt in 90 Minutes*, 2009.
- [100] —, *Introduction to Ipopt: A tutorial for downloading, installing, and using Ipopt*, 2011.
- [101] A. WÄCHTER AND L. T. BIEGLER, *On the implementation of an interior-point filter line-search algorithm for large-scale nonlinear programming*, *Mathematical programming*, 106 (2006), pp. 25–57.
- [102] D. WERNER AND H. KAMPEN, *Aedes albopictus breeding in southern Germany, 2014*, *Parasitology research*, 114 (2015), pp. 831–834.
- [103] WHO, *The World Health Report 1999: Making a Difference*, (1999), pp. 49–64. ISBN: 92-4-156194-7.
- [104] —, *Dengue Fever in Madeira, Portugal*, Oktober 2012. [https://www.who.int/csr/don/2012\\_10\\_17/en/](https://www.who.int/csr/don/2012_10_17/en/).

- [105] —, *Guidelines for the Control of Mosquitoes of Public Health Importance in Europe*, European Mosquito Control Association, (2013).
- [106] —, *Immunization, Vaccines and Biologicals*, April 2018. [https://www.who.int/immunization/research/development/dengue\\_q\\_and\\_a/en/](https://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/en/).
- [107] —, *Dengue and Severe Dengue*, April 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- [108] S. WIGGINS, *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, 2003. ISBN: 0-387-00177-8.
- [109] A. WILDER-SMITH, *Risk of Dengue in Travelers: Implications for Dengue Vaccination*, *Current Infectious Disease Report*, 20 (2018).
- [110] T.-T. ZHENG AND L.-F. NIE, *Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever*, *Journal of Theoretical Biology*, 443 (2018), pp. 82–91.

# Publikationen

## Im Zusammenhang mit der Doktorarbeit

- [1] K. CHUDEJ, G. ALBRECHT AND J. LUCAS, *Vereinfachung eines Dengue-fieber-Modells mit zwei Serotypen und einer extrinsischen Inkubationszeit der Vektoren*, in Simulation in Umwelt- und Geowissenschaften : Workshop Kassel 2019, J. Wittman, ed., Düren: Shaker Verlag, 2019, pp. 217-227.
- [2] G. ALBRECHT, A. FISCHER AND K. CHUDEJ, *Analyse, Simulation und Optimale Steuerung eines mathematischen Dengue-Fieber Modells mit Impfung*, in Tagungsband Workshop 2018 ASIM/GI-Fachgruppen in Heilbronn, T. Loose, ed., ARGESIM Verlag Wien, 2018, pp. 223–229.
- [3] K. CHUDEJ, A. FISCHER, G. ALBRECHT AND M. HERATH, *Optimale Mückenbekämpfung bei einem neuen mathematischen Dengue-Fieber Modell mit 2 Serotypen*, in Simulation in Umwelt- und Geowissenschaften : Workshop Hannover 2018, J. Wittmann, L. Wolf, V. Ahlers, A. Koschel and R. Pump, eds., Aachen: Shaker Verlag, 2018, pp. 221–233.
- [4] G. ALBRECHT AND K. CHUDEJ, *Optimale Steuerung und theoretische Analyse eines mathematischen zwei Serotypen Dengue-Fieber Modells*, in Tagungsband ASIM 2018 Symposium Simulationstechnik an der HafenCity Universität Hamburg, C. Deatcu, T. Schramm and K. Zobel, eds., ARGESIM, 2018, pp. 227–235.

## Weitere Publikationen

- [5] J. EXNER, G. ALBRECHT, D. SCHÖNAUER-KAMIN, K. JAROSLAW AND R. MOOS, *Pulsed Polarization-Based NO Sensors of YSZ Films Produced by the Aerosol Deposition Method and by Screen-Printing*, in Sensors, 1715 (2017)
- [6] D. RAUCH, G. ALBRECHT, D. KUBINSKI AND R. MOOS, *A microwave-based method to monitor the ammonia loading of a vanadia-based SCR catalyst.*, in Applied Catalysis B: Environmental, 165 (2015), pp. 36-42.



# A. | Anhang

## A.1. Übersicht über die Kompartimente

Variable	Bedeutung
$S_h$	Anfällige Individuen
$E_h^1$	Individuen während der Inkubationszeit mit Serotyp 1
$E_h^2$	Individuen während der Inkubationszeit mit Serotyp 2
$I_h$	Infizierte Individuen (in Modellen mit einem Serotypen)
$I_h^1$	Individuen mit einer Erstinfektion mit Serotyp 1
$I_h^2$	Individuen mit einer Erstinfektion mit Serotyp 2
$I_h^{12}$	Individuen genesen von Serotyp 1 mit einer Serotyp 2 Zweitinfektion
$I_h^{21}$	Individuen genesen von Serotyp 2 mit einer Serotyp 1 Zweitinfektion
$R_h$	Resistente Individuen (gegen alle Serotypen, die jeweils auftreten)
$R_h^1$	dauerhaft resistent gegen Serotyp 1 und kreuzimmun gegen Serotyp 2
$R_h^2$	dauerhaft resistent gegen Serotyp 2 und kreuzimmun gegen Serotyp 1
$S_h^1$	gegen Serotyp 1 resistente und für Serotyp 2 anfällige Individuen
$S_h^2$	gegen Serotyp 2 resistente und für Serotyp 1 anfällige Individuen
$V_h^1$	gegen Serotyp 1 resistente und gegen Serotyp 2 geimpfte Individuen
$V_h^2$	gegen Serotyp 2 resistente und gegen Serotyp 1 geimpfte Individuen
$A_v$	Moskitos in der aquatischen Phase
$S_v$	Anfällige ausgewachsene Moskitos
$E_v^1$	Moskitos während der Inkubationszeit mit Serotyp 1
$E_v^2$	Moskitos während der Inkubationszeit mit Serotyp 2
$I_v$	Infizierte Moskitos (in Modellen mit einem Serotypen)
$I_v^1$	mit Serotyp 1 infizierte Moskitos
$I_v^2$	mit Serotyp 2 infizierte Moskitos

## A.2. Parameterübersicht

Parameter	Bedeutung	Wert
$B$	durchschn. Stechrates ausgew. Moskitos	0.84 $[\frac{\text{Stich}}{\text{Tag}}]$
$\beta_{vh}$	Infektionsrate von Moskitos auf Menschen	0.25 $[\frac{1}{\text{Stich}}]$
$\beta_{hv}$	Infektionsrate von Menschen auf Moskitos	0.40 $[\frac{1}{\text{Stich}}]$
$b_{3,h} = b_{1,h} \cdot 0.9$	Stech- und Infektionsrate Serotyp 3 Mücke zu Mensch	0.189 $[\frac{1}{\text{Tag}}]$
$b_{4,h} = b_{1,h} \cdot 0.95$	Stech- und Infektionsrate Serotyp 4 Mücke zu Mensch	0.1995 $[\frac{1}{\text{Tag}}]$
$\frac{1}{\mu_h}$	durchschn. Lebenserwartung von Menschen	65 · 365 [Tag]
$\frac{1}{\eta_h}$	durchschn. Erkrankungsdauer von Menschen	6 [Tag]
$\frac{1}{\mu_v}$	durchschn. Lebenserwartung von Moskitos	21 [Tag]
$\eta_A$	Entwicklungsrate der Larven zu Moskitos	$\frac{1}{14}$ $[\frac{1}{\text{Tag}}]$
$\varphi$	Anzahl an Eiern pro Brutplatz	7.5 $[\frac{1}{\text{Tag}}]$
$\mu_A$	natürliche Todesrate von Larven	0.25 $[\frac{1}{\text{Tag}}]$
$k$	Anzahl Larven pro Mensch	3 [-]
$\delta_1$	Einfluss der Serotyp 1 Erstinfektion	0.1 [-]
$\delta_2$	Einfluss der Serotyp 2 Erstinfektion	0.1 [-]
$\epsilon$	Grad der Unsymmetrie	0.9..1.1 [-]
$\kappa$	Verhältnis der Infektionsraten	1.6 [-]
$\sigma$	Effizienz des Impfstoffs	0.02 [-]
$\theta$	nachlassende Immunität bei Geimpften	$\frac{1}{0.7 \cdot 365}$ $[\frac{1}{\text{Tag}}]$
$\frac{1}{\chi}$	durchschn. Dauer der Kreuzimmunität	2 · 365 [Tag]
$\frac{1}{\lambda_h}$	durchschn. Dauer der Inkubationszeit der Menschen	5 [Tag]
$\frac{1}{\lambda_v}$	durchschn. Dauer der Inkubationszeit der Mücken	9 [Tag]
$c_A$	Steuervariable, Anteil an Larviziden	
$\psi$	Steuervariable, Impfungsrate	

### A.3. Gleiche Infektionsraten

Für den Fall, dass sich die Infektionsraten der verschiedenen Serotypen nicht oder vernachlässigbar gering unterscheiden, wird  $b_{1,h} = b_{2,h} = b_h$  und  $b_{1,v} = b_{2,v} = b_v$ . Dadurch kann der endemische Koexistenz-Gleichgewichtspunkt eindeutig angegeben werden.

$$E_c^* = (S_h^c, I_{1h}^c, I_{2h}^c, S_{12h}^c, S_{21h}^c, I_{12h}^c, I_{21h}^c, R_h^c \mid S_v^c, I_{1v}^c, I_{2v}^c) \quad \text{mit} \quad (\text{A.1})$$

- $S_h^c = \Phi$
- $I_{1h}^c = \frac{\mu_h \delta_2 E (E \delta_1 + \Phi)}{Z_2 (\eta_h + \mu_h)}$
- $I_{2h}^c = \frac{\mu_h \delta_1 E (E \delta_2 + \Phi)}{Z_2 (\eta_h + \mu_h)}$
- $S_{1h}^c = \frac{\eta_h \delta_2 E \Phi}{Z_1 (\eta_h + \mu_h)}$
- $S_{2h}^c = \frac{\eta_h \delta_1 E \Phi}{Z_1 (\eta_h + \mu_h)}$
- $I_{12h}^c = \frac{\eta_h \mu_h \delta_1^2 \delta_2 E^2 (E \delta_2 + \Phi)}{Z_1 Z_2 (\eta_h + \mu_h)^2}$
- $I_{21h}^c = \frac{\eta_h \mu_h \delta_2^2 \delta_1 E^2 (E \delta_1 + \Phi)}{Z_1 Z_2 (\eta_h + \mu_h)^2}$
- $R_h^* = \frac{\eta_h^2 \delta_1 \delta_2 E^2}{Z_1 (\eta_h + \mu_h)^2}$
- $S_v^* = \frac{Z_1 \mu_v (\eta_h + \mu_h)^2}{b_h b_v (\mu_h Z_1 + \eta_h Z_2)}$
- $I_{1v}^* = \frac{\mu_h \delta_2 E (E \delta_1 + \Phi)}{b_h Z_2 \Phi}$
- $I_{2v}^* = \frac{\mu_h \delta_1 E (E \delta_2 + \Phi)}{b_h Z_2 \Phi}$

mit

$$\begin{aligned} E &= 1 - \Phi \\ Z_1 &= E \delta_1 \delta_2 + \Phi (\delta_1 + \delta_2) \\ Z_2 &= 2E \delta_1 \delta_2 + \Phi (\delta_1 + \delta_2) \end{aligned}$$

und

$$\Phi = \frac{1}{a} \cdot (b - c)$$

mit

$$\begin{aligned} a &= 2b_v(b_h + \mu_h)(\eta_h\Gamma_2 + \mu_h\Gamma_1) \\ b &= b_h b_v \delta_1 \delta_2 (\mu_h + 2\eta_h) + \Gamma_1 \mu_v (\eta_h + \mu_h)^2 + b_v \mu_h (\eta_h \Gamma_4 + \mu_h \Gamma_2) \\ c &= [\Gamma_1^2 (\eta_h + \mu_h)^4 \mu_v^2 - 2b_v (\eta_h + \mu_h)^2 \mu_v (b_h \delta_1 \delta_2 (2\delta_1 \delta_2 \eta_h + \mu_h \Gamma_1) + \\ &\quad + \mu_h (\delta_1 + \delta_2) (\Gamma_1 (\eta_h + \mu_h) + 2\eta_h \delta_1 \delta_2)) + \\ &\quad + b_v^2 (b_h \delta_1 \delta_2 (\mu_h + 2\eta_h) + \mu_h (\delta_1 + \delta_2) (\eta_h + \mu_h))^2]^{\frac{1}{2}} \end{aligned}$$

und

$$\begin{aligned} \Gamma_1 &= 1 \cdot \delta_1 \delta_2 - \delta_1 - \delta_2 \\ \Gamma_2 &= 2 \cdot \delta_1 \delta_2 - \delta_1 - \delta_2 \\ \Gamma_3 &= 3 \cdot \delta_1 \delta_2 - \delta_1 - \delta_2 \\ \Gamma_4 &= 4 \cdot \delta_1 \delta_2 - \delta_1 - \delta_2. \end{aligned}$$

*Beweis.* Maple Berechnung und einige Umformungsschritte. □

Bei Berechnung der Gleichgewichtspunkte ergeben sich zunächst für  $S_h^* = \Phi_i$  zwei Lösungen mit

$$\begin{aligned} \Phi_1 &= \frac{1}{a} \cdot (b - c) \\ \Phi_2 &= \frac{1}{a} \cdot (b + c). \end{aligned}$$

**Satz A.1:**

*Nur  $\Phi_1$  ist Lösung des Koexistenz-GGP für das DGL Systems in  $\Omega$ .*

*Beweis.*

Für die grundsätzliche Existenz des Koexistenz-Gleichgewichtspunktes  $E_c^* \in \Omega$  gelte  $c > 0$ . Sei

$$L := c^2 - b^2$$

und somit:

$$L = -4b_v((b_v + \mu_v)\mu_h(\mu_h + 2\eta_h) + \mu_v\eta_h^2)\delta_2\delta_1(b_h + \mu_h) \cdot (\eta_h\Gamma_2 + \mu_h\Gamma_1).$$

Damit  $\Phi > 0$ , müssen folgende Bedingungen gelten:

$$a < 0 \wedge (b \pm c) < 0 \quad \text{oder} \quad a > 0 \wedge (b \pm c) > 0.$$

1)  $a < 0 \Leftrightarrow (\eta_h \Gamma_2 + \mu_h \Gamma_1) < 0$ :

– Fall 1:  $b > 0$ :

\*  $b + c \stackrel{!}{<} 0 \quad \not\checkmark$

\*  $b - c \stackrel{!}{<} 0$

$$\Leftrightarrow c^2 - b^2 > 0 \Leftrightarrow L > 0 \Leftrightarrow (\eta_h \Gamma_2 + \mu_h \Gamma_1) < 0 \Rightarrow \text{Vor. } a \checkmark$$

– Fall 2:  $b < 0$ :

\*  $b + c \stackrel{!}{<} 0$

$$\Rightarrow c < -b =: \underbrace{\tilde{b}}_{>0}$$

$$\Leftrightarrow c^2 < \tilde{b}^2 \Leftrightarrow c^2 - \tilde{b}^2 < 0 \Leftrightarrow (\eta_h \Gamma_2 + \mu_h \Gamma_1) > 0 \quad \not\checkmark \text{ zu Vor. } a$$

\*  $b - c \stackrel{!}{<} 0 \quad \checkmark$

2)  $a > 0 \Leftrightarrow (\eta_h \Gamma_2 + \mu_h \Gamma_1) > 0$ :

$$\Leftrightarrow \delta_1 \delta_2 (\mu_h + 2\eta_h) - (\eta_h + \mu_h)(\delta_1 + \delta_2) > 0$$

$$\Rightarrow \delta_1 > \frac{\delta_2 (\eta_h + \mu_h)}{\delta_2 (2\eta_h + \mu_h) - (\eta_h + \mu_h)} \quad \text{mit} \quad \delta_2 > \frac{\eta_h + \mu_h}{2\eta_h + \mu_h}$$

– Fall 1:  $b > 0$ :

\*  $b + c \stackrel{!}{>} 0 \quad \checkmark$  Aber:  $\frac{b+c}{a} \stackrel{!}{<} 1 \quad \not\checkmark$

\*  $b - c \stackrel{!}{>} 0$

$$\Leftrightarrow c^2 - b^2 < 0 \Leftrightarrow L < 0 \Leftrightarrow (\eta_h \Gamma_2 + \mu_h \Gamma_1) > 0 \Rightarrow \text{Vor. } a \checkmark$$

– Fall 2:  $b < 0$ :

\*  $b + c \stackrel{!}{>} 0$

$$\Rightarrow c > -b =: \underbrace{\tilde{b}}_{>0}$$

$$\Leftrightarrow c^2 - \tilde{b}^2 > 0 \Leftrightarrow c^2 - b^2 > 0 \Leftrightarrow (\eta_h \Gamma_2 + \mu_h \Gamma_1) < 0 \quad \not\checkmark \text{ zu Vor. } a$$

\*  $b - c \stackrel{!}{>} 0 \quad \not\checkmark$

□

## A.4. IPOPT Ausgaben

- *Solved To Acceptable Level:*  
Der Algorithmus konnte nicht die gewünschte Toleranz erreichen, aber einen Punkt mit einer akzeptablen Toleranz, die in den *acceptable\_\** Optionen definiert ist
- *Maximum Number of Iterations Exceeded:*  
IPOPT ist an die maximale Iterationsgrenze gestoßen, die mit der Option *max\_iter* spezifiziert werden kann.
- *Maximum CPU time exceeded:*  
IPOPT hat die maximale CPU Rechenzeit erreicht, die mit der Option *max\_cpu\_time* festgelegt werden kann.
- *Restoration Failed!:*  
Die Restorationsphase ist bei der Suche eines zulässigen Punktes gescheitert, welcher für die Filter der Pfadsuche zugelassen ist.
- *Problem has too few degrees of freedom:*  
Das deutet darauf hin, dass das formulierte Problem zu wenig Freiheitsgrade hat, z.B. durch zu viele Gleichungsbedingungen.
- *Not enough memory:*  
Es trat ein Fehler bei der Speichergenerierung auf. Das Problem könnte für den Speicher- und Swapkonfiguration zu groß sein.

## A.5. Isolierte Inkubationszeit

Für den Fall einer Inkubationszeit der Mücken ergibt sich folgender Ausdruck für die Invasionszahl:

$$R_{ij,Ev} = \frac{(\mu_v^2(\eta_h + \mu_h)^2(\lambda_v + \mu_v)^2 b_{j,h} b_{j,v} \lambda_v S_v^* (S_h^* + \delta_i S_{1h}^*))^{1/3}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_v + \mu_v)} \quad (\text{A.2})$$

Wird die Inkubationszeit der Mücken außer Acht gelassen und nur die der Menschen berücksichtigt, berechnet sich die Invasionszahl zu folgendem Ausdruck:

$$R_{ij,Eh} = \frac{2^{1/3}}{3} \frac{(\lambda_h + \mu_h) b_{j,h} b_{j,v} \delta_i S_v^* S_{ih}^*}{A^{1/3}} + \frac{1}{18} \frac{A^{1/3}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)(\lambda_v + \mu_v)} \quad (\text{A.3})$$

mit

$$A = b_{j,h} b_{j,v} S_v^* \mu_v^2 (\eta_h + \mu_h)^2 (\lambda_h + \mu_h)^2 \cdot \left( 9 S_h^* \lambda_h + \left[ 3^4 \lambda_h^2 (S_h^*)^2 - 12 \frac{b_{j,h} b_{j,v}}{\mu_v(\eta_h + \mu_h)} \delta_i^3 (S_{ih}^*)^3 S_v^* (\lambda_h + \mu_h)^2 \right]^{1/2} \right)$$

## A.6. Vier Serotypen Modell mit Kreuzimmunität

Zur Vollständigkeit sind im folgenden die Systemverläufe über 100 Jahre des vier Serotypen Modells mit Kreuzimmunität dargestellt.

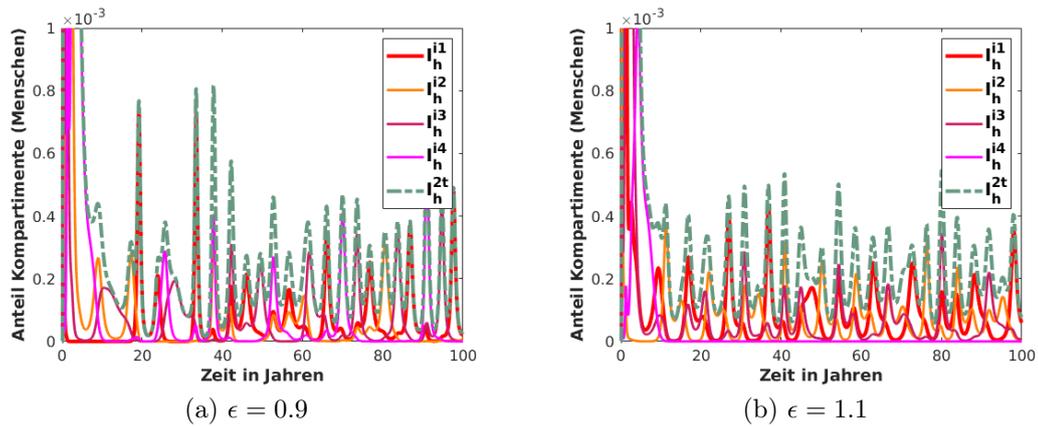


Abbildung A.1.: Verlauf der zweitinfizierten Menschenkompartimente über 100 Jahre abhängig von  $\epsilon$ . Mit (a)  $\epsilon = 0.9$  und (b)  $\epsilon = 1.1$

Gut zu erkennen sind die unregelmäßigen Schwankungen, die durch die Berücksichtigung der Kreuzimmunität induziert werden.

## A.7. Alternative Infektionsrate

Abschließend sind die Systemverläufe, sowie detaillierte Phasenportraits der alternativen Infektionsrate, wie sie in Kapitel 7 vorgestellt wurde, für das zwei Serotypen Modell mit temporärer Kreuzimmunität (Kapitel 5.3 und Kapitel 5.4) dargestellt.

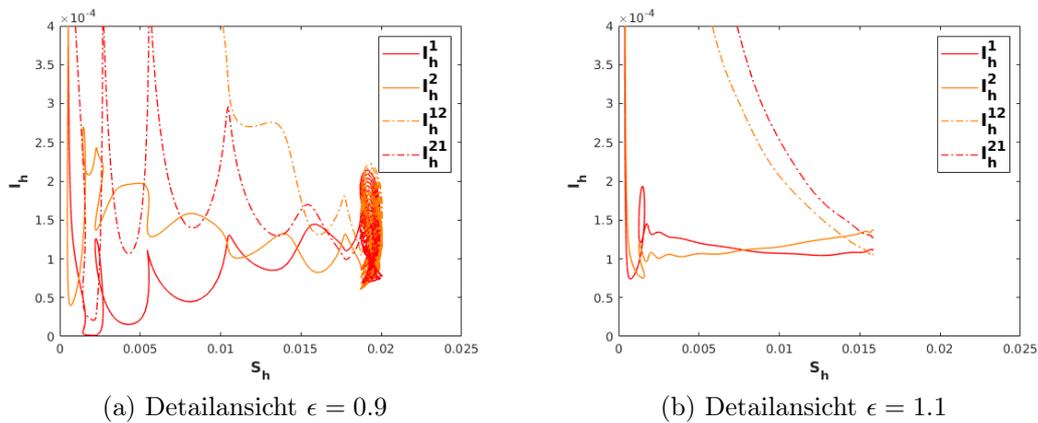


Abbildung A.2.: Phasenportraits der infizierten Menschen abhängig von  $\epsilon$ .

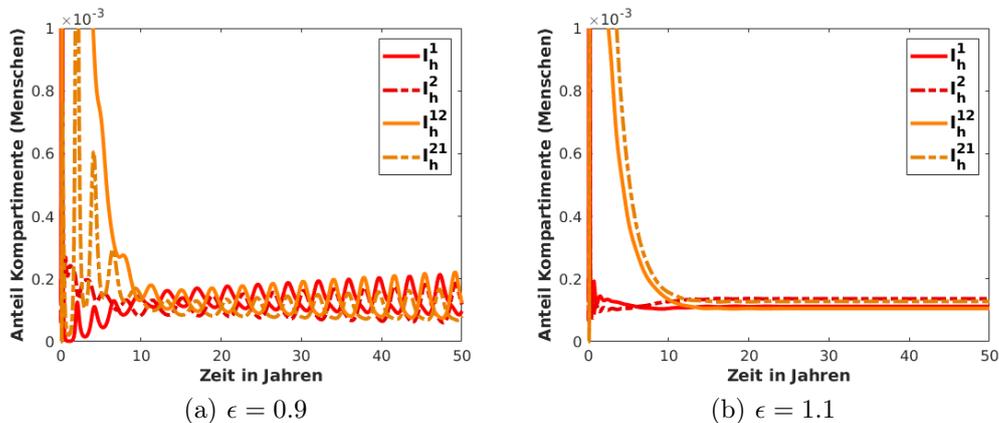


Abbildung A.3.: Detaillierter Systemverlauf der infizierten Menschen über 50 Jahre abhängig von  $\epsilon$ .

Auch hier bewirkt die Berücksichtigung der Kreuzimmunität eine qualitative Änderung des Systemverhaltens. (Vergleiche Kapitel 5.3) Auffällig ist besonders der Verlauf für  $\epsilon = 1.1$ , bei dem nach kurzer Einschwingphase der Gleichgewichtspunkt eingenommen wird. Jedoch sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass der Systemverlauf

bei einer geringfügigen Veränderung der Infektionsrate wieder einen schwingenden Verlauf aufzeigt. Damit gibt es scheinbar kleine Bereiche, in denen sich das System zu stabilisieren scheint (vgl. Fenster in einem chaotischen System).

Werden zu diesem System nun konstante Kontrollen eingeführt hatte dies in Kapitel 5.4 eine dämpfenden Effekt. In den folgenden Abbildungen sind die Phasenportraits und die Systemverläufe mit der alternativen Infektionsrate für das zwei Serotypen Modell mit Kreuzimmunität und konstanten Kontrollen zu sehen.

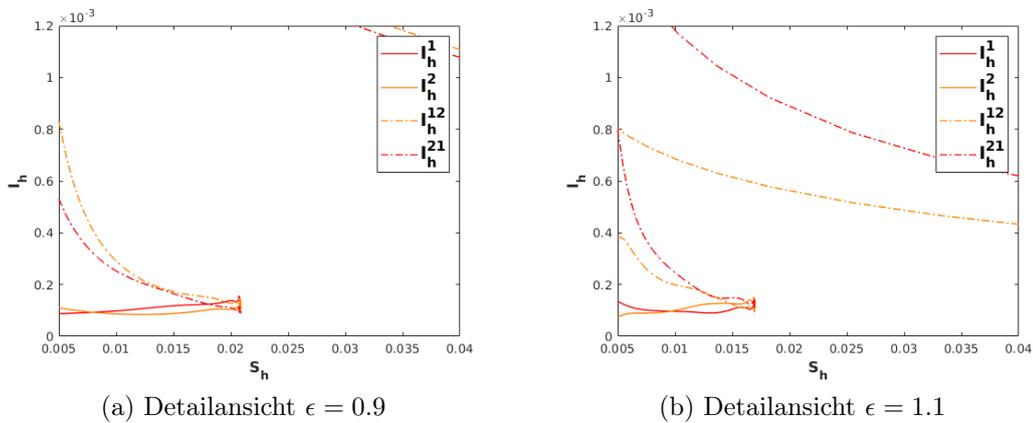


Abbildung A.4.: Phasenportraits der infizierten Menschen abhängig von  $\epsilon$

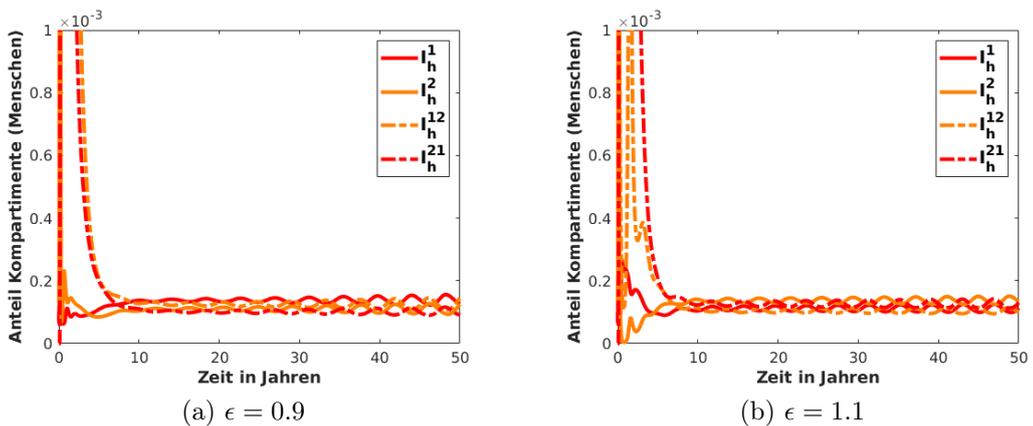


Abbildung A.5.: Detaillierter Systemverlauf der infizierten Menschen abhängig von  $\epsilon$

Die eingeführten Kontrollen haben auch hier einen deutlichen Einfluss auf das Langzeitverhalten des Systems. Für  $\epsilon = 0.9$  stellt sich ein dämpfender Effekt ein, analog zu Kapitel 5.4. Die Schwingungen fallen deutlich geringer aus und der Attraktor schrumpft sichtbar. Für  $\epsilon = 1.1$  hingegen scheinen die Kontrollen einen gegensätzlichen Effekt auszuüben. So geht das System von einem annähernd konstanten Verhalten hin zu erkennbaren Schwingungen und damit zu dem erwarteten Verlauf.



## B. | Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Weiterhin erkläre ich, dass ich die Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. –vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe, noch künftig in Anspruch nehmen werde.

Zusätzlich erkläre ich hiermit, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift