

# Mathematische Modelle zur Analyse der Koexistenz zweier konkurrierender Serotypen

Dissertation  
der Fakultät für Biologie  
der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

vorgelegt  
von  
**Yidi Zhang**  
aus Henan, VR China  
2006

Tag der mündlichen Prüfung:

28. April 2006

Dekan:

Prof. Dr. F. Schöffl

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. K. Dietz

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. K. P. Hadeler,  
Prof. Dr. H.-G. Rammensee

# Inhaltsverzeichnis

<b>Summary</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Das Bakterium . . . . .	5
1.2 Pneumokokkale Erkrankung . . . . .	6
1.3 Epidemiologie . . . . .	7
1.4 Risikofaktoren für eine Infektion . . . . .	10
1.5 Diagnose . . . . .	12
1.6 Antibiotikaresistenz . . . . .	12
1.7 Impfung . . . . .	13
1.8 Stand der Forschung . . . . .	15
1.9 Die Zielsetzungen . . . . .	15
<b>2 Die Modelle</b>	<b>17</b>
2.1 Das SI Modell ohne Impfung . . . . .	18
2.2 Das SI Modell mit Impfung . . . . .	28
2.3 SIS Modell ohne Impfung . . . . .	40
2.4 SIS Modell mit Impfung . . . . .	48
2.5 Das SIR Modell ohne Impfung . . . . .	57
2.6 Das SIR Modell mit Impfung . . . . .	67
2.7 Das SIRS Modell ohne Impfung . . . . .	76
2.8 Das SIRS Modell mit Impfung . . . . .	86
<b>3 Simulation</b>	<b>95</b>
3.1 SI Modell . . . . .	95
3.2 SIS Modell . . . . .	101
3.3 SIR Modell . . . . .	106
3.4 SIRS Modell . . . . .	111
<b>4 Diskussion</b>	<b>115</b>
4.1 Vergleich mit anderen Arbeiten . . . . .	115
4.2 Vergleich vom SI und SIS Modell . . . . .	118
4.3 Vergleich vom SIR und SIRS Modell . . . . .	118
4.4 Konkurrenzverhalten . . . . .	119
4.5 Koexistenz und Konkurrenzstärke . . . . .	119
4.6 Prävalenz und Basisreproduktionszahl . . . . .	120
4.7 Prävalenz und Impfung . . . . .	120
4.8 Ausrottung durch Konkurrenz . . . . .	121
4.9 Serotype Replacement . . . . .	121
4.10 Anwendungsbereiche der Modelle . . . . .	121
4.11 Präzisierung der Modelle . . . . .	122
<b>5 Literatur</b>	<b>125</b>
<b>Danksagung</b>	<b>132</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>134</b>



# Summary

## Mathematical models for analyzing the coexistence of two competing serotypes

### Introduction

*Streptococcus pneumoniae* is a common bacterium with more than 90 serotypes which can colonize the mucosal surface of the human nasopharynx with various clinical symptoms. Simultaneous carriage of different strains of pathogens was observed and competition between the serotypes is conceivable. Multivalent vaccines have been available and are effective in preventing serious disease, but it is feared that serotype replacement will occur.

### Models

We established four basic epidemic models to analyze the coexistence of competing serotypes. Especially we will show how competition and vaccination influence the dynamics. We investigated the effects of direct competition (physical) and indirect competition (through cross-reacting antibodies) in all four models. Competition may either change the susceptibility, the duration of carriage or the force of infection caused by coexisting serotypes. The effect of vaccination is also considered. We show the equilibrium solutions of these models and analyze the conditions for local stability. Furthermore, the effects of competition on the basic reproduction numbers and the conditions for the coexistence of both serotypes are shown. Finally, we can show the possibility of serotype replacement under certain vaccination coverage.

### Simulation

To show the effects of competition on the prevalence of both serotypes, we implement our model in a deterministic simulation. The results of this simulation confirm our analysis. We see at first, the prevalences of both serotypes will be reduced with increasing competition. If the weaker serotype is strongly suppressed by another serotype, then the prevalence of the stronger serotype increases until the weaker one disappears. Then the stronger serotype is endemic and serotype exclusion can occur. Vaccination suppresses the existence of the target serotype, therefore the prevalence of the target serotype decreases with increasing vaccination coverage. If the vaccine is cross-reactive against the non-target serotype, it has a similar effect on the non-target serotype and the prevalence of the non-target serotype decreases, too. If the vaccine is total cross-reactive, then it has the same impact on the non-target serotype as on the target serotype.

### Conclusions

We have shown that coexistence is more difficult under competition in the four models. Furthermore we could show that vaccination also impacts the coexistence. But the effect is dependent on the type of competition. The effect is stronger if competition is indirect. Finally, we have learned that serotype replacement is only possible under direct competition.



# 1 Einleitung

*Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokkus) ist ein wichtiger Erreger, der verschiedene Krankheiten verursachen kann, die in schweren Fällen sogar zum Tod führen. Das Bakterium wurde zuerst im Jahr 1881 von Pasteur im Speichel eines Tollwutpatienten entdeckt. Der Zusammenhang von Pneumokokken und lobärer Lungenentzündung wurde erstmals im Jahr 1883 von Friedlander und Talamon beschrieben. Aber die pneumokokkale Lungenentzündung wurde mit anderen Typen der Lungenentzündung verwechselt, bis die Bestimmungsmethode nach Gram (Gram Färbung) entwickelt wurde. Die chemischen Strukturen und Antigenregionen der kapsulären pneumokokkalen Polysaccharide wurden zwischen 1915 und 1945 eingehend untersucht und aufgeklärt.

Versuche, effektive Impfstoffe gegen Pneumokokken zu entwickeln, begannen schon im Jahr 1911, aber das Interesse verschwand mit der Anwendung von Penicillin im Jahr 1940. Als man in den späten 60er Jahren bemerkte, dass viele Patienten trotz Behandlung mit Antibiotika starben, wurde die Entwicklung von Impfstoffen wieder aufgenommen. Der erste pneumokokkale Impfstoff wurde in den USA 1977 und die erste Pneumokokken-Konjugat-Impfung 2000 lizenziert [1].

## 1.1 Das Bakterium

Pneumokokken sind lanzettförmige, gram positive anaerobe Bakterien. Die meisten von ihnen erscheinen als Diplokokken, aber manche kommen auch einzeln oder in der Form kurzer Ketten vor.

Manche Pneumokokken besitzen eine Hülle aus Polysacchariden, die die Virulenz verursacht. Diese Polysaccharid-Kapsel schützt die Pneumokokken vor Phagozytose durch Granulozyten oder Makrophagen. Dagegen weisen Pneumokokken, die keine Polysaccharidkapsel besitzen, keine Pathogenität für Menschen und Versuchstiere auf. Anhand der Kapsel-Polysaccharide wurden Pneumokokken durch typenspezifische Antikörper in 90 verschiedene Serotypen klassifiziert. Es ist bekannt, dass die meisten Serotypen ernsthafte Erkrankungen verursachen. Dabei sind etwa 20 Serotypen für 90 % aller Erkrankungen verantwortlich. Es wurde auch geschätzt, dass 10 Serotypen etwa 62% der invasiven Erkrankungen weltweit verursachen [1]. Zu den häufigsten Serotypen gehören in den USA die Serotypen 14 (30,7 %), 19 (11,7 %), 6 (11 %), 18 (10,7 %), 9 (7,6 %), 23 (7,3 %) und 4 (5,6 %). Die Verteilung war über 4 Dekaden stabil, wobei der Serotyp 14 prädominant war [2].

Das Hauptreservoir von *S. pneumoniae* ist der Nasopharyngealraum des Menschen. Kinder werden meist während der ersten beiden Lebensjahre mit Pneumokokken besiedelt. Die Kolonisierungsrate ist während des 2. und 3. Lebensjahres mit bis zu 60 % am höchsten. Bei Schulkindern und Studenten sinkt die Kolonisation auf 25-35 % [3]. Bei Erwachsenen liegt die Rate der Kolonisation zwischen 5 % und 70 %. Vom Nasopharyngealraum aus kann der Erreger durch direkten Kontakt oder mittels Tröpfcheninfektion übertragen werden. Die Übertragung der Pneumokokken hängt von Alter, sozialer Umgebung und Gesundheitszustand ab. Der Einfluss dieser Faktoren zeigt sich beispielsweise darin, dass nur 5-10 % der kinderlosen Erwachsenen mit Pneumokokken besiedelt sind. Bei kaserniertem Personal sind sogar 50-60 % Überträger [1].

## 1.2 Pneumokokkale Erkrankung

Pneumokokken gehören bei jedem Zweiten zur normalen Bakterienflora des Mund-Rachen-Raumes. In der Regel sind die im Nasen-Rachen-Raum lebenden Pneumokokken für den Menschen harmlos. Diesen infektionsfreien Status definieren wir als eine Kolonisation. Aus einer harmlosen Kolonisation kann jedoch eine Infektion entstehen, die zur ernsthaften Erkrankung führt. Im Rahmen einer Virusinfektion der Atemwege oder unter anderen geeigneten Bedingungen (Superinfektion) kann es zu einer Otitis media, Sinusitis oder Pneumonie durch Pneumokokken kommen. Die Ursache für invasive Infektionen (Nachweis in der Blutbahn), mit Entzündungszeichen (Sepsis) oder ohne, Meningitis oder andere Infektionen in normalerweise sterilen Geweben, wie etwa Osteomyelitis oder Arthritis bleibt meistens unbekannt. Fulminante Verläufe sind sehr selten, kommen aber auch bei immun-kompetenten Menschen ohne Grundkrankheit vor.

Pneumokokkeninfektionen weisen eine typische jahreszeitliche Verteilung auf: Die meisten invasiven Pneumokokkeninfektionen treten während der kalten Monate zwischen Oktober und März auf [4]. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Die Verbreitung der Erkrankung innerhalb einer Familie oder eines Haushalts hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie Enge des Zusammenlebens, Jahreszeit oder anderen, bereits vorhandenen Infektionen. Bei einer Pneumokokkeninfektion gibt es verschiedene Krankheitsbilder: Sie können von einer milden mucosalen Infektion über eine Mittelohrentzündung (Otitis media) bis zu ernsthaften invasiven Erkrankungen variieren, z. B. pneumokokkale Lungenentzündung, Meningitis, oder Bakteriämie, die meistens letal verlaufen:

- Akute Mittelohrentzündung: Diese Erkrankung tritt vor allem bei Kleinkindern auf. Ausgehend vom Ohr kann sie schwere Komplikationen hervorrufen, wie eitrige Gehirnhautentzündung oder Thrombosen wichtigster Hirngefäße.
- Pneumokokkale Lungenentzündung: Betrifft meist einen ganzen Lungenlappen und beginnt mit hohem Fieber, Schwächegefühl, Husten, Rippenfellentzündung, Atemnot. Als Komplikation kann die Aussaat der Bakterien in den ganzen Körper hinzukommen, insbesondere in den Herzbeutel. Die pneumokokkale Lungenentzündung kann dabei so rapide verlaufen, dass selbst eine sofortige Behandlung mit Antibiotika den Tod des Patienten nicht mehr verhindern kann.
- Meningitis: Eine akute eitrige Gehirnhautentzündung mit einer enormen Sterblichkeitsrate von 60-80 %. Sie kommt entweder als alleinige Manifestation vor oder entwickelt sich im Rahmen einer an einem anderen Ort lokalisierten Pneumokokken-erkrankung (Mittelohrentzündung, Lungenentzündung).
- Bakteriämie: Eine Blutvergiftung, wobei die Bakterien in die Blutbahn gelangen. Die Folgen sind meistens letal.
- Weitere schwere Pneumokokkenerkrankungen können die Herzinnenhaut, das Bauchfell (Bauchfellentzündung) und die Gelenke im Sinne einer Arthritis betreffen [94].

Die häufigsten Symptome einer pneumokokkalen Infektion sind plötzlich einsetzendes Fieber, Schüttelfrost, Husten (anfangs trocken, später mit grünem, gelbem, braunem oder rostfarbigem Auswurf verbunden), Brustschmerzen, Dyspnoe (Atemnot), Tachypnoe (schneller Atem), Hypoxie (herabgesetzter Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut), Tachykardie (Beschleunigung der Herzfrequenz), Malaise (Unwohlsein) und Schwächegefühl. Übelkeit,



Erbrechen und Kopfschmerzen kommen weniger häufig vor.

Prinzipiell können alle Menschen erkranken, wobei einige Faktoren den Ausbruch einer solchen Erkrankung begünstigen [1]:

- Alter: Sehr junge Kinder (unter 2 Jahren) oder Personen über 65 Jahre sind besonders anfällig,
- Begleiterkrankungen wie grippeartige Infektionen,
- Beeinträchtigungen des Immunsystems (z.B. durch Medikamente),
- HIV-Infektion,
- fehlende Milz (nach Operation).

### 1.3 Epidemiologie

Pneumokokkenerkrankungen kommen sowohl in Entwicklungsländern als auch in Industrieländern vor. Sie sind eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität. Dabei haben kleine Kinder und alte Menschen das höchste Risiko für invasive Erkrankungen und Pneumonie. Allein in den USA werden jährlich annähernd 40 000 Todesfälle gemeldet, die durch Pneumokokken verursacht werden.

#### Inzidenz in Deutschland

In einer bundesweiten populationsbezogenen Studie erfasste die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) zusammen mit dem Robert Koch-Institut in Berlin und dem Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen die Inzidenz invasiver Pneumokokken-Infektionen in Deutschland in den Jahren 1997-1999. Über einen Zeitraum von 36 Monaten wurden insgesamt 1.299 Fälle invasiver Pneumokokken-Infektionen identifiziert. Die tatsächliche jährliche Fallzahl ist mit der capture-recapture Methode auf 1.639 zu schätzen. Daraus ergibt sich folgende altersabhängige Inzidenz (pro 100 000 und Jahr) für invasive Pneumokokken-Infektionen:

Kinder bis 2 Jahre:	19.5
Kinder von 2 bis 5 Jahre:	4.3
(kumulativ 0 bis 5 Jahre):	10.7
Kinder von 5 bis 16 Jahre:	0.6
(kumulativ 0 bis 16 Jahre):	3.9

Die jährliche Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen liegt deutlich unter dem Durchschnitt anderer Industrienationen. Die Raten liegen z.B. in Israel mit 42/100 000, in Finnland mit 24.2/100 000 und in Süd-Kalifornien mit 72/100 000 [8, 9, 10]. Dies ist möglicherweise dadurch bedingt, dass die Übertragung dieser Infektion unter Kindern in Deutschland weniger häufig vorkommt als in anderen Ländern, in denen es mehr Kindertagesstätten gibt.

Meningitis: Aus dem ESPED Bericht wurden in dem Studienzeitraum (1997-1999) 546 Meningitis-Fälle identifiziert [4, 6, 7]. Daraus ergeben sich für die Bundesrepublik für die Inzidenz (pro 100 000 und Jahr) von Meningitis:

Kinder bis 2 Jahre:	8.1
Kinder von 2 bis 5 Jahre:	1.4
(kumulativ 0 bis 5 Jahre):	4.1
Kinder von 5 bis 16 Jahre:	0.2
(kumulativ 0 bis 16 Jahre):	1.5

Weiterhin wurden im Jahr 2001 in Deutschland insgesamt 116 Fälle von Meningitis aus den Kinderkliniken gemeldet. 9 Kinder (7,8 %) verstarben an ihrer Erkrankung, 23 Kinder (19,8 %) hatten zur Zeit der Meldung noch Residuen und bei 29 Kindern (25,0 %) war zum Meldezeitpunkt der Ausgang noch unklar, da noch Befunde fehlten oder die Kinder verlegt wurden. Die häufigsten Schäden nach einer Meningitis betrafen das Gehör (n=11) und das zerebrale Nervensystem (n=10); bei weiteren 2 Kindern lagen mehrere Defekte vor [93].

Bakteriämie: Die Inzidenz der Bakteriämie beträgt schätzungsweise 1,75 pro 100 000 und Jahr bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren. Die Pneumokokkensepsis kann bei 30 bis 40 % der Erkrankten tödlich verlaufen [4, 6, 7].

Pneumonie: Das Deutsche Statistische Bundesamt schätzt die Zahl der jährlichen Pneumoniefälle auf 350 000 bis 500 000, was einer Inzidenz von 400 bis 600 Fällen pro 100 000 Einwohner entspricht. 30 bis 50 % dieser Infektionen sind durch *S. pneumoniae* bedingt. Altersspezifische Inzidenzen der Pneumonie bei Kindern in Deutschland wurden nicht veröffentlicht, doch kann man aufgrund der Daten des Deutschen Statistischen Bundesamts die jährliche Inzidenz der Pneumonie mit Hospitalisierung auf 782 pro 100 000 schätzen [4, 6, 7].

Otitis media: Die akute Otitis media ist die häufigste durch Pneumokokken bedingte Infektionskrankheit bei Kindern. Die höchste Inzidenz einer akuten Otitis media kann in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres beobachtet werden. Säuglinge, die während der ersten 6 Lebensmonate an einer akuten Otitis media erkranken, haben ein zweifach höheres Risiko für Rezidive einer Mittelohrentzündung im Kleinkindesalter als Kinder, die erstmals nach ihrem ersten Geburtstag eine akute Otitis media erlitten. Weniger häufige Komplikationen sind die Entstehung eines Cholesteatoms, einer Mastoiditis oder einer Tympanosklerose. Annähernd 28-55 % dieser Infekte werden durch *S. pneumoniae* hervorgerufen. Schätzungen der Inzidenz der Otitis media in Deutschland beruhen auf einer Population von 3 973 913 Kindern unter fünf Jahren im Jahr 1997. Schätzungsweise 922 000 Fälle von Otitis media traten auf, von denen mindestens 277 000 auf *S. pneumoniae* zurückgeführt werden konnten [4, 5].

### **Inzidenz in den USA**

Die jährliche Inzidenz der Pneumokokkenerkrankung liegt schätzungsweise bei 21 Fällen pro 100 000 in den USA und variiert stark nach Altersgruppe. Für Kinder unter 2 Jahren ist die Inzidenz besonders hoch (428/100 000). In der Altersgruppe zwischen 5-17 Jahren ist die Inzidenz am niedrigsten. Ab 65 Jahren steigt die Inzidenz wieder an (61/100 000).

Meningitis: Die Zahl der jährlichen Meningitisfälle beträgt schätzungsweise 3 000 bis 6 000. Die Meningitis verläuft bei ca. 30 % aller Erkrankten und 80 % der älteren Patienten tödlich.

**Bakteriämie:** Die Zahl der jährlichen Bakteriämiefälle beläuft sich schätzungsweise auf 16 000 bis 55 000. Die Inzidenz ist höher bei Kindern und älteren Personen. Die Bakteriämie verläuft tödlich bei ca. 20 % aller Erkrankten und bei 60 % der älteren Erkrankten.

**Pneumonie:** Die Zahl der jährlichen Pneumoniefälle beträgt schätzungsweise 150 000 bis 570 000. Dabei haben sich über 36 % in ihrem sozialen Umfeld infiziert (community-acquired) und 50 % der Infektionen wurden im Umfeld von Krankenhäusern übertragen (hospital-acquired). Die Pneumonie verläuft bei 5 % bis 7 % der Erkrankten tödlich, auch hier ist die Letalität bei älteren Personen besonderes hoch [1].

### **Inkubationszeit**

Die Inkubationszeit ist kurz, ca. 1 bis 3 Tage.

### **Die Kolonisation**

Die meisten Säuglinge bekommen im Alter von 6 Monaten die erste Übertragung von Pneumokokken. Im Alter von 24 Monaten sind 95 % der Kinder von Pneumokokken besiedelt und 73 % sind sogar mit 2 Serotypen besiedelt.

Kinder ohne Geschwister scheinen etwas später von Pneumokokken besiedelt zu werden und werden auch von weniger Serotypen besiedelt [18].

In Entwicklungsländern bekommen die Kinder früher die erste Übertragung, einhergehend mit einer viel höheren Prävalenz der Erreger. Dichte Kolonisation, enge Kontakte mit vielen Geschwistern und häufige Infektionen in den oberen Atemwegen scheinen wichtige Faktoren der Erkrankung zu sein, aber es ist nicht klar, welche Rolle sie bei der Übertragung spielen.

Mit zunehmendem Alter (> 5 Jahre) sinkt die Prävalenz der Pneumokokkeninfektionen. Mehrere Serotypen können gleichzeitig in einer Person existieren [12, 63], aber die Infektion wird meistens von einem Serotyp verursacht.

### **Konkurrenz bei simultaner Kolonisation**

Es wird vermutet, dass bei einer gleichzeitigen Kolonisation die einzelnen Serotypen um limitierende Ressourcen (Liebig's Gesetz vom Minimum) und Zielzellen konkurrieren [64]. Es gibt verschiedene Konkurrenzmechanismen, die bei Kolonisation oder Infektion von Bedeutung sein können [65]:

- **Antibiotika:** Bakterien können Antibiotika produzieren, um andere prokaryotische Zellen an der Teilung zu hindern, um diese abzutöten.
- **Toxine:** Konkurrierende Bakterien können Toxine produzieren, um andere Bakterien abzutöten.
- **Bacteriocine, Microcine:** Als bakterielle Konkurrenzmechanismen gelten die Bacteriocine und Microcine, die mittels unterschiedlicher Mechanismen (Porenbildung, DNA-Degradation, 16S-rRNA-Spaltung, Inhibition der Mureinbiosynthese) Bakterien derselben Spezies attackieren können. Immunitätsmechanismen schützen die Bacteriocinproduzenten vor den eigenen Substanzen.
- **Bacteriophagen:** Phagen spielen eine Rolle bei der Reduktion von Bakterienpopulationen. Phagenträger sind meist immun gegen Lyse durch die eigenen Phagen.

- Siderophore, Metabolite: Beim Kampf um das Eisen, der in vielen Ökosystemen stattfindet, spielen Siderophore und Siderophorrezeptoren eine zentrale Rolle. Oftmals nutzen Mikroorganismen Eisenaufnahmsysteme anderer Organismen.

### **Dauer der Kolonisation**

Die Dauer der Kolonisation ist von den Serotypen abhängig. Der Median der Dauer einer Kolonisation beträgt 19 Tage (variiert zwischen 2 Tagen und 1 Jahr). In der Regel hält eine Kolonisation bei Kindern länger als bei Erwachsenen an. Die Kolonisation ist bei jungen Kindern (< 1 Jahr) am längsten (Median: 30 Tage) und bei jungen Erwachsenen am kürzesten (Median: 14 Tage) [36]. Die Immunisierung spielt bei der Kolonisation eine wichtige Rolle, aber die Zusammenhänge sind bis heute noch nicht genau untersucht. Man nimmt an, dass lokal vorhandene Antikörper die Dauer der Kolonisation verkürzen. Bei Erwachsenen und älteren Kindern werden serotypspezifische Immunglobuline G (IgG) als Antikörper nach der Kolonisation gebildet, meistens geschieht dies ohne Infektion.

### **Dauer der Infektion**

Unter gewissen Umständen kann aus einer Kolonisation eine Infektion entstehen (siehe Abschnitt 1.2 Pneumokokkale Erkrankung). Die Dauer der Infektion ist unterschiedlich, in der Regel hält sie bei Kindern länger an als bei Erwachsenen. Die durchschnittliche Dauer der Infektion liegt zwischen 2,5 und 4,5 Monaten.

### **Immunisierung**

Bis heute sind die Prozesse einer Immunisierung nach einer Pneumokokkenkolonisation nicht vollständig bekannt. Wir wissen nur, dass nach Kolonisierung oder Infektion mit den entsprechenden Stämmen die Individuen eine natürliche Immunität gegen diese entwickeln können, so dass sie gegen eine wiederholte Infektion geschützt sind [37]. Allerdings hängt die Immunisierung von dem Alter und Immunsystem ab: Kleinkindern unter zwei Jahren können kaum Immunität entwickeln [38].

Einige Studien zeigen, dass ein spezifischer Antikörpertiter nach einer natürlichen Infektion erhöht wird [39, 40]. Diese Antikörper dienen als Schutz gegen eine erneute Kolonisation [41]. Eine Studie hat ergeben, dass Kinder mit invasiven Pneumokokkeninfektionen einen niedrigen Antikörpertiter von PspA besitzen [42]. Neben PspA sind auch andere Antikörper an der Immunisierung beteiligt: z.B. CbpA (Choline binding protein A), Ply (Pneumolysin), PspA (Pneumococcal surface Protein A) [43].

Goldblatt zeigte in seiner Arbeit, dass antikapsuläre IgG nach der Kolonisierung von Serotyp 9V, 14, 18C, 19F und 23F bei Erwachsenen deutlich ansteigen. Die Antikörpertiter gegen PsaA (Pneumococcal surface antigen A) stiegen dabei leicht an, dagegen veränderten sich die Antikörpertiter gegen Pneumolysin und PspA kaum [44].

### **Mortalität**

Die Sterberate ist bei Patienten mit Bakteriämie und Meningitis am höchsten. Sie steigt mit dem Alter der Patienten (30 %-40 % für Patienten zwischen 50 und 69 Jahren und 55 %-60 % ab 70 Jahren).

## **1.4 Risikofaktoren für eine Infektion**

Demographische, gesundheitsabhängige, sozioökonomische und andere Faktoren beeinflussen das Risiko einer Pneumokokkeninfektion.

## Alter

Kinder unter 5 Jahren und Personen über 65 Jahren sind gegenüber älteren Kindern und jüngeren Erwachsenen besonders anfällig für eine Pneumokokkeninfektion. Es ist bekannt, dass Kinder unter 2 Jahren und ältere Personen ein schwächeres Immunsystem im Vergleich mit anderen Altersklassen aufweisen. Diese schwächeren Immunsysteme können nicht genug Antikörper produzieren, um vor einer Pneumokokkeninfektion effektiv zu schützen.

## Rasse und Ethnizität

Die Inzidenz der pneumokokkalen Erkrankung variiert stark nach Rasse und Ethnizität einer Population. Tab.1 zeigt das Ergebnis einer Studie des Active Bacterial Core Surveillance, in der die Inzidenz der invasiven Pneumokokkenerkrankungen sich stark nach Rasse unterscheidet [47, 48, 49]. Bei Ureinwohnern Alaskas, Indianern und Afroamerikanern ist die Inzidenz höher als bei der restlichen Bevölkerung.

Rasse und Ethnizität	Jährliche Inzidenz pro 100 000 Einwohner
Weißer Bevölkerung	18.8
Lateinamerikanische Bevölkerung	16.3
Schwarze Bevölkerung	41.7
Ureinwohner Alaskas	74.0
Indianer (White Mountain Apache)	156.0

**Tabelle 1:** Inzidenz der invasiven pneumokokkalen Erkrankungen in verschiedenen Rassen und Ethnizitäten. USA, 1983-2000. Modifiziert nach K. O'Brien [46].

## Immundefizienz

Personen mit funktioneller (Sichelzellenanämie) oder anatomischer Asplenie (Splenektomie/Milzentfernung) haben ein höheres Risiko für pneumokokkale Infektionen aufgrund der reduzierten Produktion von Immunglobulin M (IgM) und der reduzierten Fähigkeit der Milz, kapsuläre Bakterien aus der Blutbahn zu beseitigen [50, 51]. Personen mit immunsuppressiven Erkrankungen (kongene Immundefizienz, HIV, Leukämie, Lymphom, Hodgkin's Lymphom) oder iatrogenen Immunsuppression (Organ- bzw. Knochenmarkstransplantation, systemisches Kortikosteroid) haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko [52].

## Andere Erkrankungen

Kinder und Erwachsene mit anderen Erkrankungen, z.B. Herz-, Lungen- oder Lebererkrankungen, haben auch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber pneumokokkalen Infektionen [53]. In einer Fallkontrollstudie mit Kindern zwischen 2 und 59 Monaten wurde gezeigt, dass Kinder mit Sichelzellenanämie, Krebs, Nierenkrankheit oder fehlender Milz besonders anfällig für invasive Pneumokokkeninfektionen sind [54].

## Vorhergehende Antibiotikatherapie

Eine frühere Behandlung mit Betalaktam-Antibiotika prädisponiert für die akute Mittelohrentzündung und invasive Pneumokokkeninfektionen mit resistenten Pneumokokkenstämmen [55, 56].

### **Vorhandene Antikörpertiter**

Bei Patienten mit Meningitis und Lungenentzündung wurden weniger Antikörper gegen kapsuläre Polysaccharide (CPSs) als bei gesunden Erwachsenen festgestellt. Es wird vermutet, dass der niedrige Antikörpertiter eine invasive Pneumokokkeninfektion begünstigt [21].

### **Sozioökonomischer Status**

Eine Studie hat ergeben, dass die Inzidenz von invasiven Pneumokokkeninfektionen in Wohngebieten mit überwiegend niedrigem Einkommen höher ist [59]. Andererseits kommen bei Einwohnern aus Gegenden mit höherem Einkommen Infektionen mit resistenten Pneumokokkenstämmen häufiger vor. Die Ursache ist nicht gänzlich geklärt, es wird aber vermutet, dass Personen mit höherem Einkommen medizinisch besser versorgt werden und damit auch die Anwendung von Antibiotika verbreiteter ist.

### **Aufenthalt im Kindergarten**

Aufenthalt in einem Kindergarten ist auch ein prädisponierender Faktor für Infektionen mit resistenten Stämmen [54, 57, 58]. Die Transmission der Pneumokokken ist durch enge und häufige Kontakte der Kinder viel effektiver; dadurch erkranken Kinder auch häufiger an Pneumokokken (akute Mittelohrentzündung, aber auch invasive Erkrankungen). Dies führt wiederum zur Behandlung mit Antibiotika und damit zur Selektion resistenter Stämme im Nasopharynx.

### **Stillen**

Studien zeigen, dass Stillen Säuglinge gegen pneumokokkale Infektionen schützen kann [60, 61]. In der Muttermilch enthaltene Antikörper sind sowohl protektiv gegen milde Pneumokokkeninfektionen (akute Otitis media) als auch gegen invasive Erkrankungen.

### **Tabakkonsum**

Kinder, deren Eltern Raucher sind, haben ein höheres Risiko als Kinder aus Nichtraucherfamilien. Auch bei Erwachsenen kommen invasive Pneumokokkeninfektionen bei aktiven und passiven Rauchern häufiger vor [62]. Wahrscheinlich verändern sich die Schleimhäute in den Atemwegen durch Zigarettenrauch; dadurch ist die Kolonisation mit Pneumokokken begünstigt.

## **1.5 Diagnose**

Pneumokokkenstämmen können mit verschiedenen Methoden bestimmt werden. Die herkömmlichen Diagnosemethoden sind:

- Abstrich des Nasopharynx
- Isolate von Blut
- Isolate von CSF (cerebrospinale Rückenmarksflüssigkeit)

## **1.6 Antibiotikaresistenz**

Meistens werden Pneumokokkeninfektionen mit Penicillin behandelt. Patienten, die gegen Penicillin allergisch sind, werden mit Cephalosporin oder Erythromycin bei Lun-

genentzündung und mit Chloramphenicol bei Meningitis behandelt.

Aber durch die Anwendung von Antibiotika werden immer mehr Stämme resistent. Penicillinresistente Pneumokokken sind in Deutschland mit 5.8 % [66] noch relativ selten. In den USA schwankt die Prävalenz der penicillinresistenten Stämme zwischen 25 und 50 % [67]. In Südamerika sind über 60 % aller Pneumokokkenstämme gegen Penicillin resistent [69] und in Asien liegt die Prävalenz der Resistenz sogar über 80 % [70]. Die Tendenz zur Antibiotikaresistenz ist steigend.

## 1.7 Impfung

### Polysaccharidimpfung

Seit 1911 gab es Versuche, Impfstoffe gegen Pneumokokken zu entwickeln. Die erste Impfung (PPV 14) gab es im Jahre 1977 in den USA. Es handelt sich um einen 14-valenten polysacchariden Impfstoff, der das kapsuläre polysaccharide Antigen enthält, das für die Immunantwort (Antigenrepräsentierung) verantwortlich ist. Im Jahr 1983 kam eine neue polysaccharide Impfung (PPV 23) auf den Markt und ersetzte den 14-valenten Impfstoff. Diese Impfung war gegen 23 Serotypen wirksam, die 88 % der bakteriellen Pneumokokkenkrankungen verursachen [23, 71, 13].

Mehr als 80 % der gesunden Erwachsenen erreichen den Antikörpertiter innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach der Impfung (PPV 23). Bei älteren Menschen oder Personen mit chronischen Erkrankungen oder Immundefizienz wirkt diese Impfung nicht so gut, wenn überhaupt. Bei Kindern unter 2 Jahren ist die Immunantwort nur sehr schwach.

PPV 23 ist zu 60 % - 70 % effektiv gegen die invasiven Erkrankungen.

Da die Polysaccharidimpfung kein Immungedächtnis hervorrufen kann, sinkt die Antikörperkonzentration mit der Zeit. Der Antikörpertiter bleibt bei gesunden Erwachsenen etwa 5 Jahre bestehen; bei bestimmten begleitenden Krankheiten ist diese Zeit entsprechend kürzer. Danach muss die Impfung erneuert werden.

### Pneumokokken-Konjugat-Impfung

Die erste Pneumokokken-Konjugat-Impfung erschien im Jahr 2000. In dem Impfstoff wurden die gereinigten Pneumokokken-Kapselpolysaccharide kovalent an ein Trägerprotein (z.B. nicht toxische Variante des Diphtherietoxin, CRM197) gekoppelt [24, 25, 16].

In Assoziation mit MHC Klasse-II-Molekülen wird das Trägerprotein den T-Helferzellen von Antigen-präsentierenden Zellen präsentiert. Aus der B-Zellantwort wird so eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion mit Bildung von IgG und Gedächtniszellen auch gegen die bakteriellen Zuckermoleküle [22, 24]. Damit stehen erstmals Pneumokokkenimpfstoffe zur Verfügung, die bei Kindern unter 2 Jahren eine immunologische Gedächtnisantwort hervorrufen. Die Konjugatimpfung ist auch wirksam bei Kindern, die unter HIV und Sichelzellenanämie leiden [26, 27].

Die Pneumokokken-Konjugat-Impfung zeigt eine hohe Effizienz gegen invasive Erkrankungen, aber sie ist weniger effizient gegen Lungenentzündung und akute Mittelohrentzündung. Dieser Unterschied liegt daran, dass die Impfung nur gegen wenige Serotypen gerichtet ist, die die meisten invasiven Infektionen verursachen.

Verschiedene Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe sind in unterschiedlichen Stadien der klinischen Entwicklung. Ein 7-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (7VPnC, 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C und 6B) ist bereits in den USA und seit kurzem auch in Europa (EU) zugelassen. Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde in einigen Studien gezeigt.

In Kalifornien (Kaiser-Permanente-Studie) wurde die Immunogenität und die Wirksam-

keit des Impfstoffes in einer doppelblinden, 1:1-randomisierten, Placebo kontrollierten klinischen Studie mit 37.868 Kleinkindern in den Kaiser-Permanente-Praxen in Nordkalifornien zwischen Oktober 1995 und August 1998 geprüft. Die Daten zeigen, dass die invasiven Erkrankungen, die diese 7 Serotypen verursachen, durch die Impfung um bis zu 97.4 % reduziert wurden. Die invasiven Erkrankungen, die von allen Serotypen verursacht werden, konnten um bis zu 89.1 % reduziert werden [28].

In einer anderen Studie unter der indianischen Bevölkerung (White Mountain Apache) wurde eine Wirksamkeit der Impfung gegen die Zielerotypen von 76.8 % und eine Wirksamkeit gegen alle Serotypen von 54.1 % festgestellt [29]. Die Ursache der Unterschiede zwischen den beiden Studien liegt darin, dass die Hälfte der Erreger der invasiven Erkrankungen nicht in der 7-valentigen Impfung enthalten sind.

In Finnland wurde in einer doppelblinden, 1:1:1-randomisierten Studie zwischen Dezember 1995 und März 1999 die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen zur Prophylaxe der Otitis media untersucht [30]. Die Probanden erhielten entweder einen Impfstoff gegen Hepatitis B oder den 7VPnC-CRM197 Impfstoff oder den 7VPnC-OMP (meningococcal outer membrane protein complex) Impfstoff. Die Wirksamkeit von 7VPnC-CRM bzw. von 7VPnC-OMP zur Prophylaxe der Otitis media gegen einen der im Impfstoff enthaltenen Serotypen lag bei 57 % bzw. 56 %. Die Gesamtzahl der durch Pneumokokken bedingten Fälle von Otitis media wurde in den beiden Verumgruppen um 34 % bzw. um 25 % reduziert. Die höchste Wirksamkeit bestand gegen die Serotypen 9V (82 %) und 6B (79 %), die geringste Wirksamkeit gegen Serotyp 19F (37 %). Jeder akuten Otitis media liegt eine Virusinfektion zugrunde, bevor gegebenenfalls eine bakterielle Superinfektion - meist mit Pneumokokken - erfolgt. Der 7VPnC-Impfstoff kann nur die Pneumokokken-(Super-)Infektionen, aber nicht die Virusinfektion verhindern.

Auch in Israel und in Südafrika konnte eine 40 bis 50%ige Reduktion der Kolonisierung des Nasopharyngealraumes mit den in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotypen beobachtet werden [31, 32, 33].

### **Kreuzimmunität und Serotype-Replacement**

Die Pneumokokkenimpfung ist nicht nur effektiv gegen die Zielerotypen, sie wirkt auch gegen manche Nicht-Zielerotypen (Kreuzimmunität). Es wurde festgestellt, dass die 19F Konjugat-Impfung auch gegen Serotyp 19A [35] und die 6B Konjugat-Impfung gegen 6A kreuzreagiert [34].

Einige Studien deuten darauf hin, dass die Prävalenzen der Zielerotypen zwar einerseits nach der Impfung deutlich reduziert werden, jedoch andererseits die Prävalenzen der Nicht-Zielerotypen tendenziell ansteigen [19, 79, 20]. Dieses Phänomen trat auch in der Finnland Studie auf. Es wird auch als *serotype replacement* bezeichnet. Einige Pneumokokken Serotypen wurden in den Verumgruppen häufiger angetroffen als in der Placebo-gruppe. Ob es sich hierbei um eine Neubesiedelung des Nasopharyngealraumes oder um eine Demaskierung von bereits vorher kolonisierenden Serotypen handelt, bleibt ungewiss. Einerseits ist *serotype replacement* erwünscht, denn dadurch werden im Nasopharynx kolonisierende Antibiotika-resistente Pneumokokkenstämme durch weniger pathogene und Antibiotika-empfindliche Kapseltypen ersetzt. Es bleibt jedoch zu beobachten, ob nicht auch diese Serotypen im weiteren Verlauf Antibiotika-Resistenzen entwickeln. Aber andererseits ist zu befürchten, dass neue Serotypen nach einer großflächigen Impfung entstehen können, die vielleicht virulenter sind.



## 1.8 Stand der Forschung

Es sind schon viele Modelle entwickelt worden, um die Koexistenz zweier Serotypen zu untersuchen. Anderson & May haben die Möglichkeit der Koexistenz von zwei Virus-Stämmen analysiert [73]. Es handelt sich um das HI Virus (1 und 2), die in derselben Population existieren. Eine Doppel-Infektion wurde bei einigen Menschen beobachtet. Das Konkurrenzverhalten der beiden Viren könnte sogar das HI Virus 2 aus der Population auslöschen (*serotype exclusion*), da das HIV-1 das HIV-2 ersetzen kann.

Pugliese beschrieb ein SI Modell für zwei koexistierende Stämme von Dengue Fieber [75].

Allen et al. [74] beschrieben ein SI Modell für das Hanta Virus, wobei zwei verschiedene Stämme des Virus im Wirt koexistieren können. Durch die Infektion entstehende Antikörper können totale Kreuzimmunität bewirken, die gegen eine Infektion durch das jeweils andere Virus Schutz bietet.

Castillo-Chavaz et al. entwickelten ein SIS Modell für Geschlechtskrankheiten [77]. Es handelt sich um eine Population von Männern und Frauen, wobei die Frauen wieder in zwei Klassen unterteilt sind aufgrund ihrer Suszeptibilität. Es gibt genau zwei Erreger in dieser Population. Es wurde festgestellt, dass die Koexistenz unwahrscheinlich ist, wenn die Population homogen verteilt ist und es keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt. Weiterhin wurde festgestellt, dass die Variabilität der Suszeptibilität in der Subpopulation der Frauen die Koexistenz ermöglicht [76]. In ihrer weiteren Arbeit wurden die Gleichgewichtspunkte und ihre Stabilität in diesem Modell untersucht.

Lipsitch beschrieb ein SIS Modell für Pneumokokken, in dem zwei Serotypen koexistieren können. Es handelt sich um eine konstante Population, in der ein Anteil von Neugeborenen gegen einen Serotyp geimpft wird. Die beiden Serotypen können miteinander konkurrieren und reduzieren damit die Suszeptibilität gegenseitig. Die Impfung ist 100 % wirksam gegen eine Kolonisation vom Zielerotyp und kann auch Schutz gegen den Nicht-Zielerotyp bieten [78].

Dietz entwickelte schon im Jahr 1979 ein SIR Modell mit zwei Virusstämmen, in dem die Individuen vorübergehenden Schutz gegen ein Virus besitzen, wenn sie mit dem jeweils anderen besiedelt werden. Es gibt vier Gleichgewichtspunkte in diesem Modell, die Bedingungen ihrer lokalen Stabilität wurden angegeben [80].

Esteva beschrieb ein SIR Modell für Dengue Fieber, wobei die beiden Serotypen direkt miteinander konkurrieren und damit die Suszeptibilität reduzieren können [81].

Weitere Publikationen, die z.T. nach Abschluss der Arbeit erschienen sind, werden im Diskussionsteil erwähnt.

## 1.9 Die Zielsetzungen

Bislang liegen keine genauen epidemiologischen Daten über die Immunisierung von Pneumokokken-Infektionen vor, die es uns erlauben würden, ein exaktes Modell zu entwickeln. Daher haben wir vier alternative Modelle entwickelt. Im SI Modell bleibt eine Kolonisierung bestehen, das kolonisierte Individuum kann keine Immunität erwerben. Im SIS Modell hingegen können kolonisierte Individuen zwar keine Immunität entwickeln, sie werden jedoch wieder geheilt und werden damit wieder suszeptibel für eine erneute Kolonisierung. Im SIR Modell führen wir Immunität ein. Nach einer Kolonisierung wird ein Individuum geheilt und besitzt dauerhafte Immunität, die einen vollständigen Schutz gegen eine erneute Kolonisierung bietet. Das SIRS Modell hingegen modelliert eine Im-

munität, die mit der Zeit verloren geht.

Die Ziele unserer Arbeit lauten daher:

1. Wir wollen vier alternative epidemiologische Modelle konstruieren, in denen wir die Bedingungen für die Koexistenz zweier Pneumokokken Serotypen bestimmen.
2. Das Konkurrenzverhalten zwischen den beiden Serotypen wird untersucht, insbesondere die Bedingungen für die Koexistenz der beiden Serotypen.
3. Wir haben drei verschiedene Konkurrenzmechanismen in unseren Modellen dargestellt. Die Unterschiede werden ausführlich analysiert.
4. Da die Pneumokokkenimpfung in manchen Ländern verbreitet ist, wollen wir auch den Effekt der Impfung genauer untersuchen, vor allem die Wirkung auf den Zielerotyp.
5. Die eventuellen indirekten Konsequenzen der Impfung werden ebenfalls berücksichtigt, um zu erklären, wann und wie das sogenannte *serotype replacement* auftritt.

## 2 Die Modelle

Um die Dynamik zweier koexistierender Serotypen zu untersuchen, haben wir vier grundlegende epidemiologische Modelle entwickelt: Das SI, SIS, SIR und SIRS Modell. Die Modelle sind einfach strukturiert; es handelt sich um eine konstante Population, wobei die Geburtsrate und die Todesrate gleichgesetzt werden. Individuen können mit einer bestimmten Rate ( $\lambda_i$ ) von einem oder von beiden Serotypen ( $i$ ) besiedelt werden. In dieser Arbeit konzentrieren wir uns nur auf die Kolonisation durch das Bakterium und nicht auf eine Infektion oder Erkrankung, verursacht nach der Kolonisation. Deshalb wird die Todesrate durch Infektion vernachlässigt. In dem SIS und SIRS Modell werden Individuen mit Heilungsrate  $\gamma$  von der Kolonisation der Pneumokokken befreit. Durch die Kolonisation oder nach einer Impfung können Antikörper vom Wirt produziert werden, die wiederum Schutz gegen eine neue Kolonisation bieten. In dem SIR Modell bleibt der Immunschutz für das ganze Leben lang erhalten, dagegen verliert in dem SIRS Modell der Wirt den Immunschutz mit einer Rate  $\rho$ . Die Wirkung einer Impfung auf die Bedingungen für die Koexistenz wird ebenfalls berücksichtigt. Der Effekt der Impfung auf den Zielerotyp beziehungsweise auf den Nicht-Zielerotyp wird analysiert, um das Auftreten des *serotype replacement* zu erklären. Nur Neugeborene werden zu einem Anteil  $f$  geimpft.

In dieser Arbeit kann die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen auf drei verschiedene Arten wirken: Input-Konkurrenz, Output-Konkurrenz und Duration-Konkurrenz.

Es wurde gezeigt, dass die Konkurrenz zwischen verschiedenen Stämmen in demselben Wirt ihre jeweilige Virulenz reduzieren kann [88, 89]. Die Virulenz (oder Infektiosität) von Zellen mit koexistierenden Bakterien ist niedriger als bei Zellen, die nur mit einem Bakterium infiziert werden. Daher haben wir die Output-Konkurrenz (Konkurrenzparameter  $b$ ) in unseren Modellen konstruiert, die gegenseitig die Übertragung auf andere Individuen hemmt, wenn die beide Serotypen koexistieren. Also reduziert die Output-Konkurrenz die Infektiosität von superkolonisierten Individuen.

Ein Konkurrenzmechanismus wurde häufig bei Virusinfektionen (z.B. Dengue Fieber) derart beobachtet, nämlich dass ein bereits mit einem Virus infizierter Wirt gegen eine Superinfektion mit einem anderen Viren gleicher Art geschützt ist [90]. Wir stellen diesen Konkurrenzmechanismus als Input-Konkurrenz (Konkurrenzparameter  $c$ ) dar, die das Eindringen des zweiten Serotyps verhindert, wenn ein Serotyp bereits in dem Individuum vorhanden ist. Die Input-Konkurrenz reduziert die Suszeptibilität für eine Superkolonisation.

In einigen Studien wurde gezeigt, dass koexistierende Bakterien Toxine produzieren, so dass sie sich gegenseitig abtöten [89]. Möglicherweise werden infizierte Individuen dadurch schneller geheilt. Wir definieren diesen Konkurrenzmechanismus als Duration-Konkurrenz (Konkurrenzparameter  $g$ ), die den gegenseitigen Austritt aus dem Wirt beschleunigt, wenn beide Serotypen koexistieren.

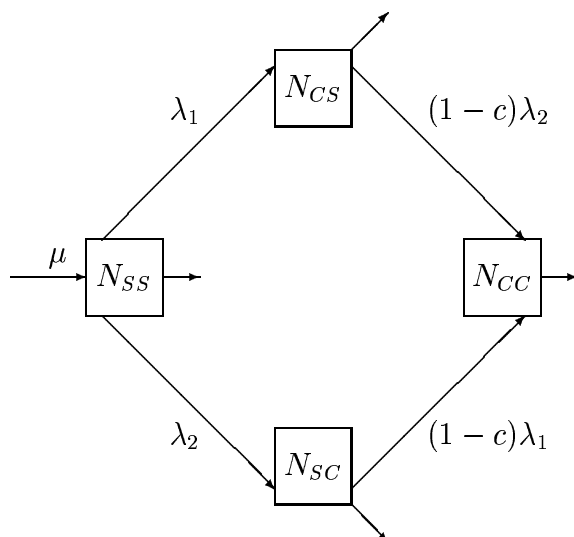
## 2.1 Das SI Modell ohne Impfung

In dem SI Modell werden Menschen suszeptibel mit der Rate  $\mu$  geboren (Klasse  $N_{SS}$ ). Sie werden mit der Rate  $\lambda_1$  vom Serotyp 1 und mit  $\lambda_2$  vom Serotyp 2 besiedelt (Klasse  $N_{CS}$  und  $N_{SC}$ ). Danach können sie auch mit den Raten  $(1-c)\lambda_1$  oder  $(1-c)\lambda_2$  von dem anderen Serotyp doppelt besiedelt werden (Klasse  $N_{CC}$ ).

Das Modell ist schematisch in Abb. 1 dargestellt. Das Gleichungssystem lautet:

$$\begin{aligned}
 dN_{SS}/dt &= \mu - (\lambda_1 + \lambda_2 + \mu)N_{SS} \\
 dN_{CS}/dt &= \lambda_1 N_{SS} - [(1-c)\lambda_2 + \mu]N_{CS} \\
 dN_{SC}/dt &= \lambda_2 N_{SS} - [(1-c)\lambda_1 + \mu]N_{SC} \\
 dN_{CC}/dt &= (1-c)\lambda_1 N_{SC} + (1-c)\lambda_2 N_{CS} - \mu N_{CC}
 \end{aligned} \tag{1}$$

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= \beta_1 (N_{CS} + (1-b)N_{CC}) \\
 \lambda_2 &= \beta_2 (N_{SC} + (1-b)N_{CC})
 \end{aligned}$$



**Abb. 1:** Schematische Darstellung für das SI Modell ohne Impfung.

Dies sind vier gekoppelte Differentialgleichungen, die dadurch nichtlinear werden, dass die Infektionsraten  $\lambda_i$  von den Dichten der infektiösen Individuen abhängen.

Man sieht sofort, dass diese Gleichungen die Positivität von  $N_{SS}$ ,  $N_{CS}$ ,  $N_{SC}$  und  $N_{CC}$  erhalten. Wenn nämlich eine dieser Variablen von positiven Werten gegen 0 strebt, so werden die entsprechenden Ableitungen nicht-negativ. Für die Anfangszeit setzen wir die Grundpopulation gleich 1, also

$$N_{SS} + N_{CS} + N_{SC} + N_{CC} = 1.$$

Die Gesamtpopulation bleibt auch für  $t > 0$  konstant gleich 1. Daher könnte man das System auf verschiedene Weisen in dreidimensionale Systeme verwandeln, z.B. durch die Elimination von  $N_{SS} = 1 - N_{CS} + N_{SC} + N_{CC}$ . Wir bleiben jedoch bei der Schreibweise als vierdimensionales System. Aus der Tatsache, dass die einzelnen Variablen nicht-negativ sind und dass die gesamte Population konstant bleibt, folgt, dass die Lösungen für alle  $t > 0$  existieren. Ein System dieser Art, in effektiv drei Dimensionen, kann im Prinzip

ein beliebig kompliziertes Verhalten zeigen. Wir erwarten jedoch, dass die Lösungen für  $t \rightarrow \infty$  gegen stationäre Punkte konvergieren. Daher kommt der Untersuchung der stationären Punkte und ihrer Stabilität eine besondere Bedeutung zu. Für diese Analyse ist es nützlich, die Jacobi-Matrix an einem beliebigen Punkt aufzuschreiben.

Die allgemeine Jacobi-Matrix lautet:

$$\begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_2 - \mu & -\beta_1 N_{SS} & -\beta_2 N_{SS} & -(1-b)(\beta_1 + \beta_2) N_{SS} \\ \lambda_1 & \beta_1 N_{SS} - (1-c)\lambda_2 - \mu & -(1-c)\beta_2 N_{CS} & (1-b)\beta_1 N_{SS} - (1-c)(1-b)\beta_2 N_{CS} \\ \lambda_2 & -(1-c)\beta_1 N_{SC} & \beta_2 N_{SS} - (1-c)\lambda_1 - \mu & (1-b)\beta_2 N_{SS} - (1-c)(1-b)\beta_1 N_{SC} \\ 0 & (1-c)(\beta_1 N_{SC} + \lambda_2) & (1-c)(\beta_2 N_{CS} + \lambda_1) & (1-c)(1-b)(\beta_1 N_{SC} + \beta_2 N_{CS}) - \mu \end{pmatrix}$$

Wir führen die Basisreproduktionszahlen für die beiden Serotypen ein:

Die Basisreproduktionszahl ist ein wichtiges Konzept in der Infektionsepidemiologie. Sie ist die Anzahl der Sekundärfälle, die von einem infektiösen Individuum während der Infektionszeit in einer völlig suszeptiblen Bevölkerung ausgehen können. In dem SI Modell definieren wir:

$$R_{0i} = \frac{\beta_i}{\mu}, i = 1, 2.$$

Es gibt maximal vier Gleichgewichtspunkte in dem System:

1. Die ganze Bevölkerung ist suszeptibel, keiner der beiden Serotypen ist vorhanden,

$$E_0 = (1, 0, 0, 0),$$

2. Nur Serotyp 1 existiert in der Bevölkerung,

$$E_1 = \left( \frac{1}{R_{01}}, 1 - \frac{1}{R_{01}}, 0, 0 \right),$$

3. Nur Serotyp 2 existiert in der Bevölkerung,

$$E_2 = \left( \frac{1}{R_{02}}, 0, 1 - \frac{1}{R_{02}}, 0 \right),$$

4. Beide Serotypen sind in der Bevölkerung vorhanden,

$$E_3 = (N_{SS}, N_{CS}, N_{SC}, N_{CC}).$$

Die Stabilität der Gleichgewichtspunkte wird durch Analyse der Jacobi-Matrix an dem jeweiligen Punkt untersucht.

### Stabilitätsbedingung für $E_0$

Die Jacobi-Matrix am Punkt  $E_0$  lautet:

$$\begin{pmatrix} -\mu & -\beta_1 & -\beta_2 & -(1-b)(\beta_1 + \beta_2) \\ 0 & \beta_1 - \mu & 0 & (1-b)\beta_1 \\ 0 & 0 & \beta_2 - \mu & (1-b)\beta_2 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu \end{pmatrix}$$

Da die Matrix hier eine obere Dreiecksmatrix ist, kann man die vier Eigenwerte sofort angeben:

$$s_1 = -\mu, s_2 = \beta_1 - \mu, s_3 = \beta_2 - \mu, s_4 = -\mu.$$

Der Zustand ist stabil, wenn alle vier Eigenwerte der Jacobimatrix negativ sind. Daraus folgen die Stabilitätsbedingungen für den ersten Punkt  $E_0$ :

$$\beta_1 - \mu < 0 \quad \text{und} \quad \beta_2 - \mu < 0.$$

Damit lautet die Stabilitätsbedingung für  $E_0$ :

$$R_{01} < 1, R_{02} < 1.$$

Erfüllen die Basisreproduktionszahlen der beiden Serotypen diese Bedingungen, dann ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen die Invasion der beiden Serotypen. Die ganze Population ist frei von den beiden Serotypen, daher wird dieser Zustand auch *disease-free state* genannt.

### Stabilitätsbedingung für $E_1$

Die Jacobi-Matrix am Punkt  $E_1$  lautet:

$$\begin{pmatrix} -\beta_1 & -\mu & -\beta_2 \frac{1}{R_{01}} & -(1-b) \frac{1}{R_{01}} (\beta_1 + \beta_2) \\ \beta_1 - \mu & 0 & -(1-c) \beta_2 (1 - \frac{1}{R_{01}}) & (1-b) [\mu - (1-c) \beta_2 (1 - \frac{1}{R_{01}})] \\ 0 & 0 & \beta_2 \frac{1}{R_{01}} - (1-c) (\beta_1 - \mu) - \mu & (1-b) \beta_2 \frac{1}{R_{01}} \\ 0 & 0 & (1-c) (1 - \frac{1}{R_{01}}) (\beta_1 + \beta_2) & (1-c) (1-b) \beta_2 (1 - \frac{1}{R_{01}}) - \mu \end{pmatrix}$$

Diese Jacobi-Matrix von  $E_1$  hat eine 2x2 Blockstruktur, wobei der linke untere Block gleich Null ist.

Der obere diagonale Block beschreibt die Dynamik für den Serotyp 1:

$$\begin{pmatrix} -\beta_1 & -\mu \\ \beta_1 - \mu & 0 \end{pmatrix}$$

Die Spur der Matrix ( $-\beta_1$ ) ist negativ.

Die Determinante der Matrix lautet:

$$\mu(\beta_1 - \mu)$$

Die Matrix ist dann stabil, wenn die obige Determinante positiv ist, d.h.

$$\beta_1 - \mu > 0 \Rightarrow \beta_1 > \mu \Rightarrow R_{01} > 1.$$

Ist  $R_{01} > 1$ , dann ist der Punkt  $E_1$  lokal stabil gegen Störungen von Serotyp 1.

Die Dynamik für Serotyp 2 wird durch den unteren diagonalen Block beschrieben:  
 $B = B_0 + B_1\beta_2$ , wobei

$$B_0 = \begin{pmatrix} -(1-c)\beta_1(1 - \frac{1}{R_{01}}) - \mu & 0 \\ (1-c)\beta_1(1 - \frac{1}{R_{01}}) & -\mu \end{pmatrix}$$

und

$$B_1 = \begin{pmatrix} \frac{1}{R_{01}} & (1-b)\frac{1}{R_{01}} \\ (1-c)(1 - \frac{1}{R_{01}}) & (1-c)(1-b)(1 - \frac{1}{R_{01}}) \end{pmatrix}$$

Die Matrix  $B_1$  ist positiv und  $B_0$  ist quasipositiv. Die Stabilität von  $B = B(\beta_2)$  ist durch die Spektralschranke  $s = s(\beta_2)$  gegeben, wobei  $s$  nach der Theorie von Perron-Frobenius der maximale Eigenwert von  $B$  selbst ist. Für  $\beta_2 = 0$  ist  $B = B_0$ . Die Matrix  $B$  hat zwei negative Eigenwerte und ist stabil. Da  $B_1$  positiv ist, steigt die Funktion  $s(\beta_2)$  von  $s(0) < 0$  zu positiven Werten für  $\beta_2$  von 0 bis  $\infty$ . Dann gibt es genau ein kritisches  $\beta_2^*$ , wo  $s$  das Vorzeichen ändert und  $E_1$  seine Stabilität verliert. Wir definieren  $\beta_2^*$  als den Wert von  $\beta_2$ , bei dem die Determinante von  $B(\beta_2) = 0$  ist.

Dadurch bekommen wir die Stabilitätsbedingung für den Serotyp 2 am Gleichgewicht  $E_1$ :

$$R_{02} < R_{01} \frac{(1-c)(R_{01} - 1) + 1}{(1-c)^2(1-b)(R_{01} - 1)^2 + 2(1-c)(1-b)(R_{01} - 1) + 1}$$

Wir erörtern nun die Stabilitätsbedingung. Die rechte Seite ist stets positiv für  $R_{01} > 1$ . Daher ist die Ungleichung für kleine  $R_{02}$  erfüllt. In diesem Fall ist die Matrix  $B(\beta_2)$  stabil, d.h. der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  ist lokal stabil gegen die Invasion vom Serotyp 2. Daher stellt die rechte Seite der Ungleichung einen Schwellenwert dar. Wenn  $R_{02}$  diesen Wert übersteigt, verliert  $E_1$  seine Stabilität und Serotyp 2 kann eindringen.

Weiterhin untersuchen wir, wie dieser Schwellenwert von den Parametern  $R_0$ ,  $c$  und  $b$  abhängt. Wir definieren die rechte Seite der Ungleichung als eine Funktion von  $R_{01}$ ,  $c$ ,  $b$ :

$$h(R_{01}, c, b) = R_{01} \frac{(1-c)(R_{01} - 1) + 1}{(1-c)^2(1-b)(R_{01} - 1)^2 + 2(1-c)(1-b)(R_{01} - 1) + 1}$$

Die erste Ableitung der Funktion  $h(R_{01}, c, b)$  lautet:

$$\frac{(R_{01} - 1)^2(1-c)^2(1-b)c + 2(R_{01} - 1)(1-c)[1 - (1-c)(1-b)] + 1 - (1-c)(1-b) + (1-c)b}{[(1-c)^2(1-b)(R_{01} - 1)^2 + 2(1-c)(1-b)(R_{01} - 1) + 1]^2}$$

Wenn keine Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen stattfindet, ist die Ableitung  $h'(R_0) = 0$ . Für die Funktion  $h$  gilt  $h(R_{01}, c, b) = 1$ .

Wenn die Konkurrenzparameter  $c$  und  $b$  zwischen 0 und 1 liegen ( $c, b \in (0, 1)$ ), ist die Ableitung positiv für alle  $R_{01} > 1$ . Daher ist die Funktion  $h(R_{01}, c, b)$  monoton wachsend. Wenn die beiden Serotypen stark miteinander konkurrieren ( $c = b = 1$ ), ist die Ableitung  $h'(R_0) = 1$  und die Funktion  $h(R_{01}, c, b) = R_{01}$ .

Der Grenzwert der Funktion  $h(R_{01}, c, b)$  bzw. der Schwellenwert hängt von den Konkurrenzparametern  $c$  und  $b$  ab:

$$\lim_{R_{01} \rightarrow \infty} h(R_{01}, c, b) = \frac{1}{(1-c)(1-b)}$$

$c$  und  $b$  sind die Konkurrenzparameter, die die Suszeptibilität bzw. die Infektiosität verändern und Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Wenn keine Konkurrenz vorhanden ist, ist  $c = b = 0$ , dann ist der Schwellenwert  $h(R_{01}, c, b) = 1$ . Mit wachsender Konkurrenz wächst auch der Schwellenwert gegen unendlich.

Wir setzen die Konkurrenzparameter  $c$  und  $b$  gleich, um die Abhängigkeit zwischen dem Schwellenwert und den Konkurrenzparametern zu untersuchen. Wenn die beiden Serotypen kaum miteinander konkurrieren, dann ist der Schwellenwert nahe bei 1.

$$\lim_{c=b \rightarrow 0} h(R_{01}, c, b) = 1$$

Konkurrieren die beiden Serotypen sehr stark, so strebt der Schwellenwert nach  $R_{01}$ .

$$\lim_{c=b \rightarrow 1} h(R_{01}, c, b) = R_{01}$$

Jetzt wollen wir den Unterschied zwischen den beiden Konkurrenzparametern feststellen. Zuerst wollen wir die Wirkung des Konkurrenzparameters  $b$  untersuchen. Wir setzen den Konkurrenzparameter  $c$  gleich 0 und lassen der Konkurrenzparameter  $b$  gegen 1 (volle Konkurrenz) streben.

$$\lim_{b \rightarrow 1} h(R_{01}, c, b) = R_{01}^2$$

Wir sehen, dass der Schwellenwert quadratisch mit  $R_{01}$  steigt, wenn der Konkurrenzparameter  $b$  nahe bei 1 liegt. Wenn nur der Konkurrenzparameter  $c$  wirkt ( $b = 0$ ), dann konvergiert der Schwellenwert nur linear.

$$\lim_{c \rightarrow 1} h(R_{01}, c, b) = R_{01}$$

Die Stabilitätsbedingung für  $E_1$  lautet

$$R_{01} > 1, R_{02} < R_{01} \frac{(1-c)(R_{01}-1)+1}{(1-c)^2(1-b)(R_{01}-1)^2 + 2(1-c)(1-b)(R_{01}-1)+1}$$

Erfüllen die beiden Serotypen diese Bedingungen, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  lokal stabil und nur Serotyp 1 ist in der Population vorhanden.

### Stabilitätsbedingung für $E_2$

Aus den Stabilitätsbedingungen am Punkt  $E_0$  wissen wir: Wenn  $R_{02} > 1$  ist, verliert der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  seine Stabilität gegen Invasion vom Serotyp 2. Der Gleichgewichtspunkt  $E_2$  kann jetzt existieren und ist nichtnegativ.



Da das SI Modell symmetrisch ist, lautet die Jacobi-Matrix am Punkt  $E_2$ :

$$\begin{pmatrix} \beta_2 & -\beta_1 \frac{1}{R_{02}} & -\mu & -(1-b) \frac{1}{R_{02}} (\beta_1 + \beta_2) \\ 0 & \beta_1 \frac{1}{R_{02}} - (1-c)(\beta_2 - \mu) - \mu & 0 & (1-b) \beta_1 \frac{1}{R_{02}} \\ \beta_2 - \mu & -(1-c) \beta_1 (1 - \frac{1}{R_{02}}) & 0 & (1-b) [\mu - (1-c) \beta_1 (1 - \frac{1}{R_{02}})] \\ 0 & (1-c)(1 - \frac{1}{R_{02}}) (\beta_1 + \beta_2) & 0 & (1-c)(1-b) \beta_1 (1 - \frac{1}{R_{02}}) - \mu \end{pmatrix}$$

Wie in der oben beschriebenen Stabilitätsanalyse für den Punkt  $E_1$ , können wir die zweite Stabilitätsbedingung für den Punkt  $E_2$  explizit angeben:

$$R_{01} < R_{02} \frac{(1-c)(R_{02} - 1) + 1}{(1-c)^2(1-b)(R_{02} - 1)^2 + 2(1-c)(1-b)(R_{02} - 1) + 1}$$

Der Schwellenwert für die Stabilitätsbedingung am Punkt  $E_2$  hängt sowohl von  $R_{02}$  als auch von den beiden Konkurrenzparametern  $c$  und  $b$  ab. Wie der Schwellenwert für die Stabilität in  $E_1$  konvergiert die rechte Seite der Ungleichung bei großen  $R_{02}$  gegen  $\frac{1}{(1-c)(1-b)}$ . Wenn keine Konkurrenz vorhanden ist, dann ist der Schwellenwert gleich 1. Steigt die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen, so steigt auch der Schwellenwert bis zu  $R_{02}$ .

Die Stabilitätsbedingung für  $E_1$  lautet

$$R_{02} > 1, R_{01} < R_{02} \frac{(1-c)(R_{02} - 1) + 1}{(1-c)^2(1-b)(R_{02} - 1)^2 + 2(1-c)(1-b)(R_{02} - 1) + 1}$$

Erfüllen die beiden Serotypen diese Bedingungen, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_2$  lokal stabil und der Serotyp 2 kann allein in der Population existieren.

### Stabilitätsbedingung für $E_3$

Wir nehmen an, dass in der Situation, wo  $E_1$  und  $E_2$  instabil gegen die Invasion des jeweiligen anderen Serotyps sind, der Gleichgewichtspunkt  $E_3$  existiert und stabil ist.

Diese Annahme ist nur gerechtfertigt in der Situation, wo  $E_3$  aus  $E_1$  bzw.  $E_2$  ohne transkritische Bifurkation entsteht.

Die Stabilitätsbedingungen für den Punkt  $E_3$  lauten daher:

$$R_{02} < R_{01} \frac{(1-c)(R_{01} - 1) + 1}{(1-c)^2(1-b)(R_{01} - 1)^2 + 2(1-c)(1-b)(R_{01} - 1) + 1}$$

$$R_{01} < R_{02} \frac{(1-c)(R_{02} - 1) + 1}{(1-c)^2(1-b)(R_{02} - 1)^2 + 2(1-c)(1-b)(R_{02} - 1) + 1}$$

Besitzen die beiden Serotypen ausreichend große Basisreproduktionszahlen, so dass sie die obigen Bedingungen erfüllen, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_3$  lokal stabil und die beiden Serotypen können in der Population koexistieren.

Im allgemein ist wahrscheinlich anzunehmen, dass bei großen und komplizierten Modellen der Koexistenzpunkt auch instabil werden kann und periodische Orbits oder auch komplizierte Limesmengen entstehen können.

Die Stabilitätsanalyse des SI Modells wird in Abb. 2 dargestellt.

In den Abbildungen wird die Stabilitätsbedingung für die vier Gleichgewichtspunkte des

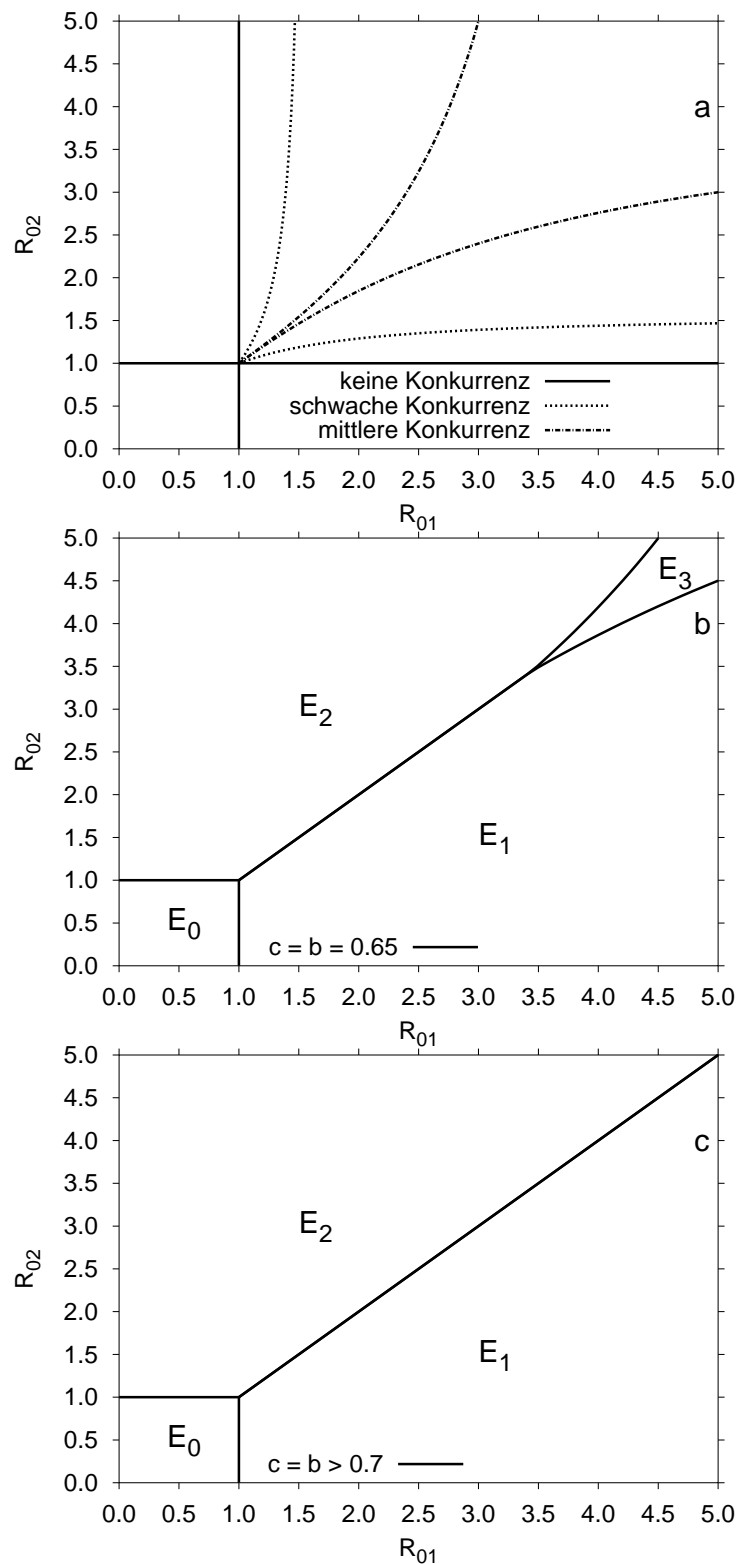
SI-Modells graphisch angegeben: In Abb. 2a erhalten wir gerade Grenzen, wenn keine Konkurrenz vorhanden ist. Der Bereich unten links gibt die Stabilitätsbedingung für den Punkt  $E_0$  an. Das bedeutet, dass in der angegebenen Population keiner der beiden Serotypen auftreten kann. Epidemiologisch bedeutet dies, dass ihre Basisreproduktionszahl kleiner als eins ist. Die Fläche unten rechts gibt die Stabilitätsbedingung für den Punkt  $E_1$  an, d.h. wenn die beiden Serotypen sich in diesem Bereich befinden, kann nur der Serotyp 1 in dieser Population existieren. Der Bereich oben links gibt die Stabilitätsbedingung für den Punkt  $E_2$  an. Das bedeutet, wenn die Basisreproduktionszahl von Serotyp 2 größer als eins und die von Serotyp 1 kleiner als eins ist, dann ist nur eine exklusive Existenz von Serotyp 2 in der Population möglich. Erst wenn die Basisreproduktionszahlen beider Serotypen größer als eins sind (beide Serotypen befinden sich in der Fläche oben rechts), ist eine Koexistenz der beiden Serotypen innerhalb einer Population möglich. Für eine gegebene Kombination von Serotyp 1 und 2 können wir sie anhand ihrer Basisreproduktionszahlen als Punkte in der Abbildung finden. Die Position der Punkte gibt uns Informationen über die Stabilitätszustände je nachdem, wo sich diese Punkte befinden. Mit zunehmender Konkurrenz beugen sich die beiden Kurven, die den Bereich der Koexistenz begrenzen, immer mehr nach innen. Damit ist die Fläche von  $E_3$  kleiner und die Koexistenz der beiden Serotypen wird erschwert. Für bestimmte Serotyp-Paare, die ohne Konkurrenz in der Population koexistieren können, ist jetzt nur noch eine exklusive Existenz von dem Serotyp möglich, der die größere Basisreproduktionszahl besitzt. Der weniger kompetente Serotyp wird von dem kompetenteren Serotyp aus der Population verdrängt. Je stärker der Konkurrenzdruck ist, desto schwieriger ist die Koexistenz für die beiden Serotypen. Nur Serotypen mit vergleichbar großen Basisreproduktionszahlen können in der Population koexistieren.

Die Koexistenz hängt nicht nur von der Konkurrenzstärke, sondern auch von der Basisreproduktionszahl ab. In Abb. 2b haben wir eine Konkurrenz der Stärke 0.65. Der Bereich der Koexistenz im Bereich  $R_{01}, R_{02} \in [1, \sim 3.5]$  ist zu einer Geraden reduziert, d. h. die beiden Serotypen können nicht koexistieren, wenn ihre Basisreproduktionszahlen kleiner als 3.5 sind. Nur der stärkere Serotyp kann in der Population existieren. Dieses Phänomen ist bekannt als *serotype exclusion*. Biologisch gesehen führt die Konkurrenz mit der Stärke von 0.65 zur *serotype exclusion* für weniger kompetente Serotypen (Basisreproduktionszahl kleiner als 3.5), selbst wenn beide Serotypen vergleichbar kompetent sind. Nur der stärkere Serotyp kann in der Population existieren. Falls die beiden Serotypen gleich kompetent sind, kann nur der Serotyp sich in der Population ausbreiten, der zuerst aufgetreten ist. Nimmt die Stärke der Konkurrenz weiter zu ( $c, b \geq 0.7$ ), dann haben wir nur noch instabile Koexistenz, d.h. die Koexistenz der beiden Serotypen ist nicht möglich. Weiterhin wollen wir die Unterschiede zwischen den Konkurrenzparametern  $c$  und  $b$  vergleichen. Wir wissen schon aus der Analyse, dass sich der Konkurrenzparameter  $b$  stärker als der Konkurrenzparameter  $c$  auswirkt. In der Abb. 3 und 4 können wir dann sehen, dass der Bereich der Koexistenz viel stärker reduziert wird, wenn nur der Konkurrenzparameter  $b$  wirkt.

Wir sehen, wenn nur der Konkurrenzparameter  $c$  wirkt, welcher die Suszeptibilität beeinträchtigt, ist die Koexistenz sogar unter starker Konkurrenz möglich. Andernfalls, wenn nur der Konkurrenzparameter  $b$  wirkt und  $c$  keine Auswirkung hat, ist die Koexistenz nur für Serotypen möglich, deren Basisreproduktionszahlen größer als 9 sind.

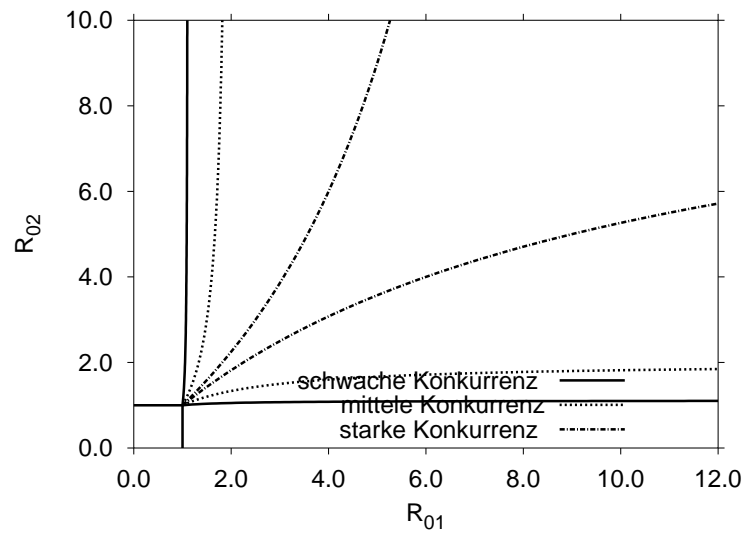
Die Konkurrenz, welche die Infektiösität reduziert, übt mehr Druck auf die beiden Serotypen aus als jene, die die Suszeptibilität reduziert. Die biologische Erklärung dafür liegt darin, dass es im SI Modell mehr superkolonisierte Individuen als einfach kolonisierte Individuen gibt. Da im SI Modell die kolonisierten Individuen nicht mehr suszeptibel werden

können, werden die einfach kolonisierten Individuen im Laufe der Zeit noch mit dem zweiten Serotyp kolonisiert und bleiben auch immer superkolonisiert. Der Konkurrenzparameter  $b$  wirkt nur bei superkolonisierten Individuen und der Konkurrenzparameter  $c$  nur bei einfach kolonisierten Individuen. Daher kann der Konkurrenzparameter  $b$  im SI Modell häufiger wirken als der Konkurrenzparameter  $c$ . Dieser Unterschied zwischen den beiden Konkurrenzparametern ist deshalb qualitativ und nicht quantitativ.



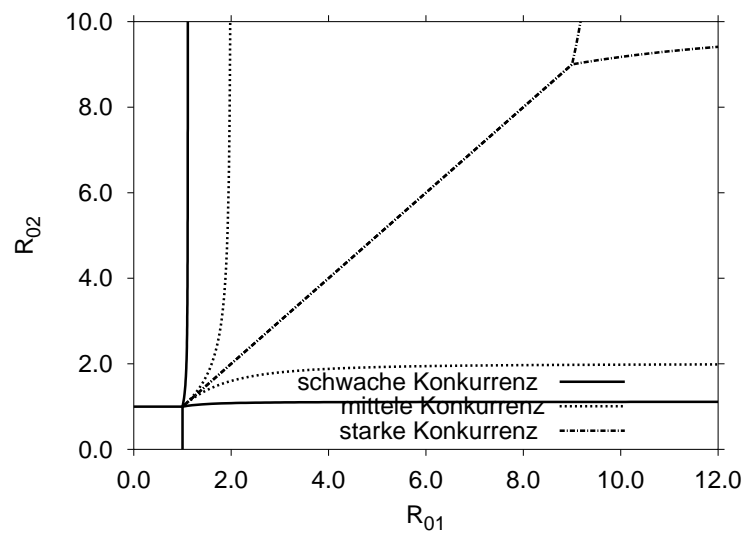
**Abb. 2:** Die Stabilitätsbedingung für das SI Modell ohne Impfung.

a: Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: keine Konkurrenz:  $c = b = 0$ , schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.2$  und mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$ . b:  $c = b = 0.65$ . c: starke Konkurrenz. Für  $c = b \geq 0.7$  ist keine Koexistenz für beliebig große Werte von  $R_{0i}$  möglich.



**Abb. 3:** Die Stabilitätsbedingung für das SI Modell ohne Impfung, nur der Konkurrenzparameter  $c$  wirkt.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: Keine Konkurrenz:  $c = 0.1$ , schwache Konkurrenz:  $c = 0.5$  und mittlere Konkurrenz:  $c = 0.9$ .



**Abb. 4:** Die Stabilitätsbedingung für das SI Modell ohne Impfung, nur der Konkurrenzparameter  $b$  wirkt.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: keine Konkurrenz:  $b = 0.1$ , schwache Konkurrenz:  $b = 0.5$  und mittlere Konkurrenz:  $b = 0.9$ .

## 2.2 Das SI Modell mit Impfung

Um die Wirkung der Impfung zu untersuchen, erweitern wir das obige Modell um zwei weitere Klassen. Die Neugeborenen werden mit einem Anteil von  $f$  ( $f \in [0, 1]$ ) gegen Serotyp 1 geimpft (Klasse  $N_{VS}$ ). Sie können aber immer noch vom Serotyp 2 mit der Rate  $[1 - (1 - z)c]\lambda_2$  besiedelt werden (Klasse  $N_{VC}$ ). Da Antikörper gegen den Zielseerotyp (Serotyp 1) nach der Impfung gebildet werden, können diese Antikörper effektiv auch gegen Serotyp 2 sein (Kreuzimmunität). Wir betrachten hier die Kreuzimmunität als indirekte Konkurrenz. Da die beiden Serotypen in diesem Modell sowohl direkt (physische Koexistenz) als auch indirekt (Antikörper) miteinander konkurrieren können, führen wir hier den Konkurrenzregulator  $z$  ein, um die Art der Konkurrenz zu definieren. Für  $z = 0$  konkurrieren die beiden Serotypen nur indirekt und für  $z = 1$  konkurrieren sie nur direkt. Auf diese Weise können wir das Verhalten der Konkurrenz noch besser untersuchen. Beispielsweise können wir eine totale Kreuzimmunität durch Wahl der Parameter  $z = 0, c = 1$  erreichen. Weiterhin werden Menschen in dem SI Modell suszeptibel mit der Rate  $\mu$  geboren. Sie werden mit der Rate  $\lambda_1$  vom Serotyp 1 und  $\lambda_2$  vom Serotyp 2 besiedelt. Danach können sie auch mit den Raten  $(1 - zc)\lambda_1$  oder  $(1 - zc)\lambda_2$  von dem anderen Serotyp doppelt besiedelt werden.

Das Modell ist schematisch in Abb. 5 dargestellt.

Das Gleichungssystem lautet:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= \beta_1[N_{CS} + \check{b}N_{CC}] \\
 \lambda_2 &= \beta_2[N_{SC} + \check{b}N_{CC} + \check{b}N_{VC}] \\
 \check{b} &= [1 - (1 - z)b] \\
 \check{b} &= (1 - zb) \\
 \check{c} &= [1 - (1 - z)c] \\
 \check{c} &= (1 - zc)
 \end{aligned} \tag{2}$$

$$\begin{aligned}
 dN_{SS}/dt &= \mu(1 - f) - (\lambda_1 + \lambda_2 + \mu)N_{SS} \\
 dN_{VS}/dt &= \mu f - (\check{c}\lambda_2 + \mu)N_{VS} \\
 dN_{CS}/dt &= \lambda_1 N_{SS} - (\check{c}\lambda_2 + \mu)N_{CS} \\
 dN_{SC}/dt &= \lambda_2 N_{SS} - (\check{c}\lambda_1 + \mu)N_{SC} \\
 dN_{VC}/dt &= \check{c}\lambda_2 N_{VS} - \mu N_{VC} \\
 dN_{CC}/dt &= \check{c}\lambda_1 N_{SC} + \check{c}\lambda_2 N_{CS} - \mu N_{CC}
 \end{aligned}$$

Die Jacobi-Matrix hat die Form:

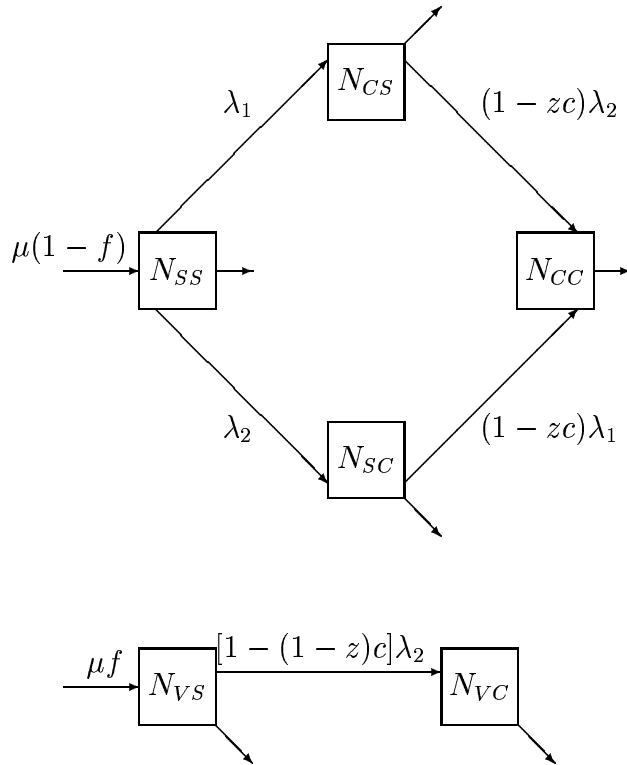
$$J_0 = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix},$$

wobei

$$\begin{aligned}
 A &= \begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_2 - \mu & 0 & -\beta_1 N_{SS} \\ 0 & -\check{c}\lambda_2 - \mu & 0 \\ \lambda_1 & 0 & \beta_1 N_{SS} - \check{c}\lambda_2 - \mu \end{pmatrix}, \\
 B &= \begin{pmatrix} -\beta_2 N_{SS} & -\check{b}\beta_2 N_{SS} & -\check{b}N_{SS}(\beta_1 + \beta_2) \\ -\check{c}\beta_2 N_{VS} & -\check{c}\check{b}\beta_2 N_{VS} & -\check{c}\check{b}\beta_2 N_{VS} \\ -\check{c}\beta_2 N_{CS} & -\check{c}\check{b}\beta_2 N_{CS} & \check{b}\beta_1 N_{SS} - \check{c}\check{b}\beta_2 N_{CS} \end{pmatrix},
 \end{aligned}$$

$$C = \begin{pmatrix} \lambda_2 & 0 & -\check{c}\beta_1 N_{SC} \\ 0 & \check{c}\lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \check{c}(\beta_1 N_{SC} + \lambda_2) \end{pmatrix},$$

$$D = \begin{pmatrix} \beta_2 N_{SS} - \check{c}\lambda_1 - \mu & \tilde{b}\beta_2 N_{SS} & \check{b}\beta_2 N_{SS} - \check{c}\check{b}\beta_1 N_{SC} \\ \check{c}\tilde{b}\beta_2 N_{VS} & \check{c}\tilde{b}\beta_2 N_{VS} - \mu & \check{c}\check{b}\beta_2 N_{VS} \\ \check{c}(\beta_2 N_{CS} + \lambda_1) & \check{c}\tilde{b}\beta_2 N_{CS} & \check{c}\check{b}(\beta_2 N_{CS} + \beta_1 N_{SC}) - \mu \end{pmatrix}.$$



**Abb. 5:** Schematische Darstellung für das SI Modell mit Impfung.

Der Block A der Jacobi-Matrix beschreibt die Dynamik für den Serotyp 1 und der Block D für den Serotyp 2.

Es gibt vier Gleichgewichtspunkte in dem System:

1. Die ganze Bevölkerung ist suszeptibel bzw. geimpft, keiner der beiden Serotypen ist vorhanden:

$$E_0 = (1 - f, f, 0, 0, 0, 0),$$

2. Nur Serotyp 1 existiert in der Bevölkerung:

$$E_1 = \left( \frac{1}{R_{01}}, f, 1 - f - \frac{1}{R_{01}}, 0, 0, 0 \right),$$

3. Nur Serotyp 2 existiert in der Bevölkerung:

$$E_2 = (N_{SS}, N_{VS}, 0, N_{SC}, N_{VC}, 0),$$

4. Beide Serotypen sind in der Bevölkerung vorhanden:

$$E_3 = (N_{SS}, N_{VS}, N_{CS}, N_{SC}, N_{VC}, N_{CC}).$$

### Stabilitätsbedingung für $E_0$

Der Block A der Jacobi-Matrix an dem Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lautet:

$$\begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta_1(1-f) \\ 0 & -\mu & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1(1-f) - \mu \end{pmatrix}$$

Die drei Eigenwerte dieser Matrix sind:

$$\lambda_1 = -\mu, \lambda_2 = -\mu, \lambda_3 = \beta_1(1-f) - \mu$$

Die Eigenwerte  $\lambda_1$  und  $\lambda_2$  sind negativ und der Eigenwert  $\lambda_3$  ist negativ, wenn die folgende Ungleichung gilt:

$$\beta_1(1-f) - \mu < 0 \implies R_{01} < \frac{1}{1-f}$$

Erfüllt  $R_{01}$  diese Bedingung, dann sind alle drei Eigenwerte negativ, d.h. der Block A ist stabil und der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  ist lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 1. Falls  $R_{01} > \frac{1}{1-f}$  gilt, verliert der Gleichgewichtspunkt seine Stabilität, wenn der Serotyp 1 in die Population eindringt. Der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  kann jetzt existieren und hat positive Koordinaten.

Der Block D der Jacobi-Matrix am Punkt  $E_0$  lautet:

$$\begin{aligned} D &= \begin{pmatrix} \beta_2(1-f) - \mu & \tilde{b}\beta_2(1-f) & \check{b}\beta_2(1-f) \\ \tilde{c}\beta_2 f & \tilde{c}\tilde{b}\beta_2 f - \mu & \check{c}\check{b}\beta_2 f \\ 0 & 0 & -\mu \end{pmatrix} \\ &= \beta_2 \begin{pmatrix} (1-f) & \tilde{b}(1-f) & \check{b}(1-f) \\ \tilde{c}f & \tilde{c}\tilde{b}f & \check{c}\check{b}f \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -\mu & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & 0 \\ 0 & 0 & -\mu \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Die Faktormatrix von  $\beta_2$  ist  $\geq 0$  und daher eine Perron-Frobenius Matrix. Diese 3 x 3 Matrix besitzt drei Eigenwerte. Für  $\beta_2 = 0$  sind alle Eigenwerte negativ:

$$\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = -\mu.$$

Daher ist diese Matrix stabil. Mit zunehmend  $\beta_2$  wächst auch die Spektralschranke  $s(\beta_2)$  der Matrix D nach  $\infty$ , wobei

$$s(\beta_2) = \max \operatorname{Re} \lambda_i(D)$$



Es gibt ein kritisches  $\beta_2^*$ , wo  $s$  ihr Vorzeichen wechselt und die Matrix  $D$  ihre Stabilität verändert. In diesem Fall ist

$$\det D(\beta_2^*) = 0.$$

Durch die Analyse der Determinanten können wir die Stabilitätsbedingung für die Matrix  $D$  angeben:

$$R_{02} < \frac{1}{1 - f(1 - \tilde{b}\tilde{c})}.$$

Erfüllt  $R_{02}$  diese Bedingung, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen Eindringen vom Serotyp 2.

Andernfalls wird  $E_0$  instabil gegen eine Invasion vom Serotyp 2. Dringt der Serotyp 2 in die Population ein, dann kann der Gleichgewichtspunkt  $E_2$  existieren und er hat auch positive Koordinaten.

Die Existenzbedingung für den Serotyp 2 lautet

$$R_{02} > \frac{1}{1 - f(1 - \tilde{b}\tilde{c})}$$

und hängt sowohl von der Konkurrenz als auch von der Impfung ab. Wirkt die Konkurrenz nur direkt, d.h.  $z = 1$ , lautet die obige Ungleichung

$$R_{02} > \frac{1}{1 - f(1 - [1 - (1 - z)b][1 - (1 - z)c])} = \frac{1}{1 - f(1 - [1 - (1 - 1)b][1 - (1 - 1)c])} = 1$$

Also die Impfung hat keine Wirkung auf den Nicht-Zielserotyp 2.

Wirkt der Impfstoff kreuzreaktiv gegen den Nicht-Zielserotyp, d.h.  $z \in (0, 1)$ , kann die Impfung auch Einfluss auf Serotyp 2 haben. Wenn die Impfung eine totale Kreuzimmunität gegen Serotyp 2 bewirkt ( $z = 0, c = 1$ ), so lautet die Existenzbedingung:

$$R_{02} > \frac{1}{1 - f},$$

d.h. mit zunehmendem Impfanteil braucht der Serotyp 2 auch eine größere Basisreproduktionszahl  $R_{02}$ , um in der Population zu existieren.

Wir fassen die zwei Bedingungen für die lokale Stabilität an  $E_0$  zusammen:

$$R_{01} < \frac{1}{1 - f} \text{ und } R_{02} < \frac{1}{1 - f(1 - \tilde{b}\tilde{c})}$$

Erfüllen die beiden Serotypen diese Bedingungen, bleibt der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen Invasion durch die beiden Serotypen.

### Stabilitätsbedingung für $E_1$

Der Block A der Jacobi-Matrix am Punkt  $E_1$  beschreibt die Dynamik des Serotyps 1:

$$A = \begin{pmatrix} -\beta_1(1 - f - \frac{1}{R_{01}}) - \mu & 0 & -\beta_1 \frac{1}{R_{01}} \\ 0 & -\mu & 0 \\ \beta_1(1 - f - \frac{1}{R_{01}}) & 0 & \beta_1 \frac{1}{R_{01}} - \mu \end{pmatrix}$$

Da  $R_{01} = \frac{\beta}{\mu}$  ist, lautet die Matrix A:

$$A = \begin{pmatrix} -\beta_1(1-f) & 0 & -\mu \\ 0 & -\mu & 0 \\ \beta_1(1-f) - \mu & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Hier ist eine 3 x 3 Matrix und das mittlere Element  $-\mu$  ist ein Eigenwert der Matrix. Daher zerfällt die Matrix A in:

$$A' = \begin{pmatrix} -\beta_1(1-f) & -\mu \\ \beta_1(1-f) - \mu & 0 \end{pmatrix}$$

Die Spur der Matrix A' lautet:

$$SpA' = -\beta_1(1-f) < 0$$

und die Determinante der Matrix lautet:

$$detA' = \mu(\beta_1(1-f) - \mu)$$

Die Determinante der Matrix A' ist dann positiv wenn

$$1 - f - \frac{1}{R_{01}} > 0 \text{ gilt.}$$

Die Spur der Matrix A' ist negativ. Falls die Determinante positiv ist, ist die Matrix A' stabil. D.h. der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  kann jetzt existieren und ist lokal stabil gegen Störung von Serotyp 1, falls  $R_{01}$  die folgende Bedingung erfüllt:

$$R_{01} > \frac{1}{1-f}.$$

Wir sehen, dass die Existenzbedingung für den Serotyp 1 nur von der Impfung abhängt. D.h. mit zunehmendem Impfanteil braucht der Serotyp 1 auch eine größere Basisreproduktionszahl  $R_{01}$ , um in der Population zu existieren. Ist  $R_{01}$  kleiner als  $\frac{1}{1-f}$  bei bestimmtem Impfanteil, dann kann der Serotyp 1 nicht in der Population existieren. Damit können wir den kritischen Impfanteil  $f^*$  zur Ausrottung des Serotyps 1 explizit angeben:

$$f^* > 1 - \frac{1}{R_{01}}$$

Die Dynamik des Serotyps 2 wird im Block D der Jacobi-Matrix am zweiten Punkt  $E_1$  beschrieben:

$$\beta_2 \begin{pmatrix} \frac{1}{R_{01}} & \tilde{b}\frac{1}{R_{01}} & \check{b}\frac{1}{R_{01}} \\ \tilde{c}f & \tilde{c}\tilde{b}f & \check{c}\check{b}f \\ \check{c}(1-f-\frac{1}{R_{01}}) & \check{c}\tilde{b}(1-f-\frac{1}{R_{01}}) & \check{c}\check{b}(1-f-\frac{1}{R_{01}}) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -\check{c}\beta_1(1-f-\frac{1}{R_{01}}) - \mu & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & 0 \\ \check{c}(1-f-\frac{1}{R_{01}})\beta_1 & 0 & -\mu \end{pmatrix}$$

Diese Matrix erfüllt auch die Bedingung nach Perron-Frobenius, da die Faktormatrix positiv ist. Daher können wir die lokale Stabilitätsbedingung für den Serotyp 2 an  $E_1$  durch Analyse der Determinante der Matrix angeben, indem wir den kritischen Wert  $\beta_2^*$

nach  $\det D(\beta_2^*) = 0$  auflösen.

Die Matrix  $D$  ist lokal stabil, wenn folgende Bedingung gilt:

$$R_{02} < R_{01} \frac{\check{c}[R_{01}(1-f) - 1] + 1}{\{\check{c}\check{b}[R_{01}(1-f) - 1] + f\check{c}\tilde{b}R_{01}\}\{\check{c}[R_{01}(1-f) - 1] + 1\} + \check{c}\check{b}[R_{01}(1-f) - 1] + 1}$$

Um die Abhängigkeit zwischen der Stabilitätsbedingung und den Parametern  $R_{01}$ ,  $c$ ,  $b$ ,  $z$  und  $f$  zu analysieren, definieren wir die rechte Seite der Ungleichung als eine Funktion von  $R_{01}$ ,  $c$ ,  $b$ :

$$h(R_{01}, c, b) = R_{01} \frac{\check{c}[R_{01}(1-f) - 1] + 1}{\{\check{c}\check{b}[R_{01}(1-f) - 1] + f\check{c}\tilde{b}R_{01}\}\{\check{c}[R_{01}(1-f) - 1] + 1\} + \check{c}\check{b}[R_{01}(1-f) - 1] + 1}$$

Die Grenzwert der Funktion  $h(R_{01})$  bzw. der Schwellenwert hängt von den Konkurrenzparametern  $c$ ,  $b$ ,  $z$  und vom Impfanteil  $f$  ab:

$$\lim_{R_{01} \rightarrow \infty} h(R_{01}, c, b) = \frac{1}{\check{c}\check{b}(1-f) + f\check{c}\tilde{b}}$$

bzw.

$$\lim_{R_{01} \rightarrow \infty} h(R_{01}, c, b) = \frac{1}{(1-zc)(1-zb)(1-f) + f[1 - (1-z)c][1 - (1-z)b]}$$

$c$  und  $b$  sind die Konkurrenzparameter, die die Suszeptibilität bzw. Infektiösität verändern und Werte zwischen 0 und 1 annehmen.  $z$  ist der Konkurrenzregulator, der die Art der Konkurrenz definiert. Wenn keine Konkurrenz vorhanden ist ( $c = b = 0$ ), dann ist der Schwellenwert gleich 1. D.h. wenn  $R_{02} < 1$  ist, bleibt der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  stabil gegen die Invasion vom Serotyp 2.

In diesem Fall lautet die Bedingung für die lokale Stabilität:

$$R_{01} > \frac{1}{1-f}, \text{ und } R_{02} < 1.$$

Die Impfung hat nur Einfluss auf die Existenzbedingung des Zielerotyps. Der Nicht-Zielerotyp wird hier nicht von der Impfung beeinflusst. Konkurrieren die beiden Serotypen miteinander, dann müssen wir nach der Art der Konkurrenz unterscheiden. Der Grenzwert der Funktion  $h(R_{01})$  lautet:

$$\lim_{R_{01} \rightarrow \infty} h(R_{01}, c, b) = \begin{cases} \frac{1}{1-f+f(1-c)(1-b)}, & z = 0 \\ \frac{1}{(1-c)(1-b)(1-f)+f}, & z = 1 \end{cases}$$

Jetzt werden wir den Einfluss der Impfung bzw. Konkurrenz auf den Grenzwert diskutieren.

Wenn die Konkurrenzparameter  $c$  und  $b$  konstant bleiben und die Konkurrenz indirekt wirkt, steigt der Grenzwert mit wachsendem Impfanteil. D.h. der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  ist lokal stabil gegen Invasion von Serotypen 2, die große Basisreproduktionszahl besitzen. Damit ist das Eindringen vom Serotyp 2 in die Population mit der Impfung erschwert. Dieser Effekt basiert auf der Kreuzimmunität, die der Impfstoff verursacht. Dagegen sinkt

der Grenzwert mit konstanter direkter Konkurrenz, wenn man den Impfanteil erhöht. D.h. die Impfung erleichtert die Invasion des Serotyps 2 in die Population. Die Erklärung liegt darin, dass bei direkter Konkurrenz keine Kreuzimmunität durch die Impfung erzeugt werden kann. Deshalb wird nur der Zielerotyp von der Impfung unterdrückt und nicht der Nicht-Zielerotyp. Der Zielerotyp wird mit zunehmendem Impfanteil immer mehr aus der Population verdrängt. Dagegen bekommt der Nicht-Zielerotyp immer weniger Druck von der Konkurrenz mit dem Zielerotyp und kann sich besser in der Population ausbreiten.

Wir setzen die Konkurrenzparameter  $c$  und  $b$  gleich, um die Wirkung der Konkurrenz beim konstanten Impfanteil zu untersuchen. Der Grenzwert verändert sich bei zunehmender Konkurrenzstärke und die Konvergenz des Grenzwertes hängt von vielen Faktoren ab:

$$\lim_{c=b \rightarrow 1} h(R_{01}) = \frac{1}{(1-z)^2(1-f-\frac{1}{R_{01}}) + fz^2 + \frac{R_{01}(1-z)^2(1-f-\frac{1}{R_{01}})+1}{R_{01}(1-z)(1-f-\frac{1}{R_{01}})+1}}$$

Wir unterscheiden die Konkurrenz nach der Art und erhalten folgendes Ergebnis:

$$\begin{cases} h(R_{01}) = \frac{1}{1-f}, & z = 0 \text{ indirekte Konkurrenz,} \\ h(R_{01}) = \frac{1}{f+\frac{1}{R_{01}}}, & z = 1 \text{ direkte Konkurrenz.} \end{cases}$$

Ist die Konkurrenz indirekt, steigt der Grenzwert mit dem Impfanteil. D.h. unter steigender Konkurrenz bleibt der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 2, der größere Basisreproduktionszahl als 1 besitzt, solange  $R_{02}$  kleiner als  $\frac{1}{1-f}$  bleibt. In diesem Fall hängt die Wirkung der Konkurrenz nur von der Impfung ab: Je mehr in der Population geimpft wird, desto stärker wirkt die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen. Deshalb ist das Eindringen von dem Nicht-Zielerotyp 2 schwieriger. Die Erklärung liegt darin, dass die indirekte Konkurrenz im SI Modell nur zwischen den immunisierten Individuen stattfinden kann.

Im Fall der direkten Konkurrenz steigt der Grenzwert bei wachsender Konkurrenz bis zu  $\frac{1}{f+\frac{1}{R_{01}}}$ . In diesem Fall hat die Impfung nur einen minimalen Effekt auf den Grenzwert. Für sehr große  $R_{01}$  kann man sogar diesen Effekt vernachlässigen.

Wir fassen die Stabilitätsbedingung an  $E_1$  zusammen:

$$R_{01} > \frac{1}{1-f}, \text{ und}$$

$$R_{02} < R_{01} \frac{\check{c}[R_{01}(1-f)-1] + 1}{\{\check{c}\check{b}[R_{01}(1-f)-1] + f\check{c}\check{b}R_{01}\}\{\check{c}[R_{01}(1-f)-1] + 1\} + \check{c}\check{b}[R_{01}(1-f)-1] + 1}$$

Erfüllen die beiden Serotypen diese Bedingungen, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  lokal stabil und der Serotyp 1 kann allein in der Population existieren.

### Stabilitätsbedingung für $E_2$ und $E_3$

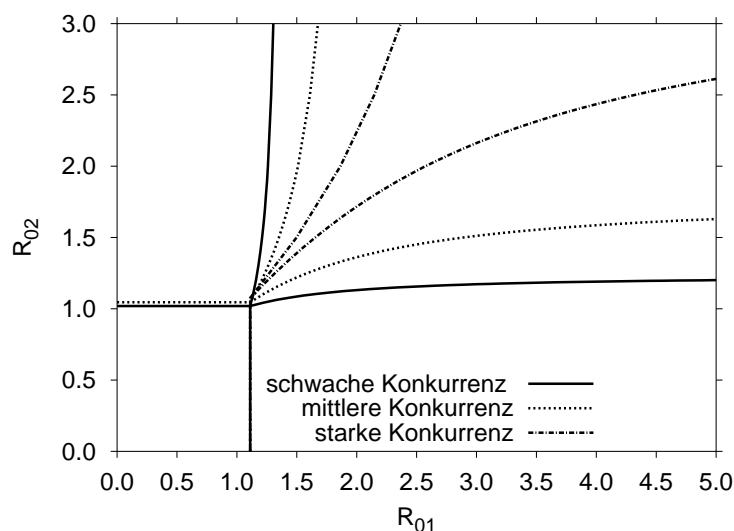
Die Gleichgewichtspunkte  $E_2$  und  $E_3$  können wegen eines quadratischen Terms nicht explizit angegeben werden. Nun wissen wir aus den Stabilitätsbedingungen am Gleichgewichtspunkt  $E_0$ , dass der Serotyp 2 in die Population eindringen kann, wenn  $E_0$  nicht mehr lokal stabil gegen Invasion von Serotyp 2 ist. Daraus folgt die Existenzbedingung

für den Serotyp 2:

$$R_{02} > \frac{1}{1 - f(1 - \tilde{b}\tilde{c})}.$$

Weitere Stabilitätsbedingungen können nur numerisch gelöst werden und das Ergebnis ist in Abb. 6 dargestellt.

In der Abb. 6 beobachten wir, dass die beiden Schranken für die Stabilität am Punkt  $E_0$  durch die Impfung bzw. die Konkurrenz nach oben bzw. rechts verschoben werden (siehe Stabilitätsbedingung für Punkt  $E_0$ ). Dadurch sind die Flächen für die Punkte  $E_1$  und  $E_2$  kleiner. Also wird der Grenzwert für die Existenz des jeweiligen Serotypes durch die Impfung erhöht, dadurch werden Serotypen mit niedriger Basisreproduktionszahl ausgerottet.



**Abb. 6:** Die Stabilitätsbedingung für das SI Modell mit Impfung.

Wir wählen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.2$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.5$ . Der Impfanteil beträgt 10 %.

Die Stabilitätsbedingung für den Serotyp 1 erhöht sich proportional mit zunehmendem Impfanteil  $f$ . So sehen wir in der Abb. 6, dass der Grenzwert der Existenz für Serotyp 1 bei 1.11 liegt bei einem Impfanteil von 10 %. Dieser Wert steigt mit wachsendem Impfanteil, so dass der Grenzwert 2.0 beträgt bei einer 50 %igen Impfung. Und bei einer Massenimpfung (z.B. einem Impfanteil von 90 %) steigt der Grenzwert auf 10. Schwächere Serotypen (kleine Basisreproduktionszahl) werden so mit der Impfung aus der Population verdrängt. Die Stabilität am Punkt  $E_2$  hängt sowohl vom Impfanteil, als auch von den Konkurrenzparametern  $c$  und  $b$  und dem Konkurrenzregulator  $z$  ab. Je indirekter die Konkurrenz wirkt, desto mehr Einfluss hat die Impfung auf den Nicht-Zielerotyp. Wir sehen in Abb. 7, dass der Grenzwert der Existenz für Serotyp 2 am höchsten ist, wenn die Konkurrenz indirekt ist. Nicht-Zielerotypen mit relativ kleiner Basisreproduktionszahl werden leichter ausgerottet durch die Impfung, wenn die Konkurrenz indirekt wirkt. Falls die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen fast nur direkt wirkt, hat die Impfung keinen Einfluss auf

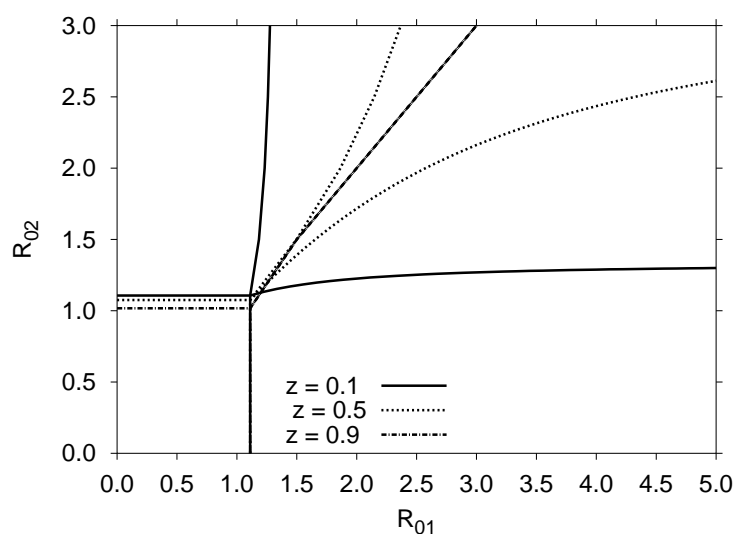
den Nicht-Zielserotyp.

Wie in der Abb. 2 können wir hier sehen, dass der Bereich für die Koexistenz kleiner wird, wenn die Konkurrenz zunimmt. Aber die Flächen für die Konkurrenz sind im Vergleich zu Abb. 2 größer bei gleicher Konkurrenzstärke.

Wir wissen, dass Koexistenz im SI Modell ohne Impfung bei starker Konkurrenz ( $c, b > 0.7$ ) nicht mehr möglich ist (siehe Abb. 2c). Mit der Impfung hängt die Existenz der zwei Serotypen nicht nur von der Stärke der Konkurrenz, sondern auch vom Konkurrenzregulator  $z$  ab. In Abb. 7 haben wir verglichen, wie unterschiedlich die direkte und die indirekte Konkurrenz im SI Modell wirken. Wir unterscheiden die Art der Konkurrenz in drei Fällen:

- Die Konkurrenz wirkt vorwiegend indirekt ( $z = 0.1$ ),
- Die Konkurrenz wirkt sowohl direkt als auch indirekt ( $z = 0.5$ ) und
- Die Konkurrenz ist vorwiegend direkt ( $z = 0.9$ ).

So sehen wir, dass die sogenannte *serotype exclusion* nur bei vorwiegend direkter Konkurrenz ( $z = 0.9$ ) erscheint. Ansonsten können die beiden Serotypen auch bei starker Konkurrenz koexistieren (siehe Abb. 6).



**Abb. 7:** Die Stabilitätsbedingung unter starker Konkurrenz im SI Modell mit Impfung. Wir setzen die Konkurrenzparameter  $c = b = 0.9$ . Der Impfanteil beträgt 10 %.

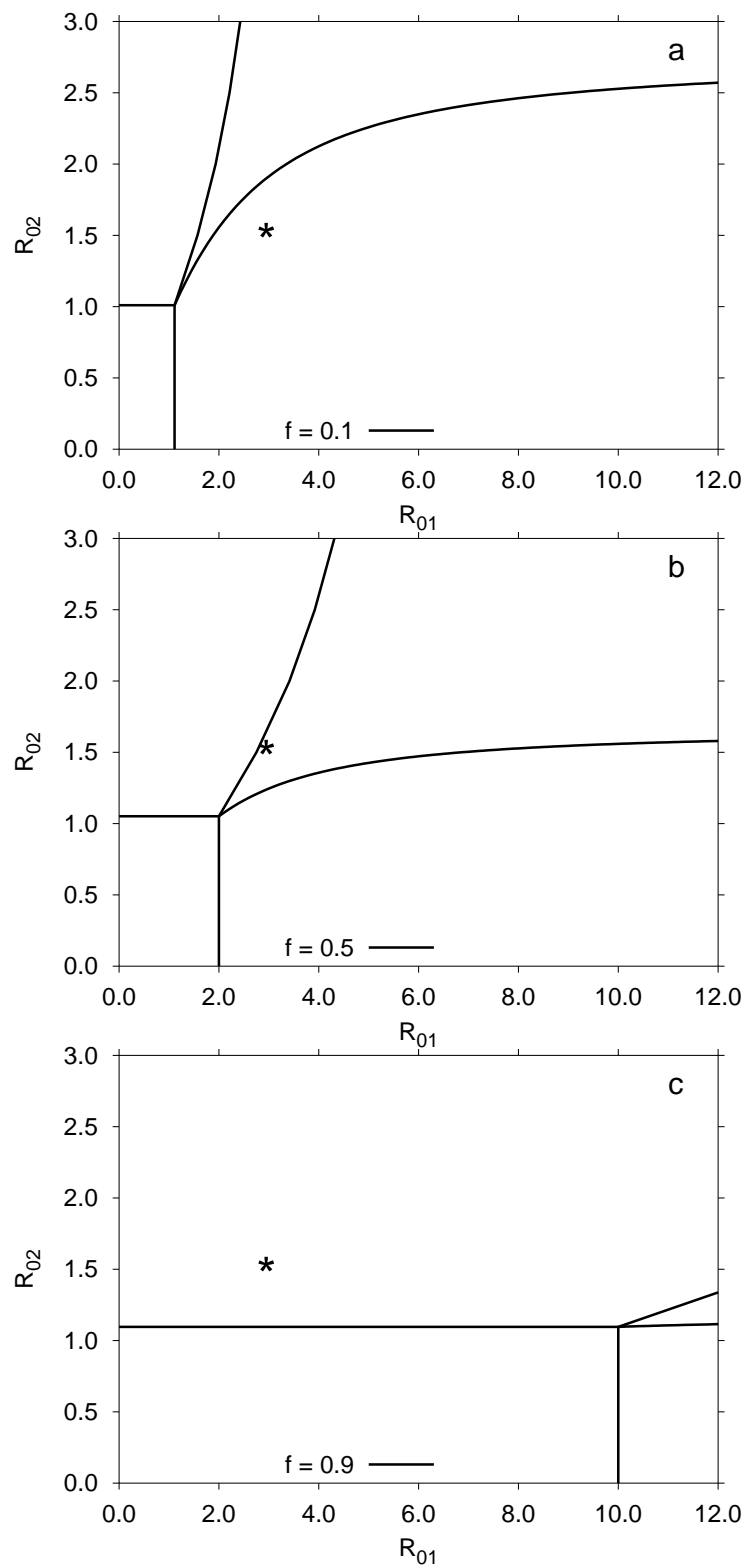
Die Wirkung der Impfung wird in Abb. 8 und Abb. 9 dargestellt. Mit wachsendem Impfanteil kann der Zielserotyp nur mit großer Basisreproduktionszahl  $R_{01}$  in der Population existieren, z.B. bei einem Impfanteil von  $f = 0.9$  braucht der Serotyp 1 eine Basisreproduktionszahl  $R_{01}$  über 10, um in der Population existieren zu können. Hat der Serotyp 1

keine so große Basisreproduktionszahl, wird er mit der Impfung ausgerottet.

In Abb. 8 können die beide Serotypen fast nur direkt miteinander konkurrieren. In diesem Fall tritt das Phänomen *serotype replacement* auf. Bei einem Impfanteil von  $f = 0.1$  und bestimmten Kombination von Basisreproduktionszahlen kann nur der Serotyp 1 (z.B.  $R_{01} = 3, R_{02} = 1.5$ , der Stern in der Abb. 8) in der Population existieren (Abb. 8a). Erhöht man der Impfanteil auf  $f = 0.5$ , so können die beiden Serotypen koexistieren (Abb. 8b). Liegt der Impfanteil bei  $f = 0.9$ , so kann nur noch der Serotyp 2 in der Population existieren (Abb. 8c). Also findet hier *serotype replacement* statt.

In Abb. 9 können die beiden Serotypen sowohl direkt als auch indirekt miteinander konkurrieren. Für dieselben Serotypen ( $R_{01} = 3.0, R_{02} = 1.55$ , der Stern in der Abb. 9) ist die Koexistenz schon bei einem Impfanteil von 10 % möglich im Gegensatz zu der Abb. 8a. Erhöht man den Impfanteil, können die Serotypen zunächst noch koexistieren (Abb. 9b), aber bei dem Impfanteil von 90 % kann keiner der beiden Serotypen in der Population existieren (Abb. 9c). In diesem Fall kann *serotype replacement* nicht auftreten.

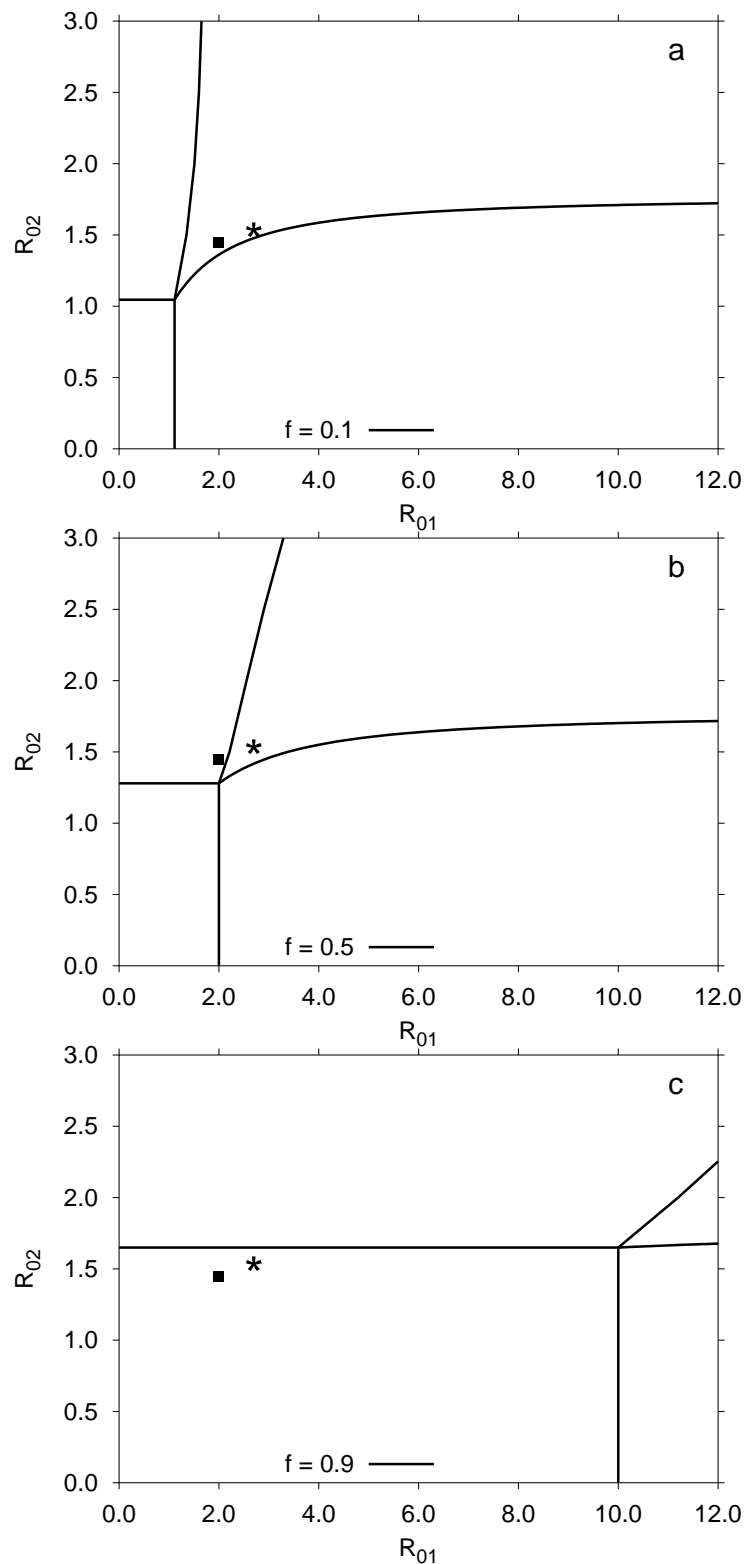
Wenn beide Serotypen kleinere Basisreproduktionszahlen besitzen, z.B.  $R_{01} = 2.0, R_{02} = 1.4$  (als Punkt in der Abb. 9 dargestellt), können sie zunächst bei einem Impfanteil von  $f = 0.1$  koexistieren (Abb. 9a). Erhöht man den Impfanteil auf  $f = 0.5$  bzw.  $f = 0.9$ , kann nur noch der Serotyp 2 in der Population existieren (Abb. 9b). Hier erscheint das Phänomen *serotype replacement* nicht. Dadurch wissen wir, dass das Erscheinen von *serotype replacement* im SI Modell nicht nur vom Impfanteil, sondern auch von der Art der Konkurrenz abhängig ist. Nur unter direkter Konkurrenz kann *serotype replacement* auftreten.



**Abb. 8:** Wirkung der Impfung auf die Stabilitätsbedingung im SI Modell mit Impfung bei direkter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter  $c = b = 0.5$  und den Konkurrenzregulator  $z = 0.9$ . a: der Impfanteil beträgt 10 %, b: der Impfanteil beträgt 50 % und c: der Impfanteil beträgt 90 %.





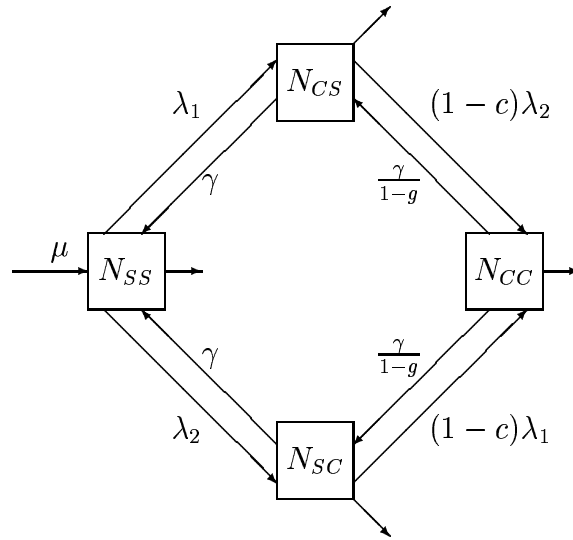
**Abb. 9:** Wirkung der Impfung auf die Stabilitätsbedingung im SI Modell mit Impfung bei indirekter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter  $c = b = 0.5$  und den Konkurrenzregulator  $z = 0.5$ . a: der Impfanteil beträgt 10 %, b: der Impfanteil beträgt 50 % und c: der Impfanteil beträgt 90 %.

## 2.3 SIS Modell ohne Impfung

Jetzt betrachten wir das SIS Modell ohne Impfung. Im Gegensatz zu dem obigen SI Modell können Individuen nach einer Kolonisation wieder suszeptibel werden. In diesem Modell konkurrieren die beiden Serotypen nur direkt. In dem SI Modell werden Menschen suszeptibel mit der Rate  $\mu$  geboren (Klasse  $N_{SS}$ ). Sie werden mit der Rate  $\lambda_1$  vom Serotyp 1 und  $\lambda_2$  vom Serotyp 2 besiedelt (Klasse  $N_{CS}$  und  $N_{SC}$ ). Danach können sie entweder mit den Raten  $(1-c)\lambda_1$  oder  $(1-c)\lambda_2$  von dem jeweils anderen Serotyp doppelt besiedelt werden (Klasse  $N_{CC}$ ), oder sie werden mit der Rate  $\gamma$  wieder suszeptibel (Klasse  $N_{SS}$ ). Doppelt besiedelte Individuen können mit einer durch Konkurrenz erhöhten Rate  $\frac{\gamma}{1-g}$  auch wieder suszeptibel werden.

Das Modell ist schematisch in Abb. 10 dargestellt.



**Abb. 10:** Schematische Darstellung für das SIS Modell ohne Impfung.

Das Gleichungssystem lautet:

$$\begin{aligned}
 dN_{SS}/dt &= \mu + \gamma(N_{CS} + N_{SC}) - (\lambda_1 + \lambda_2 + \mu)N_{SS} \\
 dN_{CS}/dt &= \lambda_1 N_{SS} + \frac{\gamma}{1-g} N_{CC} - [\gamma + (1-c)\lambda_2 + \mu]N_{CS} \\
 dN_{SC}/dt &= \lambda_2 N_{SS} + \frac{\gamma}{1-g} N_{CC} - [\gamma + (1-c)\lambda_1 + \mu]N_{SC} \\
 dN_{CC}/dt &= (1-c)\lambda_1 N_{SC} + (1-c)\lambda_2 N_{CS} - (\frac{2\gamma}{1-g} + \mu)N_{CC}
 \end{aligned} \tag{3}$$

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= \beta_1 [N_{CS} + (1-b)N_{CC}] \\
 \lambda_2 &= \beta_2 [N_{SC} + (1-b)N_{CC}]
 \end{aligned}$$

Wie im SI Modell handelt es sich hier um gekoppelte Differentialgleichungen. Die Grundpopulation im SIS Modell bleibt auch konstant gleich 1 für  $t > 0$ , also

$$N_{SS} + N_{CS} + N_{SC} + N_{CC} = 1.$$

Aus der Tatsache, dass die einzelnen Variablen nicht-negativ sind und dass die gesamte Population konstant bleibt, folgt, dass die Lösungen für alle  $t > 0$  existieren. Um das Verhalten an den stationären Punkten zu untersuchen, wird die Jacobi-Matrix an einem beliebigen Punkt angegeben.

Die allgemeine Jacobi-Matrix lautet:

$$\begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_2 - \mu & \gamma - \beta_1 N_{SS} & \gamma - \beta_2 N_{SS} & -(1-b)(\beta_1 + \beta_2)N_{SS} \\ \lambda_1 & \beta_1 N_{SS} - (1-c)\lambda_2 - (\gamma + \mu) & -(1-c)\beta_2 N_{CS} & \frac{\gamma}{1-g} + (1-b)\beta_1 N_{SS} - (1-c)(1-b)\beta_2 N_{CS} \\ \lambda_2 & -(1-c)\beta_1 N_{SC} & \beta_2 N_{SS} - (1-c)\lambda_1 - (\gamma + \mu) & \frac{\gamma}{1-g} + (1-b)\beta_2 N_{SS} - (1-c)(1-b)\beta_1 N_{SC} \\ 0 & (1-c)(\beta_1 N_{SC} + \lambda_2) & (1-c)(\beta_2 N_{CS} + \lambda_1) & (1-c)(1-b)(\beta_1 N_{SC} + \beta_2 N_{CS}) - (\frac{2\gamma}{1-g} + \mu) \end{pmatrix}$$

Die vier Gleichgewichtspunkte in dem System sind:

1. Die ganze Bevölkerung ist suszeptibel, keiner der beiden Serotypen ist vorhanden,

$$E_0 = (1, 0, 0, 0),$$

2. Nur Serotyp 1 existiert in der Bevölkerung,

$$E_1 = \left( \frac{1}{R_{01}}, 1 - \frac{1}{R_{01}}, 0, 0 \right),$$

3. Nur Serotyp 2 existiert in der Bevölkerung,

$$E_2 = \left( \frac{1}{R_{02}}, 0, 1 - \frac{1}{R_{02}}, 0 \right),$$

4. Beide Serotypen sind in der Bevölkerung vorhanden,

$$E_3 = (N_{SS}, N_{CS}, N_{SC}, N_{CC}).$$

Die Stabilität der Gleichgewichtspunkte wird durch Analyse der Jacobi-Matrix an dem jeweiligen Punkt untersucht.

### Stabilitätsbedingung für $E_0$

Die Jacobi-Matrix am Punkt  $E_0$  lautet:

$$\begin{pmatrix} -\mu & \gamma - \beta_1 & \gamma - \beta_2 & -(1-b)(\beta_1 + \beta_2) \\ 0 & \beta_1 - (\gamma + \mu) & 0 & \frac{\gamma}{1-g} + (1-b)\beta_1 \\ 0 & 0 & \beta_2 - (\gamma + \mu) & \frac{\gamma}{1-g} + (1-b)\beta_2 \\ 0 & 0 & 0 & -(\frac{2\gamma}{1-g} + \mu) \end{pmatrix}$$

Da die Matrix hier eine obere Dreiecksmatrix ist, kann man die vier Eigenwerte sofort angeben:

$$s_1 = -\mu, s_2 = \beta_1 - (\gamma + \mu), s_3 = \beta_2 - (\gamma + \mu), s_4 = -\mu$$

Das System ist stabil, wenn alle vier Eigenwerte der Jacobi-Matrix negativ sind. Daraus folgt:

$$\beta_1 - (\gamma + \mu) < 0 \quad \text{und} \quad \beta_2 - (\gamma + \mu) < 0$$

Wir definieren hier die Basisreproduktionszahl als:

$$R_{0i} = \frac{\beta_i}{\gamma + \mu}, i = 1, 2$$

Damit lautet die Stabilitätsbedingung für  $E_0$ :

$$R_{01} < 1, \text{ und } R_{02} < 1$$

Sind die Basisreproduktionszahlen der beiden Serotypen kleiner als 1, bleibt der Gleichgewichtspunkt lokal stabil gegen Invasion von den beiden Serotypen. Andernfalls verliert  $E_0$  seine Stabilität und das Eindringen von den Serotypen ist möglich.

### Stabilitätsbedingung für $E_1$

Die Jacobi-Matrix am Punkt  $E_1$  lautet:

$$\begin{pmatrix} -\beta_1(1 - \frac{1}{R_{01}}) - \mu & -\mu & \gamma - \beta_2 \frac{1}{R_{01}} & -(1-b) \frac{1}{R_{01}} (\beta_1 + \beta_2) \\ \beta_1(1 - \frac{1}{R_{01}}) & 0 & -(1-c) \beta_2 (1 - \frac{1}{R_{01}}) & \frac{\gamma}{1-g} + (1-b) [\beta_1 \frac{1}{R_{01}} - (1-c) \beta_2 (1 - \frac{1}{R_{01}})] \\ 0 & 0 & \beta_2 \frac{1}{R_{01}} - (1-c) \beta_1 (1 - \frac{1}{R_{01}}) - (\gamma + \mu) & \frac{\gamma}{1-g} + (1-b) \beta_2 \frac{1}{R_{01}} \\ 0 & 0 & (1-c) (1 - \frac{1}{R_{01}}) (\beta_1 + \beta_2) & (1-c) (1-b) \beta_2 (1 - \frac{1}{R_{01}}) - (\frac{2\gamma}{1-g} + \mu) \end{pmatrix}$$

Diese Jacobi-Matrix von  $E_1$  hat eine 2x2 Blockstruktur, wobei der linke untere Block gleich Null ist.

Der obere diagonale Block beschreibt die Dynamik für den Serotyp 1.

$$\begin{pmatrix} -\beta_1(1 - \frac{1}{R_{01}}) - \mu & -\mu \\ \beta_1(1 - \frac{1}{R_{01}}) & 0 \end{pmatrix}$$

Die Spur der Matrix lautet:

$$-\beta_1(1 - \frac{1}{R_{01}}) - \mu < 0,$$

und die Determinante der Matrix lautet:

$$\mu \beta_1 (1 - \frac{1}{R_{01}})$$

Diese Matrix ist nun stabil, wenn die Spur der Matrix negativ und die Determinante positiv sind. Daher muss folgende Bedingung erfüllt werden:

$$\mu \beta_1 (1 - \frac{1}{R_{01}}) > 0 \Rightarrow 1 - \frac{1}{R_{01}} > 0$$

Die Stabilität dieser Matrix bedeutet, dass der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  lokal stabil gegen Störung von Serotyp 1 bleibt. Die Dynamik für Serotyp 2 wird durch den unteren diagonalen Block beschrieben:

$B = B_0 + B_1 \beta_2$ , wobei

$$B_0 = \begin{pmatrix} -(1-c) \beta_1 (1 - \frac{1}{R_{01}}) - (\gamma + \mu) & \frac{\gamma}{1-g} \\ (1-c) \beta_1 (1 - \frac{1}{R_{01}}) & -(\frac{2\gamma}{1-g} + \mu) \end{pmatrix}$$

und

$$B_1 = \begin{pmatrix} \frac{1}{R_{01}} & (1-b)\frac{1}{R_{01}} \\ (1-c)(1-\frac{1}{R_{01}}) & (1-c)(1-b)(1-\frac{1}{R_{01}}) \end{pmatrix}$$

Die Faktormatrix  $B_1$  ist positiv und  $B_0$  ist quasipositiv. Daher erfüllt diese Matrix die Bedingung nach Perron-Frobenius. Die Stabilität dieser Matrix hängt von den Eigenwerten ab, die wiederum von  $\beta_2$  abhängig sind. Wie bei der Stabilitätsanalyse nach Perron-Frobenius aus vorherigem Kapitel, sind alle drei Eigenwerte negativ, wenn  $\beta_2$  gleich 0 ist. Die Matrix  $B$  ist stabil. Da  $B_1$  positiv ist, steigen die Eigenwerte mit wachsendem  $\beta_2$  ins Unendliche. Dann gibt es ein kritisches  $\beta_2^*$ , bei dem die Spektralschranke  $s(\beta_2^*)$  ihr Vorzeichen wechselt und die Matrix  $B$  ihre Stabilität verliert. Für alle  $\beta_2 < \beta_2^*$  bleibt die Matrix stabil und wir erhalten die Bedingung als eine Ungleichung in  $R_{01}$ :

$$R_{02} < R_{01} \frac{(R_{01} - 1)(1 - c)(\frac{\gamma}{1-g} + \mu) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu}{[2 + (1 - c)(R_{01} - 1)](1 - c)(1 - b)(\gamma + \mu)(R_{01} - 1) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu + \frac{\gamma}{1-g}(1 - c)(R_{01} - 1)}$$

Wir erörtern nun die Stabilitätsbedingung. Die rechte Seite ist stets positiv für  $R_{01} > 1$ . Daher ist die Ungleichung für kleine  $R_{02}$  erfüllt. Diese rechte Seite stellt einen Schwellenwert dar. Wenn  $R_{02}$  diesen Wert übersteigt, verliert  $E_1$  seine Stabilität und Serotyp 2 kann eindringen.

Weiterhin untersuchen wir, wie dieser Schwellenwert von den Parametern  $R_{01}$  und den Konkurrenzparametern abhängt. Wir definieren die rechte Seite der Ungleichung als eine Funktion von  $R_{01}, c, b, g$ :

$$h = R_{01} \frac{(R_{01} - 1)(1 - c)(\frac{\gamma}{1-g} + \mu) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu}{[2 + (1 - c)(R_{01} - 1)](1 - c)(1 - b)(\gamma + \mu)(R_{01} - 1) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu + \frac{\gamma}{1-g}(1 - c)(R_{01} - 1)}$$

Der Grenzwert der Funktion  $h(R_{01}, c, b, g)$  bzw. der Schwellenwert hängt von den Konkurrenzparametern  $c$  und  $b$  ab:

$$\lim_{R_{01} \rightarrow \infty} h = \frac{1}{(1 - c)(1 - b) \frac{\gamma + \mu}{\frac{\gamma}{1-g} + \mu}}$$

Wenn keine Konkurrenz vorhanden ist, ist  $c = b = g = 0$ , dann ist der Schwellenwert  $g(R_{01}, c, b) = 1$ . Mit wachsender Konkurrenz kann der Schwellenwert ins Unendliche ansteigen.

Jetzt wollen wir die Abhängigkeit zwischen dem Schwellenwert und den Konkurrenzparametern untersuchen. Wenn die beiden Serotypen kaum miteinander konkurrieren, dann ist der Schwellenwert nah bei 1.

$$\lim_{c=b=g \rightarrow 0} h(R_{01}, c, b, g) = 1$$

Konkurrieren die beiden Serotypen sehr stark, so strebt der Schwellenwert gegen  $R_{01}$ .

$$\lim_{c=b=g \rightarrow 1} h(R_{01}, c, b, g) = R_{01}$$

Wir fassen die Stabilitätsbedingungen an  $E_1$  zusammen:

$$R_{01} > 1 \text{ und}$$

$$R_{02} < R_{01} \frac{(R_{01} - 1)(1 - c)(\frac{\gamma}{1-g} + \mu) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu}{[2 + (1 - c)(R_{01} - 1)](1 - c)(1 - b)(\gamma + \mu)(R_{01} - 1) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu + \frac{\gamma}{1-g}(1 - c)(R_{01} - 1)}$$

Sind die Bedingungen erfüllt, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  stabil und nur Serotyp 1 kann sich in der Population ausbreiten. Dagegen ist der Serotyp 2 stark von der Konkurrenz unterdrückt und kann nicht existieren.

### Stabilitätsbedingung für $E_2$

Aus der Stabilitätsbedingung am Punkt  $E_0$  wissen wir, dass  $E_0$  seine Stabilität gegen Eindringen vom Serotyp 2 verliert, wenn  $R_{02}$  größer als 1 ist. Dann kann der Gleichgewichtspunkt  $E_2$  existieren und hat positive Koordinaten.

$E_2$  ist auch lokal stabil gegen Störung vom Serotyp 2, wenn  $R_{02} > 1$  gilt.

Diese Bedingung ist notwendig, aber nicht hinreichend für die Stabilität an  $E_2$ . Für eine exklusive Existenz des Serotyps 2 ( $E_2$  ist lokal stabil) muss man auch den Einfluss von Serotyp 1 betrachten.

Wir erhalten die Bedingung durch Analyse der Jacobi-Matrix am Gleichgewichtspunkt  $E_2$ :

$$\begin{pmatrix} -\beta_2(1 - \frac{1}{R_{02}}) - \mu & \gamma - \beta_1 \frac{1}{R_{02}} & -\mu & -(1-b) \frac{1}{R_{02}}(\beta_1 + \beta_2) \\ 0 & \beta_1 \frac{1}{R_{02}} - (\gamma + \mu) - (1-c)\beta_2(1 - \frac{1}{R_{02}}) & 0 & \frac{\gamma}{1-g} + (1-b)\beta_1 \frac{1}{R_{02}} \\ \beta_2(1 - \frac{1}{R_{02}}) & -(1-c)\beta_1(1 - \frac{1}{R_{02}}) & 0 & \frac{\gamma}{1-g} + (1-b)[\beta_2 \frac{1}{R_{02}} - (1-c)\beta_1(1 - \frac{1}{R_{02}})] \\ 0 & (1-c)(1 - \frac{1}{R_{02}})(\beta_1 + \beta_2) & 0 & (1-c)(1-b)\beta_1(1 - \frac{1}{R_{02}}) - (\frac{2\gamma}{1-g} + \mu) \end{pmatrix}$$

Da das SIS Modell symmetrisch ist, können wir die Stabilität für den Serotyp 2 am Punkt  $E_2$  wie bei der oben beschriebenen Stabilitätsanalyse für den Punkt  $E_1$  untersuchen und die zweite Stabilitätsbedingung für Punkt  $E_1$  erhalten:

$$R_{01} < R_{02} \frac{(R_{02} - 1)(1 - c)(\frac{\gamma}{1-g} + \mu) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu}{[2 + (1 - c)(R_{02} - 1)](1 - c)(1 - b)(\gamma + \mu)(R_{02} - 1) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu + \frac{\gamma}{1-g}(1 - c)(R_{02} - 1)}$$

Der Schwellenwert für die Stabilitätsbedingung am Punkt  $E_2$  hängt sowohl von  $R_{02}$  als auch von den drei Konkurrenzparametern  $c$ ,  $b$  und  $g$  ab. Wie der Schwellenwert für die Stabilität an  $E_1$  konvergiert die rechte Seite der Ungleichung bei großen  $R_{02}$  gegen

$$\frac{1}{(1 - c)(1 - b) \frac{\gamma + \mu}{1-g + \mu}}$$

Wenn keine Konkurrenz vorhanden ist, dann ist der Schwellenwert gleich 1. Steigt die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen, so steigt auch der Schwellenwert ins Unendliche bei großen  $R_{02}$ .

Die Stabilitätsbedingungen an  $E_2$  sind:

$$R_{02} > 1 \text{ und}$$

$$R_{01} < R_{02} \frac{(R_{02} - 1)(1 - c)(\frac{\gamma}{1-g} + \mu) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu}{[2 + (1 - c)(R_{02} - 1)](1 - c)(1 - b)(\gamma + \mu)(R_{02} - 1) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu + \frac{\gamma}{1-g}(1 - c)(R_{02} - 1)}$$

Sind die Bedingungen erfüllt, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_2$  stabil. Der Serotyp 1 wird wegen der Konkurrenz vom Serotyp 2 aus der Population verdrängt. In diesem Fall ist nur die exklusive Existenz des Serotyps 2 möglich.

### Stabilitätsbedingung für $E_3$

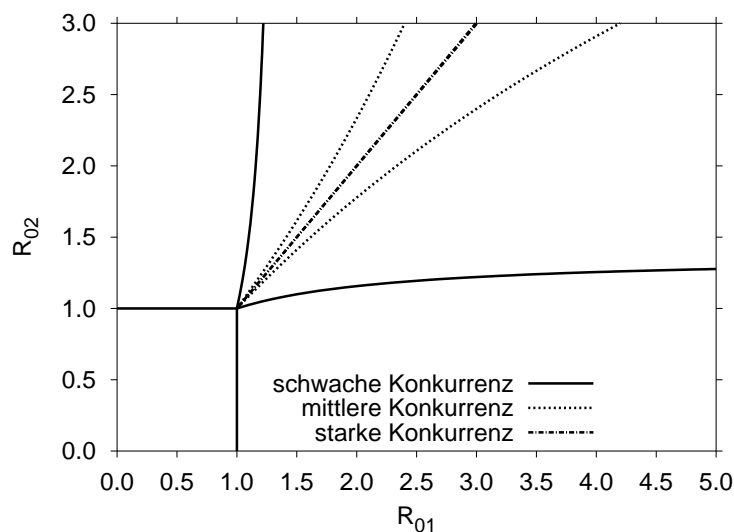
Wie im vorherigen SI Modell nehmen wir an, dass der Gleichgewichtspunkt  $E_3$  stabil ist, wenn die beiden Gleichgewichtspunkte  $E_1$  und  $E_2$  ihre lokale Stabilität gegen Invasion des jeweiligen Serotyps verlieren. Dadurch erhalten wir die Stabilitätsbedingung für  $E_3$ :

$$R_{02} > R_{01} \frac{(R_{01} - 1)(1 - c)\left(\frac{\gamma}{1-g} + \mu\right) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu}{\left[2 + (1 - c)(R_{01} - 1)\right](1 - c)(1 - b)(\gamma + \mu)(R_{01} - 1) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu + \frac{\gamma}{1-g}(1 - c)(R_{01} - 1)}$$

und

$$R_{01} > R_{02} \frac{(R_{02} - 1)(1 - c)\left(\frac{\gamma}{1-g} + \mu\right) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu}{\left[2 + (1 - c)(R_{02} - 1)\right](1 - c)(1 - b)(\gamma + \mu)(R_{02} - 1) + \frac{2\gamma}{1-g} + \mu + \frac{\gamma}{1-g}(1 - c)(R_{02} - 1)}$$

Die Stabilitätsanalyse des SIS Modells wird in Abb. 11 dargestellt.



**Abb. 11:** Die Stabilitätsbedingung für das SIS Modell ohne Impfung.

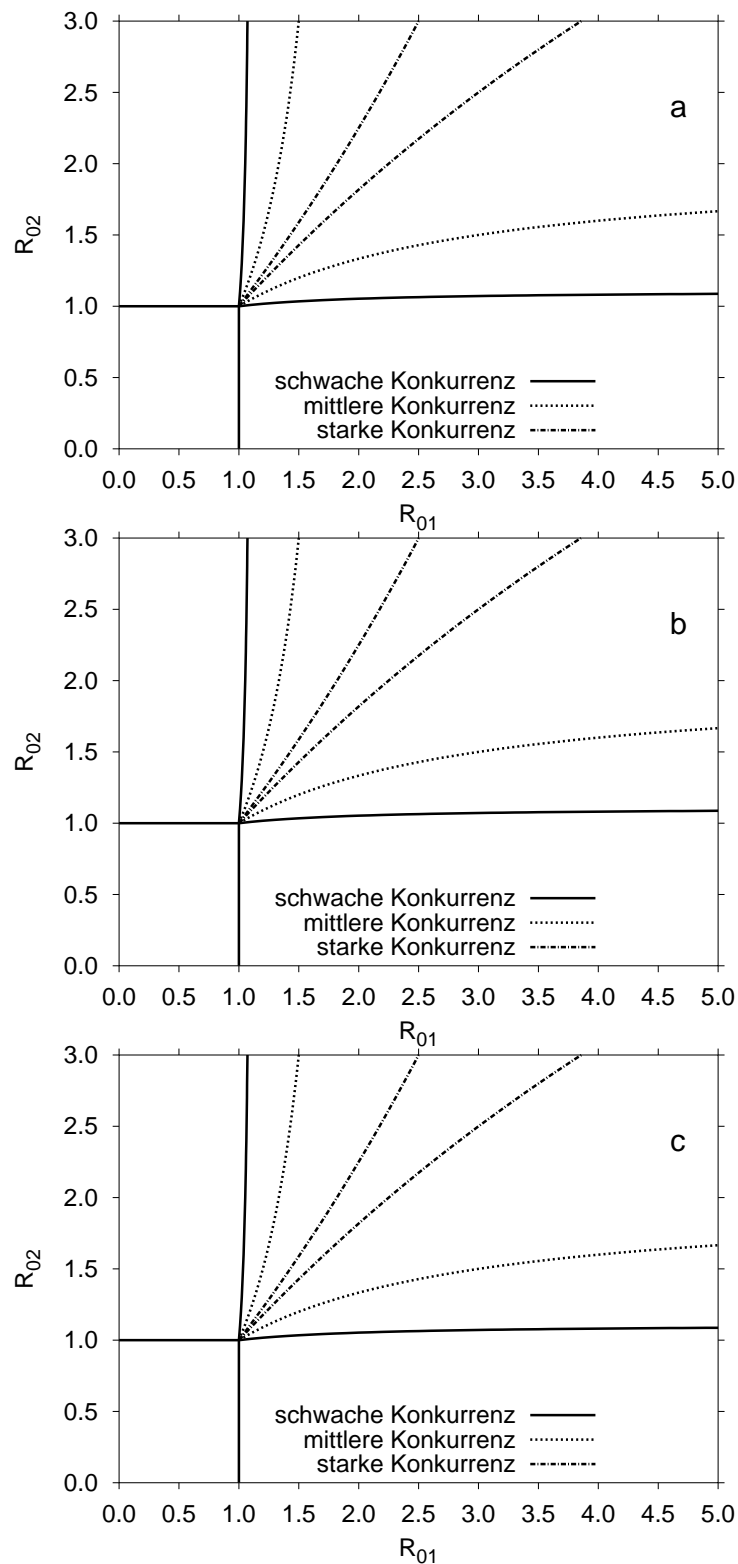
Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = g = 0.2$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = g = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = g = 0.9$ .

Im Gegensatz zu dem SI Modell können die beiden Serotypen auch bei relativ starker Konkurrenz koexistieren. Nur wenn die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen sehr stark ist ( $\geq 0.9$ ), kann nur der Serotyp mit der größeren Basisreproduktionszahl existieren. Der schwächere Serotyp wird durch die Konkurrenz aus der Population verdrängt.

Weiterhin wollen wir die Unterschiede zwischen den drei Konkurrenzparametern  $c$ ,  $b$  und  $g$  vergleichen.

Im SIS Modell können wir keine Unterschiede zwischen den Konkurrenzparametern feststellen (siehe Abb. 12). Der Grund liegt darin, dass im SIS Modell die vier epidemiologischen Zustände ( $N_{SS}, N_{CS}, N_{SC}, N_{CC}$ ) relativ gleichmäßig verteilt sind, da die kolonisierten Individuen wieder suszeptibel werden können.





**Abb. 12:** Der Unterschied zwischen den drei Konkurrenzparametern.  
a: nur der Konkurrenzparameter  $c$  wirkt; b: nur der Konkurrenzparameter  $b$  wirkt; c: nur der Konkurrenzparameter  $g$  wirkt. Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: keine Konkurrenz:  $c = b = g = 0.1$ , schwache Konkurrenz:  $c = b = g = 0.5$  und mittlere Konkurrenz:  $c = b = g = 0.9$ .

## 2.4 SIS Modell mit Impfung

Wie schon beim SI Modell möchten wir die Wirkung der Impfung untersuchen. Dazu erweitern wir das obige Modell um zwei weitere Klassen. Die Neugeborenen werden mit einem Anteil von  $f$  ( $f \in [0, 1]$ ) gegen Serotyp 1 geimpft (Klasse  $N_{VS}$ ). Sie können aber immer noch vom Serotyp 2 mit der Rate  $[1 - (1 - z)c]\lambda_2$  besiedelt werden (Klasse  $N_{VC}$ ). Nach der Kolonisation können sie mit einer Rate  $\frac{1-zg}{1-g}\gamma$  wieder suszeptibel werden. Wie im SI Modell kann die Impfung auch Kreuzimmunität erzeugen, dann können die beiden Serotypen sowohl direkt (physische Koexistenz) also auch indirekt (Antikörper) miteinander konkurrieren. Auch hier verwenden wir den Konkurrenzregulator  $z$ , um die Art der Konkurrenz zu definieren. Weiterhin werden Menschen in dem SIS Modell suszeptibel mit der Rate  $\mu$  geboren. Sie werden mit der Rate  $\lambda_1$  vom Serotyp 1 und  $\lambda_2$  vom Serotyp 2 besiedelt. Danach können sie entweder mit den Raten  $(1 - zc)\lambda_1$  bzw.  $(1 - zc)\lambda_2$  vom jeweils anderen Serotyp doppelt besiedelt werden oder sie werden mit der Rate  $\gamma$  wieder suszeptibel. Doppelt besiedelte Personen können mit einer durch Konkurrenz erhöhten Rate  $\frac{[1-(1-z)g]}{1-g}\gamma$  auch wieder suszeptibel werden.

Das Modell ist schematisch dargestellt in Abb. 13. Das Gleichungssystem lautet:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= \beta_1 (N_{CS} + \check{b}N_{CC}) \\
 \lambda_2 &= \beta_2 (N_{SC} + \check{b}N_{CC} + \check{b}N_{VC}) \\
 \tilde{b} &= [1 - (1 - z)b] \\
 \check{b} &= (1 - zb) \\
 \check{c} &= [1 - (1 - z)c] \\
 \check{c} &= (1 - zc) \\
 \tilde{g} &= [1 - (1 - z)g] \\
 \check{g} &= (1 - zg)
 \end{aligned} \tag{4}$$

$$\begin{aligned}
 dN_{SS}/dt &= \mu(1 - f) + \gamma(N_{CS} + N_{SC}) - (\lambda_1 + \lambda_2 + \mu)N_{SS} \\
 dN_{VS}/dt &= \mu f + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{VC} - (\check{c}\lambda_2 + \mu)N_{VS} \\
 dN_{CS}/dt &= \lambda_1 N_{SS} + \left(\frac{\tilde{g}}{1-g}\right)\gamma N_{CC} - [\gamma + \check{c}\lambda_2 + \mu]N_{CS} \\
 dN_{SC}/dt &= \lambda_2 N_{SS} + \left(\frac{\tilde{g}}{1-g}\right)\gamma N_{CC} - [\gamma + \check{c}\lambda_1 + \mu]N_{SC} \\
 dN_{VC}/dt &= \check{c}\lambda_2 N_{VS} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)N_{VC} \\
 dN_{CC}/dt &= \check{c}\lambda_1 N_{SC} + \check{c}\lambda_2 N_{CS} - [2\left(\frac{\check{g}}{1-g}\right)\gamma + \mu]N_{CC}
 \end{aligned}$$

Die allgemeine Jacobi-Matrix hat die Form:

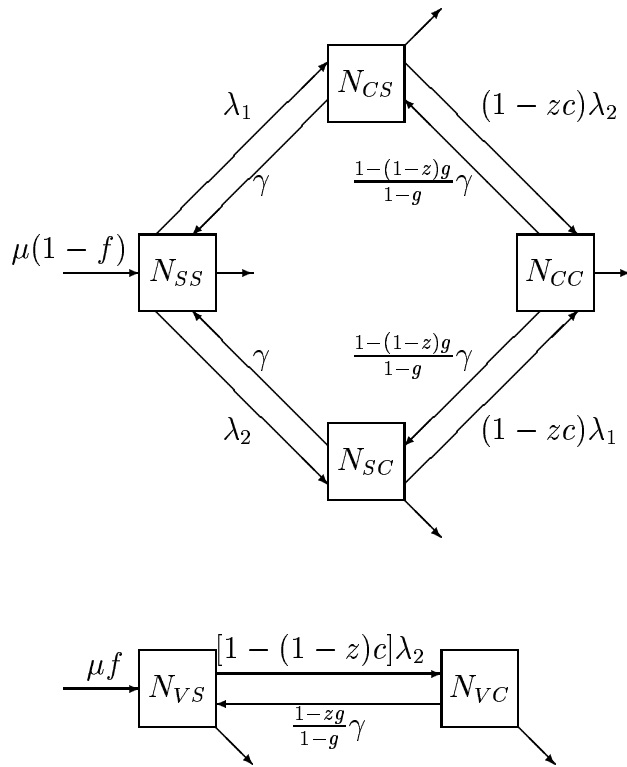
$$J_0 = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix},$$

wobei

$$\begin{aligned}
 A &= \begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_2 - \mu & 0 & \gamma - \beta_1 N_{SS} \\ 0 & -\check{c}\lambda_2 - \mu & 0 \\ \lambda_1 & 0 & \beta_1 N_{SS} - \check{c}\lambda_2 - (\gamma + \mu) \end{pmatrix}, \\
 B &= \begin{pmatrix} \gamma - \beta_2 N_{SS} & -\check{b}\beta_2 N_{SS} & -\check{b}N_{SS}(\beta_1 + \beta_2) \\ -\check{c}\beta_2 N_{VS} & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma - \check{c}\check{b}\beta_2 N_{VS} & -\check{c}\check{b}\beta_2 N_{VS} \\ -\check{c}\beta_2 N_{CS} & -\check{c}\check{b}\beta_2 N_{CS} & \check{b}\beta_1 N_{SS} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma - \check{c}\check{b}\beta_2 N_{CS} \end{pmatrix},
 \end{aligned}$$

$$C = \begin{pmatrix} \lambda_2 & 0 & -\check{c}\beta_1 N_{SC} \\ 0 & \check{c}\lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \check{c}(\beta_1 N_{SC} + \lambda_2) \end{pmatrix},$$

$$D = \begin{pmatrix} \beta_2 N_{SS} - \check{c}\lambda_1 - (\gamma + \mu) & \check{b}\beta_2 N_{SS} & \check{b}\beta_2 N_{SS} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma - \check{c}\check{b}\beta_1 N_{SC} \\ \check{c}\beta_2 N_{VS} & \check{c}\check{b}\beta_2 N_{VS} - (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) & \check{c}\check{b}\beta_2 N_{VS} \\ \check{c}(\beta_2 N_{CS} + \lambda_1) & \check{c}\check{b}\beta_2 N_{CS} & \check{c}\check{b}(\beta_2 N_{CS} + \beta_1 N_{SC}) - (2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) \end{pmatrix}.$$



**Abb. 13:** Schematische Darstellung für das SIS Modell mit Impfung.

Es sind vier Gleichgewichtspunkte in dem System:

1. Die ganze Bevölkerung ist suszeptibel, keiner der beiden Serotypen ist vorhanden,

$$E_0 = (1 - f, f, 0, 0, 0, 0),$$

2. Nur Serotyp 1 existiert in der Bevölkerung,

$$E_1 = (\frac{1}{R_{01}}, f, 1 - f - \frac{1}{R_{01}}, 0, 0, 0),$$

3. Nur Serotyp 2 existiert in der Bevölkerung,

$$E_2 = (N_{SS}, N_{VS}, 0, N_{SC}, N_{VC}, 0),$$

4. Beide Serotypen sind in der Bevölkerung vorhanden,

$$E_3 = (N_{SS}, N_{VS}, N_{CS}, N_{SC}, N_{VC}, N_{CC}).$$

Der Block A der Jacobi-Matrix beschreibt die Dynamik für den Serotyp 1 und der Block D für den Serotyp 2.

### Stabilitätsbedingung für $E_0$

Die Stabilität an  $E_0$  hängt von den beiden Serotypen ab. Die Auswirkung vom Serotyp 1 wird durch Analyse der Jacobi-Matrix untersucht. Der Block A der Jacobi-Matrix am ersten Punkt  $E_0$  lautet:

$$\begin{pmatrix} -\mu & 0 & \gamma - \beta_1(1-f) \\ 0 & -\mu & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1(1-f) - (\gamma + \mu) \end{pmatrix}$$

Die drei Eigenwerte sind:

$$s_1 = -\mu, s_2 = \beta_1(1-f) - (\gamma + \mu), s_3 = -\mu$$

Wenn alle drei Eigenwerte der Matrix A negativ sind, dann ist sie stabil. Daraus folgt:

$$\beta_1(1-f) - (\gamma + \mu) < 0 \implies R_{01} < \frac{1}{1-f}$$

Erfüllt  $R_{01}$  diese Bedingung, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen Invasion von Serotyp 1. Andernfalls verliert  $E_0$  seine Stabilität und der Punkt  $E_1$  kann existieren und hat dann positive Koordinaten.

Weiterhin wollen wir den Einfluss vom Serotyp 2 untersuchen. Der Block D der Jacobi-Matrix am Punkt  $E_0$  lautet:

$$\begin{pmatrix} \beta_2(1-f) - (\gamma + \mu) & \tilde{b}\beta_2(1-f) & \check{b}\beta_2(1-f) + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \\ \tilde{c}\beta_2 f & \tilde{c}\tilde{b}\beta_2 f - (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) & \check{c}\check{b}\beta_2 f \\ 0 & 0 & -(2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) \end{pmatrix} =$$

$$\beta_2 \begin{pmatrix} (1-f) & \tilde{b}(1-f) & \check{b}(1-f) \\ \tilde{c}f & \tilde{c}\tilde{b}f & \check{c}\check{b}f \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -(\gamma + \mu) & 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \\ 0 & -(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & -(2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) \end{pmatrix}$$

Diese Matrix hat eine positive Faktormatrix und ist quasi-positiv. Daher handelt es sich auch um eine Perron-Frobenius Matrix, deren Eigenwerte von  $\beta_2$  abhängen. Diese Matrix verliert ihre Stabilität, wenn die Spektralschranke  $s(\beta_2^*)$  ihr Vorzeichen von negativ zu positiv wechselt. Der kritische Wert  $\beta_2^*$  wird durch

$$\det D(\beta_2^*) = 0$$

definiert. Für alle  $\beta_2 < \beta_2^*$  ist die Matrix D stabil. Dadurch erhalten wir die Bedingung als eine Ungleichung von  $R_{02}$ :

$$R_{02} < \frac{1}{1-f \left( \frac{1-(\gamma+\mu)\tilde{c}\tilde{b}}{\frac{\gamma\check{g}}{1-g} + \mu} \right)}$$

Ist die Basisreproduktionszahl des Serotyps 2 kleiner als die rechte Seite der Ungleichung, dann ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen das Eindringen von Serotyp 2. Der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  ist dann stabil, wenn die beiden Bedingungen erfüllt sind:

$$R_{01} < \frac{1}{1-f} \quad \text{und} \quad R_{02} < \frac{1}{1-f \left( 1 - \frac{(\gamma+\mu)\tilde{c}\tilde{b}}{\frac{\tilde{g}}{1-g} + \mu} \right)}$$

Wir sehen, dass die Bedingungen von der Impfung abhängen: Die Grenzwerte für die beiden Serotypen steigen mit dem Impfanteil. D.h. die Impfung ermöglicht der Population suszeptibel (oder kolonisationsfrei) zu bleiben, wenn stärkere Serotypen (Basisreproduktionszahl größer als 1) eindringen. Der Schutz gegen den Zielerotyp 1 ist ein direkter Effekt der Impfung, wobei die Wirkung gegen den Nicht-Zielerotyp 2 von der Art der Konkurrenz abhängt.

### Stabilitätsbedingung für $E_1$

Nun wissen wir schon aus der Stabilitätsanalyse für Punkt  $E_0$ , dass Serotyp 1 nur in die Population eindringen kann, wenn  $R_{01} > \frac{1}{1-f}$  gilt. Dann kann der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  existieren und ist lokal stabil gegen Störung von dem Serotyp 1.

Wir sehen, dass diese Bedingung von der Impfung abhängt: Die rechte Seite der Ungleichung wächst mit steigendem Impfanteil. D.h. je mehr in der Population geimpft wird, desto schwieriger wird es für den Serotyp 1 in die Population einzudringen. Der Serotyp 1 braucht eine größere Basisreproduktionszahl  $R_{01}$ , um in der Population zu überleben.

Ist  $R_{01}$  doch kleiner als der Schwellenwert  $\frac{1}{1-f}$  bei gegebenem Impfanteil, dann ist  $E_1$  instabil und Serotyp 1 kann sich nicht mehr länger in der Population ausbreiten.

Damit können wir den kritischen Impfanteil  $f^*$  zur Ausrottung des Serotyps 1 explizit angeben:

$$f^* > 1 - \frac{1}{R_{01}}$$

Der Einfluss vom Serotyp 2 auf den Gleichgewichtspunkt  $E_1$  wird durch Analyse der Jacobi-Matrix (Block D) gezeigt.

$$\begin{aligned} & \left( \begin{array}{ccc} \beta_2 \frac{1}{R_{01}} - \check{c}\beta_1(1-f - \frac{1}{R_{01}}) - (\gamma + \mu) & \tilde{b}\beta_2 \frac{1}{R_{01}} & \check{b}\beta_2 \frac{1}{R_{01}} + \frac{\tilde{g}}{1-g}\gamma \\ & \tilde{c}\beta_2 f & \tilde{c}\tilde{b}\beta_2 f - (\frac{\tilde{g}}{1-g}\gamma + \mu) \\ \check{c}(1-f - \frac{1}{R_{01}})(\beta_1 + \beta_2) & \check{c}\tilde{b}(1-f - \frac{1}{R_{01}})\beta_2 & \check{c}\check{b}(1-f - \frac{1}{R_{01}})\beta_2 - (2\frac{\tilde{g}}{1-g}\gamma + \mu) \end{array} \right) \\ & = \beta_2 \left( \begin{array}{ccc} \frac{1}{R_{01}} & \tilde{b}\frac{1}{R_{01}} & \check{b}\frac{1}{R_{01}} \\ \tilde{c}f & \tilde{c}\tilde{b}f & \check{c}\tilde{b}f \\ \check{c}(1-f - \frac{1}{R_{01}}) & \check{c}\tilde{b}(1-f - \frac{1}{R_{01}}) & \check{c}\check{b}(1-f - \frac{1}{R_{01}}) \end{array} \right) + \\ & \left( \begin{array}{ccc} -\check{c}\beta_1(1-f - \frac{1}{R_{01}}) - (\gamma + \mu) & 0 & \frac{\tilde{g}}{1-g}\gamma \\ 0 & -(\frac{\tilde{g}}{1-g}\gamma + \mu) & 0 \\ \check{c}(1-f - \frac{1}{R_{01}})\beta_1 & 0 & -(2\frac{\tilde{g}}{1-g}\gamma + \mu) \end{array} \right) \end{aligned}$$

Auch hier können wir die Stabilitätsbedingung für die Matrix D angeben, da es sich hier um eine Perron-Frobenius Matrix handelt. Für  $\beta_2 < \beta_2^*$  sind alle drei Eigenwerte negativ

und daher ist die Matrix  $D$  stabil.  $\beta_2^*$  ist der Schwellenwert, bei dem die Determinante der Matrix  $D$  gleich 0 ist.

Wir erhalten eine Stabilitätsbedingung für die Matrix  $\det D(\beta_2^*)$  als eine Ungleichung, die von  $R_{01}$  abhängt:

$$R_{02} < R_{01} \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4}$$

Die einzelnen Terme aus der Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 werden in Tab. 2 definiert.

Symbol	
$C_1$	$(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)\{[R_{01}(1-f) - 1](\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)\check{c} + 2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\}$
$C_2$	$(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)\{[R_{01}(1-f) - 1](\gamma + \mu)\check{c}\check{b} + 2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\}$
$C_3$	$R_{01}f(\gamma + \mu)\tilde{b}\tilde{c}$ $\{[R_{01}(1-f) - 1]\check{c}(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) + (2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)\}$
$C_4$	$[R_{01}(1-f) - 1](\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)\check{c}$ $\{[R_{01}(1-f) - 1](\gamma + \mu)\check{c}\check{b} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma + (\gamma + \mu)\check{b}\}$

**Tabelle 2:** Die Elemente aus der Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 an  $E_1$ . SIS Model mit Impfung

Die Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 sieht zwar kompliziert aus, aber wir wollen trotzdem die Eigenschaften dieser Ungleichung analysieren. Wir definieren die rechte Seite der Ungleichung als eine Funktion  $h(R_{01})$ :

Der Grenzwert der Funktion  $h(R_{01})$  hängt von den Konkurrenzparametern  $c, b, g$ , dem Konkurrenzregulator  $z$  und dem Impfanteil  $f$  ab:

$$\lim_{R_{01} \rightarrow \infty} h(R_{01}) = \frac{1}{\check{c}\check{b}(1-f)\frac{\gamma+\mu}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma+\mu} + f\tilde{c}\tilde{b}\frac{\gamma+\mu}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma+\mu}}$$

bzw.

$$\lim_{R_{01} \rightarrow \infty} h(R_{01}) = \frac{1}{(1-zc)(1-zb)(1-f)\frac{\gamma+\mu}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma+\mu} + f[1-(1-z)c][1-(1-z)b]\frac{\gamma+\mu}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma+\mu}}$$

Ist keine Konkurrenz vorhanden, so ist  $c = b = g = 0$  und der Schwellenwert  $g = 1$ . Mit wachsender Konkurrenz hängt die Konvergenz des Schwellenwertes sowohl von der Impfung als auch der Art der Konkurrenz ab. Für sehr starke Konkurrenz ( $c = b = 1$ ) gilt,

$$\lim_{R_{01} \rightarrow \infty} h(R_{01}, c, b) = \begin{cases} \frac{1}{1-f}, & z = 0 \\ \frac{1}{f}, & z = 1 \end{cases}$$

Jetzt wollen wir die Abhängigkeit zwischen dem Schwellenwert und den Konkurrenzparametern untersuchen. Wenn die beiden Serotypen kaum miteinander konkurrieren, dann ist der Schwellenwert nah bei 1. Konkurrieren die beiden Serotypen jedoch stark, so hängt

der Schwellenwert sowohl von der Impfung als auch von dem Konkurrenzregulator ab. Stehen die beiden Serotypen ausschließlich in direkter Konkurrenz ( $z = 1$ ), dann ist der Schwellenwert gleich  $\frac{1}{f + \frac{1}{R_{01}}}$ , konkurrieren sie indirekt, konvergiert der Schwellenwert gegen  $\frac{1}{1-f}$ , wenn die Konkurrenzparameter  $c$  und  $b$  nah bei 1 sind.

$$\lim_{c=b=1} h(R_{01}) = \begin{cases} \frac{1}{1-f}, & z = 0 \\ \frac{1}{f + \frac{1}{R_{01}}}, & z = 1 \end{cases}$$

Der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  ist lokal stabil, wenn folgende Bedingungen erfüllt werden:

$$R_{01} > \frac{1}{1-f} \text{ und } R_{02} < R_{01} \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4}$$

Dann kann sich nur der Serotyp 1 in der Population ausbreiten. Der Serotyp 2 ist stark vom Serotyp 1 unterdrückt und kann nicht existieren.

### Stabilitätsbedingung für $E_2$ und $E_3$

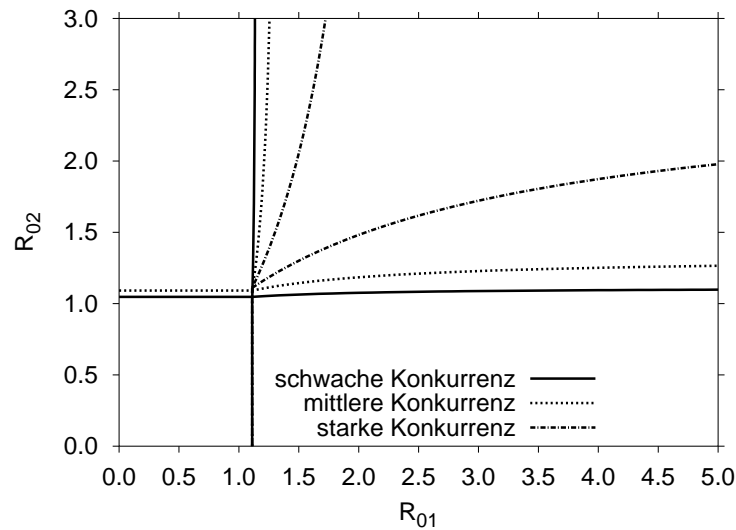
Die Lösung der Gleichgewichtspunkte  $E_2$  und  $E_3$  kann wegen eines quadratischen Terms nicht explizit angegeben werden.

Wir wissen aus der Stabilitätsanalyse an  $E_0$ , dass  $E_0$  instabil gegen Invasion vom Serotyp 2 ist, wenn:

$$R_{02} > \frac{1}{1 + f \left( \frac{(\gamma + \mu) \tilde{c} \tilde{b}}{\frac{\gamma \tilde{g}}{1-g} + \mu} - 1 \right)}$$

gilt. Dann kann der Gleichgewichtspunkt  $E_2$  existieren und ist stabil gegen Störung vom Serotyp 2. Diese Ungleichung ist auch die Existenzbedingung für den Serotyp 2. Wir sehen, dass sowohl Konkurrenz als auch Impfung diese Existenzbedingung beeinflussen: Wenn die Impfung eine totale Kreuzimmunität gegen Serotyp 2 beinhaltet ( $z = 0, c = 1$ ), so lautet die Existenzbedingung:  $R_{02} > \frac{1}{1-f}$ , d.h. mit zunehmendem Impfanteil benötigt der Serotyp 2 eine größere Basisreproduktionszahl  $R_{02}$ , um in der Population zu existieren. Weitere Stabilitätsbedingungen können nicht mehr explizit angegeben werden und werden daher numerisch gelöst.

Das Ergebnis ist in Abb. 14 dargestellt.



**Abb. 14:** Die Stabilitätsbedingung für das SIS Modell mit Impfung bei indirekter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.2$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.1$ . Der Impfanteil beträgt 10 %.

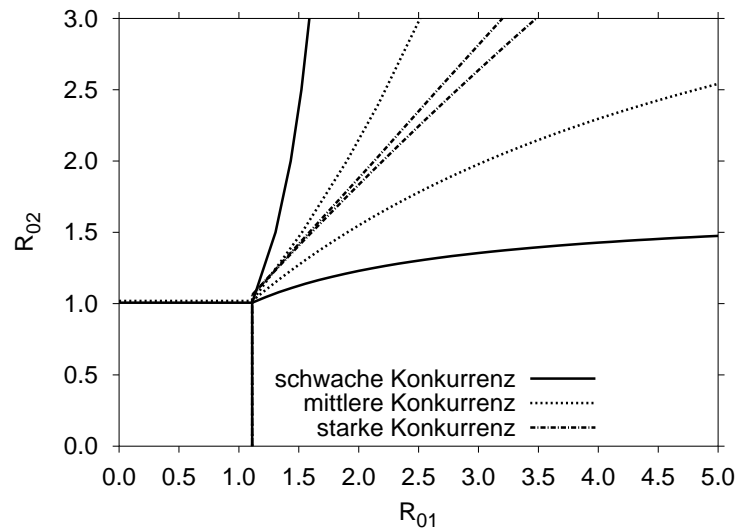
Aus den Abbildungen 14 und 15 wird ersichtlich, dass die beiden Schranken für die Stabilität am Punkt  $E_0$  durch die Impfung bzw. die Konkurrenz nach oben bzw. rechts verlagert werden (siehe Stabilitätsbedingung für Punkt  $E_0$ ). Dadurch verkleinern sich die Bereiche für die Punkte  $E_1$  und  $E_2$ . Die Stabilitätsbedingung für den Serotyp 1 erhöht sich mit zunehmendem Impfanteil  $f$ . Die Stabilität am Punkt  $E_2$  hängt sowohl vom Impfanteil, als auch von den Konkurrenzparametern  $c$  und  $b$  und dem Konkurrenzregulator  $z$  ab.

Wie in der Abb. 14 können wir hier sehen, dass der Bereich für die Koexistenz mit zunehmender Konkurrenz kleiner wird. Wir wissen, dass die Koexistenz im SIS Modell ohne Impfung bei starker Konkurrenz ( $c, b > 0.9$ ) nicht mehr möglich ist (siehe Abb. 11). Aber mit der Impfung können die beiden Serotypen auch bei stärkerer Konkurrenz  $c = b = g = 0.9$  koexistieren, egal ob sie indirekt oder direkt miteinander konkurrieren (siehe Abb. 14, Abb. 15). Bei direkter Konkurrenz (siehe Abb. 15) ist die Koexistenz jedoch deutlich erschwert.

Die Wirkung der Impfung wird in Abb. 16 dargestellt. Mit wachsendem Impfanteil kann der Zielerotyp nur mit großer Basisreproduktionszahl  $R_{01}$  in der Population existieren, z.B. bei einem Impfanteil von  $f = 0.9$  wird der Serotyp 1 mit einer Basisreproduktionszahl  $R_{01}$  unter 10 durch die Impfung ausgerottet.

Im SI Modell kann *serotype replacement* nur auftreten, wenn die beiden Serotypen fast nur direkt miteinander konkurrieren (siehe Abb. 8). Im SIS Modell geschieht *serotype replacement* auch bei  $z = 0.5$  (Abb. 16). Auch hier betrachten wir exemplarisch ausgewählte Serotypen, z.B.  $R_{01} = 3.0, R_{02} = 1.5$ , dargestellt als Stern in Abb. 16. Wenn

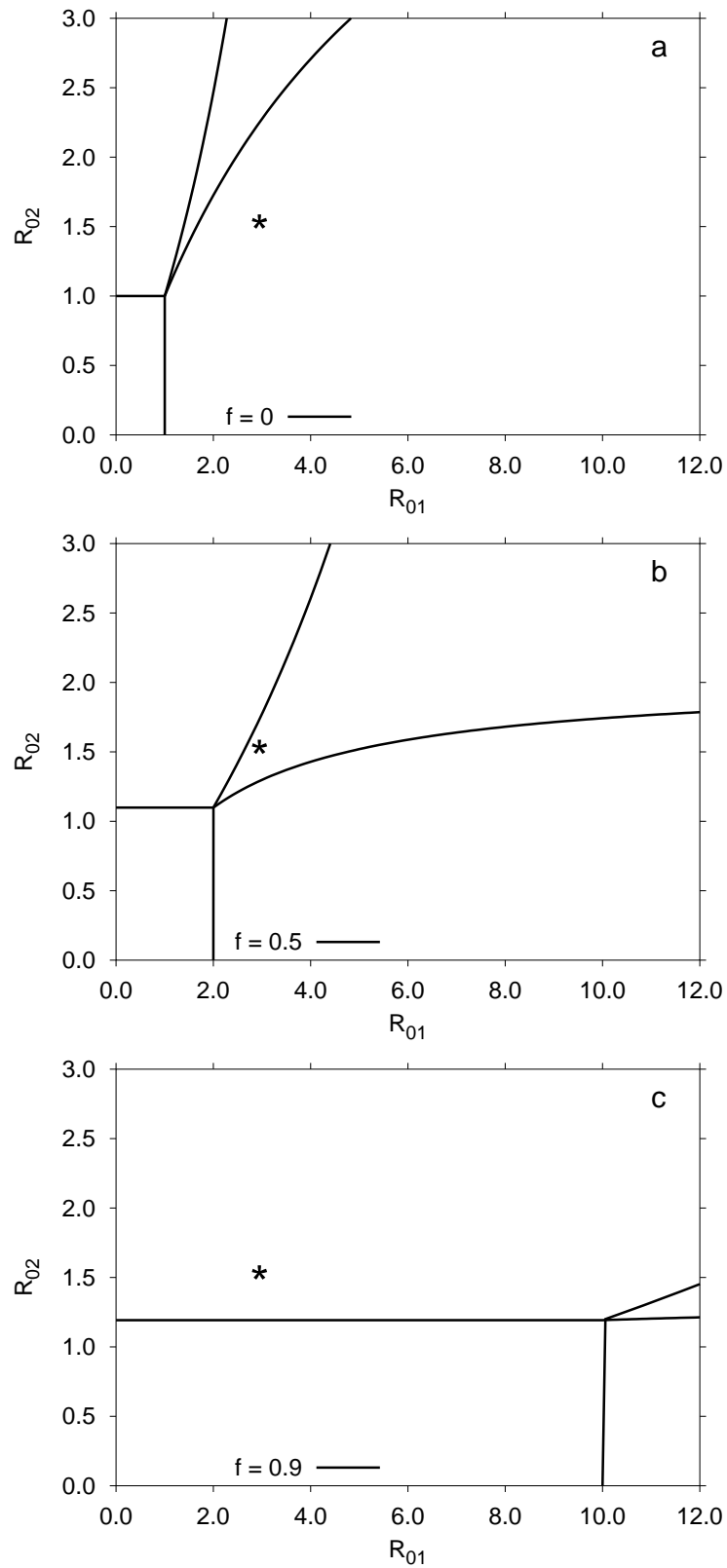




**Abb. 15:** Die Stabilitätsbedingung für das SIS Modell mit Impfung bei direkter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.2$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.9$ . Der Impfanteil beträgt 10 %.

keine Impfung vorhanden ist, kann nur der Serotyp 1 in der Population existieren (Abb. 16a). Erhöht man den Impfanteil auf  $f = 0.5$ , so können die beiden Serotypen koexistieren (Abb. 16b). Liegt der Impfanteil bei  $f = 0.9$ , so kann nur noch der Serotyp 2 in der Population existieren (Abb. 16c). In diesem Fall tritt *serotype replacement* auf.



**Abb. 16:** Wirkung der Impfung im SIS Modell.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt:  $c = b = g = 0.5$  und der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.5$ . a: keine Impfung, b: der Impfanteil beträgt 50 %, c: der Impfanteil beträgt 90 %.

## 2.5 Das SIR Modell ohne Impfung

In den obigen SI und SIS Modellen wird angenommen, dass das Individuum keine Immunität nach einer Kolonisation entwickelt. Im Folgenden werden wir zwei Modelle (SIR und SIRS) entwickeln, anhand derer wir den Einfluss der Immunität untersuchen. Die Immunität kann sowohl nach einer Kolonisation als auch nach einer Impfung erworben werden. Menschen werden in dem SIR Modell suszeptibel mit der Rate  $\mu$  geboren. Sie werden mit der Rate  $\lambda_1$  vom Serotyp 1 und  $\lambda_2$  vom Serotyp 2 besiedelt. Danach können sie entweder eine Immunität gegen den entsprechenden Serotyp mit der Rate  $\gamma$  (Klasse  $N_{SR}$  und  $N_{RS}$ ) entwickeln oder mit den Raten  $(1 - zc)\lambda_1$  bzw.  $(1 - zc)\lambda_2$  von dem anderen Serotyp doppelt besiedelt werden. Einfach immune Individuen (Klasse  $N_{SR}$  und  $N_{RS}$ ) können noch mit den Raten  $[1 - (1 - z)c]\lambda_1$  bzw.  $[1 - (1 - z)c]\lambda_2$  vom jeweils anderen Serotyp besiedelt werden (Klasse  $N_{CR}$  und  $N_{RC}$ ). Danach werden sie auch immun gegen den zweiten Serotyp mit der Rate  $\frac{1-zg}{1-g}\gamma$  (Klasse  $N_{RR}$ ). Doppelt besiedelte Personen können mit einer durch Konkurrenz erhöhten Rate  $\frac{[1-(1-z)g]}{1-g}\gamma$  Immunität gegen den besiedelten Serotyp entwickeln (Klasse  $N_{CR}$  und  $N_{RC}$ ).

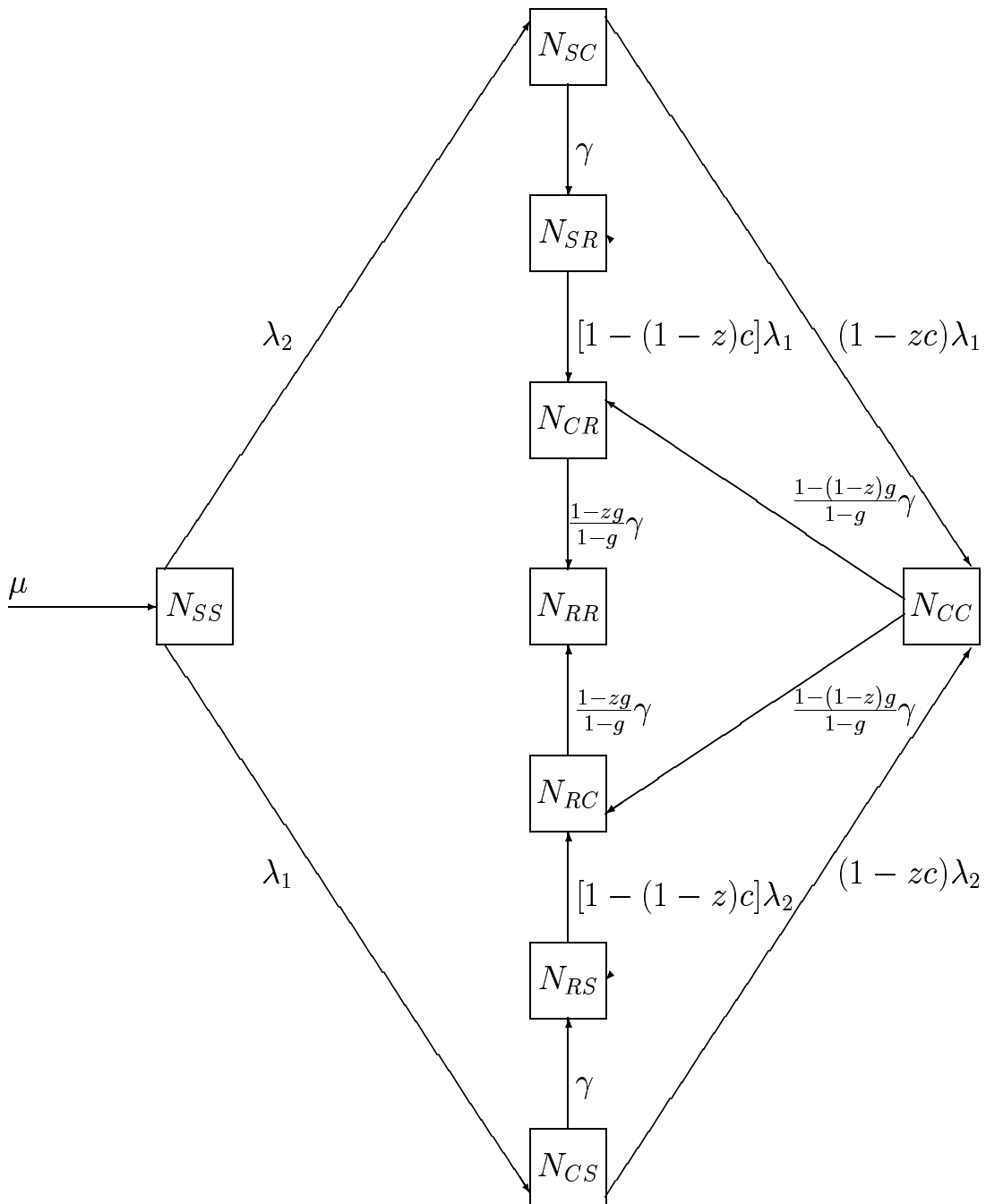
Das Modell ist schematisch dargestellt in Abb. 17 und das Gleichungssystem lautet:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= \beta_1 \left( N_{CS} + \check{b}N_{CC} + \tilde{b}N_{CR} \right) \\
 \lambda_2 &= \beta_2 \left( N_{SC} + \check{b}N_{CC} + \tilde{b}N_{RC} \right) \\
 \tilde{b} &= [1 - (1 - z)b] \\
 \check{b} &= (1 - zb) \\
 \tilde{c} &= [1 - (1 - z)c] \\
 \check{c} &= (1 - zc) \\
 \tilde{g} &= [1 - (1 - z)g] \\
 \check{g} &= (1 - zg)
 \end{aligned} \tag{5}$$

$$\begin{aligned}
 dN_{SS}/dt &= \mu - (\lambda_1 + \lambda_2 + \mu)N_{SS} \\
 dN_{CS}/dt &= \lambda_1 N_{SS} - (\gamma + \check{c}\lambda_2 + \mu)N_{CS} \\
 dN_{RS}/dt &= \gamma N_{CS} - (\check{c}\lambda_2 + \mu)N_{RS} \\
 dN_{SR}/dt &= \gamma N_{SC} - (\tilde{c}\lambda_1 + \mu)N_{SR} \\
 dN_{CR}/dt &= \tilde{c}\lambda_1 N_{SR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CC} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)N_{CR} \\
 dN_{RR}/dt &= \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{RC} - \mu N_{RR} \\
 dN_{SC}/dt &= \lambda_2 N_{SS} - (\gamma + \check{c}\lambda_1 + \mu)N_{SC} \\
 dN_{CC}/dt &= \check{c}\lambda_1 N_{SC} + \check{c}\lambda_2 N_{CS} - \left[2\left(\frac{\check{g}}{1-g}\right)\gamma + \mu\right]N_{CC} \\
 dN_{RC}/dt &= \tilde{c}\lambda_2 N_{RS} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CC} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)N_{RC}
 \end{aligned}$$

Die allgemeine Jacobi-Matrix hat folgende Form:

$$J_0 = \begin{pmatrix} A & B & C \\ D & E & F \\ G & H & I \end{pmatrix},$$



**Abb. 17:** Schematische Darstellung für das SIR Modell ohne Impfung.

wobei

$$A = \begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_2 - \mu & -\beta_1 N_{SS} & 0 \\ \lambda_1 & \beta_1 N_{SS} - \check{\epsilon} \lambda_2 - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -(\check{\epsilon} \lambda_2 + \mu) \end{pmatrix},$$

$$B = \begin{pmatrix} 0 & -\beta_1 \check{b} N_{SS} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{b} N_{SS} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$C = \begin{pmatrix} -\beta_2 N_{SS} & -\check{b}(\beta_1 + \beta_2) N_{SS} & -\beta_2 \check{b} N_{SS} \\ -\beta_2 \check{\epsilon} N_{CS} & \beta_1 \check{b} N_{SS} - \beta_2 \check{\epsilon} \check{b} N_{CS} & -\beta_2 \check{\epsilon} \check{b} N_{CS} \\ -\beta_2 \check{\epsilon} N_{RS} & -\beta_2 \check{\epsilon} \check{b} N_{RS} & -\beta_2 \check{\epsilon} \check{b} N_{RS} \end{pmatrix},$$

$$D = \begin{pmatrix} 0 & -\beta_1 \check{\epsilon} N_{SR} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{\epsilon} N_{SR} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$E = \begin{pmatrix} -(\check{\epsilon} \lambda_1 + \mu) & -\beta_1 \check{\epsilon} \check{b} N_{SR} & 0 \\ \check{\epsilon} \lambda_1 & \beta_1 \check{\epsilon} \check{b} N_{SR} - \left(\frac{\check{g}}{1-\check{g}} \gamma + \mu\right) & 0 \\ 0 & \frac{\check{g}}{1-\check{g}} \gamma & -\mu \end{pmatrix},$$

$$F = \begin{pmatrix} \gamma & -\beta_1 \check{\epsilon} \check{b} N_{SR} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{\epsilon} \check{b} N_{SR} + \frac{\check{g}}{1-\check{g}} \gamma & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1-\check{g}} \gamma \end{pmatrix},$$

$$G = \begin{pmatrix} \lambda_2 & -\beta_1 \check{\epsilon} N_{SC} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{\epsilon} N_{SC} + \check{\epsilon} \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \check{\epsilon} \lambda_2 \end{pmatrix},$$

$$H = \begin{pmatrix} 0 & -\beta_1 \check{\epsilon} \check{b} N_{SC} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{\epsilon} \check{b} N_{SC} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$I = \begin{pmatrix} \beta_2 N_{SS} - \check{\epsilon} \lambda_1 - (\gamma + \mu) & \beta_2 \check{b} N_{SS} - \beta_1 \check{\epsilon} \check{b} N_{SC} & \beta_2 \check{b} N_{SS} \\ \check{\epsilon} \lambda_1 + \beta_2 \check{\epsilon} N_{CS} & \check{\epsilon} \check{b} (\beta_1 N_{SC} + \beta_2 N_{CS}) - \left(\frac{2\check{g}}{1-\check{g}} \gamma + \mu\right) & \beta_2 \check{\epsilon} \check{b} N_{CS} \\ \beta_2 \check{\epsilon} N_{RS} & \beta_2 \check{\epsilon} \check{b} N_{RS} + \frac{\check{g}}{1-\check{g}} \gamma & \beta_2 \check{\epsilon} \check{b} N_{RS} - \left(\frac{\check{g}}{1-\check{g}} \gamma + \mu\right) \end{pmatrix}.$$

Es gibt vier Gleichgewichtspunkte in dem System:

1. Die ganze Bevölkerung ist suszeptibel, keiner der beiden Serotypen ist vorhanden,

$$E_0 = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0),$$

2. Nur Serotyp 1 existiert in der Bevölkerung,

$$E_1 = \left( \frac{1}{R_{01}}, \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu}, \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma + \mu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right),$$

3. Nur Serotyp 2 existiert in der Bevölkerung,

$$E_2 = \left( \frac{1}{R_{02}}, 0, 0, \frac{(1 - \frac{1}{R_{02}})\gamma}{\gamma + \mu}, 0, 0, \frac{(1 - \frac{1}{R_{02}})\mu}{\gamma + \mu}, 0, 0 \right),$$

4. Beide Serotypen sind in der Bevölkerung vorhanden,

$$E_3 = (N_{SS}, N_{CS}, N_{RS}, N_{SR}, N_{CR}, N_{RR}, N_{SC}, N_{CC}, N_{RC}).$$

Der Block A der Jacobi-Matrix beschreibt die Dynamik für den Serotyp 1 und der Block I für den Serotyp 2.

### Stabilitätsbedingung für $E_0$

Die Stabilität von  $E_0$  hängt von den beiden Serotypen ab.

Um den Einfluss von Serotyp 1 zu erklären, wird die Jacobi-Matrix (Block A) an  $E_0$  untersucht:

$$A = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta_1 & 0 \\ 0 & \beta_1 - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

Die drei Eigenwerte sind:

$$s_1 = -\mu, s_2 = \beta_1 - (\gamma + \mu), s_3 = -\mu$$

Wenn alle drei Eigenwerte der Matrix A negativ sind, so gilt:

$$\beta_1 - (\gamma + \mu) < 0 \implies R_{01} < 1$$

Ist die Basisreproduktionszahl kleiner als 1, dann ist die Matrix A stabil und der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  ist lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 1. Andernfalls verliert  $E_0$  seine Stabilität und der Serotyp 1 kann jetzt in die Population eindringen.

Durch die Analyse des Blocks I der Jacobi-Matrix wird die Auswirkung des Serotyps 2 auf die Stabilität an  $E_0$  erklärt. Der Block I der Jacobi-Matrix am Punkt  $E_0$  lautet:

$$\begin{pmatrix} \beta_2 - (\gamma + \mu) & \beta_2 \check{g} & \beta_2 \check{b} \\ 0 & -(\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \frac{\check{g}}{1-g} & -(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) \end{pmatrix}$$

Die drei Eigenwerte sind:

$$s_1 = -(\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu), s_2 = \beta_2 - (\gamma + \mu), s_3 = -(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)$$

Wenn alle drei Eigenwerte der Matrix I negativ sind, dann ist der Punkt  $E_0$  stabil: D.h.

$$\beta_2 - (\gamma + \mu) < 0 \implies R_{02} < 1$$

Besitzt der Serotyp 2 eine kleinere Basisreproduktionszahl als 1, dann ist der Gleichgewichtspunkt auch lokal stabil gegen das Eindringen vom Serotyp 2.

Wenn alle zwei Bedingungen

$$R_0 < 1 \quad \text{und} \quad R_{02} < 1$$

erfüllt werden, ist der Gleichgewichtspunkt lokal stabil und die Population bleibt suszeptibel: Keiner der beiden Serotypen kann in der Population existieren mangels ausreichender Fitness.

### Stabilitätsbedingung für $E_1$

Der Block A der Jacobi-Matrix am Punkt  $E_1$  beschreibt die Dynamik des Serotyp 1:

$$A = \begin{pmatrix} -\beta_1 \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} - \mu & -(\gamma + \mu) & 0 \\ \beta_1 \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

Hier ist eine 3 x 3 Matrix, deren mittleres rechtes Element  $-\mu$  einen Eigenwert der Matrix darstellt. Daher können wir die Matrix A in  $-\mu A'$  umschreiben, wobei

$$A' = \begin{pmatrix} -\beta_1 \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} - \mu & -(\gamma + \mu) \\ \beta_1 \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} & 0 \end{pmatrix}$$

Die Spur der Matrix A' lautet:

$$-\beta_1 \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} - \mu < 0$$

Die Determinante der Matrix lautet:

$$\beta_1 \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} \mu (\gamma + \mu)$$

Die Spur ist negativ und die Matrix A' ist dann stabil, wenn die Determinante positiv ist, daraus folgt:

$$\beta_1 \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} \mu (\gamma + \mu) \implies R_{01} > 1$$

Wir wissen, dass die Spur die Summe und die Determinante das Produkt aller Eigenwerte sind.

$$SpA' = \sum_{\lambda=1}^2 \lambda = \lambda_1 + \lambda_2$$

$$detA' = \prod_{\lambda=1}^2 \lambda = \lambda_1 \times \lambda_2$$

Bei einer 2 x 2 Matrix mit negativer Spur und positiver Determinante bedeutet dies, dass die Matrix A' zwei negative Eigenwerte besitzt. D.h. genau dann, wenn  $R_{01}$  größer als 1 ist, besitzt die Matrix A drei negative Eigenwerte und ist stabil. Der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  ist lokal stabil gegen Störung vom Serotyp 1.

Die Dynamik des Serotyps 2 wird im Block I der Jacobi-Matrix am zweiten Punkt  $E_1$  beschrieben:

$$\begin{pmatrix}
\beta_2 \frac{1}{R_{01}} - (\gamma + \mu) - \beta_1 \check{c} \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} & \beta_2 \check{b} \frac{1}{R_{01}} & \beta_2 \tilde{b} \frac{1}{R_{01}} \\
\check{c} \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} (\beta_1 + \beta_2) & \beta_2 \check{c} \check{b} \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} - (\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) & \beta_2 \check{c} \tilde{b} \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu} \\
\beta_2 \check{c} \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma + \mu} & \beta_2 \check{c} \check{b} \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma + \mu} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & \beta_2 \check{c} \tilde{b} \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma + \mu} - (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)
\end{pmatrix}$$

$$= \beta_2 \begin{pmatrix}
\frac{1}{R_{01}} & \check{b} \frac{1}{R_{01}} & \tilde{b} \frac{1}{R_{01}} \\
\check{c}(1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\mu}{\gamma + \mu} & \check{c} \check{b}(1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\mu}{\gamma + \mu} & \check{c} \tilde{b}(1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\mu}{\gamma + \mu} \\
\check{c}(1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\gamma}{\gamma + \mu} & \check{c} \check{b}(1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\gamma}{\gamma + \mu} & \check{c} \tilde{b}(1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\gamma}{\gamma + \mu}
\end{pmatrix} +$$

$$\begin{pmatrix}
-(\gamma + \mu) - \beta_1 \check{c}(1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\mu}{\gamma + \mu} & 0 & 0 \\
\check{c}(1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\mu}{\gamma + \mu} \beta_1 & -(\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) & 0 \\
0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & -(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)
\end{pmatrix}$$

Diese Matrix erfüllt auch die Bedingung nach Perron-Frobenius, daher können wir die Bedingung für die Matrix I durch Analyse der Determinante angeben. Es gibt einen kritischen Wert  $\beta_2^*$ , bei dem die Determinante der Matrix I gleich 0 ist. Für alle  $\beta_2 < \beta_2^*$  ist die Matrix stabil, daher erhalten wir eine Bedingung in  $R_{02}$ :

$$R_{02} < \frac{C_1}{C_2 + C_3}$$

Symbol	
$C_1$	$R_{01} [(R_{01} - 1) \frac{\mu}{\gamma + \mu} \check{c} + 1] (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) (2 \frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)$
$C_2$	$(R_{01} - 1) [(R_{01} - 1) \mu \check{c} + \gamma + \mu]^* \{ \frac{\gamma}{\gamma + \mu} \check{c} \tilde{b} (2 \frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) + \frac{\mu}{\gamma + \mu} \check{c} \{ \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \tilde{b} + (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) \check{b} \}$
$C_3$	$(R_{01} - 1) \mu \check{c} [ \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \tilde{b} + (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) \check{b} ] + (2 \frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)$

**Tabelle 3:** Die Elemente aus der Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 an  $E_1$ . SIR Model ohne Impfung

Die rechte Seite der Ungleichung stellt den Schwellenwert für die Stabilität dar. Liegt die Basisreproduktionszahl  $R_{02}$  unter dem Schwellenwert, ist der Punkt  $E_1$  lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 2. Übersteigt  $R_{02}$  den Schwellenwert, verliert der Punkt  $E_1$  seine Stabilität. Nun kann Serotyp 2 auch in die Population eindringen.

Erfüllen die beiden Serotypen folgenden Bedingungen:

$$R_{01} > 1 \quad \text{und} \quad R_{02} < \frac{C_1}{C_2 + C_3},$$



ist der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  lokal stabil und nur der Serotyp 1 kann sich in der Population ausbreiten.

### Stabilitätsbedingung für $E_2$

Aus der Stabilitätsbedingung am Punkt  $E_0$  wissen wir, dass der Serotyp 2 dann in der Population existieren kann, wenn  $R_{02} > 1$  gilt.

Da das SIR Modell symmetrisch ist, können wir die Stabilität für den Serotyp 2 am Punkt  $E_2$  wie bei der oben beschriebenen Stabilitätsanalyse für den Punkt  $E_1$  untersuchen. Die zweite Stabilitätsbedingung für den Punkt  $E_1$  lautet:

$$R_{01} < \frac{C_4}{C_5 + C_6}$$

Symbol	
$C_4$	$R_{02}[(R_{02} - 1)\frac{\mu}{\gamma + \mu}\check{c} + 1](\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)(2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)$
$C_5$	$(R_{02} - 1)[(R_{02} - 1)\mu\check{c} + \gamma + \mu]^*$ $\{\frac{\gamma}{\gamma + \mu}\check{c}\tilde{b}(2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) + \frac{\mu}{\gamma + \mu}\check{c}\{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma\tilde{b} + (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)\check{b}\}$
$C_6$	$(R_{02} - 1)\mu\check{c}[\frac{\check{g}}{1-g}\gamma\tilde{b} + (\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)\check{b}] + (2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu)$

**Tabelle 4:** Die Elemente aus der Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 an  $E_2$ . SIR Model ohne Impfung

Wie bei dem Gleichgewichtspunkt  $E_1$  hängt die Stabilität an  $E_2$  auch von dem Schwellenwert (die rechte Seite der Ungleichung) ab. Ist  $R_{01}$  kleiner als der Schwellenwert und  $R_{02}$  größer als eins, bleibt der Punkt  $E_2$  stabil, d.h. nur Serotyp 2 kann in der Population überleben. Übersteigt  $R_{01}$  den Schwellenwert, ist der Punkt  $E_2$  instabil, d.h. Serotyp 1 kann jetzt auch in der Population vorkommen.

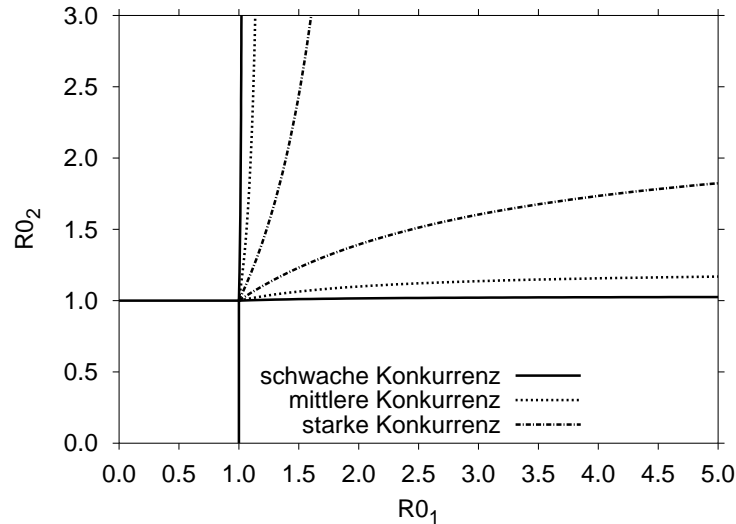
### Stabilitätsbedingung für $E_3$

Wir nehmen an, wenn die beide Gleichgewichtspunkte  $E_1$  und  $E_2$  instabil gegen Invasion vom jeweiligen Serotypen werden, kann der Gleichgewichtspunkt  $E_3$  existieren und ist stabil. Daher ergibt sich die Stabilitätsbedingung für  $E_3$  als:

$$R_{02} > \frac{C_1}{C_2 + C_3} \quad \text{und} \quad R_{01} > \frac{C_4}{C_5 + C_6}.$$

Erfüllen die beiden Serotypen die Stabilitätsbedingungen, d.h. übersteigen  $R_{01}$  und  $R_{02}$  die beiden Schwellenwerte, so können auch die beiden Serotypen koexistieren. Da die beiden Schwellenwerte keine einfache Form besitzen, können wir ihre Konvergenz nicht wie beim SI und SIS Modell explizit angeben. Nun wissen wir, dass die beiden Schwellenwerte gleich 1 sind, wenn keine Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen besteht. Steigt die Konkurrenz der beiden Serotypen, können wir das Verhalten der Stabilität anhand der Graphiken (Abb. 18, Abb. 19 und Abb. 20) untersuchen.

Wie in den vorherigen Modellen wird die Koexistenz der beiden Serotypen durch zunehmende Konkurrenz erschwert. In allen drei Abbildungen können wir eine Reduktion

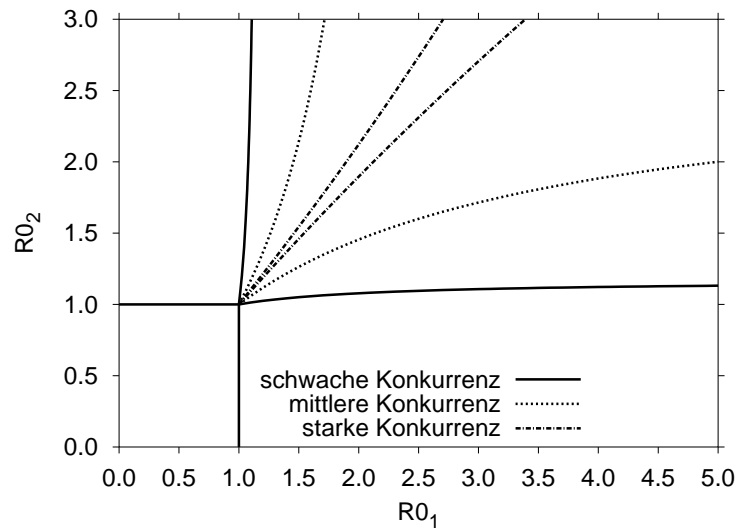


**Abb. 18:** Die Stabilitätsbedingung für das SIR Modell ohne Impfung bei direkter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = g = 0.1$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = g = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = g = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.9$ .

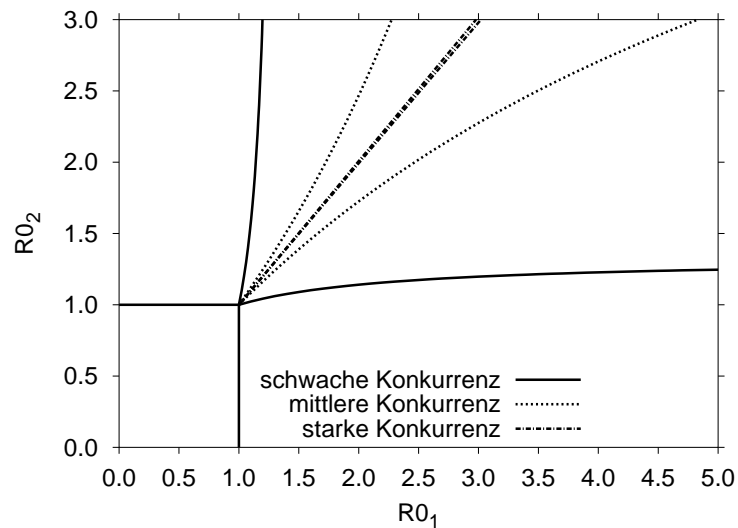
des Koexistenz-Bereichs bei zunehmender Konkurrenz feststellen. Konkurrieren die beiden Serotypen fast nur indirekt (Abb. 20), kann nur einer von den beiden Serotypen unter starker Konkurrenz überleben, und zwar derjenige mit größerer Basisreproduktionszahl (*serotype exclusion*). In den anderen Fällen (Abb. 18 und Abb. 19) kann *serotype exclusion* selbst bei starker Konkurrenz nicht mehr auftreten, also die Koexistenz der beiden Serotypen ist möglich.

Die Unterschiede zwischen den drei Konkurrenzparametern  $c$ ,  $b$  und  $g$  werden in Abb. 21 verglichen. Im Gegensatz zum SIS Modell wirkt hier der Konkurrenzparameter  $g$  stärker gegenüber den anderen zwei Konkurrenzparametern (siehe Abb. 21). Der Grund liegt vielleicht darin, dass der Anteil von immunisierten Individuen im SIR Modell viel höher ist, als in den zwei vorherigen Modellen. Daher wirkt der Konkurrenzparameter  $g$  stärker.



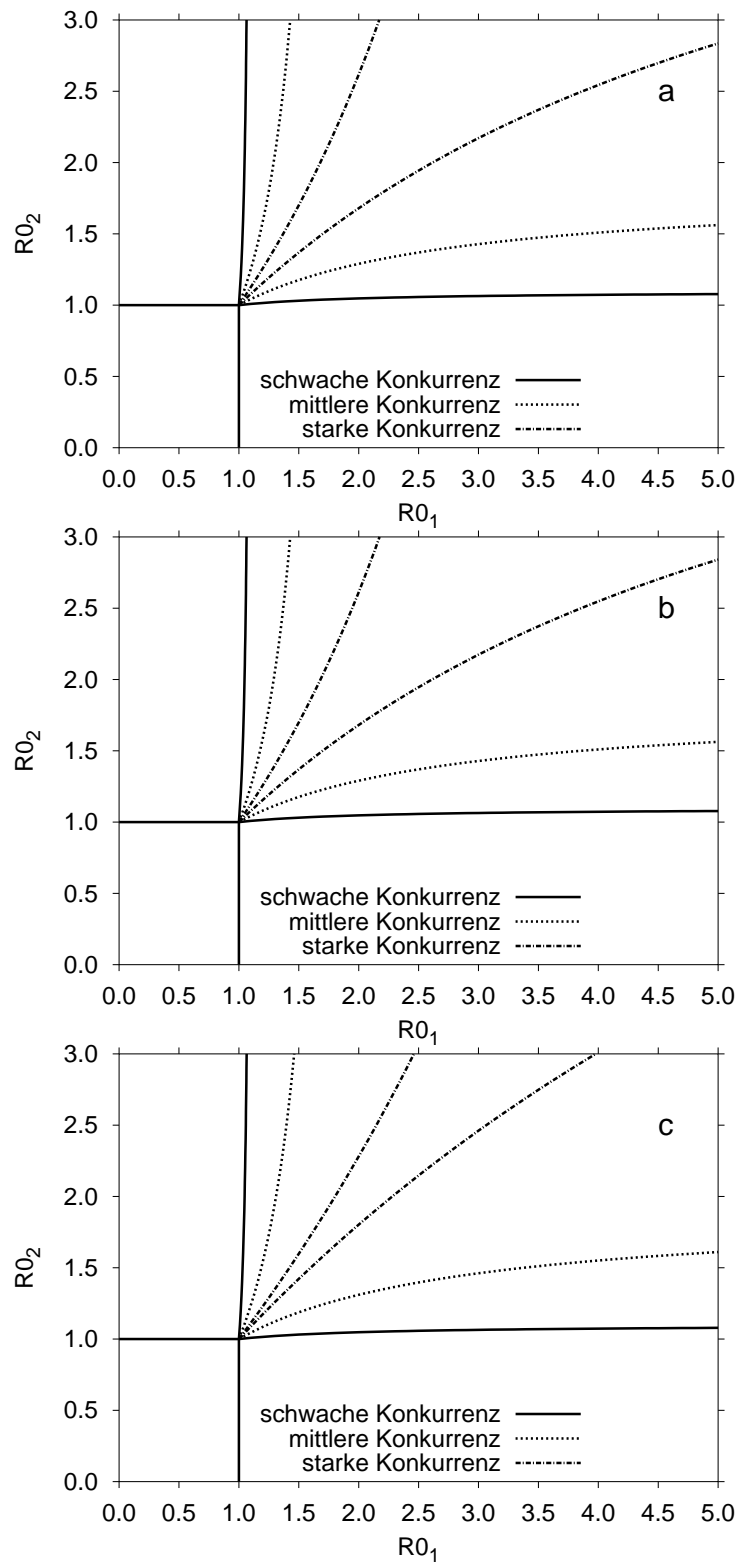
**Abb. 19:** Die Stabilitätsbedingung für das SIR Modell ohne Impfung, die Konkurrenz wirkt sowohl direkt als auch indirekt.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = g = 0.1$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = g = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = g = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.5$ .



**Abb. 20:** Die Stabilitätsbedingung für das SIR Modell ohne Impfung bei indirekter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = g = 0.1$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = g = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = g = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.1$ .



**Abb. 21:** Der Unterschied zwischen den drei Konkurrenzparametern.

a: nur der Konkurrenzparameter  $c$  wirkt; b: nur der Konkurrenzparameter  $b$  wirkt; c: nur der Konkurrenzparameter  $g$  wirkt. Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.1$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.84$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.1$ .

## 2.6 Das SIR Modell mit Impfung

Um die Wirkung der Impfung zu untersuchen, erweitern wir das obige Modell um drei weitere Klassen. Die Neugeborenen werden mit einem Anteil von  $f$  ( $f \in [0, 1]$ ) gegen Serotyp 1 geimpft (Klasse  $N_{VS}$ ). Sie können aber immer noch vom Serotyp 2 mit der Rate  $[1 - (1 - z)c]\lambda_2$  besiedelt werden (Klasse  $N_{VC}$ ). Nach der Kolonisation können sie mit einer Rate  $\frac{1-zg}{1-g}\gamma$  Immunität gegen den Serotyp 2 entwickeln (Klasse  $N_{VR}$ ). Wie im SI Modell kann die Impfung auch Kreuzimmunität erzeugen; dann können die beiden Serotypen sowohl direkt (physische Koexistenz) also auch indirekt (Antikörper) miteinander konkurrieren. Die Art der Konkurrenz wird auch hier durch den Konkurrenzregulator  $z$  festgelegt. Weiterhin werden Menschen in dem SIR Modell suszeptibel mit der Rate  $\mu(1 - f)$  geboren. Sie werden mit der Rate  $\lambda_1$  vom Serotyp 1 und  $\lambda_2$  vom Serotyp 2 besiedelt. Danach können sie entweder mit den Raten  $(1 - zc)\lambda_1$  bzw.  $(1 - zc)\lambda_2$  von dem anderen Serotyp doppelt besiedelt werden. Nach der Kolonisation können sie Immunität gegen den jeweiligen Serotyp wie in dem obigen Modell erwerben.

Das Modell ist schematisch dargestellt in Abb. 22.

Das Gleichungssystem ist dargestellt als:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= \beta_1 \left( N_{CS} + \check{b}N_{CC} + \tilde{b}N_{CR} \right) \\
 \lambda_2 &= \beta_2 \left( N_{SC} + \check{b}N_{CC} + \tilde{b}(N_{RC} + N_{VC}) \right) \\
 \tilde{b} &= [1 - (1 - z)b] \\
 \check{b} &= (1 - zb) \\
 \tilde{c} &= [1 - (1 - z)c] \\
 \check{c} &= (1 - zc) \\
 \tilde{g} &= [1 - (1 - z)g] \\
 \check{g} &= (1 - zg) \\
 \\
 dN_{SS}/dt &= \mu(1 - f) - (\lambda_1 + \lambda_2 + \mu)N_{SS} \\
 dN_{VS}/dt &= \mu f - (\tilde{c}\lambda_2 + \mu)N_{VS} \\
 dN_{CS}/dt &= \lambda_1 N_{SS} - [\gamma + \check{c}\lambda_2 + \mu]N_{CS} \\
 dN_{RS}/dt &= \gamma N_{CS} - (\tilde{c}\lambda_2 + \mu)N_{RS} \\
 dN_{SR}/dt &= \gamma N_{SC} - (\check{c}\lambda_1 + \mu)N_{SR} \\
 dN_{VR}/dt &= \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{VC} - \mu N_{VR} \\
 dN_{CR}/dt &= \tilde{c}\lambda_1 N_{SR} + \frac{\tilde{g}}{1-g}\gamma N_{CC} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)N_{CR} \\
 dN_{RR}/dt &= \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{RC} - \mu N_{RR} \\
 dN_{SC}/dt &= \lambda_2 N_{SS} - [\gamma + \check{c}\lambda_1 + \mu]N_{SC} \\
 dN_{VC}/dt &= \tilde{c}\lambda_2 N_{VS} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)N_{VC} \\
 dN_{CC}/dt &= \check{c}\lambda_1 N_{SC} + \check{c}\lambda_2 N_{CS} - \left[2\left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)N_{CC}\right] \\
 dN_{RC}/dt &= \tilde{c}\lambda_2 N_{RS} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CC} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)N_{RC}
 \end{aligned} \tag{6}$$

Die allgemeine Jacobi-Matrix hat die folgende Form:

$$J_0 = \begin{pmatrix} A & B & C \\ D & E & F \\ G & H & I \end{pmatrix}, \text{ wobei}$$

$$A = \begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_2 - \mu & 0 & -\beta_1 N_{SS} & 0 \\ 0 & \tilde{c}\lambda_2 & 0 & 0 \\ \lambda_1 & 0 & \beta_1 N_{SS} - \check{c}\lambda_2 - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(\tilde{c}\lambda_2 + \mu) \end{pmatrix},$$

$$B = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\beta_1 \tilde{b} N_{SS} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \tilde{b} N_{SS} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$C = \begin{pmatrix} -\beta_2 N_{SS} & -\beta_2 \tilde{b} N_{SS} & -\check{b}(\beta_1 + \beta_2) N_{SS} & -\beta_2 \tilde{b} N_{SS} \\ -\beta_2 \check{c} N_{VS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{VS} & -\beta_2 \check{c} \check{b} N_{VS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{VS} \\ -\beta_2 \check{c} N_{CS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{CS} & \beta_1 \check{b} N_{SS} - \beta_2 \check{c} \check{b} N_{CS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{CS} \\ -\beta_2 \check{c} N_{RS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{RS} & -\beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{RS} \end{pmatrix},$$

$$D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\beta_1 \check{c} N_{SR} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \check{c} N_{SR} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$E = \begin{pmatrix} -(\tilde{c}\lambda_1 + \mu) & 0 & -\beta_1 \check{c} \tilde{b} N_{SR} & 0 \\ 0 & -\mu & 0 & 0 \\ \tilde{c}\lambda_1 & 0 & \beta_1 \check{c} \tilde{b} N_{SR} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right) & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & -\mu \end{pmatrix},$$

$$F = \begin{pmatrix} \gamma & 0 & -\beta_1 \check{c} \check{b} N_{SR} & 0 \\ 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \check{c} \check{b} N_{SR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \end{pmatrix},$$

$$G = \begin{pmatrix} \lambda_2 & 0 & -\beta_1 \check{c} N_{SC} & 0 \\ 0 & \tilde{c}\lambda_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \check{c} N_{SC} + \check{c}\lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \tilde{c}\lambda_2 \end{pmatrix},$$

$$H = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\beta_1 \check{c} \tilde{b} N_{SC} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \check{c} \tilde{b} N_{SC} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \text{und I =}$$

$$\begin{pmatrix} \beta_2 N_{SS} - \check{c}\lambda_1 - (\gamma + \mu) & \beta_2 \tilde{b} N_{SS} & \beta_2 \check{b} N_{SS} - \beta_1 \check{c} \check{b} N_{SC} & \beta_2 \check{b} N_{SS} \\ \beta_2 \check{c} N_{VS} & \beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{VS} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right) & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{VS} & \beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{VS} \\ \check{c}\lambda_1 + \beta_2 \check{c} N_{CS} & \beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{CS} & \check{c} \check{b} (\beta_1 N_{SC} + \beta_2 N_{CS}) - \left(\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right) & \beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{CS} \\ \beta_2 \check{c} N_{RS} & \beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{RS} & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & \beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{RS} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right) \end{pmatrix}$$

Der Block A der Jacobi-Matrix beschreibt die Dynamik für den Serotyp 1 und der Block D für den Serotyp 2.

Es sind vier Gleichgewichtspunkte in dem System:

1. Die ganze Bevölkerung ist suszeptibel, keiner der beiden Serotypen ist vorhanden,

$$E_0 = (1 - f, f, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0),$$

2. Nur Serotyp 1 existiert in der Bevölkerung,

$$E_1 = \left( \frac{1}{R_{01}}, f, \frac{(1 - f - \frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma + \mu}, \frac{(1 - f - \frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma + \mu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right),$$

3. Nur Serotyp 2 existiert in der Bevölkerung,

$$E_2 = \left( \frac{1}{R_{02}}, f, 0, 0, N_{SR}, N_{VR}, N_{CR}, N_{RR}, N_{SC}, N_{VC}, N_{CC}, N_{RC} \right),$$

4. Beide Serotypen sind in der Bevölkerung vorhanden,

$$E_3 = (N_{SS}, N_{VS}, N_{CS}, N_{RS}, N_{SR}, N_{VR}, N_{CR}, N_{RR}, N_{SC}, N_{VC}, N_{CC}, N_{RC}).$$

### Stabilitätsbedingung für $E_0$

Der Einfluss vom Serotyp 1 auf den Gleichgewichtspunkt  $E_1$  wird durch die Analyse des Blocks A der Jacobi-Matrix untersucht.

$$A = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & \beta_1(1 - f) & 0 \\ 0 & -\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1(1 - f) - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

Die vier Eigenwerte sind:

$$s_1 = -\mu, s_2 = -\mu, s_3 = \beta_1(1 - f) - (\gamma + \mu), s_4 = -\mu.$$

Wenn alle vier Eigenwerte der Matrix A negativ sind, dann ist der Punkt  $E_0$  stabil, d.h.

$$s_4 = \beta_1(1 - f) - (\gamma + \mu) < 0 \implies R_{01} < \frac{1}{1 - f}.$$

Die rechte Seite der Ungleichung stellt den Schwellenwert für den Serotyp 1 dar: Liegt die Basisreproduktionszahl  $R_{01}$  unterhalb des Schwellenwerts, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 1 und die Population bleibt suszeptibel. Andernfalls kann der Serotyp 1 in die Population eindringen. Man sieht, dass der Schwellenwert mit dem Impfanteil  $f$  zunimmt, d.h. mit wachsendem Impfanteil benötigt der Serotyp 1 auch eine größere Basisreproduktionszahl, um in der Population fortzubestehen.

Um die Auswirkung des Serotyps 2 auf die Stabilität von  $E_0$  zu untersuchen, wird der Block I der Jacobi-Matrix verwendet:

$$I = \begin{pmatrix} \beta_2(1 - f) - \gamma - \mu & \beta_2\tilde{b}(1 - f) & \beta_2\check{b}(1 - f) & \beta_2\tilde{b}(1 - f) \\ \beta_2\check{c}f & \beta_2\check{c}\tilde{b}f - \frac{\check{g}}{1 - g}\gamma - \mu & \beta_2\check{c}\check{b}f & \beta_2\check{c}\tilde{b}f \\ 0 & 0 & -\frac{2\check{g}}{1 - g}\gamma - \mu & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1 - g} & -\frac{\check{g}}{1 - g}\gamma - \mu \end{pmatrix} =$$

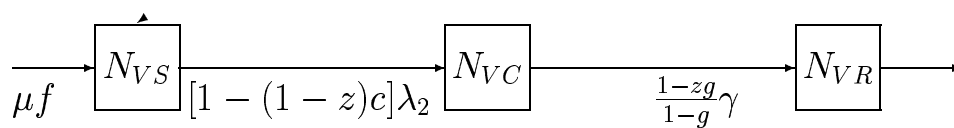
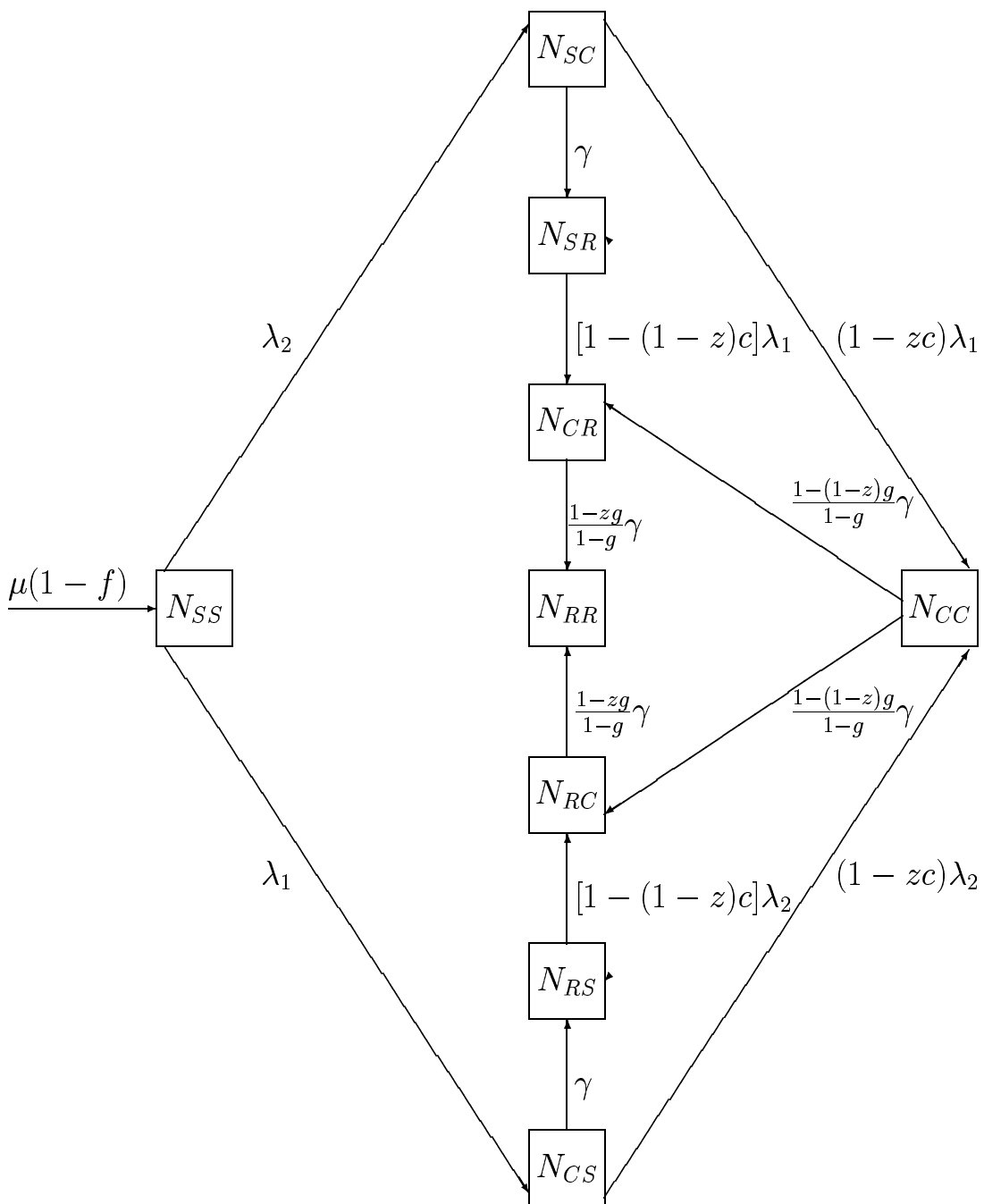


Abb. 22: Schematische Darstellung für das SIR Modell mit Impfung.



$$\beta_2 \begin{pmatrix} 1-f & \tilde{b}(1-f) & \check{b}(1-f) & \tilde{b}(1-f) \\ \tilde{c}f & \tilde{c}\tilde{b}f & \check{c}\check{b}f & \tilde{c}\tilde{b}f \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -\gamma-\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{\check{g}}{1-g}\gamma-\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma-\mu & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1-g} & -\frac{\check{g}}{1-g}\gamma-\mu \end{pmatrix}$$

Aus dem Block I der Jacobi-Matrix kann man die Eigenwerte nicht einfach angeben. Da diese Matrix die Bedingung nach Perron-Frobenius erfüllt, können wir die Stabilitätsbedingungen durch die Analyse der Determinante explizit angeben:

$$R_{02} < \frac{1}{1-f \left( 1 - \frac{(\gamma+\mu)\tilde{c}\tilde{b}}{\left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma+\mu\right)} \right)}$$

Wir definieren die rechte Seite der Ungleichung als den Schwellenwert  $s(R_{01})$  für die Stabilität der Blockmatrix I. Wir sehen, dass dieser Schwellenwert sowohl von den Konkurrenzparametern  $c, b, g$  als auch vom Konkurrenzregulator  $z$  und dem Impfanteil  $f$  abhängig ist. Wenn keine Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen besteht, dann ist der Schwellenwert  $s = 1$ , also hat die Impfung keine Wirkung auf die zweite Stabilitätsbedingung. Dies ändert sich, wenn die beiden Serotypen untereinander in Konkurrenz stehen. Dann beeinflussen sowohl die Stärke als auch die Art der Konkurrenz die Wirkung der Impfung. Es gilt nämlich:

$$s = \begin{cases} \frac{1}{1-f[1-(1-c)(1-b)]}, & z = 0, \\ 1, & z = 1. \end{cases}$$

Konkurrieren sie nur direkt ( $z = 1$ ), wirkt die Impfung nicht auf die Stabilitätsbedingung. Ist die Konkurrenz ausschließlich indirekt ( $z = 0$ ), steigt der Schwellenwert sowohl mit wachsendem Impfanteil als auch mit zunehmender Konkurrenz.

Übersteigt  $R_{02}$  den Schwellenwert  $S$ , verliert der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  seine Stabilität und Serotyp 2 kann jetzt in die Population eindringen.

Der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  ist lokal stabil gegen Invasion von den beiden Serotypen, wenn sie folgende Bedingungen erfüllen:

$$R_{01} < \frac{1}{1-f} \quad \text{und} \quad R_{02} < \frac{1}{1-f \left( 1 - \frac{(\gamma+\mu)\tilde{c}\tilde{b}}{\left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma+\mu\right)} \right)}$$

In diesem Fall können sich die beiden Serotypen mangels ihrer Fitness nicht in der Population ausbreiten.

### Stabilitätsbedingung für $E_1$

Wir wissen schon aus den Stabilitätsbedingungen an  $E_0$ , dass  $E_1$  erst existieren kann, wenn  $E_0$  seine lokale Stabilität gegen Invasion vom Serotyp 1 verliert. D.h. wenn:

$$R_{01} > \frac{1}{1-f}$$

gilt, dann kann der Serotyp 1 in die Population eindringen und der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  ist lokal stabil gegen Störungen vom Serotyp 1.

Der Einfluss vom Serotyp 2 wird durch Untersuchung der Jacobi-Matrix (Block I) an  $E_1$  erklärt:

$$\begin{pmatrix} \beta_2 \frac{1}{R_{01}} - \gamma - \mu - \beta_1 \check{c} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma+\mu} & \beta_2 \frac{1}{R_{01}} \tilde{b} & & \beta_2 \check{b} \frac{1}{R_{01}} \\ \beta_2 f \check{c} & \beta_2 f \tilde{c} \tilde{b} - \frac{\check{g}}{1-g} \gamma - \mu & \beta_2 f \check{c} \check{b} & \beta_2 f \tilde{c} \tilde{b} \\ \check{c} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma+\mu} (\beta_1 + \beta_2) & \beta_2 \check{c} \tilde{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma+\mu} & \beta_2 \check{c} \check{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma+\mu} - \frac{2\check{g}}{1-g} \gamma - \mu & \beta_2 \check{c} \tilde{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\mu}{\gamma+\mu} \\ \beta_2 \tilde{c} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\mu} & \beta_2 \tilde{c} \tilde{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\mu} & \beta_2 \tilde{c} \check{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\mu} + \frac{\check{g}}{1-g} \gamma & \beta_2 \tilde{c} \tilde{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\mu} - \frac{\check{g}}{1-g} \gamma - \mu \end{pmatrix}$$

Diese Matrix erfüllt auch die Bedingung nach Perron-Frobenius, daher können wir die Stabilitätsbedingung für den Serotyp 2 an  $E_1$  durch Analyse der Determinante der Matrix angeben. Für  $\beta_2 < \beta_2^*$  sind alle vier Eigenwerte dieser Matrix negativ und daher ist die Matrix I stabil.  $\beta_2^*$  ist definiert als der kritische Wert, bei dem die Determinante gleich 0 ist. Wir erhalten eine Bedingung für die Stabilität der Matrix I in einer Ungleichung, die von  $R_{01}$  abhängt:

$$R_{02} < \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4 + C_5}$$

Symbol	
$C_1$	$R_{01} \{ [R_{01}(1-f) - 1] \frac{\mu}{\gamma+\mu} \check{c} + 1 \} (\frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu) (2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu)$
$C_2$	$[R_{01}(1-f) - 1] \frac{\gamma}{\gamma+\mu} \tilde{c} \tilde{b} [(R_{01} - 1) \mu \check{c} + \gamma + \mu] (2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu)$
$C_3$	$[R_{01}(1-f) - 1] \frac{\mu}{\gamma+\mu} \check{c} [(R_{01} - 1) \mu \check{c} + \gamma + \mu] [\frac{\check{g}}{1-g} \gamma \tilde{b} + (\frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu) \check{b}]$
$C_4$	$\{ (R_{01} - 1) \mu \check{c} [\frac{\check{g}}{1-g} \gamma \tilde{b} + (\frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu) \check{b}] + (2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu) (\frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu) \}$
$C_5$	$f \tilde{c} \tilde{b} R_{01} [(R_{01} - 1) \mu \check{c} + \gamma + \mu] (2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu)$

**Tabelle 5:** Die Elemente aus der Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 an  $E_1$ . SIR Model mit Impfung

Es handelt sich hier um eine sehr komplizierte Ungleichung, deren rechte Seite den Schwellenwert für die Stabilitätsbedingung an Gleichgewichtspunkt  $E_1$  darstellt. Erfüllt der Serotyp 2 diese Stabilitätsbedingung, dann ist  $E_1$  lokal stabil gegen Eindringen vom Serotyp 2. Hat Serotyp 2 jedoch eine größere Basisreproduktionszahl als der Schwellenwert, kann auch der Serotyp 2 in der Population auftreten, d.h.  $E_1$  verliert seine Stabilität.

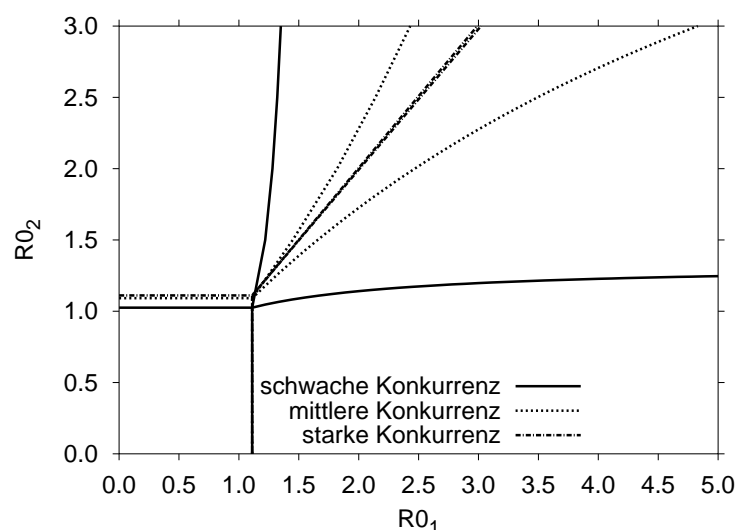
Wir fassen die Stabilitätsbedingung für den Gleichgewichtspunkt  $E_1$  zusammen:

$$R_{01} > \frac{1}{1-f} \quad \text{und} \quad R_{02} < \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4 + C_5}$$

Erfüllen die beiden Serotypen diese Bedingungen, ist  $E_1$  lokal stabil und breitet sich exklusiv in der Population aus.

### Stabilitätsbedingung für $E_2$ und $E_3$

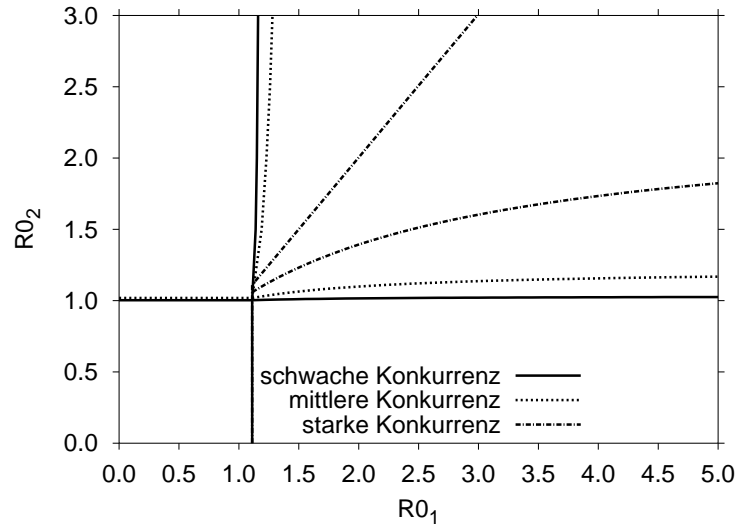
Die Gleichgewichtspunkte  $E_2$  und  $E_3$  können wegen eines quadratischen Terms nicht explizit angegeben werden. Deshalb haben wir die Stabilitätsbedingungen numerisch gelöst und das Ergebnis in Abb. 23 und 24 dargestellt.



**Abb. 23:** Die Stabilitätsbedingung für das SIR Modell mit Impfung bei indirekter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.2$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.1$ . Der Impfanteil beträgt 10 %.

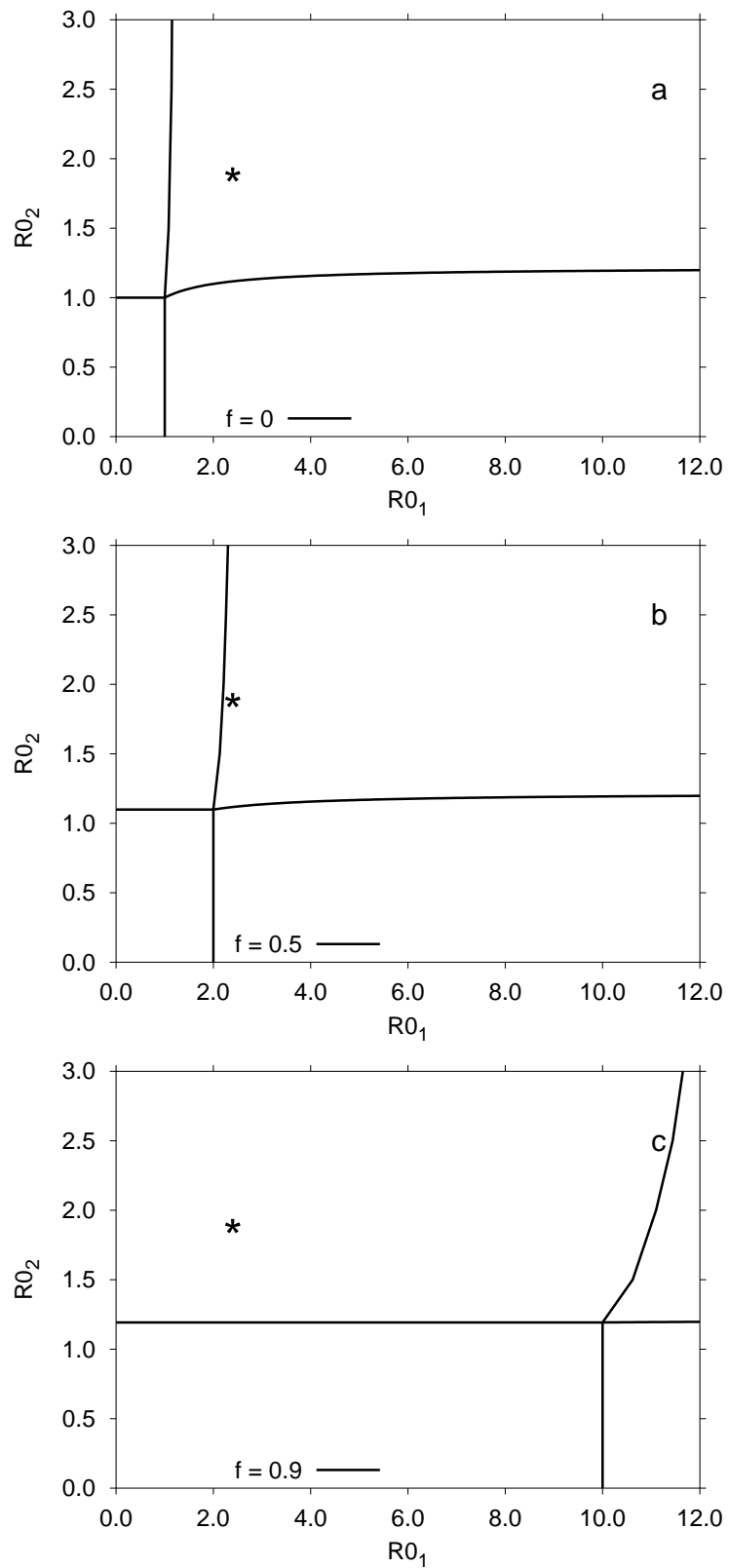
Wie in dem vorherigen SIR Modell tritt *serotype exclusion* nur unter indirekter Konkurrenz auf (Abb. 23). Die Impfung verändert die Stabilitätsbedingung. Betrachten wir die Stabilität an  $E_0$ . Selbst bei einem geringen Impfanteil von  $f = 0.1$  dehnt sich der stabile Bereich für  $E_0$  in beide Richtungen aus. Wir schließen daraus, dass manche Serotypen, deren Basisreproduktionszahl vor der Impfung noch ausgereicht hat, um in der Population zu persistieren, durch Impfung und Konkurrenz verdrängt werden. Damit kann die



**Abb. 24:** Die Stabilitätsbedingung für das SIR Modell mit Impfung bei direkter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.2$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.9$ . Der Impfanteil beträgt 10 %.

Impfung nicht nur den Zielerotyp (Serotyp 1) sondern auch den Nicht-Zielerotyp (Serotyp 2) ausrotten, falls dieser keine ausreichend große Basisreproduktionszahl besitzt. In diesem Modell kann die Impfung kein *serotype replacement* hervorrufen (Abb. 25).



**Abb. 25:** Wirkung der Impfung im SIR Modell. Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt:  $c = b = g = 0.5$  und den Konkurrenzregulator ist  $z = 0.9$ . a: keine Impfung, b: der Impfanteil beträgt 50 %, c: der Impfanteil beträgt 90 %.

## 2.7 Das SIRS Modell ohne Impfung

Jetzt betrachten wir das SIRS Modell ohne Impfung. Mit diesem Modell lässt sich der Verlust der Immunität beschreiben. Das Modell ist fast identisch zu dem SIR Modell, nur verlieren die Individuen ihre Immunität nach einer Zeit und werden wieder suszeptibel. Die Raten des Immunitätsverlusts sind als  $\rho_1$  für Serotyp 1 und  $\rho_2$  für Serotyp 2 definiert. Wir nehmen an, dass die Immunität in unseren Modell etwa ein Jahr dauert. Das Modell ist schematisch in Abb. 26 dargestellt.

Das Gleichungssystem lautet:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= \beta_1 \left( N_{CS} + \check{b}N_{CC} + \tilde{b}N_{CR} \right) \\
 \lambda_2 &= \beta_2 \left( N_{SC} + \check{b}N_{CC} + \tilde{b}N_{RC} \right) \\
 \tilde{b} &= [1 - (1 - z)b] \\
 \check{b} &= (1 - zb) \\
 \tilde{c} &= [1 - (1 - z)c] \\
 \check{c} &= (1 - zc) \\
 \tilde{g} &= [1 - (1 - z)g] \\
 \check{g} &= (1 - zg)
 \end{aligned} \tag{7}$$

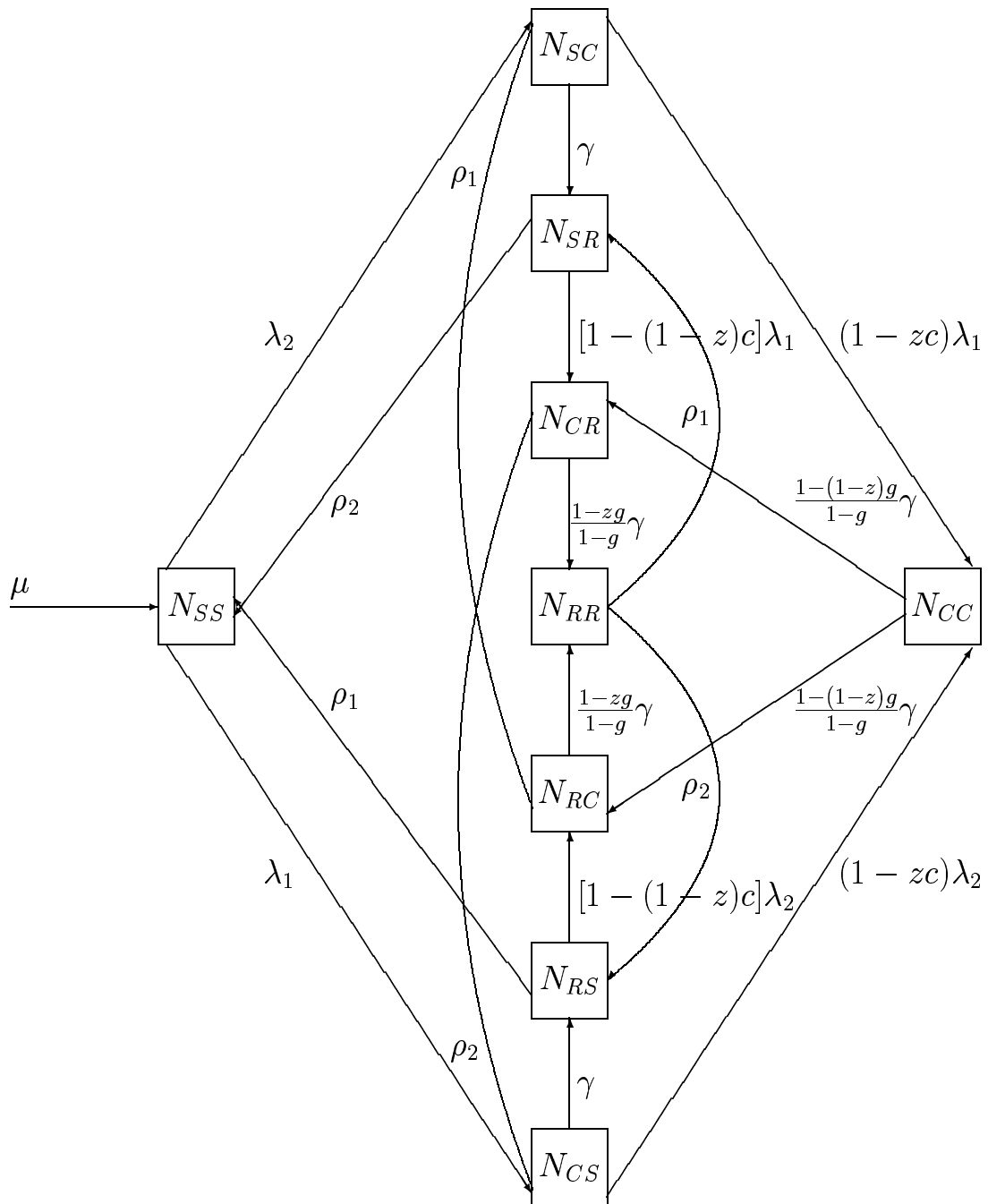
$$\begin{aligned}
 dN_{SS}/dt &= \mu + \rho_1 N_{RS} + \rho_2 N_{SR} - (\lambda_1 + \lambda_2 + \mu)N_{SS} \\
 dN_{CS}/dt &= \lambda_1 N_{SS} + \rho_2 N_{CR} - [\gamma + \check{c}\lambda_2 + \mu]N_{CS} \\
 dN_{RS}/dt &= \gamma N_{CS} + \rho_2 N_{RR} - (\check{c}\lambda_2 + \rho_1 + \mu)N_{RS} \\
 dN_{SR}/dt &= \gamma N_{SC} + \rho_1 N_{RR} - (\check{c}\lambda_1 + \rho_2 + \mu)N_{SR} \\
 dN_{CR}/dt &= \check{c}\lambda_1 N_{SR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CC} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_2 + \mu\right)N_{CR} \\
 dN_{RR}/dt &= \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{RC} - (\rho_1 + \rho_2 + \mu)N_{RR} \\
 dN_{SC}/dt &= \lambda_2 N_{SS} + \rho_1 N_{RC} - [\gamma + \check{c}\lambda_1 + \mu]N_{SC} \\
 dN_{CC}/dt &= \check{c}\lambda_1 N_{SC} + \check{c}\lambda_2 N_{CS} - \left[2\left(\frac{\check{g}}{1-g}\right)\gamma + \mu\right]N_{CC} \\
 dN_{RC}/dt &= \check{c}\lambda_2 N_{RS} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CC} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right)N_{RC}
 \end{aligned}$$

Die allgemeine Jacobi-Matrix hat folgende Form:

$$J_0 = \begin{pmatrix} A & B & C \\ D & E & F \\ G & H & I \end{pmatrix}, \text{ wobei}$$

$$A = \begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_2 - \mu & -\beta_1 N_{SS} & \rho_1 \\ \lambda_1 & \beta_1 N_{SS} - \check{c}\lambda_2 - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -(\check{c}\lambda_2 + \rho_1 + \mu) \end{pmatrix},$$

$$B = \begin{pmatrix} \rho_2 & -\beta_1 \tilde{b}N_{SS} & 0 \\ 0 & \rho_2 + \beta_1 \tilde{b}N_{SS} & 0 \\ 0 & 0 & \rho_2 \end{pmatrix},$$



**Abb. 26:** Schematische Darstellung für das SIRS Modell ohne Impfung.

$$C = \begin{pmatrix} -\beta_2 N_{SS} & -\check{b}(\beta_1 + \beta_2) N_{SS} & -\beta_2 \check{b} N_{SS} \\ -\beta_2 \check{c} N_{CS} & \beta_1 \check{b} N_{SS} - \beta_2 \check{c} \check{b} N_{CS} & -\beta_2 \check{c} \check{b} N_{CS} \\ -\beta_2 \check{c} N_{RS} & -\beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} & -\beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} \end{pmatrix},$$

$$D = \begin{pmatrix} 0 & -\beta_1 \check{c} N_{SR} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{c} N_{SR} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$E = \begin{pmatrix} -(\check{c}\lambda_1 + \rho_2 + \mu) & -\beta_1 \check{c} \check{b} N_{SR} & \rho_1 \\ \check{c}\lambda_1 & \beta_1 \check{c} \check{b} N_{SR} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_2 + \mu\right) & 0 \\ 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & -(\rho_1 + \rho_2 + \mu) \end{pmatrix},$$

$$F = \begin{pmatrix} \gamma & -\beta_1 \check{c} \check{b} N_{SR} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{c} \check{b} N_{SR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \end{pmatrix},$$

$$G = \begin{pmatrix} \lambda_2 & -\beta_1 \check{c} N_{SC} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{c} N_{SC} + \check{c}\lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \check{c}\lambda_2 \end{pmatrix},$$

$$H = \begin{pmatrix} 0 & -\beta_1 \check{c} \check{b} N_{SC} & 0 \\ 0 & \beta_1 \check{c} \check{b} N_{SC} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$I = \begin{pmatrix} \beta_2 N_{SS} - \check{c}\lambda_1 - (\gamma + \mu) & \beta_2 \check{b} N_{SS} - \beta_1 \check{c} \check{b} N_{SC} & \rho_1 + \beta_2 \check{b} N_{SS} \\ \check{c}\lambda_1 + \beta_2 \check{c} N_{CS} & \check{c} \check{b} (\beta_1 N_{SC} + \beta_2 N_{CS}) - \left(\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right) & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{CS} \\ \beta_2 \check{c} N_{RS} & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right) \end{pmatrix}$$

Das System hat vier Gleichgewichtspunkte:

1. Die ganze Bevölkerung ist suszeptibel, keiner der beiden Serotypen ist vorhanden,

$$E_0 = (1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0),$$

2. Nur Serotyp 1 existiert in der Bevölkerung,

$$E_1 = \left( \frac{1}{R_{01}}, \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})(\rho_1 + \mu)}{\gamma + \rho_1 + \mu}, \frac{(1 - \frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma + \rho_1 + \mu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right),$$



3. Nur Serotyp 2 existiert in der Bevölkerung,

$$E_2 = \left( \frac{1}{R_{02}}, 0, 0, \frac{(1 - \frac{1}{R_{02}})\gamma}{\gamma + \rho_2 + \mu}, 0, 0, \frac{(1 - \frac{1}{R_{02}})(\rho_2 + \mu)}{\gamma + \rho_2 + \mu}, 0, 0 \right),$$

4. Beide Serotypen sind in der Bevölkerung vorhanden,

$$E_3 = (N_{SS}, N_{CS}, N_{RS}, N_{SR}, N_{CR}, N_{RR}, N_{SC}, N_{CC}, N_{RC}).$$

Der Block A der Jacobi-Matrix beschreibt die Dynamik für den Serotyp 1 und der Block I für den Serotyp 2.

### Stabilitätsbedingung für $E_0$

Wir benutzen den Block A der Jacobi-Matrix an  $E_0$ , um den Einfluss des Serotyps 1 auf die Stabilität zu untersuchen.

$$A = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta_1 & \rho_1 \\ 0 & \beta_1 - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -(\rho_1 + \mu) \end{pmatrix}$$

Die drei Eigenwerte dieser Matrix sind:

$$s_1 = -\mu, s_2 = \beta_1 - (\gamma + \mu), s_3 = -(\rho_1 + \mu)$$

Wenn alle drei Eigenwerte der Matrix A negativ sind, dann ist die Matrix A stabil. Daraus folgt:

$$\beta_1 - (\gamma + \mu) < 0 \implies R_{01} < 1$$

Besitzt Serotyp 1 eine kleinere Basisreproduktionszahl als 1, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 1. Ist  $R_{01}$  jedoch größer als 1, verliert  $E_0$  seine Stabilität und der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  kann dann existieren und hat positive Koordinaten. In dem Fall kann Serotyp 1 jetzt in die Population eindringen.

Die Auswirkung vom Serotyp 2 auf die Stabilität wird anhand der Blockmatrix I untersucht. Der Block I der Jacobi-Matrix am Punkt  $E_0$  lautet:

$$\begin{pmatrix} \beta_2 - (\gamma + \mu) & \beta_2 \check{g} & \rho_1 + \beta_2 \check{g} \\ 0 & -(\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \frac{\check{g}}{1-g} & -(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu) \end{pmatrix}$$

Die drei Eigenwerte sind:

$$s_1 = \beta_2 - (\gamma + \mu), s_2 = -(\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu), s_3 = -(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu)$$

Sind diese drei Eigenwerte negativ, dann ist  $E_0$  stabil. Daraus folgt:

$$\beta_2 - (\gamma + \mu) < 0 \implies R_{02} < 1$$

$E_0$  ist lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 2, wenn  $R_{02}$  kleiner als 1 ist. Andernfalls verliert  $E_0$  seine Stabilität und  $E_2$  kann jetzt existieren.

Falls die beiden Serotypen folgende Bedingungen erfüllen,

$$R_{01} < 1 \text{ und } R_{02} < 1$$

ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil und keiner der beiden Serotypen kommt in der Population vor.

### Stabilitätsbedingung für $E_1$

Wir wissen schon aus der Stabilitätsbedingungen an  $E_0$ , dass  $E_1$  erst positive Koordinaten hat, wenn  $E_0$  seine lokale Stabilität gegen Invasion vom Serotyp 1 verliert. Wenn also  $R_{01} > 1$  gilt, dann kann der Serotyp 1 in die Population eindringen und der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  ist lokal stabil gegen Störungen vom Serotyp 1.

Der Einfluss des Serotyps 2 wird durch Untersuchung der Jacobi-Matrix (Block I) an  $E_1$  erklärt:

$$I = \begin{pmatrix} \beta_2 \frac{1}{R_{01}} - \gamma - \mu - \beta_1 \check{c} \frac{(1-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} & \beta_2 \check{b} \frac{1}{R_{01}} & \beta_2 \tilde{b} \frac{1}{R_{01}} + \rho_1 \\ \check{c} \frac{(1-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} (\beta_1 + \beta_2) & \beta_2 \check{c} \check{b} \frac{(1-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} - \frac{2\check{g}}{1-g} \gamma - \mu & \beta_2 \check{c} \tilde{b} \frac{(1-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} \\ \beta_2 \check{c} \frac{(1-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} & \beta_2 \check{c} \check{b} \frac{(1-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} + \frac{\check{g}}{1-g} \gamma & \beta_2 \check{c} \tilde{b} \frac{(1-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} - \frac{\check{g}}{1-g} \gamma - \rho_1 - \mu \end{pmatrix}$$

$$= \beta_2 \begin{pmatrix} \frac{1}{R_{01}} & \check{b} \frac{1}{R_{01}} & \tilde{b} \frac{1}{R_{01}} \\ \check{c} (1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\rho_1+\mu}{\gamma+\rho_1+\mu} & \check{c} \check{b} (1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\rho_1+\mu}{\gamma+\rho_1+\mu} & \check{c} \tilde{b} (1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\rho_1+\mu}{\gamma+\rho_1+\mu} \\ \check{c} (1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} & \check{c} \check{b} (1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} & \check{c} \tilde{b} (1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} \end{pmatrix}$$

$$+ \begin{pmatrix} -\gamma - \mu - \beta_1 \check{c} (1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\rho_1+\mu}{\gamma+\rho_1+\mu} & 0 & \rho_1 \\ \check{c} (1 - \frac{1}{R_{01}}) \frac{\rho_1+\mu}{\gamma+\rho_1+\mu} \beta_1 & \frac{2\check{g}}{1-g} \gamma + \mu & 0 \\ 0 & \frac{\check{g}}{1-g} \gamma & -\frac{\check{g}}{1-g} \gamma - \rho_1 - \mu \end{pmatrix}$$

Auch die Matrix I erfüllt die Bedingung nach Perron-Frobenius und wir wissen, dass diese Matrix stabil ist, wenn  $\beta_2 < \beta_2^*$  gilt, wobei  $\det I(\beta_2^*) = 0$ . Daher erhalten wir eine Stabilitätsbedingung als eine Ungleichung von  $R_{02}$ :

$$R_{02} < R_{01} \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4}$$

Die rechte Seite der Ungleichung stellt den Schwellenwert für die Stabilitätsbedingung an  $E_1$  dar. Wenn  $R_{01}$  größer als 1 ist und  $R_{02}$  unter dem Schwellenwert liegt, dann ist der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  stabil und nur der Serotyp 1 kommt in der Population vor.

Symbol	
$C_1$	$(R_{01} - 1) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ \left( \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \left( 2 \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \mu \right) - \rho_1 \frac{\check{q}}{1-g} \gamma \right\}$ $+ \left( \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \left( 2 \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \mu \right)$
$C_2$	$(R_{01} - 1) \frac{\gamma}{\gamma + \rho_1 + \mu} \tilde{c} \left\{ (R_{01} - 1) (\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left[ \left( 2 \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \mu \right) \tilde{b} + \check{b} \rho_1 \right] \right.$ $\left. + \left( 2 \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \mu \right) \left[ (\gamma + \mu) \tilde{b} + \rho_1 \right] \right\}$
$C_3$	$(R_{01} - 1) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ (R_{01} - 1) (\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left[ \frac{\check{q}}{1-g} \gamma \tilde{b} + \left( \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \check{b} \right] \right.$ $\left. + (\gamma + \mu) \left[ \frac{\check{q}}{1-g} \gamma \check{b} + \left( \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \mu \right) \check{b} \right] + \rho_1 \left[ (\gamma + \mu) \check{b} + \frac{\check{q}}{1-g} \gamma \right] \right\}$
$C_4$	$\left\{ (R_{01} - 1) (\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left[ \frac{\check{q}}{1-g} \gamma \tilde{b} + \left( \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \check{b} \right] \right.$ $\left. + \left[ 2 \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \mu \right] \left( \frac{\check{q}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \right\}$

**Tabelle 6:** Die Elemente aus der Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 an  $E_1$ . SIRS Model ohne Impfung.

Übersteigt  $R_{02}$  jedoch den Schwellenwert, so verliert  $E_1$  seine Stabilität und Serotyp 2 kann auch in die Population eindringen.

Wir fassen die zwei Bedingungen für die Stabilität am Gleichgewichtspunkt  $E_1$  zusammen:

$$R_{01} > 1 \text{ und } R_{02} < R_{01} \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4}$$

Falls die beiden Serotypen diese Bedingungen erfüllen, ist  $E_1$  lokal stabil und nur der Serotyp 1 kann in der Population überleben.

### Stabilitätsbedingung für $E_2$

Aus der Stabilitätsbedingung am Punkt  $E_0$  wissen wir, dass der Punkt  $E_2$  positive Koordinaten hat, wenn  $R_{02} > 1$  ist.

Da das SIRS Modell symmetrisch ist, können wir die Stabilität für den Serotyp 2 am Punkt  $E_2$  wie oben für den Punkt  $E_1$  untersuchen und erhalten die zweite Stabilitätsbedingung für Punkt  $E_1$  (siehe Tab. 7):

$$R_{01} < \frac{C_5}{C_6 + C_7 + C_8}$$

Wie die Stabilitätsbedingung an  $E_1$  definiert die rechte Seite der Ungleichung den Schwellenwert, der über die Stabilität des Gleichgewichtspunkts  $E_2$  entscheidet. Liegt  $R_{01}$  unterhalb des Schwellenwertes und  $R_{02}$  ist größer als 1, ist  $E_2$  stabil und nur Serotyp 2 kann in der Population überleben. Übersteigt  $R_{01}$  den Schwellenwert, so kann auch der Serotyp 1 in die Population eintreten und  $E_2$  ist nicht mehr stabil.

### Stabilitätsbedingung für $E_3$

Aus den obigen Untersuchungen über die Stabilität der Gleichgewichtspunkte  $E_1$  und  $E_2$

Symbol	
$C_5$	$(R_{02} - 1) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ \left( \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \left( 2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu \right) - \rho_1 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma \right\}$ $+ \left( \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \left( 2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu \right)$
$C_6$	$(R_{02} - 1) \frac{\gamma}{\gamma + \rho_1 + \mu} \tilde{c} \left\{ (R_{02} - 1) (\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left[ \left( 2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu \right) \tilde{b} + \check{b} \rho_1 \right] \right.$ $\left. + \left( 2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu \right) \left[ (\gamma + \mu) \tilde{b} + \rho_1 \right] \right\}$
$C_7$	$(R_{02} - 1) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ (R_{02} - 1) (\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left[ \frac{\check{g}}{1-g} \gamma \tilde{b} + \left( \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \check{b} \right] \right.$ $\left. + (\gamma + \mu) \left[ \frac{\check{g}}{1-g} \gamma \check{b} + \left( \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu \right) \check{b} \right] + \rho_1 \left[ (\gamma + \mu) \check{b} + \frac{\check{g}}{1-g} \gamma \right] \right\}$
$C_8$	$\left\{ (R_{02} - 1) (\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left[ \frac{\check{g}}{1-g} \gamma \tilde{b} + \left( \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \check{b} \right] \right.$ $\left. + \left[ 2 \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \mu \right] \left( \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \rho_1 + \mu \right) \right\}$

**Tabelle 7:** Die Elemente aus der Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 an  $E_1$ . SIRS Model ohne Impfung.

ergibt sich die Stabilitätsbedingung für Punkt  $E_3$ :

$$R_{02} > \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4} \quad \text{und} \quad R_{01} > \frac{C_5}{C_6 + C_7 + C_8}$$

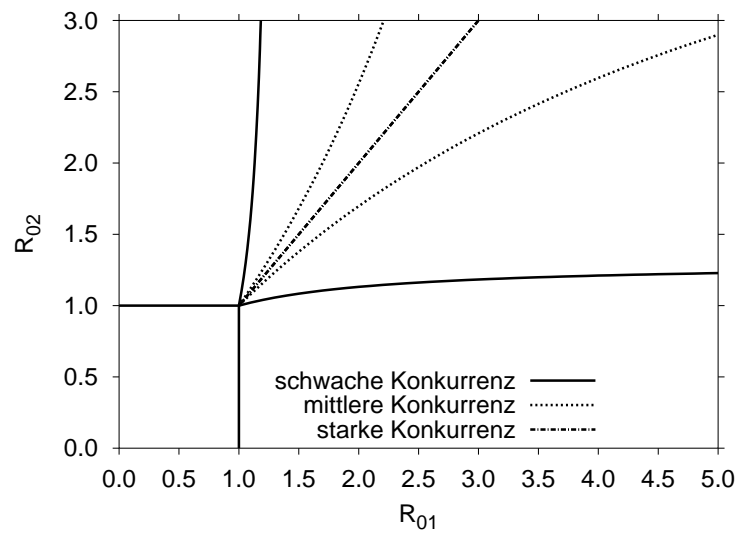
Übersteigen  $R_{01}$  und  $R_{02}$  den jeweiligen Schwellenwert, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_3$  lokal stabil gegen Störungen von den beiden Serotypen. Da die Basisreproduktionszahlen ausreichend groß sind, können die beiden Serotypen in der Population koexistieren. Die Konvergenz des Schwellenwertes ist jedoch schwierig zu untersuchen aufgrund des komplizierten Ausdrucks.

Deshalb benutzen wir die graphische Darstellung der Stabilitätsbedingungen, um die Wirkung der Konkurrenz auf die Stabilität der Gleichgewichtspunkte genauer zu analysieren (Abb. 27, Abb. 28, Abb. 29 und Abb. 30).

Ähnlich wie im SIR Modell können die beiden Serotypen eher koexistieren, wenn die beiden Serotypen vorwiegend direkt miteinander konkurrieren (Abb. 28 und Abb. 29). Der Grund liegt darin, dass zwischen den immunisierten Individuen vorwiegend indirekte Konkurrenz wirkt. Sie nehmen einen großen Anteil in der Population ein.

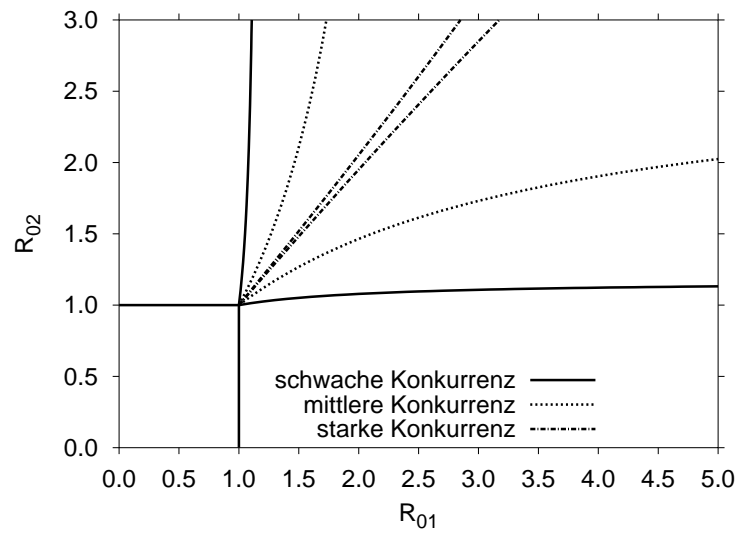
Nimmt die indirekte Konkurrenz mehr Gewicht an, so wird die Koexistenz für die beiden Serotypen mit zunehmender Konkurrenz erschwert. So sehen wir in Abb. 27, dass *serotype exclusion* schon bei einer Konkurrenzstärke von 0.8 auftritt. D.h. wenn die beiden Serotypen stark miteinander konkurrieren (Konkurrenzstärke ab 0.85), kann nur der Serotyp in der Population persistieren, der zuerst eingedrungen ist. Eine Koexistenz ist hier ausgeschlossen.

Wir vergleichen hier auch die Unterschiede der drei Konkurrenzparameter  $c$ ,  $b$  und  $g$ . Ähnlich wie im SIR Modell wirkt hier der Konkurrenzparameter  $g$  stärker (siehe Abb. 30).



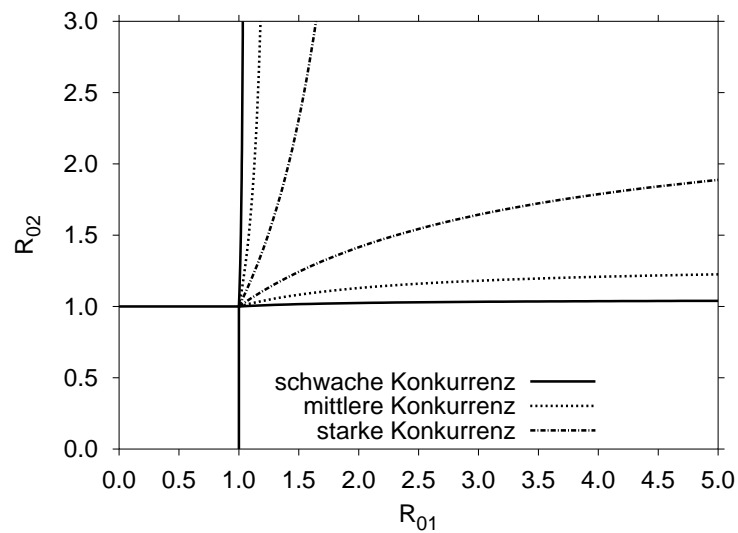
**Abb. 27:** Die Stabilitätsbedingung für das SIRS Modell ohne Impfung bei indirekter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.1$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.84$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.1$ .



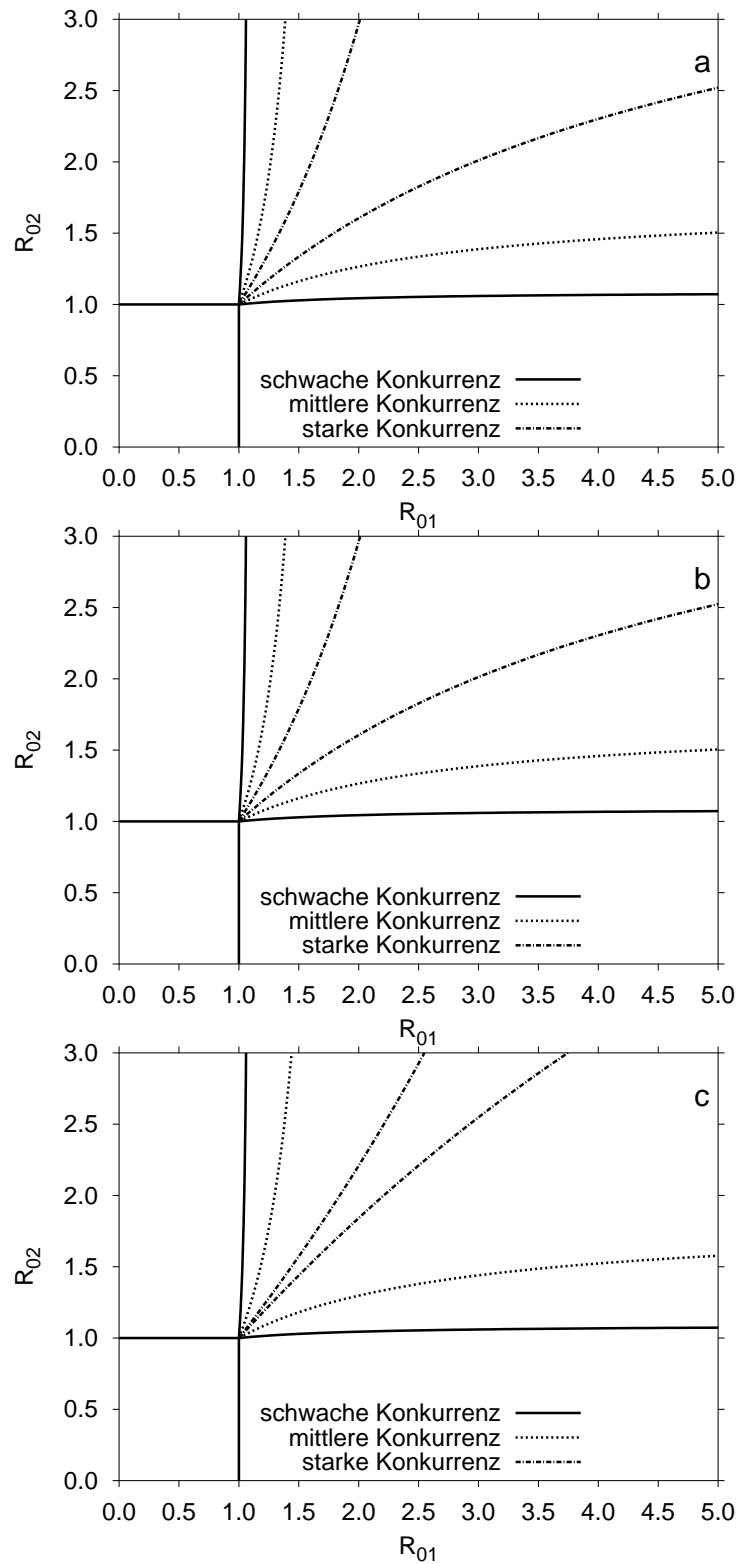
**Abb. 28:** Die Stabilitätsbedingung für das SIRS Modell ohne Impfung, die Konkurrenz wirkt sowohl direkt als auch indirekt.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.1$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.5$ .



**Abb. 29:** Die Stabilitätsbedingung für das SIRS Modell ohne Impfung bei direkter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.1$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.9$ .



**Abb. 30:** Die Stabilitätsbedingung für das SIRS Modell ohne Impfung bei indirekter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.1$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.1$ .

## 2.8 Das SIRS Modell mit Impfung

Um die Wirkung der Impfung zu untersuchen, erweitern wir das SIRS Modell um drei weitere Klassen. Die Neugeborenen werden mit einem Anteil von  $f$  ( $f \in [0, 1]$ ) gegen Serotyp 1 geimpft (Klasse  $N_{VS}$ ). Sie können aber immer noch vom Serotyp 2 mit der Rate  $\tilde{c}\lambda_2$  besiedelt werden (Klasse  $N_{VC}$ ). Nach der Kolonisation können sie mit einer Rate  $\frac{\check{g}}{1-g}\gamma$  immun gegen Serotyp 2 werden (Klasse  $N_{VR}$ ). Die beiden Serotypen können sowohl direkt (physische Koexistenz) als auch indirekt (Antikörper) miteinander konkurrieren. Dies wird über den Konkurrenzregulator  $z$  geregelt. Die Impfung kann auch Kreuzimmunität erzeugen. Das Modell ist schematisch dargestellt in Abb. 31.

Das Gleichungssystem lautet:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= \beta_1 \left( N_{CS} + \check{b}N_{CC} + \tilde{b}N_{CR} \right) \\
 \lambda_2 &= \beta_2 \left( N_{SC} + \check{b}N_{CC} + \tilde{b}(N_{RC} + N_{VC}) \right) \\
 \tilde{b} &= [1 - (1 - z)b] \\
 \check{b} &= (1 - zb) \\
 \tilde{c} &= [1 - (1 - z)c] \\
 \check{c} &= (1 - zc) \\
 \tilde{g} &= [1 - (1 - z)g] \\
 \check{g} &= (1 - zg) \\
 \\
 dN_{SS}/dt &= \mu(1 - f) + \rho_1 N_{RS} + \rho_2 N_{SR} - (\lambda_1 + \lambda_2 + \mu)N_{SS} \\
 dN_{VS}/dt &= \mu f + \rho_2 N_{VR} - (\tilde{c}\lambda_2 + \mu)N_{VS} \\
 dN_{CS}/dt &= \lambda_1 N_{SS} + \rho_2 N_{CR} - [\gamma + \check{c}\lambda_2 + \mu]N_{CS} \\
 dN_{RS}/dt &= \gamma N_{CS} + \rho_2 N_{RR} - (\tilde{c}\lambda_2 + \rho_1 + \mu)N_{RS} \\
 dN_{SR}/dt &= \gamma N_{SC} + \rho_1 N_{RR} - (\tilde{c}\lambda_1 + \rho_2 + \mu)N_{SR} \\
 dN_{VR}/dt &= \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{VC} - (\rho_2 + \mu)N_{VR} \\
 dN_{CR}/dt &= \tilde{c}\lambda_1 N_{SR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CC} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_2 + \mu\right)N_{CR} \\
 dN_{RR}/dt &= \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{RC} - (\rho_1 + \rho_2 + \mu)N_{RR} \\
 dN_{SC}/dt &= \lambda_2 N_{SS} + \rho_1 N_{RC} - [\gamma + \check{c}\lambda_1 + \mu]N_{SC} \\
 dN_{VC}/dt &= \tilde{c}\lambda_2 N_{VS} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)N_{VC} \\
 dN_{CC}/dt &= \check{c}\lambda_1 N_{SC} + \check{c}\lambda_2 N_{CS} - \left[2\left(\frac{\check{g}}{1-g}\right)\gamma + \mu\right]N_{CC} \\
 dN_{RC}/dt &= \tilde{c}\lambda_2 N_{RS} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma N_{CC} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right)N_{RC}
 \end{aligned} \tag{8}$$

Die allgemeine Jacobi-Matrix hat die folgende Form:

$$J_0 = \begin{pmatrix} A & B & C \\ D & E & F \\ G & H & I \end{pmatrix}, \text{ wobei}$$

$$A = \begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_2 - \mu & 0 & -\beta_1 N_{SS} & \rho_1 \\ 0 & \tilde{c}\lambda_2 & 0 & 0 \\ \lambda_1 & 0 & \beta_1 N_{SS} - \check{c}\lambda_2 - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(\tilde{c}\lambda_2 + \rho_1 + \mu) \end{pmatrix},$$



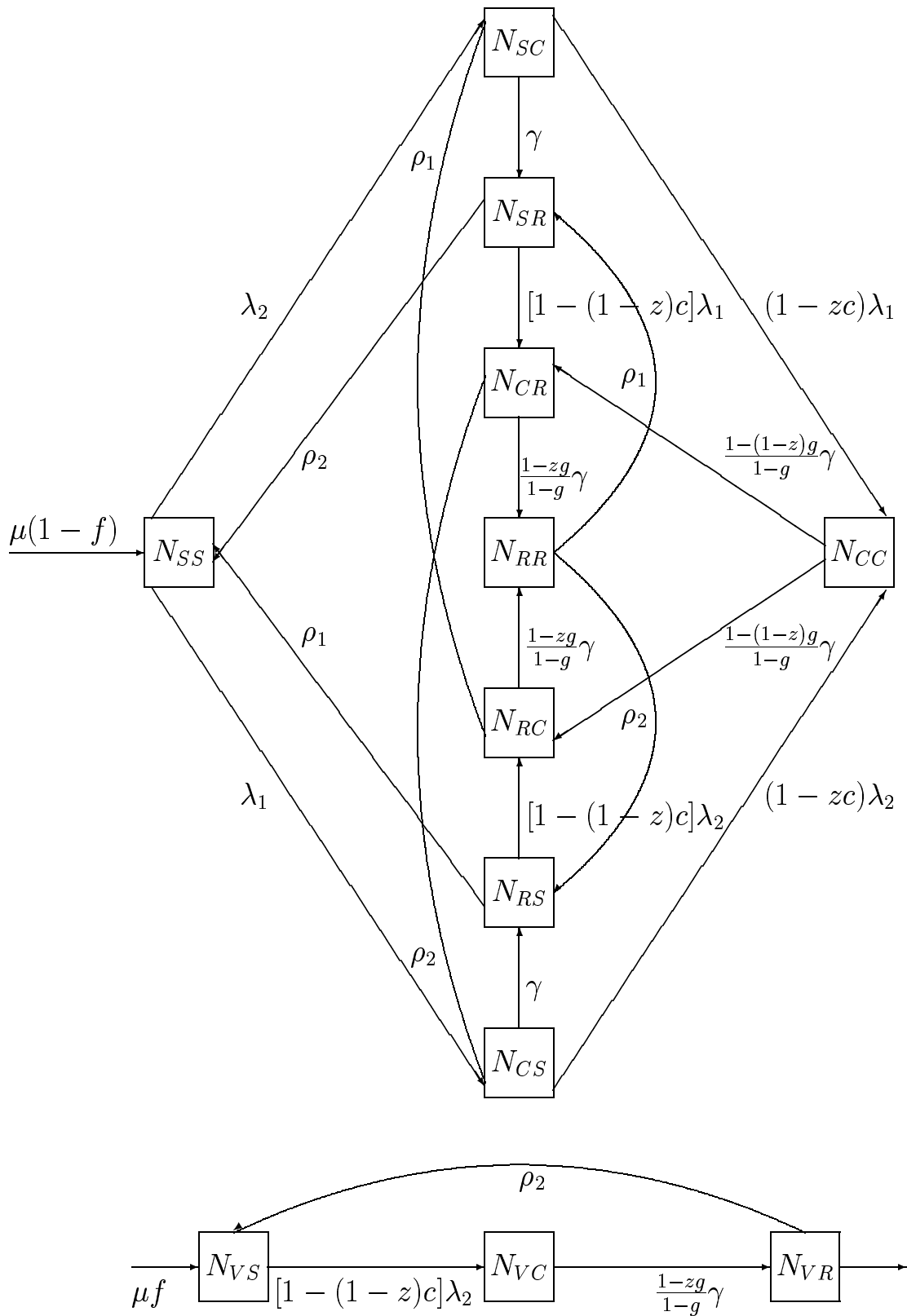


Abb. 31: Schematische Darstellung für das SIRS Modell mit Impfung.

$$B = \begin{pmatrix} \rho_2 & 0 & -\beta_1 \tilde{b} N_{SS} & 0 \\ 0 & \rho_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho_2 + \beta_1 \tilde{b} N_{SS} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \rho_2 \end{pmatrix},$$

$$C = \begin{pmatrix} -\beta_2 N_{SS} & -\beta_2 \tilde{b} N_{SS} & -\check{b}(\beta_1 + \beta_2) N_{SS} & -\beta_2 \check{b} N_{SS} \\ -\beta_2 \check{c} N_{VS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{VS} & -\beta_2 \check{c} \check{b} N_{VS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{VS} \\ -\beta_2 \check{c} N_{CS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{CS} & \beta_1 \check{b} N_{SS} - \beta_2 \check{c} \check{b} N_{CS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{CS} \\ -\beta_2 \check{c} N_{RS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{RS} & -\beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} & -\beta_2 \check{c} \tilde{b} N_{RS} \end{pmatrix},$$

$$D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\beta_1 \check{c} N_{SR} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \check{c} N_{SR} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$E = \begin{pmatrix} -(\check{c}\lambda_1 + \rho_2 + \mu) & 0 & -\beta_1 \check{c} \tilde{b} N_{SR} & \rho_1 \\ 0 & -(\rho_2 + \mu) & 0 & 0 \\ \check{c}\lambda_1 & 0 & \beta_1 \check{c} \tilde{b} N_{SR} - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_2 + \mu\right) & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & -(\rho_1 + \rho_2 + \mu) \end{pmatrix},$$

$$F = \begin{pmatrix} \gamma & 0 & -\beta_1 \check{c} \check{b} N_{SR} & 0 \\ 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \check{c} \check{b} N_{SR} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \end{pmatrix},$$

$$G = \begin{pmatrix} \lambda_2 & 0 & -\beta_1 \check{c} N_{SC} & 0 \\ 0 & \check{c}\lambda_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \check{c} N_{SC} + \check{c}\lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \check{c}\lambda_2 \end{pmatrix},$$

$$H = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -\beta_1 \check{c} \tilde{b} N_{SC} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \check{c} \tilde{b} N_{SC} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$I = \begin{pmatrix} \beta_2 N_{SS} - \check{\lambda}_1 - \gamma - \mu & \beta_2 \check{b} N_{SS} & \beta_2 \check{b} N_{SS} - \beta_1 \check{c} \check{b} N_{SC} & \rho_1 + \beta_2 \check{b} N_{SS} \\ \beta_2 \check{c} N_{VS} & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{VS} - \frac{\check{g}}{1-g} \gamma - \mu & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{VS} & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{VS} \\ \check{c} \lambda_1 + \beta_2 \check{c} N_{CS} & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{CS} & \check{c} \check{b} (\beta_1 N_{SC} + \beta_2 N_{CS}) - \frac{2\check{g}}{1-g} \gamma - \mu & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{CS} \\ \beta_2 \check{c} N_{RS} & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} + \frac{\check{g}}{1-g} \gamma & \beta_2 \check{c} \check{b} N_{RS} - \frac{\check{g}}{1-g} \gamma + \rho_1 - \mu \end{pmatrix}$$

Es gibt vier Gleichgewichtspunkte in dem System:

1. Die ganze Bevölkerung ist suszeptibel, keiner der beiden Serotypen ist vorhanden,

$$E_0 = (1 - f, f, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0),$$

2. Nur Serotyp 1 existiert in der Bevölkerung,

$$E_1 = \left( \frac{1}{R_{01}}, f, \frac{(1 - f - \frac{1}{R_{01}})(\rho_1 + \mu)}{\gamma + \rho_1 + \mu}, \frac{(1 - f - \frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma + \rho_1 + \mu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right),$$

3. Nur Serotyp 2 existiert in der Bevölkerung,

$$E_2 = \left( \frac{1}{R_{02}}, f, 0, 0, N_{SR}, N_{VR}, N_{CR}, N_{RR}, N_{SC}, N_{VC}, N_{CC}, N_{RC} \right),$$

4. Beide Serotypen sind in der Bevölkerung vorhanden,

$$E_3 = (N_{SS}, N_{VS}, N_{CS}, N_{RS}, N_{SR}, N_{VR}, N_{CR}, N_{RR}, N_{SC}, N_{VC}, N_{CC}, N_{RC}).$$

Der Block A der Jacobi-Matrix beschreibt die Dynamik für den Serotyp 1 und der Block I für den Serotyp 2.

### Stabilitätsbedingung für $E_0$

Um die Wirkung von Serotyp 1 auf die Stabilität zu untersuchen, benutzen wir den Block A der Jacobi-Matrix am ersten Punkt  $E_0$ :

$$\begin{pmatrix} -\mu & 0 & \beta_1(1 - f) & \rho - 1 \\ 0 & -\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1(1 - f) - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(\rho_1 + \mu) \end{pmatrix}$$

Die vier Eigenwerte sind:

$$s_1 = -\mu, s_2 = \beta_1 - (\gamma + \mu), s_3 = -(\rho_1 + \mu), s_4 = \beta_1(1 - f) - (\gamma + \mu)$$

Wenn alle vier Eigenwerte der Matrix A negativ sind, dann ist der Punkt  $E_0$  stabil. Daraus folgt:

$$\beta_1(1 - f) - (\gamma + \mu) < 0 \implies R_{01} < \frac{1}{1 - f}$$

Erfüllt  $R_{01}$  diese Bedingung, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 1. Ist  $R_{01} > \frac{1}{1 - f}$ , verliert  $E_0$  seine Stabilität und der Gleichgewichtspunkt

$E_1$  kann existieren und hat positive Koordinaten.

Der Einfluss vom Serotyp 2 wird durch den Block I der Jacobi-Matrix erklärt:

$$\begin{pmatrix} \beta_2(1-f) - (\gamma + \mu) & \beta_2\tilde{b}(1-f) & \beta_2\check{b}(1-f) & \rho_1 + \beta_2\tilde{b}(1-f) \\ \beta_2\tilde{c}f & \beta_2\tilde{c}\tilde{b}f - \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right) & \beta_2\check{c}\check{b}f & \beta_2\tilde{c}\tilde{b}f \\ 0 & 0 & -\left(\frac{2\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right) & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\check{g}}{1-g} & -\left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right) \end{pmatrix}$$

Aus dem Block I der Jacobi-Matrix kann man die Eigenwerte nicht einfach angeben. Wir benutzen wieder die Determinanten-Analyse nach Perron-Frobenius, um die zweite Stabilitätsbedingung an  $E_0$  explizit anzugeben. Wenn nämlich

$$R_{02} < \frac{1}{1-f \left(1 - \frac{(\gamma+\mu)\tilde{c}\tilde{b}}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu}\right)}$$

gilt, hat die Matrix I vier negative Eigenwerte und ist stabil. Der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  ist auch lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 2.

Wir definieren die rechte Seite der Ungleichung als den Schwellenwert  $s(R_{01})$  für die Stabilität an  $E_0$ . Wir sehen, dass dieser Schwellenwert sowohl von den Konkurrenzparametern  $c, b, g$  als auch vom Konkurrenzregulator  $z$  und dem Impfanteil  $f$  abhängig ist. Wenn keine Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen besteht, dann ist der Schwellenwert gleich 1, und die Impfung hat keine Wirkung auf die Stabilität von  $E_0$ . Konkurrieren die beiden Serotypen hingegen miteinander, so hängt die Wirkung der Impfung auf die Stabilitätsbedingung sowohl von der Stärke als auch von der Art der Konkurrenz ab. Es gilt nämlich:

$$s(R_{01}) = \begin{cases} \frac{1}{1-f[1-(1-c)(1-b)]}, & z = 0 \\ 1, & z = 1 \end{cases}$$

Konkurrieren sie nur direkt ( $z = 1$ ), wirkt die Impfung nicht auf die Stabilitätsbedingung. Wirkt die Konkurrenz ausschließlich indirekt ( $z = 0$ ), steigt der Schwellenwert  $s$  sowohl mit wachsendem Impfanteil als auch mit zunehmender Konkurrenz.

Übersteigt  $R_{02}$  den Schwellenwert  $s$ , verliert der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  seine Stabilität und Serotyp 2 kann jetzt in die Population eindringen.

Wir fassen die Bedingungen für die lokale Stabilität am Gleichgewichtspunkt  $E_0$  zusammen:

$$R_{01} < \frac{1}{1-f} \text{ und } R_{02} < \frac{1}{1-f \left(1 - \frac{(\gamma+\mu)\tilde{c}\tilde{b}}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu}\right)}$$

Sind die Bedingungen erfüllt, ist der Gleichgewichtspunkt  $E_0$  lokal stabil gegen Invasion von den beiden Serotypen und die Population bleibt suszeptibel.

### Stabilitätsbedingung für $E_1$

Aus unserer Untersuchung der Stabilität an  $E_0$  wissen wir, dass der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  erst positive Koordinaten hat, wenn  $E_0$  seine Stabilität gegen Invasion vom Serotyp 1

verliert. Der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  ist auch lokal stabil gegen Störung von Serotyp 1, wenn

$$R_{01} > \frac{1}{1-f}$$

gilt. Serotyp 1 kann jetzt in der Population existieren. Man sieht, dass mit wachsendem Impfanteil der Serotyp 1 auch eine größere Basisreproduktionszahl benötigt, um in der Population überleben zu können.

Der Einfluss vom Serotyp 2 auf die Stabilität an  $E_1$  wird durch die Blockmatrix I untersucht:

$$\begin{pmatrix} \beta_2 \frac{1}{R_{01}} - \gamma - \mu - \beta_1 \check{c} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} & \beta_2 \frac{1}{R_{01}} \tilde{b} & \beta_2 \check{b} \frac{1}{R_{01}} & \beta_2 \tilde{b} \frac{1}{R_{01}} + \rho_1 \\ \beta_2 f \check{c} & \beta_2 f \tilde{c} \tilde{b} - \frac{\check{g}}{1-g} \gamma - \mu & \beta_2 f \check{c} \check{b} & \beta_2 f \tilde{c} \tilde{b} \\ \check{c} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} (\beta_1 + \beta_2) & \beta_2 \check{c} \tilde{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} & \beta_2 \check{c} \check{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} - \frac{2\check{g}}{1-g} \gamma - \mu & \beta_2 \check{c} \tilde{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})(\rho_1+\mu)}{\gamma+\rho_1+\mu} \\ \beta_2 \check{c} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} & \beta_2 \tilde{c} \tilde{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} & \beta_2 \check{c} \check{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} + \frac{\check{g}}{1-g} \gamma & \beta_2 \tilde{c} \tilde{b} \frac{(1-f-\frac{1}{R_{01}})\gamma}{\gamma+\rho_1+\mu} - \frac{\check{g}}{1-g} \gamma - \rho_1 - \mu \end{pmatrix}$$

Auch diese Matrix erfüllt die Bedingung nach Perron-Frobenius, daher können wir die Stabilitätsbedingung für den Serotyp 2 an  $E_1$  durch Analyse der Determinante der Matrix angeben. Wenn  $\beta_2 < \beta_2^*$  gilt, dann hat diese Matrix vier negative Eigenwerte und ist stabil, wobei  $\det I(\beta_2^*)$  gleich 0 ist.

Wie erhalten dann eine Bedingung für die lokale Stabilität an  $E_1$  als eine Ungleichung von  $R_{02}$  (einzelne Terme siehe Tab. 8):

$$R_{02} < \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4 + C_5 + C_6}$$

Wir erhalten eine nicht-triviale Ungleichung, deren rechte Seite den Schwellenwert für die Stabilitätsbedingung an Gleichgewichtspunkt  $E_1$  darstellt. Erfüllt der Serotyp 2 diese Stabilitätsbedingung, dann ist  $E_1$  lokal stabil gegen Invasion vom Serotyp 2. Hat Serotyp 2 jedoch eine größere Basisreproduktionszahl als der Schwellenwert, kann auch der Serotyp 2 in der Population vorkommen und  $E_1$  verliert seine Stabilität.

Der Gleichgewichtspunkt  $E_1$  ist dann lokal stabil, wenn

$$R_{01} > 1 \text{ und } R_{02} < \frac{C_1}{C_2 + C_3 + C_4 + C_5 + C_6}$$

gilt. Der Serotyp 1 kann allein in der Population existieren und der Serotyp 2 kann aufgrund der kleineren Basisreproduktionszahl nicht in die Population eindringen.

### Stabilitätsbedingung für $E_2$ und $E_3$

Die Lösungen der Gleichgewichtspunkte  $E_2$  und  $E_3$  können wegen eines quadratischen Terms nicht explizit angegeben werden.

Nun wissen wir schon aus der Stabilität an  $E_0$ , dass der Gleichgewichtspunkt  $E_2$  erst

Symbol	
$C_1$	$R_{01} \left(1 - f - \frac{1}{R_{01}}\right) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right) \left[2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right] - \rho_1 \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \right\} + \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right) \left[2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right]$
$C_2$	$\left(1 - f - \frac{1}{R_{01}}\right) \frac{\gamma}{\gamma + \rho_1 + \mu} \tilde{c}^* \left\{ (R_{01} - 1)(\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ \left[2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right] \tilde{b} + \check{b}\rho_1 \right\} + \left[2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right] \left\{ (\gamma + \mu)\tilde{b} + \rho_1 \right\} \right\}$
$C_3$	$\left(1 - f - \frac{1}{R_{01}}\right) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c}^* \left\{ (R_{01} - 1)(\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \tilde{b} + \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right)\check{b} \right\} (\gamma + \mu) \left\{ \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \tilde{b} + \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right)\check{b} \right\} + \rho_1 \left[ (\gamma + \mu)\check{b} + \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \right] \right\}$
$C_4$	$\frac{1}{R_{01}} \left\{ (R_{01} - 1)(\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \tilde{b} + \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right)\check{b} \right\} + \left[2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right] \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right) \right\}$
$C_5$	$f \frac{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu} \tilde{c}^* \left\{ (R_{01} - 1)(\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ \left[2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right] \tilde{b} + \check{b}\rho_1 \right\} + \left[2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right] \left\{ (\gamma + \mu)\tilde{b} + \rho_1 \right\} \right\}$
$C_6$	$-f \frac{\rho_1}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu} \tilde{c}^* \left\{ (R_{01} - 1)(\gamma + \mu) \frac{\rho_1 + \mu}{\gamma + \rho_1 + \mu} \check{c} \left\{ \frac{\check{g}}{1-g}\gamma \tilde{b} + \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right)\check{b} \right\} + \left[2\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu\right] \left(\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \rho_1 + \mu\right) \right\}$

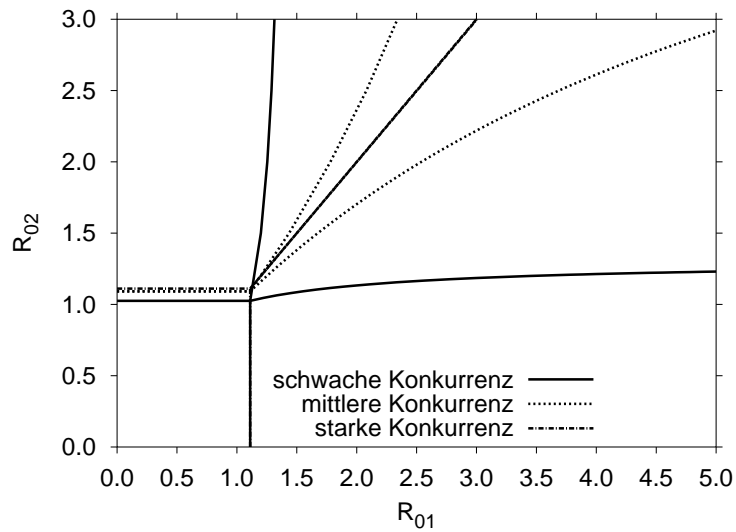
**Tabelle 8:** Die Elemente aus der Stabilitätsbedingung für Serotyp 2 an  $E_1$ , SIRS Model mit Impfung.

existieren kann, wenn  $E_0$  seine Stabilität gegen Invasion vom Serotyp 2 verliert.  $E_2$  ist auch lokal stabil gegen Störung von Serotyp 2, wenn

$$R_{02} > \frac{1}{1 + f \left( \frac{(\gamma + \mu)\check{c}\tilde{b}}{\frac{\check{g}}{1-g}\gamma + \mu} - 1 \right)}$$

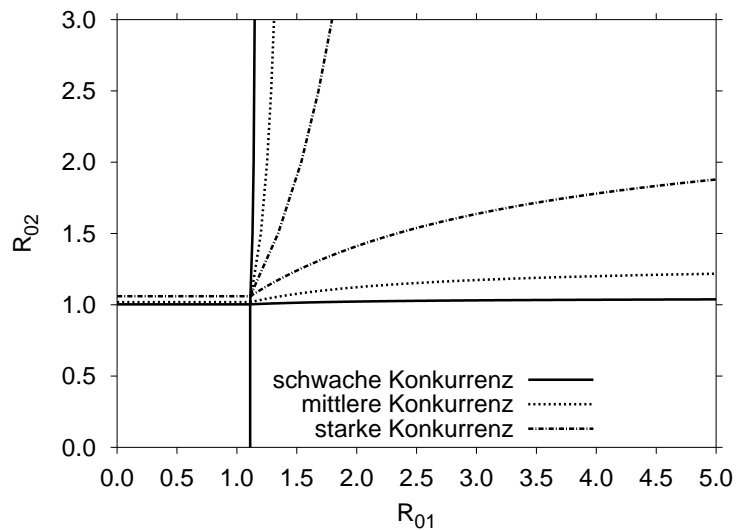
gilt. Weitere Stabilitätsbedingungen haben wir numerisch gelöst und das Ergebnis in Abb. 32 und 33 dargestellt.

Wie schon in allen vorherigen Modellen können bereits bei einem Impfanteil von 10 % Serotypen mit niedrigen Basisreproduktionszahlen ausgerottet werden. Unter starker, indirekter Konkurrenz tritt *serotype exclusion* auf, ansonsten können die beiden Serotypen koexistieren. Bei zunehmender Impfung findet *serotype replacement* statt (Abb. 34).



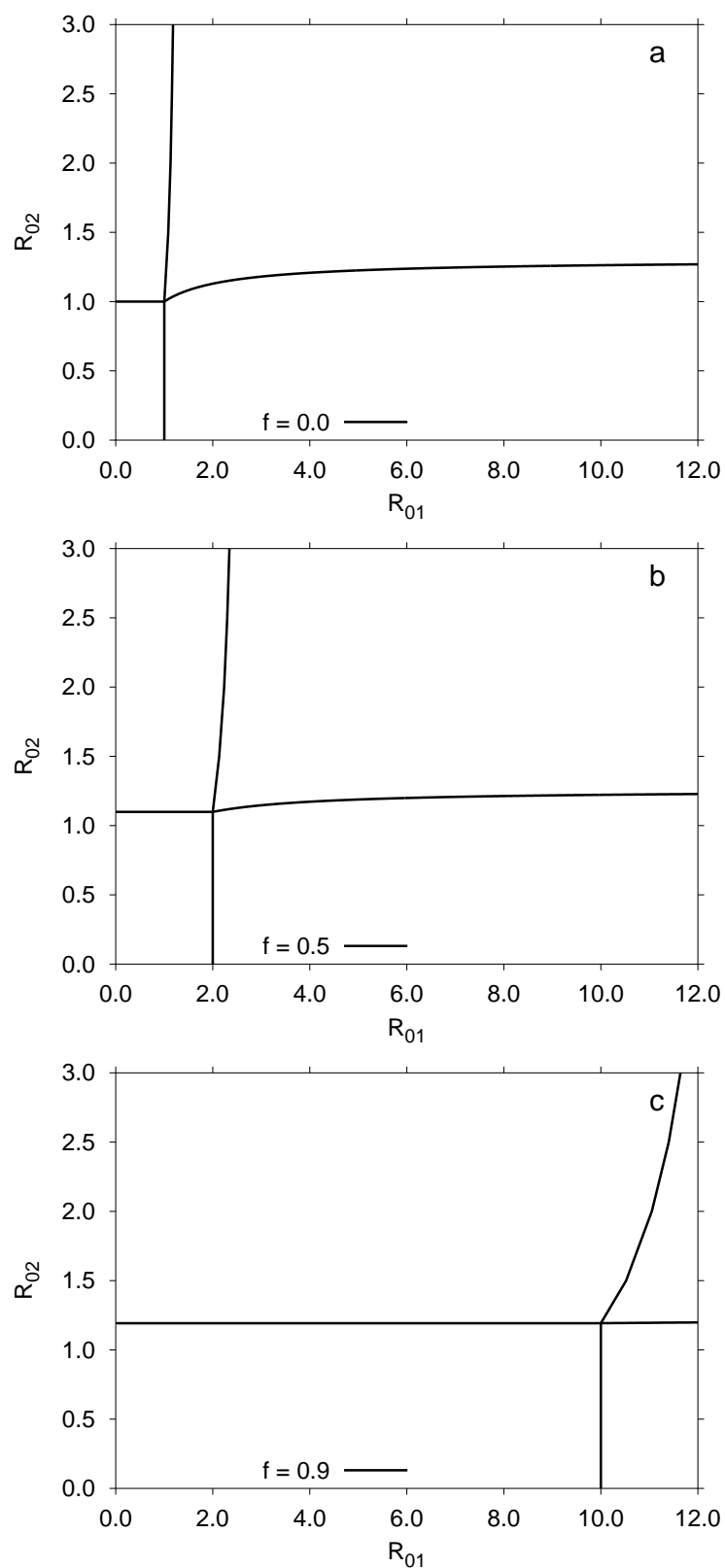
**Abb. 32:** Die Stabilitätsbedingung für das SIRS Modell mit Impfung bei indirekter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.2$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.1$ . Der Impfanteil beträgt 10 %.



**Abb. 33:** Die Stabilitätsbedingung für das SIRS Modell mit Impfung bei direkter Konkurrenz.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt: schwache Konkurrenz:  $c = b = 0.2$ , mittlere Konkurrenz:  $c = b = 0.5$  und starke Konkurrenz:  $c = b = 0.9$ . Der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.9$ . Der Impfanteil beträgt 10 %.



**Abb. 34:** Wirkung der Impfung im SIRS Modell.

Wir setzen die Konkurrenzparameter wie folgt:  $c = b = g = 0.5$  und der Konkurrenzregulator ist  $z = 0.5$ . a: keine Impfung, b: der Impfanteil beträgt 50 %, c: der Impfanteil beträgt 90 %.



### 3 Simulation

Im vorherigen Kapitel haben wir untersucht, unter welchen Bedingungen konkurrierende Stämme existieren können. Dabei haben wir die Wirkung von Konkurrenz und Impfung anhand von vier verschiedenen epidemiologischen Modellen analytisch gelöst. Nach den analytischen Ergebnissen möchten wir uns nun den quantitativen Aspekten von Konkurrenz und Impfung nähern. Dazu simulieren wir unsere acht Modelle mit den Mitteln der Numerik. Sie sollen uns quantitative Aufschlüsse über den Einfluss von Konkurrenz und Impfung auf die Prävalenzen der jeweiligen epidemiologischen Stadien erlauben. Ferner überprüfen wir die Ergebnisse der analytischen Untersuchung aus dem vorherigen Kapitel anhand der Simulation.

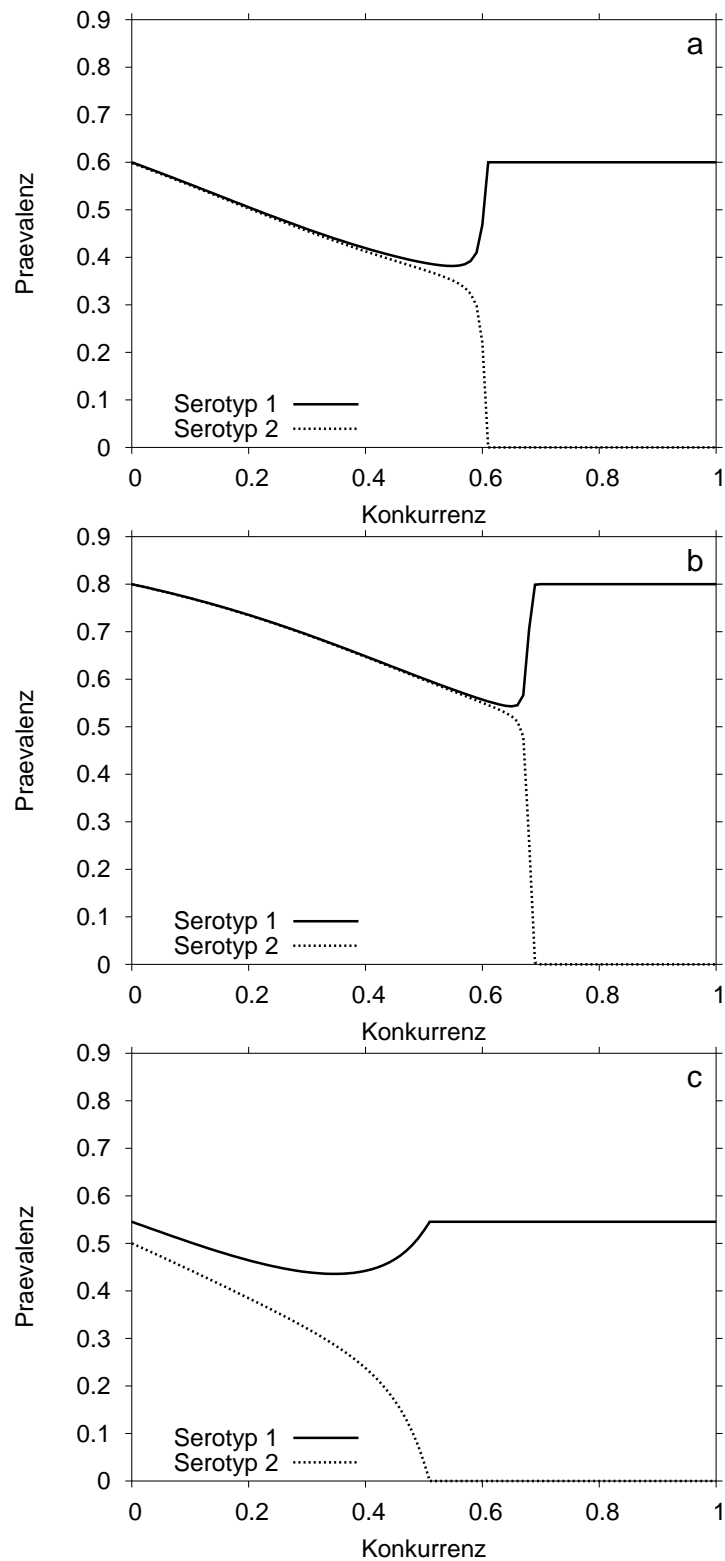
Jedes der vier Modelle wurde in einem Pascal-Programm implementiert. Die Ergebnisse dieser deterministischen Untersuchung sind unten dargestellt.

#### 3.1 SI Modell

Der Einfluss der Konkurrenz auf die Prävalenz der beiden Serotypen im SI Modell ohne Impfung wurden in drei Fällen untersucht. In den ersten beiden Fällen sind die Basisreproduktionszahlen der beiden Serotypen fast gleich, da wir aus dem analytischen Ergebnis wissen, dass die beiden Serotypen unter starker Konkurrenz nur koexistieren können, wenn sie vergleichbar große Basisreproduktionszahlen haben (beide nah an der Diagonalen in Abb. 2). Aus Abb. 2b ging hervor, dass nicht nur die Konkurrenzstärke, sondern auch die Basisreproduktionszahl für eine Koexistenz entscheidend ist. Daher haben wir im ersten Fall ein Paar aus kleineren Basisreproduktionszahlen gewählt und im zweiten Fall mit größeren. In Abb. 35a sind  $R_{01} = 2.5$  und  $R_{02} = 2.49$ . In diesem Fall können die beiden Serotypen koexistieren, solange die Konkurrenz nicht stärker als 0.61 ist. Dagegen können die beiden Serotypen bis zu einer Konkurrenzstärke von ca. 0.68 koexistieren, wenn  $R_{01} = 5.0$  und  $R_{02} = 4.99$  sind (Abb. 35b). Also konnten wir das analytische Ergebnis hier bestätigen. Weiterhin können wir in den ersten beiden Abbildungen beobachten, dass die beiden Serotypen fast die gleiche Prävalenz besitzen, wenn keine Konkurrenz vorhanden ist. Im dritten Fall (Abb. 35c) ist  $R_{01}$  deutlich größer als  $R_{02}$  ( $R_{01} = 2.2$  und  $R_{02} = 2.0$ ). Dies führt zu einer deutlich höheren Prävalenz von Serotyp 1 gegenüber Serotyp 2, auch wenn keine Konkurrenz vorhanden ist. Mit zunehmender Konkurrenzstärke gewinnt der stärkere Serotyp (in unserem Fall Serotyp 1) immer mehr an Prävalenz, während der schwächere immer weniger präsent ist, bis er völlig aus der Population verdrängt wird.

Wir wissen aus den analytischen Ergebnissen, dass der Konkurrenzparameter  $b$  stärker wirkt als der Konkurrenzparameter  $c$ . Um dies zu überprüfen, haben wir den dritten Fall ( $R_{01} = 2.2, R_{02} = 2.0$ ) übernommen, in dem nur einer der beiden Konkurrenzparameter wirken kann. Wir sehen in Abb. 36, dass die Koexistenz bei der Konkurrenzstärke von 0.65 nicht mehr möglich ist, wenn nur der Konkurrenzparameter  $b$  wirkt (Abb. 36b). Dagegen können die beiden Serotypen bei dieser Konkurrenzstärke noch koexistieren, wenn nur der Konkurrenzparameter  $c$  wirkt. Erst unter sehr starker Konkurrenz ( $c = 0.9$ ), wird der schwächere Serotyp 2 aus der Population verdrängt, also ist keine Koexistenz möglich (Abb. 36a).

Anhand weiterer Simulationen studieren wir die Wirkung der Impfung im SI Modell. Als nächstes wollen wir untersuchen, wie die Impfung das Konkurrenzverhalten beein-



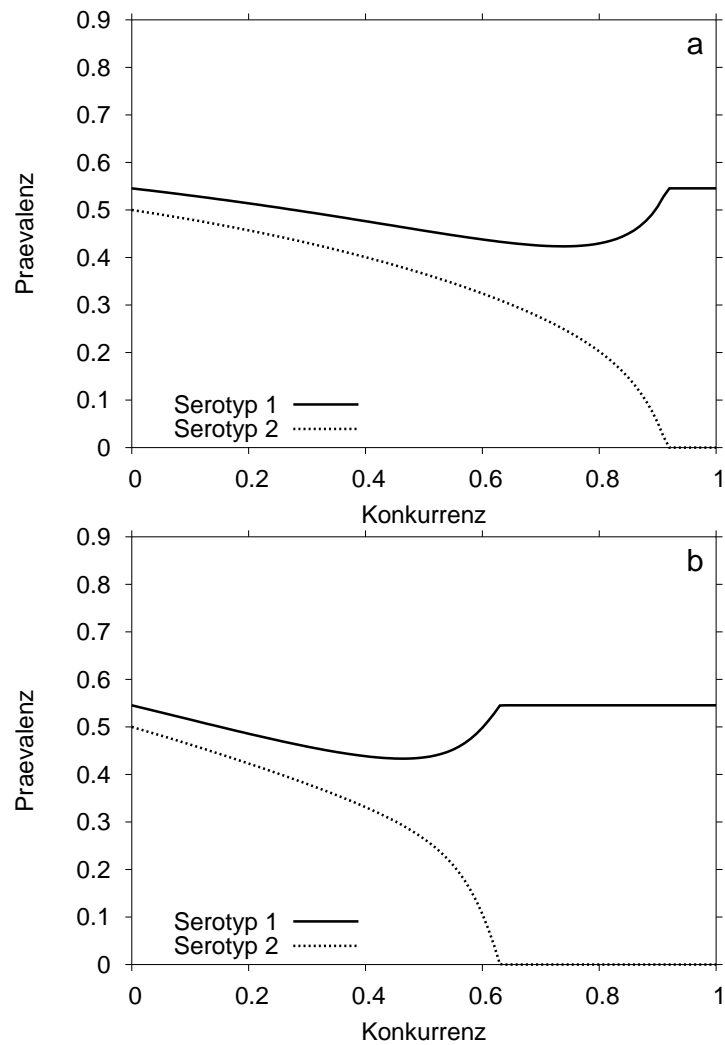
**Abb. 35:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SI Modell ohne Impfung.

Die Konkurrenzparameter  $b$  und  $c$  werden gleichgesetzt und die Konkurrenz kann nur direkt wirken. a:  $R_{01} = 2.5, R_{02} = 2.49$ , b:  $R_{01} = 5.0, R_{02} = 4.99$  und c:  $R_{01} = 2.2, R_{02} = 2.0$ .

flusst. Dazu gehen wir vom dritten Fall von oben aus ( $R_{01} = 2.2$  und  $R_{02} = 2.0$ ) und setzen den Impfanteil auf 10 %. Durch die Impfung können die beiden Serotypen sowohl direkt als auch indirekt miteinander konkurrieren. Deshalb wird dieses Modell in drei Fällen simuliert. In Abb. 37a haben wir fast nur indirekte Konkurrenz, dabei sinkt die Prävalenz von beiden Serotypen leicht bei zunehmender Konkurrenz. In Gegensatz zu der Abb. 35a, wo die beiden Serotypen nur direkt miteinander konkurrieren, ist die Wirkung der Konkurrenz auf die Prävalenzen der beiden Serotypen wesentlich schwächer geworden. Mit zunehmender direkter Konkurrenz wirkt die Konkurrenz mehr auf die beiden Serotypen: Die Prävalenz von Serotyp 1 steigt deutlich schneller an als bei indirekter Konkurrenz (Abb. 37b). Konkurrieren die beiden Serotypen jedoch direkt miteinander (siehe Abb. 37c), kann die Konkurrenz zwar besser wirken, aber unser Beispiel ( $R_{01} = 2.2$  und  $R_{02} = 2.0$ ) ist anhand der analytischen Untersuchungen nur stabil für  $E_2$  bei starker direkter Konkurrenz (Abb. 7), d.h. nur Serotyp 2 kann in der Population existieren. In der Simulation (Abb. 37c) sehen wir auch, dass Serotyp 1 trotz der größeren Basisreproduktionszahl durch die Konkurrenz aus der Population verdrängt wird und nur Serotyp 2 persistieren kann.

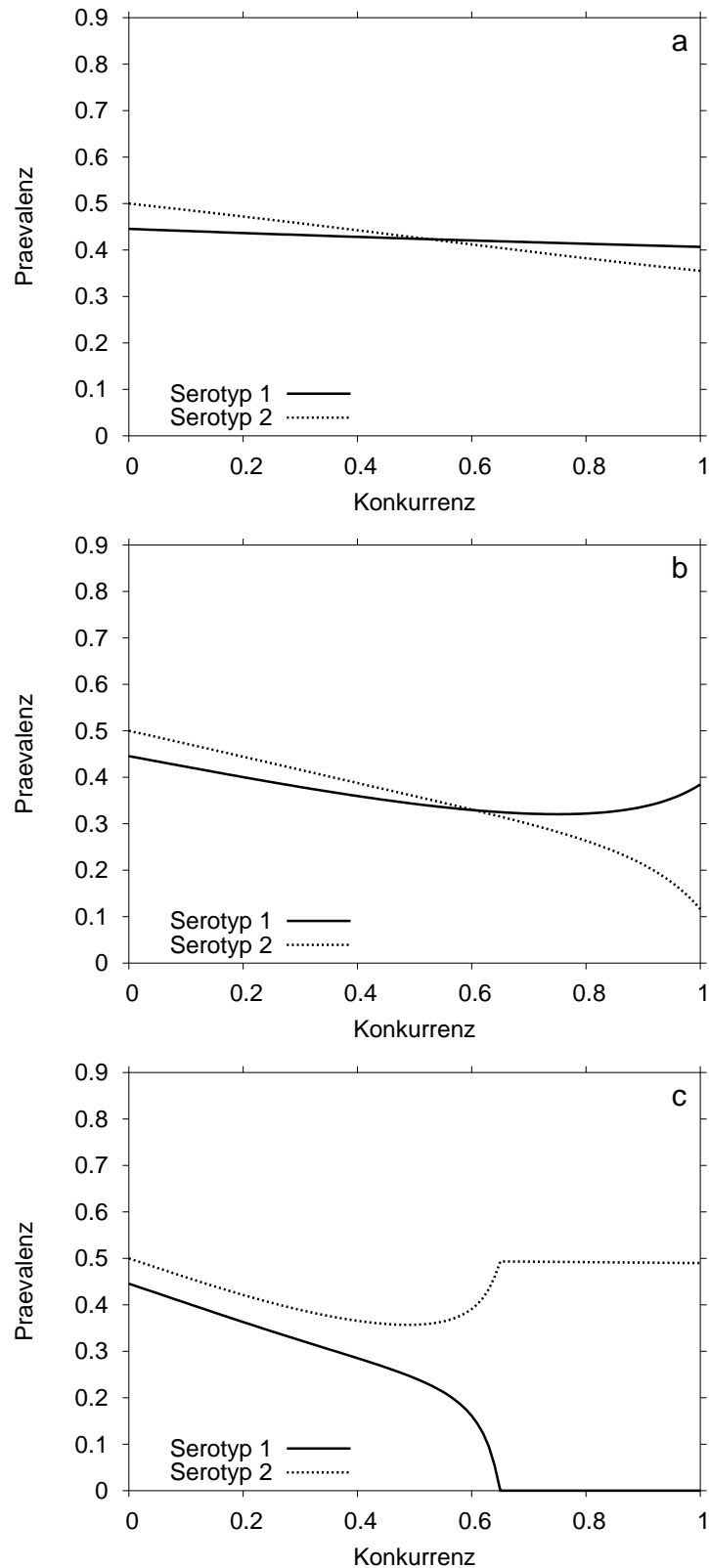
Weiterhin wollen wir die Erscheinung von *serotype replacement* erklären. Aus Abb. 8 wissen wir, dass für bestimmte Kombinationen von Serotypen (z. B. der markierte Stern in der Abbildung,  $R_{01} = 3.0$  und  $R_{02} = 1.5$ ) *serotype replacement* durch die Impfung verursacht werden kann. In Abb. 38 konkurrieren die beiden Serotypen fast nur direkt. Wir sehen, dass Serotyp 1 mit steigendem Impfanteil an Prävalenz verliert, bis er vollständig eliminiert wird. Der kritische Impfanteil lautet  $1 - \frac{1}{R_{01}}$ , in unserem Fall  $1 - \frac{1}{3.0} = 0.66$ . Aber durch die Konkurrenz mit der Stärke von 0.5 ist der kritische Impfanteil auf ca. 0.55 gesunken. Wir erkennen, dass die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen auch bei der Impfung helfen kann, den Zielerotyp auszurotten. Wegen der Konkurrenz von Serotyp 1 kommt der schwächere Serotyp 2 zuerst nicht in der Population vor. Durch die Impfung wird Serotyp 1 geschwächt, dadurch nimmt auch der Druck durch die Konkurrenz auf Serotyp 2 ab. Bei einem Impfanteil von ca. 30 % erscheint Serotyp 2 zum ersten Mal in der Population und seine Prävalenz nimmt mit steigendem Impfanteil zu, bis der Serotyp 1 völlig ausgerottet ist.

Konkurrieren die beiden Serotypen sowohl direkt als auch indirekt, kann der Serotyp 2 ohne Impfung trotz der Konkurrenz in der Population existieren (siehe Abb. 39 und Abb. 40). Die Prävalenz von Serotyp 2 nimmt zunächst zu, während Serotyp 1 seine Prävalenz durch steigenden Impfanteil verliert, bis er ausgerottet ist. Mit weiter steigendem Impfanteil nimmt die Prävalenz von Serotyp 2 aufgrund der indirekten Konkurrenz durch die Impfung ab. Im Gegensatz zum Fall mit direkter Konkurrenz ist *serotype replacement* nicht mehr möglich. Wir folgern daraus, dass *serotype replacement* im SI Modell nur unter direkter Konkurrenz auftritt.



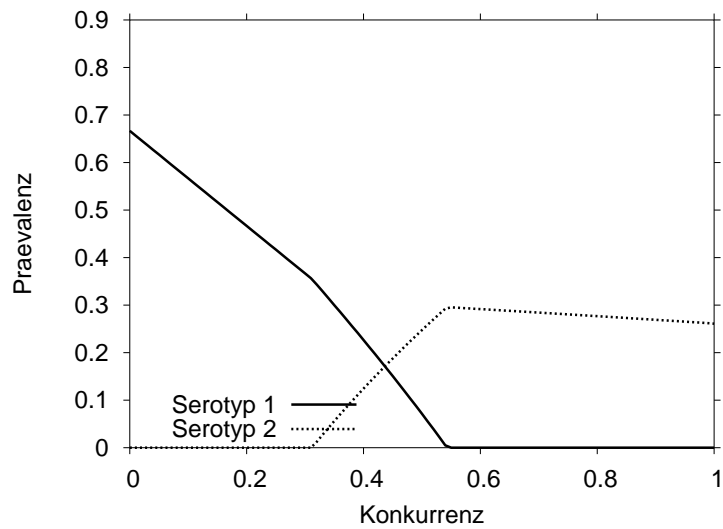
**Abb. 36:** Der Unterschied zwischen den zwei Konkurrenzparametern  $c$  und  $b$  im SI Modell.

$R_{01} = 2.2, R_{02} = 2.0$  a: Konkurrenz, die die Suszeptibilität verändert ( $c$ ), b: Konkurrenz, die die Infektiosität verändert ( $b$ ).



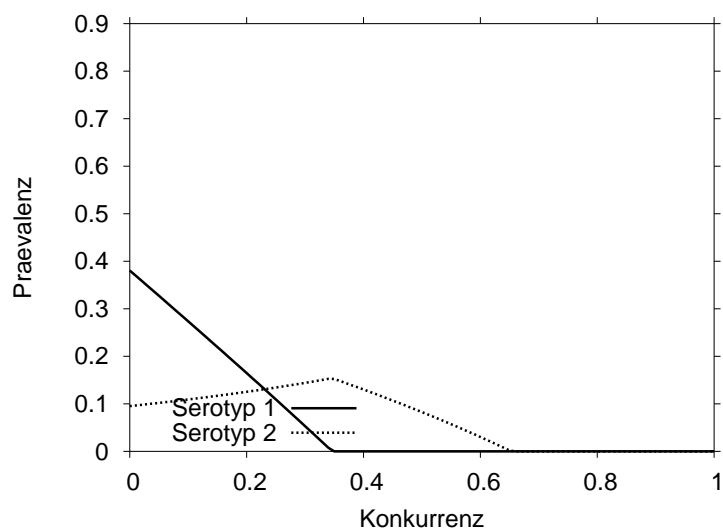
**Abb. 37:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SI Modell mit Impfung.

$R_{01} = 2.2, R_{02} = 2.0, f = 0.1$ . a: beide Serotypen konkurrieren fast nur indirekt ( $z = 0.1$ ), b: beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ), c: beide Serotypen konkurrieren fast nur direkt ( $z = 0.9$ ).



**Abb. 38:** Wirkung der Impfung auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SI Modell.

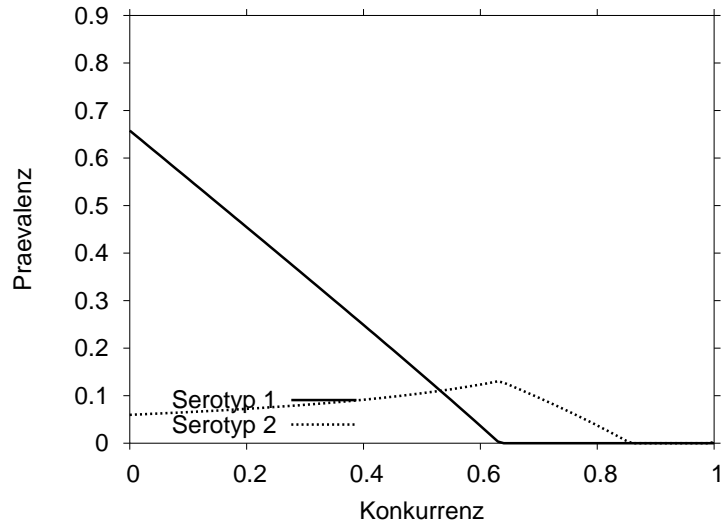
$R_{01} = 3.0, R_{02} = 1.5$ . Konkurrenz wirkt fast direkt:  $z = 0.9$ .



**Abb. 39:** Wirkung der Impfung auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SI Modell.

Die beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ).

$R_{01} = 3.0, R_{02} = 1.5$ .



**Abb. 40:** Wirkung der Impfung auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SI Modell.

Die beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ).

$R_{01} = 1.7, R_{02} = 1.4$ .

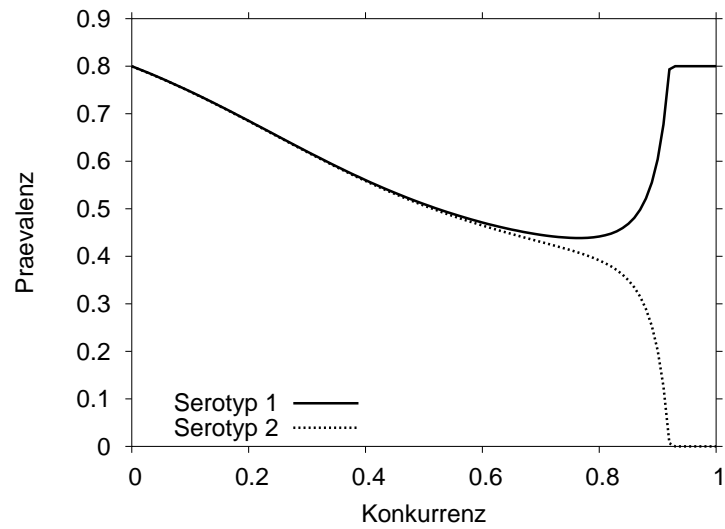
### 3.2 SIS Modell

Im SIS Modell können Individuen im Gegensatz zum SI Modell nach einer Kolonisation wieder suszeptibel werden. Im folgenden werden wir mit Hilfe von Simulationen untersuchen, wie sich dieser Unterschied auswirkt.

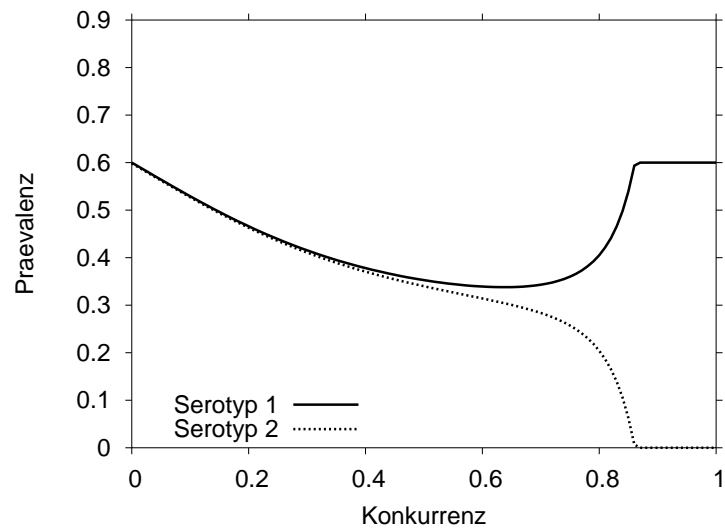
Wenn nicht geimpft wird, können die beiden Serotypen im SIS Modell bei starker Konkurrenz noch koexistieren, wo dies im SI Modell schon nicht mehr möglich ist. Beispiel 1: Für  $R_{01} = 5.0, R_{02} = 4.99$  können die beiden Serotypen bis zu einer Konkurrenzstärke von 0.68 (Abb. 35b) im SI Modell koexistieren und im SIS Modell liegt die Zahl bei 0.92 (Abb. 41). Beispiel 2: Im SI Modell können die zwei Serotypen ( $R_{01} = 2.5, R_{02} = 2.49$ ) koexistieren, wenn die Konkurrenz nicht höher als 0.61 ist (Abb. 35a); hingegen im SIS Modell können sie bis zu einer Konkurrenzstärke von 0.85 koexistieren (siehe Abb. 42).

In den beiden Abbildungen 41 und 42 besitzen die beiden Serotypen fast gleiche Basisreproduktionszahlen, daher hat schwache Konkurrenz kaum Einfluß auf ihre Prävalenz. Nur mit wachsender Konkurrenzstärke ist der Effekt der Konkurrenz sichtbar: Ab einer kritischen Konkurrenzstärke sinkt die Prävalenz des schwächeren Serotyps, bis er völlig aus der Population verdrängt wird. Die kritische Konkurrenzstärke hängt mit der Kompetenz der beiden Serotypen zusammen: Je kompetenter die beiden Serotypen, desto größer ist die kritische Konkurrenzstärke. In der Abb. 41 liegt die kritische Konkurrenzstärke bei 0.92 für  $R_{01} = 5.0, R_{02} = 4.99$  und in Abb. 42 ist sie bei 0.85 für  $R_{01} = 2.5, R_{02} = 2.49$ .

Die Wirkung der Konkurrenz unter Impfung im SIS Modell ist vergleichbar zum SI Modell: Sie reduziert die Prävalenz des Zielerotyps. Falls die Konkurrenz nur direkt wirkt, hat die Impfung keine Auswirkung auf den Nicht-Zielerotyp: Er profitiert von der Impfung und kann sich sogar besser in der Population ausbreiten. Im schlimmsten Fall kann nach der Impfung sogar ein unbekannter Serotyp in der Population erscheinen, der zuvor stark von dem Zielerotyp unterdrückt worden ist. Wirkt die Konkurrenz indirekt, hat die Impfung ebenfalls Auswirkung auf den Nicht-Zielerotyp. Solange der Zielerotyp



**Abb. 41:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIS Modell ohne Impfung.  
 $R_{01} = 5.0, R_{02} = 4.99$ . Die Konkurrenz wirkt fast direkt:  $z = 0.9$ .



**Abb. 42:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIS Modell ohne Impfung.  
 $R_{01} = 2.5, R_{02} = 2.49$ . Die Konkurrenz wirkt fast direkt:  $z = 0.9$ .



noch in der Population vorhanden ist, steigt die Prävalenz des Nicht-Zielserotyps mit dem Impfanteil an, da er immer weniger von der Konkurrenz unterdrückt wird. Ist der Zielserotyp ausgerottet, sinkt die Prävalenz des Nicht-Zielserotyps aufgrund der Kreuzimmunität.

Die indirekte Konkurrenz hat kaum Auswirkung (Abb. 43a): Mit zunehmendem Anteil von direkter Konkurrenz verdrängt der stärkere Serotyp den schwächeren aus der Population. Wie wir schon in der analytischen Untersuchung gezeigt haben, wirkt hauptsächlich die direkte Konkurrenz im SIS Modell.

Im Gegensatz zum SI Modell gewinnt Serotyp 1 durch die Konkurrenz bei einem Impfanteil von 10 % (Abb. 43c). Das Ergebnis stimmt auch mit den Stabilitätsbedingungen im SIS Modell überein, da in Abb. 15 der Punkt ( $R_{01} = 2.2$  und  $R_{02} = 2.0$ ) sich im stabilen Bereich für  $E_1$  befindet. Wir schließen daraus, dass bei starker Konkurrenz (ab 0.9) nur Serotyp 1 im SIS Modell existiert.

Wie im SI Modell kann *serotype replacement* nur auftreten, wenn die beiden Serotypen direkt miteinander konkurrieren (Vergleich in Abb. 44 und Abb. 45).

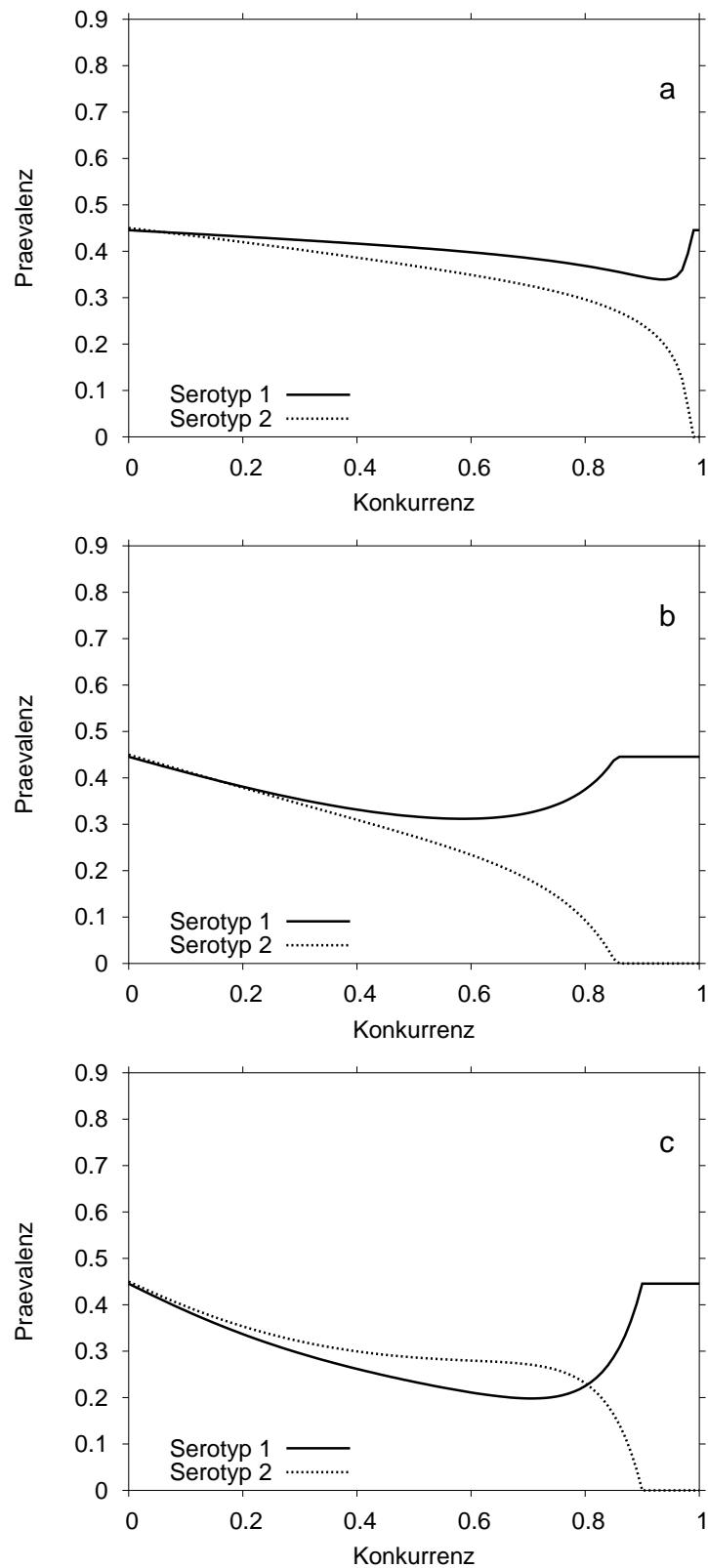
In der Abb. 44 können wir die Prävalenz des Zielserotyps durch eine monoton fallende Funktion

$$P_1 = 1 - f - \frac{1}{R_{01}}$$

angeben, solange er in der Population dominiert.

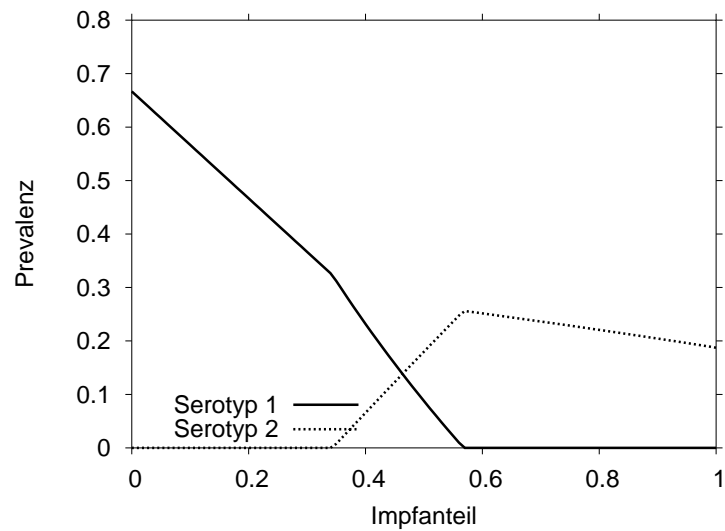
Existiert ein zweiter Serotyp 2, dann fällt die Funktion noch schneller aufgrund der Konkurrenz (vgl. die Knickstelle bei Impfanteil = 0.38).

Wir wissen schon aus dem Kapitel 3.1, dass die Konkurrenz die Ausrottung des Zielserotyps erleichtert. Auch im SIS Modell ist dieser Effekt zu beobachten: Bei einer Konkurrenzstärke von  $z = 0.9$ ,  $c, b, g = 0.5$  ist der Zielserotyp bei einem Impfanteil von 0.58 eliminiert, wobei der kritische Impfanteil 0.66 beträgt bei einem Serotyp mit  $R_{01} = 3.0$ . Allerdings fällt die Reduktion des kritischen Impfanteils im SIS Modell schwächer aus als im SI Modell.



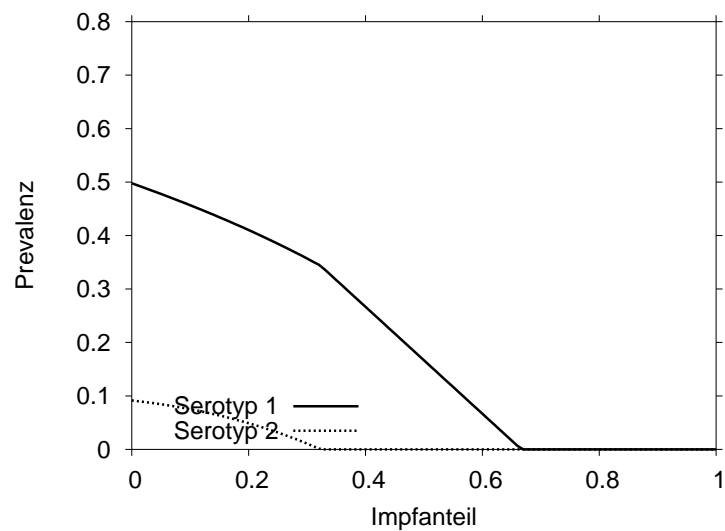
**Abb. 43:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIS Modell mit Impfung.

$R_{01} = 2.2, R_{02} = 2.0, f = 0.1$ . a: beide Serotypen konkurrieren fast nur indirekt ( $z = 0.1$ ), b: beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ), c: beide Serotypen konkurrieren fast nur direkt ( $z = 0.9$ ).



**Abb. 44:** Wirkung der Impfung auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIS Modell.

Die beide Serotypen konkurrieren fast direkt ( $z = 0.9$ ).  $R_{01} = 3.0$ ,  $R_{02} = 1.5$ .



**Abb. 45:** Wirkung der Impfung auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIS Modell.

Die beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ).

$R_{01} = 3.0$ ,  $R_{02} = 1.5$ .

### 3.3 SIR Modell

Im SIR Modell entwickeln die besiedelten Individuen Immunität gegen den jeweiligen Serotyp und bleiben danach immun. Diese Immunität beeinträchtigt stark die Prävalenz der beiden Serotypen. In Abb. 47 sehen wir, dass die Prävalenz von Serotyp 1 auf ca. 0.00065 gesunken ist, während sie im SI Modell noch 0.15 beträgt ( $R_{01} = 2.5$ , keine Konkurrenz). Wir wissen bereits, dass die Konkurrenz zwischen zwei Serotypen in erster Linie zur Verdrängung des schwächeren Serotyps führt und die Koexistenz erschwert. Deshalb können wir die Stärke dieser Auswirkung anhand der Eliminierung des schwächeren Serotyps bestimmen: Je eher der schwächere Serotyp aus der Population verdrängt wird, d.h. je kleiner die kritische Konkurrenzstärke zur Eliminierung ist, desto stärker ist die Wirkung der Konkurrenz.

In Abb. 47c, wo die Konkurrenz vorwiegend direkt wirkt, verlaufen die Prävalenzen der beiden Serotypen annähernd parallel nach unten, wenn die Konkurrenz wächst. Dabei wird keiner der beiden Serotypen eliminiert; eine Auswirkung der Konkurrenz ist nicht zu sehen.

Mit wachsendem Anteil von indirekter Konkurrenz kann der schwächere Serotyp eher aus der Population verdrängt werden. In der Abb. 47b, wo die Konkurrenz halb direkt und halb indirekt wirkt, liegt die kritische Konkurrenzstärke bei 0.98 und in der Abb. 47a ist liegt sie bei 0.75. Daraus folgern wir, dass die Auswirkung der Konkurrenz von der Art abhängt: Je größer der Anteil von indirekter Konkurrenz ( $z = 0$ ), desto stärker ist die Auswirkung.

Weiterhin zeigen wir, wie unterschiedlich die drei Konkurrenzparameter wirken (Abb. 48). Die Konkurrenz besitzt drei verschiedene Wirkungsmechanismen:

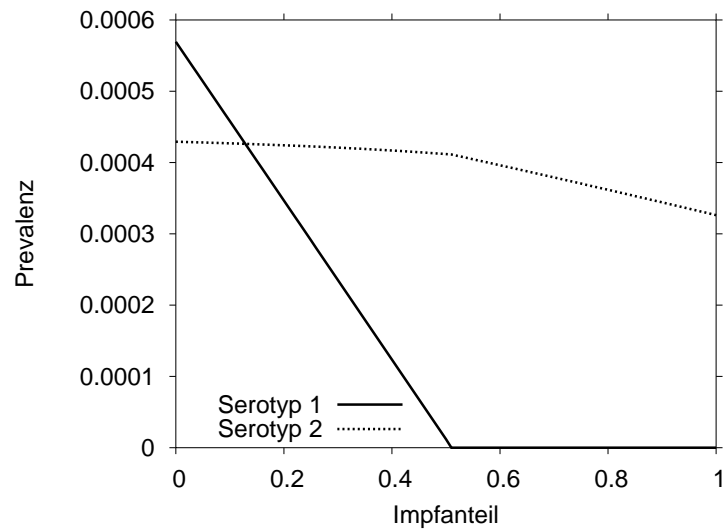
- Die Suszeptibilität kann durch Konkurrenz reduziert werden (Konkurrenzparameter  $c$ ).
- Die Konkurrenz führt zur Reduktion der Infektiösität (Konkurrenzparameter  $b$ ).
- Wenn die beiden Serotypen miteinander konkurrieren, kann die Dauer der Kolonisation verkürzt werden (Konkurrenzparameter  $g$ ).

Wie in dem analytischen Teil dieser Arbeit schon gezeigt wurde, wirkt der Konkurrenzparameter  $g$  im SIR Modell stärker als die anderen beiden Konkurrenzparameter  $b$  und  $c$ . Wir sehen, dass der schwächere Serotyp 2 bei einer Konkurrenzstärke von 0.9 eliminiert wird, wenn nur der Konkurrenzparameter  $b$  oder  $c$  wirkt. Wirkt nur der Konkurrenzparameter  $g$  zwischen den beiden Serotypen, dann wird der Serotyp 2 schon bei einer Konkurrenzstärke von ca. 0.84 eliminiert.

Die Wirkung der Konkurrenz unter Impfung ist in Abb. 49 dargestellt. Wir sehen, dass eine Impfung mit einem Anteil von 10 % die Prävalenz von Serotyp 1 reduzieren kann. Durch die Impfung kann auch indirekte Konkurrenz in der geimpften Bevölkerung stattfinden. Deshalb verstärkt die Impfung den Effekt der Konkurrenz. Die Verdrängung des schwächeren Serotyps ist auch möglich, wenn die beiden Serotypen sowohl indirekt als auch direkt miteinander konkurrieren. Nur unter direkter Konkurrenz können die beiden Serotypen koexistieren. Auch dieses Resultat bestätigt die Aussage, dass sich die indirekte Konkurrenz im SIR Modell stärker auswirken kann.

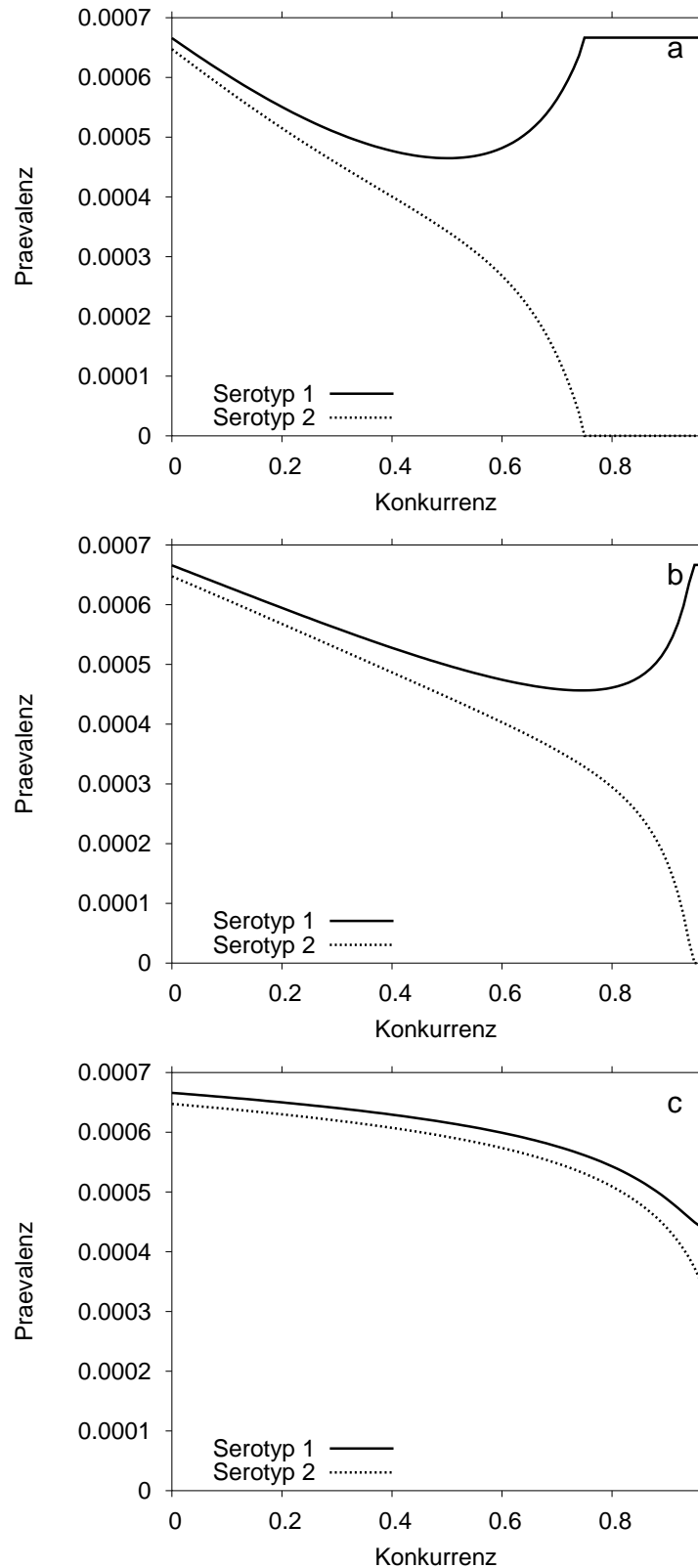
Da im SIR Modell nur die indirekte Konkurrenz Wirkung hat, ist die Erscheinung von

*serotype replacement* nicht mehr zu befürchten. Das wird sowohl in der Analyse in Abb. 25 als auch durch die Simulation in Abb. 46 gezeigt.

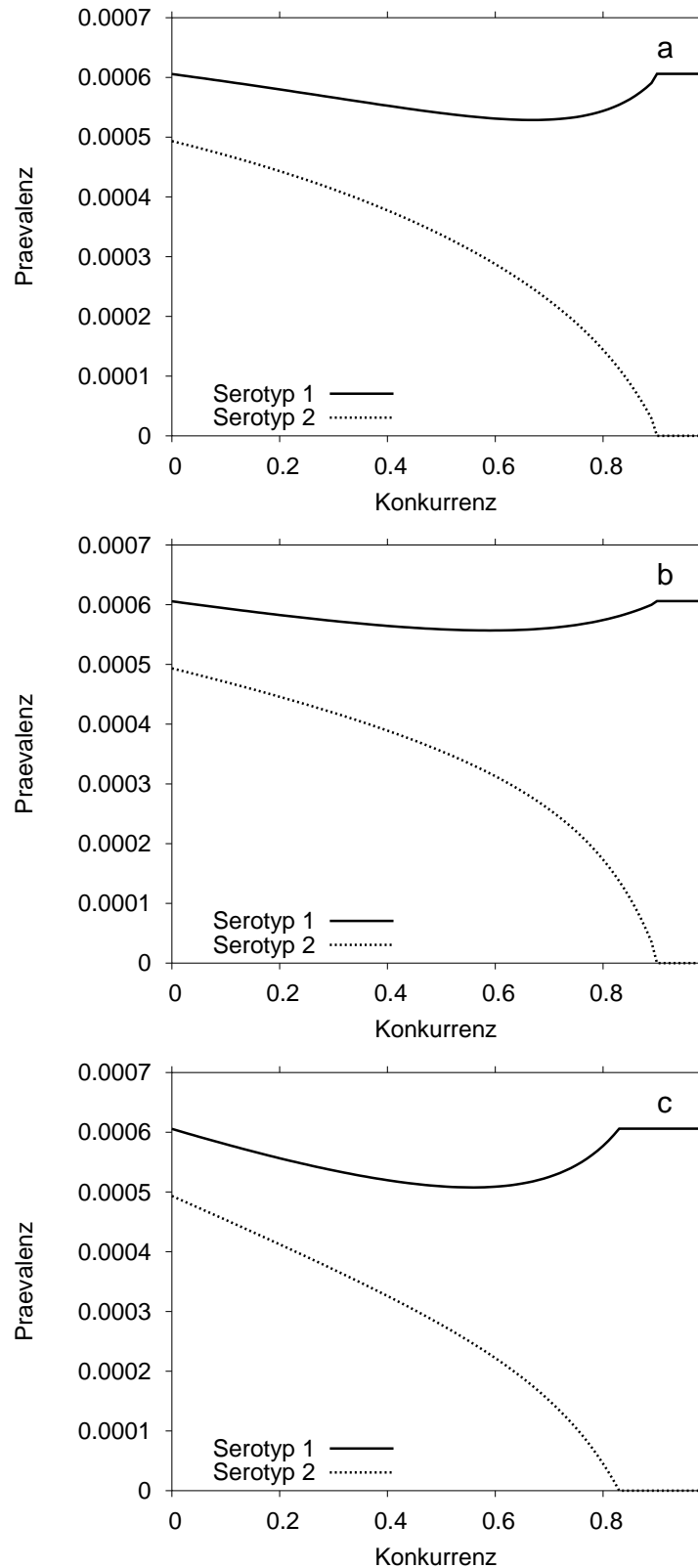


**Abb. 46:** Wirkung der Impfung auf die Prävalenz der beiden Serotypen unter fast direkter Konkurrenz.

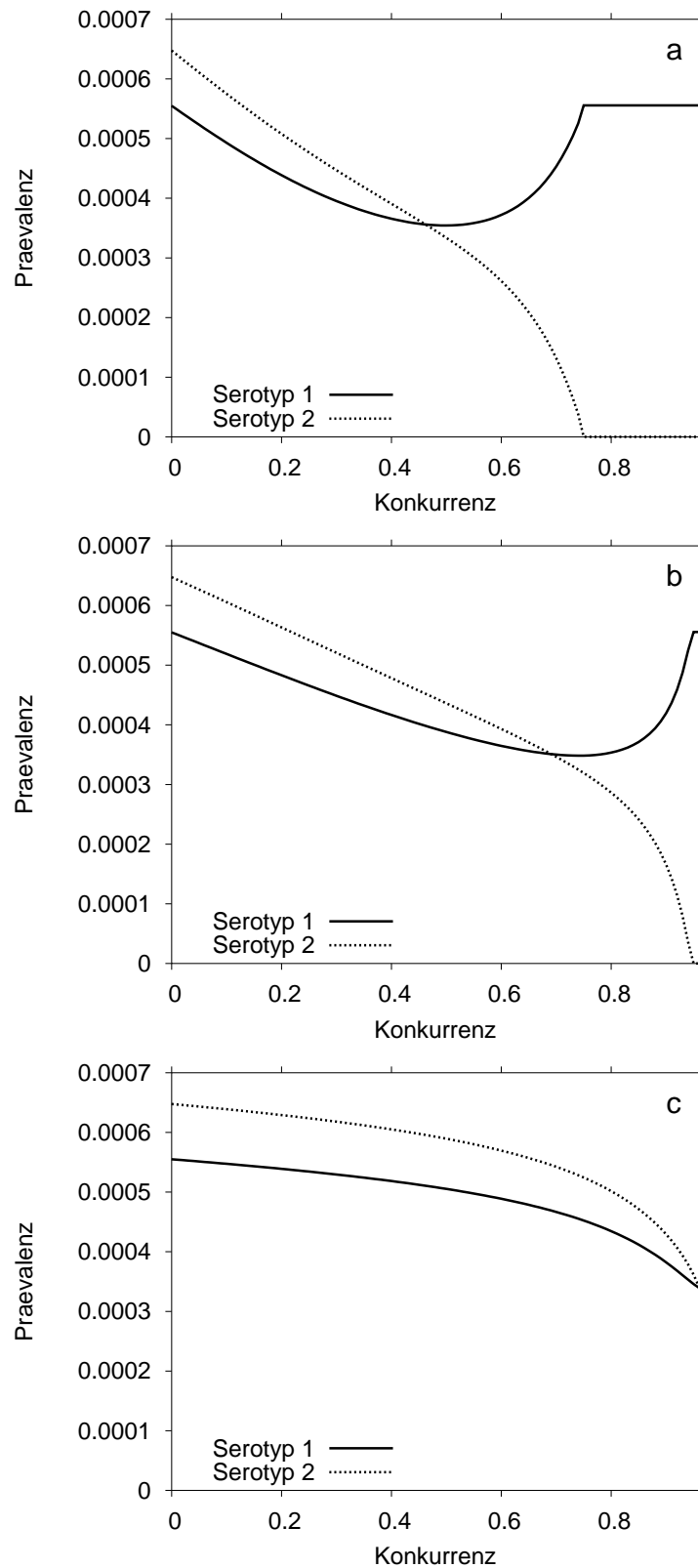
Die Konkurrenzstärke beträgt  $c = b = g = 0.5$ ,  $z = 0.9$ .  $R_{01} = 2.2$ ,  $R_{02} = 1.8$ .



**Abb. 47:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIR Modell ohne Impfung.  $R_{01} = 2.5$ ,  $R_{02} = 2.4$ . a: beide Serotypen konkurrieren fast nur indirekt ( $z = 0.1$ ), b: beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ), c: beide Serotypen konkurrieren fast nur direkt ( $z = 0.9$ ).



**Abb. 48:** Vergleich der Wirkung von drei Wirkungsmechanismen der direkten Konkurrenz im SIR Modell.  $R_{01} = 2.2, R_{02} = 1.8$  a: Konkurrenz, die die Suszeptibilität verändert (c), b: Konkurrenz, die die Infektiosität verändert (b), c: Konkurrenz, die die Dauer einer Kolonisation verändert (g).



**Abb. 49:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIR Modell mit Impfung.

$R_{01} = 2.2, R_{02} = 2.0, f = 0.1$ . a: beide Serotypen konkurrieren fast nur indirekt ( $z = 0.1$ ), b: beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ), c: beide Serotypen konkurrieren fast nur direkt ( $z = 0.9$ ).

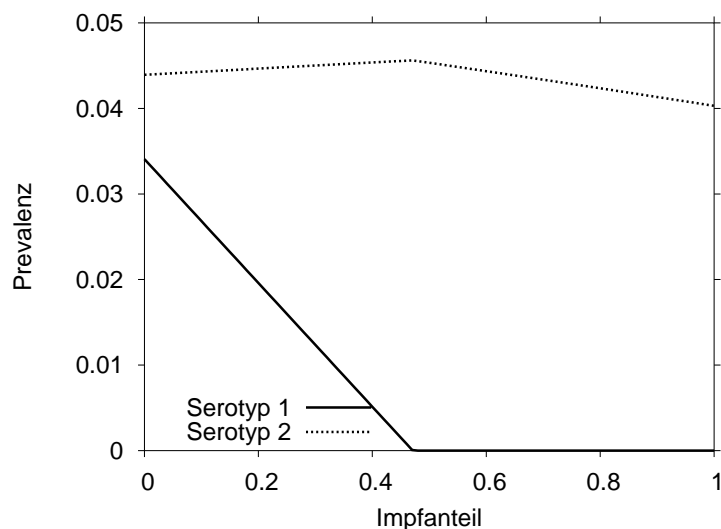


### 3.4 SIRS Modell

Im SIRS Modell verlieren die nach einer Kolonisation immun gewordenen Individuen ihre Immunität, danach sind sie wieder suszeptibel und können wieder besiedelt werden. Die Dauer der Immunität wird in dem Modell als ein Jahr definiert. Da uns noch keine epidemiologische Daten zu der Immundauer vorliegen, halten wir diese Dauer für plausibel. Deshalb liegen die Prävalenzen der beiden Serotypen höher als im SIR Modell. In der Abbildung 51 haben wir gezeigt, wie direkte und indirekte Konkurrenz unterschiedlich wirken. Wie im SIR Modell zeigt auch hier die indirekte Konkurrenz eine stärkere Auswirkung (Abb. 51a). Der Effekt der Konkurrenz ist im SIRS Modell stärker als im SIR Modell: Im SIRS Modell kann der Serotyp 2 durch die Konkurrenz verdrängt werden, wenn die Konkurrenz halb direkt und halb indirekt wirkt (Abb. 51b), was im SIR Modell nicht möglich ist (Abb. 47b).

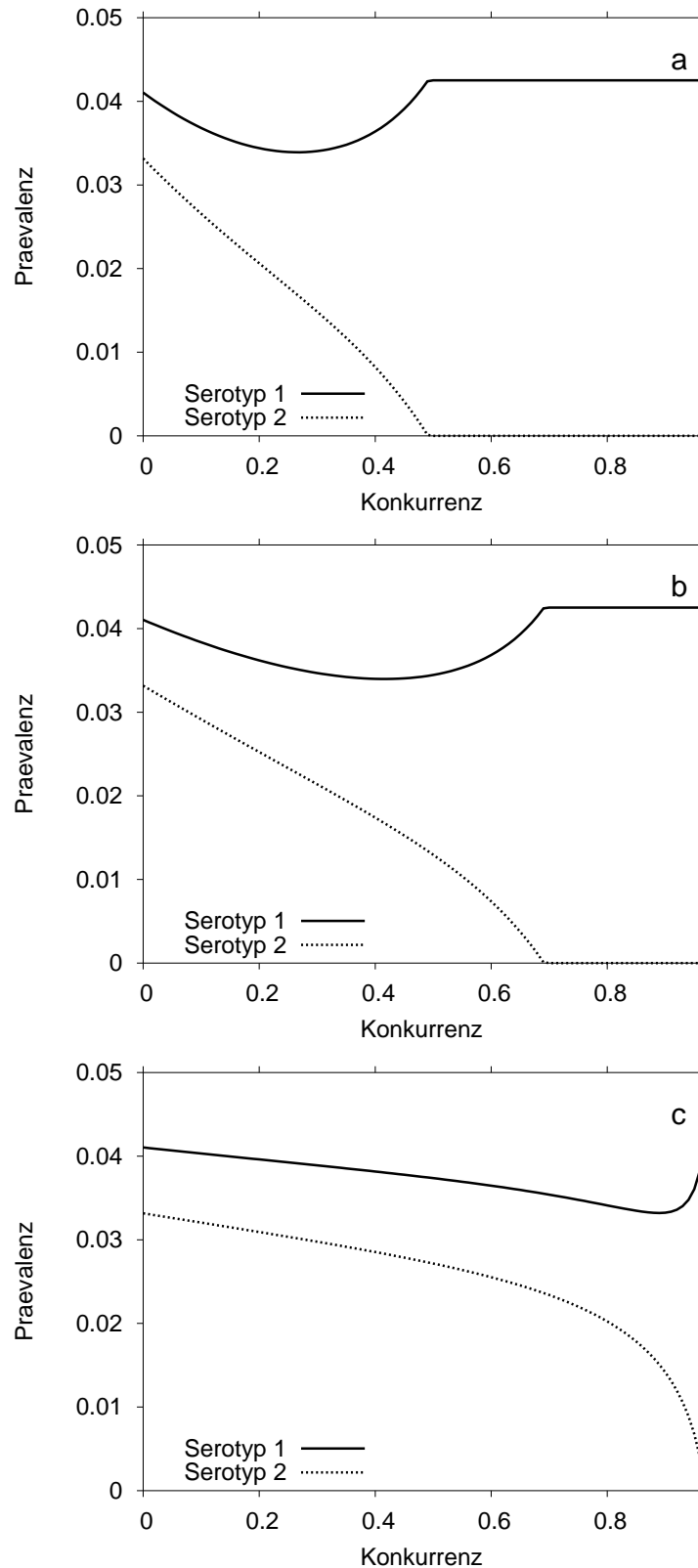
Die Unterschiede der Wirkung der drei Konkurrenzparameter wurden in Abb. 52 verglichen, wobei der Konkurrenzparameter  $g$  im SIRS Modell stärker wirken kann.

Die Wirkung der Konkurrenz unter Impfung im SIRS Modell ist vergleichbar wie im SIR Modell (siehe Abb. 53). Wie im SIR Modell kann auch im SIRS Modell kein *serotype replacement* auftreten, da die direkte Konkurrenz ihre Wirkung nicht entfalten kann (Abb. 50).

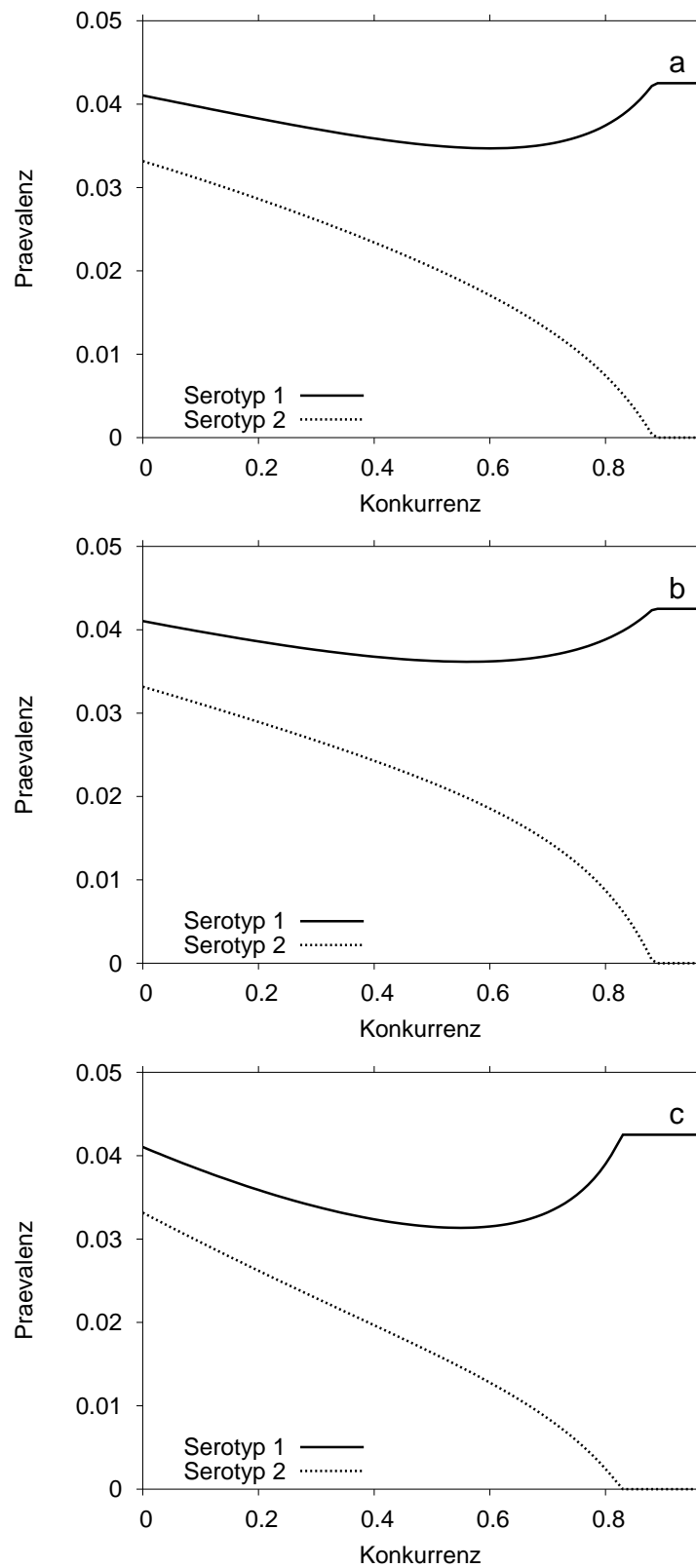


**Abb. 50:** Wirkung der Impfung auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen unter fast direkter Konkurrenz.

Die Konkurrenzstärke beträgt  $c = b = g = 0.5$ .  $R_{01} = 2.2$ ,  $R_{02} = 1.8$ .

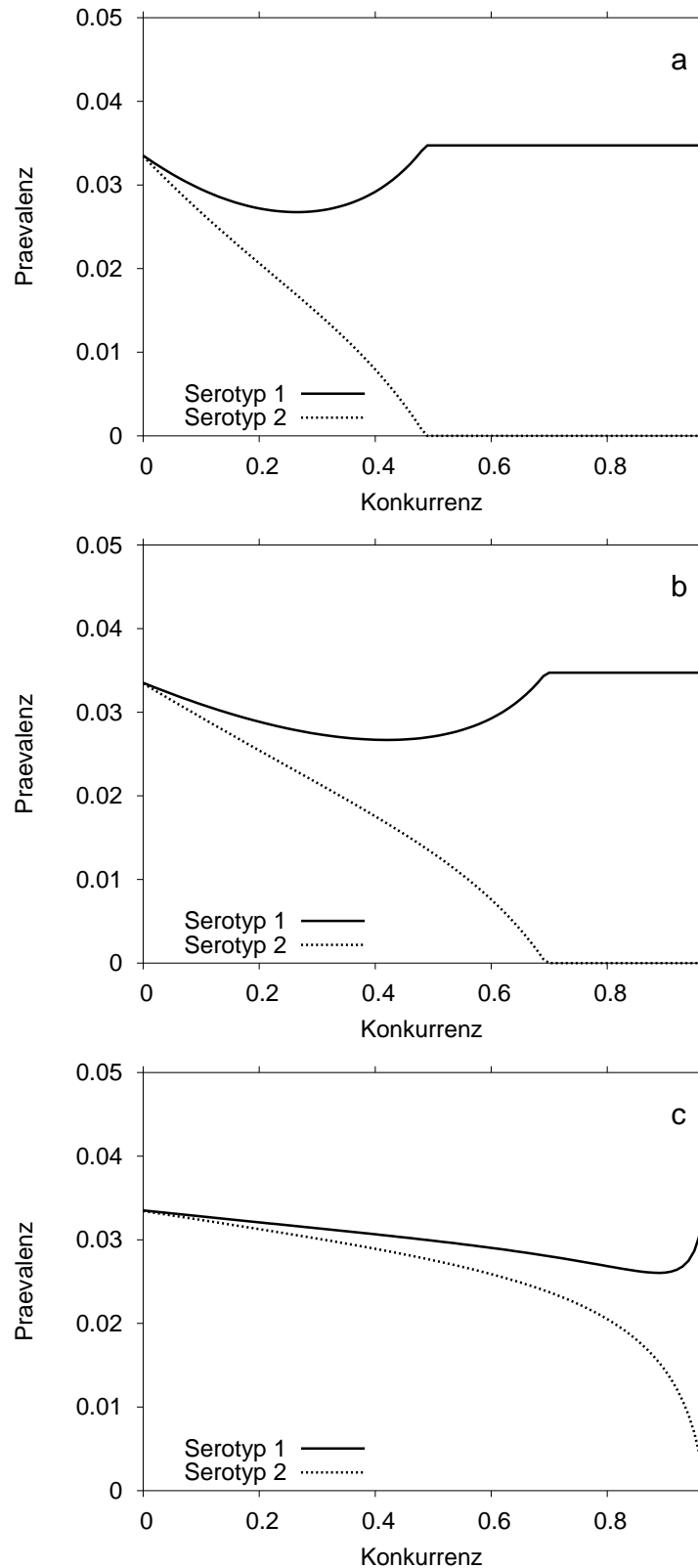


**Abb. 51:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIRS Modell ohne Impfung.  $R_{01} = 2.2, R_{02} = 1.8$ . a: beide Serotypen konkurrieren fast indirekt ( $z = 0.1$ ), b: beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ), c: beide Serotypen konkurrieren fast direkt ( $z = 0.9$ ).



**Abb. 52:** Vergleich der Wirkung von drei Modien der indirekten Konkurrenz im SIRS Modell.

$R_{01} = 2.2, R_{02} = 1.8$  a: Konkurrenz, die Suszeptibilität verändert (*c*), b: Konkurrenz, die Infektiösität verändert (*b*), c: Konkurrenz, die Dauer einer Kolonisation verändert (*g*).



**Abb. 53:** Wirkung der Konkurrenz auf die Gleichgewichtsprävalenz der beiden Serotypen im SIRS Modell mit einer 10 %igen Impfung.  $R_{01} = 2.2, R_{02} = 2.0$ . a: beide Serotypen konkurrieren fast indirekt ( $z = 0.1$ ), b: beide Serotypen konkurrieren sowohl indirekt als auch direkt ( $z = 0.5$ ), c: beide Serotypen konkurrieren fast direkt ( $z = 0.9$ ).

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit haben wir die Dynamik zweier koexistierender Serotypen in vier grundlegenden epidemiologischen Modellen untersucht. Die meisten Infektionserkrankungen mit koexistierenden Stämmen können mithilfe unserer Modelle kategorisiert werden. So können wir relativ schnell die Dynamik beliebiger Erkrankungen analysieren, um möglichst präzise Vorhersagen zu treffen.

Die Wirkung der Konkurrenz und die Konsequenz der Impfung wurden in allen vier Modellen ausführlich analysiert. In dem analytischen Teil dieser Arbeit haben wir gezeigt, wie die Stabilitätsbedingungen durch die Konkurrenz und Impfung verändert werden. In der Simulation haben wir gezeigt, wie Konkurrenz und Impfung auf die Prävalenz wirken. Dabei können wir auch das Ergebnis aus dem analytischen Teil bestätigen.

Dabei hat es sich in allen Modellen gezeigt, dass die Koexistenz unter zunehmender Konkurrenz erschwert wird. Wenn keine Konkurrenz vorhanden ist, können die beiden Serotypen koexistieren, falls ihre Basisreproduktionszahlen größer als eins sind. Zunehmende Konkurrenzstärke übt mehr Druck auf die beiden Serotypen aus, so dass die Koexistenz immer schwieriger wird. Ist die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen zu stark, so kann nur der kompetentere Serotyp in der Population überleben und der schwächere Serotyp wird somit aus der Population verdrängt. Nur falls die beiden Serotypen ausreichend große Basisreproduktionszahlen besitzen, ist die Koexistenz unter zunehmender Konkurrenz möglich.

Wird gegen einen Serotyp geimpft, wird er von der Impfung abgeschwächt und kann nur noch wenige Individuen kolonisieren. Je mehr gegen ihn geimpft wird, desto weniger Individuen werden von ihm kolonisiert. Damit ist die Ausbreitung des Zielerotyps beschränkt und er wird mit der Zeit ausgerottet. Es gibt einen bestimmten Impfanteil  $f$ , bei dem der Zielerotyp eliminiert wird. Dieser kritische Impfanteil hängt von der Basisreproduktionszahl des Zielerotyps ab: Je größer die Basisreproduktionszahl ist, desto kompetenter ist dieser Serotyp und er kann viel mehr Individuen kolonisieren. Um diesen Serotyp zu eliminieren, ist es daher nötig, mehr Individuen zu impfen.

Falls die Impfung kreuzreaktiv gegen den Nicht-Zielerotyp wirkt, hat sie dieselbe Auswirkung wie beim Zielerotyp. Beim kritischen Impfanteil kann der Nicht-Zielerotyp eliminiert werden.

Weiterhin wollen wir erklären, wann und wie *serotype replacement* entstehen kann. In SIR und SIRS Modellen kann man einen minimalen Anstieg des Nicht-Zielerotyp mit zunehmendem Impfanteil beobachten, wobei der Zielerotyp deutlich stärker reduziert wird. Dagegen kann der Nicht-Zielerotyp viel mehr in den SI und SIS Modellen von der Impfung profitieren, da seine Prävalenz sehr schnell ansteigt, während der Impfanteil immer mehr zunimmt. In extremen Fällen kann sogar ein völlig unbekannter Serotyp in der Population auftreten, der vor der Impfung von dem Zielerotyp unterdrückt wurde.

### 4.1 Vergleich mit anderen Arbeiten

Zur Untersuchung der Koexistenz mehrerer Pathogene wurden viele Modelle entwickelt, die mit unseren vier Modellen vergleichbar sind [74, 75, 76, 80, 78, 81, 82]. Die Unterschiede werden in Tab. 9 dargestellt. Unsere vier Basismodelle sind einfach strukturiert, es existiert eine konstante Population mit zwei Serotypen. Da die Zusammenhänge zwischen Kolonisation und Infektion noch nicht klar sind, berücksichtigen wir nur die Kolonisation dieser Serotypen und nicht die Infektion durch diese Serotypen. Daher sterben die

kolonisierten Individuen in unseren Modellen nicht aufgrund der Infektion, wie es bei manchen Pneumokokken- oder anderen Infektionen möglich wäre. Die Population wird nach dem epidemiologischen Zustand unterteilt, dabei werden viele andere Faktoren ignoriert, wie Geschlecht, Alter und Gesundheitszustand, die für die Dynamik eine wichtige Rolle spielen. In anderen Modellen wurden weniger Konkurrenzmechanismen betrachtet und damit wurden diese vereinfacht. In diesen werden infizierte Individuen vor einer weiteren Infektion geschützt, da beide Serotypen miteinander konkurrieren. Wir unterteilen unsere Konkurrenzmechanismen in drei verschiedene Wirkungsmechanismen: Die Input Konkurrenz, die die Suszeptibilität verringert (der Konkurrenzparameter  $c$ ), die Output Konkurrenz, die die Infektiosität reduziert (der Konkurrenzparameter  $b$ ) und die Duration Konkurrenz, die die Dauer einer Kolonisation verkürzt (der Konkurrenzparameter  $g$ ). Die Konkurrenz kann auf zwei verschiedene Arten wirken: Direkt, bei einer simultanen Kolonisation oder indirekt, durch kreuzreaktive Antikörper. Dadurch kann besser erklärt werden, wie die Serotypen gegeneinander konkurrieren.

Autor	Modell	Impfung	Koinfektion	Art der Konkurrenz	vergleichbare Konkurrenzparameter
Pugliese [75]	SI	-	-	-	-
Allen [74]	SI	-	möglich	indirekt	$c$
Castillo-Chavaz [76]	SIS	-	-	-	-
Lipsitch [78]	SIS	vorhanden	möglich	direkt	$c$
Dietz [80]	SIR	-	-	-	-
Esteva [81]	SIR	-	-	direkt	$c$
Feng [82]	SIR	-	möglich	indirekt	$c$

**Tabelle 9:** Vergleich der vorliegenden Arbeit mit vorangegangenen Werken.

Die neuesten Publikationen über das Thema Koexistenz von multiplen Pathogenen zeigen auch zu unserer Arbeit vergleichbare Ergebnisse, trotz verschiedener Modellannahmen und Ziele.

In dem SIR-Modell von Ackleh et al. [83] können entweder mehrere Serotypen koexistieren oder der jeweils stärkste Serotyp dominiert in der Population. Die Bedingungen für eine Koexistenz beziehungsweise für Serotype-Exclusion werden auch hier explizit angegeben. Das Modell verhält sich qualitativ vergleichbar zu unserem SIR-Modell. Wenn alle Basisreproduktionszahlen kleiner als eins sind, tritt in beiden Modellen keine Infektion auf. Ebenso stimmen unsere Ergebnisse darin überein, dass *serotype exclusion* sowohl von der Basisreproduktionszahl des dominanten Serotyps als auch von den Basisreproduktionszahlen der anderen Serotypen abhängt. Die Bedingungen für *serotype exclusion* sind auch hier explizit angegeben. Zunächst muss die Basisreproduktionszahl des dominanten Serotyps über eins liegen; diese Bedingung stimmt mit der Bedingung aus unserem untersuchten SIR-Modell überein. Ferner müssen die anderen Serotypen bestimmte Bedingungen (Ungleichungen) erfüllen. Diese Bedingungen unterscheiden sich von unseren Ergebnissen, da Ackleys Modell sich in einigen Punkten von unserem unterscheidet. Zunächst ist die Populationsgröße variabel. Auch können die Individuen bereits von Geburt an infiziert sein und infizierte Individuen können an der Infektion sterben.

In unserer Arbeit wirkt die Konkurrenz auf zwei mögliche Arten. Einmal findet direkte Konkurrenz statt, wenn beide Serotypen im Körper gleichzeitig auftreten, und indirekte über die immunologische Wechselwirkung. Eine andere Art der Konkurrenz ist die Isolation eines bestimmten Anteils der Suszeptiblen. Bei Masern und Keuchhusten spielt dieser Konkurrenzfaktor eine wichtige Rolle. Huang et al. beschreiben ein SICR-Modell mit zwei Pathogenen, die sich sowohl in der Dauer der Isolation als auch in der Mortalität unterscheiden [84]. Die Individuen (vor allem Neugeborene) werden nach der ersten Infektion mit einem Pathogen isoliert. Da sie noch suszeptibel gegen das zweite Pathogen sind, dient die Isolation zum Schutz vor einer zweiten Infektion. Entweder sterben die Individuen während dieser Isolation oder sie werden geheilt und erwerben Immunität gegen das Pathogen. Immunisierte Individuen sind dennoch suszeptibel für das jeweils andere Pathogen. Bei einer Infektion mit dem anderen Pathogen werden die Individuen jedoch nicht mehr isoliert. Nach der Heilung erwerben sie Immunität gegen beide Pathogene.

In diesem Modell werden die Stabilitätsbedingungen für alle vier Gleichgewichtspunkte explizit angegeben. Auch hier tritt keines der Pathogene in der Population auf, wenn die Basisreproduktionszahlen beider Pathogene eins unterschreiten. Die Bedingungen für *serotype exclusion* bzw. für Existenz unterscheiden sich aufgrund der verschiedenen Modelle von unseren Ergebnissen.

Aus unserer Arbeit wissen wir, dass eine steigende Konkurrenz die Koexistenz erschwert. Im Modell von Huang steigt der Konkurrenzdruck mit zunehmender Mortalität der Pathogene, so dass eine Koexistenz durch zunehmende Mortalität (verursacht von einem oder beiden Pathogenen) erschwert wird.

Dagegen beeinflusst die Dauer der Isolation die Koexistenz nicht, da die Dauer im Vergleich zur erwarteten Lebensdauer zu vernachlässigen ist. Saisonale Umweltfaktoren werden in diesem Modell ebenfalls betrachtet; dabei hängt die Übertragungsrate des Pathogens von der Jahreszeit ab. Falls die saisonalen Übertragungsraten beider Pathogene ähnlich verlaufen, koexistieren beide Pathogene dauerhaft. Unterscheiden sich die saisonalen Übertragungsraten stark voneinander, so dominiert jeweils das saisonal stärkere Pathogen. Die Pathogene lösen sich dann im Jahreszyklus ab.

Die zeitliche Oszillation von zwei Pathogenen tritt auch in anderen Modellen auf. Nũno et al. beschreiben ein SIQR-Modell für den Influenza A Virus, wobei zwei Stämme miteinander in Konkurrenz stehen. Diese Konkurrenz basiert auf Kreuzimmunität [85]. In diesem Modell wird ein Teil der infizierten Individuen isoliert, bis diese wieder geheilt sind. Nach einer Infektion besitzen die Individuen Immunität. Hinsichtlich der Untersuchung zweier konkurrierender Stämme und hinsichtlich der Kreuzimmunität sind die Ergebnisse der Arbeit von Nũno mit unserer vergleichbar. Mit zunehmender Kreuzimmunität wird die Koexistenz der beiden Stämme erschwert. Ferner wurde in dieser Arbeit festgestellt, dass die Isolation und die Kreuzimmunität die Dynamik des Modells verändern. Dies führt zu einem oszillierenden Verhalten. Betrachtet man allein den Einfluß der Isolation, oszillieren die beiden Stämme unabhängig voneinander. Erst die Kreuzimmunität führt zu einer Interferenz. Nũno et al. unterscheiden auch zwischen einer symmetrischen und einer asymmetrischen Kreuzimmunität. Diese Symmetrie wirkt sich auf die Periodendauer aus. So zeigten die numerischen Simulationen bei asymmetrischer Kreuzimmunität eine Periode von zehn bis dreizehn Jahren, während bei symmetrischer Kreuzimmunität die Periode nur 1-3 Jahre betrug.

Li et al. haben ein SIS-Modell für Geschlechtskrankheiten in einer homosexuellen Po-

pulation analysiert [86]. Diese eingeschlechtliche Population ist wiederum nach sexuellem Verhalten in zwei Gruppen geteilt. Für die Koexistenz in diesem Modell ist zunächst eine hinreichend große Basisreproduktionszahl erforderlich. Die verschiedenen Pathogene können hier koexistieren, wenn jedes Pathogen eine ökologische Nische besetzen kann. Dabei hat ein Pathogen eine hohe Kolonisationsrate in der ersten Gruppe, während es eine geringere Kolonisationsrate in der zweiten Gruppe aufweist.

## 4.2 Vergleich vom SI und SIS Modell

Da die Individuen in den SI und SIS Modellen keine Immunität nach einer Kolonisation entwickeln können, kann die indirekte Konkurrenz nur durch die Impfung bewirkt werden, d.h. die Konkurrenz findet nur bei geimpften Individuen statt. Wenn in der Population keine Impfung vorhanden ist oder nur mit einem zu geringen Anteil geimpft wurde, kann die indirekte Konkurrenz kaum Einfluss auf die beiden Serotypen haben. Wir haben sowohl im analytischen Ergebnis als auch in den Simulationen gesehen, dass die Konkurrenz der beiden Serotypen nur stattfinden kann, wenn sie direkt miteinander konkurrieren.

Der Unterschied zwischen den SI und SIS Modellen liegt darin, dass im SIS Modell die Individuen wieder suszeptibel werden können. Deshalb ist der Anteil von besiedelten Individuen (mit einem oder beiden Serotypen) im SI Modell höher als im SIS Modell. Da wir wissen, dass sich nur die direkte Konkurrenz in beiden Modellen auf beide Serotypen auswirkt, entscheidet die physische Präsenz der beiden Serotypen über die Auswirkung auf die Konkurrenz. Da es mehr besiedelte Individuen im SI Modell gibt, wirkt die Konkurrenz der beiden Serotypen stärker als im SIS Modell. Dieser Unterschied zeigt sich in einigen Bereichen. Zuerst können wir den Unterschied in der Verdrängung des schwächeren Serotyps (*serotype exclusion*) sehen. Mit wachsender Konkurrenz wird der schwächere Serotyp immer mehr unterdrückt, so dass er bei einer bestimmten Konkurrenzstärke nicht mehr in der Population existieren kann. Im SIS Modell liegt die kritische Konkurrenzstärke höher als im SI Modell bei gleichen Bedingungen, d.h. der schwächere Serotyp kann im SIS Modell länger überleben als im SI Modell. Auch die Wirkung der Konkurrenz bei Impfung ist stärker im SI Modell als im SIS Modell. Der kritische Impfanteil zur Ausrottung des Zielerotyps ist im SI Modell niedriger als im SIS Modell.

## 4.3 Vergleich vom SIR und SIRS Modell

In den SIR und SIRS Modellen können Individuen nach einer Kolonisation immun gegen den jeweiligen Serotyp werden, was zu einer merklichen Reduktion der Prävalenzen der beiden Serotypen führen kann. Im Gegensatz zu den SI und SIS Modellen wirkt in den SIR und SIRS Modellen hauptsächlich indirekte Konkurrenz. Da die Mehrheit der Population immun (gegen einen oder beide Serotypen) ist, hat direkte Konkurrenz kaum Einfluss auf die beiden Serotypen. Das Konkurrenzverhalten beider Modelle ist ähnlich wie in den SI und SIS Modellen: Der stärkere Serotyp gewinnt mit zunehmender Konkurrenzstärke an Prävalenz, wobei der schwächere ausgerottet wird. Im SIRS Modell ist die Konkurrenz stärker als im SIR Modell.



## 4.4 Konkurrenzverhalten

Wenn zwei Serotypen gleichzeitig denselben Wirt kolonisieren, können sie um Zielzellen miteinander konkurrieren, was die Existenz beider Serotypen erschwert. Das ist der Grund dafür, weshalb eine Kolonisierung von zwei Serotypen wesentlich seltener beobachtet wurde, als eine Kolonisierung mit nur einem der Serotypen.

Die Konkurrenz wirkt in unseren Modellen auf drei verschiedene Weisen: Wenn der Konkurrenzparameter  $c$  wirkt, wird die Suszeptibilität für eine Superkolonisation gesenkt. Je stärker die Konkurrenz ist, desto weniger Individuen werden superkolonisiert, dadurch wird die Koexistenz schwieriger.

Konkurrenzparameter  $b$  beeinflusst die Infektiosität von superkolonisierten Individuen. Nimmt die Konkurrenz zu, dann ist die Infektiosität geringer und damit auch die Kolonisationsrate niedriger. Die Folge: Immer weniger Individuen werden mit den Serotypen kolonisiert, auch eine Superkolonisation wird unwahrscheinlicher.

Konkurrenzparameter  $g$  fördert die Heilung von dem jeweiligen kolonisierten Serotyp. Je stärker der Konkurrenzparameter  $g$  wirkt, desto schneller werden kolonisierte Individuen geheilt. Da die Dauer einer Kolonisation durch die Konkurrenz verkürzt wird, haben die kolonisierten Individuen (einfache oder superkolonisierte) geringere Chancen, andere suszeptiblen Individuen zu kolonisieren. Dadurch existieren weniger kolonisierte oder superkolonisierte Individuen in der Population, wenn die Konkurrenz zunimmt.

Die zunehmende Konkurrenz übt auf die beiden Serotypen Druck aus, damit ist sowohl die Existenz als auch die Koexistenz erschwert. Das sieht man in der Simulation, hier nehmen die Prävalenzen beider Serotypen bei steigender Konkurrenz ab, falls keine Impfung vorhanden ist.

Sind jedoch beide konkurrierende Serotypen unterschiedlich kompetent, besitzen also unterschiedliche Basisreproduktionszahlen, kann der stärkere Serotyp mit einer größeren Basisreproduktionszahl länger der wachsenden Konkurrenz standhalten, während der schwächere mit einer kleineren Basisreproduktionszahl eliminiert wird. Nachdem der schwächere Serotyp aus der Population verdrängt worden ist, hat der stärkere Serotyp keine Konkurrenz mehr und kann nun allein in der Population existieren. Die Prävalenz des stärkeren Serotyps nimmt zu, so dass er seine ursprüngliche Prävalenz ohne Konkurrenz zurückgewinnt. Die Konkurrenz zwischen den beiden Serotypen führt letztendlich zu einer exklusiven Existenz des stärkeren Serotyps.

## 4.5 Koexistenz und Konkurrenzstärke

Die Ergebnisse aus den analytischen Untersuchungen aller Modelle zeigen, dass der Bereich der Koexistenz mit zunehmender Konkurrenzstärke immer kleiner wird. Bei einer bestimmten Konkurrenzstärke (je nach Modell verschieden) verschwindet dieser Bereich und Koexistenz wird unmöglich. Im SI Modell ist ab einer Konkurrenzstärke von 0.7 keine Koexistenz mehr möglich (siehe Abb. 2c). In anderen Modellen liegt der Wert zwischen 0.9 und 1.0, je nachdem wie die Konkurrenz wirkt (Abb. 11, Abb. 18, Abb. 19, Abb. 20, Abb. 27, Abb. 28, Abb. 29).

Für das Überleben in der Population ist entscheidend, welcher der beiden Serotypen die größere Basisreproduktionszahl besitzt. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Arbeiten erzielt [91]. Elbasha et al. haben in ihrer Arbeit über HPV (human papillomavirus) gezeigt, dass es bei starker Konkurrenz keine Domäne der Koexistenz gibt. Die exklusive Existenz eines Serotyps hängt von seiner Basisreproduktionszahl ab. In dieser Arbeit

wirkt die Konkurrenz nur auf die Suszeptibilität, wobei die Individuen gegen eine zweite Infektion geschützt sind, wenn sie bereits mit einem Virus infiziert sind (dies entspricht unserem Konkurrenzparameter  $c$  bei direkter Konkurrenz) oder sie hatten schon früher eine Infektion mit diesem Virus (dies entspricht unserem Konkurrenzparameter  $c$  bei indirekter Konkurrenz).

In den Ergebnissen unserer Simulationen können wir deutlich sehen, dass die Prävalenz der beiden Serotypen mit wachsender Konkurrenzstärke abnimmt, bis der schwächere Serotyp eliminiert wird. Bei dieser Konkurrenzstärke ist die Koexistenz nicht mehr möglich. Diese Resultate sind mit den Ergebnissen verschiedener Arbeiten vergleichbar [78, 91].

## 4.6 Prävalenz und Basisreproduktionszahl

Die Basisreproduktionszahl ist ein wichtiger Parameter, um die Fitness eines Serotyps zu beschreiben: Je höher die Basisreproduktionszahl eines Serotyps ist, desto mehr Individuen werden von ihm kolonisiert. Deshalb hängt die Höhe der Prävalenz des jeweiligen Serotyps von seiner Basisreproduktionszahl ab. Wenn ein Serotyp in der Population exklusiv existiert, können wir die Prävalenz des Serotyps direkt durch die Formel  $1 - \frac{1}{R_{0i}}$  ( $i = 1, 2$ ) aus den Gleichgewichtspunkten  $E_1$  und  $E_2$  angeben. Die Prävalenz ist proportional zu der Basisreproduktionszahl. Dies wurde durch die Simulationsergebnisse in allen vier Modellen bestätigt. Als Beispiel nehmen wir die beiden Fälle des SI Modells, in denen nur Serotyp 1 bei starker Konkurrenz in der Population persistieren kann. Für den ersten Fall  $R_{01} = 2.5$  beträgt die Prävalenz von Serotyp 1  $1 - \frac{1}{2.5} = 0.6$ . Verdoppelt man die Basisreproduktionszahl im zweiten Fall ( $R_{01} = 5.0$ ), so erhalten wir eine Prävalenz der Höhe  $1 - \frac{1}{5.0} = 0.8$ .

Wenn beide Serotypen in der Population koexistieren, kann die Prävalenz nicht explizit angegeben werden, aber der Serotyp mit höher Basisreproduktionszahl hat auch eine größere Prävalenz gegenüber dem Serotyp mit der kleineren Basisreproduktionszahl (Abb. 35c).

## 4.7 Prävalenz und Impfung

Die Prävalenz eines Serotyps hängt nicht nur von seiner Basisreproduktionszahl ab, auch die Impfung kann die Prävalenz beeinflussen. Wenn die Impfung gegen einen bestimmten Serotyp gerichtet ist, wird die Prävalenz dieses Serotyps mit zunehmendem Impfanteil sinken. Bei einem kritischen Impfanteil wird der Zielerotyp aus der Population eliminiert. Der kritische Impfanteil hängt von der Basisreproduktionszahl des Zielerotyps ab: Je größer die Basisreproduktionszahl ist, desto kompetenter ist dieser Serotyp, und er kann länger in der Population persistieren. Deshalb ist es schwieriger, diesen Serotyp auszurotten und der kritische Impfanteil ist höher.

Besitzt die Impfung Kreuzimmunität gegen den Nicht-Zielerotyp, dann hat sie eine vergleichbare Wirkung auf diesen Serotyp wie auf den Zielerotyp: Mit zunehmendem Impfanteil wird die Prävalenz des Nicht-Zielerotyps ebenfalls reduziert.

## 4.8 Ausrottung durch Konkurrenz

Wir wissen bereits, dass die Impfung den Zielerotyp ausrotten kann, an diesem Punkt ist der kritische Impfanteil erreicht. Falls beide Serotypen miteinander konkurrieren und diese Konkurrenz in ihrer Wirkung voll entfaltet wird, so wird dadurch der kritische Impfanteil gesenkt. Im SIS-Modell kann hauptsächlich nur die direkte Konkurrenz wirken, somit haben wir bei einer Basisreproduktionszahl von 3.0 einen kritischen Impfanteil von 0.66, wenn keine Konkurrenz vorhanden ist. Bei direkter Konkurrenz wird der kritische Impfanteil auf 0.57 gesenkt. Dadurch müssen weniger Individuen der Population geimpft werden. Wirkt die Konkurrenz zur Hälfte direkt und zur anderen Hälfte indirekt, so ist deren Wirkung abgeschwächt. Damit wird der kritische Impfanteil deutlich weniger reduziert. Im konkreten Fall kann ein kritischer Impfanteil von 0.66 bei gleicher Basisreproduktionszahl nur auf 0.64 gesenkt werden.

## 4.9 Serotype Replacement

*serotype replacement* ist ein möglicher Seiteneffekt einer Impfung, bei dem ein Nicht-Zielerotyp sich schneller in der Population ausbreitet, da die Konkurrenz des Zielerotyps nicht mehr vorhanden ist. Im Extremfall kann ein Serotyp in der Population auftreten, der zuvor durch die starke Konkurrenz der kompetenteren Serotypen unterdrückt wurde. Denkbar wäre, dass dieser bisher unbekannte Serotyp gravierendere Symptome verursacht, zum Beispiel Meningitis oder Bakteriämie. Einige Modelle haben gezeigt, dass *serotype replacement* bei konkurrierenden Stämmen auftreten kann [91, 92]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass *serotype replacement* nur in den SI- und SIS Modellen auftreten kann, da hier die Konkurrenz hauptsächlich direkt wirkt. Als Beispiel demonstrieren wir im SIS Modell zwei Serotypen, deren Basisreproduktionszahlen 3.0 und 1.5 betragen. Ohne Impfung kann nur der stärkere Serotyp in der Population existieren und hat eine Prävalenz von 0.67. Mit zunehmendem Impfanteil sinkt seine Prävalenz. Bei einem Impfanteil von 0.35 erscheint erstmals der schwächere Serotyp, der sich nun schneller in der Population ausbreiten kann. Bei einem Impfanteil von 0.57 ist der Zielerotyp eliminiert, von nun an existiert nur der Nicht-Zielerotyp. Dagegen steigt die Prävalenz des Nicht-Zielerotyps nach einer Impfung nur leicht an. Hier steht nicht zu befürchten, dass *serotype replacement* auftreten kann. Da in den SIR und SIRS Modellen nur indirekte Konkurrenz wirken kann, beeinträchtigt die Impfung nicht nur die Existenz des Zielerotyps, sondern auch die des Nicht-Zielerotyps. Somit kann kein Serotyp von der Impfung profitieren. Ein *serotype replacement* ist daher ausgeschlossen.

## 4.10 Anwendungsbereiche der Modelle

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluß von Konkurrenzverhalten und Impfung auf die Dynamik zweier koexistierender Pneumokokkenserotypen zu analysieren. Die hierbei entwickelten Modelle sind jedoch nicht auf Pneumokokken beschränkt. Wir können unsere vier grundlegenden Modelle auch auf andere Infektionskrankheiten anwenden. Dies erlaubt es uns, nützliche Vorhersagen zur Dynamik von Infektionen zu liefern. Insbesondere kann diese Arbeit dazu dienen, in der Praxis Impfstrategien zu entwickeln oder zu optimieren. Unsere Modelle können eine Empfehlung für den kritischen Impfanteil liefern, wenn wir die Basisreproduktionszahl zuverlässig schätzen können.

So kann zum Beispiel bei HIV-Erkrankungen das SI-Modell angewendet werden, um den kritischen Impfanteil zu bestimmen. Ist ein effektiver Impfstoff vorhanden, so können sofort Aussagen getroffen werden, wieviele Individuen einer Population geimpft werden müssen, um diese Erkrankung auszurotten.

Speziell bei Pneumokokkenerkrankungen finden wir in der Praxis weltweit 90 Serotypen, gegen die 7 häufigsten wirkt die Konjugatimpfung effektiv. Durch die ungleichmäßige Verteilung der Serotypen und die Tatsache, dass in einigen Studien *serotype replacement* beobachtet wurde, vermuten wir, dass die Serotypen durchaus miteinander konkurrieren können. Seit 2000 werden in den USA 98% aller Kleinkinder mit der 7-valentigen Konjugatimpfung geimpft. Bereits jetzt kann ein Rückgang der 7 Zielerotypen beobachtet werden [46]. In Deutschland ist die Konjugatimpfung freiwillig und deren Kosten werden nicht von den öffentlichen Krankenkassen übernommen. Da diese Impfung sehr teuer ist (ca. 200 Euro), ist der Impfanteil sehr gering. Eine effektive Reduktion der Prävalenz der 7 Zielerotypen tritt nicht auf. Um diese Krankheit in einem kostengünstigen Rahmen effektiv auszurotten, können unsere Modelle eine Empfehlung über den kritischen Impfanteil aussprechen. Dazu werden weitere Informationen benötigt: Als erstes müssen wir wissen, in welches dieser vier epidemiologischen Modelle die Pneumokokkenerkrankung passt. Weiterhin benötigen wir Informationen über die Basisreproduktionszahlen der berücksichtigten Serotypen. Zudem muss im biologischen Experiment geklärt werden, wie die Konkurrenz zwischen den Serotypen wirkt und wie stark diese ist. Erst dann können wir eine Vorhersage über den kritischen Impfanteil treffen und den Serotyp ausrotten.

Die meisten verwendeten Impfstoffe sind effektiv gegen die Krankheitserreger, gegen die sie gerichtet sind. Falls mehrere Krankheitserreger der gleichen Art existieren, befürchtet man das Auftreten von *serotype replacement* und die damit verbundenen negativen Seiteneffekte, wenn die Serotypen untereinander konkurrieren. Einige Modelle haben sich bereits mit dieser Problematik beschäftigt und zeigen, dass *serotype replacement* tatsächlich auftreten kann, wenn die Zielerotypen und Nicht-Zielerotypen konkurrieren [91, 92]. Unsere Modelle erlauben, eine präzisere Aussage treffen zu können, indem wir zeigen, dass nicht nur die Konkurrenz, sondern auch die Art der Konkurrenz für die Entstehung des *serotype replacement* verantwortlich ist. Wir wissen, dass *serotype replacement* nur unter direkter Konkurrenz auftreten kann. Daher können wir eine realistische Beurteilung über den Impfstoff eines bestimmten Krankheitserregers abgeben, wenn wir wissen, zu welchem Modell dieser gehört. Falls gegen diesen Krankheitserreger Immunität entwickelt wird, können wir die SIR- und SIRS-Modelle anwenden, da die Konkurrenz in diesem Fall indirekt wirkt. Die Entstehung von *serotype replacement* ist hier nicht möglich. Manche Krankheitserreger entsprechen dem Muster der SI- und SIS-Modelle, in diesen Fällen wirkt sich hauptsächlich direkte Konkurrenz aus. Dies kann zur Entstehung von *serotype replacement* führen. So können wir unter der Voraussetzung einer bekannten Konkurrenzstärke den Impfanteil vorhersagen, bei dem ein völlig neuer Erreger der gleichen Art in der Population erscheinen kann, der zuvor stark vom Zielerotyp unterdrückt wurde.

#### 4.11 Präzisierung der Modelle

Unser Modell betrachtet zwei miteinander konkurrierende Pneumokokkenserotypen in einer Population. Das Modell ist aber nicht limitiert auf Pneumokokkenerkrankungen, sondern auf jede Art der Infektionskrankheiten anwendbar, unabhängig von der Art des Er-

regers. So können wir auch das Konkurrenzverhalten von infektiösen Bakterien wie Streptokokken, Virusinfektionen wie z.B. Dengue Fieber oder Hantavirus aufklären. Ausserdem können wir eventuelle Auswirkungen einer Impfung in einer Population demonstrieren. Um unser Modell erfolgreich anwenden zu können, benötigen wir nur die epidemiologischen Parameter, wie z. B. die Dauer der Infektion und die Dauer der Immunität für den jeweiligen Erreger.

Unsere Modelle sind recht einfach strukturiert, da wir eine konstante Population als gegeben voraussetzen. Nur diese Bedingung erlaubt uns die Dynamik zweier konkurrierender Serotypen zu analysieren und die Stabilitätsbedingungen für Existenz und Koexistenz je nach Modell explizit anzugeben. Diese Modelle werden verwendet, um allgemein das Verhalten von Konkurrenz und die Auswirkungen von Impfungen zu analysieren. Im speziellen Fall kann für die Simulation das Modell verfeinert oder optimiert werden. So können wir die Population altersabhängig strukturieren; im Fall der Pneumokokkenerkrankung ist bekannt, dass Kleinkinder und Ältere ein erhöhtes Risiko für eine Infektion besitzen. Somit wird die Suszeptibilität für die jeweiligen Altersgruppen verändert. Um das Modell noch präziser zu machen, können wir auch eine altersbedingte Sterberate hinzufügen. Weiterhin ist denkbar, das Modell geschlechtsspezifisch zu strukturieren oder nach Risikogruppen zu unterteilen. Generell ist eine beliebige Verfeinerung der Modelle möglich und dient damit der Annäherung der mathematischen Modelle an die Realität.

In unseren Modellen betrachten wir nur die Kolonisation einer Population und nicht die Infektion, weil die Entstehung einer Infektion aus einer Kolonisation nicht genau beschrieben werden kann, da sie von vielen Faktoren, wie Alter, Gesundheitszustand, sozialen Faktoren und anderem abhängt. Bei vielen Krankheiten kommt es zu einer Infektion, sobald die Individuen mit dem Krankheitserreger kolonisiert sind. In diesen Fällen können wir unser Modell auch für die Dynamik von Infektionen verwenden. Manche Infektionen sind harmlos und nach kurzer Zeit ausgestanden, doch einige können tödlich verlaufen. In diesem Fall haben wir natürlich eine erhöhte Sterberate gegenüber nicht infizierten Individuen. Auch diese Art der Anpassung ist für unsere Modelle durchführbar.

Wir haben drei verschiedene Konkurrenzmechanismen vorgestellt, deren Stärke durch einen Parameter reguliert wird. In der Realität kann die Konkurrenz auch einen zeitabhängigen Verlauf annehmen, so kann die Konkurrenz bei der ersten Begegnung zweier Serotypen am stärksten sein und im weiteren Verlauf abnehmen.

In unseren Modellen setzen wir eine perfekte Impfung voraus, die hundertprozentig effektiv gegen den Serotyp wirkt, dies stimmt in einigen Fällen nicht mit der Realität überein. Um dies in unsere Modelle einzubeziehen, fügen wir einen Effizienzfaktor der Impfung ein, der zwischen 0 und 1 liegt. 0 bedeutet keine Wirkung der Impfung, 1 bedeutet einen hundertprozentigen Schutz gegen den Zielerotyp.

In unseren Modellen wirkt indirekte Konkurrenz durch das Vorhandensein von Antikörpern. Dabei wird nicht unterschieden, ob die Antikörper durch vorherige Infektion oder durch Impfung entstanden sind. Ob eine Immunisierung durch Infektion oder Impfung erfolgt ist, kann Unterschiede in der Dauer und Effektivität ausmachen. Da die Impfung einen höheren Antikörpertiter erzielt (z.B. Pneumokokkenkonjugatimpfung), kann angenommen werden, dass der Impfschutz sehr lange anhält. Nach einer natürlichen Immunisierung durch eine Kolonisation wäre der Antikörpertiter eventuell niedriger und somit wäre der

Impfschutz bei einer Impfung stärker. Weiterhin lassen sich beide Arten der Immunisierung in Bezug auf die Kreuzimmunität unterscheiden. Man vermutet, dass die Antikörper weniger kreuzreaktiv sind, wenn sie aus einer Impfung resultieren. Würde dieser Unterschied berücksichtigt, könnten die Ergebnisse unserer Untersuchung anders ausfallen. In diesem Fall kann eventuell *serotype replacement* ebenfalls in SIR- und SIRS Modellen erscheinen, wenn Kreuzimmunität nur durch eine natürliche Kolonisation ausgelöst würde. Diese Impfung übt keinen Druck auf den Nicht-Zielserotyp aus und dieser kann davon profitieren, wenn dieser mit dem Zielerotyp stark konkurriert.

## 5 Literatur

1. Gray, B.M., Converse, G.M 3rd., Dillon, H.C. Jr. (1980): Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J. Infect. Dis.* **142(6)**, 923-33
2. Babl, F., Pelton, S., Theodore, S., Klein, J. (2001): Constancy of distribution of serogroups of invasive pneumococcal isolates among children: Experience during 4 decades. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1155-1161
3. Black, S., Shinefield, H. (1997): Issues and challenges: Pneumococcal vaccination in pediatrics. *Pediatr. Ann.* **26(6)**, 355-360
4. Kries, R.V., Seidler, A., Schmitt, H.J., Reinert, R. (2000): Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin. Infect. Dis.* **31(2)**, 482-487
5. von Kries R. (1999): Epidemiologie von Pneumokokken-Infektionen bei Kindern. Schmitt H.J. (Hrsg.), Infomed Verlag, Berlin 2000. *Alte und neue Impfstoffe in Deutschland: Grundlagen für künftige Entscheidungen*
6. Hulsse, C., Littmann, M., Fiedler, K. (1999): Epidemiologic and serologic studies of pneumococcal infections with reference to the new STIKO recommendations. *Gesundheitswesen* **61**, 393-39
7. Robert Koch-Institut. (2000) Zur Impfung gegen Pneumokokken-Infektionen. *Epidemiol. Bull.* **12**, 97-99
8. Eskola, J., Takala, A.K., Kela, E., Pekkanen, E., Lalliokoski, R., Leinonen, M. (1992): Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *Jama* **268(23)**, 3323-7
9. Dagan, R., Engelhard, D., Piccard, E. (1992): Epidemiology of invasive pneumococcal infections in Israel. The Israeli Pediatric Bacterimia and Meningitis Group. *Jama* **268(23)**, 3328-32
10. Zangwill, K.M., Vadheim, C.M., Vannier, A.M., Hemenway, L.S., Greenberg, D.P., Ward, J.I. (1996): Epidemiology of invasive pneumococcal disease in south California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J. Infect. Dis.* **174(4)**, 752-9
11. Gratten, M., Montgomery, J., Gerega, G., Gratten, H., Siwi, H., Poli, A., Koki, G. (1989): Multiple colonization of the upper respiratory tract of Papua New Guinea children with *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **20(4)**, 501-9
12. Huebner, R.E., Dagan, R., Porath, N., Wasas, A.D., Klugman, K.P. (2000): Lack of utility of serotyping multiple colonies for detection of simultaneous nasopharyngeal carriage of different pneumococcal serotypes. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19(10)**, 1017-20
13. Shapiro, E.D., Berg, A.T., Austrian, R., Schroeder, D., Parcels, V., Margolis, A., Adair, R.K., Clemens, J.D. (1991): The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* **325(21)**, 1453-60

14. Jackson, L.A, Neuzil, K.M, Yu, O.C. (2003): Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* **348(18)**, 1747-1755
15. Black, S.B., Shinefield, H.R., Ling, S., Hansen, J., Fireman, B., Spring, D., Noyes, J., Lewis, E., Ray, P., Lee, J., Hackell, J. (2002): Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **21(9)**, 810-5
16. Obaro, S.K., Adegbola, R.A., Banya, W.A., Greenwood, B.M. (1996): Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* **348(9022)**, 271-2
17. Mbelle, N., Huebner, R.E., Wasas, A.D., Kimura, A., Chang, I., Klugman, K.P. (1999): Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J. Infect. Dis.* **180(4)**, 1171-6
18. Leino, T., Auranen, K., Jokinen, J., Leinonen, M., Tervonen, P., Takala, A.K. (2001): Pneumococcal carriage in children during their first two years: important role of family exposure. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **20(11)**, 1022-7
19. Spratt, B.G., Greenwood, B.M. (2000): Prevention of pneumococcal disease by vaccination: does Serotype replacement matter? *Lancet* **356(9237)**, 1210-1
20. Whitney, C.G., Farley, M.M., Hadler, J., Harrison, L.H., Bennett, N.M., Lynfield, R., Reingold, A., Cieslak, P.R., Pilishvili, T., Jackson, D., Facklam, R.R., Jorgensen, J.H., Schuchat, A., for the Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. (2003): Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* **348(18)**, 1737-46
21. Zysk, G., Bethe, G., Nau, R., Koch, D., Graf von Bassewitz, V.C., Heinz, H.P., Reinert, R.R. (2003): Immune response to capsular polysaccharide and surface proteins of *Streptococcus pneumoniae* in patients with invasive pneumococcal disease. *J. Infect. Dis.* **187(2)**, 330-3
22. Schmöle Thoma, B. (2000): Sieben-valente Pneumokokken Konjugatimpfstoff (7VpnC-Prevenar): Immunogenität, Reaktogenität und Wirksamkeit. Schmitt H.J. (Hrsg.), Infomed-Verlag, Berlin 2000. *Alte und neue Impfstoffe in Deutschland: Grundlagen für künftige Entscheidungen*
23. Lackner, T.E., Hamilton, R.G., Hill, J.J., Davey, C., Guay, D.R.P. (2003): Pneumococcal polysaccharide revaccination: immunoglobulin g seroconversion, persistence, and safety in frail, chronically ill older subjects. *J. Am. Geriatr. Soc.* **51(2)**, 240-5
24. Eskola, J., Anttila, M. (1999): Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **18(6)**, 543-51
25. Eskola, J., Kilpi, T., Palmu, A., Jokinen, J., Haapakoski, J., Herva, E., Takala, A., Kayhty, H., Karma, P., Kohberger, R., Siber, G., Makela, P.H. (2001): Finnish Otitis Media Study Group. *N. Engl. J. Med* **344(6)**, 403-9
26. Russell, F.M., Mulholland, E.K. (2004): Recent advances in pneumococcal vaccination of children. *Ann. Trop. Paediatr.* **24(4)**, 283-94



27. Davies, E.G., Riddington, C., Lottenberg, R., Dower, N. (2004): Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **1**, CD003885
28. Black, S., Shinefield, H., Fireman, B., Lewis, E., Ray, P., Hansen, J.R., Elvin, L., Ensor, K.M., Hackell, J., Siber, G., Malinoski F., Madore, D., Chang, I., Kohberger, R., Watson, W., Austrian, R., Edwards, K. (2000): Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19(3)**, 187-95
29. O'Brien, K.L., Moulton, L.H., Reid, R., Weatherholtz, R., Oski, J., Brown, L., Kumar, G., Parkinson, A., Hu, D., Hackell, J., Chang, I., Kohberger, R., Siber, G., Santosham, M. (2003): Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* **362(9381)**, 355-61
30. Kilpi, T., Palmu, A., Leinonen, M., Eskola, J., Finom, S.G. (2000): Effect of a Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PncOMP) against Serotype-specific Acute Otitis Media (AOM) caused by *Streptococcus pneumoniae* (Pnc). Abstract from 40th ICCAC, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada.
31. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). (2000): Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. Morbidity and Mortality Weekly Report. *Supplement* **49**, RR-9
32. Dagan, R. (2000) Effect of vaccine on antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage and spread. Second International Symposium of Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Sun City, South Africa, 2000.
33. Dagan, R., Givon, N., Yagupsky, P., Porat, N., Janco, J., Chang, I. (1998): Effect of an 9-valent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 on nasopharyngeal (NP) carriage of vaccine type and non-vaccine type *S. pneumoniae* strains among day care center (DCC) attendees. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA 1998;29.
34. Vakevainen, M., Eklund, C., Eskola, J., Kayhty, H. (2001): Cross-reactivity of antibodies to type 6B and 6A polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*, evoked by pneumococcal conjugate vaccines, in infants. *J. Infect. Dis.* **184(6)**, 789-93
35. Jakobsen, H., Sigurdsson, V.D., Sigurdardottir, S., Schulz, D., Jonsdottir, I. (2003): Pneumococcal Serotyp 19F conjugate vaccine induces cross-protective immunity to Serotyp 19A in a murine pneumococcal pneumonia model. *Infect. Immun.* **71(5)**, 2956-9
36. Ekdahl, K., Ahlinder, I., Hansson, H.B., Melander, E., Molstad, S., Soderstrom, M., Persson, K. (1997): Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. *Clin. Infect. Dis.* **25(5)**, 1113-7
37. Musher, D.M., Chapman, A.J., Goree, A. (1986): Natural and vaccine-related immunity to *Streptococcus pneumoniae* . *J. Infect. Dis.* **154(2)**, 245-256

38. Lipsitch, M., Whitney, C.G., Zell, E., Kaijalainen, T., Dagan, R., Malley, R. (2005): Are anticapsular antibodies the primary mechanism of protection against invasive pneumococcal disease? *PLoS Medicine* **2**, 0062-68
39. Baril, L., Briles, D.E., Crozier, P. (2004): Characterization of antibodies to PspA and PsaA in adults over 50 years of age with invasive pneumococcal disease. *Vaccine* **23**, 789-93
40. Simell, B., Kilpi, T.M., Kayhty, H. (2002): Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children. *J. Infect. Dis.* **186**, 1106-14
41. McCool, T.L., Cate, T.R., Moy, G., Weiser, J.N. (2002): The immune response to pneumococcal proteins during experimental human carriage. *J. Exp. med.* **195(3)**, 359-365
42. Virolainen, A., Russell, W., Crain, M.J., Rapola, S., Kyhty, H., Briles, D.E. (2000): Human antibodies to pneumococcal surface protein A in health and disease. *Pediatr. Infect. Dis.* **19**, 134-138
43. Zhang, Q., Bernatoniene, J., Bagrade, L., Pollard, A.J., Mitchell, T.J., Paton, J.C., Finn, A. (2006): Serum and mucosal antibody responses to pneumococcal protein antigens in children: Relationships with carriage status. *Eur. J. Immunol.* **36**, 46-57
44. Goldblatt, D., Hussain, M., Andrews, N., Ashton, L., Virta, C., Melegaro, A., Pebody, R., George R., Soininen A., Edmunds J., Gay N., Kayhty H., Miller, E. (2005): Antibody Responses to Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Adults: A Longitudinal Household Study. *J. Infect. Dis.* **192(3)**, 387-393
45. Bronsdon, M.A., O'Brien, K.L., Facklam, R.R., Whitney, C.G., Schwartz, B., Carlone, GM. (2004): Immunoblot method to detect *Streptococcus pneumoniae* and identify multiple serotypes from nasopharyngeal secretions. *J. Clin. Microbiol.* **42(4)**, 1596-600
46. O'Brien, K.L., Santosham, M. (2004): Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am. J. Epidemiol.* **159(7)**, 634-44
47. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report: Emerging Infectious Program Network, *S. pneumoniae*, 2000.
48. Davidson, M., Parkinson, A.J., Bulkow, L.R. (1994): The epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986-1990 ethnic differences and opportunities for prevention. *J. Infect. Dis.* **170**, 368-76
49. Cortese, M.M., Wolff, M., Almeida-Hill, J. (1992): High incidence rates of invasive pneumococcal disease in the White Mountain Apache population. *Arch. Intern. Med.* **152**, 2277-82
50. Winkelstein, J.A. (1984): Complement and the host's defense against the pneumococcus. *Crit. Rev. Microbiol.* **11**, 187-208
51. Barrett-Connor, E. (1971): Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1971; **50**, 97-112

52. Frankel, R.E., Virata, M., Hardalo, C. (1996): Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis.* **23**, 577-84
53. Burman, L.A., Norrby, R., Trollfors, B. (1985): Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev. Infect. Dis.* **7**, 133-42
54. Levine, O.S., Farley, M., Harrison, L.H. (1999): Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics* **103(3)**, E28
55. Block, S.L., Harrison, C.J., Hedrick, J.A. (1995): Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **14**, 751-9
56. Dagan, R., Givon-Lavi, N., Shkolnik, L. (2000): Acute otitis media caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in southern Israel: implication for immunizing with conjugate vaccines. *J. Infect. Dis.* **181**, 1322-9
57. Dowell, S.F., Schwartz, B. (1997): Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics. *Am. Fam. Physician.* **55**, 1647-8
58. Dagan, R., Yagupsky, P., Goldbart, A. (1994): Increasing prevalence of penicillin-resistant pneumococcal infections in children in southern Israel: implications for future immunization policies. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **13**, 782-6
59. Chen, F.M., Breiman, R.F., Farley, M. (1998): Geocoding and linking data from population-based surveillance and the US Census to evaluate the impact of median household income on the epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *Am. J. Epidemiol.* **148**, 1212-18
60. Teele, D.W., Klein, J.O., Rosner, B. (1989): Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J. Infect. Dis.* **160**, 83-94
61. Gessner, B.D., Ussery, X.T., Parkinson, A.J. (1995): Risk factors for invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* among Alaska Native children younger than two years of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **14**, 123-8
62. Nuorti, J.P., Butler, J.C., Farley, M.M. (2000): Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N. Engl. J. Med.* **342**, 681-9
63. Smith, T., Lehmann, D., Montgomery, J., Gratten, M., Riley, I.D., Alpers, M.P. (1993): Acquisition and invasiveness of different serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in young children. *Epidemiol. Infect.* **111(1)**, 27-39
64. Cypionka, H. (2002) *Grundlagen der Mikrobiologie*. Springer Verlag, Berlin 2002. 2. Auflage.
65. Haker, J., Heesemann J. (2000): *Molekulare Infektionsbiologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin 2000.

66. Ärzte Zeitung, 29.01.2002.
67. Appelbaum, P.C. (2002): Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for drug selection. *Clin. Infect. Dis.* **34(12)**, 1613-20
68. Givon-Lavi, N., Fraser, D., Porat, N., Dagan, R. (2002): Spread of *Streptococcus pneumoniae* and antibiotic-resistant *S. pneumoniae* from day-care center attendees to their younger siblings. *J. Infect. Dis.* **186(11)**, 1608-14
69. Jones, R.N. (1999): The impact of antimicrobial resistance: changing epidemiology of community-acquired respiratory-tract infections. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **56**, 4-11
70. Song, J.H., Lee, N.Y., Ichiyama, S. (1999): Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Clin. Infect. Dis.* **28**, 1206-11
71. Jackson, L.A., Neuzil, K.M., Yu, O., Benson, P., Barlow, W.E., Adams, A.L., Hanson, C.A., Mahoney, L.D., Shay, D.K., Thompson, W.W., for the Vaccine Safety Datalink. (2003): Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* **348(18)**, 1747-55
72. Capeding, M.Z., Puumalainen, T., Gepanayao, C.P., Kayhty, H., Lucero, M.G., Nohynek, H. (2003): Safety and immunogenicity of three doses of an eleven-valent diphtheria toxoid and tetanus protein-conjugated pneumococcal vaccine in Filipino infants. *BMC. Infect. Dis.* **3(1)**, 17
73. Anderson, R.M., May, R.M. (1996): The population biology of the interaction between HIV-1 and HIV-2: coexistence or competitive exclusion? *AIDS* **10**, 1663-1673
74. Allen, L.J., Langlais, M., Phillips, C.J. (2003): The dynamic of two viral infections in a single host population with applications to hantavirus. *Mathematical Biosciences* **186**, 191-217
75. Pugliese, A. (2002): On the evolutionary coexistence of parasite strains. *Mathematical Biosciences* **177 – 178**, 355-375
76. Castillo-Chavez, C., Huang, W., Li, J. (1999): Competitive exclusion and coexistence of multiple strains in an SIS STD model. *SIAM J. Appl. Math.* **59**, 1790-1811
77. Castillo-Chavez C., Huang W., Li J. (1997): The effects of females' susceptibility on the coexistence of multiple pathogen strains of sexually transmitted diseases. *J. Math. Biol.* **35(5)**, 503-22
78. Lipsitch, M. (1997): Vaccination against colonizing bacteria with multiple serotypes. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A* **94(12)**, 6571-6
79. Lipsitch, M. (1999): Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg. Infect. Dis.* **5(3)**, 336-45
80. Dietz, K. (1979): Epidemiologic Interference of Virus Populations. *J. Math. Biol.* **8**, 291-300

81. Esteva, L., Vargas C. (2003): Coexistence of different serotypes of dengue virus. *J. Math. Biol.* **46**, 31-47
82. Feng, Z., Velasco-Hernández, J.X. (1997): Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever. *J. Math. Biol.* **35**, 523-544
83. Ackleh, A.S., Allen, L.J.S. (2003): Competitive exclusion and coexistence for pathogens in an epidemic model with variable population size. *J. Math. Biol.* **47**, 153-168
84. Huang, Y., Rohani, P. (2005): The dynamical implications of disease interference: correlations and coexistence. *Theor. Popul. Biol.* **68(3)**, 205-15
85. Nuño, M., Feng, Z., Martcheva, M., Castillo-Chavez, C. (2005): Dynamics of two-strain influenza with isolation and partial cross-immunity. *SIAM J. Appl. Math.* **65(3)**, 964-982
86. Li, J., Ma, Z., Blythe, S.P., Castillo-Chavez, C. (2003). Coexistence of pathogens in sexually-transmitted disease models. *J. Math. Biol.* **47(6)**, 547-568
87. Zhang, Y., Auranen, K., Eichner, M. (2004): The influence of competition and vaccination on the coexistence of two pneumococcal serotypes. *Epidemiol. Infect.* **132(6)**, 1073-1081
88. van Baalen, M., Sabelis, M.W. (1995): The scope for virulence management: a comment on Ewald's view on the evolution of virulence. *Trends Microbiol.* **3(11)**, 414-6
89. Massey, R.C., Buckling, A., French-Constant, R. (2004): Interference competition and parasite virulence. *Proc. Biol. Sci.* **271(1541)**, 785-8
90. Burivong, P., Pattanakitsakul, S.N., Thongrunkiat, S., Malasit, P., Flegel, T.W. (2004): Markedly reduced severity of Dengue virus infection in mosquito cell cultures persistently infected with *Aedes albopictus* dengue virus (AalDENV). *Virology* **329(2)**, 261-9
91. Elbasha, E.H., Galvani, A.P. (2005): Vaccination against multiple HPV types. *Math. Biosci.* **197(1)**, 88-117
92. Iannelli, M., Martcheva, M., Li, X.Z. (2005): Strain replacement in an epidemic model with super-infection and perfect vaccination. *Math. Biosci.* **195(1)**, 23-46
93. <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>
94. <http://www.pneumokokken.info>

# Danksagung

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich herzlich danken:

Besonders herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Karl-Peter Hadeler und Prof. Dr. Klaus Dietz für die Anregung und Betreuung bedanken.

Außerdem möchte ich mich für die Bereitstellung des Themas bei PD. Dr. Martin Eichner bedanken.

Bei den Kollegen vom Institut für medizinische Biometrie möchte ich mich für die freundlich Arbeitsatmosphäre und viele hilfreiche Gespräche bedanken: Hans Peter Dürr, Tina Herberts, Birgit Kaiser, Markus Schwehm und Reinhard Vonthein.

Mein Mann Jan Petranek war mir bei den alltäglichen Problemen stets ein geduldiger Gesprächspartner und Helfer. An dieser Stelle möchte ich mich bei ihm auch für die Korrektur dieser Arbeit bedanken.

Großer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir das Studium und die Promotion ermöglichten.

Diese Arbeit wurde teilweise durch das Projekt Pnc Euro (European Commission, Kontaktnummer QLG4-CT-2000-00640) finanziert.

Allen danke ich herzlich.



# Lebenslauf

- 26.11.1976 geboren in Runan (Provinz Henan), VR China  
Vater: Zhang, Baosheng, Professor für Sinologie  
Mutter: Wang, Xiuyun, Leitende Angestellte der Universitätsverwaltung  
seit 2005 verheiratet mit Jan Petranek

## Schul- und Berufsausbildung

- 1983 - 1987 Grundschule in Zhengzhou (Provinz Henan), China  
1987 - 1989 Grundschule in Kaifeng (Provinz Henan), China  
1989 - 1994 Gymnasium in Kaifeng (Provinz Henan), China  
1994 - 1996 Gymnasium an der Staudinger Gesamtschule, Freiburg  
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

## Studium

- 1996 - 2001 Studium der Biologie an der Universität Tübingen  
10.07.1998 Vordiplom in Biologie  
2000 - 2001 Diplomarbeit über BSE an der Bundesforschungsanstalt für  
Viruskrankheiten der Tiere (BFAV Tübingen)  
Titel der Diplomarbeit: Konditionale Genexpression des bovinen  
Prionproteins in Zellkultur und als Grundlage für eine transgene Maus  
19.12.2001 Diplom in Biologie  
2002-2006 Promotion am Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen  
Betreuer der Dissertation sind Prof. Dr. K. P. Hadeler und Prof. Dr. K. Dietz.



