

Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin

P. Deuffhard U. Nowak J. Weyer

Prognoserechnungen zur
AIDS–Ausbreitung in
der Bundesrepublik Deutschland

P. Deuffhard U. Nowak J. Weyer*

Prognoserechnungen zur AIDS–Ausbreitung in der Bundesrepublik Deutschland

Zusammenfassung. Die Autoren sind sich darüber im klaren, daß zahlreiche Imponderabilien die Ergebnisse der vorgelegten Modellrechnungen beeinflussen können. Immerhin repräsentiert jedoch das vorgelegte mathematische Modell die Summe unserer derzeitigen Kenntnisse zur Fragestellung AIDS–Epidemie; neu hinzukommende Erkenntnisse lassen sich rasch einarbeiten und in ihren Konsequenzen überschauen. Die Entwicklung neuer effizienter numerischer Methoden spielte eine Schlüsselrolle bei der tatsächlichen Simulation dieses umfangreichen realitätsnahen mathematischen Modells.

* RISK–Consulting, An der Kemperwiese 3a, 51069 Kln

1 Einführung

Die Ausbreitung der Immunschwächekrankheit AIDS ist für unsere Gesellschaft ein bedrohliches Problem. Öffentlichkeit, Politik und Wirtschaft drängen auf Prognoserechnungen. Wegen der zahlreichen “weichen” Fakten in diesem Bereich ist jedoch eine mathematische Modellierung nicht ganz unproblematisch. Andererseits besteht längst nicht mehr die Freiheit zu wählen, *ob* überhaupt mathematische Modelle aufgestellt werden, sondern nur noch *ob seriöse* mathematische Modelle aufgestellt werden. Bei Verzicht auf eine seriöse Modellierung bleibt das Feld anderen überlassen, die Vorhersagen ohne methodischen Unterbau abgeben – dazu ist aber die Fragestellung einfach zu wichtig.

Der vorliegende Artikel ist eine Kurzfassung einer umfangreichen Studie [15], in der Simulationsrechnungen auf der Basis eines Kompartimentmodells von 1.650 gewöhnlichen Differentialgleichungen vorgelegt worden waren. Das mathematische Modell (Kapitel 2) geht aus von einer Einteilung der Bevölkerung nach 9 Risikogruppen und berücksichtigt 3 Infektionsstadien; darüber hinaus enthält es die demographische Struktur der Bundesrepublik Deutschland (alte Bundesländer), die für die Dynamik der AIDS-Seuche wesentlich ist. Die entstehenden Differentialgleichungen sind nichtlinear und “steif”, was bedeutet, daß auf jeden Fall die Jacobimatrix der rechten Seite oder eine geeignete Approximation mitzuführen ist. In Kapitel 3 wird eine neue Technik der “dynamischen Ausdünnung” [14] innerhalb einer linear-impliziten Eulermethode mit Extrapolation [4] vorgestellt, die speziell an diesem Beispiel erstmals getestet wurde. Die mit dieser Methode erzielten Rechenzeitbeschleunigungen machten Sensitivitätsstudien erst möglich, ohne die eine sinnvolle Simulation und Bewertung des mathematischen Modells nicht machbar gewesen wäre. Ein minimaler Ausschnitt der Ergebnisse der Prognoserechnungen aus [15] wird schließlich in Kapitel 4 dargestellt. Diese Ergebnisse aus dem Jahre 1991 sind unverändert übernommen, so daß sich ihr Prognosewert gut beurteilen läßt – im Kontrast zu manchen anderen Prognosen auf diesem Gebiet.

2 Mathematische Modellierung

Die mathematische Modellierung der Ausbreitung von AIDS in Abhängigkeit von der Zeit t stellt eine nicht-triviale Aufgabe dar. Zwei Arten der Modellierung wurden bisher versucht, eine *diskrete* und eine *kontinuierliche*. Die diskrete Methode – siehe BLANCHARD ET AL.[1] – modelliert die Kontakte von Individuen auf einem *Graphen*; leider wurde für diesen Zugang ein *planarer* Graph zugrundegelegt, was notwendigerweise – trotz hoher Rechenzeiten für immer noch recht kleine Stichprobenanzahl – zu Fehlprognosen führen mußte. Das wesentliche Problem einer Modellbildung mittels planarer Graphen besteht darin, daß implizit angenommen wird, daß sich die Seuche

nur von “ihrem Rand” aus fortpflanzt. Das heißt, es wird ein Zeitschritt Δt festgesetzt, und es werden die innerhalb dieses Zeitschrittes potentiell infektiösen Kontakte als Verbindungslinien zwischen den Eckpunkten eines Graphen beschrieben, wobei die Eckpunkte infektiöse oder nicht-infektiöse Individuen repräsentieren. Derartige Kontakte längs einer Kante des Graphen können zu Neuansteckungen von ursprünglich gesunden Individuen führen. Danach wird im nächsten Schritt die Infektion über die “Ecken” der Neuan-gesteckten weitergetragen. Hier pflanzt sich also die Seuche über den “Rand” der Neuinfektionen fort, während der “infektiöse Kern” der Altinfektionen nicht angemessen berücksichtigt wird. Ein solches Vorgehen führt notwendigerweise zu einer Unterschätzung der Seuchengefahr.

Die kontinuierliche Methode führt auf *Differentialgleichungen*. In DIETZ und HADELER[6, 10] werden zur Modellierung einige wenige gewöhnliche Differentialgleichungen, auch solche mit retardiertem Argument, herangezogen – anfänglich *drei*, später *acht*, um unterschiedliches Geschlecht in das Modell einzuführen; solche Modelle zielen jedoch von vornherein nicht auf eine quantitative Prognose, sondern begnügen sich mit der Untersuchung von qualitativen Eigenschaften. Wirtschaft und Politik fordern jedoch unabweisbar möglichst fundierte quantitative Prognosen.

Beispiel: Lebensversicherung. Aufgrund gesetzlicher Bestimmungen muß die Finanzierung einer Lebensversicherung bereits beim Abschluß eines Lebensversicherungsvertrages über die gesamte Laufzeit des Vertrages hinweg kalkuliert werden. Eine Nachtarifizierung ist – im Gegensatz zur Krankenversicherung – aufsichtsrechtlich unzulässig. Als Rechnungsgrundlage zur Lebensversicherungstarifizierung dienen die jeweils aktuellen Sterbetafeln, wobei das gegenwärtige Sterberisiko in die Zukunft hinein – also bei einer Vertragsdauer von etwa 30 Jahren – über 30 Jahre hinweg extrapoliert wird. Bei Vertragsabschlüssen wird also so kalkuliert, als ob auch noch im Jahre 2020 keine AIDS-Mortalität vorhanden wäre. Leider entspricht diese Rechnungsgrundlage heute längst nicht mehr der Realität. Bis Mai 1991 mußten die deutschen Lebensversicherer bereits über 43.000.000 DM an Lebensversicherungsleistungen und Invalidenrenten aufgrund von AIDS erbringen.

Die Studie [15] stellt sich der Herausforderung einer quantitativen Prognose. In der Frage der mathematischen Modellierung orientiert sie sich möglichst nahe an empirischen Fakten. In Abbildung 1 ist die kumulative Anzahl aller *registrierten* AIDS-Fälle in der Bundesrepublik zusammen mit einer Aufschlüsselung nach sogenannten Risikogruppen dargestellt, wobei Daten über einen längeren Zeitraum nur für die alten Bundesländer vorliegen. Diese Daten sind der Meldestatistik des Bundesgesundheitsamtes entnommen und mit einer hohen Dunkelziffer behaftet [9]. Sie taugen also nicht als zahlenmäßiger Input für ein Ausbreitungsmodell. Dennoch zeigen sie ein wesentliches Merkmal: man beobachtet durchweg relativ “glatte” zeitliche Verläufe, was ein kontinuierliches *Kompartimentmodell* ermutigt, wobei als Kompartments

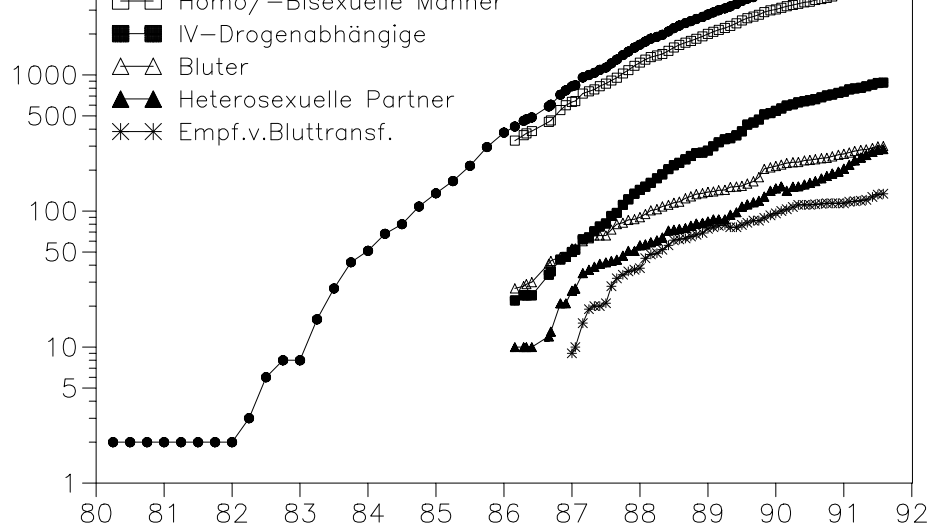


Abbildung 1: Anzahl der AIDS-Fälle in der Bundesrepublik (alte Länder), kumulativ und aufgeschlüsselt nach Risikogruppen.

gerade die Risikogruppen zu wählen sind.

Das in [15] zugrundegelegte Modell geht aus von 9 Risikogruppen, jeweils in 5 unterschiedlichen Gesundheitsstadien, was einem System von 45 gewöhnlichen Differentialgleichungen entspräche. Hinzu kommt noch die Altersstruktur: jede Risikogruppe wird in 50 bzw. 20 Altersklassen (je nach Gruppe) aufgeteilt – mit Blick auf die in der Versicherungswirtschaft übliche diskrete Jahresstruktur. Dies führt schließlich auf ein System von

$$n = 1.650 = 5 \times (5 \times 50 + 4 \times 20)$$

gewöhnlichen Differentialgleichungen mit zahlreichen *algebraischen Nebenbedingungen*.

Die Modellierung der Seuchendynamik von AIDS geht von folgenden vereinfachenden Annahmen aus:

- Das HI-Virus wird auf sexuellem Wege und durch Blutkontakte übertragen (z.B. “needle-sharing”).
- Für den Ausbruch von Voll-AIDS ist ausschließlich eine vorliegende Infektion mit HIV verantwortlich (nach neuesten Erkenntnissen bewirkt möglicherweise erst das Zusammenspiel von HIV mit weiteren Coagentien den Ausbruch von Voll-AIDS [8, 12, 13, 17]).
- Die Individuen aller Risikogruppen durchmischen sich (was etwa der Annahme eines planaren Graphen im Diskreten widerspricht).

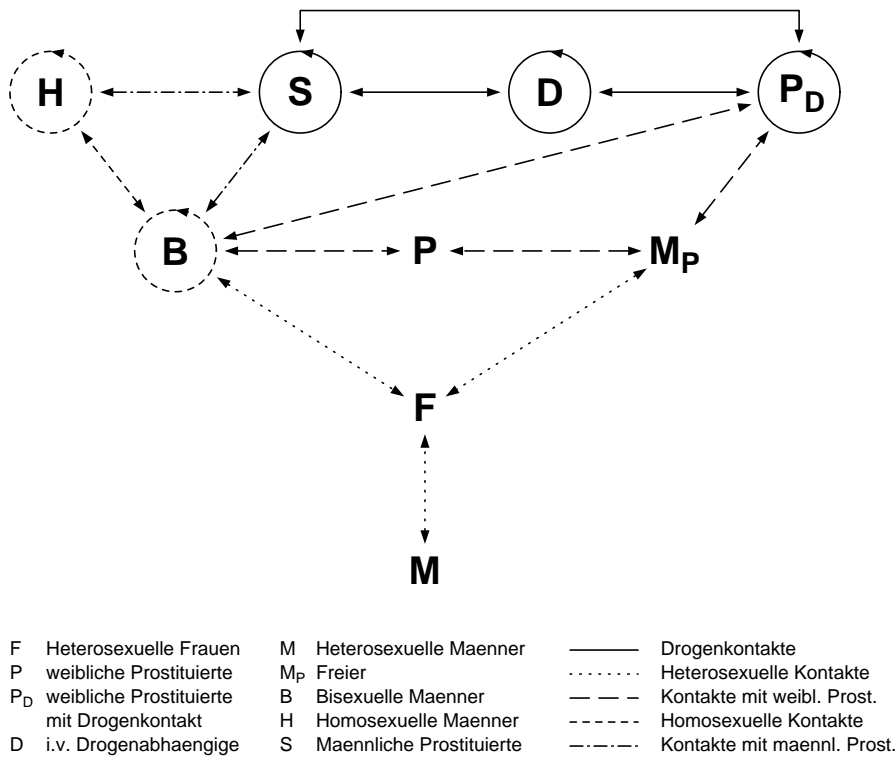


Abbildung 2: Netzwerk der Übertragungspfade von AIDS zwischen verschiedenen Risikogruppen.

In Abbildung 2 ist das *Netzwerk der Übertragungspfade* zwischen den Kompartments schematisch dargestellt.

Inzidenz. Unter der Inzidenz $\text{Inc}(t)$ verstehen wir die Anzahl der Neuinfektionen pro Zeiteinheit zum Zeitpunkt t . Bezeichne $N_{il}(t)$ die Anzahl von l -jährigen Personen in Gruppe i , $S_{il}(t)$ den Anteil der gesunden Personen und $I_{il}^{(k)}(t)$ den Anteil von infizierten Personen im k -ten Infektionsstadium ($1 \leq k \leq m$) an den l -jährigen Individuen in Kompartment i . Sei $\lambda_{il,jp}(t)$ die Anzahl der "adäquaten" individuellen Kontakte, d.h. der Kontakte, die eine infizierte p -jährige Person der Risikogruppe j im k -ten Infektionsstadium mit l -jährigen Individuen aus der Risikogruppe i hat, und die mit Wahrscheinlichkeit 1 zu einer Infektion führen. Demnach gehen von infizierten p -jährigen Personen der Gruppe j insgesamt $\sum_{k=1}^m \lambda_{il,jp}^{(k)} N_{jp}(t) I_{jp}^{(k)}(t)$ adäquate Kontakte zu l -jährigen Personen in Gruppe i aus. Nur der Kontakt zu gesunden Personen führt zu einer Neuansteckung, so daß die Kontakte von p -jährigen Personen aus Gruppe j

$$\left[\sum_{k=1}^m \lambda_{il,jp}^{(k)} N_{jp}(t) I_{jp}^{(k)}(t) \right] \frac{S_{il}(t)}{S_{il}(t) + \sum_{k=1}^{m_0} I_{il}^{(k)}(t)}$$

Neuansteckungen bei l -jährigen Individuen in Gruppe i ergeben. Zum Zeitpunkt t erhält man somit als Inzidenz in Gruppe i für Personen des Alters l :

$$\text{Inc}_{il}(t) := \left[\sum_{j=1}^n \sum_{p=l_{\min}(j)}^{l_{\max}(j)} \sum_{k=1}^m \lambda_{il,jp}^{(k)} N_{jp}(t) I_{jp}^{(k)}(t) \right] \frac{S_{il}(t)}{S_{il}(t) + \sum_{k=1}^{m_0} I_{il}^{(k)}(t)} .$$

Dabei sind $l_{\min}(j)$ und $l_{\max}(j)$ die untere bzw. obere Altersgrenze in Gruppe j .

Individueller Krankheitsverlauf. Das Krankheitsbild einer infizierten Person umfasse insgesamt m Stadien von der Primärinfektion bis zum Tod des Patienten. Mit $d_i^{(\mu)}$ wird die mittlere Verweildauer einer infektiösen Person im μ -ten Infektionsstadium in Gruppe i bezeichnet; sie wird damit implizit als altersunabhängig angenommen. Mit $\delta_i^{(\nu,\mu)}$ wird der Anteil von infizierten Personen im Krankheitsstadium μ bezeichnet, der – ohne weitere Zwischenstadien zu durchlaufen – das Krankheitsstadium $\nu > \mu$ entwickelt. Berücksichtigt man für ein festes Infektionsstadium $\nu \geq 2$ sämtliche Zu- und Abgänge pro Zeiteinheit, so wird diese Bilanz beschrieben durch

$$\sum_{\mu=1}^{\nu-1} \delta_i^{(\nu,\mu)} N_{il}(t) I_{il}^{(\mu)}(t) / d_i^{(\mu)} - N_{il}(t) I_{il}^{(\nu)}(t) / d_i^{(\nu)} ,$$

wobei leeren Summen der Wert 0 zugeordnet wird.

Altersstruktur. Neben der Seuchendynamik unterliegt die Bevölkerung auch einer infektionsunabhängigen Populationsdynamik, die sich aus Geburten, Alterungs- und Sterberaten zusammensetzt. Der demographische Input (Geburt, Eintritt in die Pubertät usw.) erfolgt stets in die erste berücksichtigte Altersklasse $l_{\min}(i)$ einer jeden Bevölkerungsgruppe i . Die zeitabhängigen Inputraten pro Zeiteinheit werden mit $g_i^{(\nu)}(t)$, $0 \leq \nu \leq m$, bezeichnet, wobei $g_i^{(0)}(t)$ den Zugang an gesunden Personen und $g_i^{(\nu)}(t)$ für $\nu \geq 1$ den Zugang an infizierten Personen im ν -ten Infektionsstadium angibt. Sei nun γ_{il} die Alterungsrate und β_{il} die infektionsunabhängige Sterberate einer l -jährigen Person in Kompartiment i . Dann können die demographischen Einflüsse dargestellt werden durch die Terme

für $l = l_{\min}(i)$:

$$\begin{aligned} g_i^{(0)}(t) - \gamma_{il} N_{il}(t) S_{il}(t) - \beta_{il} N_{il}(t) S_{il}(t) & \quad \nu = 0 \\ g_i^{(\nu)}(t) - \gamma_{il} N_{il}(t) I_{il}^{(\nu)}(t) - \beta_{il} N_{il}(t) I_{il}^{(\nu)}(t) & \quad \nu \geq 1 \end{aligned}$$

für $l > l_{\min}(i)$:

$$\begin{aligned} \gamma_{il-1} N_{il-1}(t) S_{il-1}(t) - \gamma_{il} N_{il}(t) S_{il}(t) - \beta_{il} N_{il}(t) S_{il}(t) & \quad \nu = 0 \\ \gamma_{il-1} N_{il-1}(t) I_{il-1}^{(\nu)}(t) - \gamma_{il} N_{il}(t) I_{il}^{(\nu)}(t) - \beta_{il} N_{il}(t) I_{il}^{(\nu)}(t) & \quad \nu \geq 1 . \end{aligned}$$

Insgesamt erhält man so für jede Altersklasse l einer Risikogruppe i die Modellgleichungen:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [N_{il}(t)S_{il}(t)] = & \\ & - \left[\sum_{j=1}^n \sum_{p=l_{\min}(j)}^{l_{\max}(j)} \sum_{k=1}^m \lambda_{il,jp}^{(k)} N_{jp}(t) I_{jp}^{(k)}(t) \right] \cdot \frac{S_{il}(t)}{S_{il}(t) + \sum_{k=1}^{m_0} I_{il}^{(k)}(t)} \\ & + \left\{ \begin{array}{ll} g_i^{(0)}(t) & l = l_{\min}(i) \\ \gamma_{il-1} N_{il-1}(t) S_{il-1}(t) & l > l_{\min}(i) \end{array} \right\} - (\gamma_{il} + \beta_{il}) N_{il}(t) S_{il}(t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [N_{il}(t)I_{il}^{(1)}(t)] = & \\ & + \left[\sum_{j=1}^n \sum_{p=l_{\min}(j)}^{l_{\max}(j)} \sum_{k=1}^m \lambda_{il,jp}^{(k)} N_{jp}(t) I_{jp}^{(k)}(t) \right] \cdot \frac{S_{il}(t)}{S_{il}(t) + \sum_{k=1}^{m_0} I_{il}^{(k)}(t)} \\ & + \left\{ \begin{array}{ll} g_i^{(1)}(t) & l = l_{\min}(i) \\ \gamma_{il-1} N_{il-1}(t) I_{il-1}^{(1)}(t) & l > l_{\min}(i) \end{array} \right\} - ((\gamma_{il} + \beta_{il}) + 1/d_i^{(1)}) N_{il}(t) I_{il}^{(1)}(t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [N_{il}I_{il}^{(\nu)}(t)] = & \\ & \sum_{\mu=1}^{\nu-1} \delta_i^{(\nu,\mu)} N_{il}(t) I_{il}^{(\mu)}(t) / d_i^{(\mu)} + \left\{ \begin{array}{ll} g_i^{(\nu)}(t) & l = l_{\min}(i) \\ \gamma_{il-1} N_{il-1}(t) I_{il-1}^{(\nu)}(t) & l > l_{\min}(i) \end{array} \right\} \\ & - ((\gamma_{il} + \beta_{il}) + 1/d_i^{(\nu)}) N_{il}(t) I_{il}^{(\nu)}(t) \end{aligned}$$

$$i = 1, \dots, n; \quad l = l_{\min}(i), \dots, l_{\max}(i); \quad \nu = 2, \dots, m$$

Zusätzlich genügen die Größen $N_{il}(t)$ dem Differentialgleichungssystem:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [N_{il}(t)] = & \left\{ \begin{array}{ll} \sum_{\nu=0}^m g_i^{(\nu)} & l = l_{\min}(i) \\ \gamma_{il-1} N_{il-1}(t) & l > l_{\min}(i) \end{array} \right\} \\ & - \left\{ \begin{array}{ll} (\gamma_{il} + \beta_{il}) N_{il}(t) & l < l_{\max}(i) \\ \beta_{il} N_{il}(t) & l = l_{\max}(i) \end{array} \right\} - 1/d_i^{(m)} N_{il}(t) I_{il}^{(m)}(t). \end{aligned}$$

Die Modellgleichungen stellen also zunächst ein *implizites* Differentialgleichungssystem dar.

Vereinfachungen. Aufgrund der extremen Symptomatik mit teilweiser Hospitalisierung spielen Patienten mit Voll-AIDS wegen fehlender Kontakte keine Rolle für die epidemische Dynamik, d.h. $m_0 = 2$ und $\lambda_{il,jp}^{(3)} = 0$. Personen ohne Symptomatik und solche mit leichter Symptomatik unterscheiden sich praktisch nicht hinsichtlich der Kontaktpreferenz $[\lambda_{il,jp}^{(1)} = \lambda_{il,jp}^{(2)} =: \lambda_{il,jp}]$.

Drei Infektionsstadien ($m = 3$) werden definiert als asymptomatische Infektion, LAS/ARC/ADC und AIDS (=Voll-AIDS). Eine direkte Konversion vom ersten ins dritte Stadium der Krankheit ist möglich. In allen Gruppen erscheint ein einheitliches Eintrittsalter ($l_{\min}(i) = 15$) als sinnvoll. Das maximale Alter wird im Drogen- und Prostituiertenbereich auf $l_{\max}(i) = 34$ für $i = 2, 3, 4, 9$, bei den übrigen Gruppen auf $l_{\max} = 64$ festgelegt. Die demographischen Parameter γ_{il} und β_{il} (Überlebens- und Sterberaten) lassen sich aus Sterbetafeln [16] bestimmen.

Erweitert man den rationalen Term in der Inzidenz jeweils mit $N_{il}(t)$ und verwendet die Abkürzungen $y^{(0)} = N_{il}(t) S_{il}(t)$; $y_{il}^{(\nu)} = N_{il}(t) I_{il}^{(\nu)}(t)$, ($\nu = 1, 2, 3$); $y_{il}^{(4)} = N_{il}(t) R_{il}(t)$, so erhält man anstelle des obigen impliziten Differentialgleichungssystems das folgende *explizite* Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [y_{il}^{(0)}] &= - \sum_{j=1}^9 \sum_{p=15}^{l_{\max}(j)} \lambda_{il,jp} [y_{jp}^{(1)} + y_{jp}^{(2)}] \cdot \frac{y_{il}^{(0)}}{\sum_{\nu=0}^2 y_{il}^{(\nu)}} \\ &+ \left\{ \begin{array}{ll} \alpha_i \sum_{j=1}^9 \sum_{p=15}^{l_{\max}(j)} [y_{jp}^{(0)} + g y_{jp}^{(1)}] & l = 15 \\ \gamma_{il-1} y_{il-1}^{(0)} & l > 15 \end{array} \right\} - 1/365 y_{il}^{(0)} \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [y_{il}^{(1)}] &= + \sum_{j=1}^9 \sum_{p=15}^{l_{\max}(j)} \lambda_{il,jp} [y_{jp}^{(1)} + y_{jp}^{(2)}] \cdot \frac{y_{il}^{(0)}}{\sum_{\nu=0}^2 y_{il}^{(\nu)}} \\ &+ \left\{ \begin{array}{ll} 0 & l = 15 \\ \gamma_{il-1} y_{il-1}^{(1)} & l > 15 \end{array} \right\} - [1/365 + 1/d^{(1)}] y_{il}^{(1)} \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [y_{il}^{(2)}] &= [\delta^{(2,1)}/d^{(1)}] y_{il}^{(1)} + \left\{ \begin{array}{ll} 0 & l = 15 \\ \gamma_{il-1} y_{il-1}^{(2)} & l > 15 \end{array} \right\} \\ &- [1/365 + 1/d^{(2)}] \gamma_{il}^{(2)} \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [y_{il}^{(3)}] &= \sum_{\nu=1}^2 [\delta^{(3,\nu)}/d^{(\nu)}] y_{il}^{(\nu)} + \left\{ \begin{array}{ll} 0 & l = 15 \\ \gamma_{il-1} y_{il-1}^{(3)} & l > 15 \end{array} \right\} \\ &- [1/365 + 1/d^{(3)}] \gamma_{il}^{(3)} \end{aligned} \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt} [y_{il}^{(4)}] = 1/d^{(3)} y_{il}^{(3)} \quad (i = 1, \dots, 9; l = 15, \dots, l_{\max}(i)). \quad (5)$$

Bilanzierung der Kontakte. Sei p_{ij} die (altersunabhängige) Infektionswahrscheinlichkeit bei einem einzelnen Kontakt eines infizierten Individuums aus Gruppe j mit einem Individuum aus Gruppe i . Mit $a_{il,jp}$ werde die Anzahl der Encounter (*neue* Partnerschaften) von infizierten (j, p) -Individuen mit (i, l) -Personen pro Zeiteinheit bezeichnet und $f_{il,jp}$ sei die zugehörige Häufigkeit von Geschlechtskontakten. Dann stellt $f_{il,jp}/a_{il,jp}$ die durchschnittliche

Anzahl von Geschlechtskontakten im Verlauf einer Partnerschaft dar und $1 - (1 - p_{ij})^{f_{il,jp}/a_{il,jp}}$ ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß sich ein gesundes (i, l) -Individuum während der Partnerschaft mit *einem* infektiösen (j, p) -Individuum infiziert. Die weiter oben definierten Kontaktparameter $\lambda_{il,jp}$ lassen sich durch die hier neu eingeführten Größen ausdrücken in der Form

$$\lambda_{il,jp} = a_{il,jp} \left[1 - (1 - p_{ij})^{f_{il,jp}/a_{il,jp}} \right] . \quad (6)$$

Obwohl es zunächst so scheint, als ob damit die Zahl der involvierten Parameter wesentlich vergrößert wurde, führt dieses Konzept zu einer wesentlichen Reduktion der Freiheitsgrade: An jedem Kontakt, der von einem (j, p) -Individuum ausgeht, muß auch ein Individuum aus einer Zielgruppe beteiligt sein, d.h. das “Angebot” an Encountern muß exakt der “Nachfrage” entsprechen, was zu folgenden “Bilanzierungsgleichungen” führt

$$a_{il,jp} N_{jp} = a_{jp,il} N_{il} \quad \text{und} \quad f_{il,jp} N_{jp} = f_{jp,il} N_{il} . \quad (7)$$

Nimmt man diese Konsistenzgleichungen zu den Modellgleichungen des Altersklassenmodells hinzu, so erhält man ein *differentiell-algebraisches System*.

3 Numerische Lösungsmethoden

Wie oben hergeleitet, hat man ein explizites System von 1.650 autonomen, nichtlinearen, gekoppelten Differentialgleichungen der Form

$$y' = f(y) \quad y(t_0) = y_0 \quad (8)$$

zu lösen. Die Gleichungen haben strukturelle Ähnlichkeit mit Differentialgleichungen der chemischen Reaktionskinetik, sind also bei nicht näher spezifizierten Anfangswerten und Parametern steif. Jeder steife Integrator (implizite Runge–Kutta–Verfahren, BDF–Verfahren oder linear–implizite Extrapolationsverfahren) benötigt die Information der (n, n) -Jacobimatrix

$$J := f_y(y) \quad (9)$$

zur wiederholten Lösung linearer Gleichungssysteme der Form

$$(I - \gamma \Delta t J) \Delta y = \Delta t f , \quad (10)$$

wobei I die Einheitsmatrix, γ eine verfahrensabhängige Konstante und h die Zeitschrittweite bezeichnen. Zur mathematisch sauberen Erläuterung des Begriffs “Steifheit” verweisen wir etwa auf das jüngst erschienene Lehrbuch [5]. Hier wollen wir die Eigenschaft “Steifheit” lediglich anhand des vereinfachten Modellproblems [3]

$$y' = \lambda y \quad y(0) = 1 \quad \lambda < 0 \quad (11)$$

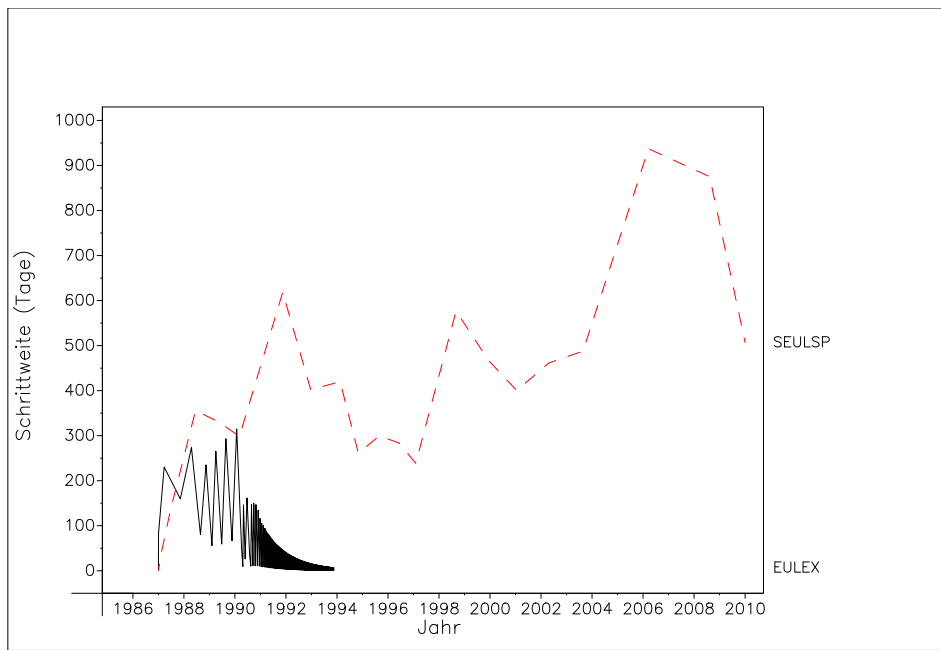


Abbildung 3: Schrittweiten des expliziten Eulerverfahrens (---) und des linear-impliziten Eulerverfahrens (—) bei der Simulation eines AIDS-Ausbreitungsmodells

illustrieren. Damit die diskrete Lösung wenigstens qualitativ mit der kontinuierlichen Lösung übereinstimmt, führt etwa die explizite Euler-Diskretisierung auf die Bedingung

$$\Delta t \leq \frac{2}{|\lambda|}. \quad (12)$$

Eine solche Schrittweitenbeschränkung ist in der Übergangsphase eines dynamischen Systems durchaus sinnvoll, jedoch nicht in der Umgebung des Fixpunktes. Ein explizites Verfahren sollte deshalb nicht als Standardlöser für steife Differentialgleichungsmodelle eingesetzt werden. In Abbildung 3 ist hierzu ein Vergleich des expliziten und des linear-impliziten Eulerverfahrens mit Extrapolation [4] anhand der Integration eines AIDS-Ausbreitungsmodells angegeben. Mit dem expliziten Eulerverfahren wäre die Simulation offenbar nicht über 1994 hinaus durchführbar gewesen – ausgehend von 1987.

Sparse-Matrix-Techniken. Die auftretenden großen linearen Gleichungssysteme vom Typ (10) mit dünnbesetzter (“sparse”) Matrix $I - \gamma h J$ sind also aus Gründen der Zeitschrittwahl unvermeidbar. Ihre numerische Lösung, etwa mit einer Gauß’schen LU-Zerlegung, repräsentiert einen Großteil der gesamten Rechenzeit. Dieser Anteil kann im ersten Schritt kräftig reduziert werden, indem spezielle Sparse-Matrix-Varianten verwendet werden, die et-

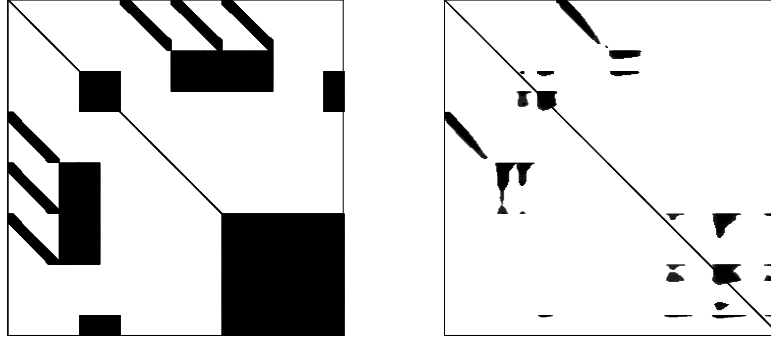


Abbildung 4: Besetzungsmuster der Jacobi-Matrix: vor und nach “Sparsing”

wa auf steife Integratoren optimiert sind – siehe etwa [7]. Diese Varianten sparen zudem Speicherplatz, da nur die numerischen Werte der Nichtnullelemente sowie deren Zeilen- und Spaltenindizes vorgehalten werden müssen. Daneben ist allerdings auch der sogenannte “fill-in” von Bedeutung, d.h. die Anzahl der Nichtnullelemente, die im Laufe der Zerlegung zusätzlich entstehen. Die Anwendung solcher Techniken alleine hat jedoch im vorliegenden Problem noch nicht ausgereicht, um zu vertretbaren Simulationszeiten zu kommen.

Dynamisches Sparsing. Grundidee dieser Methode – vgl. [14] – ist es, eine Stabilitätsbedingung vom Typ (12) zur *elementweisen* Ausdünnung (= “Sparsing”) der Jacobi-Matrix einzusetzen. Dabei interpretiert man die (skalierten) Elemente $J_{i,k}$ der Jacobimatrix J als Übergangswahrscheinlichkeiten eines einzelnen Prozesses von i nach k und eliminiert alle diejenigen Elemente, für die gilt

$$|J_{i,k}| < \frac{\sigma}{\Delta t}, \quad (13)$$

mit einem Defaultparameter $\sigma < 1$, der robust gewählt werden kann. Diese Technik würde innerhalb eines *impliziten* Integrationsverfahrens (etwa Runge-Kutta-Verfahren oder BDF-Verfahren) zusätzlich die Iterationsschleife für die Lösung der auftretenden nichtlinearen Gleichungen beeinträchtigen, was mit einem Verlust an Effizienz einhergehen müßte. Sie eignet sich deshalb insbesondere zur Verwendung im Kontext von *linear-impliziten* Integrationsverfahren wie etwa den Extrapolationsverfahren. In Abbildung 4 ist der Effekt des dynamischen Sparsing am Beispiel des Besetzungsmusters einer Jacobimatrix und der ausgedünnten Matrix ($t = 8395$) dargestellt.

Die Methode stellt also eine dynamisch adaptierbare Brücke dar zwischen dem expliziten und dem linear-impliziten Eulerverfahren mit Extrapolation. Im konkreten Simulationsfall ergab sich insgesamt eine Verkürzung der Rechenzeiten um einen Faktor 120, der etwa zu gleichen Teilen auf den Einsatz

von Sparse-Techniken und auf die dynamische Ausdünnung mit obiger Heuristik (13) zurückzuführen ist. Erst diese Beschleunigung machte die dringend nötigen Sensitivitätsstudien anhand des AIDS-Ausbreitungsmodells ($n = 1.650$) möglich.

4 Ergebnisse der Simulationen

Das in Kapitel 2 dargestellte mathematische Modell von 1.650 gewöhnlichen Differentialgleichungen wurde mit Hilfe der speziellen steifen Extrapolationsmethode aus Kapitel 3 numerisch simuliert.

Als Primärdaten erwiesen sich die vom Bundesgesundheitsamt (BGA) gesammelten Daten als durchweg ungeeignet, da sie in keiner Weise mit zuverlässigen Daten aus anderen Quellen kompatibel sind. So ist etwa die Anzahl der den privaten Krankenversicherern bekannten AIDS-Erkrankungen nur ein Drittel der vom BGA genannten Gesamtzahl, und das, obwohl nur etwa jeder neunte Bundesbürger privat krankenversichert ist (alle Angaben für alte Bundesländer). Es bleibt dem Leser überlassen, ob er hieraus den Schluß ziehen will, daß das Unterzeichnen eines privaten Krankenversicherungsvertrages ein bisher unbekanntes Infektionsrisiko darstellt, oder ob er folgern will, daß die Meldestatistik des BGA mindestens um den Faktor 3 zu niedrig ist. Außerdem weichen die Meldedaten der Bundesrepublik hinsichtlich Pro-Kopf-Erkrankungen und Zuwachsraten drastisch von den Meldedaten vergleichbarer europäischer Industrienationen ab. Aus diesem Grunde wurde auf geeignete Daten aus der Versicherungswirtschaft und aus anderen vertraulichen Quellen unter Berücksichtigung genereller europäischer Trends zurückgegriffen.

Die zahlreichen in das Modell eingehenden Parameter wurden durch äußerst aufwendige Studien (i.w. des Drittautors) festgelegt bis auf einen verbleibenden Rest von wenigen Parametern, die schließlich durch Vergleich der Simulation mit der Vergangenheit angepaßt wurden. Als *sensitiv* erwiesen sich die folgenden Parameter

- die Inkubationszeit (7 Jahre beobachtet bis 1991, jedoch 12.5 Jahre aus den Simulationsrechnungen)
- die Infektionszeit (meßbar)
- Einflußgrößen der Beschaffungsprostitution
- Anzahl der Sexualpartner pro Lebenszeit (Schwellenverhalten bei ca. 5 Partnern).

Wenig sensitiv erwiesen sich etwa die Sexualpraktiken und Details der demographischen Entwicklung.

Da es sich bei den Eingabegrößen zu diesen Simulationen weithin um weiche Fakten handelt, können die Resultate dieser Rechnungen auch nicht im Sinne eines *deterministischen* Modells interpretiert werden. Stattdessen sind *Bandbreiten* für das zu erwartende Geschehen anzugeben anhand von typischen *Szenarien*, die Grenzfälle des gesellschaftlichen Verhaltens charakterisieren. Im vorliegenden Fall wurden zwei Szenarien durchgerechnet:

- pessimistisches Szenario: die Menschen lernen nichts und ändern ihr Verhalten nicht
- optimistisches Szenario: die Menschen lernen, was durch eine um ein Drittel reduzierte Encounter-Rate modelliert wurde (Kondombenutzung).

In Abbildung 5 und 6 sind die aus den Simulationen zu erwartenden zeitlichen Entwicklungen von HIV-Positiven bezogen auf die Großstadtbevölkerung im pessimistischen und im optimistischen Fall dargestellt. Weitere vergleichbare Resultate finden sich in der umfangreichen Studie [15], u.a. für die erwartete Entwicklung der Anzahl von AIDS-Kranken und AIDS-Toten, aufgeschlüsselt nach Risikogruppen und Alter. Die Botschaft all dieser Ergebnisse ist übereinstimmend: Lernen lohnt, die Effekte werden dadurch verzögert und abgemildert, aber nicht ganz aus der Welt geschafft. Leider weist empirisches Material (aus den USA) daraufhin, daß die Menschen *nicht* lernen, sondern daß nach einer Übergangsphase des Schocks eine Trotzmentalität die Oberhand gewinnt (siehe BOWIE/FORD [2]). (Auch die euphorischen Zielsetzungen des “Europäischen Impfprogramms gegen AIDS” [11] sowie die Bemühungen anderer Forschergruppen um einen Impfstoff gegen AIDS müssen aus heutiger Sicht äußerst skeptisch beurteilt werden, da die hohe lokale Veränderlichkeit der Erbinformation des HI-Virus die Entwicklung eines geeigneten Impfstoffes fundamental erschwert.)

Seuchenkaskade. Sämtliche Simulationsrechnungen ergaben im wesentlichen das gleiche Gesamtbild einer kaskadenartigen Ausbreitung der Seuche AIDS. Zur Veranschaulichung betrachte man nochmals Abbildung 2. In einer ersten Phase manifestiert sich AIDS nahezu ausschließlich in den soziologischen Randgruppen (Homosexuelle, Drogenabhängige), die in der obersten Reihe des Diagramms angeordnet sind. Auf dem Übertragungspfad über Bisexuelle und Männer mit Prostituiertenkontakten sickert die Krankheit schließlich in die rein heterosexuelle Bevölkerung ein, zunächst in die weibliche Population, zuletzt in die männliche heterosexuelle Population, ohne Drogen-, Prostitutions- oder homosexuelles Risiko. So stellen etwa im optimistischen Szenario die gegenwärtigen Hochrisikogruppen im Jahre 1990 ca. 90 Prozent der Infizierten, im Jahre 2000 ca. 70 Prozent und im Jahre 2010 nur noch 50 Prozent. Im pessimistischen Fall verläuft diese Entwicklung rascher und gravierender.

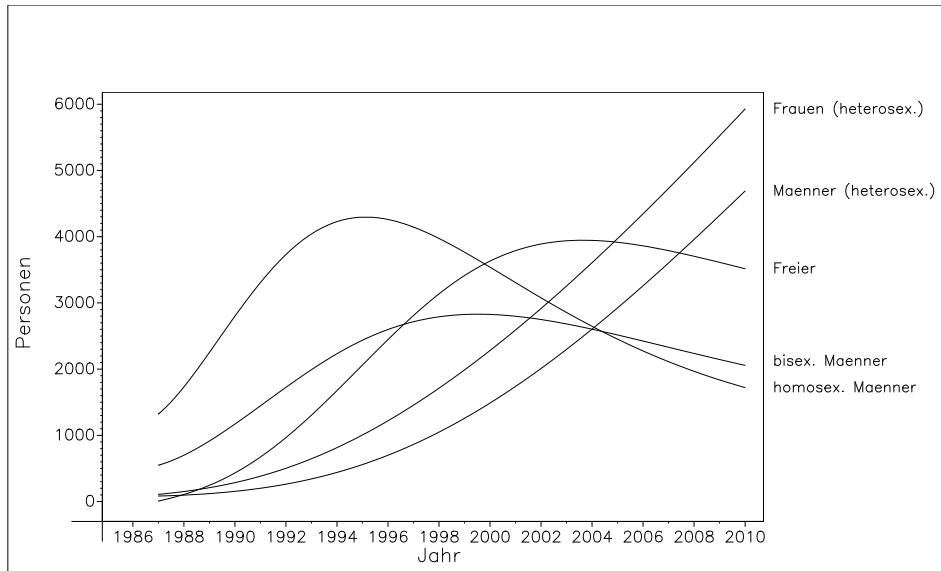


Abbildung 5: HIV-Positive pro 1 Mill. Bevölkerung in Ballungsgebieten – pessimistisches Szenario.

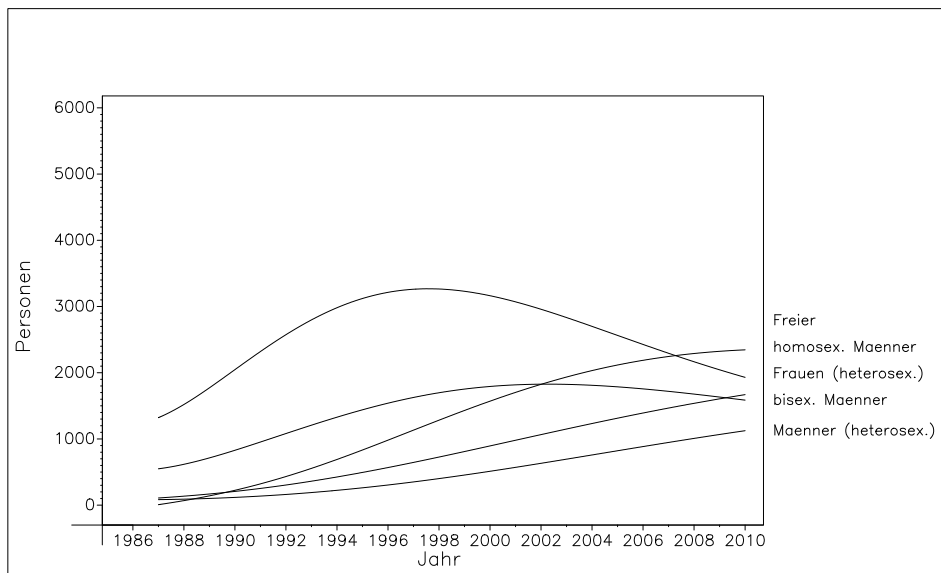


Abbildung 6: HIV-Positive pro 1 Mill. Bevölkerung in Ballungsgebieten – optimistisches Szenario.

Die Krankheit AIDS tritt im wesentlichen in Ballungsgebieten auf, was auch aus mathematischer Sicht wegen der Nichtlinearität der Differentialgleichungen vom Reaktionstyp klar ist. In [15] wurden die Resultate auf das Gebiet der alten Bundesrepublik umgerechnet unter Berücksichtigung eines soziologisch bekannten Stadt–Land–Gefälles bei der Prävalenz sexuell übertragbarer Krankheiten. Auf diese Weise entstanden Prognosen für die Bundesrepublik als ganze. Als Eckdaten ergaben sich für das Jahr 2000 die folgenden Bandbreiten:

- jährlich etwa 30.000 bis 50.000 neue AIDS–Erkrankungen, davon 26.000 bis 42.000 Männer und 4.000 bis 8.000 Frauen,
- jährlich 19.000 bis 31.000 neue AIDS–Tote, d.h. 3–7% aller Sterbefälle, davon 17.000 bis 27.000 Männer und 2.000 bis 4.000 Frauen.

Die Ergebnisse der Simulationsrechnungen wurden umgerechnet in ihre Auswirkungen für das *Krankenhauswesen*: unter plausiblen Annahmen (die jedoch nach Ansicht von Praktikern noch zu optimistisch sind) ergab sich bundesweit ein Zusatzbedarf an Pflegepersonal von ca. 4–7%, an Klinik–Ärzten von 2–5% und an Krankenhausbetten von 0.6–1%, in Ballungsgebieten das Doppelte bis Dreifache. Auch einzelne *Versicherungen* greifen inzwischen auf diese Prognoserechnungen als Basis für ihre Kalkulationen zurück.

Literaturverzeichnis

- [1] Ph. Blanchard, G.F. Bolz, T. Krüger: *Mathematical modelling on random graphs of the spread of sexually transmitted diseases with emphasis on the HIV infection*. BiBoS Preprint 359/89
- [2] C. Bowie, N. Ford: *Sexual behaviour of young people and risk of HIV infection*. J. Epidemiology and Community Health, **43**, 61–65 (1989)
- [3] G. Dahlquist: *A Special Stability Problem for Linear Multistep Methods*. BIT, **3**, 27–43 (1963)
- [4] P. Deuffhard: *Recent Progress in Extrapolation Methods for ODE's*. SIAM Review, **27**, 505–535 (1985)
- [5] P. Deuffhard, F. Bornemann: *Numerische Mathematik II. Integration gewöhnlicher Differentialgleichungen*. de Gruyter, Berlin · New York (1994)
- [6] K. Dietz, K.P. Hadeler: *Epidemiological models for sexually transmitted diseases*. J. Math. Biol., **26**, 1–25 (1988)
- [7] I.S. Duff, U. Nowak: *On Sparse Solvers in a Stiff Integrator of Extrapolation Type*. IMA Journal of Numerical Analysis, **7**, 391–405 (1987)
- [8] H.J. Eggers, J. Weyer: *Linkage and independence of AIDS and Kaposi's disease: The interaction of HIV and some coagents*. Infection, **19**, 114–122 (1991)
- [9] European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS: *AIDS surveillance in Europe 1–29* (1980–1991)
- [10] K.P. Hadeler: *Modeling AIDS in structured populations*. I.S.I. – 47th Session, Paris 1989
- [11] H. Holmes: *EC concerted research programme: European vaccine against AIDS (EVA)*. “Programme EVA”, AIFO, **4**, 556–559 (1989)
- [12] S.Ch. Lo, M.S. Dawson, D.M. Wong, P.B. Newton (III), M.A. Sonoda, F.W. Engler, R.Y. Wang, J.W. Shih, H.J. Alter, D.J. Wear: *Identification of mycoplasma incognitus infection in patients with AIDS: an immuno-histochemical in situ hybridization and ultrastructural study*. Am. J. Trop. Med. Hyg., **41**, 601–616 (1989)
- [13] L. Montagnier: *A possible role of mycoplasmas as co-factors in AIDS*. Cinquième colloque des cent grades, 9–15 (1990)

- [14] U. Nowak: *Dynamic Sparsing in Stiff Extrapolation Methods*. IMPACT Comput. Sci. Engrg., **5**, 53–74 (1993)
- [15] B.Ch. Schmidt, J. Weyer, P. Deuffhard, U. Nowak, U. Pöhle: *Die Ausbreitung von HIV/AIDS in Ballungsgebieten. Mathematische Modellierung und Computer-Simulation unter Berücksichtigung der Altersstruktur der Bevölkerung*. Technical Report TR 91–9, Konrad-Zuse-Zentrum Berlin (1991)
- [16] Statistisches Bundesamt: *Statistisches Jahrbuch 1990*, Kohlhammer Verlag (1990)
- [17] J. Weyer, H.J. Eggers: *On the structure of the epidemic spread of AIDS: The influence of an infectious co-agent*. Zbl. Bakteriol., **273**, 52–67 (1990)