

Modellierung der kombinierten Epidemien von Tuberkulose und HIV in einem Slum in Südafrika

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Frankreich
nicolas.bacaer@ird.fr

Rachid Ouifki, Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF-Kompetenzzentrum für epidemiologische Modellierung und Analyse
Universität Stellenbosch, Südafrika

Robin Wood

Desmond Tutu HIV Center, Institut für Infektionskrankheiten und Molekulare Medizin
Universität von Kapstadt, Südafrika

Brian Williams

WHO-Abteilung Stop TB, Genf, Schweiz

Zusammenfassung

Für die Wechselwirkung zwischen HIV- und Tuberkulose-Epidemien wird ein einfaches mathematisches Modell mit sechs Kompartimenten vorgestellt. Mit Daten aus einem Slum in der Nähe von Kapstadt in Südafrika, wo die HIV-Prävalenz 20% übersteigt und die jährliche TB-Benachrichtigungsrate nahe 2000 pro 100.000 liegt, werden die Parameter des Modells geschätzt. Wir untersuchen, wie verschiedene vorbeugende Maßnahmen den Verlauf dieser Epidemien verändern können. Die Förderung von Kondomen, die verstärkte Erkennung von Tuberkulose und die Tuberkulose-Prophylaxe wirken sich eindeutig positiv aus. Der Einfluss antiretroviraler Medikamente auf die HIV-Inzidenz ist unklar und hängt von ihrer Fähigkeit ab, die sexuelle Übertragung zu verringern. Diese antiretroviralen Medikamente würden die TB-Melderate erheblich reduzieren.

1. Einleitung

In Südafrika leben 5,5 Millionen Menschen mit HIV oder 12% der Gesamtbevölkerung (UNAIDS, 2006, S. 455). Jährlich werden etwa 270.000 Fälle von aktiver Tuberkulose gemeldet (WHO, 2007, S. 137). Etwa 60% der Erwachsenen mit aktiver TB sind mit HIV infiziert. In der Tat erhöht eine Koinfektion mit HIV und *Mycobacterium tuberculosis* (abgekürzt als *M. tuberculosis*) die Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens von latenter Tuberkulose zu aktiver Tuberkulose erheblich.

(Lawn et al., 2006a; Wood et al., 2007) haben diese Epidemien in einem Slum in der Nähe von Kapstadt eingehend untersucht. Tabelle 1 zeigt die Schätzungen der Tuberkulose-Meldungsrate, berechnet aus der jährlichen Anzahl der Meldungen und zwei Volkszählungen, die 1996 und 2004 durchgeführt wurden, unter der Annahme einer linearen Entwicklung der Bevölkerung zwischen diesen beiden Jahren. Die Tabelle zeigt auch die HIV-Prävalenz, geschätzt mit Daten aus einer Schwangerschaftsklinik.

Tabelle 1. Tuberkulose-Meldungen pro 100.000 Menschen pro Jahr; HIV-Prävalenz (%). Daten von (Lawn et al., 2006a, Tabelle 1).

Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Tuberkulose	580	653	913	897	982	1410	1366	1472	1468
HIV	6.3	8.9	11.6	14.2	16.5	18.4	19.9	21.1	21.9

Im Jahr 2005 wurden 259 Fälle von aktiver TB bei Erwachsenen (≥ 15 Jahre) gemeldet (Wood et al., 2007); 66% der auf HIV getesteten Personen waren HIV-positiv. Die erwachsene Bevölkerung wurde auf 10400 und die Gesamtbevölkerung auf 13000 geschätzt. Daher betrug die Tuberkulose-Meldungsrate in der Bevölkerung $259/13000 \approx 1992$ pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Darüber hinaus hatten in einer Stichprobe der Bevölkerung von 762 Erwachsenen 12 Personen eine nicht diagnostizierte aktive Tuberkulose (3 seronegative und 9 seropositive). Etwa 23% (174/762) der Personen in der Stichprobe waren HIV-positiv. Über 80% der abstrichpositiven Tuberkulose-Fälle, die behandelt wurden, wurden geheilt.

In der medizinischen Literatur gibt es viele Studien, die sich mit bestimmten Aspekten der kombinierten Epidemien von HIV und Tuberkulose in diesem oder anderen Slums in der Nähe von Kapstadt befassen (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005a, 2006a und 2006b; Lawn and Wood, 2006a, 2006b und 2007; Wood et al., 2007). Hier erstellen wir ein mathematisches Modell, das Daten zu Tuberkulose und HIV integriert, um diese Epidemien besser zu verstehen. Wir behalten das einfachste Modell bei, das mit den verfügbaren Daten übereinstimmt. Das Modell ist nicht nach Alter strukturiert. Hauptziel ist es, die Auswirkungen verschiedener Präventionsmaßnahmen zu untersuchen. Angesichts der in diesem Zusammenhang extrem hohen HIV- und TB-Werte ist es wichtig zu wissen, welche Maßnahmen am wirksamsten sind. Ein wichtiges Projekt zur Bekämpfung von HIV und Tuberkulose in diesem Slum wird vorbereitet. Das Modell kann bei der Planung von Interventionen helfen. Darüber hinaus können das Modell und seine Vorhersagen als Rahmen für die Beurteilung des Erfolgs oder Misserfolgs von Interventionen dienen.

Abschnitt 2 befasst sich mit den mathematischen Modellen, die HIV und Tuberkulose kombinieren. In Abschnitt 3 wird unser Modell vorgestellt, das wir versucht haben, so einfach wie möglich zu halten. In Abschnitt 4 werden einige mathematische Eigenschaften dieses Modells analysiert. In Abschnitt 5 werden die Werte der in der medizinischen Literatur gefundenen Parameter überprüft. Abschnitt 6 schätzt mehrere Parameter anhand von Daten aus dem südafrikanischen Slum. Abschnitt 7 schlägt ein Bifurkationsdiagramm vor, das qualitativ und quantitativ zeigt, wie die Gleichgewichtszustände des Modells von bestimmten Werten der Parameter abhängen. Dieser Ansatz ist notwendig, da einige Parameter nur annähernd bekannt sind. In Abschnitt 8 wird untersucht, wie sich verschiedene Interventionen auf die HIV- und TB-Epidemien auswirken können. Wir untersuchen insbesondere die transiente Dynamik, da die Konvergenz in Richtung eines Gleichgewichtszustands mehrere Jahrzehnte dauert. Das Hauptproblem ist der Einfluss antiretroviraler Medikamente auf die TB-Benachrichtigungsrate. Die Antwort ist nicht offensichtlich. Tatsächlich haben Menschen, die mit antiretroviralen Medikamenten koinfiziert sind, ein um 80% reduziertes Risiko, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln, aber ihre Lebenserwartung ist auch länger. Da ihr Risiko, an aktiver Tuberkulose zu erkranken, immer noch um ein Vielfaches höher ist als das von HIV-negativen Menschen, könnte dies die Übertragung von Tuberkulose erhöhen. Unsere numerischen Ergebnisse legen das Gegenteil nahe: Antiretrovirale Medikamente könnten die Benachrichtigungsrate für Tuberkulose erheblich senken, selbst wenn die HIV-Prävalenz erhöht ist.

2. Überprüfung von Epidemiemodellen mit HIV und Tuberkulose

In Tabelle 2 sind die Epidemiemodelle mit HIV und Tuberkulose aufgeführt. Es gibt im Wesentlichen zwei Arten von Studien: entweder Computersimulationen des Übergangsverhaltens realistischer, aber komplexer Modelle oder mathematische Studien der Gleichgewichtszustände und ihrer Stabilität in einfacheren und weniger realistischen Modellen. Diese Modelle konzentrierten sich auf die Situation in Afrika südlich der Sahara, in den USA, in Russland, in Indien und in brasilianischen Gefängnissen. Einige Modelle haben versucht, einen Überblick zu geben, indem sie alle fünf WHO-Regionen berücksichtigt haben. Andere Modelle bezogen sich nicht auf eine bestimmte Region. Die Modelle kombinieren i - Klassen für HIV und j - Klassen für Tuberkulose. Das Modell wird also voraussichtlich haben $i \times j$ Fächer. Einige Modelle haben mehrere Fächer zusammengefasst, während andere mehr Fächer hinzugefügt haben, um bestimmten Eingriffen Rechnung zu tragen. Aus diesem Grund gibt Tabelle 2 die Anzahl der Kompartimente in der Form $i \times j \pm k$ an. Einige Modelle haben die Form eines Differentialgleichungssystems. Die meisten anderen verwenden Differenzgleichungen in diskreter Zeit. Abschließend erwähnen wir die laufenden Arbeiten von Lungu (2007). Mehrere andere Modelle haben generisch zwei Krankheiten untersucht, die dieselbe Population infizieren. Entweder hatten sie kein separates Kompartiment für koinfizierte Menschen (Moghadas und Gumel, 2003), oder sie enthielten keine Latenzzeit (Blyuss et al., 2005), was ein wichtiges Merkmal der Tuberkulose ist.

Tabelle 2. Chronologische Überprüfung von Modellen mit HIV und Tuberkulose.

(Bermejo et al., 1992)	Statisches Modell für Afrika südlich der Sahara mit $2 \times 2 - 2 = 2$ Kompartimenten. Affine Beziehung zwischen der Inzidenz von Tuberkulose und der Prävalenz von HIV.
(Schulzer et al., 1992)	Simulation über 20 Jahre für Afrika südlich der Sahara. Details in (Schulzer et al., 1994). Einfluss eines vermuteten Anstiegs der HIV-Prävalenz auf die Inzidenz von Tuberkulose.
(Heymann, 1993)	Simulation über 10 Jahre für Uganda mit $2 \times 4 = 8$ Fächern. Prophylaxe gegen Tuberkulose wirksamer als Behandlung.
(Massad et al., 1993)	Mathematische Analyse von 16 Differentialgleichungen. Numerische Untersuchung der Stabilität von Gleichgewichten.
(Schulzer et al., 1994)	Simulation über 20 Jahre für Afrika südlich der Sahara und Kanada. Altersstruktur und Zeit seit der Infektion mit HIV oder <i>M. tuberculosis</i> . Einfluss eines vermuteten Anstiegs der HIV-Prävalenz auf die Inzidenz von Tuberkulose.
(Brewer et al., 1996)	Simulation über 10 Jahre für die USA mit $3 \times 5 - 2 = 13$ Kompartimenten, 3 Altersgruppen und resistenter Tuberkulose. Kombinieren Sie Prävention gegen Tuberkulose und Behandlung, die zur Erreichung der aktuellen Ziele erforderlich sind.
(West und Thompson, 1997)	Simulation über 25 Jahre für die USA mit 30 Differentialgleichungen, darunter Homosexuelle, Drogenkonsumenten und Einwanderung. Weitere Daten zur Seropositivität von Tuberkulose-Fällen erforderlich.
(Dye et al., 1998)	Simulation über 22 Jahre für die ganze Welt mit Altersstruktur. Weitere Informationen finden Sie auf der Website des Journals. Auswirkungen der Tuberkulose-Strategie der WHO auf Todesfälle.
(Murray und Salomon, 1998)	Simulation über 32 Jahre für die ganze Welt mit $2 \times 19 = 38$ Differentialgleichungen. Geschätzte Größe des Problems mit Tuberkulose.
(Debanne et al., 2000)	Simulation über 30 Jahre für die USA. Struktur nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Region. 14 Kompartimente für Tuberkulose.
(Porco et al., 2001)	2-jährige stochastische Simulation für die USA mit $5 \times 6 = 30$ Kompartimenten. Größe der Tuberkulose-Epidemien sehr empfindlich auf die Behandlungsrate.
(Raimundo et al., 2002)	Mathematische Analyse für Brasilien von $3 \times 3 - 1 = 8$ Differentialgleichungen. Bifurkationsdiagramm der Gleichgewichte. Die Übertragung von Tuberkulose erfolgt im Gefängnis.
(Currie et al., 2003)	Simulation über 20 Jahre für Kenia, Uganda und Südafrika mit $3 \times 6 = 18$ Kompartimenten. Verbessern Sie die Erkennung und Behandlung von Tuberkulose effektiver als andere Interventionen.
(Raimundo et al., 2003)	Mathematische Analyse für Brasilien von $3 \times 3 - 2 = 7$ Differentialgleichungen. Stabilität von Gleichgewichtszuständen.
(Schinazi, 2003)	Mathematische Analyse von 3 Differentialgleichungen und eines räumlichen stochastischen Modells für Südostasien. HIV konnte nicht in Menschen mit viel Tuberkulose eindringen.
(Guwatudde et al., 2004)	Simulation über 20 Jahre für Uganda mit $2 \times 5 + 1 = 11$ Differentialgleichungen. Konstante Prävalenz von HIV, BCG-Impfung. Eine TB-Prophylaxe für HIV-positive Menschen hätte nur geringe Auswirkungen.
Atun et al. (2005)	Simulation über 20 Jahre für Russland mit $3 \times 18 = 54$ Kompartimenten. Einfluss der Heilungsrate bei resistenter TB auf die Anzahl der Todesfälle.
(Williams et al., 2005)	Simulation über 40 Jahre für Indien. Details nicht verfügbar. Antiretrovirale Medikamente wären erforderlich, um die Millenniums-Entwicklungsziele für Tuberkulose zu erreichen.
(Currie et al., 2005)	Simulation über 20 Jahre für Kenia mit $2 \times 6 = 12$ Fächern. Verbessern Sie die Erkennung und Behandlung von Tuberkulose wirksamer als antiretrovirale Medikamente.
(Naresh und Tripathi, 2005)	Mathematische Analyse von 4 Differentialgleichungen. Stabilität von Gleichgewichtszuständen.
(Cohen et al., 2006)	Simulation über 30 Jahre für Afrika südlich der Sahara von $2 \times 22 + 1 = 45$ Differentialgleichungen. Die Prophylaxe beschleunigt das Auftreten einer resistenten Tuberkulose.
(Dowdy et al., 2006)	Simulation bis zum Gleichgewicht für Südafrika mit $3 \times 8 = 24$ Kompartimenten. Auswirkungen besserer Diagnostiktechniken im Vergleich zu anderen TB-Interventionen.
(Hughes et al., 2006)	70-jährige stochastische Simulation für Simbabwe mit $3 \times 6 = 18$ Kompartimenten. 10.000 Menschen in Häusern. In Arbeit.
Atun et al., 2007	Simulation über 10 Jahre für Russland mit $3 \times 18 = 54$ Kompartimenten wie in (Atun et al., 2005). Hohe Menge an antiretroviralen Medikamenten, die bei resistenter TB benötigt werden.
(Sharomi et al., 2008)	Mathematische Analyse von $4 \times 4 - 1 = 15$ Differentialgleichungen mit Reinfektion. Stabilität von Gleichgewichtszuständen. Subkritische Bifurkation bei Tuberkulose.

Alle diese Modelle enthalten viele unbekannte Parameter, basieren jedoch auf wenigen Daten. Zum Beispiel scheint es, dass (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005; Hughes et al., 2006; Raimundo et al., 2003; West und Thompson, 1997) die einzigen sind, die ihre Parameter an die anpassende Prävalenz von HIV oder AIDS und Meldungen von Tuberkulose. Für den südafrikanischen Slum unserer Studie liegen uns zwei zusätzliche Informationen vor: der Prozentsatz der HIV-positiven Menschen unter den gemeldeten TB-Fällen und die Prävalenz von TB zu einem bestimmten Zeitpunkt. Diese beiden zusätzlichen Einschränkungen sollten unsere Schätzungen für die Parameter robuster machen. Darüber hinaus ist der Slum sicherlich homogener als ganze Länder (USA in (West und Thompson, 1997), Kenia in (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005), Simbabwe in (Hughes et al., 2006)) und weniger außergewöhnlich als ein Frauengefängnis (Raimundo et al., 2003). Darüber

hinaus haben wir uns auf eines der einfachsten Modelle mit einem Minimum an Kompartimenten und Parametern konzentriert. Trotzdem enthält unser Modell 22 Parameter.

3. Das Modell

Die Kompartimente unseres Modells kombinieren zwei Zustände für HIV (seronegativ und seropositiv) mit drei Zuständen für Tuberkulose (gesunde, latente Tuberkulose und aktive Tuberkulose), wie in (Moghadas und Gumel, 2002; Moghadas und Alexander, 2004; Singer und Kirschner, 2004). Tabelle 3 zeigt die sechs Fächer. Index 1 gilt für HIV-negative Personen und Index 2 für HIV-positive Personen. Menschen in Abteilen E_1 , E_2 , I_1 und I_2 sind diejenigen, die mit $M. tuberculosis$ infiziert sind.

Tabelle 3. Die sechs Kompartimente des Modells und einige Notationen.

S_1	HIV-negative Personen, die nicht mit $M. tuberculosis$ infiziert sind
S_2	HIV-positive Menschen, die nicht mit $M. tuberculosis$ infiziert sind
E_1	HIV-negative Menschen mit latenter TB
E_2	HIV-positive Menschen mit latenter TB
I_1	HIV-negative Menschen mit aktiver TB
I_2	HIV-positive Menschen mit aktiver TB
P	Gesamtbevölkerung: $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	HIV-Prävalenz: $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

Tabelle 4 zeigt die Parameter des Modells. Die physiologischen Parameter sind weltweit ungefähr gleich oder zumindest für Menschen, die in Afrika südlich der Sahara leben: Dies sind die Todesfälle μ_1 und μ_2 , Parameter für Tuberkulose p_1 , p_2 , q_1 , q_2 , a_1 , a_2 , m_1 und m_2 . Im Gegenteil, die „sozialen“ Parameter hängen insbesondere von der Region der Studie ab

- Bevölkerungsdichte und Lebensbedingungen (Übertragungsrate k_1 und k_2),
- Zugang zu Krankenhäusern (Erkennungsrate γ_1 und γ_2),
- die Qualität der Behandlung (ε_1 und ε_2),
- lokale sexuelle Gewohnheiten und Cofaktoren für die HIV-Übertragung wie andere sexuell übertragbare Krankheiten und Beschneidung (d),
- die Geschwindigkeit, mit der sich Informationen über HIV verbreiten (λ)
- die Geschichte der Epidemie (t_0).

Schätzungen für die meisten physiologischen Parameter finden sich in der medizinischen Literatur. Alle sozialen Parameter müssen aus lokalen Daten geschätzt werden.

Tabelle 4. Die 22 Parameter des Modells und einige Notationen (Index 1 für HIV-negativ, 2 für HIV-positiv).

B	Geburten
μ_1, μ_2	Mortalität ohne aktive Tuberkulose
k_1, k_2	maximale TB-Übertragungsrate
p_1, p_2	Anteil der Neuinfektionen mit schnellem Fortschreiten der aktiven Tuberkulose
q_1, q_2	Anteil der Wiederinfektionen mit schnellem Fortschreiten
a_1, a_2	Progressionsrate von latenter TB zu aktiver TB
β_1, β_2	Heilungsrate der aktiven TB ohne Behandlung
γ_1, γ_2	Erkennungsrate von Fällen aktiver Tuberkulose
$\varepsilon_1, \varepsilon_2$	Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung für erkannte TB-Fälle
m_1, m_2	Mortalität mit aktiver Tuberkulose
d	maximale Rate der HIV-Übertragung
λ	Parameter, der Verhaltensänderungen darstellt
t_0	Datum der Einführung von HIV
p'_1, p'_2	Anteil mit langsamem Fortschreiten der Tuberkulose: $p'_1 = 1 - p_1, p'_2 = 1 - p_2$
b_1, b_2	Heilungsrate der Tuberkulose: $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1, b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$
$f(H)$	reduzierte HIV-Übertragungsrate: $f(H) = d e^{-\lambda H}$

Die Gleichungen unseres Modells sind

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad (1)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1 S_1 - q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(H) H E_1, \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(H) H I_1, \quad (3)$$

für HIV-negative Menschen und

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_1, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_1, \quad (5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2 S_2 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(H) H I_1, \quad (6)$$

für Menschen mit HIV. Abbildung 1 zeigt die Strömungen zwischen den verschiedenen Fächern.

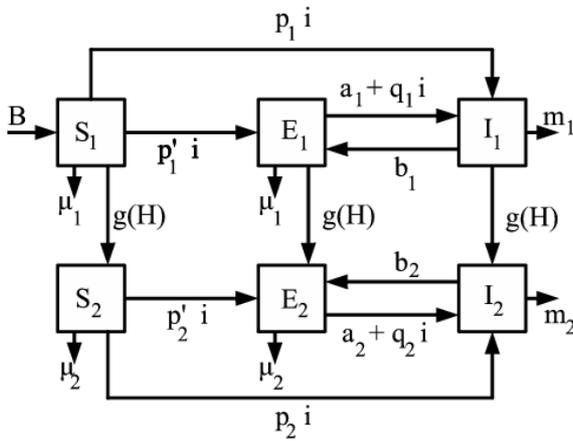


Abbildung 1. Fluss zwischen den Fächern des Modells. Hier, $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$ und $g(H) = f(H) H$.

Tabelle 5 zeigt die Entsprechung, die wir zwischen dem medizinischen Vokabular und unserem Modell verwenden. Die TB-Benachrichtigungsrate ist die Rate, mit der Personen in den aktiven TB-Kompartimenten erkannt werden. Nur ein Bruchteil ε_1 oder ε_2 von diesen kehren tatsächlich zu den latenten TB-Kompartimenten zurück. Die Inzidenz von Tuberkulose ist die Rate, mit der Menschen in die aktiven TB-Kompartimente eintreten, geteilt durch die Gesamtbevölkerung, üblicherweise angegeben "pro 100.000 Menschen pro Jahr". Die Infektionsrate mit *M. tuberculosis*, die das kontinuierliche Zeitanalog des jährlichen Infektionsrisikos ist, ist die Rate, mit der Personen in den Kompartimenten ohne Tuberkulose in die Kompartimente der latenten oder aktiven Tuberkulose eintreten. Die Prävalenz von *M. tuberculosis* ist der Anteil der Gesamtbevölkerung in den Kompartimenten mit latenter oder aktiver Tuberkulose. Die Prävalenz der Tuberkulose ist der Anteil der Gesamtbevölkerung in den Kompartimenten mit aktiver Tuberkulose. Dies schließt aktive Tuberkulose ein, unabhängig davon, ob sie nicht diagnostiziert oder entdeckt, aber ohne Erfolg behandelt wurde.

Der Begriff "Styblo-Quotient" wird für den Quotienten zwischen dem Auftreten von Tuberkulose und der Infektionsrate mit *M. tuberculosis* verwendet. In der medizinischen Literatur ist dieser Quotient im Allgemeinen auf Meldungen für abstrichpositive Tuberkulose (ungefähr die Hälfte aller Meldungen) beschränkt, wobei ein Wert als konstant angenommen wird und für HIV-negative Populationen gleich 50 ist. Mit anderen Worten entspricht eine Infektionsrate von 1% pro Jahr einer Inzidenzrate von 50 Fällen von abstrichpositiver Tuberkulose pro 100.000 pro Jahr oder ungefähr 100 Fällen von abstrichpositiver oder negativer Tuberkulose pro 100.000 pro Jahr. Diese Annahme wird als "Styblo-Regel" bezeichnet (Borgdorff, 2002). Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, kann jedoch nicht mehr davon ausgegangen werden, dass der Styblo-Quotient in Regionen mit einer hohen HIV-Prävalenz gleich ist. Diese Bemerkung wirft Zweifel an der von (Schulzer et al., 1992) verwendeten Methode auf.

Die endogene Reaktivierung ist der Beitrag zur Inzidenz von Tuberkulose, die aus den latenten Tuberkulose-Kompartimenten mit konstanten Raten stammt a_1 oder a_2 . Die exogene Reinfektion ist der Beitrag, der aus den Kompartimenten der latenten Tuberkulose mit einer Rate kommt, die von der Anzahl der Fälle der aktiven Tuberkulose abhängt. Primäre Tuberkulose ist der Beitrag, der direkt aus den Kompartimenten ohne Tuberkulose kommt.

Tabelle 5. Entsprechung zwischen dem medizinischen Vokabular und dem Modell.

Benachrichtigungsrate	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2) / P$
Infektionsrate	$(k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$
Gesamtinzidenz	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
Inzidenzrate	T / P
Prävalenz von <i>M. tuberculosis</i>	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2) / P$
Prävalenz der Tuberkulose	$(I_1 + I_2) / P$
Quotient von Styblo	$1000 \times (\text{Inzidenzrate}) / (\text{Infektionsrate})$
% endogene Reaktivierung	$(a_1 E_1 + a_2 E_2) / T$
% der exogenen Reinfektion	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$
% der primären Tuberkulose	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$

Es gibt eine Reihe wichtiger Punkte zu beachten:

- Es wird angenommen, dass eine HIV-positive Person zunächst in eine stationäre HIV-freie Population eingeführt wird, in der Tuberkulose endemisch ist. Wir haben uns entschieden, diese erste Person mit HIV in das Abteil zu bringen S_2 . Die Formeln für S_1 , E_1 und I_1 zum endemischen Gleichgewicht für Tuberkulose finden Sie in Abschnitt 4.1.
- Alter und Geschlecht werden nicht berücksichtigt. Insbesondere kann das Modell nicht zwischen den verschiedenen Übertragungswegen von HIV unterscheiden, wie z. B. der sexuellen Übertragung und der Mutter-Kind-Übertragung. Es wird nicht zwischen pulmonaler und extra-pulmonaler Tuberkulose mit einem positiven (infektiösen) und einem negativen Abstrich (nicht infektiös) unterschieden, um die Anzahl der Kompartimente zu minimieren.
- Resistente TB ist im südafrikanischen Slum unserer Studie noch recht begrenzt. Die Wirksamkeit von BCG ist unklar. Wir haben diese Aspekte nicht in unser Modell aufgenommen.
- In Gleichung (1) wird angenommen, dass die Geburten unabhängig von der Anzahl der Menschen, die an AIDS oder Tuberkulose sterben, konstant sind. Unser Modell berücksichtigt daher die Entwicklung der bei der Geburt festgelegten Größenkohorten. Es ist nicht zu unvernünftig, wenn Sie nur Daten verwenden
 - HIV-Prävalenz, dh der Prozentsatz der mit HIV lebenden Bevölkerung (nicht die Gesamtzahl der infizierten Personen),
 - über die Tuberkulose-Meldungsrate pro 100.000 Menschen pro Jahr (und nicht über die Gesamtzahl der pro Jahr gemeldeten Fälle).
 Wenn angenommen würde, dass die Todesfälle durch neue Einwanderer ersetzt würden, müssten deren TB- und HIV-Status angegeben werden. Es ist schwierig, Informationen zu diesem Thema zu haben. Wenn wir andererseits davon ausgehen würden, dass die Geburten proportional zur Bevölkerung sind, könnten wir die Gleichgewichte nicht mehr untersuchen. Die Demographie des Slums ist eigentlich recht komplex. Die Bevölkerung ist in den letzten zehn Jahren erheblich gewachsen. Die Alterspyramide ist voreingenommen gegenüber mehr jungen Erwachsenen und weniger Kindern und älteren Menschen. Es gibt auch Zu- und Abflüsse in der Bevölkerung.
- In den Gleichungen (1) und (4) wurde die "Standardform" für die Infektion und Reinfektion von Tuberkulose gewählt (Feng et al., 2000; Sharomi et al., 2008; Singer und Kirschner, 2004). Wir haben das beispielsweise in (Gomes et al., 2004; Moghadas und Gumel, 2002; Moghadas und Alexander, 2004) verwendete „Gesetz der Massenaktion“ nicht gewählt. Bei konstanten Geburten nimmt die Gesamtbevölkerung mit der Entwicklung der HIV-Epidemie ab. Wenn das "Massenwirkungsgesetz" für die Übertragung von Tuberkulose verwendet würde, würde die Übertragungsrate sinken und dies würde die Tuberkulose-Epidemie künstlich verlangsamen.
- In den Gleichungen (1) - (3) haben wir auch die „Standardform“ für die Übertragung von HIV gewählt, wie zum Beispiel in (Sharomi et al., 2008). Es ist die am häufigsten verwendete Form für sexuell übertragbare Krankheiten. Wie in (Williams et al., 2006), jedoch anders als in (Sharomi et al., 2008), wird angenommen, dass die Übertragungsrate eine exponentiell abnehmende Funktion der HIV-Prävalenz ist. Dies schließt Verhaltensänderungen ein, wenn sich

das Wissen über HIV in der Bevölkerung verbreitet. (Williams et al., 2006, Beilage) hat in einer anderen Umfrage in Südafrika gezeigt, dass diese spezielle Funktion gut zu den HIV-Infektionsdaten passt.

- Alle anderen Begriffe sind linear. In Wirklichkeit ist die Progressionsrate zur aktiven Tuberkulose eine Funktion der Zeit seit der Infektion: Die Rate ist in den ersten zwei Jahren hoch und für den Rest des Lebens niedrig (Vynnycky und Fine, 1997). Natürlich ist es möglich, dies in Gleichungen zu setzen (Feng et al., 2001). Um die Anzahl der Modellparameter so gering wie möglich zu halten, wird angenommen, dass ein bestimmter Teil der neu Infizierten sofort eine aktive Tuberkulose entwickelt, während der Rest mit einer konstanten Progressionsrate zur aktiven Tuberkulose in den latenten Zustand übergeht wie in (Gomes et al., 2004; Moghadas und Gumel, 2002; Moghadas und Alexander, 2004; Porco und Blower, 1998; Singer und Kirschner, 2004). Ebenso wird davon ausgegangen, dass ein bestimmter Teil der Reinfektionen führt sofort zu aktiver Tuberkulose wie in (Feng et al., 2000; Gomes et al., 2004; Moghadas und Gumel, 2002; Moghadas und Alexander, 2004; Singer und Kirschner, 2004). Die anderen Reinfektionen gehen "verloren", da Menschen bereits an latenter Tuberkulose leiden.
- Beachten Sie, wie die Gleichungen Personen modellieren, deren Behandlung fehlgeschlagen ist. Sie werden in der Benachrichtigungsrate gezählt und führen bei aktiver Tuberkulose zu niedrigeren Heilungsraten. Sie befinden sich jedoch nicht in einem separaten Fach.

4. Mathematische Analyse

Der Gleichgewichtszustand ohne Tuberkulose und ohne HIV ist gegeben durch $S_1^0 = B/\mu_1$ und $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$.

4.1 Tuberkulose allein

Kontext. Das Modell mit Tuberkulose, aber ohne HIV, hat nur drei Kompartimente (S_1, E_1, I_1). Die Gleichungen sind (1) - (3) mit $I_2 = 0, H = 0$ und $P = S_1 + E_1 + I_1$

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1 / P - \mu_1 S_1, \quad (7)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' S_1 - q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad (8)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1. \quad (9)$$

Diese Gleichungen sind bis auf die Notationen dieselben wie die von (Singer und Kirschner, 2004, §3). (Feng et al., 2000) untersuchen ein Modell mit vier Kompartimenten (ein weiteres Kompartiment für geheilte Menschen) und mit Reinfektion, jedoch ohne primäre Progression. Siehe auch die Rezension von (Castillo-Chavez und Song, 2004, §4.5). (Lipsitch und Murray, 2003) haben das Modell von (Feng et al., 2000) kommentiert. (Singer und Kirschner, 2004) versuchten für ein Modell, das die drei Wege zur Tuberkulose (primäres Fortschreiten, Reaktivierung und Reinfektion) umfasst, zu zeigen, dass eine unterkritische Bifurkation auftritt, wenn der Reinfektionsparameter groß genug ist, wie (Feng et al., 2000) haben dies festgestellt. Dieser Parameter ist jedoch zu groß, um realistisch zu sein, wie (Lipsitch und Murray, 2003) feststellten.

Unserer Meinung nach gibt es zwei Schwachstellen in der Analyse von (Singer und Kirschner, 2004, §3). Der erste Punkt ist, dass nach der Idee von (Lipsitch und Murray, 2003) die realistischen Parameter die Ungleichung verifizieren müssen $q_1 \leq p_1$, da latente Tuberkulose im Falle einer erneuten Infektion vor einem raschen Fortschreiten der aktiven Tuberkulose schützt (Vynnycky und Fine, 1997). Diese Ungleichung tritt in (Singer und Kirschner, 2004) nicht auf. Der zweite Schwachpunkt besteht darin, dass der von (Singer und Kirschner, 2004, Gleichung (7)) gegebene Schwellenwert unter Verwendung einer lateinischen Hyperwürfel-Stichprobe der Parameter geschätzt wird. Bei einer solchen Methode ist die Schlussfolgerung wahrscheinlich, aber nicht sicher und kann von der Wahl der Parameter abhängen. Wir werden unten zeigen, dass die unterkritische Bifurkation auftritt, wenn q_1 liegt über einer Schwelle q_1^* , was immer größer ist als p_1 . Dies zeigt, dass die unterkritische Bifurkation für realistische Werte der Parameter nicht auftritt. Schließlich präsentierten (Singer und Kirschner, 2004) nicht die Details der Analyse von Gleichgewichtszuständen, sondern nur die Schlussfolgerungen. Für unsere Studie benötigen wir die Formel für das endemische Gleichgewicht mit Tuberkulose allein, da sie als Ausgangsbedingung für das vollständige Modell mit Tuberkulose und HIV dient.

Wir sollten hier auch die Arbeiten (Moghadas und Gumel, 2002; Moghadas und Alexander, 2004) nach einem Modell ähnlich (7) - (9) erwähnen, jedoch mit einem Massenwirkungsgesetz anstelle der Standardform. Ihr Modell geht implizit auch davon aus, dass Menschen, die sich von TB erholt haben, für den Rest ihres Lebens geschützt sind (sie kehren nicht zur Latenz zurück), eine etwas unrealistische Annahme. Formal entspricht dies dem Fall $b_1 = 0$ in unserem Modell. Trotz der Ausführungen von (Lipsitch und Murray, 2003) behauptet (Moghadas und Alexander, 2004), dass für realistische Werte der Parameter eine unterkritische Bifurkation auftreten kann. Beachten Sie jedoch, dass die Werte der in (Moghadas und Alexander, 2004) verwendeten Parameter für k_1, p_1 und das Produkt $k_1 q_1$ Ungleichheit nicht begeben $q_1 \leq p_1$. Diese Werte erscheinen daher unrealistisch.

Kürzlich untersuchte Sharomi et al. (2008) bei der Analyse eines Modells mit HIV und Tuberkulose eine Erweiterung des von (Feng et al., 2000) eingeführten Vier-Kompartiment-Modells für Tuberkulose mit Reinfektion. Die Autoren untersuchen die unterkritische Bifurkation, die beim Quotienten auftritt q_1/p_1 liegt über einer bestimmten Schwelle. Dieser Schwellenwert kann jedoch höher als 1 sein (es ist schwer zu sagen, ob dies immer der Fall ist, da die Formeln für die Modelle mit vier Fächern sehr kompliziert sind). Und tatsächlich haben die Autoren den unrealistischen Quotienten gewählt $q_1/p_1 = \eta_r = 3$ um ihre Ergebnisse zu veranschaulichen.

Analyse. Linearisieren Sie das System (7) - (9) in der Nähe des Gleichgewichtszustands ohne Krankheit. Wir erhalten

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1.$$

Die Reproduzierbarkeit für Tuberkulose, wie in (Diekmann und Heesterbeek, 2000) definiert, ist also der spektrale Radius der Matrix

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

was leicht zu berechnen ist:

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1(a_1 + p_1 \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}. \quad (10)$$

Da diese Formel nicht vom Reinfektionsparameter abhängt, ist sie identisch mit (Murphy et al., 2003, Gleichung (10)). Es ist die gleiche Formel wie in (Feng et al., 2000, §1), wenn $b_1 = 0$ und $p_1 = 0$. Ein etwas intuitiverer Weg, um (10) zu erhalten, besteht darin, zu schreiben, dass die Reproduzierbarkeit die Erwartung der Anzahl von Sekundärfällen ist, die von einem infizierten Fall in einer ansonsten krankheitsfreien Population hervorgerufen werden. Dieser erste Fall überträgt $M. tuberculosis$ an k_1 Menschen pro Zeiteinheit und bleibt im Durchschnitt infiziert $1/(b_1 + m_1)$ Zeiteinheiten. Darüber hinaus ist jede neu infizierte Person mit einer Wahrscheinlichkeit sofort infektiös p_1 und infektiös erst nach Reaktivierung mit Wahrscheinlichkeit $(1 - p_1) a_1/(a_1 + \mu_1)$. Schließlich kann der erste Fall nach einer Heilung (möglicherweise mehrmals) wieder ansteckend werden, mit einer Wahrscheinlichkeit, die das Produkt von ist $b_1/(b_1 + m_1)$ und von $a_1/(a_1 + \mu_1)$. Die folgende Formel ergibt tatsächlich das gleiche Ergebnis wie (10)

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1}{b_1 + m_1} \left[p_1 + (1 - p_1) \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right] \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{b_1}{b_1 + m_1} \times \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right)^n. \quad (11)$$

Weil die Wahrscheinlichkeit, durch Reaktivierung eine aktive TB zu entwickeln $a_1/(a_1 + \mu_1)$ klein ist, erhalten wir eine gute Näherung für die Reproduzierbarkeit, indem wir die unendliche Summe in (11) durch ihren ersten Term ersetzen, der gleich 1 ist.

Suchen wir nach einem endemischen Gleichgewichtszustand für Tuberkulose

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

im System (1) - (6) mit $S_1^* > 0$, $E_1^* > 0$ und $I_1^* > 0$ das heißt, ein nicht triviales Gleichgewicht (S_1^*, E_1^*, I_1^*) des Systems (7) - (9). Der Einfachheit halber definieren wir

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*, \quad s_1^* = S_1^*/P^*, \quad e_1^* = E_1^*/P^*, \quad i_1^* = I_1^*/P^*. \quad (12)$$

Nach mühsamen Berechnungen kann aus (7) - (9) gezeigt werden, dass der Anteil der Fälle von aktiver Tuberkulose i_1^* muss eine positive Wurzel der quadratischen Gleichung sein

$$(i_1^*)^2 + \left[\frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1 \right] i_1^* + \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{q_1 k_1^2} (1 - R_0^{\text{TB}}) = 0. \quad (13)$$

Darüber hinaus haben wir

$$e_1^* = i_1^* \frac{k_1 - m_1 - k_1 i_1^*}{\mu_1 + k_1 i_1^*}, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1 i_1^* + \mu_1}, \quad (14)$$

woraus wir rechnen können

$$s_1^* = 1 - e_1^* - i_1^*, \quad P^* = S_1^*/s_1^*, \quad E_1^* = e_1^* P^*, \quad I_1^* = i_1^* P^*. \quad (15)$$

Quadratische Gleichungen ähnlich Gleichung (13) finden sich in (Feng et al., 2000, Gleichung (A.1)) und (Moghadas und Gumel, 2002, Gleichung (5.3)). Wir definieren

$$k_1^* = \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{a_1 + p_1 \mu_1}. \quad (16)$$

und

$$q_1^* = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{b_1 + (1 - p_1)m_1} \times \frac{a_1 + p_1\mu_1}{\mu_1}. \quad (17)$$

Gegeben (10) haben wir $R_0^{\text{TB}} = k_1/k_1^*$. Also haben wir $R_0^{\text{TB}} < 1$ wenn $k_1 < k_1^*$, und $R_0^{\text{TB}} > 1$ wenn $k_1 > k_1^*$. Untersuchen wir die Gleichgewichtszustände von (7) - (9) im Parameterraum (k_1, q_1) . Im Anhang zeigen wir Folgendes:

- mit $q_1 < q_1^*$ das System (7) - (9)
 - hat kein endemisches Gleichgewicht, wenn $0 < k_1 < k_1^*$,
 - hat ein endemisches Gleichgewicht, wenn $k_1 > k_1^*$.

Es gibt eine transkritische Gabelung, wenn der Parameter k_1 erhöht sich von 0 auf $+\infty$.
- mit $q_1 > q_1^*$ gibt es eine andere Schwelle $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$, und
 - Das System (7) - (9) hat keinen endemischen Gleichgewichtszustand, wenn $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$,
 - Das System hat zwei endemische Gleichgewichtszustände, wenn $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$,
 - Das System hat nur einen endemischen Gleichgewichtszustand, wenn $k_1 > k_1^*$.

Es gibt eine unterkritische Gabelung.

Es ist zu beachten, dass der erste Bruch in (17) größer als 1 ist und dass der zweite Bruch größer als ist p_1 . q_1^* ist daher immer größer als p_1 . Aber ein realistischer Wert für q_1 ist notwendigerweise kleiner als p_1 , wie bereits erwähnt. Dies zeigt, dass der Parameterbereich mit einer unterkritischen Gabelung eine mathematische Kuriosität ist, die in der Praxis nicht auftritt. Dies bestätigt die Ausführungen von (Lipsitch und Murray, 2003) und die von (Singer und Kirschner, 2004) vorgeschlagene Schlussfolgerung. Beachten Sie die Formel (17) für q_1^* hätte in (Singer und Kirschner, 2004) erhalten werden können, wenn der Ausdruck (16) für k_1^* wurde in Gleichung (7) von (Singer und Kirschner, 2004) eingefügt.

4.2 HIV allein

Ohne Tuberkulose wird das System (1) - (6)

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \quad (18)$$

mit $H = S_2/(S_1 + S_2)$. (Hethcote und van den Driessche, 1991; Wang, 2006) haben unter anderem ähnliche epidemische Modelle mit einer Kontaktrate untersucht, die nicht linear von der Anzahl der infizierten Personen abhängt. (Williams et al., 2006) verwendeten ein komplizierteres Modell für die HIV-Übertragung mit einer Kontaktrate, die nicht linear von der Prävalenz abhängt. Lassen Sie uns zunächst die zweite Gleichung in (18) in der Nähe des krankheitsfreien Gleichgewichts linearisieren $S_1 = S_1^0$ und $S_2 = 0$,

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2.$$

Die Reproduzierbarkeit für HIV ist also gegeben durch

$$R_0^{\text{HIV}} = f(0)/\mu_2.$$

Mit (18) lässt sich leicht überprüfen, ob der endemische Gleichgewichtszustand mit HIV, jedoch ohne Tuberkulose, gegeben ist durch

$$\hat{S}_1 = \frac{B(1 - \hat{H})}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}, \quad \hat{S}_2 = \frac{B \hat{H}}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}.$$

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$ ist die HIV-Prävalenz im Steady State. Dies ist die Lösung der Gleichung

$$(1 - \hat{H}) f(\hat{H}) = \mu_2, \quad \hat{H} \in]0, 1[. \quad (19)$$

Die linke Seite von (19) ist eine abnehmende Funktion, die den Wert annimmt $f(0) = d$ wenn $\hat{H} = 0$ und der Wert 0 wenn $\hat{H} = 1$. Gleichung (19) hat also keine Lösung in $]0, 1[$ wenn $R_0^{\text{VIH}} < 1$ und genau eine Lösung in $]0, 1[$ wenn $R_0^{\text{VIH}} > 1$.

4.3 HIV und Tuberkulose

Der endemische Gleichgewichtszustand mit Tuberkulose kann von HIV befallen werden. Linearisieren Sie das System (4) - (6) in der Nähe dieses Gleichgewichts und verwenden Sie die Notationen von (12). Wir erhalten

$$\begin{aligned}\frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2 i_1^* - \mu_2 S_2 + f(0) s_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2' S_2 - q_2 E_2) i_1^* - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(0) e_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2 S_2 + q_2 E_2) i_1^* - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(0) i_1^* (S_2 + E_2 + I_2).\end{aligned}$$

Also die Reproduzierbarkeit r_0^{VIH} für HIV, das in eine Population mit endemischer Tuberkulose eingeführt wird, ist der spektrale Radius der Matrix

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2' i_1^* & k_1 q_2 i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2 i_1^* & -k_1 q_2 i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

Diese Matrix hat Rang 1, daher ist ihr Spektralradius gleich ihrer Spur. Also bekommen wir

$$r_0^{\text{VIH}} = f(0) (s_1^* \tau_{S_2} + e_1^* \tau_{E_2} + i_1^* \tau_{I_2}).$$

τ_{S_2} , τ_{E_2} und τ_{I_2} sind komplexe Ausdrücke mit einer einfachen Interpretation. Zum Beispiel, τ_{S_2} ist die Lebenserwartung einer Person ab dem Moment, in dem sie das Abteil betritt S_2 (im linearisierten Modell). Bestimmtes, τ_{S_2} , τ_{E_2} und τ_{I_2} sind alle streng kleiner als $1/\mu_2$ wenn $m_2 > \mu_2$ (wie es sein sollte). Also haben wir

$$r_0^{\text{VIH}} < R_0^{\text{VIH}}.$$

Es überrascht nicht, dass die Erwartung der Anzahl von Sekundärfällen, die von einer "durchschnittlichen" HIV-positiven Person in einer Bevölkerung mit endemischer Tuberkulose verursacht werden, geringer ist als in einer Bevölkerung ohne Tuberkulose, da aktive Tuberkulose das Leben einer solchen Person verkürzt.

Ebenso kann das endemische Gleichgewicht mit HIV durch Tuberkulose beeinträchtigt werden. Linearisieren Sie die Gleichungen (2) - (3) - (5) - (6) in der Nähe $(\hat{S}_1, 0, 0, \hat{S}_2, 0, 0)$. Wir definieren

$$\hat{P} = \hat{S}_1 + \hat{S}_2, \quad \hat{s}_1 = \hat{S}_1 / \hat{P} = 1 - \hat{H}, \quad \hat{s}_2 = \hat{S}_2 / \hat{P} = \hat{H}.$$

Wir erhalten

$$\begin{aligned}\frac{dE_1}{dt} &\simeq p_1' \hat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(\hat{H}) \hat{H} E_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \hat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(\hat{H}) \hat{H} I_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq p_2' \hat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(\hat{H}) \hat{H} E_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \hat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(\hat{H}) \hat{H} I_1.\end{aligned}$$

Also die Reproduzierbarkeit r_0^{TB} Für Tuberkulose, die in eine endemische HIV-Population eingeführt wird, ist der spektrale Radius der Matrix $M N^{-1}$ mit

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p_1' k_1 \hat{s}_1 & 0 & p_1' k_2 \hat{s}_1 \\ 0 & p_1 k_1 \hat{s}_1 & 0 & p_1 k_2 \hat{s}_1 \\ 0 & p_2' k_1 \hat{s}_2 & 0 & p_2' k_2 \hat{s}_2 \\ 0 & p_2 k_1 \hat{s}_2 & 0 & p_2 k_2 \hat{s}_2 \end{pmatrix} \quad (21)$$

und

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\hat{H}) \hat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\hat{H}) \hat{H} & 0 & 0 \\ -f(\hat{H}) \hat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\hat{H}) \hat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

Wie es scheint r_0^{TB} kann größer oder kleiner sein als R_0^{TB} gemäß den numerischen Werten der Parameter.

Nehmen wir das realistisch an $q_1 \leq p_1$, so dass es für das Modell mit Tuberkulose keine unterkritische Gabelung gibt, jedoch ohne HIV. Diese lineare Stabilitätsanalyse legt die folgende Vermutung nahe:

- Der Gleichgewichtszustand ohne Krankheit ist ein globaler Attraktor des Systems (1) - (6), wenn $R_0^{\text{VIH}} < 1$ und $R_0^{\text{TB}} < 1$,
- Steady State mit endemischem HIV ist ein globaler Attraktor, wenn $R_0^{\text{VIH}} > 1$ und $r_0^{\text{TB}} < 1$,
- Der Gleichgewichtszustand mit endemischer Tuberkulose ist ein globaler Attraktor, wenn $R_0^{\text{TB}} > 1$ und $r_0^{\text{VIH}} < 1$,
- In den anderen Fällen besteht ein mit HIV und Tuberkulose endemischer Gleichgewichtszustand, der numerisch berechnet werden muss und ein globaler Attraktor ist.

weil $R_0^{\text{VIH}} > r_0^{\text{VIH}}$ Der vierte Fall bietet tatsächlich nur zwei Möglichkeiten:

- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$, $R_0^{\text{TB}} > 1$ und $r_0^{\text{VIH}} > 1$. Es gibt Gleichgewichtszustände mit HIV allein und mit Tuberkulose allein, aber jeder Gleichgewichtszustand ist ein Sattelpunkt.
- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$ und $R_0^{\text{TB}} < 1$. Der Gleichgewichtszustand mit HIV allein besteht, ist aber ein Sattelpunkt. Es gibt keinen Gleichgewichtszustand mit Tuberkulose allein.

5. Parameterwerte gemäß medizinischer Literatur

5.1 Demografische Parameter

Wir haben eine natürliche Sterblichkeit genommen $\mu_1 = 0,02$ pro Jahr wie zum Beispiel in (Cohen et al., 2006), was einer Lebenserwartung von 50 Jahren entspricht. Es ist selbst in einem Gebiet, in dem die Einwohner in einer sehr großen Armut leben, wie dem Slum Südafrika unserer Studie, ein wenig pessimistisch. Die Mortalität beträgt 0,0064 pro Jahr in (Heymann, 1993), 0,0081 pro Jahr in (Guwatudde et al., 2004) und 0,0167 pro Jahr in (Raimundo et al., 2002). Beachten Sie, dass die Sterblichkeit in (Guwatudde et al., 2004; Heymann, 1993) einer viel zu hohen Lebenserwartung entspricht.

Wir haben Geburten B ausgewählt, um eine Gesamtbevölkerung im Gleichgewicht ohne Krankheit zu haben ($S_1 = B/\mu_1$) von 10.000, die ungefähre Größe des Slums (Lawn et al., 2006a). Also $B = 200$ pro Jahr.

5.2 HIV-Parameter für Personen, die nicht mit *M. tuberculosis* infiziert sind

Wir haben für die Sterblichkeit von HIV-positiven Menschen genommen $\mu_2 = 0,1$ pro Jahr wie in (Cohen et al., 2006), um ein durchschnittliches Überleben von 10 Jahren zu haben. Diese Mortalität betrug laut einer Studie in Uganda (Nunn et al., 1997) in (Heymann, 1993) und in (Guwatudde et al., 2004) 0,13 pro Jahr. Schulzer et al. (1992) gingen von einer festen Überlebenszeit von zehn Jahren aus.

5.3 Parameter der Tuberkulose bei HIV-negativen Personen

Die Parameter für das Fortschreiten zur aktiven Tuberkulose, p_1 und a_1 . Es wurde bereits erwähnt, dass die Progressionsrate zur aktiven Tuberkulose eine abnehmende Funktion der Zeit seit der Infektion ist. Unter Verwendung von Daten aus den Niederlanden für den Zeitraum 1951-1970 (Sutherland et al., 1982) wurde geschätzt, dass Männer in den fünf Jahren nach der Infektion ein jährliches Risiko von 5% für die Entwicklung einer primären Tuberkulose haben und 0,025% jährliches Reaktivierungsrisiko nach fünf Jahren. Bei Frauen lagen die Zahlen bei 6% und 0,002%. (Vynnycky und Fine, 1997) führten eine ähnliche Studie mit Daten aus England und Wales für den Zeitraum 1953-1988 durch. Für Personen über 20 Jahre betrug die Schätzung des kumulativen Risikos in den ersten fünf Jahren 14%, mit einem Risiko von rund 8% im ersten Jahr und 3% im zweiten Jahr. 1% im dritten Jahr. Das Risiko einer Reaktivierung betrug danach 0,03% pro Jahr. Bei Personen unter 10 und 15 Jahren betrug das kumulative Risiko in den ersten fünf Jahren 4% bzw. 9%, während das Risiko einer Reaktivierung nahe 0 bzw. 0,015% pro Jahr lag. Beachten Sie, dass das kumulative Risiko in den ersten fünf Jahren in (Sutherland et al., 1982) bei etwa 25% liegt, deutlich mehr als in (Vynnycky und Fine, 1997).

Unser Modell berücksichtigt nicht die Zeit seit der Infektion, geht jedoch davon aus, dass ein bestimmter Teil der Neuinfektionen sofort eine Tuberkulose entwickelt, während der Rest in eine latente Phase eintritt, in der die Progressionsrate zur aktiven Tuberkulose konstant ist. Wie in den neueren Schätzungen von (Vynnycky und Fine) wird davon ausgegangen, dass $p_1 = 11\%$ (die Schätzung für das kumulative Risiko in den ersten zwei Jahren) und $a_1 = 0,03\%$ pro Jahr.

Im Hinblick auf die natürliche Sterblichkeit μ_1 Diese zuvor gewählten Parameterwerte entsprechen einer Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens von latenter Tuberkulose zu aktiver Tuberkulose

$$a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1,5\%,$$

und eine Gesamtwahrscheinlichkeit der Entwicklung einer aktiven Tuberkulose nach Infektion mit *M. tuberculosis*

$$p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12,5\%.$$

Es ist jedoch nicht sicher, ob Schätzungen der Parameter für das Fortschreiten der Tuberkulose in Großbritannien auf Afrikaner anwendbar sind, die unter sehr unterschiedlichen Bedingungen leben. Wir brauchen mehr Daten zu diesem Thema.

Im Vergleich dazu betrug der Prozentsatz der HIV-negativen Menschen, die schnell zu aktiver TB übergehen

- 5% in (Schulzer et al., 1992) (das erste Jahr; keine Referenz),
- 5% in (West und Thompson, 1997) (nach einer kurzen Verzögerungszeit von etwa einem Jahr; keine Referenz),
- 5% in (Guwatudde et al., 2004) (sofortiges Fortschreiten; keine Referenz),
- 5% pro Jahr in (Raimundo et al., 2002) (konstantes Risiko; keine Referenz),
- 7% in (Dowdy et al., 2006) (sofortiges Fortschreiten; nach (Veening, 1968)),
- 14% in (Cohen et al., 2006) (nach einer kurzen Verzögerungszeit von etwa einem Jahr; nach (Sutherland et al., 1982) und anderen Referenzen),
- 14% in (Hughes et al., 2006) (in den ersten fünf Jahren; danach (Sutherland et al., 1982; Vynnycky und Fine, 1997) und anderen Referenzen).

Die Reaktivierungsrate betrug

- 0,01% pro Jahr in (Cohen et al., 2006) (aus (Vynnycky und Fine, 1997) und anderen Referenzen),
- 0,074% pro Jahr in (Guwatudde et al., 2004),
- 0,1% pro Jahr in (Dowdy et al., 2006)
- 0,1% pro Jahr in (Hughes et al., 2006) (nach fünf Jahren Infektion nach (Vynnycky und Fine, 1997)).

(Schulzer et al., 1992) und (West und Thompson, 1997) verwenden komplexere Modelle, die die Zeit seit der Infektion berücksichtigen. Beachten Sie die Nichtübereinstimmung zwischen den Parameterwerten.

Infektion und Reinfektion: q_1/p_1 . (Sutherland et al., 1982) glauben, dass latente Infektion mit *M. tuberculosis* reduziert das Krankheitsrisiko nach Reinfektion bei HIV-negativen Männern um 63% und bei HIV-negativen Frauen um 81%. (Vynnycky und Fine, 1997) stellen eine Verringerung des Risikos um 16% bei HIV-negativen Jugendlichen und um 41% bei HIV-negativen Erwachsenen fest. Das Modell von (Cohen et al., 2006) geht nach Angaben von (Sutherland et al., 1982; Vynnycky und Fine, 1997) von einer Risikoreduktion von 65% für HIV-negative Personen aus. (Dowdy et al., 2006) geht laut (Sutherland et al., 1982) von einer 72% igen Reduktion für HIV-negative und kürzlich HIV-positive Menschen aus. Diese beiden Studien folgen eher den Ergebnissen von (Sutherland et al., 1982) als den neueren Ergebnissen von (Vynnycky und Fine, 1997). Wir bevorzugen hier einen Durchschnitt der Werte von (Vynnycky und Fine, 1997). Wir nehmen das an $q_1/p_1 = 0,7$. Dies entspricht einer Reduzierung des Risikos für HIV-negative Personen um 30%.

Sterblichkeit m_1 und die natürliche Heilungsrate β_1 . Die Daten zur unbehandelten Tuberkulose-Mortalität stammen aus der Zeit, als es zu Beginn des 20. Jahrhunderts keine wirksame Behandlung gab. Die Wahrscheinlichkeit zu sterben [$m_1/(m_1 + \beta_1)$] betrug dann etwa 50%. Dies ist die in (Murray et al., 1990) angegebene Schätzung. (Corbett et al., 2003b, Tabelle 1) schätzt, dass die Krankheit bei HIV-negativen Personen, die nicht gegen Tuberkulose behandelt wurden [$1/(m_1 + \beta_1)$] dauert ungefähr 2 Jahre. Diese beiden Schätzungen für $1/(m_1 + \beta_1)$ und $m_1/(m_1 + \beta_1)$ geben $m_1 = 0,25$ pro Jahr und $\beta_1 = 0,25$ pro Jahr. Dies sind die Werte, die wir für unser Modell annehmen. Ein anderes Modell ging nach einem Jahr von einer Mortalität von 35% aus (Heymann, 1993, S. 407). Unter den Modellen, bei denen für unbehandelte Tuberkulose-Fälle, die infektiös oder nicht infektiös sind, unterschiedliche Mortalitäten festgestellt wurden, lagen die Mortalitäten bei 0,3 bzw. 0,2 pro Jahr (Cohen et al., 2006) oder bei 35% bzw. 10% nach einem Jahr (Dowdy et al., 2006). (Cohen et al., 2006) gingen davon aus, dass die Rate, mit der HIV-negative Fälle von unbehandelter Tuberkulose in das latente Stadium zurückkehren [β_1] betrug 0,2 pro Jahr. Alle diese Werte sind nicht zu weit von den von uns gewählten Werten entfernt.

5.4 Parameter, die sowohl HIV als auch Tuberkulose betreffen

Der Infektiositätsquotient k_2/k_1 . HIV-positive Tuberkulose-Fälle sind im Durchschnitt weniger infektiös als HIV-negative, da extrapulmonale TB bei Menschen mit HIV häufiger auftritt. Modelle teilen häufig die Kompartimente für aktive TB-Fälle in zwei (ob HIV-negativ oder HIV-positiv), mit einem Unterkompartiment für infektiöse TB und einem Unterkompartiment für nicht infektiöse TB. Der Prozentsatz der infektiösen HIV-negativen und HIV-positiven TB-Fälle betrug 50% und 40% in (Schulzer et al., 1992), 57% und 50% in (Guwatudde et al., 2004), 45% und 30% in (Cohen et al., 2006). In unserem Modell unterscheiden wir keine Fälle von infektiöser Tuberkulose von solchen, die dies nicht sind. Wir verwenden durchschnittliche Infektiosität k_1 für alle seronegativen TB-Fälle und mäßige Infektiosität k_2 für alle HIV-positiven TB-Fälle. Aufgrund der Struktur unseres Modells kann der Unterschied in der Infektiosität durch Auswahl eines geeigneten Werts für den Quotienten berücksichtigt werden k_2/k_1 . Mit den numerischen Werten von (Cohen et al., 2006) wird angenommen, dass $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$.

Die Fortschrittsrate a_2 zu aktiver TB für Menschen mit HIV. Wie bei HIV-negativen Menschen hängt die Progressionsrate zur aktiven TB von der Zeit seit der Infektion, aber auch vom Stadium der HIV-Infektion ab. Unser Modell unterscheidet jedoch nicht zwischen Stadien der HIV-Infektion. Wir werden uns daher mit Schätzungen zufrieden geben, die Durchschnittswerte über alle Phasen sind. Für HIV-positive Drogenkonsumenten in den USA (Selwyn et al., 1989 und 1992) wurde eine durchschnittliche Progressionsrate zwischen 0,079 und 0,097 pro Jahr festgestellt. In Kapstadt (Badri et al., 2002) wurde eine durchschnittliche Inzidenz von Tuberkulose (einschließlich Reaktivierung, schnellem Fortschreiten und Reinfektion) von 0,097 pro Jahr festgestellt. Aber die Inzidenz von Tuberkulose erreichte bei Menschen mit HIV in den Stadien 3 und 4 0,24 pro Jahr WHO (Badri et al., 2002). Nach (Selwyn et al., 1989 und 1992) nehmen wir an, dass die Reaktivierungsrate unseres Modells ist $a_2 = 0,08$ pro Jahr, was auch mit Daten von (Badri et al., 2002) übereinzustimmen scheint. (Heymann, 1993) verwendeten in seinem Modell auch die Schätzung von (Selwyn et al., 1989 und 1992). Andere Studien haben 0,0074 pro Jahr (Guwatudde et al., 2004) (unter der Annahme eines zehnfachen Anstiegs im Vergleich zu HIV-negativen Personen), 0,05 pro Jahr (Raimundo et al., 2002) oder 0,17 verwendet pro Jahr (Cohen et al., 2006) (ohne Referenz). (Schulzer et al., 1992) verwendeten ein komplizierteres Modell, das unterscheidet, ob eine Infektion mit *M. tuberculosis* vor oder nach einer Infektion mit HIV auftrat. Beachten Sie erneut die Nichtübereinstimmung zwischen den Parameterwerten.

Infektion und Reinfektion: q_2/p_2 . Es gibt nur wenige Daten zur Reinfektion bei HIV-positiven Menschen. In der in (Di Perri et al., 1989) untersuchten Tuberkulose-Epidemie entwickelte keine der vier Personen, die bereits einen positiven Tuberkulin-Test hatten, eine Tuberkulose. (Cohen et al., 2006, Ergänzung, Tabelle 2) geht von einer 25% igen Risikoreduktion für HIV-positive Personen aus (ohne Referenz). (Dowdy et al., 2006) geht von einer Reduzierung um 25% für Menschen mit AIDS aus (nach (Currie et al., 2003)). Es wird hier wie in (Cohen et al., 2006) angenommen, dass $q_2/p_2 = 0,75$. Zur Bestätigung wären jedoch weitere Daten erforderlich. Denken Sie daran, dass wir das angenommen haben $q_1/p_1 = 0,7$ für HIV-negative Menschen.

Sterblichkeit m_2 und die natürliche Heilungsrate β_2 . Mortalität für HIV-positive TB-Fälle [m_2] betrug 0,325 pro Jahr in (Guwatudde et al., 2004) (nach Elliott et al., 1995) und 1,0 pro Jahr in (Cohen et al., 2006) (nach (Nunn et al., 1997)) sowohl für infektiöse als auch für nicht infektiöse Tuberkulose. Die Rate, mit der unbehandelte und HIV-positive TB-Fälle in das latente Stadium zurückkehren [β_2] betrug 0,1 pro Jahr in (Cohen et al., 2006). Für unser Modell verwenden wir weiterhin die Daten aus (Corbett et al., 2003b, Tabelle 1): die durchschnittliche Krankheitsdauer für seropositive Fälle von unbehandelter Tuberkulose [$1/(m_2 + \beta_2)$] beträgt 0,5 Jahre. In der gleichen Referenz ist die Wahrscheinlichkeit des Sterbens [$m_2/(m_2 + \beta_2)$] beträgt 81% für infektiöse Tuberkulose (35% aller Fälle) und 76% für nicht infektiöse Tuberkulose (65% aller Fälle): Es wird der gewichtete Durchschnitt verwendet, der nahe bei 80% liegt. Diese beiden Schätzungen für $1/(m_2 + \beta_2)$ und $m_2/(m_2 + \beta_2)$ geben $m_2 = 1,6$ pro Jahr und $\beta_2 = 0,4$ pro Jahr.

6. Schätzung der anderen Parameter aus südafrikanischen Daten

Anteile des Behandlungserfolgs, ε_1 und ε_2 . Der Anteil erfolgreicher Behandlungen liegt bei rund 80% (Wood et al., 2007). Wir nehmen diesen Wert für ε_1 und ε_2 .

Erkennungsraten γ_1 und γ_2 . (Wood et al., 2007) gibt an, dass 2005 259 Fälle von Tuberkulose bei Erwachsenen (Alter ≥ 15) gemeldet wurden; 66% der auf HIV getesteten Personen waren HIV-positiv. Die erwachsene Bevölkerung betrug in diesem Jahr etwa 10.400. Zusätzlich hatten in einer Stichprobe von 762 Erwachsenen 12 eine nicht diagnostizierte Tuberkulose (3 HIV-negativ und 9 HIV-positiv). Die folgenden Beziehungen werden daher voraussichtlich wahr sein:

$$\gamma_1 I_1^{\text{adulte}} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{\text{adulte}} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 9/762. \quad (23)$$

Dies gibt die Schätzungen $\gamma_1 \simeq 2,2$ pro Jahr und $\gamma_2 \simeq 1,4$ pro Jahr. Beachten Sie jedoch, dass die Unsicherheit groß ist, da die Quotienten 3/762 und 9/762 klein sind: Die binomialen Konfidenzintervalle bei 95% für die Quotienten 3/762 und 9/762 betragen [0,08%, 1,15 %] und [0,54%, 2,23%]. Mit (22) - (23) wird das Konfidenzintervall für γ_1 ist [0,74 10,6] pro Jahr, und das für γ_2 beträgt [0,74 3,0] pro Jahr. (Corbett et al., 2004) schlägt vor $\gamma_2 > \gamma_1$. Für unser Modell haben wir uns entschieden

- die Untergrenze des Konfidenzintervalls für γ_1 , $\gamma_1 = 0,74$ pro Jahr,
- die Obergrenze des Konfidenzintervalls für γ_2 , $\gamma_2 = 3,0$ pro Jahr.

Eine Motivation sind die jüngsten unveröffentlichten Daten, die zeigen, dass die Infektionsrate mit *M. tuberculosis* in den letzten Jahren nur geringfügig zugenommen hat. In unseren Simulationen haben wir festgestellt, dass dies nur möglich ist, wenn γ_2 ist um ein Vielfaches größer als γ_1 . In der Tat muss der starke Anstieg der Zahl der gemeldeten Tuberkulose-Fälle durch eine kürzere Infektionsdauer ausgeglichen werden, um die Infektionsrate durch *M. tuberculosis* auf einem relativ niedrigen Niveau zu halten.

Mit diesen Entscheidungen bekommen wir $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1 \simeq 0,84$ pro Jahr und $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2 \simeq 2,8$ pro Jahr. Im Vergleich dazu sind die Werte von b_1 und b_2 für ganz Uganda in (Guwatudde et al., 2004) waren beide 0,3 pro Jahr. Aber die Fallerkennung ist wahrscheinlich nicht so gut wie im südafrikanischen Slum unserer Studie.

Wir stellen auch fest, dass die Wahrscheinlichkeiten für die Erkennung von Tuberkulose sind

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%.$$

Obwohl die Sterblichkeit m_2 hoch ist, ist die Wahrscheinlichkeit der Erkennung von HIV-positiven TB-Fällen aufgrund des hohen Wertes von die gleiche wie die von HIV-negativen Menschen γ_2 hier verwendet. Es sei daran erinnert, dass das von der WHO festgelegte Ziel für die Erkennungswahrscheinlichkeit 70% beträgt. Die durchschnittliche Dauer der Krankheit beträgt

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0,92, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0,23$$

Jahre. Im Vergleich dazu schätzte (Corbett et al., 2004) die Dauer der Krankheit (mit positivem Abstrich) vor der Diagnose für Menschen, die in südafrikanischen Minen arbeiten: 1,15 Jahre für HIV-negative Menschen, 0,17 Jahr für Menschen mit HIV.

Übertragungsrate von *M. tuberculosis* k_1 . Die durchschnittliche TB-Meldungsrate in Südafrika vor dem Jahrzehnt vor 1995, dh vor dem Anstieg der HIV-Prävalenz, lag bei etwa 200 pro 100.000 pro Jahr; siehe (Williams und Maher, 2007) und (WHO, 2007, S. 184). Angesichts der Daten in Tabelle 1 ist dies auch eine vernünftige Schätzung für den Slum unserer Studie. In unserem Modell beträgt die Benachrichtigungsrate für Tuberkulose, wenn kein HIV vorliegt $\gamma_1 i_1^*$. Mit Gleichung (13) für i_1^* können wir den einzigen unbekannt Parameter schätzen, der übrig bleibt: k_1 . Wir erhalten $k_1 = 11,4$ pro Jahr, was einer Benachrichtigungsrate von 203 pro 100.000 pro Jahr entspricht. Nach (Murray et al., 1990) infiziert jede HIV-negative Person mit nicht diagnostizierter abstrichpositiver Tuberkulose zwischen 10 und 14 Personen pro Jahr. Wenn abstrichpositive Fälle die Hälfte aller Fälle ausmachen, verursacht ein Fall von seronegativer Tuberkulose durchschnittlich 5 bis 7 Infektionen pro Jahr. Dieser Wertebereich ist mit unserer Schätzung vereinbar $k_1 = 11,4$ pro Jahr für die maximale Infektionsrate in einer völlig gesunden Bevölkerung. Wenn zum Beispiel $x = 60\%$ der Bevölkerung bereits mit *M. tuberculosis* infiziert ist, infiziert sich ein Fall von aktiver Tuberkulose ungefähr $x k_1$ gesunde Menschen pro Jahr.

Einstellungen d , λ und t_0 für HIV. Addieren wir die drei Gleichungen (1) - (3) für HIV-negative Personen und die drei Gleichungen (4) - (6) für HIV-positive Personen. Wir definieren $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ und $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$. $H = X_2/(X_1 + X_2)$ ist die Prävalenz von HIV. Wir bekommen das System

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H) H X_1 + (\mu_1 - m_1) I_1, \quad (24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H) H X_1 + (\mu_2 - m_2) I_2. \quad (25)$$

Um eine erste Schätzung von d , λ und zu erhalten t_0 vernachlässigen wir die Begriffe, die enthalten I_1 und I_2 weil aktive TB-Fälle nur einen kleinen Teil der Bevölkerung ausmachen. Das resultierende System beinhaltet nur X_1 und X_2 . Es ist formal identisch mit dem System (18) für HIV ohne Tuberkulose. Lass uns nehmen $X_1(t_0) = B/\mu_1$ und $X_2(t_0) = 1$. Wir erhalten eine gute Anpassung an die in Tabelle 1 angegebene HIV-Prävalenz mit $d = 0,7/\text{Jahr}$, $\lambda = 5,9$ und $t_0 = 1984$ für den Beginn der HIV-Epidemie. Drei Parameter sind notwendig und oft ausreichend, um auf jeden Satz zunehmender Zahlen zu passen, die ungefähr einer logistischen Kurve folgen, wie dies hier der Fall ist. Denken Sie daran, dass d , λ und t_0 kann nicht aus Studien über andere Orte oder Regionen stammen.

Der Parameter p_2 für ein schnelles Fortschreiten der Tuberkulose bei HIV-positiven Menschen. (Di Perri et al., 1989) untersuchten eine Tuberkulose-Epidemie bei HIV-positiven Personen: Nach dem ersten Fall entwickelten acht Personen schnell eine Tuberkulose und sechs hatten einen neuen positiven Tuberkulin-Test, was darauf hindeutet $8/14 \approx 57\%$ Neu infizierte HIV-positive Menschen entwickeln eine primäre TB. 1992 (Daley et al. 1992) untersuchte eine ähnliche Epidemie und fand einen Anteil von $11/15 \approx 73\%$. Es ist jedoch möglich, dass nur größere Epidemien untersucht werden und dass Epidemien mit weniger Fällen von primärer Tuberkulose nicht bemerkt werden oder kein gutes Thema für die Veröffentlichung sind. Eine ähnliche Tendenz wäre aufgetreten, wenn unsere Schätzung der Wahrscheinlichkeit eines raschen Fortschreitens bei HIV-negativen Menschen auf Berichten über Epidemien wie (Kline et al., 1995) basiert hätte, was darauf hinweist $14/41 = 34\%$ primäre Tuberkulose. Daher variieren wir lieber p_2 um die Daten bezüglich der Benachrichtigungsrate in Tabelle 4 anzupassen. Zu diesem Zweck wurde das System (1) - (6) ausgehend vom Anfangszustand simuliert

$$S_1(t_0) = S_1^*, \quad E_1(t_0) = E_1^*, \quad I_1(t_0) = I_1^*, \quad S_2(t_0) = 1, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0.$$

Beachten Sie zu diesem Zeitpunkt, dass alle Parameter in Tabelle 1 eingestellt wurden, außer p_2 . Die Einstellung gibt $p_2 = 30\%$ (durchgezogene Linie in Abbildung 2a), fast das Dreifache des Wertes p_1 für HIV-negative Menschen. Beachten Sie, dass dieser Wert für p_2 ist sogar niedriger als diejenigen, die durch die Untersuchung von Tuberkulose-Epidemien bei HIV-positiven Menschen erhalten wurden (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989). Im Hinblick auf die Sterblichkeit μ_2 von Menschen mit HIV, die Schätzungen für a_2 und p_2 entsprechen einer Wahrscheinlichkeit, langsam von latenter Tuberkulose zu aktiver Tuberkulose überzugehen

$$a_2/(a_2 + \mu_2) \approx 44\%$$

und eine Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer aktiven Tuberkulose nach Infektion mit *M. tuberculosis*

$$p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \approx 74\%.$$

Im Vergleich dazu betrug der Prozentsatz der HIV-positiven Menschen, die schnell (entweder sofort oder innerhalb eines Jahres) zu aktiver TB übergehen, 20% in (Guwatudde et al., 2004) (ohne Referenz), 42% in (Schulzer et al., 1992) (ohne Referenz), 67% in (Cohen et al., 2006) (nach (Daley et al., 1992)) und 100% in (West und Thompson, 1997). In Modellen mit einem separaten Fach für AIDS wie (Dowdy et al., 2006) betrug der Prozentsatz 7% für HIV-positive Menschen ohne AIDS (der gleiche wie für HIV-negative Menschen) und 56% für AIDS (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989).

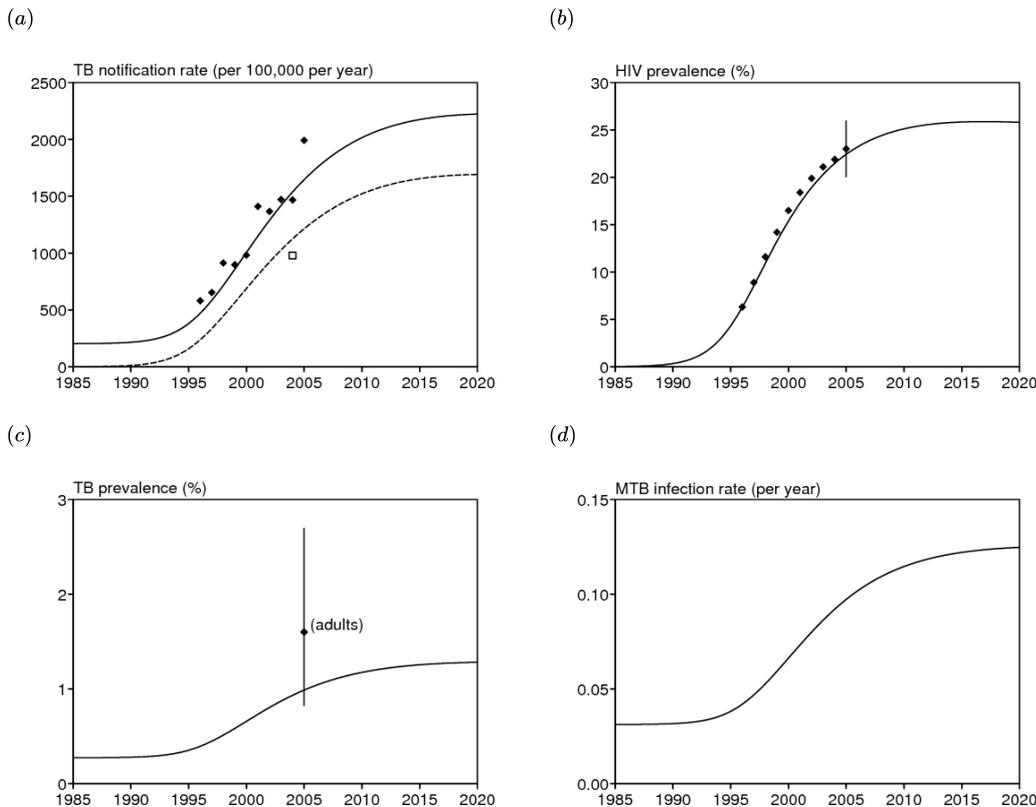


Abbildung 2. (a) Daten und Simulation für die TB-Benachrichtigungsrate. Die gepunktete Kurve zeigt den Beitrag von Menschen mit HIV (nur ein Datenpunkt). (b) Daten und Simulationen zur HIV-Prävalenz. (c) Simulation der Prävalenz aktiver Tuberkulose-Fälle. Daten mit einem binomialen Konfidenzintervall von 95% entsprechen der Prävalenz nicht diagnostizierter Tuberkulose bei Erwachsenen, die höher ist als in der Allgemeinbevölkerung. (d) Infektionsrate mit *M. tuberculosis*.

Alle Parameterwerte wurden festgelegt und sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6. Numerische Werte für Modellparameter.

Sterblichkeit	μ_1	0,02/Jahr	(Cohen et al., 2006)	μ_2	0,1/Jahr	(Cohen et al., 2006)
Übersterblichkeit	m_1	0,25/Jahr	(Corbett et al., 2003b)	m_2	1,6/Jahr	(Corbett et al., 2003b)
	k_1			k_2	$k_1 \times 2/3$	

Infektionen		11,4/Jahr	Einstellung			(Cohen et al., 2006)
primär	p_1	11%	(Vynnycky und Fine, 1997)	p_2	30%	Einstellung
Reaktivierung	a_1	0,0003/Jahr	(Vynnycky und Fine, 1997)	a_2	0,08/Jahr	(Badri et al., 2002; Selwyn et al., 1989 und 1992)
Reinfektion	q_1	$0,7 p_1$	(Vynnycky und Fine, 1997)	q_2	$0,75 p_2$	(Cohen et al., 2006)
Heilung	β_1	0,25/Jahr	(Corbett et al., 2003b)	β_2	0,4/Jahr	(Corbett et al., 2003b)
Erkennung	γ_1	0,74/Jahr	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)	γ_2	3,0/Jahr	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)
Behandlung	ε_1	80%	(Wood et al., 2007)	ε_2	80%	(Wood et al., 2007)
Geburten	B	200 / Jahr	(Lawn et al., 2006a)			
Kontakte	d	0,7/Jahr	Einstellung			
Verhütung	λ	5,9	Einstellung			
Start	t_0	1984	Einstellung			

Der Prozentsatz der HIV-positiven TB-Benachrichtigungen. Die gepunktete Linie in Abbildung 2a zeigt den Beitrag von HIV-positiven Personen zur Tuberkulose-Benachrichtigungsrate, der durch Simulation des vollständigen Modells (1) - (6) mit den Parametern von Tabelle 6 erzeugt wurde. Die Kurve verläuft in der Nähe der einzigen Daten verfügbar (66% der HIV-positiven Personen unter den gemeldeten Fällen von Tuberkulose im Jahr 2005 (Wood et al., 2007)). Dies deutet darauf hin, dass unsere Parameterschätzungen nicht unangemessen sind.

Überprüfung der Hypothese zur Schätzung der Parameter für HIV d , λ und t_0 . Wir können prüfen, ob es sinnvoll war, die Begriffe einschließlich zu ignorieren I_1 und I_2 in (24) - (25). Abbildung 2b zeigt in der Tat, dass die Simulation des vollständigen Modells (1) - (6) mit den Parametern in Tabelle 6 immer noch gut zu den HIV-Daten passt. Beachten Sie, dass die Daten mit einem binomialen Konfidenzintervall von 95% in Abbildung 2b der HIV-Prävalenz von 23% (174/762) in der 2005 entnommenen Bevölkerungsstichprobe entsprechen (Wood et al., 2007).

Andere Kurven. Abbildung 2c zeigt die Prävalenz der nicht diagnostizierten Tuberkulose, berechnet durch Simulation des vollständigen Modells (1) - (6) mit den Parametern in Tabelle 6. Die Daten mit einem binomialen Konfidenzintervall von 95% entsprechen der Prävalenz der Tuberkulose nicht diagnostiziert bei Erwachsenen (12/762), die größer sein muss als die in der gesamten Bevölkerung. Abbildung 2c legt daher auch nahe, dass unsere Schätzungen für die Parameter nicht unangemessen sind. Schließlich zeigen wir auch die Infektionsrate mit *M. tuberculosis* (Abbildung 2d), zu der kürzlich Daten gesammelt, aber noch nicht veröffentlicht wurden. Denken Sie jedoch daran, dass unsere Auswahl für Tuberkulose-Erkennungsraten, γ_1 und γ_2 wurden durch das Wissen beeinflusst, dass die Infektionsrate nicht so schnell gewachsen war wie die Benachrichtigungsrate.

7. Empfindlichkeit der Gleichgewichtszustände gegenüber Parameterwerten

Nachdem alle Parameter festgelegt oder geschätzt wurden (Tabelle 6), beobachten wir die numerischen Ergebnisse, die durch die mathematischen Formeln von Abschnitt 4 für die Gleichgewichtszustände gegeben sind. Zunächst ist der Gleichgewichtszustand ohne HIV und ohne Tuberkulose $S_1^0 = 10\,000$. Wir bekommen auch

$$R_0^{TB} \simeq 1,3, \quad R_0^{VIH} \simeq 7,0, \quad r_0^{TB} \simeq 1,7, \quad r_0^{VIH} \simeq 5,8.$$

Die Schätzung $R_0^{TB} \simeq 1,3$ liegt nahe an dem in (Murray et al., 1990) erwähnten Intervall [0,6 1,2]. Mit nationalen Daten zur HIV-Prävalenz in Geburtskliniken (Williams und Gouws, 2001; Williams et al., 2006) wurde ein ähnliches Ergebnis erzielt $R_0^{VIH} \simeq 6,4 \pm 1,6$. Beachten Sie auch $r_0^{TB} > R_0^{TB}$: Eine „durchschnittliche“ Person, die neu mit *M. tuberculosis* infiziert ist, verursacht mehr Sekundärfälle, wenn sie in eine Population ohne Tuberkulose eingeführt wird, in der HIV endemisch ist, als wenn sie in eine vollständig gesunde Population eingeführt wird. Dies liegt daran, dass diese "durchschnittliche" Person wahrscheinlich HIV-positiv ist, so dass die Wahrscheinlichkeit, zu aktiver TB zu gelangen und andere zu infizieren, hoch ist (dies hängt von den numerischen Werten mehrerer Parameter ab, einschließlich a_2 , aber nicht die Struktur des Modells). Schließlich, $r_0^{VIH} < R_0^{HIV}$, wie in §4.3 erläutert. In gewisser Weise kann gesagt werden, dass Tuberkulose die HIV-Epidemie verlangsamt.

In den folgenden Abschnitten untersuchen wir die Empfindlichkeit der verschiedenen Gleichgewichtszustände in Bezug auf die wichtigsten Parameter des Modells, nämlich diejenigen, die in die nichtlinearen Terme des Systems (1) - (6) eingehen: die Übertragungsraten von Tuberkulose k_1 und k_2 , Reinfektionsparameter q_1 und q_2 und die Parameter d und λ für HIV.

7.1 Globale Ansicht der Gleichgewichtszustände im Diagramm (k_1, d)

Abbildung 3 zeigt ein Bifurkationsdiagramm der Gleichgewichtszustände im Parameterraum (k_1, d) unter Verwendung der numerischen Werte in Tabelle 6, außer natürlich für k_1 und d und mit einem konstanten Quotienten k_2/k_1 . Der schwarze Punkt in der Nähe der Linie 2000 für die Tuberkulose-Benachrichtigungsrate (pro 100.000 pro Jahr) entspricht den Werten von k_1 und d in Tabelle 6. Die Grenzen zwischen den vier Bereichen des Bifurkationsdiagramms ("krankheitsfrei", "HIV", "Tuberkulose" und "HIV + Tuberkulose") werden durch Lösen der vier Gleichungen erhalten $R_0^{VIH} = 1$, $r_0^{VIH} = 1$, $R_0^{TB} = 1$ und $r_0^{TB} = 1$ bezüglich k_1 und d . R_0^{VIH} hängt nicht davon ab k_1 und R_0^{TB} hängt nicht ab von d . Also die Linie $R_0^{VIH} = 1$ ist horizontal und die Linie $R_0^{TB} = 1$ ist vertikal. Linie $r_0^{VIH} = 1$ trennt die Bereiche "Tuberkulose" und "HIV + Tuberkulose". Linie $r_0^{TB} = 1$ trennt die Domänen „HIV“ und „HIV + Tuberkulose“.

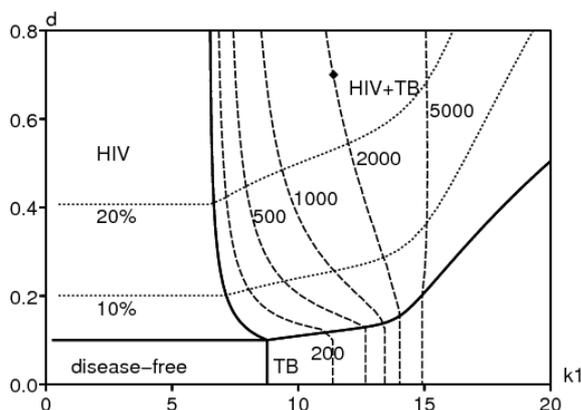


Abbildung 3. Bifurkationsdiagramm in der Ebene (k_1, d) und Level-Linien der TB-Benachrichtigungsrate (Linien mit großen Strichen, 500 bedeutet 500 pro 100.000 pro Jahr) und der HIV-Prävalenz (gepunktete Linien) im stationären Zustand.

Beachten Sie in Abbildung 3, wie die Konturlinien für die TB-Benachrichtigungsrate beim Überqueren der Linie verdreht werden $r_0^{\text{HIV}} = 1$ von der Zone „Tuberkulose“ zur Zone „HIV + Tuberkulose“. Meldequoten in der Nähe der in Abschnitt 4.1 genannten „Reinfektionsschwelle“ (z. B. die Linien 1000 und 2000), die in Abwesenheit von HIV völlig unrealistisch erschienen, treten nun für kleinere Werte der Übertragungsrate k_1 wenn die Prävalenz von HIV hoch genug ist. Mit $k_1 = 11,4$ pro Jahr wie in Tabelle 6 steigt die Steady-State-TB-Benachrichtigungsrate von 200 auf 2.000 pro 100.000 pro Jahr, da die HIV-Prävalenz von 0 auf etwa 25% steigt.

7.2 Gleichgewichtszustand mit Tuberkulose, jedoch ohne HIV

Der Gleichgewichtszustand mit Tuberkulose, jedoch ohne HIV, ist auf der linken Seite von Tabelle 7 angegeben. Dies ist das Gleichgewicht, das als Ausgangsbedingung in den Simulationen des vollständigen Modells sowohl mit HIV als auch mit Tuberkulose verwendet wird. Beachten Sie, dass der "Styblo-Quotient" (sowohl für positive als auch für negative Abstrichfälle) ungefähr 100 beträgt, der Wert, der üblicherweise für HIV-negative Populationen akzeptiert wird.

Tabelle 7. Merkmale des endemischen Gleichgewichts nur mit Tuberkulose (Abschnitt 4.1) und sowohl mit Tuberkulose als auch mit HIV (Abschnitt 4.3).

	Tuberkulose allein	Tuberkulose und HIV
Gesamtbevölkerung	9695	4161
gesund (HIV-negativ) S_1	3904	1112
latente Tuberkulose (seronegativ) E_1	5764	2029
aktive Tuberkulose (seronegativ) I_1	27	30
gesund (HIV-positiv) S_2	0	208
latente Tuberkulose (HIV-positiv) E_2	0	762
aktive Tuberkulose (HIV-positiv) I_2	0	20
HIV-Prävalenz	0	24%
TB-Benachrichtigungsrate (/ 100.000 / Jahr)	203	2005
HIV-positive Benachrichtigungen	0	74%
Prävalenz von <i>M. tuberculosis</i>	60%	68%
Prävalenz der Tuberkulose	0,27%	1,2%
Infektionsrate von <i>M. tuberculosis</i> (/ Jahr)	3,1%	12%
Inzidenzrate für Tuberkulose (/ 100.000 / Jahr)	299	2945
"Styblo-Quotient"	96	222
Reaktivierung (bei Tuberkulose-Fällen)	6%	50%
Reinfektion (bei Tuberkulose-Fällen)	48%	32%
primäres Fortschreiten (bei Tuberkulose-Fällen)	46%	18%

Abbildung 4 zeigt, wie sich der stationäre Zustand mit TB allein ändert, wenn Sie sich ändern k_1 und q_1 . Außerdem werden die Pegellinien der TB-Benachrichtigungsrate angezeigt. Der schwarze Punkt auf der Ebenenlinie 200 pro 100.000 pro Jahr entspricht den numerischen Werten von k_1 und q_1 in Tabelle 6. Eine ähnliche Figur, die von Hand und ohne die Nivellierlinien gezeichnet wurde, findet sich in (Feng et al., 2000, Abbildung 3). Bestimmte Linien kreuzen sich in der Zone von 4 mit zwei positiven Lösungen. Dies sind die Projektionen auf der Ebene von Linien, die auf einer Oberfläche in Dimension 3 mit einer Falte gezeichnet sind.

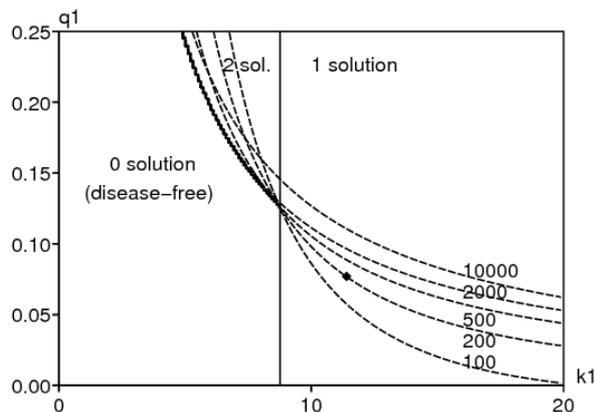


Abbildung 4. Tuberkulose allein. Anzahl der nicht trivialen Gleichgewichtszustände des Systems (7) - (9) im Parameterraum (k_1, q_1). Es gibt nur eine Lösung rechts von der vertikalen Linie, 0 oder 2 links. Die Pegellinien der TB-Benachrichtigungsrate werden ebenfalls angezeigt (pro 100.000 pro Jahr Linien mit Bindestrichen). Einige Linien kreuzen sich im Bereich mit 2 Lösungen.

Numerisch gesehen liegt die Schwelle, über der zwei nicht triviale Gleichgewichte existieren können $q_1^* \approx 12,5\%$, wenn wir gewählt haben $q_1 = 7,7\%$. Der andere Schwellenwert, der den Bereich, in dem es 0 oder 2 nicht triviale Lösungen gibt, von dem Bereich trennt, in dem es nur eine Lösung gibt, ist $k_1^* \approx 8,8$ pro Jahr, wenn wir wählen $k_1 = 11,4$ pro Jahr. Die Konturlinien in Abbildung 4 zeigen, dass die TB-Benachrichtigungsrate im stationären Zustand empfindlich auf Änderungen in reagiert q_1 . Dies bedeutet, dass unsere Schätzung in Abschnitt 6 des Parameters k_1 sollte mit Vorsicht betrachtet werden.

Wie bereits erwähnt (Gomes et al., 2004; Singer und Kirschner, 2004), ist für ein etwas anderes Modell die Abhängigkeit der TB-Benachrichtigungsrate von q_1 ist oberhalb einer bestimmten "Reinfektionsschwelle" sogar noch größer. Siehe die Ausführungen am Ende des Anhangs und (Brebán und Blower, 2005; Gomes et al., 2005) für eine Diskussion dieser Terminologie. Beachten Sie beispielsweise die Nähe zwischen den Linien 2000 und 10.000 in Abbildung 4. Die Benachrichtigungsraten nahe 2000 pro 100.000 pro Jahr wie im Slum unserer Studie (mit HIV) gehören jedoch bereits zu den höchsten aller Zeiten in einer Community gemeldet. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die Parameterwerte für Tuberkulose in einer HIV-freien Gemeinschaft über der „Reinfektionsschwelle“ liegen, wie in (Gomes et al., 2004; Singer und Kirschner, 2004) vorgeschlagen.

Abbildung 5 zeigt den Prozentsatz neuer TB-Fälle aufgrund einer erneuten Infektion als Funktion von k_1 und q_1 . Beachten Sie, dass die vertikale Skala nicht mit der in Abbildung 4 übereinstimmt. Ein schwarzer Punkt zeigt die numerischen Werte von k_1 und q_1 von Tabelle 6; Dies entspricht einer Neuinfektion von 45% bei neuen Tuberkulose-Fällen.

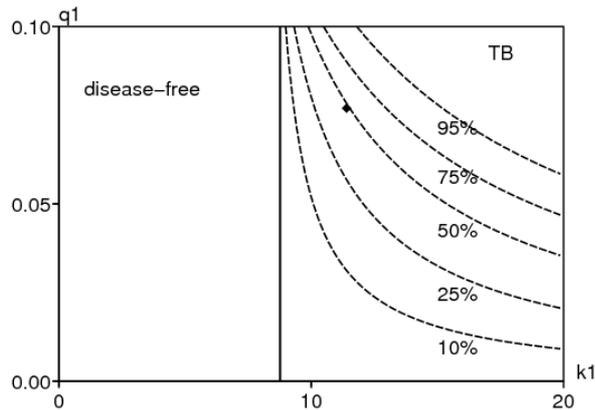


Abbildung 5. Tuberkulose allein. Nivellierlinien des Prozentsatzes neuer Tuberkulose-Fälle aufgrund einer erneuten Infektion im Parameterraum (k_1, q_1)

7.3 Gleichgewichtszustand mit HIV, jedoch ohne Tuberkulose

In unserem Modell ist der Gleichgewichtszustand mit HIV, jedoch ohne Tuberkulose, gegeben durch $\hat{S}_1 \approx 3450$, $\hat{S}_2 \approx 1310$ und $\hat{H} \approx 28\%$. Die Gesamtbevölkerung im Gleichgewicht mit HIV beträgt weniger als die Hälfte des Gleichgewichts ohne Krankheit S_1^0 , weil wir Kohorten von B - Geburten pro Jahr berücksichtigen und nicht die gesamte reale Bevölkerung mit ihren Inputs und Outputs. 6 zeigt die Empfindlichkeit der HIV-Prävalenz gegenüber dem Gleichgewicht in Bezug auf Variationen in λ und d . Der schwarze Punkt in der oberen rechten Ecke entspricht den numerischen Werten von λ und d in Tabelle 6.

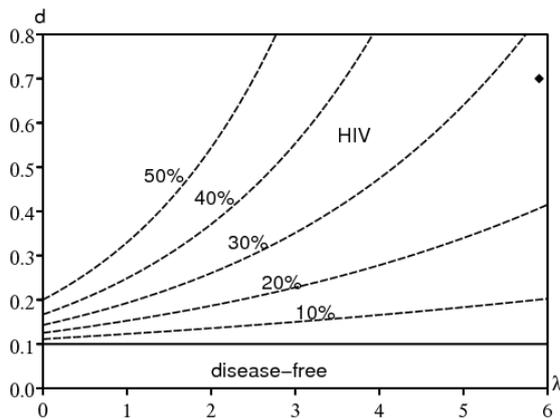


Abbildung 6. HIV allein. Bifurkationsdiagramm im Parameterraum (λ, d) und Gleichgewichtslinien der HIV-Prävalenz.

7.4 Gleichgewichtszustand mit HIV und Tuberkulose

Der endemische Gleichgewichtszustand sowohl mit HIV als auch mit Tuberkulose kann numerisch berechnet werden. Tabelle 7 zeigt die Eigenschaften. Dies sind diejenigen, die erhalten worden wären, wenn die Simulationen in 2 fortgesetzt worden wären, bis das Gleichgewicht erreicht worden wäre. Im Vergleich zum endemischen Gleichgewicht mit Tuberkulose allein (linke Seite von Tabelle 7) wurden die Benachrichtigungsrate für Tuberkulose und die Inzidenz von Tuberkulose mit 10, der Prävalenz von Tuberkulose und der Rate von multipliziert Infektion mit 4. Die Prävalenz von *M. tuberculosis* hat nur geringfügig zugenommen. Die Reaktivierung ist zum wichtigsten Weg zur aktiven TB geworden. Abbildung 3 hat bereits die Empfindlichkeit des stationären Zustands der HIV-Tuberkulose gezeigt.

Führt die HIV-assoziierte TB-Epidemie zu einem erhöhten Risiko einer TB-Infektion in der Bevölkerung, insbesondere bei HIV-negativen Menschen? Diese Frage ist Gegenstand von Debatten in der medizinischen Literatur (Egwaga et al., 2006; Lawn and Wood, 2006a; Williams and Maher, 2007). (Egwaga et al., 2006) stellten fest, dass das Infektionsrisiko in Tansania zwischen 1983 und 2003 bei Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren trotz der zunehmenden Inzidenz von HIV-bedingter Tuberkulose in der Bevölkerung abnahm. Ebenso fanden (Corbett et al., 2003a) keinen Anstieg der Tuberkulose-Inzidenz bei HIV-negativen Bergleuten in Südafrika. Im Gegenteil (Lawn and Wood, 2006a) stellte fest, dass im südafrikanischen Slum, der Gegenstand unserer Studie ist, Die TB-Melderate bei HIV-negativen Jugendlichen hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. daher hat sich wahrscheinlich auch das Infektionsrisiko erhöht. Dies ist, was in unserem Modell passiert: die Infektionsrate durch *M. tuberculosis* wird mit 4 multipliziert, wenn die HIV-Prävalenz von 0 auf ein Gleichgewicht von 24% steigt.

8. Kontrollmaßnahmen

8.1 Verwendung von Kondomen

Beachten Sie mit (20) - (21)

- r_0^{VIH} ist proportional zu $f(0) = d$ (die maximale Rate der HIV-Übertragung)
- r_0^{TB} ist proportional zu k_1 (die maximale Übertragungsrate von Tuberkulose) mit einem konstanten Quotienten k_2/k_1 .

Also, wenn d mindestens durch geteilt wird r_0^{VIH} und wenn die anderen Parameter konstant bleiben, dann die neuen r_0^{VIH} wird kleiner als 1 sein und HIV wird auf lange Sicht verschwinden. Ebenso wenn k_1 wird mindestens durch geteilt r_0^{TB} , dann das neue r_0^{TB} wird kleiner als 1 sein und die Tuberkulose wird langfristig

verschwinden. In Abbildung 3 können wir ausgehend vom schwarzen Punkt, der die reale Situation darstellt, überprüfen, ob k_1 wird geteilt durch $r_0^{TB} \simeq 1,7$. Dann bewegen wir uns von der Zone „HIV + Tuberkulose“ in die Zone mit HIV allein. Wenn d geteilt wird durch $r_0^{VH} \simeq 5,8$ Dann bewegen wir uns von der Zone "HIV + Tuberkulose" in die Zone mit Tuberkulose allein. Verringern k_1 müssen wir die Lebensbedingungen verbessern. Der Parameter d nimmt ab, wenn mehr Kondome verwendet werden.

Abbildung 7 zeigt die Auswirkungen eines plötzlichen Rückgangs der HIV-Übertragungsrate von einem Anfangswert von d auf einen neuen Wert d' zur HIV-Prävalenz (Abbildung 7b) und auch indirekt zur TB-Benachrichtigungsrate (Abbildung 7a). Aufprall ist eine monotone Funktion von d' , wie Sie es erwarten würden. Wir können anhand dieser Simulationen überprüfen, ob HIV langfristig nicht verschwindet, es sei denn $d' < d/r_0^{VH} \simeq d/5,8$ das heißt in den beiden Simulationen $d' = d/8$ und $d' = 0$ aber nicht so $d' = d$, $d' = d/2$ oder $d' = d/4$. Im ersten Fall kehrt die Meldungsrate für Tuberkulose endlich auf das Niveau der frühen 1980er Jahre vor der Einführung von HIV zurück. Das asymptotische Verhalten der Benachrichtigungsrate für Tuberkulose und die Prävalenz von HIV kann auch direkt auf den Nivellierlinien von Abbildung 3 abgelesen werden. Die Geschwindigkeit, mit der diese Gleichgewichtszustände erreicht werden, ist jedoch nur in Abbildung 3 zu sehen 7.

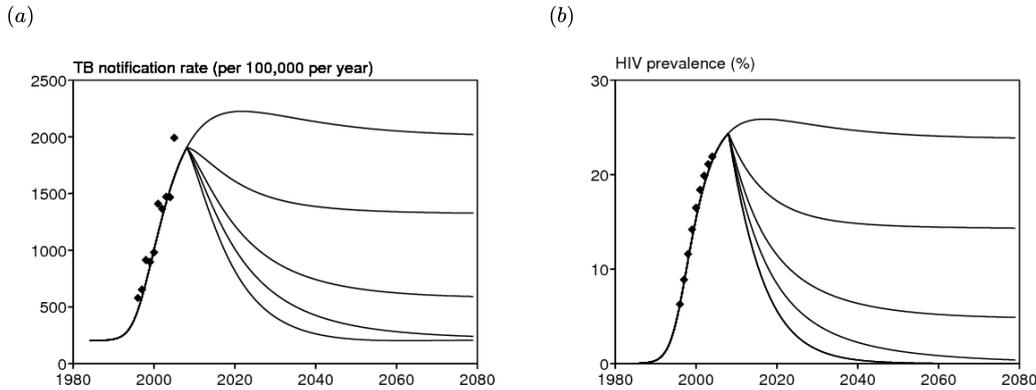


Abbildung 7. Plötzlicher Anstieg des Kondomgebrauchs im Jahr 2008: Die maximale Übertragungsrate d wird d' . Die verschiedenen Kurven entsprechen von oben nach unten mit $d' = d$, $d' = d/2$, $d' = d/4$, $d' = d/8$ und $d' = 0$. (a) Benachrichtigungsrate für Tuberkulose. (b) Prävalenz von HIV.

Ohne Intervention (Abbildung 7, $d' = d$) Beachten Sie in der Simulation, dass der Peak für die HIV-Prävalenz ungefähr zur gleichen Zeit auftritt wie der Peak für die TB-Benachrichtigungsrate. Dies scheint nicht mit Daten aus Kenia unvereinbar zu sein (Currie et al., 2005, Abbildung 1), was auf eine Verzögerung von mehreren Jahren zwischen dem Anstieg von HIV und dem von Tuberkulose hindeutet. Ein Grund für eine solche Verzögerung könnte sein, dass Fälle von aktiver Tuberkulose in den späten Stadien der HIV-Infektion häufiger auftreten. Die Daten aus dem südafrikanischen Slum zeigen jedoch keine offensichtliche Verzögerung. Unser Modell mit nur zwei Kompartimenten für HIV (seronegativ / seropositiv) passt ziemlich gut zu den Daten für Tuberkulose und HIV, obwohl es keine Verzögerung gibt.

Abschließend sei erwähnt, dass Ende 2006 in Südafrika eine groß angelegte Werbekampagne für die Verwendung von Kondomen im Fernsehen gestartet wurde. Grundsätzlich sollte es möglich sein, Daten über die Anzahl der von der Bevölkerung des Slums gekauften Kondome abzurufen und zu überprüfen, ob sich das Verhalten geändert hat.

8.2 Erkennung von Tuberkulose

Die Möglichkeit einer Erhöhung der Tuberkulose-Erkennungsraten wird derzeit erwogen (γ_1 und γ_2) und die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Behandlung (ε_1 und ε_2). Für den Slum könnte dies erreicht werden, indem aktiv nach Tuberkulose-Fällen gesucht wird, anstatt darauf zu warten, dass sie in die Klinik kommen. Die obigen vier Parameter treten nur durch Kombinationen in das System der Differentialgleichungen (1) - (6) ein $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$ und $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$. Allerdings muss man da vorsichtig sein γ_1 und γ_2 fallen in den Ausdruck der Tuberkulose-Benachrichtigungsrate ($\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$). Wenn wir zunehmen γ_1 oder γ_2 kann die stationäre TB-Benachrichtigungsrate nur dann steigen und sinken, wenn γ_1 oder γ_2 ist groß genug. Es ist nicht angebracht, die TB-Benachrichtigungsrate als Maß für den Schweregrad der Situation zu verwenden, wenn sich die Erkennungsrate ändert. Stattdessen wird die TB-Inzidenzrate verwendet.

Abbildung 8a zeigt das Bifurkationsdiagramm und die Konturlinien der Inzidenzrate von Tuberkulose im Parameterraum ($1/\gamma_1, 1/\gamma_2$) mit den numerischen Werten von Tabelle 6 für die anderen Parameter. γ_1 und γ_2 nicht in die Formel für eingreifen R_0^{VH} . Der Gleichgewichtszustand mit endemischem HIV ist daher immer noch da. Kann Tuberkulose in diesen Gleichgewichtszustand eindringen? Die Antwort ergibt sich aus der Gleichung $r_0^{TB} = 1$, eine implizite Gleichung für γ_1 und γ_2 dargestellt durch eine dicke schwarze Linie, die "HIV" von "HIV + Tuberkulose" in der unteren linken Ecke von 8a trennt. Die Werte von γ_1 und γ_2 in Tabelle 6 entsprechen dem schwarzen Punkt in der Figur.

Abbildung 8b zeigt die Auswirkungen eines plötzlichen Anstiegs der Tuberkulose-Erkennungsrate γ_2 für Menschen mit HIV. Dies hat fast keinen Einfluss auf die Kurve für die HIV-Prävalenz. Also zeigen wir es nicht. Natürlich nimmt die Inzidenz von Tuberkulose mit zunehmender Erkennungsrate monoton ab.

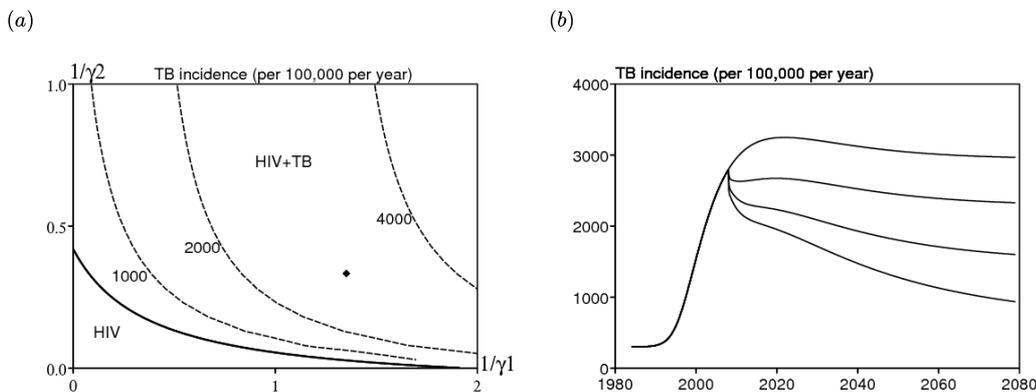


Abbildung 8. Erhöhung der Tuberkulose-Erkennungsrate: (a) Bifurkationsdiagramm ($1/\gamma_1, 1/\gamma_2$) und Linien der Tuberkulose-Inzidenzrate. (b) Inzidenzrate von Tuberkulose als Funktion der Zeit mit einem plötzlichen Anstieg der Erkennungsrate von Tuberkulose bei HIV-positiven Personen im Jahr 2008. Der Parameter γ_2 wird von oben nach unten durch ersetzt $\gamma_2, 2\gamma_2, 4\gamma_2$ oder $8\gamma_2$.

8.3 Prophylaktische Behandlung mit Isoniazid

Diese Behandlung reduziert

- a_1 wenn auf HIV-negative Menschen angewendet
- a_2 wenn auf Menschen mit HIV angewendet.

Diese Parameter sind nicht Teil der Formel für R_0^{VTH} . HIV ist also immer noch vorhanden und die Frage ist, ob die Tuberkulose bei Vorhandensein von HIV gestoppt werden kann: Die Schwelle ist gegeben durch $r_0^{TB} = 1$. Die entsprechende Kurve befindet sich unten in Abbildung 9a als Pegellinie 0. Die Pegellinien der TB-Benachrichtigungsrate im Diagramm (a_1, a_2) sind fast horizontal (Abbildung 9a). Die Prophylaxe für Menschen mit HIV hat daher einen viel höheren Einfluss auf die TB-Benachrichtigungsrate als die Prophylaxe für Menschen mit HIV. Die Werte von a_1 und a_2 in Tabelle 6 entsprechen dem schwarzen Punkt in 9a nahe der 2000er-Linie für 100.000 pro Jahr.

Abbildung 9b zeigt den Einfluss eines plötzlichen Abfalls der Progressionsrate a_2 für HIV-positive Menschen aufgrund einer prophylaktischen Behandlung mit Isoniazid. Dies hat fast keinen Einfluss auf die HIV-Prävalenzkurve; also zeigen wir es nicht. Die stationäre TB-Benachrichtigungsrate nimmt monoton ab, wenn a_2 nimmt ab.

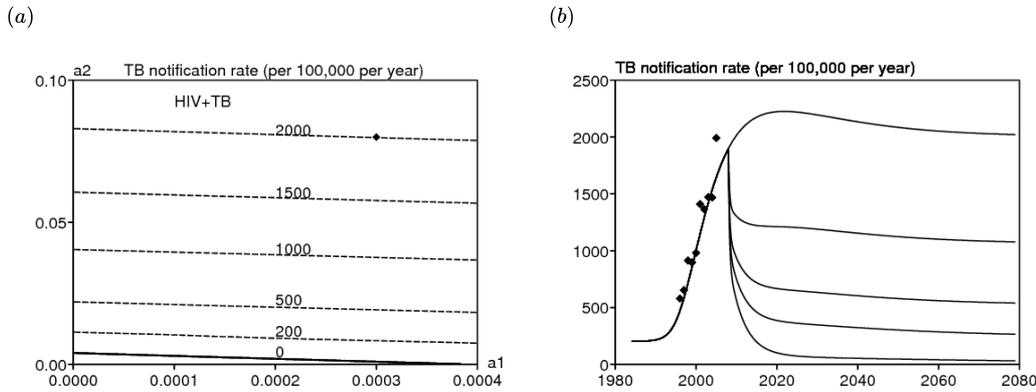


Abbildung 9. Prophylaktische Behandlung mit Isoniazid bei Menschen mit HIV, die abnimmt a_2 : (a) Bifurkationsdiagramm im Parameterraum (a_1, a_2) und Pegellinien der TB-Benachrichtigungsrate im eingeschwungenen Zustand. (b) Benachrichtigungsrate für Tuberkulose als Funktion der Zeit. Annahme: ab 2008, a_2 wird von oben nach unten $a_2, a_2/2, a_2/4, a_2/8$ oder 0.

8.4 Antiretrovirale Medikamente

Wir prüfen nun die möglichen Auswirkungen einer antiretroviralen Behandlung, insbesondere einer Dreifachtherapie. Sie reduzieren die Viruslast und damit auch den d -Übertragungsparameter für HIV. Sie erhöhen aber auch die Lebenserwartung von Menschen mit HIV, indem sie senken μ_2 und m_2 (natürlich nicht unter der natürlichen Sterblichkeit μ_1), was die Zahl der mit HIV lebenden Menschen erhöht und die HIV-Übertragung fördert. Diese beiden Effekte stehen im Widerspruch. Die Auswirkungen auf HIV auf Bevölkerungsebene sind daher nicht offensichtlich und hängen von der Amplitude ab, mit der sich die drei Parameter unter der Wirkung von antiretroviralen Mitteln ändern. Antiretrovirale Medikamente reduzieren im Durchschnitt auch die Rate, mit der koinfizierte Menschen eine aktive TB entwickeln, jedoch nicht auf das gleiche Niveau wie HIV-negative Menschen, die mit TB infiziert sind (Badri et al., 2002; Wilson; Lawn et al., 2005a und 2005b; Lawn and Wood, 2006b), und selbst wenn eine "Immunkonstitutions"-Krankheit im Gegenteil zunehmen kann a_2 während der ersten Monate der antiretroviralen Therapie (Lawn et al., 2008). Auch hier ist die Wirkung von antiretroviralen Medikamenten auf die Tuberkulose nicht offensichtlich, da Menschen, die mit HIV auf antiretroviralen Medikamenten leben, länger leben. Quantitativ haben Studien in Südafrika (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005b) und Brasilien (Miranda et al., 2007) gezeigt, dass antiretrovirale Medikamente um 80% abnehmen a_2 das heißt, sie teilen sich a_2 von 5. Mit $a_2 = 0,08$ pro Jahr ohne antiretrovirale Medikamente gibt dies $a_2 = 0,016$ pro Jahr mit antiretroviralen Mitteln. Es ist immer noch 50 Mal mehr als $a_1 = 0,0003$ pro Jahr für HIV-negative Menschen. In einem anderen Bericht (Lawn et al., 2006) wird ein fünf- bis zehnmals höheres Risiko nach dreijähriger antiretroviraler Behandlung im Vergleich zu HIV-negativen Personen erwähnt. Es wird weiterhin angenommen, dass

- μ_2 wird durch 2 unter der Wirkung von antiretroviralen Mitteln geteilt, was ergibt $\mu_2 = 0,05$ pro Jahr statt 0,1 pro Jahr immer über der natürlichen Sterblichkeit $\mu_1 = 0,02$ pro Jahr; Die neue Lebenserwartung für HIV-positive Menschen mit antiretroviralen Medikamenten beträgt 20 Jahre.
- m_2 wird unter der Wirkung von antiretroviralen Mitteln durch 2 geteilt: $m_2 = 0,8$ pro Jahr, während $m_1 = 0,25$ pro Jahr.

Für den HIV-Übertragungsparameter d (Abbildung 10) werden mehrere Fälle berücksichtigt, wobei davon ausgegangen wird, dass 100% der Menschen mit HIV ab 2008 sofort antiretrovirale Medikamente erhalten, unabhängig von der Anzahl der CD4 (eine Variable, die nicht in enthalten ist) unser Modell). Diese Hypothese ist natürlich sehr optimistisch und erfordert, dass die gesamte erwachsene Bevölkerung des Slums auf HIV getestet wird. Beachten Sie auch, dass in der Praxis und in realistischeren Modellen bestimmte Faktoren einen verzögerten Beginn antiretroviraler Medikamente begünstigen können (Lawn and Wood, 2007). Mit unseren Parameterwerten stellen wir einen Rückgang der Benachrichtigungsrate für Tuberkulose fest, selbst wenn antiretrovirale Medikamente keinen Einfluss auf den Parameter d haben (Abbildung 10a, kontinuierliche Kurve von oben). Dieser Fall würde zu einem Anstieg der HIV-Prävalenz führen (Abbildung 10b, kontinuierliche Kurve von oben). Die Fälle, in denen $d' = d/2$ und $d' = d/4$ sind wahrscheinlich realistischer, da eine Verringerung der HIV-Übertragung erwartet wird, wenn jeder seinen HIV-Status kennt. In diesen Fällen und unter der Annahme, dass die anderen Parameterwerte korrekt ausgewählt wurden, nimmt die HIV-Prävalenz ab, wenn $d' = d/4$ aber nicht für $d' = d/2$ (Abbildung 10b, 2. und 3. kontinuierliche Kurve von oben). Die Zukunft der HIV-Prävalenz ist also ungewiss. Aber mit einer Fortschrittsrate a_2 um 80% reduziert und eine Lebenserwartung $1/\mu_2$ multipliziert mit 2 scheint es, dass antiretrovirale Medikamente die Benachrichtigungsrate bei Tuberkulose erheblich verringern würden, selbst wenn die Reaktivierungsrate bei HIV-positiven Personen um ein Vielfaches höher ist als bei HIV-negativen Personen.

(a) (b)

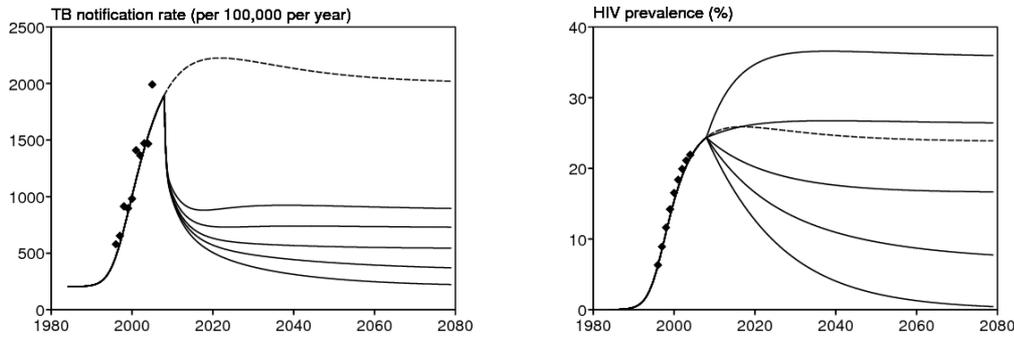


Abbildung 10. Antiretrovirale Medikamente. (a) Tuberkulose-Benachrichtigungsrate als Funktion der Zeit. (b) Prävalenz von HIV als Funktion der Zeit. Hypothese: 100% der Menschen mit HIV werden ab 2008 antiretroviral behandelt. Der Parameter μ_2 wird ersetzt durch $\mu_2/2$, m_2 durch $m_2/2$, a_2 durch $a_2/5$, während der Parameter d wird ersetzt durch d , $d/2$, $d/4$, $d/8$ oder 0 (von oben nach unten). Die gepunktete Linie zeigt den Fall ohne Intervention.

Seit 2006 sind im Slum zunehmend antiretrovirale Medikamente erhältlich. Es ist jedoch noch zu früh, um zu verstehen, welche Auswirkungen sie auf die Epidemien von HIV und Tuberkulose hatten.

9. Fazit

Diese Arbeit ist ein erster Versuch, die gleichzeitigen Epidemien von HIV und Tuberkulose in einem Slum in der Nähe von Kapstadt in Südafrika zu modellieren, für die viele Daten verfügbar sind. Die Hauptschwierigkeit ergibt sich aus der großen Anzahl von Parametern im Modell, was die Schätzung und mathematische Analyse schwierig macht. Wir haben dafür gesorgt, dass diese Zahl so klein wie möglich ist. Somit war es möglich, das Modell mit HIV allein oder Tuberkulose allein relativ vollständig zu untersuchen.

Wir haben gezeigt, dass die unterkritische Bifurkation in unserem Modell mit Tuberkulose allein mit realistischen Werten der Parameter unmöglich war, da *M. tuberculosis* einen gewissen Schutz gegen ein schnelles Fortschreiten der aktiven Tuberkulose nach Reinfektion bietet ($q_1 \leq p_1$). Nach unserem Kenntnisstand hat kein Modell für Tuberkulose jemals eine unterkritische Bifurkation mit realistischen Werten der Parameter dargestellt, trotz aller Betonung dieser Möglichkeit in den mathematischen Artikeln über Tuberkulose (Feng et al., 2000; Moghadas und Alexander, 2004; Sharomi et al., 2008). In diesem Punkt stimmen wir (Lipsitch und Murray, 2003) und (Singer und Kirschner, 2004) zu.

Für das vollständige Modell (1) - (6) mit HIV und Tuberkulose wurde die lineare Stabilität des endemischen Gleichgewichts mit Tuberkulose oder HIV untersucht. Im Falle $q_1 \leq p_1$ Wir vermuteten, dass es für (1) - (6) keine unterkritische Gabelung gab. Dieser Punkt muss jedoch noch mathematisch überprüft werden. Bifurkationsdiagramme wurden mit Nivellierlinien für die HIV-Prävalenz und die TB-Benachrichtigungsrate erstellt. Das interessanteste Diagramm ist in Abbildung 3 dargestellt. Es zeigt, wie für einen festen Wert der Übertragungsrate von Tuberkulose die Benachrichtigungsrate von Tuberkulose im Steady State von 200 auf 2000 pro 100.000 ansteigen kann pro Jahr, wenn die HIV-Prävalenz von 0 auf etwa 25% steigt.

(Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005; Gomes et al., 2007) betonten die Rolle der "Reinfektionsschwelle" in Modellen für HIV-freie Tuberkulose. In (Gomes et al., 2004, Abbildung 3) und (Gomes et al., 2007, Abbildung 2) wurde diese Schwelle erreicht, als ungefähr 1% der Bevölkerung an aktiver Tuberkulose litt. Im südafrikanischen Slum hatten 12 / 762 \approx 1,6% einer Stichprobe der Bevölkerung im Jahr 2005 eine nicht diagnostizierte aktive Tuberkulose. Dies könnte darauf hindeuten, dass es tatsächlich Populationen gibt, die jenseits der „Reinfektionsschwelle“ sind. Es ist jedoch fraglich, ob Populationen mit endemischer Tuberkulose, aber niedriger HIV-Prävalenz tatsächlich eine Prävalenz von 1% für aktive Tuberkulose erreichen können. Mit anderen Worten,

Selbst in Populationen mit hoher HIV-Prävalenz scheint die "Reinfektionsschwelle" keine wichtige Rolle zu spielen. Tabelle 7 legt nahe, dass der Prozentsatz der erneuten Infektion mit HIV und Tuberkulose geringer ist als bei alleiniger Tuberkulose.

Unter den untersuchten Interventionen haben die meisten einen offensichtlichen positiven Einfluss auf die Begrenzung der Epidemien von HIV und Tuberkulose: Dies gilt für die Verwendung von Kondomen, den Nachweis von Tuberkulose und die prophylaktische Behandlung. Die Situation für antiretrovirale Medikamente ist komplizierter. Obwohl die Zukunft der HIV-Prävalenz ungewiss ist, scheint es, dass ein weit verbreiteter Zugang zu antiretroviralen Medikamenten zu einem signifikanten Rückgang der TB-Benachrichtigungsrate führen würde. In der Tat wissen wir aus Studien in Südafrika und Brasilien, dass antiretrovirale Medikamente die Progressionsrate von latenter TB zu aktiver TB um etwa 80% reduzieren können, eine Division um 5. Wenn HIV-positive Menschen mit antiretroviralen Medikamenten etwa doppelt so lange leben wie das durchschnittliche 10-Jahres-Überleben von HIV-positiven Menschen ohne Zugang zu antiretroviralen Medikamenten, wird die Inzidenz von TB voraussichtlich um 2/5 zunehmen. Es ist eine Reduzierung um 60%.

Dieses einfache Argument kann falsch sein, wenn antiretrovirale Medikamente die Prävalenz von HIV und indirekt die Inzidenz von Tuberkulose erhöhen. Unsere numerischen Ergebnisse legen nahe, dass dies nicht der Fall ist. Selbst im schlimmsten Fall, in dem die HIV-Prävalenz aufgrund der Einführung antiretroviraler Medikamente zunimmt (durchgezogene Linie oben in Abbildung 10b), sinkt die TB-Melderate erheblich (durchgezogene Linie oben in Abbildung 10a).

Es ist schwer zu sagen, ob die Beobachtungen aus diesem Modell mit Parametern, die an diesen Slum in Südafrika angepasst sind, für weniger dichte Regionen mit einer hohen HIV-Prävalenz gelten. Wir könnten versuchen, dasselbe Modell zu verwenden und die Parameter an lokale Daten anzupassen. Leider sind zuverlässige Daten zu HIV und TB rar. Beispielsweise wurde die HIV-Prävalenz in Simbabwe wahrscheinlich nicht so regelmäßig geschätzt, wie es (Hughes et al., 2006, Abbildung 5) vermuten lässt [J. Hargrove, persönliche Mitteilung].

Zusätzliche Beweise

i_1^+ und i_1^- sind die beiden möglicherweise komplexen Wurzeln von Gleichung (13) der Form

$$(i_1^*)^2 + c_1 i_1^* + c_0 = 0. \quad (26)$$

Wir interessieren uns nur für positive Wurzeln, die einzigen mit biologischer Bedeutung. Das Vorhandensein positiver Wurzeln hängt insbesondere von den Vorzeichen der Koeffizienten von (26) ab. Wir müssen mehrere Fälle unterscheiden:

- Der Fall $k_1 > k_1^*$. weil $c_0 < 0$, wir haben $i_1^+ \times i_1^- < 0$. Dies geschieht nur, wenn $i_1^+ > 0$ und $i_1^- < 0$. Es gibt daher nur eine positive Wurzel von (13).
- Der Fall $0 < k_1 < k_1^*$ und $0 < k_1 < \bar{k}_1(q_1)$ mit

$$\bar{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{q_1} + m_1. \quad (27)$$

In diesem Fall haben wir $c_1 > 0$. Also haben wir $i_1^+ + i_1^- < 0$. Aber $i_1^+ \times i_1^- > 0$. Dieser Fall tritt also nur auf, wenn i_1^+ und i_1^- sind beide negativ oder wenn i_1^+ und i_1^- sind konjugierte komplexe Zahlen, deren Realteil negativ ist. Es gibt also keine positive Wurzel von (13). Beachten Sie, dass $\bar{k}_1(q_1) < k_1^*$ nur wenn

$q_1 > q_1^*$, die Definition (17) von q_1^* genau zu diesem Zweck ausgewählt worden.

- Der Fall $0 < k_1 < k_1^*$ und $k_1 > \bar{k}_1(q_1)$ (was das impliziert $q_1 > q_1^*$). Δ ist die Diskriminante von (13). Betonen Sie die Abhängigkeit von einem Parameter durch Schreiben $\Delta(k_1)$. Mit (13), $\Delta(k_1)$ ist ein quadratisches Polynom in $1/k_1$, also die Gleichung $\Delta(k_1) = 0$ hat höchstens zwei Wurzeln in der halben Linie $k_1 > 0$. Wir haben
 - $\Delta(k_1) = c_1^2 - 4c_0$,
 - $c_1 = 0$ wenn $k_1 = \bar{k}_1(q_1)$
 - $c_0 = 0$ wenn $k_1 = k_1^*$.

Wir haben $\Delta(\bar{k}_1(q_1)) < 0$ und $\Delta(k_1^*) > 0$. Also die Gleichung $\Delta(k_1) = 0$ hat mindestens eine Wurzel im Intervall $]\bar{k}_1(q_1), k_1^*[$. Die Gleichung kann wegen der Funktion nicht zwei Wurzeln haben $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$ muss das Vorzeichen in diesem Intervall ungerade oft ändern. Wir definieren $\hat{k}_1(q_1)$, die einzige Wurzel.

Wir haben dann $\Delta(k_1) < 0$ wenn $\bar{k}_1(q_1) < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$: In diesem Fall hat Gleichung (13) keine Lösung unter den reellen Zahlen. Im Falle $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$, wir haben $\Delta(k_1) > 0$, $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$, und $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$: In diesem Fall hat Gleichung (13) zwei positive Lösungen.

Wir müssen noch prüfen, ob (13) eine positive Wurzel hat i_1^* , dann alle Komponenten des Triplets (S_1^*, E_1^*, I_1^*) gegeben durch (14) - (15) sind positiv. Um dies zu tun, genügt es, dies zu zeigen $s_1^* > 0$ und $e_1^* > 0$. Aber durch Hinzufügen von (8) und (9) finden wir $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$. Also einfach zeigen $e_1^* > 0$, das heißt $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Beachten Sie zunächst mit (27), dass wenn (13) eine positive Wurzel hat i_1^* , dann haben wir unbedingt $k_1 > m_1$. Wir definieren $\chi(i_1^*)$ das quadratische Polynom auf der linken Seite von (13), so dass $\chi(i_1^*) = 0$. Einfache Berechnungen zeigen

$$\chi(1 - m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1 - p_1)m_1](k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0,$$

$$\chi'(1 - m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} > 0,$$

was impliziert $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Damit ist der Beweis abgeschlossen.

Abschließend einige Anmerkungen zum Begriff der „Reinfektionsschwelle“ (Brebán und Blower, 2005; Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005) für unser Modell in dem Fall, in dem $k_1 > k_1^*$. Es ist äquivalent zu $R_0^{\text{TB}} > 1$ und auch zu $c_0 < 0$. Die einzige positive Lösung für (26) ist

$$i_1^* = \left[-c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_0} \right] / 2.$$

Betrachten Sie den Sonderfall wo $4|c_0|/c_1^2$ ist klein. Dieser Fall stellt sich in der gesamten Region als digital zufriedenstellend heraus $k_1 > k_1^*$ in 4 außer in einem schmalen Band entlang der Kurve $c_1 = 0$, deren Gleichung geschrieben werden kann

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{k_1 - m_1}.$$

Das können wir dann zeigen

$$i_1^* \simeq \begin{cases} -c_0/c_1 & , \quad c_1 > 0, \\ -c_1 & , \quad c_1 < 0. \end{cases}$$

Die Annäherung für $c_1 > 0$ ist es, den quadratischen Term in Gleichung (26) zu vernachlässigen, während die Näherung für $c_1 < 0$ läuft darauf hinaus, den konstanten Term zu vernachlässigen. Beachten Sie, dass seit $4|c_0|/c_1^2$ wurde als klein angenommen, der Ausdruck $-c_0/c_1$ ist viel kleiner als $-c_1$. Die Prävalenz von Tuberkulose ist also hoch, wenn $q_1 > Q_1(k_1)$ und viel kleiner wenn $q_1 < Q_1(k_1)$. Wie jedoch (Brebán und Blower, 2005; Gomes et al., 2005) für ein etwas anderes Modell hervorgehoben haben, ist die soeben erhaltene „Reinfektionsschwelle“ mathematisch nicht genau definiert (a Eine ähnliche Situation tritt beispielsweise auf, wenn man die Breite einer „Grenzschicht“ in der Physik definiert.

Vielen Dank

Diese Arbeit wurde teilweise während eines Besuchs von NB bei SACEMA in Stellenbosch durchgeführt. Eine Zusammenfassung wurde auf der 38. Konferenz der Internationalen Union gegen Tuberkulose und Atemwegserkrankungen vom 8. bis 12. November 2007 in Kapstadt vorgestellt. Wir danken SM Moghadas für die Zusendung seiner Artikel. R. Ouifki und C. Pretorius haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

Literaturhinweise

- Atun, R. A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R. J. :: Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an immature HIV epidemic :: system dynamics simulation model. *Int. J. STD & AIDS* 16, 560–570 (2005)
- Atun, R. A., Lebcir, R. M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R. J. :: High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis :: system dynamics simulation. *Int. J. STD & AIDS* 18, 267–273 (2007)
- Badri, M., Wilson, D., Wood, R. :: Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa :: a cohort study. *Lancet* 359, 2059–2064 (2002)
- Bermejo, A., Veeken, H., Berra, A. :: Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6, 1203–1206 (1992)
- Blyuss, K. B., Kyrchko, Yu. N. :: On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl. Math. Comput.* 160, 177–187 (2005)
- Borgdorff, M. W. :: Annual risk of tuberculosis infection – time for an update? *Bull. WHO* 80, 501–502 (2002)
- Brebán, R., Blower, S. :: The reinfection threshold does not exist. *J. Theor. Biol.* 235, 151–152 (2005)
- Brewer, T. F., Heymann, S. J., Colditz, G. A., Wilson, M. E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H. V. :: Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *J. Am. Med. Assoc.* 276, 1898–1903 (1996)
- Castillo-Chavez, C., Song, B. :: Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosci. Eng.* 1, 361–404 (2004)
- Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R. P., Murray, M. :: Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfecting populations. *P. Natl. Acad. Sci.* 103, 7042–7047 (2006)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R. J., De Cock, K. M., Churchyard, G. J. :: Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. *J. Infect. Dis.* 188, 1156–1163 (2003a)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Moloi, V. M., et al. :: Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am. J. Respir. Care Med.* 170, 673–679 (2004)
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C., Dye, C. :: The growing burden of tuberculosis :: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 163, 1009–1021 (2003b)

- Currie, C. S. M., Williams, B. G., Cheng, R. C. H., Dye, C. :: Tuberculosis epidemics driven by HIV :: is prevention better than cure? *AIDS* 17, 2501–2508 (2003)
- Currie, C. S. M., Floyd, K., Williams, B. G., Dye, C. :: Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health* 5 : 130, doi : 10.1186/1471-2458-5-130 (2005)
- Daley, C. L., Small, P. M., Spector, G. F., Schoolnik, G. K., McAdam, R. A., Jacobs, W. R. Jr, Hopewell, P. C. :: An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus :: An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Engl. J. Med.* 326(4), 231–235 (1992)
- Debanne, A. M., Bielefeld, R. A., Cauthen, G. M., Daniel, T. M., Rowland, D. Y. :: Multivariate markovian modeling of tuberculosis :: forecasts for the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 148–157 (2000)
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. :: *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester (2000)
- Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M. C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., et al. :: Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 2, 1502–1504 (1989)
- Dowdy, D. W., Chaisson, R. E., Moulton, L. H., Dorman, S. E. :: The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV :: a mathematical model. *AIDS* 20, 751–762 (2006)
- Dye, C., Garnett, G. P., Sleeman, K., Williams, B. G. :: Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352, 1886–1891 (1998)
- Egwaga, S. M., Cobelens, F. G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M. W. :: The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 20, 915–921 (2006)
- Elliott, A. M., Halwiindi, B., Hayes, R. J., Luo, N., Mwinga, A. G., Tembo, G., et al. :: The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 78–82 (1995)
- Feng, Z., Castillo-Chavez, C., Capurro, A. F. :: A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235–247 (2000)
- Feng, Z., Huang, W., Castillo-Chavez, C. :: On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *J. Dynam. Diff. Equ.* 13, 425–452 (2001)
- Gomes, M. G. M., Franco, A. O., Gomes, M. C., Medley, G. F. :: The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. *P. R. Soc. Lond. B* 271, 617–623 (2004)
- Gomes, M. G. M., White, L. J., Medley, G. F. :: The reinfection threshold. *J. Theor. Biol.* 236, 111–113 (2005)
- Gomes, M. G. M., Rodrigues, P., Hilker, F. M., Mantilla-Beniens, N. B., Muehlen, M., Paulo, A. C., Medley, G. F. :: Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post-exposure interventions. *J. Theor. Biol.* 248, 608–617 (2007)
- Guwatudde, D., Debanne, S. M., Diaz, M., King, C., Whalen, C. C. :: A re-examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in contemporary sub-Saharan Africa. *Prev. Med.* 39, 1036–1046 (2004)
- Hethcote, H. W., van den Driessche, P. :: Some epidemiological models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.* 29, 271–287 (1991)
- Heymann, S. J. :: Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 406–411 (1993)
- Hughes, G. R., Currie, C. S. M., Corbett, E. L. :: Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence. In :: Perrone, L. F., Wieland, F. P., Liu, J., Lawson, B. G., Nicol, D. M., Fujimoto, R. M. (Eds), *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference*, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Piscataway NJ, pp. 459–465 (2006)
- Kline, S. E., Hedemark, L. L., Davies, S. F. :: Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333, 222–227 (1995)
- Lawn, S. D., Badri, M., Wood, R. :: Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART :: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 19, 2109–2116 (2005a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Middelkoop, K., Myer, L., Wood, R. :: Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa :: The need for age-specific interventions. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1040–1047 (2006a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Wood, R. :: How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 19, 1113–1124 (2005b)
- Lawn, S. D., Myer, L., Bekker, L.-G., Wood, R. :: Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa :: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 20, 1605–1612 (2006)
- Lawn, S. D., Wood, R. :: The epidemic of HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa :: does this also impact non-HIV-infected individuals? *AIDS* 20, 1787–1788 (2006a)
- Lawn, S. D., Wood, R. :: Tuberculosis control in South Africa – will HAART help? *S. Afr. Med. J.* 96, 502–504 (2006b)
- Lawn, S. D., Wood, R. :: When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV-associated tuberculosis in South Africa? *S. Afr. Med. J.* 97, 412–414 (2007)
- Lawn, S. D., Wilkinson, R. J., Lipman, M. C. I., Wood, R. :: Immune reconstitution and ‘unmasking’ of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (2008), doi : 10.1164/rccm.200709-1311PP
- Lipsitch, M., Murray, M. B. :: Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. *Theor. Pop. Biol.* 63, 169–170 (2003)
- Lungu, E. :: Anti-tuberculosis resistance in patients co-infected with HIV and TB. Résumé présenté à la conférence CMS-MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. <http://www.math.ca/Reunions/ete07/abs/pdf/id-el.pdf> (2007)
- Massad, E., Burattini, M. N., Coutinho, F. A. B., Yang, H. M., Raimundo, S. M. :: Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. *Math. Comput. Modelling* 17, 7–21 (1993)
- Miranda, A., Morgan, M., Jamal, L., et al. :: Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE* 2, e826 (2007)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. :: Analysis of a model for transmission dynamics of TB. *Canadian Appl. Math. Quart.* 10, 411–428 (2002)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. :: An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. *ANZIAM J.* 45, 1–13 (2003)
- Moghadas, S. M., Alexander, M. E. :: Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. *J. Biol. Syst.* 12, 231–247 (2004)
- Murphy, B. M., Singer, B. H., Kirschner D. :: On the treatment of TB in heterogeneous populations. *J. Theor. Biol.* 223, 391–404 (2003)
- Murray, C. J. L., Styblo, K., Rouillon, A. :: Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65, 6–24 (1990)
- Murray, C. J. L., Salomon, J. A. :: Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13881–13886 (1998)
- Naresh, R., Tripathi, A. :: Modelling and analysis of HIV-TB coinfection in a variable size population. *Math. Model. Anal.* 10, 275–286 (2005)
- Nunn, A. J., Mulder, D. W., Kamali, A., Ruberantwari, A., Kengeya-Kayondo, J. F., Whitworth, J. :: Mortality associated with HIV-1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study. *Brit. Med. J.* 315(7111), 767–771 (1997)
- OMS : Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva (2007)
- ONUSIDA : 2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva (2006)

- Porco, T. C., Blower, S. M. : Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor. Pop. Biol.* 54, 117–132 (1998)
- Porco, T. C., Small, P. M., Blower, S. M. : Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. *JAIDS* 28, 437–444 (2001)
- Raimundo, S. M., Yang, H. M., Bassanezi, R. C., Ferreira, M. A. C. : The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections among women inmates. *J. Biol. Syst.* 10, 61–83 (2002)
- Raimundo, S. M., Engel, A. B., Yang, H. M., Bassanezi, R. C. : An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. *Syst. Anal. Model. Simul.* 43, 423–442 (2003)
- Schinazi, R. B. : Can HIV invade a population which is already sick? *Bull. Braz. Math. Soc.* 34, 479–488 (2003)
- Schulzer, M., Fitzgerald, J. M., Enarson, D. A., Grzybowski, S. : An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuber. Lung. Dis.* 73, 52–58 (1992)
- Schulzer, M., Radhamani, M. P., Grzybowski, S., Mak, E., Fitzgerald, J. M. : A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23, 400–407 (1994)
- Selwyn, P. A., Hartel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermund, S. H., Klein, R. S., Walker, A. T., Friedland, G. H. : A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P. A., Sckell, B. M., Alcabes, P., Friedland, G. H., Klein, R. S., Schoenbaum, E. E. : High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268, 504–509 (1992)
- Sharomi, O., Podder, C. N., Gumel, A. B. : Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. *Math. Biosci. Eng.* 5, 145–174 (2008)
- Singer, B. H., Kirschner, D. E. : Influence of backward bifurcation on interpretation of R_0 in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. *Math. Biosci. Eng.* 1, 81–93 (2004)
- Sutherland, I., Svandova, E., Radhakrishna, S. : The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 63, 255–268 (1982)
- Veening, G. J. : Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull. Int. Union Tuberc.* 41, 169–171 (1968)
- Vynnycky E., Fine, P. E. M. : The natural history of tuberculosis : the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.* 119, 183–201 (1997)
- Wang, W. : Epidemic models with nonlinear infection forces. *Math. Biosci. Eng.* 3, 267–279 (2006)
- West, R. W., Thompson, J. R. : Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. *Math. Biosci.* 143, 35–60 (1997)
- Williams, B. G., Gouws, E. : The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1077–1086 (2001)
- Williams, B. G., Granich, R., Chauhan, L. S., Dharmshaktu, N. S., Dye, C. : The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India. *P. Natl. Acad. Sci.* 102, 9619–9624 (2005)
- Williams, B. G., Lloyd-Smith, J. O., Gouws, E., Hankins, C., Getz, W. M., Hargrove, J., de Zoysa, I., Dye, C., Auvert, B. : The potential impact of male circumcision on HIV in sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), e262 (2006)
- Williams, B. G., Maher, D. : Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 6–7 (2007)
- Wood, R., Middelkoop, K., Myer, L., Grant, A. D., Whitelaw, A., Lawn, S. D., Kaplan, G., Huebner, R., McIntyre, J., Bekker, L.-G. : Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV-prevalence : implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)