

HAW HAMBURG

MODELLIERUNG DYNAMISCHER SYSTEME

Ausbreitung von Tuberkulose

Ein Populationsmodell

Prof. Dr. Fohl

Matthias Nitsche

`matthias.nitsche@haw-hamburg.de`

Hamburg University of Applied Sciences, Department of Computer Science

Berliner Tor 7

20099 Hamburg, Germany

1. September 2017

Kurzfassung

In dieser Arbeit wird eine Übersicht von mathematischen Analyseverfahren zur Übertragung von Tuberkulose präsentiert. Hierzu zählen die Compartment Modelle wie SEIR und agentenbasierte Modelle (ABM). Tuberkulose ist eine komplexe Erkrankung mit unterschiedlichen Krankheitsstadien. Das Ziel von derartigen Modellierungen ist das identifizieren von optimalen Parametern, sodass ein teil der Realität dargestellt werden kann. Dies führt idealerweise zu neuen Erkenntnissen wie z.B. durch Impfung Tuberkulose langfristig verhindert werden kann. Auf dem Weg wird der Einfluss von Impfung, Immunerkrankungen, Alter und Lokalität untersucht. Modelle dieser Arbeit wurden mit hilfe von Matlab und Python Mesa realisiert.

Inhaltsverzeichnis

1	Domäne - Tuberkulose	3
1.1	Krankheitsbild	3
1.2	Behandlung	4
1.3	Faktoren	5
1.4	Ausbreitung von Infektionskrankheiten	5
2	Compartment Modelle zur Ausbreitung von Tuberkulose	6
2.1	Matlab	8
2.2	Clustered SELEIR Modell	8
2.2.1	Experiment	9
2.3	SEEIR MDR-TB Modell	10
3	Agentenbasierte Modellierung zur Ausbreitung von Tuberkulose	14
3.1	Modell	14
3.2	Mesa	14
3.3	Einfluss von Impfung	14
3.4	Einfluss von Immunerkrankungen	14
3.5	Einfluss von Lokalität	14
4	Fazit	14

1 DOMÄNE - TUBERKULOSE

Tuberkulose ist eine bakterielle Infektionserkrankung die besonders häufig die Lunge befällt. Die WHO schätzt Tuberkulose als eine der top 10 Todesursachen der Welt, mit einer Sterberate von 1.8 Millionen Menschen und 10.4 Millionen Neuinfektionen in 2015. Es ist ein aktives Sustainable Development Goal (SDG) das bis 2030 eingedämpft werden soll. Tuberkulose ist eine Krankheit die in Ländern mit schlechter medizinischer Versorgung und tropischem Klima (Sonne und starker Regen) gesondert auftritt. [World Health Organization, 2016]

1.1 KRANKHEITSBILD

Tuberkulose (TB) wird vor allem über die Luft übertragen. Das befallen der Lungen resultiert nicht zwangsweise in einer aktiven Infektion der Krankheit. In Abbildung 1.1 ist der Kreislauf der Tuberkulose Übertragung.

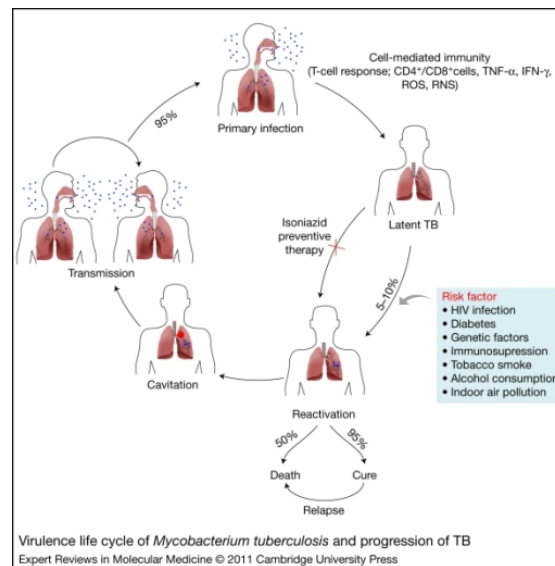


Abbildung 1.1: Tuberkulose Kreislauf in [Kumar et al., 2011]

In kurz, ein Mensch wird über direkten Kontakt von einem anderen über die Luft mit Tuberkulose latent infiziert, hat wesentlich geringere Chancen infiziert zu werden und eine hohe Chance bei nicht Medikation zu sterben.

1. Die **Übertragung** findet über die Luft zwischen zwei Menschen statt. Häufig ist deshalb der Ort der Übertragung in Lebensgemeinschaften auf engem Raum, öffentlichen Verkehrsmitteln oder Arbeitsplätzen. Klimaanlage beschleunigen die Verbreitung von Bakterien in der Luft. Bei direktem Kontakt ist die Chance auf Ansteckung bei 95% und es wird eine hauptinfektion ausgelöst.

2. Die **Hauptinfektion** ist meist ein Befall der Lunge. Verschiedene Immunfaktoren beeinflussen die Geschwindigkeit des Fortschreitens.
3. Betroffene sind ab diesem Schritt **latent infiziert**. Während das Subjekt in der latenten TB Phase ist tauchen nicht zwangsweise Symptome auf. Die meisten latent infizierten Träger von TB haben in ihrem ganzen Leben keinerlei Auswirkungen der Krankheit. In dem latenten Stadium können Subjekte niemanden anstecken. Einige Faktoren beeinflussen jedoch die Wahrscheinlichkeit auf eine aktive Infektion, sogenannte Risikofaktoren. Diese sind vor allem Immunbedingt wie z.B. HIV, Diabetes, genetische Faktoren, Immunsuppressiver und viele mehr. Subjekte mit derartigen Ausprägungen haben eine Wahrscheinlichkeit von 5-10% die Krankheit als aktive Infektion zu tragen. In den Fällen wo eine Präventivtherapie nicht hilft erfolgt meist eine aktive Krankheitsentwicklung.
4. Die **aktive Infektion/Reaktivierung** erfolgt irgendwann nachdem ein Subjekt latent infiziert wurde. Ab diesem Punkt gibt es nur zwei Möglichkeiten, Menschen die eine Heilung bekommen werden zu 95% wieder gesund. 50% die keine Heilung bekommen sterben und 50% bessern sich von selbst. Ein Rückfall führt meistens zum Tode. Infizierte sind ab jetzt Überträger der Krankheit. Menschen die von TB geheilt werden gehen zurück ins latente Stadium. Eine vollständige Heilung ist nicht mehr möglich.

An diesem Model wird relativ schnell klar warum TB so gefährlich ist. Betroffene können nie wieder von der Krankheit regenerieren und Immunfaktoren, die besonders im Alter schlechter werden begünstigen den Ausbruch der Krankheit. Zudem kommt das TB in zwei Formen auftritt. TB als herkömmliche, behandelbare Erkrankung und Multi-Drug-Resistant TB (MDR-TB), bei der TB resistent gegenüber den derzeitig stärksten Medikationen ist. Tatsächlich ist nach der WHO die MDR-TB Erkrankungen am steigen.

1.2 BEHANDLUNG

Die Behandlung von TB kann vielschichtig erfolgen. Häufig eignet sich eine Impfung direkt bei der Geburt, aber auch später bei bisheriger nicht Erkrankung. Besondere Maßnahmen müssen bei TB und HIV berücksichtigt werden. Die Inzidenzrate von TB ist fast endemisch bei Trägern von HIV. Da HIV über Blut oder Körpersekrete weitergegeben wird, sind vor allem Länder betroffen wo es einen hohen Teil an HIV infizierten gibt, schlechte Aufklärung und Mittel zur Verhütung. In Regionen wo TB bereits als Epidemie ausgebrochen ist, muss die Bevölkerung aufgeklärt werden, sodass gegenschritte eingeleitet werden können. Zentren für Medikation, Behandlungen von Erkrankten und Isolation von der gesunden Bevölkerung. Isolation ist hier besonders wichtig, sowohl für nicht erkrankte als auch erkrankte. Betroffene Regionen müssen gewarnt werden sodass erkrankte selbstständig Hilfe suchen und nicht Betroffene nur für die wichtigsten Fälle in die Öffentlichkeit gehen. Individuen können des weiteren Alkohol und Zigarettenkonsum einstellen.

1.3 FAKTOREN

Es gibt einige Faktoren die besonders gut die Ausbreitung von Tuberkulose beschreiben können. Dazu gehören

- Die Abdenkung von Impfung in der Bevölkerung
- Immunerkrankungen wie HIV oder Diabetes
- Alter
- Alkohol und Zigarettenkonsum
- Lebensraum in Quadratmeter pro Individuum
- Transport (Flugzeug oder Schiff) und Öffentliche Verkehrsmittel (Bus oder Bahn)
- Regen und Hitze (tropisches Klima)
- Gruppierungen von Menschen (z.B. durchschnittliche Größe und Menge an Unternehmen, durchschnittliche Familiengröße, öffentliche Plätze)
- TB resistent gegen Medikation (MDR-TB)

Häufig lassen sich diese Faktoren aus Berichten der WHO und weiteren extrahieren. So ist es möglich eine Bevölkerung anhand dieser Faktoren als Durchschnitt der Bevölkerung zu modellieren. Das erkennen und aufdecken dieser Variablen ist enorm wichtig. Die aufgelisteten Faktoren sind die wichtigsten und offensichtlichsten Faktoren. Es gibt dutzende weitere die auf den ersten Blick nicht erkenntlich sind und eventuell hervorragende Prediktoren für TB sind.

1.4 AUSBREITUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN

Die Modellierung der Ausbreitung von Tuberkulose gehört zu einer höheren Kategorie von Modellen der Ausbreitung von Infektionskrankheiten. Infektionskrankheiten sind nach der Epidemiologie, Erkrankungen die durch einen Erreger hervorgerufen werden, die meist parasitär in einem Wirt Leben und transient (kurze Dauer, hohe Infektion) oder persistent (lange Dauer, niedrige Infektion) auftreten. Sie gehen in der Regel mit starken septischen Symptomen einher wenn eine aktive Phase eintritt.

Bei der Modellierung der Ausbreitung von Infektionskrankheiten wird in drei Modellen unterschieden. Diese Modelle sind nicht zwingend diskret, da es viele Überlappungen geben kann.

1. **Compartment Modelle** sind solche in denen Individuen einer Bevölkerung in Klassen eingeordnet werden. Die Standardklassen beinhalten Susceptibles (Empfänger), Exposed (latent infizierte), Infected (infizierte) und Recovered (erholte).

2. **Statistische Modelle** schauen sich historische Daten von Bevölkerungen an wo TB aufgetreten ist. Mithilfe dieser Daten können z.B. Prädiktionsmodelle gebaut werden die vorhersagen, ob eine Bevölkerung, mit den derzeitigen Daten eine erhöhte Gefahr hat, eine TB Epidemie zu entwickeln.
3. **Agentenbasierte Modellierung** modelliert jedes einzelne Individuum aufgrund von Bevölkerungsparametern und lässt diese auf Grids miteinander interagieren. Der Vorteil zu reinen Compartment Modellen ist das die Lokalität der einzelnen Agenten eine Rolle spielt. Der Nachteil das große Simulation enorme Rechenleistung brauchen.

Im Folgenden werden die Compartment Modelle und die agentenbasierte Modellierung am Beispiel von Tuberkulose beschrieben und erläutert.

2 COMPARTMENT MODELLE ZUR AUSBREITUNG VON TUBERKULOSE

Compartment Modelle werden über Differentialgleichungssysteme beschrieben. Das einfachste dieser Modelle ist das Susceptible-Infected-Recovered (SIR) Modell. Die Bevölkerungspopulation wird durch $N = S + I + R$ zu einem Zeitpunkt t evaluiert. Diese Werte werden durch das DGLS 2.1 zu einem Zeitpunkt t über ein Zeitintervall mit einer fixen Schrittweite approximiert.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta \frac{I}{N} S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{I}{N} S - (\gamma + \mu) I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}\tag{2.1}$$

Die Parameter des SIR Modells sind μ die Sterberate, β die Infektionsrate und γ die Erholungsrate. Die Sterberate ist die generelle Sterberate in der Bevölkerung. Für ein realeres, kontinuierliches Modell mit Zyklen, bräuchte dieses Modell auch einen entsprechenden Geburtenratenparameter. Das vorliegende einfache *SIR* Modell ist ein

- gewöhnliches Differentialgleichungssystem
- erster Ordnung
- welches nicht-linear ist, durch $\frac{I}{N} S$, da S nicht mit einer Konstanten multipliziert wird. Dadurch sind keine einfachen analytischen Lösungen möglich. Allerdings konnte [Harko et al., 2014], eine exakte Lösung präsentieren.

Das SIR Modell kann leicht durch latent infizierte (Exposed) zum SEIR Modell erweitert werden. Das Differentialgleichungssystem 2.2 bekommt eine zusätzliche Klasse E mit

dem korrespondierenden Zunahmeparameter α , wobei $N = S + E + I + R$ gilt. Auch hier nimmt E um $(\alpha + \mu)$ in I ab und steigt um γI , die Abnahme der infizierten, an.

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta \frac{I}{N} S \\
\frac{dE}{dt} &= \beta \frac{I}{N} S - (\alpha + \mu) E \\
\frac{dI}{dt} &= \alpha E - (\gamma + \mu) I \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R
\end{aligned} \tag{2.2}$$

Die Übergangparameter mit den zugehörigen Compartments stellen Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Compartments dar. Sollte es z.B. möglich sein direkt von S zu I zu laufen, kann ein entsprechender Zunahmeparameter eingefügt werden. Das letzte und vollständigste Differentialgleichungssystem MSEIRS in 2.3 stellt eine relativ nahe Modellierung von Tuberkulose dar.

$$\begin{aligned}
\frac{dM}{dt} &= N - \sigma M - \mu M \\
\frac{dS}{dt} &= \sigma M - \mu S - \rho(t) \beta \frac{I}{N} S \\
\frac{dE}{dt} &= \beta \frac{I}{N} S - \rho(t) (\alpha + \mu) E + \lambda R \\
\frac{dI}{dt} &= \rho(t) \alpha E - (\gamma + \mu) I \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - (\mu + \lambda) R
\end{aligned} \tag{2.3}$$

In diesem Differentialgleichungssystem wurden drei zusätzliche Modifikationen unternommen.

1. Es wurde eine Klasse von geimpften M bei der Geburt eingefügt die mit einer Wahrscheinlichkeit von σ nach S gehen können.
2. Es gibt einen direkten Weg von R zu E mit einer Wahrscheinlichkeit λ .
3. Es wurde ein variierender Zeitparameter $\rho(t)$ eingefügt um saisonale Schwankungen zu berücksichtigen. Dieser könnte z.B. 1/365 für 1 Tag pro Berechnung darstellen. Dies müsste im Fall der Tuberkulose, deutlich genauer modelliert werden, da diese vor allem in heißen regnerischen Monaten auftritt.

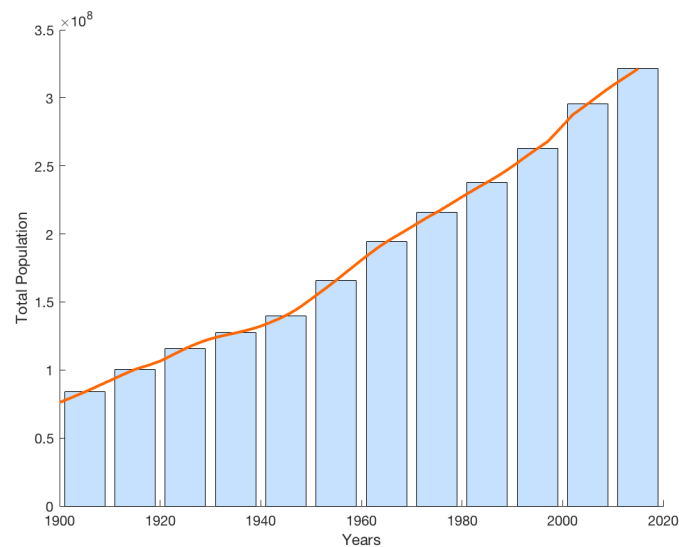
Für ein vollständiges modernes Modell fehlen noch altersbasierte Parameter, Einfluss von Immunerkrankungen, eine Wachstumsrate, der Einfluss von MDR-TB, Lokalität über z.B. Clusterings, der Einfluss von Therapien und einige mehr.

2.1 MATLAB

Zur Modellierung von allen Compartment Modellen wurde Matlab verwendet und insbesondere der *ode45* solver in Kombination mit den Plotting Möglichkeit verwendet.

```
intervall = 0:1:60;  
y0        = [S E L Es I R];  
opts      = odeset('RelTol', 1e-5);  
[t, y]    = ode45(@(t,y) model(t, y), intervall, y0, opts);
```

Wobei t der aktuelle Zeitschritt und y_0 die zu integrierenden Werte zum Zeitpunkt $t = 0$ der Differentialgleichungen sind. Im folgenden wurden Experimente mit Daten über Tuberkulose von dem US Ministerium für Gesundheit entnommen. Zum einen die Population N von 1953-2015 und zum anderen die Inzidenzraten I von 1953-2015.



Die US Populationsentwicklung ist in Abbild 2.1 zu sehen. Die durchschnittliche Rate ist der orangenen Linie zu entnehmen. Es ist ein stetiges Wachstum auf ein level zugehend von 320 Millionen im Jahr 2015.

2.2 CLUSTERED SELEIR MODELL

Das Clustered SELEIR Modell aus [Aparicio and Castillo-Chavez, 2009] arbeitet mit zwei Populationen N_1 und N_2 . Das Transfer Diagramm 2.1 zeigt einige Ähnlichkeiten zu den bisherigen Compartment Modellen, allerdings deutlich komplexer. Um alles schwieriger zu machen sind U die Empfänger (S), A sind die infizierten (I) und L ist eine neue Klasse von latent exposierten Individuen. Wie zuvor gilt der Kreislauf $U \rightarrow E \rightarrow A \rightarrow R$. Zusätzlich kommt hinzu das die latente Phase deutlich fein granularer dargestellt wird. Anstelle von dem direkten Übergang von latent infizierten E zu infizierten gibt es drei Klassen. E kann standardmäßig zur Klasse der Infizierten wandern. Hier gibt es zwei

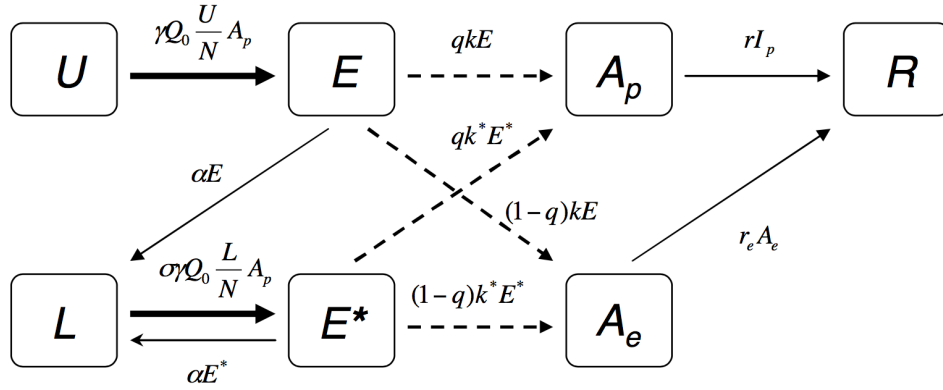


Abbildung 2.1: Clustered Tuberkulose in [Aparicio and Castillo-Chavez, 2009]

Klassen, der Befall der Lunge “pulmonale TB” A oder der Befall anderer Organe “extra-pulmonale TB” A_e . E kann außerdem in die Klasse L , lange latente Infizierte die eine wesentlich geringere Chance auf den Ausbruch haben. Diejenigen die L mit einer Wahrscheinlichkeit $\sigma \gamma Q_0 \frac{L}{N} A_p$ verlassen sind in einer hochgradig exponierten Variante von E , die höhere Wahrscheinlichkeit auf aktiven Ausbruch hat.

Die Cluster Variante des obigen Systems kommt dadurch zustande das zwei Populationen durch zwei Differentialgleichungssysteme modelliert werden. Das obere System wird also dupliziert und eine explizite Abhängigkeit aufgebaut. Eine generelle Population N_1 bei der es zufällig mit einem sehr geringen Wert Neuinfektionen für TB gibt. Eine Population mit clustern von erkrankten N_2 die bei jeder Neuinfektion in N_1 dahin bewegt wird. Es gibt dann eine Kontaktwahrscheinlichkeit zwischen N_1 und N_2 . Das volle Differentialgleichungssystem kann in [Aparicio and Castillo-Chavez, 2009] nachvollzogen werden und würde den Rahmen hier sprengen.

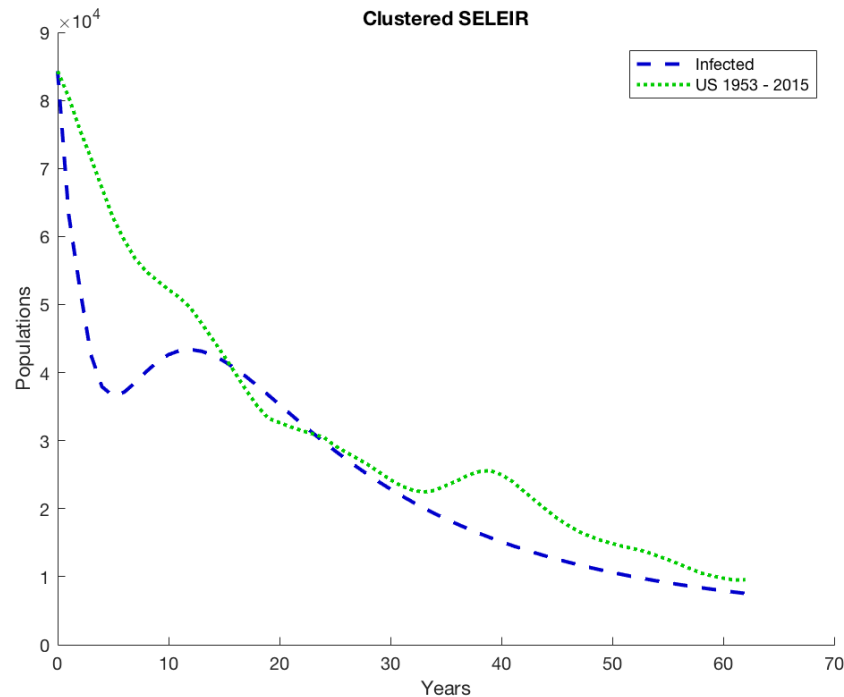
2.2.1 EXPERIMENT

Das Experiment mit dem Clustered SELEIR Modell ist herauszufinden wie gut man mit generellen Populationsparametern für Tuberkulose die Kurve von realen Daten approximieren kann. Das System wurde mit den Bevölkerungsparametern von Tuberkulose aus [Trauer et al., 2014] befüllt.

©TODO - Parameter eingeben. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sol-

licitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper.

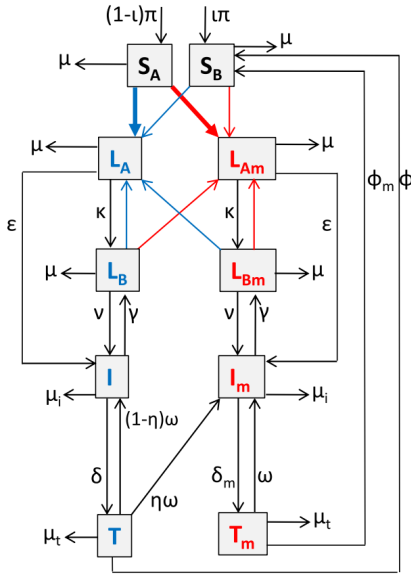
Diese Parameter wurden kombiniert mit den Daten der amerikanischen Bevölkerung. In Abbildung 2.2.1 sehen wir die Vorhersage des Modells über den zeithorizont in Blau im Vergleich zu der realen Entwicklung in Grün.



Es wird offensichtlich klar das der generelle Trend zwar getroffen wird, die Vorhersage aber überhaupt nicht der realen folgt. Varianzen in den realen Daten führen nicht zu Varianzen in den syntetisch erzeugten Daten des Modells. Probleme die hier vor allem auftreten sind die Menge der Parameter. Diese unschärfe sorgt dafür das es nur durch komplexe analytische Verfahren möglich ist zu bestimmen inwiefern Parameter angepasst werden müssen. Manche reale Parameter sind zudem nicht bekannt und Parameter sind auch nur als Durchschnitt in diesem Zeitraum statisch. Jeder Parameter ist theoretisch im Wandel über Zeit, wofür keine wirkliche Anpassung statt gefunden hat.

2.3 SEEIR MDR-TB MODELL

Nachdem das erste Modell nur mäßig den Trend gefunden hat, wurde im zweiten Modell versucht das Experiment in Matlab von [Trauer et al., 2014] reproduziert um ein System mit MDR-TB zu modellieren und die Übergänge der Compartments zu sehen. Das Modell von [Trauer et al., 2014] ist in Abbildung 2.3 zu sehen.



Das Modell ist in zwei Systeme aufgeteilt mit kleinen Übergängen zwischen diesen Systemen. Die Differentialgleichungssysteme beschreiben ein klassischer SEIR Modell mit einer latenten Phase mehr. L_A ist die erste latente Phase wo die Wahrscheinlichkeit auf Erkrankung gering ist, wobei L_B die aktivere Phase. Die Autoren haben herausgefunden das eine Modellierung so besser abzubilden ist. Das Differentialgleichungssystem was aus S_A folgt stellt das Transfer Diagramm der herkömmlichen TB dar. S_B hingegen stellt die MDR-TB dar mit höheren Resistenzen. Es ist fest zu stellen das μ die Sterberate ist und ϕ den Übergang von einer Genesung, egal welcher Art von TB, automatisch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf MDR-TB besteht. Ferner gibt es einen Rückfallfaktor $\eta\omega$ nach Genesung von T zu I_m direkt in die MDR-TB.

Das obige Transfer Diagramm wird als Differentialgleichungssystem realisiert und sieht wie folgt aus

$$\begin{aligned}
\frac{dL_A}{dt} &= \lambda S_A + \lambda_d(S_B + L_B + L_{Nm}) - (\epsilon + \kappa + \mu)L_A \\
\frac{dL_{Am}}{dt} &= \lambda_m S_A + \lambda_{dm}(S_B + L_B + L_{Nm}) - (\epsilon + \kappa + \mu)L_{Am} \\
\frac{dL_B}{dt} &= \kappa L_A + \lambda I - (\lambda_d + \lambda_{dm} + \nu + \mu)L_B \\
\frac{dL_{Bm}}{dt} &= \kappa L_{Am} + \lambda I_m - (\lambda_d + \lambda_{dm} + \nu + \mu)L_{Bm} \\
\frac{dI}{dt} &= \epsilon L_A + \nu L_B + (1 - \eta)\omega T - (\gamma + \delta + \mu_i)I \\
\frac{dI_m}{dt} &= \epsilon L_{Am} + \nu L_{Bm} + \eta\omega T + \omega T_m - (\gamma + \delta_m + \mu_i)I_m \\
\frac{dT}{dt} &= \delta I - (\varphi + \omega + \mu_t)T \\
\frac{dT_m}{dt} &= \delta_m I_m - (\varphi_m + \omega + \mu_t)T_m
\end{aligned} \tag{2.4}$$

Die spezifischen λ Parameter kontrollieren die Übergänge zwischen den S und L Klassen, also quasi die latente Infektion. Wie zuvor auch ist die Populationszahl $N = S_A + S_B + L_A + L_B + L_{Am} + L_{Bm} + I + I_m + T + T_m$ errechnet durch alle Variablen zum Zeitpunkt t .

$$\lambda = \beta\rho(I + oT))N$$

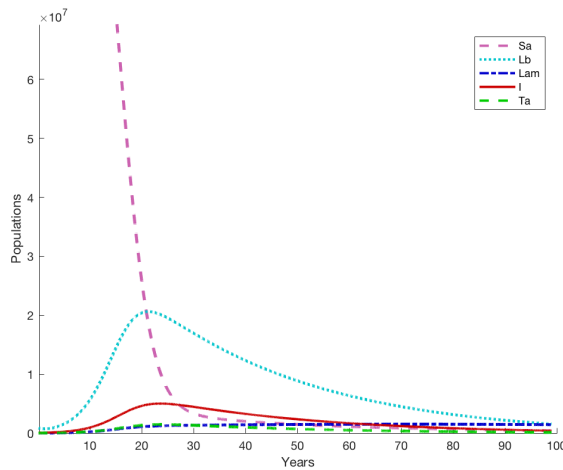
$$\lambda_d = \beta_m\rho(I_m + oT_m))/N$$

$$\lambda_{dm} = \chi\beta_m\rho(I_m + oT_m))/N$$

Die eingestellten Parameter für dieses Modell sind im folgenden aufgelistet und nahe an [Trauer et al., 2014] angelehnt.

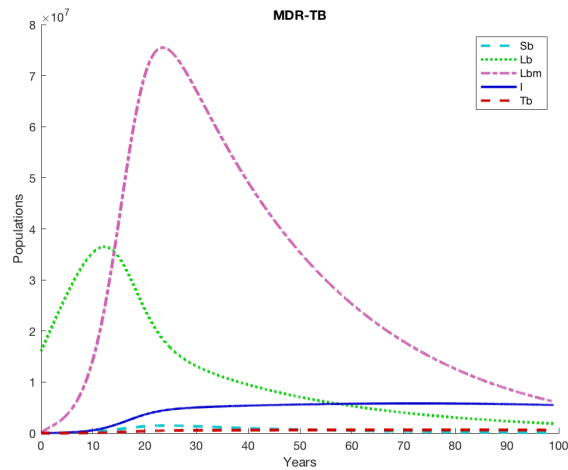
Variable	Wert	Beschreibung
Infektionsparameter		
ϵ	0.129	Early progression - Diel et al. (2011)
κ	0.821	Transition to late latency
ν	0.075	Reactivation - Blower et al. (1995)
γ	0.63	Spontaneous Recovery - Tiemersma et al. (2011)
μ_i	0.37	TB death rate
μ_t	$0.5 \cdot \mu_i$	Treated TB death rate - Harries et al. (2001)
η	0.035	Amplification - Cox et al. (2007)
o	0.21	Treatment modification of infectiousness - Fitzwater et al. (2010)
χ	0.49	Partial immunity - Colditz et al. (1994)
ϕ	2	Drug susceptible treatment rate per year - WHO (2010)
ϕ_m	0.5	MDR-TB treatment rate per year
Populationsparameter		
π	0.025	Birth rate during sensivity Analysis - UNDESA
μ	0.016	TB-free mortality - WHO (2013b)
ρ	0.35	Infectious propertion - WHO (2013c)
Kontrollparameter		
ι	0.65	BCG vaccination rate - World Bank (2013)
δ	0.65	Detection rate - WHO (2013c)
δ_m	0	MDR-TB detection
ω	0.25	Default rate - WHO (2013c)
β	0.25	Effective contact rate
mdr	0.06	proportion of cases MDR-TB 4-6%

Die Resultate des Modells waren relativ klar. Sobald es zwei Populationen gibt mit TB und MDR-TB, überwiegt die Infektionsrate von MDR-TB die der TB. Das liegt daran, dass die Flüsse zur MDR-TB wesentlich deutlicher ausgebaut waren. Es ist zu beobachten das enorm wenig Anteile der Population in einen Heilungsprozess kommen. Es scheint fast so als wenn jedes Individuum in der Population zwangsweise TB kriegen muss. Außerdem durch fehlende Geburtenrate sind am Ende der Zeit fast alle gestorben, durch die Sterbe und Mortalitätsrate durch TB. Hier fehlt ein System das sich theoretisch auf einem Equilibrium einpendelt bzw. wo die Krankheitsausbreitung deutlich geringer ist.



Alle Geheilten T Individuen sind direkt in die Klasse S_B gekommen. Es ist zu beobachten das die empfänglichen enorm schnell abnehmen und zeitgleich latent infizierte übermäßig stark zunehmen. Die Infizierten wiederum nehmen erst stark zu und dann ab. Es heilen sehr wenig aus der Population und es scheint als ob die Heilung gegen 0 läuft.

In Abbild 2.3 hingegen ist zu beobachten das die empfänglichen leicht zunehmen und zeitgleich latent infizierte extrem zunehmen. Diese kommen aus der Gruppe ohne MDR-TB. Vor allem die Gruppe der langfristig infizierten nimmt zu. Der Trend aller Kurven nach unten ist durch die Sterberate μ zu begründen. Die infizierten wiederum sind deutlich geringer, nehmen aber über Zeit zu.



Durch diese Art der Modellierung kann durch Variationen der Parameter geschaut werden was effiziente Strategien wären um TB in dieser Simulation einzudämmen. Dies ist mir in diesem Fall leider nicht gelungen. Die Approximation von optimalen Parametern ist nicht analytisch lösbar und erfordert einige Anstrengungen um Möglichkeiten über stochastische Prozesse zu zeigen.

Durch die wenig brauchbaren Ergebnisse in diesem Bereich wird im folgenden ein Ansatz beschrieben der besser funktioniert hat. Außerdem wird ein Schritt zurück gemacht, bevor ein Modell die Realität modellieren kann, muss es erstmal modellieren können. Sinnvolle Konklusionen lassen sich auch aus hypothetischen Simulationen herleiten.

3 AGENTENBASIERTE MODELLIERUNG ZUR AUSBREITUNG VON TUBERKULOSE

@TODO

3.1 MODELL

@TODO

3.2 MESA

@TODO

3.3 EINFLUSS VON IMPFUNG

@TODO

3.4 EINFLUSS VON IMMUNERKRANKUNGEN

@TODO

3.5 EINFLUSS VON LOKALITÄT

@TODO

4 FAZIT

In dieser Arbeit wurde gezeigt wie agentenbasierte Modellierung und Compartment Modelle genutzt werden können, um die Ausbreitung von Infektionskrankheiten wie Tuberkulose zu simulieren. Idealerweise kommen neue Erkenntnisse ans Licht, wie die Übertragung von Tuberkulose verhindert werden kann. Tuberkulose ist eine ernst zu nehmende Erkrankung der heutigen Zeit.

LITERATUR

- [Aparicio and Castillo-Chavez, 2009] Aparicio, J. P. and Castillo-Chavez, C. (2009). Mathematical modelling of tuberculosis epidemics. *American Institute of Mathematical Sciences*, 6:209–237.
- [Harko et al., 2014] Harko, T., Lobo, F. S., and Mak, M. (2014). Exact analytical solutions of the susceptible-infected-recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. *Applied Mathematics and Computation*, 236:184–194.
- [Kumar et al., 2011] Kumar, A., Farhana, A., Guidry, L., Saini, V., Hondalus, M., and Steyn, A. J. (2011). Redox homeostasis in mycobacteria: the key to tuberculosis control? *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 13.
- [Trauer et al., 2014] Trauer, J. M., Denholm, J. T., and McBryde, E. S. (2014). Construction of a mathematical model for tuberculosis transmission in highly endemic regions of the asia-pacific. *Journal of Theoretical Biology*, 358:74–84.
- [World Health Organization, 2016] World Health Organization (2016). Global tuberculosis report 2016. Technical report, Geneva, Switzerland.