# VIRUSDYNAMIK

UNIVERSITÄT PADERBORN
*Die Universität der Informationsgesellschaft*

**Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Angela Kunoth – Corinna Dohle**
**Institut für Mathematik – Lehrstuhl Komplexe Systeme**
**Universität Paderborn**

## Motivation

- Die bekanntesten Beispiele für Viruserkrankungen sind: Grippe, Masern, Windpocken, Hepatitis, AIDS, H5N1 (Vogelgrippe).
- Viren sind infektiöse Partikel, die keinen eigenen Stoffwechsel haben. Zur Reproduktion benötigen sie eine fremde Wirtszelle.
- Viren sind in der Lage, ihr genetisches Material über Generationen hinweg zu verändern. Daher ist es schwierig, Medikamente oder Impfungen zu entwickeln, die dauerhaft helfen.
- Viruserkrankungen sind ein bedrohliches Problem für die Gesellschaft. Besonders gefährlich ist der HI-Virus, der AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrom) hervorruft.

$\Longrightarrow$ Also sind Prognoserechnungen für die Ausbreitung von Viren sehr wichtig.

## Definition – Differentialgleichung

Sei $v : I \subseteq \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ eine stetig differenzierbare Funktion und $F : \mathbb{R}^2 \times I \to \mathbb{R}$ eine stetige Funktion. Eine gewöhnliche Differentialgleichung 1. Ordnung ist eine Gleichung der Form

$$F(v'(t), v(t), t) = 0. \tag{1}$$

Sie enthält die Funktion $v(t)$, deren erste Ableitung $v'(t)$ und das Argument von $v$.
Gesucht ist die Funktion $v$.
Eine Differentialgleichung beschreibt vor allem Zuwachs– und Zerfallsprozesse in den Naturwissenschaften. Zum Beispiel kann $v(t)$ die Anzahl der Zellen eines Körpers sein, die zur Zeit $t$ mit einem Virus infiziert sind.
Ein einfaches Beispiel einer Differentialgleichung ist

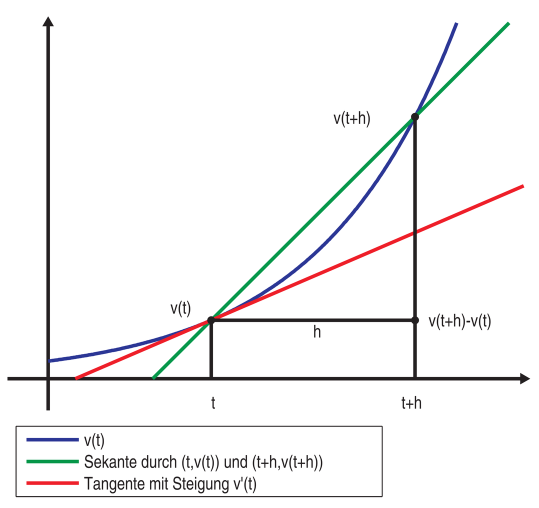
$$v'(t) = f(t), \tag{2}$$

wobei $f : I \to \mathbb{R}$ eine stetige gegebene Funktion ist.
Interessant ist die Frage, wie sich $v(t)$ verhält, wenn $t$ sich ändert. Der Wert $v(t)$ hängt von der Anfangsbedingung $v(t_0) = v_0,\ t_0 \leq t \in I$, ab.

Die Veränderung von $v(t)$ ist durch die erste Ableitung $v'(t)$ gegeben. Sie lässt sich als Steigung der Tangente an $v$ durch $(t, v(t))$ interpretieren:

$$\begin{aligned} v'(t) &= \lim_{h\to 0} \frac{v(t+h) - v(t)}{(t+h) - t} \\ &= \lim_{h\to 0} \frac{v(t+h) - v(t)}{h}. \end{aligned} \tag{3}$$

Dies ist der Grenzwert der Steigung der Sekanten durch $(t, v(t))$ und $(t+h, v(t+h))$ für $h \to 0$.




## Numerischer Lösungsansatz

Die Funktion $v(t)$ muss für den Rechner diskretisiert werden, d.h., die unendliche Menge an Punkten des Intervalls $I \subseteq \mathbb{R}$ muss durch endlich viele Punkte $t_i,\ i = 0, ..., N$, approximiert werden.
Dann wird $v(t)$ nur an diesen ausgewählten Punkten $t_i := t_0 + i \cdot h,\ i = 0, ..., N$, berechnet. Der Parameter $h$ heißt Schrittweite.
Dazu wird die unbekannte Ableitung $v'(t)$ durch den Differenzenquotienten aus (3) angenähert. Somit lautet eine Approximation an (2):

$$\frac{v(t+h) - v(t)}{h} = f(t). \tag{4}$$

Daraus ergibt sich die folgende Iterationsvorschrift, das explizite Eulerverfahren:

$$v_{i+1} = v_i + h \cdot f(t_i), \quad i = 0, ..., N. \tag{5}$$

Man erhält so mit Hilfe der Tangente eine Approximation $v_{i+1}$ des eigentlich gesuchten $v(t_{i+1})$. Allerdings ist das explizite Eulerverfahren für viele in der Praxis relevanten Differentialgleichungen sehr instabil.
Für diese Fälle besser geeignet ist das implizite Eulerverfahren mit der Iterationsvorschrift

$$v_{i+1} = v_i + h \cdot f(t_{i+1}), \quad i = 0, ..., N, \tag{6}$$

welches für alle Schrittweiten $h$ stabil ist.
Problem hierbei: Für komplizierte Differentialgleichungen kann das implizite Eulerverfahren sehr aufwändig sein. Denn $f(t_{i+1})$ hängt meist noch von dem zu berechnenden $v_{i+1}$ ab. Hier muss dann ein Gleichungssystem gelöst werden.
Im Zusammenhang mit numerischen Verfahren müssen noch folgende Begriffe diskutiert werden:

- Genauigkeit der Approximation
- Konvergenz der Iterationsverfahren
- Konvergenzgeschwindigkeit
- Konsistenz und numerische Stabilität

## Einfaches Virusmodell

### Ablauf einer Virusinfektion

- Einem gesunden Körper werden Viruspartikel hinzugefügt.
- Die Viruspartikel infizieren gesunde Zellen.
- In der gesunden Zelle werden durch Manipulation der DNA neue Viruspartikel produziert.
- Die neuen Viruspartikel infizieren auch wieder gesunde Zellen. Und so setzt sich dieser Prozess immer weiter fort.
- Wichtig ist hier die Reproduktionsrate $R_0$. Sie beschreibt die mittlere Anzahl der Infektionen während der Lebensdauer eines Viruspartikels. Ist $R_0 < 1$, so verebbt die Infektion, da das Viruspartikel nicht genügend Nachkommen produzieren kann. Ist $R_0 > 1$, so kommt es wahrscheinlich zu einer Epidemie.

### Einfaches Virusmodell

Die Modellierung der Ausbreitung des Virus' erfolgt über gewöhnliche Differentialgleichungen. Es werden folgende Variablen eingeführt:

| | |
|---|---|
| $x(t)$ | Anzahl der gesunden Zellen zur Zeit $t$ |
| $y(t)$ | Anzahl der infizierten Zellen zur Zeit $t$ |
| $v(t)$ | Anzahl der freien Viruspartikel zur Zeit $t$ |

Zur Beschreibung der Dynamik werden außerdem folgende Parameter benötigt:

| | |
|---|---|
| $x_0$ | Anzahl der gesunden Zellen zu Beginn der Infektion |
| $y_0$ | Anzahl der infizierten Zellen zu Beginn der Infektion |
| $v_0$ | Anzahl der freien Viruspartikel zu Beginn der Infektion |
| $\lambda$ | Rate, mit der gesunde Zellen vom Körper hergestellt werden |
| $\beta$ | Rate, mit der freie Viruspartikel gesunde Zellen infizieren |
| $k$ | Rate, mit der infizierte Zellen freie Viruspartikel produzieren |
| $d$ | Sterberate der gesunden Zellen |
| $a$ | Sterberate der infizierten Zellen |
| $u$ | Sterberate der Viruspartikel |
| $T$ | Anzahl der Tage, die betrachtet werden |

Dann kann man folgendes System gewöhnlicher Differentialgleichungen aufstellen:

$$x'(t) = \lambda - d \cdot x(t) - \beta \cdot x(t) \cdot v(t) \tag{7}$$
$$y'(t) = \beta \cdot x(t) \cdot v(t) - a \cdot y(t) \tag{8}$$
$$v'(t) = k \cdot y(t) - u \cdot v(t). \tag{9}$$

### Bedeutung der Gleichungen

(7) Änderungsrate der gesunden Zellen: Es werden $\lambda$ neue gesunde Zellen vom Körper hergestellt. Die Anzahl der gesunden Zellen, die auf natürliche Weise sterben, wird durch $d \cdot x(t)$ beschrieben. Der Term $\beta \cdot x(t) \cdot v(t)$ drückt die Anzahl der Zellen aus, die von den Viruspartikeln angegriffen werden und zu infizierten Zellen werden.

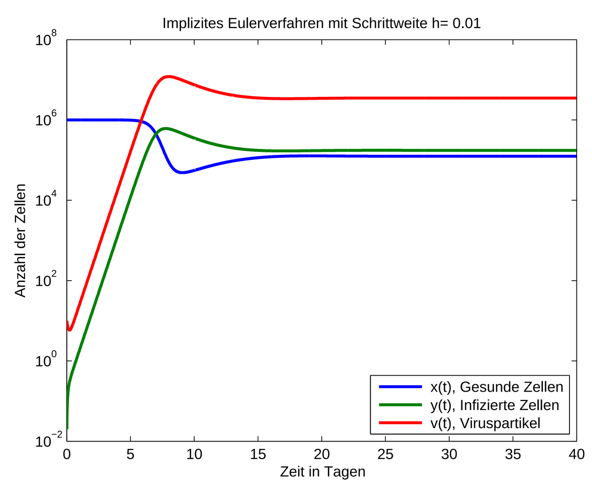
(8) Änderungsrate der infizierten Zellen: Es kommen $\beta \cdot x(t) \cdot v(t)$ neu infizierte Zellen hinzu. Und $a \cdot y(t)$ infizierte Zellen sterben ab.

(9) Änderungsrate der Viruspartikel: Der Ausdruck $k \cdot y(t)$ beschreibt die Anzahl der von den infizierten Zellen neu produzierten Viruspartikel. Und $u \cdot v(t)$ ist die Anzahl der Viruspartikel, die auf natürliche Weise sterben.

## Lösung mit dem Eulerverfahren

Nun wird das implizite Eulerverfahren auf die Gleichungen (7), (8) und (9) des Virusmodells angewendet. Man erhält dann untenstehende Iterationsvorschrift. Nach der Implementierung in ein Computerprogramm wird die rechts unten sichtbare Grafik erstellt.

$$\begin{aligned} x_{i+1} &= x_i + h \cdot (\lambda - d \cdot x_{i+1} - \beta \cdot x_{i+1} \cdot v_{i+1}) \\ y_{i+1} &= y_i + h \cdot (\beta \cdot x_{i+1} \cdot v_{i+1} - a \cdot y_{i+1}) \\ v_{i+1} &= v_i + h \cdot (k \cdot y_{i+1} - u \cdot v_{i+1}) \\ &\Longleftrightarrow \\ x_{i+1} &= (x_i + h \cdot \lambda) \cdot (1 + h \cdot d + h \cdot \beta \cdot v_{i+1})^{-1} \\ y_{i+1} &= (y_i + h \cdot \beta \cdot x_{i+1} \cdot v_{i+1}) \cdot (1 + h \cdot a)^{-1} \\ v_{i+1} &= (v_i + h \cdot k \cdot y_{i+1}) \cdot (1 + h \cdot u)^{-1} \end{aligned}$$




Bei der numerischen Berechnung wurden die Parameter folgendermaßen gewählt:
$x_0 = 10^6,\ y_0 = 0,\ v_0 = 10,\ T = 40,\ \lambda = 10^5,\ \beta = 2 \cdot 10^{-7},\ k = 100,\ d = 0.1,\ u = 5,\ a = 0.5.$

### Interpretation

In der Grafik ist der Verlauf der einzelnen Zellpopulationen dargestellt. Es wird die Entwicklung einer Virusinfektion über 40 Tage betrachtet. Die Anzahl der gesunden Zellen bleibt zunächst konstant und sinkt nach ca. 7 Tagen erheblich. Sie pendelt sich dann auf einem niedrigeren Niveau wieder ein. Die Anzahlen der infizierten Zellen und Viruspartikel steigen sehr schnell an und erreichen ihr Maximum nach etwa 8 Tagen. Dann pendeln auch sie sich auf einem festen Niveau ein. Also entwickeln alle Zellpopulationen dieses Modells einen Gleichgewichtszustand. Schließlich bleibt zu prüfen, ob dieses Verhalten der Realität entspricht.