

# Differenzgleichungen in der Oberstufe und ein aktuelles Beispiel über Mathematik und AIDS

Hans-Christian Reichel, Universität Wien

Differenzgleichungen finden mannigfaltigste und vielfältige Anwendungen, überdies stellen sie ein in sich interessantes Thema moderner Mathematik dar. Abgesehen von wirklich sinnvollen Computereinsatzmöglichkeiten (die man nicht unbedingt wahrnehmen muß) verlangen sie kein Vorwissen (außer der Summenformel für geometrische Reihen) und lassen sich in einfacher Weise für den konkreten Unterricht aufbereiten. Dabei gibt es zudem viele Vertiefungsmöglichkeiten für Wahlpflichtfach und Fachbereichsarbeiten. - Ein wesentlicher Punkt des Vortrags betrifft eine spezielle Anwendung, die in den letzten Jahren großes wissenschaftliches Aufsehen erregt hat (s. z. B. [NOWAK]), und die - in rein mathematischer Weise - von besonders großer Bedeutung für die AIDS-Forschung war und ist.

Das Thema „Folgen und Reihen“ gehört zu den wichtigsten der Oberstufe. Bei den „Folgen“ ist ein sehr wesentliches Lehrziel, daß die Schüler die folgenden Beschreibungsformen beherrschen und zwischen ihnen „jederzeit“ wechseln können:

die „explizite“ *Termdarstellung*  $x_n = f(n)$  und die *rekursive Darstellung*  $x_{n+1} = f(x_n)$ ;  $x_0$ .

*Beispiele:*

1. Die *geometrischen Folgen*  $1, q, q^2, q^3, \dots, q^{n-1}, \dots$ . Die rekursive Darstellung lautet hier offenbar:  $x_0 = 1$  und  $x_{n+1} = x_n \cdot q$  (wo  $q$  eine reelle Zahl ist und  $n = 0, 1, 2, \dots$ ).
2. Die *arithmetischen Folgen*  $a_0, a_0+d, a_0+2d, \dots, a_0+(n-1)d, \dots$ . Rekursive Darstellung:  $x_0 = a_0$ ;  $x_{n+1} = x_n + d$ , Termdarstellung:  $x_n = a_0 + nd$ ;  $n = 0, 1, 2, 3, \dots$  (Achtung, ob der Index bei 0 oder 1 beginnt!)

Der hier traditionsgemäße Wechsel soll auch bei anderen „willkürlichen“ Folgen geübt werden.

*Beispiel:*

$$y_n = n^2 + n - 2 \quad (n = 0, 1, 2, \dots)$$

Man berechnet die ersten Glieder, stellt eine Vermutung über die rekursive Darstellung an und beweist diese dann durch Rechnung:

$$y_0 = -2; \quad y_{n+1} = y_n + 2n + 2. \quad \text{Denn es gilt ja:}$$

$$y_{n+1} = (n+1)^2 + (n+1) - 2 = n^2 + n - 2 + 2n + 2 = y_n + 2n + 2.$$

Weitere Beispiele etwa im Lehrbuch [RMLH, 6. Kl.], 166 ff.

Sehr häufig und von großer Bedeutung in der modernen Mathematik ist das folgende *Problem*:

Man kennt die Rekursionsgleichung einer Folge und sucht eine „Lösung“, nämlich eine Folge (*die* Folge?), welche dieser rekursiven Darstellung genügt:  $x_{n+1} = f(x_n)$ ;  $x_0$ . *Prinzipiell* ist dieses Problem

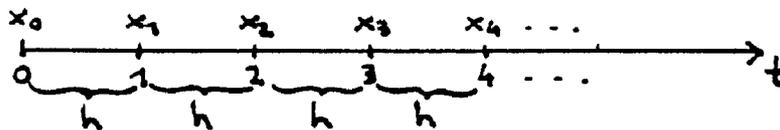
natürlich insbesondere mit einem Taschenrechner oder einem PC (dort sogar graphisch) lösbar. Man kennt ja den „Anfangswert“  $x_0$  und eine Regel, wie man aus jedem  $x_n$  den „nachfolgenden“ Wert  $x_{n+1}$  berechnen kann. Freilich findet man so immer nur endlich viele Werte  $x_n$  der Folge  $\langle x_n \rangle$ , man hätte aber gerne die „gesamte“ Folge, das heißt: ihre Termdarstellung.

Es handelt sich dabei um eine „Grundaufgabe“ der sog. *Diskreten Mathematik*, einem der wichtigsten Gebiete der neueren Mathematik mit besonders reichhaltigen und vielfältigen Anwendungen. Das spezielle Thema hier heißt „Differenzgleichungen“ und sollte in der 7. Klasse unbedingt behandelt werden (s. z. B. [RMHL, 7. Kl.]).

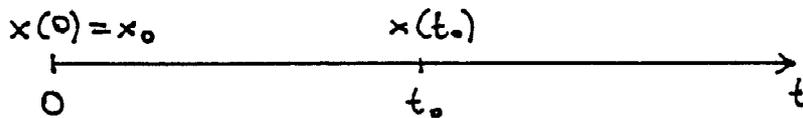
In welchen größeren Rahmen ist dieses Thema eingebettet?

Nun,  $x_n$  könnte Zustände eines „Parameters“ (dt.: Kennzahl) zu den Zeitpunkten  $0, 1, 2, \dots$  beschreiben.

Wir sprechen von einem *diskreten* „Dynamischen System“ in einer Variablen.



Die Zeitintervalle  $h$  zwischen den einzelnen „Meßpunkten“ sollten gleich groß sein; oft ist  $h=1$ . Wenn die Zeitintervalle  $h$  immer kleiner werden und schließlich gegen null gehen, liegt ein *kontinuierliches* System vor;  $x$  ist dann einfach eine Funktion der Zeit  $t$ ,  $x=x(t)$ :



Die meisten Dynamischen Systeme involvieren natürlich viele Parameter  $x, y, z, \dots$ , und nicht nur einen (siehe [RMHL, 7. Kl.]), doch kann man die wichtigsten Einblicke bereits bei *einem* Parameter gewinnen.

Bevor wir ins Einzelne gehen, zwei *Bemerkungen*:

(1) Die Begriffe „Rekursionsgleichung“ und „Differenzgleichung“ werden oft synonym verwendet, denn prinzipiell kann man natürlich jede Rekursionsgleichung  $x_{n+1}=f(x_n)$  als „Differenzgleichung“ schreiben:  $x_{n+1}-x_n=f(x_n)-x_n=g(x_n)$ .

(2) Falls die reelle Funktion  $f$  bei  $a \in \mathbb{R}$  differenzierbar ist, gilt

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(a+h)-f(a)}{h} = f'(a)$$

Wenn man mit den festen „Zeitabständen“  $h$  gegen null geht, erhält man aus dem *Differenzenquotienten* bekanntlich den *Differentialquotienten*, d. h.: aus einer Differenzgleichung wird eine Differentialgleichung für die Funktion  $x=x(t)$ . Differentialgleichungen  $x'=F(x,t)$  sind das „kontinuierliche Analogon“ von Differenzgleichungen  $x_{n+1}-x_n=F(x_n)$ , weil:

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{x(t+h)-x(t)}{h} = x'(t)$$

Beispiel:

Zur linearen Differenzgleichung  $x_{n+1} = a x_n + b$ , also  $x_{n+1} - x_n = (a-1) x_n + b$  „gehört“ die lineare (inhomogene) Differentialgleichung  $x' = (a-1)x + b$ .

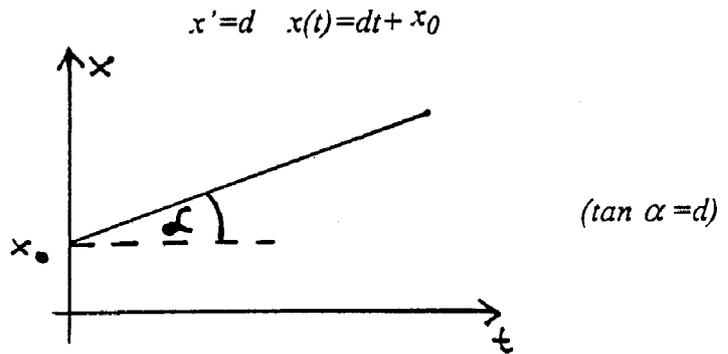
In dieser Weise entspricht der arithmetischen Folge als kontinuierliches „Gegenstück“ die affine lineare Funktion, der geometrischen Folge die Exponentialfunktion. (Daher spricht man bei geometrischen Folgen auch oft von „exponentiellem Wachstum“.)

1.  $x_{n+1} = x_n + d ; x_0$

$$x_{n+1} - x_n = d$$

$$\Rightarrow x_n = x_0 + nd$$

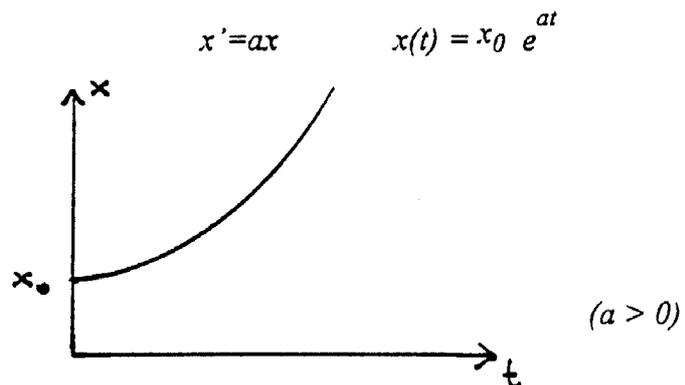
(arithmetische Folgen)



2.  $x_{n+1} = q x_n$

$$x_{n+1} - x_n = \underbrace{(q-1)}_{=: a} x_n$$

(geometrische Folgen)



Weitere Beispiele, wie sie im wesentlichen in der 7. Klasse behandelt werden können, bzw. sollten, finden sich in [RMHL, 7. Kl.]:

Die lineare Differenzgleichung:  $x_{n+1} = a x_n + b ; x_0$

$$x_1 = a x_0 + b,$$

$$x_2 = a x_1 + b = a (a x_0 + b) + b = a^2 x_0 + ab + b$$

$$x_3 = a x_2 + b = a^3 x_0 + a^2 b + ab + b, \text{ usw.};$$

schließlich

$$x_n = a^n x_0 + b (1 + a + a^2 + a^3 + \dots + a^{n-1}) = a^n x_0 + b \frac{1 - a^n}{1 - a} \quad (a \neq 1).$$

Für eine allgemeine Diskussion der verschiedenen Werte für  $a$  und  $b$  siehe [RMHL, 7. Kl.], Aufgabe 793. Dort werden auch graphische Darstellungen genau behandelt und gezeigt, wie man damit „arbeiten“ kann. Jedenfalls sieht man schon hier, daß im wesentlichen nur die Kenntnis der Summenformel der geometrischen Reihe eingeht. Das ist also Voraussetzung.

Eine interessante Fragestellung ist auch die Frage nach allfälliger Monotonie bzw. dem Wachstumsverhalten der Lösungsfolge  $\langle x_n \rangle$ , allgemeiner die Frage nach dem Langzeitverhalten, d. h.:  $n \rightarrow \infty$ .

Für die Beantwortung muß man nur die einfachsten „Gesetze“ der Logarithmusfunktionen kennen, (s. u.).

Für die Behandlung des Kapitels Differenzgleichungen in der 7. Klasse spricht zusammenfassend:

1. Es geht um das Übersetzen von „Alltagsfragen“ in die Sprache der Mathematik (um das Erstellen mathematischer Modelle) und die Lösung der ursprünglichen Frage durch mathematische Methoden (siehe das Beispiel unten).
2. Sinnvolles Arbeiten mit graphischen Darstellungen
3. Möglicher Computereinsatz in relativ einfacher und wirklich sinnvoller Weise (samt sinnvollem Graphikeinsatz)
4. Die notwendigen Vorkenntnisse sind minimal und stehen in der 7. Klasse zur Verfügung (Summenformel der geometrischen Reihe und Kenntnis elementarer Eigenschaften der Logarithmusfunktionen).
5. Es wird wirklich „moderne Mathematik“ betrieben.
6. Das Kapitel ist kurz behandelbar, gestattet aber reichhaltige Ausbaumöglichkeiten (s. [RMHL, 7. Kl.]) und läßt sich den jeweiligen Gegebenheiten gut anpassen. Andererseits ist bereits die „Minimalfassung“ höchst sinnvoll und gestattet gute Hausübungs- und Schularbeitsfragen. Schließlich ist ein Ausbau für das *Wahlpflichtfach* möglich und sinnvoll, ebenso eine *Fachbereichsarbeit*. Das Lehrerheft zu [RMHL, 7. Kl.] enthält Literaturangaben für den Schulgebrauch, und auch sonst (z. B. in den Bibliotheken der Institute für Mathematik, bzw. an den Universitäten) steht auch „einfache“ Literatur zur Verfügung. Der *Ausbau* kann etwa in [RMHL, 7. Kl.] so erfolgen:

- a) Allgemeiner Einblick und Vorschau
- b) Differenzgleichungen 1. Ordnung mit einer Variablen
- c) Komplexere Probleme, Systeme von (zwei) Differenzgleichungen
- d) Differenzgleichungen 2. Ordnung mit einer Variablen
- e) Rückblick und Ausblick

(jeweils natürlich mit zahlreichen konkreten Anwendungen).

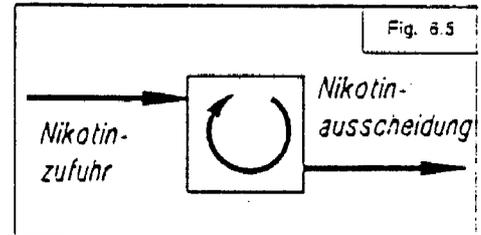
Anstelle einer weiteren (didaktischen) Diskussion und weil wir ja das „mathematische AIDS-Modell“ behandeln wollen, sei nur das allererste Einführungsbeispiel aus [RMHL, 7. Kl.] abgedruckt. Ich glaube, daß dadurch das „Flair“ des Gebietes und damit die Voraussetzungen für den Hauptteil dieses Aufsatzes erfaßt sind:

## 6.1 Differenzgleichungen 1. Ordnung mit einer Variablen

### 1. Lineare Differenzgleichungen 1. Ordnung

Beim Rauchen wird dem Körper (dh. dem Blut) eine gewisse Menge des schädlichen Nikotins zugefügt. Umgekehrt wird durch biochemische Prozesse im Blut Nikotin dort auch wieder abgebaut und vom Körper ausgeschieden. Es handelt sich um ein „dynamisches System“:

Im folgenden Beispiel wollen wir zeigen, wie das Anwachsen bzw. Sinken des Nikotingehaltes im Blut durch ein mathematisches Modell (eine sogenannte lineare Differenzgleichung 1. Ordnung) beschrieben werden kann. Dieses Modell erlaubt dann ebenso Prognosen über den künftigen wie auch Rückschlüsse auf den bisherigen Nikotingehalt im Blut!



**Beispiel A:** Ein (bestimmter) Raucher führt seinem Blut eine tägliche Nikotinmenge von 0,02 mg zu. Andererseits wird täglich 1% des im Blut vorhandenen Nikotins abgebaut. Zu Beginn sei im Blut kein Nikotingehalt enthalten.

- Berechne den Nikotingehalt am zweiten, dritten, n-ten Tag!
- Beweise, daß der Nikotingehalt im Blut insgesamt steigt (dh.: der Körper kommt mit dem Abbauen nicht nach)!
- 1 mg Nikotin im Blut ist ein gefährlicher Schwellenwert (da beginnen andere, sehr schädliche chemische Prozesse). Wird – bei diesem Rauchverhalten – dieser Wert jemals erreicht oder sogar überstiegen? Wann?
- Gibt es einen „Grenzwert“, bei dem ebensoviel abgebaut wie zugeführt wird?

**Lösung:**

- Sei  $x_n$  die Nikotinmenge im Blut am n-ten Tag (in Milligramm). Dann läßt sich der Text in folgende Rekursionsgleichung (mathematisches Modell) übersetzen:

$$x_{n+1} = 0,99 \cdot x_n + 0,02 \quad \text{wobei } x_0 = 0 \quad (*)$$

Nikotingehalt
1% wurde abgebaut,
(tägliche)
wobei  $x_0 = 0$

am (n + 1)-ten Tag
bleiben 99% von  $x_n$ 
Nikotinzufuhr
Nikotingehalt

$$x_1 = 0,99 \cdot x_0 + 0,02 = 0,02$$

$$x_2 = 0,99 \cdot x_1 + 0,02 = 0,99 \cdot (0,99 \cdot x_0 + 0,02) + 0,02 = 0,99^2 \cdot x_0 + 0,99 \cdot 0,02 + 0,02 \approx 0,04$$

$$x_3 = 0,99 \cdot x_2 + 0,02 = 0,99 \cdot (0,99^2 \cdot x_0 + 0,99 \cdot 0,02 + 0,02) + 0,02 = 0,99^3 \cdot x_0 + 0,02 \cdot (0,99^2 + 0,99 + 1) \approx 0,06$$

...

$$x_n = 0,99^n \cdot x_0 + 0,02 \cdot (1 + 0,99 + 0,99^2 + 0,99^3 + \dots + 0,99^{n-1}) = 0,99^n \cdot x_0 + 0,02 \cdot \frac{1 - 0,99^n}{1 - 0,99} = 0,99^n \cdot x_0 + 2 \cdot (1 - 0,99^n) \quad (\text{wegen } x_0 = 0)$$

Und das ist also die explizite (Term-)Darstellung von  $x_n$ . (Vgl. LB 6. Kl. Kap. 6.1!)

- Da  $x_0 = 0$  und  $\lim_{n \rightarrow \infty} 0,99^n = 0$  und  $\langle 0,99^n \rangle$  monoton fallend ist, ist die Folge  $\langle x_n \rangle$  monoton wachsend.

$$c) 1 \leq 2 - 2 \cdot 0,99^n \Leftrightarrow 0,99^n \leq 0,5 \Leftrightarrow n \cdot \lg 0,99 \leq \lg 0,5 \Leftrightarrow n \geq \frac{\lg 0,5}{\lg 0,99} = 68,97$$

Der Schwellenwert ist ab dem 69. Tag überschritten.

$$d) \bar{x} = \lim_{n \rightarrow \infty} x_n = \lim_{n \rightarrow \infty} (2 - 2 \cdot 0,99^n) = 2, \text{ weil } \lim_{n \rightarrow \infty} 0,99^n = 0.$$

Der eigentliche Grund für die Existenz des Grenzwertes liegt darin, daß  $x_n$  im wesentlichen durch eine geometrische Reihe dargestellt wird mit dem Faktor  $q = 0,99 < 1$ . Bei  $n \rightarrow \infty$  entsteht also eine konvergente geometrische Reihe. Deutung: Wenn ebensoviel abgebaut wie zugeführt wird, gilt  $x_{n+1} = x_n$ , dh.  $x_n = 0,99 \cdot x_n + 0,02$ , also  $x_n = 2$ . Der Wert  $x_n = 2$  wird allerdings nie völlig erreicht.

<sup>1</sup> Beachte:  $\lg 0,99 < 0$ , daher dreht sich bei Division durch  $\lg 0,99$  das Ungleichheitszeichen um.

Eine moderne Anwendung des Gebietes aus den letzten Jahren, das auf Martin NOWAK zurückgehende mathematische Modell, das die leider im Zentrum der allgemeinen Debatte stehende Krankheit AIDS besser (und erst „richtig“) verstehen läßt:

Jahrelang war die Frage ungelöst, warum die Zeitspanne zwischen HIV-Infektion und dem Ausbruch von AIDS bei verschiedenen Patienten so extrem differiert. Einige der betroffenen Personen starben bereits wenige Monate nach der Infektion, eine kleinere Anzahl lebt sogar 20 Jahre danach noch beschwerdefrei. Etwa nach zehn Jahren ist die Hälfte der Infizierten an AIDS erkrankt. Außerdem war unklar, warum dem Immunsystem meistens nicht - wie bei anderen Viren - das völlige Ausrotten des HIV Virus gelingt.

Für uns hier ist nun die Tatsache interessant, daß eine Erklärung, die Lösung dieser Frage also, ursprünglich nicht durch medizinische oder molekularbiologische Untersuchungen erfolgt ist, sondern durch ein *mathematisches Modell*, das 1992 im wesentlichen von M. NOWAK entwickelt wurde, einem aus Wien kommenden Mathematiker, der auch in Wien studiert hat (bei Prof. Schuster und Prof. Sigmund, und der heute am Institute of Advanced Studies in Princeton wirkt). In letzter Zeit ist diese Lösung der eben angesprochenen Frage auch durch biologische und medizinische Untersuchungen erhärtet. Die ursprüngliche „Erkenntnis“ - wenn man so will - stammt aber von einem mathematischen Modell. Und eben darauf will ich kurz eingehen.

Zuerst soll vielleicht das *Resultat* kursorisch vorweggenommen werden:

Weil ausgerechnet bei dieser Virenart bei der Transkription von Virus-RNA in DNA häufig zufällige Fehler auftreten, ist die Wahrscheinlichkeit für eine völlig korrekte Übertragung der Erbinformation nur etwa 40 %. Damit ist das HIV das genetisch instabilste der bekannten Viren. Manche der neuen Mutanten werden vom Immunsystem nicht sofort als Erreger erkannt, so daß sie sich zunächst ungestört vermehren können. Gegen jede Virusmutante muß das Immunsystem neue spezielle Abwehrzellen aufbieten, die nur *diese* Variante bekämpfen können. Umgekehrt können aber alle Viren *alle* Typen von Abwehrzellen gegen HIV zerstören oder in ihrer Funktion beeinträchtigen. Übersteigt die Anzahl der verschiedenen Virusvarianten eine gewisse „Schwelle der Vielfalt“ [NOWAK, 1992], [LIPPA, 1997], verliert das Immunsystem die Kontrolle über die Erreger, und AIDS bricht aus. D. h. die Anzahl der Virus-Partikel steigt steil an, die der Immunzellen dagegen nimmt dramatisch ab.

Zusammenfassend entstehen also zufällig immer neue Varianten des Erregers, von denen die einen mehr, die anderen weniger virulent sind, und die mit verschiedener Wirkung arbeiten.

Und eben deshalb gelingt es dem Immunsystem meistens nicht, das Virus vollständig auszumerzen. Auch die große Spannweite der Inkubationszeit findet dadurch eine Erklärung, die über das ursprünglich rein Formale des mathematischen Modells weit hinausgeht.

Man könnte ja meinen, daß mathematische Modelle Vorgänge und Situationen bloß *beschreiben* können, Erkenntnischarakter im klassischen Sinn wird ihnen oft abgesprochen. Hier aber ist es die zuerst errechnete und durch Computergrafik dargestellte „Schwellenanzahl“ von Mutanten, die Erkenntnis ausgelöst hat und danach durch konkrete medizinisch-molekularbiologische Untersuchungen bestätigt werden konnte.

Gehen wir ein wenig ins Detail:

Die molekularbiologischen Vorgänge als solche sind sehr komplex! Es geht dabei z. B. darum, daß die in die Blutbahn eingedrungenen Viren von Makrophagen aufgenommen und in kleinere Ei-

weismoleküle zerlegt werden. Daß ferner eines dieser Moleküle in die Oberfläche des Makrophagen eingebaut wird - man spricht von „Epitopen“ - , welches die T-Helferzellen beim „Andocken“ erkennen. Die T-Zellen aktivieren wieder B-Lymphozyten, die die Produktion von Antikörper gegen Viren mit diesem speziellen Epitop stimulieren. Die Antikörper verbinden sich mit den Viren und machen sie dadurch unschädlich.

Andererseits dienen die von HIV infizierten Zellen zur Vermehrung dieser Viren. Dazu wird die Virus-RNA in DNA umgeschrieben, in die DNA der Zelle eingebaut und viele Kopien der Virus-RNA und Virus-Proteine hergestellt.

Die neuen Viren knospen aus der Zelle aus und zerstören sie dadurch eventuell. Und eben bei diesem Kopieren treten die eingangs erwähnten Fehler auf. Das alles weiß man *heute*.

Wir wollen hier aber nicht auf die molekularbiologische Seite eingehen, sondern vielmehr auf die - sagen wir - epistemologische, d a ß u n d w i e nämlich mathematische Modelle nicht nur formale, sondern auch inhaltlich konkrete Fragen behandeln, ja lösen können, und wie dies insbesondere hier geschehen ist.

Sehen wir uns zu diesem Zweck - und ebenfalls natürlich nur kursorisch - die mathematische Sichtweise an. Wie gehen also Mathematiker an ein derartiges Problem heran?

In [LIPPA, 1997] z. B. schreibt der Autor: „Da die Einzelheiten der Auseinandersetzung zwischen den Viren und den Immunzellen nicht vollständig durch medizinische Untersuchungen kontrolliert werden können, wird in [NOWAK, 1992] ein mathematisches Modell beschrieben, das gemäß den zunächst nur vermuteten Wechselwirkungen zwischen Viren und Immunzellen konstruiert ist.“

Weil aber nun das Modell die klinisch erwiesene Krankheitsentwicklung korrekt wiedergibt, ist es plausibel anzunehmen, daß die Einzelschritte der Immunreaktion auch realiter so ablaufen.

Kernstück des Modells ist ein System von *Differentialgleichungen*. Es handelt sich also um ein kontinuierliches Modell, das sehr komplex ist. Um das Modell zu verstehen, stellen wir nun eine vereinfachte Version dar, die das Wesentliche ebenso trifft, die aber auf eine Diskretisierung des NOWAKschen Modells hinausläuft, m. a. W.: auf *Differenzgleichungen*. (Siehe z. B. auch [LIPPA, 1997]!) Als „Lösungen“ treten dabei natürlich rekursiv definierte Folgen auf, die uns helfen, die involvierten Prozesse richtig zu verstehen.

$v_j^{(i)}$  ... bezeichnet die Anzahl der Viren der Variante  $i$ , und zwar  $j$  Zeitschritte nach der Infektion. M. a. W.:

$v_0^{(i)}$  bezeichnet die Virenanzahl der Variante  $i$ , mit der die Infektion erfolgt. Und  $v_k^{(i)} = 1$ , wenn die  $i$ -te Virusart nach  $k$  Zeitschritten erstmalig auftritt.

$n$  ... sei die Anzahl der aufgetretenen Mutanten.

Wenn nun  $R$  die Wachstumsrate der (von ihrer Art zunächst unabhängigen) Viren ist, und wenn - ebenfalls zunächst vorausgesetzt - die Vermehrung ohne Einwirkung des Immunsystems erfolgt, gilt natürlich

$$v_{j+1}^{(i)} - v_j^{(i)} = R \cdot v_j^{(i)}$$

Da die Vermehrung der Viren im Einzelfall *zufällig* erfolgt, ist der Zuwachs proportional zur vorhandenen Anzahl (das ist wie bei anderen Wachstumsvorgängen, z. B. beim radioaktiven Zerfall).

Lösung:  $v_k^{(i)} = (1+R)^k v_0^{(i)}$ , die geometrische Folge. Das heißt: die Virenanzahl würde exponentiell anwachsen (klar: das unbeschränkte Wachstum).

Nun wird aber das Wachstum der Viren durch das Immunsystem gebremst.

Sei  $a_j^{(i)}$  die Anzahl der Immunzellen pro Blutvolumen, die gegen die  $i$ -te Virusvariante wirken, und sei  $P$  der Faktor, der die Wirksamkeit dieser Immunzellen beschreibt sowie die Attraktivität der dargebotenen Epitope, dann ist die Abnahme der Virenanzahl der  $i$ -ten Mutante proportional zu  $a_j^{(i)} \cdot v_j^{(i)}$ . Somit gilt  $v_{j+1}^{(i)} - v_j^{(i)} = -P \cdot a_j^{(i)} \cdot v_j^{(i)}$ .

Dabei ist  $0 < P < 1$ , sonst würde ja *eine* Immunzelle mehr Viren zerstören als überhaupt vorhanden sind.

Somit gilt - nun neu - die „verbesserte“ Version der Differenzgleichung:

$$v_{j+1}^{(i)} - v_j^{(i)} = v_j^{(i)} \cdot (R - P \cdot a_j^{(i)})$$

Überdies gilt: Je mehr Viren der  $i$ -ten Art vorhanden sind, desto mehr Makrophagen tragen das entsprechende Epitop und regen so über die T-Helferzellen zur Bildung passender Antikörper an. Nehmen wir - wieder vorerst - einen linearen Zusammenhang an, und setzen wir den Proportionalitätsfaktor gleich  $K$ . Dann also ergibt sich:

$$a_{j+1}^{(i)} - a_j^{(i)} = K \cdot v_j^{(i)}$$

Nun werden aber in jeder Zeitspanne  $\Delta t$  auch Immunzellen zerstört. Wie viele sind das?

Hier nun geht die wesentliche *Modellannahme* ein, daß nämlich die spezialisierte Abwehrzelle nur *den* Virentyp zerstören kann, auf den sie spezialisiert ist; daß aber umgekehrt alle Virentypen *jede* Abwehrzelle töten können. (Und diese im folgenden mathematisch formulierte Annahme bewährt sich später, d. h.: das Modell beschreibt den Krankheitsverlauf in praktisch allen Fällen. Somit folgt ein medizinischer Erkenntnisgewinn.)

Die pro Zeiteinheit zerstörte Anzahl von Abwehrzellen ist also proportional zu  $a_j^{(i)}$  (klar: je mehr Zellen da sind, desto mehr werden zerstört) *und* proportional zu  $v_j = \sum_{i=1}^n v_j^{(i)}$ . Der Proportionalitätsfaktor - nennen wir ihn  $U$  - charakterisiert also die Aggressivität der Viren; analog zu vorher muß  $0 < U < 1$  sein.

Insgesamt werden also pro Zeitintervall  $\Delta t$   $U \cdot v_j \cdot a_j^{(i)}$  viele Abwehrzellen zerstört. (\*)  
 Und insgesamt gilt daher:

$$a_{j+1}^{(i)} - a_j^{(i)} = K \cdot v_j^{(i)} - U \cdot v_j \cdot a_j^{(i)}$$

Überdies muß  $R > P$  sein und  $K > U$ , wenn überhaupt eine Zunahme der Virenanzahl, bzw. der Abwehrzellen möglich sein soll.

Nun soll ja das Modell Vorhersagen über den „Schwellenwert“ liefern, wir wollen also - umgekehrt - beschreiben, wann das Immunsystem *a l l e* unterschiedlichen Virentypen unter Kontrolle hält. Das drückt sich mathematisch durch die folgenden beiden Bedingungen aus:

- (1) Die Folge  $v_j^{(i)}$  ist ab einem bestimmten Index  $j$  *monoton fallend*.  
 M. a. W.: es ist  $R - P \cdot a_j^{(i)} \leq 0$  für fast alle  $j$ .
- (2) Für alle  $j$  ist  $v_j^{(i)} \leq \min \left\{ \frac{M}{n}, \frac{1}{n \cdot U} \right\}$ ,  
 wo  $M$  die Anzahl aller Zellen im betrachteten Blutvolumen ist.

(\*\*)

Diese Voraussetzung (2) ist medizinisch sinnvoll, denn wäre  $v_j^{(i)} > \frac{1}{n \cdot U}$  für alle  $i$  und alle  $j$ , so

wäre  $v_j = \sum_{i=1}^n v_j^{(i)} > \frac{1}{U}$ , und das heißt nach (\*), daß in jedem Zeitintervall *a l l e* Immunzellen zerstört würden. Die starke Abnahme der Immunzellen ist aber - neben der starken Zunahme der Viren - gerade das Zeichen für den Ausbruch von AIDS. Es liegt dann also *k e i n e* Beherrschung der Viren durch das Immunsystem vor!!

Durch Umstellung und Addition der  $n$  Ungleichungen kann man dann für  $a_j := \sum_{i=1}^n a_j^{(i)}$  mit *Mitteln des 1. Studienabschnitts* zeigen, daß die Folge  $\langle a_j \rangle$  ( $j = 1, 2, 3, \dots$ ), also die Anzahl der Immunzellen in bezug auf *a l l e* Virusmutationen *monoton wächst* und *beschränkt* ist; das aber heißt bekanntlich, daß diese Folge *konvergent* ist. Das aber begründet den gesuchten Schwellenwert!!! (Weiter wächst dann  $a_j$  nicht mehr!!).

Ferner ergibt sich, daß

$$0 \leq \lim_{j \rightarrow \infty} a_j \leq \frac{K}{U} \text{ ist,}$$

und unter der Bedingung  $\frac{a_{j+1} - a_j}{v_j} \rightarrow 0$  ( $j \rightarrow \infty$ ) kann man den Grenzwert sogar genau berechnen:

$$\lim_{j \rightarrow \infty} a_j = \frac{K}{U}$$

Und für die Anzahl  $n$  der Virusmutanten gilt:

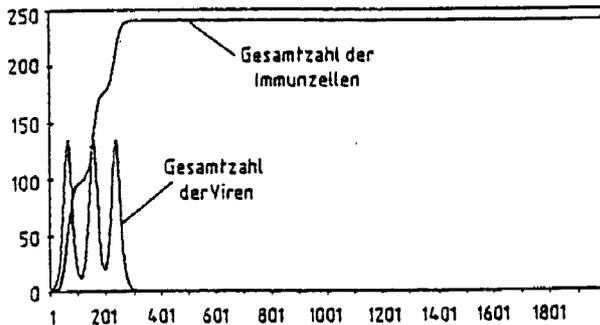
$$n \leq \frac{P \cdot K}{R \cdot U}$$

([LIPPA, 1997]). Und das ist der gesuchte „Schwellenwert“, da wir ja stets damit gerechnet haben, daß das Immunsystem die Virenvermehrung beherrscht. Wenn  $n$  also diese Schranke übersteigt, dann bricht AIDS aus (mit all den beschriebenen Kennzeichen). Denn dann verliert gemäß (\*\*) das Immunsystem die Kontrolle über die Viruspopulation. Denn dann sind (1) und (2) nicht mehr erfüllt.

Es ist dann nämlich  $v_j > \frac{1}{U}$  und  $R - P \cdot a_j^{(i)} > 0$  für fast alle  $j$  und mindestens ein  $i$  (d. h.: für mindestens eine Virenart)!!

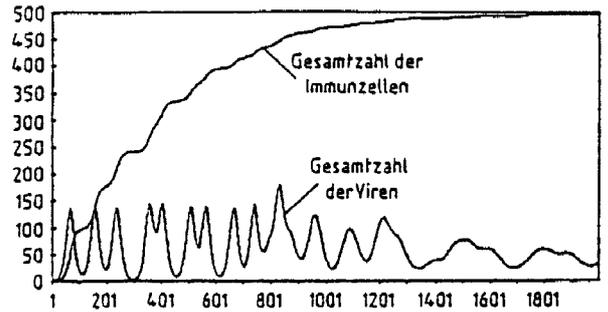
Und damit liefert das mathematische Modell die Existenz eines *Schwellenwertes*, und man kann den sogar angeben, wenn man die Parameter kennt.

Simulieren wir das Modell mit verschiedenen Parametern, z. B. die einigermaßen realistischen Zahlen  $R=0,1$ ,  $P=0,002$ ,  $K=0,02$ ,  $U=0,004$ :



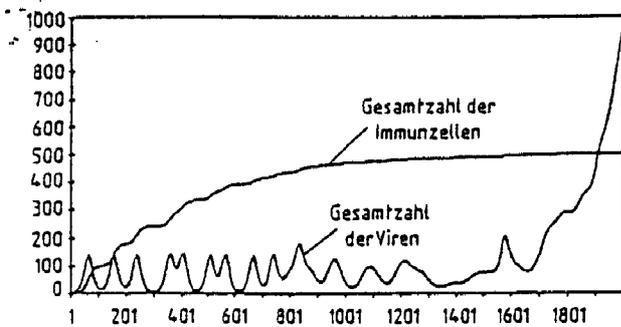
Anzahl der Zeitschritte (200 Schritte entsprechen einem Jahr)

Gesamtzahlen von Viren und Immunzellen bei insgesamt drei HIV-Mutanten.



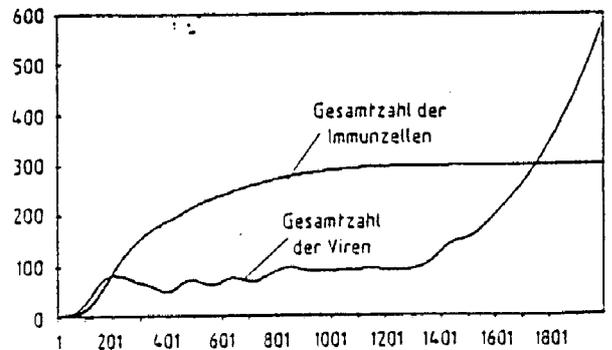
Anzahl der Zeitschritte (200 Schritte entsprechen einem Jahr)

Gesamtzahlen von Viren und Immunzellen bei insgesamt zehn HIV-Mutanten.



Anzahl der Zeitschritte (200 Schritte entsprechen einem Jahr)

Gesamtzahlen von Viren und Immunzellen bei insgesamt elf HIV-Mutanten.



Anzahl der Zeitschritte (200 Schritte entsprechen einem Jahr)

Viren und Immunzellen bei insgesamt elf Mutanten, aber geänderten Parametern:  
 $R=0,03$ ,  $P=0,001$ ,  $K=0,015$ ,  $U=0,00005$ .

Diese Computergraphiken ([LIPPA, 1997]) zeigen deutlich, daß das Immunsystem innerhalb eines halben Jahres mit dem Anfangsvirus fertig wird. Erst durch die später entstehenden Mutanten schwankt die Gesamtanzahl der Viren zwar z. T. relativ stark, bleibt aber solange niedrig, bis die Anzahl der Varianten *zehn* übersteigt. - Dann wächst - wie die dritte Graphik zeigt - die Virenanzahl plötzlich sehr stark, die der Immunzellenanzahl sinkt dramatisch, und AIDS bricht aus.

Die entscheidende Existenz eines „*Schwellenwertes*“ beruht - wie das Modell vorhersagte und wie es sich dann molekularbiologisch richtig erwies - nicht auf der Virenart und -anzahl, sondern „nur“ auf der ungleichgewichtigen Auseinandersetzung zwischen *Viren als Generalisten* und *Immunzellen als Spezialisten*. Der Ausbruch der Krankheit gründet also nicht in der prinzipiellen Unfähigkeit (Schwäche) des Immunsystems, mit den Viren fertig zu werden, sondern im „ungerechten“ Kampf zwischen Viren und Immunsystem.

Diese Einsicht erbrachte also das mathematische Modell ohne (ursprünglich) konkrete molekularbiologische Arbeit. In gewisser Weise mag man übrigens auch erkennen, warum es so schwierig ist, eine Impfung bzw. Immunisierung zu bewirken.

Freilich ist das Modell von M. NOWAK (das wir hier sehr vereinfacht haben) viel komplexer. Hier sollte aber nur die *Art der Denkweise* vorgeführt werden.

Einerseits handelt es sich bei dem Originalmodell um ein *kontinuierliches* mit Differentialgleichungen, und andererseits haben wir bei unserer Vereinfachung *nicht alle* medizinischen Tatsachen berücksichtigt. (Das Modell würde dann rechnerisch komplizierter, das Wesentliche zeigt aber auch bereits unsere Vereinfachung.) Ein Beispiel: Es gibt Bereiche im menschlichen Körper, wohin sich die Viren „zurückziehen“, um sich dort mehr oder weniger „ungestört“ vermehren zu können (z. B. Milz oder Gehirn). Die Bildung der Immunzellen verläuft nicht überall gleich.

Anders gesagt, die Mutationen treten nicht überall gleichmäßig im Erbgut auf. All das muß man natürlich noch in das Modell einarbeiten. *Immer aber gilt:*

Mathematische Modelle *beschreiben* zunächst natürlich nur *Situationen* und *Vorgänge*. Und das vorerst „nur“ ganz formal. Dann aber werden sie der „Realität“ immer besser angepaßt, das heißt: den beobachtbaren Parametern. Schlußendlich werden sie mit den üblichen mathematischen Methoden „bearbeitet“ und Lösungen z. B. hier der Differenzgleichungen berechnet. Diese bringen dann oftmals echte - d. h.: konkret inhaltliche - Einsichten in dem Sinn, daß sich verschiedene Annahmen als *zutreffend* herausstellen, also mit den Beobachtungen übereinstimmend. Auch Vorhersagen lassen sich treffen, die dann wirklich eintreten. So daß man schließlich geneigt ist, von *Erkenntnissen im klassischen Sinn* zu sprechen.

## Literatur

- LIPPA, M. (1997): HIV und Immunsystem - ein mathematisches Modell und seine Realisierung mit EXCEL. MNU 50/5, 295-301.
- NOWAK, M. (1992): Variability of HIV infections. J. of Theoretical Biology 155, 1-20.
- REICHEL, H.-C. (1997): Tragweite und Grenzen mathematischer Erkenntnis. DMV-Mitteilungen 3/97, 43-44.
- REICHEL, H.-C., MÜLLER, R., HANISCH, G. (2. Auflage 1992, Nachdrucke 1995, 1996, 1997): Lehrbuch der Mathematik für die 7. Klasse bzw. für die 6. Klasse; Verlag HPT, Wien.  
(Weitere Literaturangaben hierzu siehe das Lehrerbeiheft!)

### *Anschrift des Verfassers:*

Univ.-Prof. Mag. Dr. Hans-Christian Reichel  
Institut für Mathematik  
Universität Wien  
Strudlhofgasse 4  
A-1090 Wien