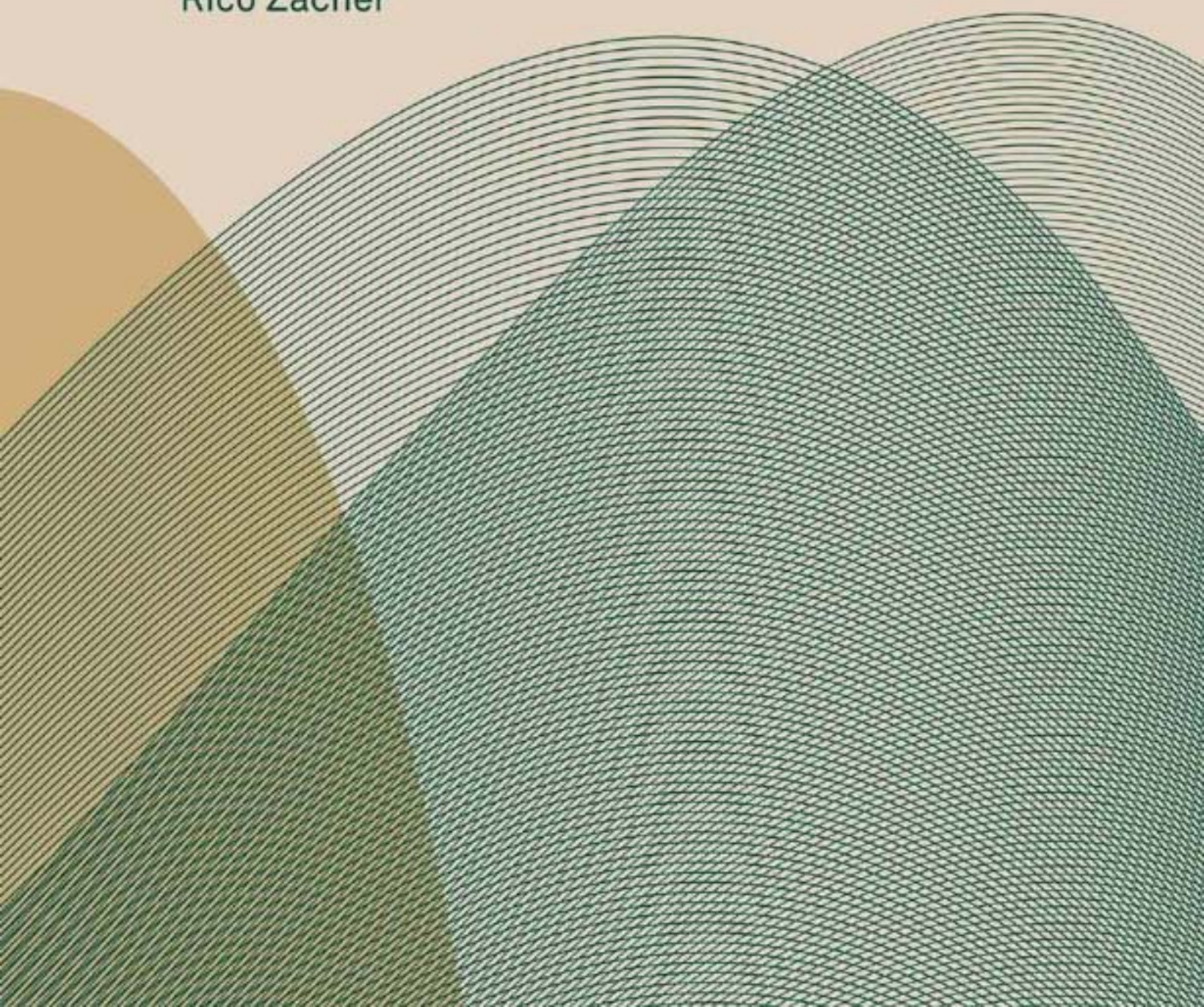


Mathematische Modelle in der Biologie

Deterministische homogene Systeme

Jan W. Prüß
Roland Schnaubelt
Rico Zacher



Mathematik Kompakt

Herausgegeben von:

Martin Brokate

Heinz W. Engl

Karl-Heinz Hoffmann

Götz Kersting

Gernot Stroth

Emo Welzl

Die neu konzipierte Lehrbuchreihe *Mathematik Kompakt* ist eine Reaktion auf die Umstellung der Diplomstudiengänge in Mathematik zu Bachelor- und Masterabschlüssen. Ähnlich wie die neuen Studiengänge selbst ist die Reihe modular aufgebaut und als Unterstützung der Dozenten wie als Material zum Selbststudium für Studenten gedacht. Der Umfang eines Bandes orientiert sich an der möglichen Stofffülle einer Vorlesung von zwei Semesterwochenstunden. Der Inhalt greift neue Entwicklungen des Faches auf und bezieht auch die Möglichkeiten der neuen Medien mit ein. Viele anwendungsrelevante Beispiele geben dem Benutzer Übungsmöglichkeiten. Zusätzlich betont die Reihe Bezüge der Einzeldisziplinen untereinander.

Mit *Mathematik Kompakt* entsteht eine Reihe, die die neuen Studienstrukturen berücksichtigt und für Dozenten und Studenten ein breites Spektrum an Wahlmöglichkeiten bereitstellt.

Mathematische Modelle in der Biologie

Deterministische homogene Systeme

Jan W. Prüss
Roland Schnaubelt
Rico Zacher

Birkhäuser
Basel · Boston · Berlin

Autoren:

Jan W. Prüss
Rico Zacher
Institut für Analysis
Fachbereich Mathematik und Informatik
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Theodor-Lieser-Strasse 5
06099 Halle
email: anokd@volterra.mathematik.uni-halle.de
zacher@mathematik.uni-halle.de

Roland Schnaubelt
Institut für Analysis
Fakultät für Mathematik
Universität Karlsruhe
Englerstrasse 2
76128 Karlsruhe
email: schnaubelt@math.uni-karlsruhe.de

2000 Mathematical Subject Classification: 92-01, 92B05

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-7643-8436-4 Birkhäuser Verlag AG, Basel – Boston – Berlin

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechts.

© 2008 Birkhäuser Verlag AG, Postfach 133, CH-4010 Basel, Schweiz
Ein Unternehmen der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

Gedruckt auf säurefreiem Papier, hergestellt aus chlorfrei gebleichtem Zellstoff. TCF ∞
Printed in Germany

ISBN 978-3-7643-8436-4

9 8 7 6 5 4 3 2 1

www.birkhauser.ch

Prolog

Seit den fundamentalen Arbeiten von Volterra und Lotka um 1920, von Kermack und McKendrick um 1930, von Fisher 1930–1940, von Hodgkin und Huxley um 1950, um nur einige wesentliche wissenschaftliche Beiträge zu nennen, ist das Gebiet der *Mathematischen Biologie* wohletabliert. Zur Zeit sehen wir eine spannende Diversifizierung und ein „exponentielles Wachstum“ an Publikationen in diesem Bereich. Dies findet zunehmend auch in der mathematischen Ausbildung an den Universitäten seinen Niederschlag. Inspiziert man die Curricula der Bachelor-Studiengänge an Colleges in den USA und Kanada, so findet man fast überall einen Kurs über *Mathematical Biology*.

Dieses Buch trägt dieser Entwicklung Rechnung. Es ist aus Vorlesungen und Praktika entstanden, die die Autoren an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in den letzten 10 Jahren regelmäßig gehalten haben. Dabei variierten die behandelten Modelle je nach Hörerkreis, allerdings wurden die Kerninhalte dieser Monographie in jedem der Kurse behandelt.

Obwohl mathematisch rigoros, ist es ein elementar gehaltenes Buch, das auch für Studenten der Bioinformatik und – bei entsprechenden Vorkenntnissen – auch für Studenten der Biowissenschaften geeignet ist. So sind als mathematische Basis je ein Grundkurs in Analysis und Linearer Algebra, sowie ein elementarer Kurs über gewöhnliche Differentialgleichungen, der auch parallel gehört werden kann, ausreichend. Damit ist das Buch für Studenten in einem Bachelor-Studiengang Mathematik ab dem dritten Semester verwendbar; es kann als Skriptum für eine einsemestrige 2V+1Ü-Vorlesung verwendet werden. Zu jedem der sechs Kapitel sind Übungsaufgaben mit variierendem Schwierigkeitsgrad angegeben.

Wir haben uns entschieden, hier keine diskreten Modelle zu behandeln. Der in der Biologie beliebten Denkweise in *Generationen* – insbesondere in der Genetik – folgen wir nicht. Zeit ist in diesem Buch kontinuierlich und absolut, damit wird die Problematik überlappender Generationen von Beginn an vermieden. Wie der Untertitel *deterministisch* sagt, behandeln wir ebenfalls keine probabilistischen Modelle, da solche dem mathematischen Kenntnisstand der anvisierten Leserschaft nicht entsprechen. Der zweite Untertitel *homogen* ist im Gegensatz zu *heterogen* zu verstehen. *Heterogene* Modelle enthalten stets *mehr* als eine unabhängige Variable und führen damit auf partielle Differentialgleichungen, ein Gebiet, das ebenfalls außerhalb der vorausgesetzten Kenntnisse der Leserschaft liegt.

Daher beschränken wir uns in diesem Buch auf Modelle für biologische Systeme, deren mathematische Formulierung auf gewöhnliche Differentialgleichungen führt. Die verwendeten Methoden entstammen somit aus dieser Theorie und aus der

Theorie dynamischer Systeme. Um das Buch für Studenten einigermaßen konsistent zu halten, also um Querverweise auf Literatur aus diesen Gebieten zu vermeiden, enthält der Anhang über *Dynamische Systeme* die im Haupttext verwendeten Resultate. Ergebnisse, die der Analysis und der linearen Algebra aus dem ersten Studienjahr entstammen, werden ohne Kommentare und Zitate verwendet.

Bei der Auswahl der Themen hatten wir die Qual der Wahl, da der o.g. Rahmen für den Umfang gesetzt war. Natürlich gehören die Ausgangspunkte, die Volterra und Lotka sowie Kermack und McKendrick gesetzt haben, dazu, siehe Kapitel 1 und 2. Die in Kapitel 3 behandelten *Virenmodelle* sind weitaus jünger, sie wurden u.a. durch HIV und BSE initiiert. Der Zusammenhang mit Kapitel 2 wird im Text deutlich. Wir präsentieren hier auch einige neue Ergebnisse über das asymptotische Verhalten der Lösungen in Virenmodellen und in der Dynamik von *Prionen*. Die in Kapitel 4 behandelte Problematik der Fortpflanzung in zweigeschlechtlichen Populationen wurde von Keyfitz und anderen um 1960 aufgegriffen und ist in der *Mathematischen Demographie* noch immer Diskussionsgegenstand. *Mathematische Genetik* ist das Thema des 5. Kapitels, das in keiner Veranstaltung über mathematische Biologie fehlen darf. Ein zentrales Resultat, das hier reproduziert wird, ist das Fundamentalthem von Fisher, und wir zeigen auch die Konvergenz der Lösungen gegen *Equilibria*. *Enzyme* bilden die Basis für die überwiegende Zahl biochemischer Reaktionen und sind schon um 1915 von Michaelis und Menten untersucht worden. Daher gehören entsprechende Modelle und deren mathematische Analysis in eine Einführung wie diese.

Damit war der gesetzte Rahmen erschöpft, und wir konnten leider andere spannende Themen wie z.B. die Hodgkin-Huxley Theorie zur Erregungsleitung in Nerven, oder das FitzHugh-Nagumo-Modell, Compartment-Modelle für Organe, Zellwachstum- und -teilung, etc. in diesem Buch nicht berücksichtigen. Trotzdem denken wir, eine Auswahl getroffen zu haben, die interessant genug ist, um die Leser für ein weitergehendes Studium der mathematischen Biologie zu inspirieren. Der Epilog, in dem wir Kommentare und weiterführende Literaturhinweise geben, enthält auch einen Ausblick auf kompliziertere Modelle, und soll den Leser zum weiteren Studium der mathematischen Biologie ermuntern.

Alle Diagramme im Text sind vom Computer-Algebra-System *Mathematica* erzeugt worden. In einem Anhang geben wir einige der *Notebooks* wieder, mit denen der Leser einige der im Text gezeigten Bilder reproduzieren kann. Wir haben nicht versucht, die Diagramme zu „optimieren“, sondern haben solche erstellt, die ein normaler Mathematica-User mit ein bisschen Erfahrung erstellen kann.

Obwohl wir seit längerem den Plan für ein solches Buchprojekt hatten, kam der entscheidende Anstoß zur Realisierung von unserem Kollegen Professor Stroth. Ihm, den weiteren Herausgebern dieser Buchreihe, dem Birkhäuser Verlag, sowie den an diesem Projekt beteiligten Mitarbeitern des Verlages sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Inhaltsverzeichnis

Prolog	v
I Populationen	1
1 Logistisches Wachstum	1
2 Interaktionen in Populationen	5
3 Allgemeine Populationsmodelle	8
4 Konkurrenz	9
5 Kooperation	13
6 Volterra-Lotka-Modelle	16
II Infektionen	21
7 Epidemien ohne Immunisierung	22
8 Epidemien mit Immunisierung	24
9 Epidemien mit Immunverlust	28
10 Endemien	30
11 Impfungen für Endemien	35
12 Ein SIS-Modell mit $2n$ Klassen	37
III Viren und Prionen	43
13 Das Modell von May und Nowak	43
14 Immunantwort	49
15 Prionen	56
16 Weitere Endemiemodelle	60
IV Paarbildung	63
17 Ein Paarbildungsmodell ohne Altersstruktur	63
18 Grundlegende analytische Eigenschaften	65
19 Exponentiallösungen	70
20 Transformation auf den planaren Simplex	73
21 Stabilität von Exponentiallösungen	82
22 Spezialfälle	84
V Genetik	87
23 Grundbegriffe und das Hardy-Weinberg-Gesetz	87
24 Selektion an einem Genort	89
25 Das Fundamentaltheorem von Fisher	92

26	Konvergenz gegen Equilibria	93
27	Equilibria	96
28	Stabilität der Equilibria	99
29	Der Fall zweier Allele	106
30	Beispiele im Fall dreier Allele	108
VI	Enzyme	113
31	Chemische Kinetik	113
32	Dynamik chemischer Reaktionssysteme	117
33	Enzymreaktionen	120
34	Inhibierung	122
35	Aktivierung	126
36	Biochemische Oszillationen	129
	Epilog	135
37	Kommentare und Literatur	135
38	Altersabhängigkeit	138
39	Räumliche Abhängigkeit	140
40	Größenabhängigkeit	143
	Appendix: Dynamische Systeme	145
A	Gewöhnliche Differentialgleichungen	145
B	Flüsse und Halbflüsse	148
C	Ljapunov-Funktionen	152
D	Linearisierung	155
E	Quasimonotone Systeme	157
F	Positive und quasipositive Matrizen	159
	Liste der Abbildungen	163
	Mathematica Notebooks	165
	Literaturverzeichnis	167
	Stichwortverzeichnis	171

I Populationen

Dieses einführende Kapitel befasst sich mit der mathematischen Modellierung biologischer Wachstumsprozesse. Wir beginnen mit den klassischen Gesetzen von Malthus und Verhulst, die die mathematische Basis dieser Theorie bilden. Danach befassen wir uns mit der Modellierung von Interaktionen in Populationen. Hier sind die drei Grundtypen zu nennen, nämlich Konkurrenz, Kooperation bzw. Symbiose, und die Räuber-Beute-Konstellation. Jedem dieser Interaktionstypen ist ein eigener Abschnitt gewidmet, in denen die entsprechenden Modelle für zwei Arten ausführlich diskutiert werden.

■ 1

Logistisches Wachstum

Es sei $N(t)$ die Anzahl der Individuen in einer Population von Organismen zur Zeit t . Dabei denken wir an große Populationen, wie z.B. die Population aller Mäuse auf der Insel Rügen, oder die der Heringe in der Ostsee, oder Regenwürmer in einem Acker, Bakterien in einer Petrischale, etc. Ziel der Modellierung ist, Gesetzmäßigkeiten für die zeitliche Entwicklung der Funktion $N(t)$ anzugeben, um $N(t)$ vorausberechnen zu können, und insbesondere Aussagen über das Langzeitverhalten der Population machen zu können.

Die Anzahl $N(t)$ kann nur ganzzahlige nichtnegative Werte annehmen, sie ist eine diskrete Größe. Um zu einer kontinuierlichen Größe zu kommen, geht man folgendermaßen vor. Man wählt eine Bezugszahl N_* und setzt $u(t) = N(t)/N_*$. Dabei sollte N_* so gewählt werden, dass $u(t)$ in der Größenordnung von 1 ist, z.B. $N_* = N(0)$, wenn die Populationsgröße zur Zeit $t = 0$ bekannt ist, oder man wählt N_* als Schätzwert für $N(0)$. Die Funktion $u(t)$ nimmt ebenfalls nur diskrete Werte an, nämlich $u(t) \in \mathbb{N}_0/N_*$. Ist aber N_* groß, dann ist es naheliegend $u(t)$ als stetige Funktion mit Werten in $[0, \infty)$ anzusehen. Häufig wird $u(t)$ auch als *Biomasse* zur Zeit t interpretiert, also von vornherein als kontinuierliche Größe. Man beachte dabei, dass negative Werte von $u(t)$ biologisch nicht sinnvoll sind. Modelle für Populationswachstum sollten daher $u(t) \geq 0$ implizieren.

Um ein Modell für $u(t)$ zu entwickeln, folgen wir dem Grundprinzip der Buchhaltung, der Bilanzierung. Wir nehmen an, dass die Populationsgröße zu einem Zeitpunkt z.B. für $t = 0$ bekannt ist: $u(0) = u_0$. Ist die Population isoliert, so findet keine Migration statt, und die Population ändert sich nur infolge von Geburts- und

Sterbeprozessen. Es sei nun β die Anzahl der Geburten pro Zeiteinheit und Kopf, μ die Anzahl der Sterbefälle pro Zeiteinheit und Kopf. Die zeitliche Änderung von $u(t)$ zur Zeit t ergibt sich dann zu $(\beta - \mu)u(t)$, also

$$\dot{u}(t) := \frac{du}{dt}(t) = (\beta - \mu)u(t), \quad t \geq 0, \quad u(0) = u_0. \quad (1.1)$$

Diese einfache Differentialgleichung ist die Grundlage der Modellierung biologischer Wachstumsprozesse.

Die eigentliche Modellierung beginnt allerdings erst jetzt, denn wie bekommt man die *Geburtsrate* β und die *Sterberate* μ ? Im Allgemeinen werden β und μ von einer Vielzahl von Parametern abhängen, die durch die Umwelt, in der die Population lebt, bestimmt werden, und sie sind auch saisonalen Schwankungen unterworfen. Die Festlegung von β und μ nennt man *konstituierende Gleichungen* oder *konstituierende Gesetze*, hier ist die Biologie gefragt.

Die Gleichung (1.1) geht auf Malthus (1798) zurück, der annahm, dass sowohl β als auch μ Konstanten sind. Die Lösung von (1.1) ist dann durch

$$u(t) = e^{(\beta - \mu)t} u_0, \quad t \geq 0,$$

gegeben. Die Zahl $r_0 := \beta/\mu$ heißt *Reproduktionsrate* der Population. Ist $r_0 < 1$ so stirbt die Population exponentiell aus, für $r_0 = 1$ bleibt sie konstant, und für $r_0 > 1$ wächst sie exponentiell. Angewandt auf die Population aller Menschen auf diesem Planeten, löste dieses sog. Wachstumsgesetz von Malthus zu Beginn des 19. Jahrhunderts heftige Diskussionen aus. Man befürchtete, dass die Menschheit aufgrund der Beschränktheit der Nahrungsressourcen langfristig an Hunger sterben würde.

Aus heutiger Sicht ist diese Diskussion naiv, exponentielles Wachstum kann es so nicht geben. Allerdings beschreibt es durchaus das Wachstumsverhalten von Populationen, die ideale Bedingungen vorfinden, insbesondere keinen Nahrungsbeschränkungen unterworfen sind. Erst ca. 50 Jahre nach Malthus schlug Verhulst (1845) ein Gesetz vor, das das Wachstum von Populationen einigermaßen realistisch beschreibt. Es lautet

$$\beta - \mu =: g(u) = \lambda_0(1 - u/u_\infty), \quad u \geq 0, \quad (1.2)$$

wobei λ_0 und u_∞ positive Parameter sind. Damit ergibt sich die das Verhulstsche Wachstum beschreibende Differentialgleichung wie folgt:

$$\dot{u} = \lambda_0 u \left(1 - \frac{u}{u_\infty}\right), \quad u(0) = u_0 \geq 0. \quad (1.3)$$

λ_0 heißt auch hier *Wachstumsrate* und u_∞ nennt man *Kapazität* der Population. Ist u klein, so ist $g(u) \approx \lambda_0$, was zu exponentiellem Wachstum mit Rate λ_0 für kleine Populationen führt. Für $u < u_\infty$ ist $g(u) > 0$, die Population wächst. $u = u_\infty$ ist eine konstante Lösung, ein *Equilibrium*, die Population befindet sich im Gleichgewicht. Schließlich ist $g(u) < 0$ für $u > u_\infty$, zu große Populationen reduzieren sich selbst. Da sich Lösungen aufgrund des Satzes von Picard-Lindelöf nicht schneiden können, konvergiert jede nichttriviale Lösung gegen das Equilibrium u_∞ , also

$$\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = u_\infty, \quad \text{für alle Anfangswerte } u_0 > 0.$$

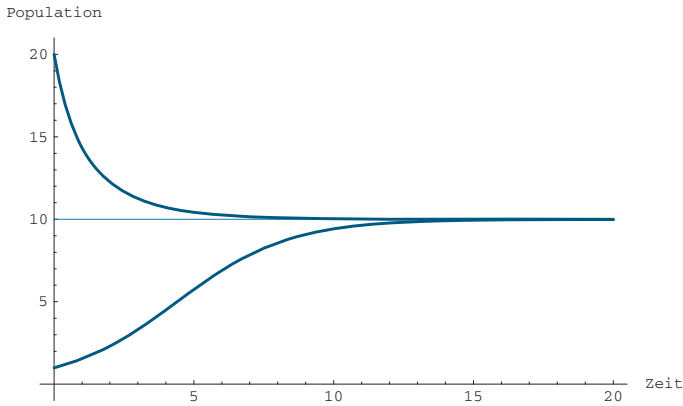


Abb. 1. Logistisches Wachstum

Die Lösungen von (1.3) lassen sich explizit angeben, denn es ist für $u_0 \neq u_\infty, 0$

$$\lambda_0 = \frac{\dot{u}(t)u_\infty}{u(t)(u_\infty - u(t))} = \frac{\dot{u}(t)}{u(t)} - \frac{\dot{u}(t)}{u(t) - u_\infty} = \frac{d}{dt} \log \frac{u(t)}{|u(t) - u_\infty|},$$

also

$$\log \frac{u(t)}{|u(t) - u_\infty|} = \lambda_0 t + \log \frac{u_0}{|u_0 - u_\infty|},$$

und somit

$$u(t) = \frac{u_0 u_\infty}{u_0 + (u_\infty - u_0)e^{-\lambda_0 t}}, \quad t \geq 0.$$

Das Wachstumsgesetz (1.2) von Verhulst nennt man *logistisches Wachstum*. Es ist heute für biologische Wachstumsprozesse weitgehend akzeptiert; in Abb. 1 ist der zeitliche Verlauf typischer Lösungen dargestellt. Das Verhulst'sche Wachstumsgesetz ist besonders deswegen beliebt, da es nur mit den zwei Parametern λ_0 und u_∞ charakteristische zeitliche Wachstumsverläufe beschreibt. Die Parameter haben eine klare biologische Bedeutung und lassen sich aus Messungen leicht bestimmen, da die Lösungen des Modells explizit bekannt sind.

Allgemeinere Wachstumsgesetze mit den gleichen qualitativen Eigenschaften wie das Verhulst'sche liefern Funktionen $g \in C^1(\mathbb{R}_+)$ mit $g(u) > 0$ in $(0, u_\infty)$, sowie $g(u) < 0$ in (u_∞, ∞) . Dies zeigen wir im nachfolgenden Satz. Wachstumsgesetze $f(u) = ug(u)$ mit diesen Eigenschaften nennt man daher *verallgemeinert logistisch*. Der typische Verlauf einer solchen Funktion ist in Abb. 2 dargestellt.

Satz über die Logistik. Sei $g \in C^1(\mathbb{R}_+)$ derart, dass $g(u) > 0$ in $(0, u_\infty)$ ist, sowie $g(u) < 0$ in (u_∞, ∞) . Dann existieren die Lösungen $u(t, u_0)$ von

Satz

$$\dot{u} = g(u)u, \quad t \geq 0, \quad u(0) = u_0 > 0, \quad (1.4)$$

für alle $t \geq 0$, und es gilt $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t, u_0) = u_\infty$ für jedes $u_0 > 0$.

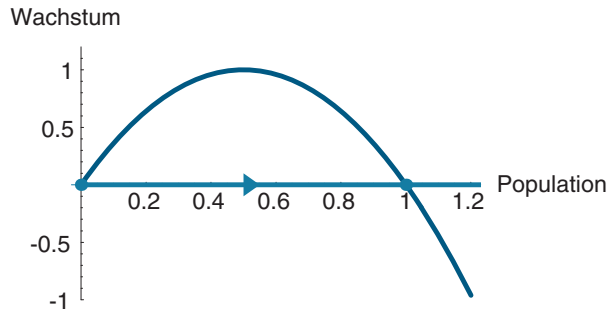


Abb. 2. Logistik

Beweis. Der Satz von Picard und Lindelöf ergibt Lösungen auf einem maximalen Existenzintervall $J = [0, t^*)$. Da sich Lösungen nicht schneiden können, und $u_1 = 0$ und $u_2 = u_\infty$ Equilibria sind, folgt aus $0 < u_0 < u_\infty$ schon $0 < u(t) < u_\infty$ für alle $t \in J$. Insbesondere ist $u(t)$ auf J beschränkt, woraus $J = \mathbb{R}_+$ folgt. Für solche Anfangswerte ist die zugehörige Lösung $u(t)$ streng wachsend, da $\dot{u}(t) = g(u(t))u(t) > 0$ ist, also existiert der Grenzwert $u(\infty) := \lim_{t \rightarrow \infty} u(t)$. Ebenso ist die Lösung $u(t)$ für $u_0 > u_\infty$ streng fallend und erfüllt $u(t) > u_\infty$ für alle $t \in J$. Damit sind die Lösungen auch für solche Anfangswerte beschränkt, existieren daher global, und der Grenzwert $u(\infty) := \lim_{t \rightarrow \infty} u(t)$ existiert auch in diesem Fall. Schließlich ist $u(\infty) = u_\infty$, da die Funktion g nur eine positive Nullstelle besitzt, und $g(u(\infty)) = 0$ sein muss. \square

Erwähnenswert ist die folgende Modifikation des logistischen Wachstumsgesetzes. Manche Populationen sterben aus, wenn ihre Größe einen gewissen Wert unterschreitet. Z.B. können zu kleine Fischschwärme von Raubfischen aufgerieben werden, oder die Fortpflanzung einer Spezies wird durch eine zu geringe Anzahl erschwert. Um dies zu berücksichtigen, wählt man $g \in C^1(\mathbb{R}_+)$ so, dass $g(u) < 0$ in $(0, u_1)$, $g(u) > 0$ in (u_1, u_2) , und $g(u) < 0$ in (u_2, ∞) . Als Beispiel sei $g(u) = \lambda_0(u - u_1)(u_2 - u)$ genannt. Dabei ist der Schwellenwert u_1 ein weiteres Equilibrium, und man zeigt wie im vorhergehenden Beweis, dass die Lösungen von (1.4) für $u_0 > u_1$ wieder gegen die Kapazität u_2 konvergieren, für $u_0 < u_1$ hingegen gegen 0. Ein typischer Verlauf von $f(u) = g(u)u$ für die modifizierte Logistik ist in Abb. 3 dargestellt.

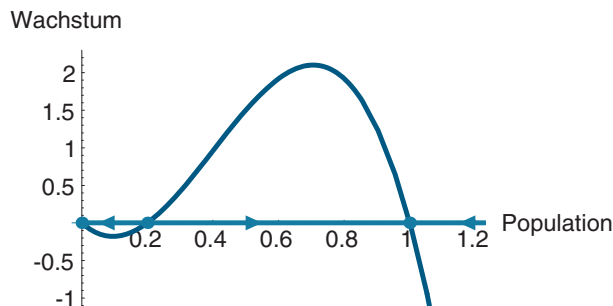


Abb. 3. Modifizierte Logistik

Das entsprechende Resultat lautet wie folgt.

Satz über die Modifizierte Logistik. Seien $0 < u_1 < u_2$ und $g \in C^{1-}(\mathbb{R}_+)$ derart, dass $g(u) < 0$ in $(0, u_1)$ ist, $g(u) > 0$ in (u_1, u_2) , sowie $g(u) < 0$ in (u_2, ∞) .

Dann existieren die Lösungen $u(t, u_0)$ von (1.4) für alle $t \geq 0$, und es gilt $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t, u_0) = u_2$ für jedes $u_0 > u_1$, und $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t, u_0) = 0$ für jedes $u_0 < u_1$.

Satz

Der Beweis kann analog zu dem zum vorhergehenden Satz geführt werden.

Wir kommen noch kurz auf die oben erwähnten *saisonalen Schwankungen* zurück. Solche können in die Modellierung aufgenommen werden, indem man die Parameter λ_0 und u_∞ periodisch variieren lässt, allgemeiner $g = g(t, u)$ periodisch in t wählt.

■ 2

Interaktionen in Populationen

Setzt sich eine Population aus mehreren Arten zusammen, so wird es zu Interaktionen der verschiedenen Arten kommen. Wir wollen solche Interaktionen im einfachsten Fall modellieren, in dem die Population nur aus zwei Arten besteht. Man unterscheidet drei grundlegende Formen der Interaktion:

- (a) **Konkurrenz:** Die zwei Arten konkurrieren um dieselbe Nahrungsquelle.
- (b) **Kooperation:** Die Arten profitieren von einander, sie kooperieren: Symbiose.
- (c) **Räuber-Beute-Beziehung:** Die eine Art dient der anderen als Nahrungsquelle.

Zur mathematischen Modellierung sei $x_i(t)$ die Größe der Population der Art i , $i = 1, 2$, und $g_i(x_1, x_2)$ deren Wachstumsrate. Die zeitliche Entwicklung der Funktionen $x_i(t)$ wird durch (1.4) beschrieben, also haben wir das System von Differentialgleichungen

$$\dot{x}_1(t) = g_1(x_1(t), x_2(t))x_1(t), \quad t \geq 0, \quad x_1(0) = x_{01}, \quad (2.1)$$

$$\dot{x}_2(t) = g_2(x_1(t), x_2(t))x_2(t), \quad t \geq 0, \quad x_2(0) = x_{02}.$$

Wie sehen jetzt die Funktionen g_i bei diesen Formen der Interaktion aus? Wir beginnen mit

(a) **Konkurrenz:** Abschnitt 1 folgend sollte sich jede der beiden Arten logistisch verhalten. Konkurrenz um dieselbe Nahrungsquelle bedeutet andererseits, dass die Überlebenschancen der einen Art durch die andere Art verschlechtert werden, und zwar um so mehr, je größer deren Anzahl ist. Dies bedeutet, dass jede der Funktionen g_i fallend in beiden Variablen und für große x_i negativ ist. Ein typisches Beispiel für solche g_i ist

$$g_1(x_1, x_2) = a_1 - b_1x_1 - c_1x_2, \quad g_2(x_1, x_2) = a_2 - b_2x_2 - c_2x_1. \quad (2.2)$$

Damit ergibt sich das System

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= (a_1 - b_1x_1(t) - c_1x_2(t))x_1(t), & t \geq 0, & x_1(0) = x_{01}, \\ \dot{x}_2(t) &= (a_2 - b_2x_2(t) - c_2x_1(t))x_2(t), & t \geq 0, & x_2(0) = x_{02}.\end{aligned}\quad (2.3)$$

Dabei sind die Parameter a_i, b_i, c_i positive Konstanten.

(b) **Kooperation:** Wir nehmen zunächst wieder an, dass jede der beiden Arten sich logistisch verhält. In *Symbiose*, also Kooperation leben bedeutet, dass die Existenz der anderen Art die eigenen Überlebenschancen erhöht, und zwar umso mehr je mehr Individuen der anderen Art vorhanden sind. Dies bedeutet, dass g_1 fallend in x_1 und wachsend in x_2 , sowie negativ für große x_1 ist. Analog ist g_2 fallend in x_2 , wachsend in x_1 und negativ für große x_2 . Ein typisches Beispiel für solche g_i ist

$$g_1(x_1, x_2) = a_1 - b_1x_1 + c_1x_2, \quad g_2(x_1, x_2) = a_2 - b_2x_2 + c_2x_1. \quad (2.4)$$

Damit ergibt sich das System

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= (a_1 - b_1x_1(t) + c_1x_2(t))x_1(t), & t \geq 0, & x_1(0) = x_{01}, \\ \dot{x}_2(t) &= (a_2 - b_2x_2(t) + c_2x_1(t))x_2(t), & t \geq 0, & x_2(0) = x_{02}.\end{aligned}\quad (2.5)$$

Dabei sind die Parameter a_i, b_i, c_i wie zuvor positive Konstanten. Allerdings sind hier auch negative Werte von a_i sinnvoll, nämlich dann, wenn Art i allein nicht überlebensfähig ist.

(c) **Räuber-Beute:** Es sei x_1 die Größe der Beute-Population, x_2 die der Räuber. Die Beute sollte sich gemäß Abschnitt 1 logistisch verhalten, und die Räuber ihre Sterberate erhöhen. Dies bedeutet, dass $g_1(x_1, x_2)$ in beiden Variablen fallend und negativ für große x_1 ist. Andererseits erhöht zahlreiche Beute die Überlebenschancen der Räuber, also ist es plausibel anzunehmen, dass g_2 wachsend in x_1 ist. Für die Abhängigkeit von g_2 bzgl. x_2 gibt es jetzt mehrere Szenarien. Im ersten Fall ist die erste Art die alleinige Nahrungsquelle der Räuber, dann sollte g_2 fallend in x_2 sein, und negativ in Abwesenheit der Beute, also für $x_1 = 0$. Ein Beispiel für dieses Szenario ist

$$g_1(x_1, x_2) = a_1 - b_1x_1 - c_1x_2, \quad g_2(x_1, x_2) = -a_2 - b_2x_2 + c_2x_1, \quad (2.6)$$

wobei a_i, b_i, c_i positive Konstanten sind, und $b_2 \geq 0$. Im zweiten Szenario ist die erste Art zwar die bevorzugte Beute, aber nicht die einzige Nahrungsquelle. In diesem Fall ist logistisches Wachstum der Räuber ein angemessenes Modell, das z.B. durch

$$g_1(x_1, x_2) = a_1 - b_1x_1 - c_1x_2, \quad g_2(x_1, x_2) = a_2 - b_2x_2 + c_2x_1, \quad (2.7)$$

realisiert wird, mit positiven Konstanten a_i, b_i, c_i . Diese Wachstumsgesetze führen auf das System

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= (a_1 - b_1x_1(t) - c_1x_2(t))x_1(t), & t \geq 0, & x_1(0) = x_{01}, \\ \dot{x}_2(t) &= (a_2 - b_2x_2(t) + c_2x_1(t))x_2(t), & t \geq 0, & x_2(0) = x_{02}.\end{aligned}\quad (2.8)$$

Dabei sind die Parameter a_1, b_i, c_i positive Konstanten, und $a_2 \in \mathbb{R}$.

Das klassische Räuber-Beute Modell von *Volterra und Lotka* ergibt sich, wenn man $b_1 = b_2 = 0$ setzt, $c_i > 0$, und $a_1 > 0, a_2 < 0$ wählt.

Skalierung: Die Modelle (2.3), (2.5), (2.8) enthalten bereits 6 Parameter. Eine Methode der mathematischen Modellierung, mit der man die Anzahl der Parameter reduzieren kann, ist die Methode der Skalierung. Wir wollen diese Technik am Beispiel des Räuber-Beute Modells (2.8) illustrieren. Dazu führt man neue Variable u, v, τ wie folgt ein:

$$x_1(t) = \alpha_1 u(\sigma t), \quad x_2(t) = \alpha_2 v(\sigma t), \quad \tau = \sigma t.$$

Dabei sind die α_i und σ Konstanten, die Skalierungen der Populationsgrößen und der Zeit, sie werden später geeignet gewählt. Setzt man diese Beziehungen in die Gleichungen (2.8) ein, so erhält man

$$\begin{aligned} \dot{u}(\tau) &= u(\tau) \left[\frac{a_1}{\sigma} - \frac{b_1 \alpha_1}{\sigma} u(\tau) - \frac{c_1 \alpha_2}{\sigma} v(\tau) \right], \\ \dot{v}(\tau) &= v(\tau) \left[\frac{a_2}{\sigma} - \frac{b_2 \alpha_2}{\sigma} v(\tau) + \frac{c_2 \alpha_1}{\sigma} u(\tau) \right]. \end{aligned}$$

Durch Wahl der Skalierungsparameter α_i und σ kann man nun einige der Koeffizienten in den neuen Gleichungen auf z.B. den Wert 1 normieren. Allerdings gibt es hier viele Möglichkeiten, man braucht etwas Erfahrung für eine gute Wahl. Wir argumentieren nun folgendermaßen: Unser Hauptinteresse gilt der Wechselwirkung zwischen den Populationen; also ist es natürlich die Kopplungsterme zu normieren. Die Zeitskalierung kann man verwenden um z.B. die intrinsische Wachstumsrate von x_1 festzulegen. Dabei ist zu beachten, dass die relevanten Parameter a_1, c_1, c_2 in den ursprünglichen Gleichungen positiv also nicht 0 sind! Wir setzen daher

$$\frac{a_1}{\sigma} = 1, \quad \frac{c_1 \alpha_2}{\sigma} = 1, \quad \frac{c_2 \alpha_1}{\sigma} = 1,$$

also $\sigma = a_1, \alpha_1 = a_1/c_2, \alpha_2 = a_1/c_1$. Die verbleibenden 3 Parameter kürzen wir ab als

$$\mu := \frac{a_2}{\sigma} = \frac{a_2}{a_1}, \quad \lambda_1 := \frac{b_1 \alpha_1}{\sigma} = \frac{b_1}{c_2}, \quad \lambda_2 := \frac{b_2 \alpha_2}{\sigma} = \frac{b_2}{c_1}.$$

Damit erhalten wir für das Räuber-Beute Modell die folgende Standardform:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= (1 - \lambda_1 u - v)u, \quad \tau \geq 0, \quad u(0) = u_0, \\ \dot{v} &= (\mu - \lambda_2 v + u)v, \quad \tau \geq 0, \quad v(0) = v_0, \end{aligned} \quad (2.9)$$

wobei $\lambda_1, \lambda_2 \geq 0$ und $\mu \in \mathbb{R}$ sind. Die neuen Anfangswerte erhält man durch die entsprechende Skalierung von x_{i0} , also $u_0 = x_{01}/\alpha_1$ und $v_0 = x_{02}/\alpha_2$.

Analog ergibt sich für das Konkurrenzmodell

$$\begin{aligned} \dot{u} &= (1 - \lambda_1 u - v)u, \quad \tau \geq 0, \quad u(0) = u_0, \\ \dot{v} &= (\mu - \lambda_2 v - u)v, \quad \tau \geq 0, \quad v(0) = v_0, \end{aligned} \quad (2.10)$$

wobei $\lambda_1, \lambda_2, \mu > 0$ sind, und schließlich für Symbiose die standardisierte Form

$$\dot{u} = (1 - \lambda_1 u + \nu)u, \quad \tau \geq 0, \quad u(0) = u_0, \quad (2.11)$$

$$\dot{v} = (\mu - \lambda_2 v + u)v, \quad \tau \geq 0, \quad v(0) = v_0,$$

mit $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ und $\mu \in \mathbb{R}$. Man beachte, dass $\mu < 0$ im Konkurrenzmodell wenig Sinn ergibt, da dann die zweite Art ohnehin ausstirbt. In den nächsten Abschnitten wollen wir diese Modelle im Detail mathematisch analysieren, zuvor sind aber einige allgemeinere Überlegungen angebracht.

■ 3

Allgemeine Populationsmodelle

In Verallgemeinerung der Modellierung im letzten Abschnitt betrachten wir jetzt eine aus n Arten bestehende Population, deren Größe zur Zeit t mit $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))^T$ bezeichnet wird. Die Wachstumsrate g_k der k -ten Art wird von allen anderen x_j , also von x , abhängig sein, also sei $g_k: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$. Damit lassen sich nun allgemeine Gleichungen für das Wachstum von Populationen, die aus n Arten bestehen, wie folgt formulieren:

$$\dot{x}_k = f_k(x) := x_k g_k(x), \quad t \geq 0, \quad x_k(0) = x_{0k}, \quad k = 1, \dots, n. \quad (3.1)$$

Hierbei sind die Funktionen g_k zunächst keinen Einschränkungen unterworfen. Ein typisches Beispiel ist

$$g_k(x) = a_k - b_k x_k + \sum_{l \neq k} c_{kl} x_l,$$

wobei die a_k, b_k, c_{kl} Konstanten sind. Ist die k -te Art allein überlebensfähig, so ist $a_k > 0$, andernfalls $a_k \leq 0$. Die b_k beschreiben Selbstbeschränkung, also wird man $b_k > 0$ annehmen können. Die Koeffizienten c_{kl} beschreiben die Wechselwirkung der Arten in der Population: $c_{kl}, c_{lk} < 0$ bedeutet Konkurrenz, $c_{kl}, c_{lk} > 0$ Kooperation und $c_{kl}c_{lk} < 0$ eine Räuber-Beute-Beziehung.

Um lokale Existenz und Eindeutigkeit des Systems (3.1) zu erhalten, setzen wir nun $g \in C^1(\mathbb{R}^n; \mathbb{R}^n)$ voraus. Damit ist der Satz von Picard und Lindelöf anwendbar. Der Rand $\partial \mathbb{R}_+^n$ von \mathbb{R}_+^n ist eine invariante Menge, da $x_k(t_0) = 0$ schon $x_k(t) = 0$ für alle t im Existenzintervall der Lösung $x(t)$ impliziert. Damit ist auch $(0, \infty)^n$ eine invariante Menge, also sind alle Lösungen mit Anfangswerten in \mathbb{R}_+^n für alle t im Existenzintervall der Lösung in \mathbb{R}_+^n , also biologisch relevant.

Wir notieren diese allgemeinen Eigenschaften des Systems (3.1) in

Satz

Sei $g \in C^1(\mathbb{R}^n; \mathbb{R}^n)$. Dann besitzt das System (3.1) zu jedem Anfangswert $x_0 \in \mathbb{R}_+^n$ genau eine Lösung $x(t; x_0)$ in \mathbb{R}_+^n auf einem maximalen Existenzintervall $J(x_0) := (t_-(x_0), t_+(x_0)) \ni 0$. Ist $x_{0k} > 0$ für ein $k = 1, \dots, n$, so ist $x_k(t) > 0$ für alle $t \in J(x_0)$, insbesondere ist $(0, \infty)^n$ eine invariante Menge für den von (3.1) erzeugten lokalen Fluss.

Ohne weitere Eigenschaften der Funktionen g_k kann man mathematisch nicht sehr viel mehr über das Verhalten der Lösungen von (3.1) sagen. Daher gehen wir jetzt auf die in Abschnitt 2 beschriebenen Modelle für zwei Arten ein.

■ 4 Konkurrenz

Wir beginnen mit dem Konkurrenz-Modell (2.10) in skaliert Form. Da die rechte Seite $f(u, v)$ des Systems polynomial, insbesondere stetig differenzierbar ist, ist der Satz aus Abschnitt 3 anwendbar, wir haben also einen lokalen Fluss auf \mathbb{R}_+^2 , der $(0, \infty)^2$ invariant lässt. Als nächstes zeigen wir globale Existenz für $t \geq 0$. Sei $J = [0, t_*)$ das maximale Existenzintervall. Auf J haben wir dann

$$\dot{u} = (1 - \lambda_1 u - v)u \leq u, \quad \dot{v} = (\mu - \lambda_2 v - u)v \leq \mu v,$$

also $0 \leq u(t) \leq e^t u_0$ und $0 \leq v(t) \leq e^{\mu t} v_0$, sodass $(u(t), v(t))$ auf jedem endlichen Intervall beschränkt ist. Daraus folgt aber $t_* = \infty$, d.h. die Lösungen existieren für $t \geq 0$ global.

Um das qualitative Verhalten des von (2.10) erzeugten Halbflusses zu verstehen, berechnen wir zunächst die Equilibria, also die Lösungen der algebraischen Gleichungen

$$0 = \dot{u} = (1 - \lambda_1 u - v)u, \quad 0 = \dot{v} = (\mu - \lambda_2 v - u)v.$$

Diese sind das *triviale Equilibrium* $(0, 0)$, die so genannten *marginalen Equilibria* $(0, \bar{v}) = (0, \mu/\lambda_2)$ und $(\bar{u}, 0) = (1/\lambda_1, 0)$, und das *Koexistenz-Equilibrium*

$$(u_*, v_*) = \frac{1}{\lambda_1 \lambda_2 - 1} (\lambda_2 - \mu, \lambda_1 \mu - 1).$$

Den Fall $\lambda_1 \lambda_2 = 1$ schließen wir hier aus. Die marginalen Equilibria bedeuten, dass genau eine der beiden Arten ausgestorben ist. Das Koexistenz-Equilibrium hat nur dann eine biologische Bedeutung wenn $u_*, v_* > 0$ sind. Dies führt auf die zwei Fälle

(i) $\lambda_2 > \mu, \lambda_1 \mu > 1$ und (ii) $\lambda_2 < \mu, \lambda_1 \mu < 1$.

Man beachte, dass (i) die Bedingung $\lambda_1 \lambda_2 > 1$ nach sich zieht, und $\lambda_1 \lambda_2 < 1$ aus (ii) folgt.

Um das Verhalten der Lösungen in der Nähe der Equilibria zu verstehen, verwenden wir die *Methode der Linearisierung*. Dazu berechnen wir zunächst die Jacobi-Matrix der rechten Seite $f(u, v)$. Diese ergibt sich zu

$$f'(u, v) = \begin{bmatrix} (1 - \lambda_1 u - v) - \lambda_1 u & -u \\ -v & (\mu - \lambda_2 v - u) - \lambda_2 v \end{bmatrix}.$$

Im trivialen Equilibrium $(0, 0)$ erhalten wir damit die Matrix

$$A_0 := f'(0, 0) = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \mu \end{bmatrix},$$

welche die positiven Eigenwerte 1 und $\mu > 0$ besitzt. Damit ist das triviale Equilibrium instabil, genauer handelt es sich um einen instabilen Knoten.

Im marginalen Equilibrium $(\bar{u}, 0)$ ergibt sich die Matrix

$$A_{\bar{u}} := f'(\bar{u}, 0) = \begin{bmatrix} (1 - \lambda_1 \bar{u}) - \lambda_1 \bar{u} & -\bar{u} \\ 0 & \mu - \bar{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & -\bar{u} \\ 0 & \mu - \bar{u} \end{bmatrix},$$

welche die Eigenwerte -1 mit Eigenvektor $(1, 0)$, und $\mu - \bar{u}$ mit Eigenvektor $(1, 1 - (1 + \mu)/\bar{u})$ besitzt. Daher ist das Equilibrium $(\bar{u}, 0)$ für $\bar{u} > \mu$ stabil, genauer ein stabiler Knoten, und im Fall $\bar{u} < \mu$ instabil, genauer ein Sattelpunkt.

Analog erhält man für das marginale Equilibrium $(0, \bar{v})$ die Matrix

$$A_{\bar{v}} := f'(0, \bar{v}) = \begin{bmatrix} 1 - \bar{v} & 0 \\ -\bar{v} & (\mu - \lambda_2 \bar{v}) - \lambda_2 \bar{v} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - \bar{v} & 0 \\ -\bar{v} & -\mu \end{bmatrix},$$

welche die Eigenwerte $-\mu$ mit Eigenvektor $(0, 1)$, und $1 - \bar{v}$ mit Eigenvektor $(1 - (1 + \mu)/\bar{v}, 1)$ besitzt. Daher ist das Equilibrium $(0, \bar{v})$ für $\bar{v} > 1$ stabil, genauer ein stabiler Knoten, und im Fall $\bar{v} < 1$ instabil, genauer ein Sattelpunkt.

Schließlich untersuchen wir das Koexistenz-Equilibrium (u_*, v_*) . Hier gilt

$$A_* := f'(u_*, v_*) = \begin{bmatrix} -\lambda_1 u_* & -u_* \\ -v_* & -\lambda_2 v_* \end{bmatrix}.$$

Ist das Koexistenz-Equilibrium biologisch relevant, gilt also $u_* > 0$ und $v_* > 0$, so ist stets

$$\text{sp } A_* = -(\lambda_1 u_* + \lambda_2 v_*) < 0,$$

und wir haben

$$\det A_* = u_* v_* (\lambda_1 \lambda_2 - 1).$$

Ist nun $\lambda_1 \lambda_2 < 1$ also $\det A_* < 0$, so ist (u_*, v_*) instabil, genauer ein Sattelpunkt, andererseits für $\lambda_1 \lambda_2 > 1$ stabil, und zwar ein stabiler Knoten, denn es ist

$$(\text{sp } A_*)^2 - 4 \det A_* = (\lambda_1 u_* - \lambda_2 v_*)^2 + 4 u_* v_* > 0.$$

Insgesamt erhalten wir so vier Fälle, wobei Grenzfälle außer Acht gelassen werden:

	Ia	Ib	IIa	IIb
Equilibria	$\mu > \bar{u}, 1 > \bar{v}$	$\mu > \bar{u}, 1 < \bar{v}$	$\mu < \bar{u}, 1 > \bar{v}$	$\mu < \bar{u}, 1 < \bar{v}$
$(0, 0)$	instabil	instabil	instabil	instabil
$(\bar{u}, 0)$	instabil	instabil	stabil	stabil
$(0, \bar{v})$	instabil	stabil	instabil	stabil
(u_*, v_*)	stabil	exist. nicht	exist. nicht	instabil
	stab. Koex.	v gewinnt	u gewinnt	bistabiler Fall

Wir wollen jetzt das Langzeitverhalten der Lösungen untersuchen. Wir beginnen mit dem Fall (Ib), also keine Koexistenz, $(0, \bar{v})$ stabil, $(\bar{u}, 0)$ instabil. Die Schaltkurven $f_j(u, v) = 0$, $j = 1, 2$ definieren 2 Geraden, die sich nicht im positiven Quadranten $(0, \infty)^2$ schneiden. Dadurch zerlegen sie \mathbb{R}_+^2 in 3 disjunkte Bereiche, D_1 unterhalb beider Geraden, D_2 der Bereich zwischen ihnen, und D_3 oberhalb beider. Wir können annehmen, dass D_2 abgeschlossen ist. Man überzeugt sich leicht, dass D_2 positiv invariant ist, da das Vektorfeld $f(u, v)$ in keinem Punkt auf ∂D_2 aus D_2 heraus zeigt. Ist nun (u_0, v_0) ein Anfangswert aus D_1 mit $u_0, v_0 > 0$, so sind $u(t)$ und $v(t)$ streng wachsend für alle $t > 0$ mit $(u(t), v(t)) \in D_1$. Daher gibt es ein erstes $t_0 > 0$ mit $(u(t_0), v(t_0)) \in D_2$. Andernfalls würde nämlich der Grenzwert $(u_\infty, v_\infty) := \lim_{t \rightarrow \infty} (u(t), v(t)) \in \bar{D}_1$ existieren und müsste ein Equilibrium sein, was wegen $u_0, v_0 > 0$ und der Monotonie nicht möglich ist. Ebenso argumentiert man für D_3 : Entweder gibt es ein erstes $t_0 > 0$ mit $(u(t_0), v(t_0)) \in D_2$ oder der Grenzwert (u_∞, v_∞) ist ein Equilibrium in \bar{D}_3 , d.h. aber $u_\infty = 0, v_\infty = \bar{v}$. Startet man hingegen in D_2 , so ist $u(t)$ fallend, $v(t)$ wachsend für alle $t \geq 0$, also existiert der Grenzwert der Lösung, und es muss das Equilibrium $(0, \bar{v})$ sein. Analog kann man im Fall (IIa) argumentieren, die Rollen von u und v vertauschen sich. Wir fassen zusammen.

Satz über keine Koexistenz.

- (i) Gelte $\mu > \bar{u}, 1 < \bar{v}$.

Dann ist das marginale Equilibrium $(0, \bar{v})$ in $(0, \infty)^2$ global asymptotisch stabil, jede Lösung mit Anfangswert $u_0 > 0, v_0 \geq 0$ konvergiert für $t \rightarrow \infty$ gegen $(0, \bar{v})$.

- (ii) Gelte $\mu < \bar{u}, 1 > \bar{v}$.

Dann ist das marginale Equilibrium $(\bar{u}, 0)$ in $(0, \infty)^2$ global asymptotisch stabil, jede Lösung mit Anfangswert $u_0 \geq 0, v_0 > 0$ konvergiert für $t \rightarrow \infty$ gegen $(\bar{u}, 0)$.

Satz

Die entsprechenden Phasenportraits sind in Abb. 4 dargestellt. Als Nächstes betrachten wir den Fall (Ia), also stabile Koexistenz. Die Schaltkurven $f_j(u, v) = 0$, $j = 1, 2$, schneiden sich in $(0, \infty)^2$ und zerlegen somit den positiven Quadranten in 4 Bereiche. D_1 bezeichne das Gebiet unterhalb beider Geraden, D_2 das oberhalb beider, D_3

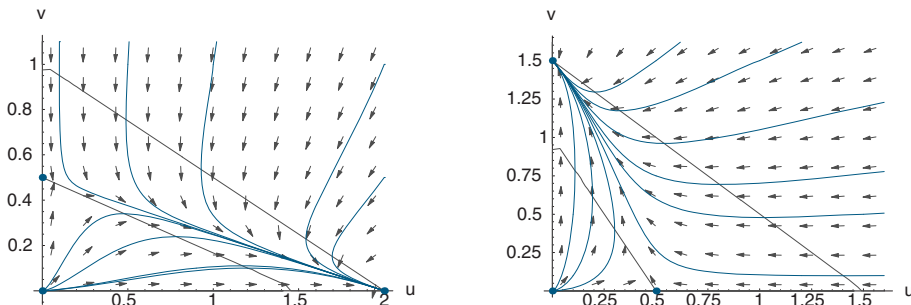


Abb. 4. Keine Koexistenz in Konkurrenz

den Bereich zwischen den Geraden mit $u \geq u_*$, sowie D_4 den verbleibenden Teil; D_3 und D_4 seien abgeschlossen, D_1 und D_2 offen. Man überzeugt sich wieder leicht, dass D_3 und D_4 positiv invariant sind. Wie vorher sind die in D_1 startenden Lösungen, streng wachsend in beiden Komponenten, die in D_2 startenden streng fallend in beiden Komponenten. Daher treten sie entweder in endlicher Zeit in $D_3 \cup D_4$ ein, oder konvergieren für $t \rightarrow \infty$ gegen ein Equilibrium (u_∞, v_∞) . Da das einzige Equilibrium, das aus $D_1 \cup D_2$ heraus erreicht werden kann, die Koexistenz ist, muss $(u_\infty, v_\infty) = (u_*, v_*)$ sein. Ist weiter $(u_0, v_0) \in D_3$ mit $v_0 > 0$, so ist $u(t)$ fallend, $v(t)$ wachsend für alle $t \geq 0$, also konvergent mit Grenzwert (u_*, v_*) . Ebenso argumentiert man in D_4 .

Es verbleibt der Fall (IIb), also instabile Koexistenz. Der einzige Unterschied zum Fall (Ia) liegt in den Vorzeichen der Ableitungen in D_3 und D_4 . In D_3 ist nun $u(t)$ wachsend, $v(t)$ fallend, also konvergiert jede Lösung, die in $D_3 \setminus \{(u_*, v_*)\}$ startet, gegen $(\bar{u}, 0)$, und entsprechend ergibt $(u_0, v_0) \in D_4$, $(u_0, v_0) \neq (u_*, v_*)$, Konvergenz gegen $(0, \bar{v})$. Da das Koexistenz-Equilibrium in diesem Fall ein Sattelpunkt ist, gehört dazu eine eindimensionale stabile Mannigfaltigkeit, die sich in D_1 hinein global rückwärts fortsetzen lässt, diese Lösung konvergiert für $t \rightarrow -\infty$ gegen $(0, 0)$, und für $t \rightarrow \infty$ gegen (u_*, v_*) . Ebenso lässt sie sich in D_2 hinein rückwärts fortsetzen. Da diese Lösung rückwärts gerichtet in beiden Komponenten streng wachsend ist, konvergiert sie gegen ∞ , möglicherweise in endlicher (negativer) Zeit. Diese globale stabile Mannigfaltigkeit nennt man *Separatrix*. Sie teilt den positiven Quadranten in zwei Bereiche, Anfangswerte im jeweiligen Bereich konvergieren gegen das jeweilige marginale Equilibrium.

Satz

Satz über Koexistenz.

- (i) Gelte $\mu > \bar{u}$, $1 > \bar{v}$.

Dann ist das Koexistenz-Equilibrium (u_*, v_*) global asymptotisch stabil in $(0, \infty)^2$, und jede Lösung mit Anfangswert $u_0, v_0 > 0$ konvergiert gegen (u_*, v_*) .

- (ii) Gelte $\mu < \bar{u}$, $1 < \bar{v}$.

Dann ist das Koexistenz-Equilibrium (u_*, v_*) instabil, es gibt eine Separatrix \mathcal{S} mit $(0, 0), (u_*, v_*) \in \mathcal{S}$, sodass jede Lösung mit Anfangswert $(u_0, v_0) \notin \mathcal{S}$ gegen $(\bar{u}, 0)$ oder $(0, \bar{v})$ konvergiert.

In beiden Fällen gilt $u_* < \bar{u}$ und $v_* < \bar{v}$, d.h. beide Arten verlieren durch Koexistenz.

Die Phasenportraits für Koexistenz sind in Abb. 5 dargestellt. Eine biologische Interpretation dieser Resultate in den ursprünglichen Variablen kann wie folgt gegeben werden. Beide Arten verlieren durch das Vorhandensein der anderen Art. Stabile Koexistenz gibt es, falls die relative Geburtsrate a_i/c_i jeder Art jeweils größer als die Kapazität a_j/b_j der anderen Art ist. Erfüllt die erste Art diese Bedingung, die zweite aber nicht, so stirbt die erste Art aus. Erfüllt keine Art die Bedingung, dann stirbt abhängig vom Anfangszustand eine beider Arten aus, mit Ausnahme einer eindimensionalen Menge von Anfangswerten.

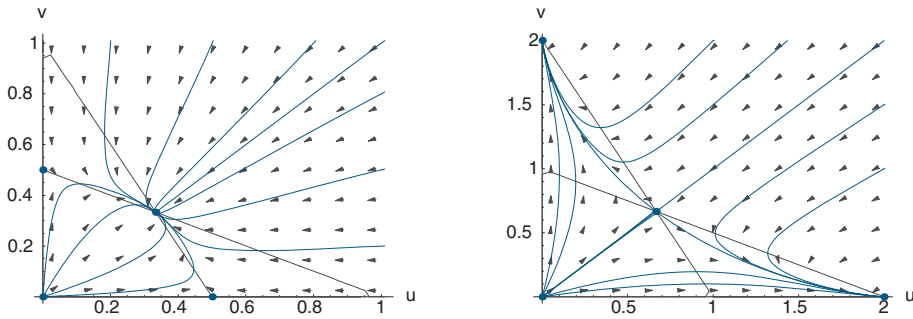


Abb. 5. Koexistenz in Konkurrenz

5 Kooperation

Wie im vorhergehenden Abschnitt behandeln wir das Symbiose-Modell (2.11) in skalierter Form. Da die rechte Seite $f(u, v)$ des Systems polynomial, insbesondere stetig differenzierbar ist, ist der Satz aus Abschnitt 3 anwendbar, wir haben also einen lokalen Fluss auf \mathbb{R}_+^2 , der $(0, \infty)^2$ invariant lässt.

Als Nächstes untersuchen wir die Equilibria des Systems. Diese sind wie zuvor das triviale $(0, 0)$, die marginalen $(\bar{u}, 0)$ und $(0, \bar{v})$, und das Koexistenz-Equilibrium (u_*, v_*) , das hier durch die Gleichungen

$$0 = 1 - \lambda_1 u_* + v_*, \quad 0 = \mu - \lambda_2 v_* + u_*$$

gegeben ist, also durch

$$(u_*, v_*) = \frac{1}{\lambda_1 \lambda_2 - 1} (\lambda_2 + \mu, 1 + \mu \lambda_1).$$

Dieses Equilibrium ist genau dann sinnvoll, wenn $u_*, v_* > 0$ sind, also wenn $\lambda_1 \lambda_2 > 1$ gilt; dabei nehmen wir zunächst $\mu > 0$ an.

Die Linearisierung im trivialen Equilibrium ist wie im vorigen Abschnitt $A_0 = \text{diag}(1, \mu)$, also ist $(0, 0)$ ein instabiler Knoten. Im marginalen Equilibrium $(\bar{u}, 0)$ erhält man

$$A_{\bar{u}} = f'(\bar{u}, 0) = \begin{bmatrix} (1 - \lambda_1 \bar{u}) - \lambda_1 \bar{u} & \bar{u} \\ 0 & \mu + \bar{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & \bar{u} \\ 0 & \mu + \bar{u} \end{bmatrix},$$

Eigenwerte sind daher -1 mit Eigenvektor $(1, 0)$, und $\mu + \bar{u} > 0$ mit Eigenvektor $(1, 1 + (\mu + \bar{u})/\bar{u})$, also ist $(\bar{u}, 0)$ ein Sattelpunkt. Analog sieht man, dass auch das zweite marginale Equilibrium ein Sattelpunkt ist.

Schließlich untersuchen wir das Koexistenz-Equilibrium (u_*, v_*) . Hier gilt

$$A_* := f'(u_*, v_*) = \begin{bmatrix} -\lambda_1 u_* & u_* \\ v_* & -\lambda_2 v_* \end{bmatrix}.$$

Ist das Koexistenz-Equilibrium biologisch relevant, gilt also $\lambda_1 \lambda_2 > 1$, so ist stets

$$\text{sp } A_* = -(\lambda_1 u_* + \lambda_2 v_*) < 0,$$

und wir haben

$$\det A_* = u_* v_* (\lambda_1 \lambda_2 - 1) > 0.$$

Damit ist (u_*, v_*) stabil, und zwar ein stabiler Knoten, denn es ist

$$(\text{sp } A_*)^2 - 4 \det A_* = (\lambda_1 u_* - \lambda_2 v_*)^2 + 4 u_* v_* > 0.$$

Folglich haben wir im Symbiose-Modell mit $\mu > 0$ zwei Fälle zu unterscheiden:

(I) $\lambda_1 \lambda_2 > 1$: Koexistenz-Equilibrium existiert.

(II) $\lambda_1 \lambda_2 < 1$: kein Koexistenz-Equilibrium.

Im Fall (I) besitzen die Schaltkurven $f_j(u, v) = 0, j = 1, 2$, genau einen Schnittpunkt in $(0, \infty)^2$, nämlich (u_*, v_*) . Diese Geraden unterteilen den positiven Quadranten in 4 Bereiche. Es sei D_1 das untere Gebiet zwischen den Geraden, D_2 das oberhalb, D_3 der Bereich unter ihnen, sowie D_4 der oberhalb beider. Man überzeugt sich, dass D_1 und D_2 positiv invariant sind. Ist nun $(u_0, v_0) \in D_1, u_0, v_0 > 0$, so sind sowohl $u(t)$ als auch $v(t)$ wachsend für alle $t \geq 0$ und beschränkt, also konvergent. Daher existiert der Grenzwert $\lim_{t \rightarrow \infty} (u(t), v(t)) = (u_\infty, v_\infty)$, und da der Grenzwert ein Equilibrium ist, muss er das Koexistenz-Equilibrium sein. Analog sind $u(t), v(t)$ fallend für $(u_0, v_0) \in D_2$, und damit beschränkt, also ebenfalls konvergent mit Grenzwert (u_*, v_*) . Ist $(u_0, v_0) \in D_3, v_0 > 0$, so ist $v(t)$ streng wachsend, $u(t)$ streng fallend, also tritt die Lösung entweder zu einem Zeitpunkt t_0 in $D_1 \cup D_2$ ein, oder konvergiert mit Grenzwert (u_*, v_*) . Analog argumentiert man für D_4 . Man beachte, dass wir nebenbei globale Existenz der Lösungen für $t \geq 0$ gezeigt haben. Das Koexistenz-Equilibrium ist also global asymptotisch stabil in $(0, \infty)^2$, sofern es existiert.

Im Fall (II) gibt es keinen Schnittpunkt der Schaltgeraden und kein stabiles Equilibrium. Die Schaltgeraden teilen den positiven Quadranten in 3 Bereiche, nämlich in das Gebiet D_1 oberhalb beider Geraden, D_2 unterhalb beider und D_3 zwischen den Geraden. Hier ist D_3 positiv invariant, Lösungen bleiben in D_3 solange sie existieren. Startet man in $(u_0, v_0) \in D_1, u_0 > 0$, so ist $u(t)$ streng wachsend und $v(t)$ streng fallend, also gibt es eine Eintrittszeit t_0 , sodass $(u(t_0), v(t_0)) \in \partial D_3$ ist. Ebenso argumentiert man für Anfangswerte in D_2 . Ist hingegen der Anfangswert $(u_0, v_0) \in D_3, u_0, v_0 > 0$, so zeigen wir, dass die Lösung in endlicher Zeit explodiert, sie also nicht global existiert.

Dazu kann man folgendermaßen vorgehen. Sei $(u(t), v(t))$ eine Lösung in D_3 mit maximalem Existenzintervall $J = [0, t_*)$. Da sowohl $u(t)$ als auch $v(t)$ wachsend und unbeschränkt sind, kann man $u(t), v(t) \geq 1$ für alle $t \in J$ annehmen. Wir setzen nun $w(t) = u^{1+\lambda_2}(t) v^{1+\lambda_1}(t)$ und erhalten für $w(t)$ die Differentialgleichung

$$\dot{w} = w[1 + \lambda_2 + \mu(1 + \lambda_1) + (1 - \lambda_1 \lambda_2)(u + v)] = w[a + b(u + v)],$$

wobei $a, b > 0$ sind. Nun ist für $u, v \geq 1$

$$u + v \geq 2(uv)^{1/2} \geq 2(u^{1+\lambda_2} v^{1+\lambda_1})^\alpha = 2w^\alpha,$$

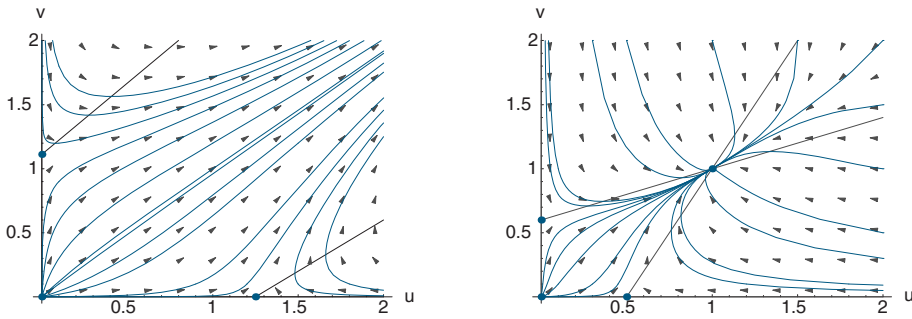


Abb. 6. Kooperation

mit $\alpha = \min\{1/2(1 + \lambda_1), 1/2(1 + \lambda_2)\}$. Es folgt für $w(t)$ die Differentialungleichung

$$\dot{w} \geq 2bw^{1+\alpha}, \quad t \in J, \quad w(0) \geq 1,$$

die $w(t) \rightarrow \infty$ in positiver endlicher Zeit impliziert. Da $u(t), v(t)$ wachsend sind, folgt auch $u(t), v(t) \rightarrow \infty$ in endlicher Zeit, also ist $t_* < \infty$.

Die relevanten Phasenportraits sind in Abb. 6 dargestellt. Wir fassen diese Resultate in folgendem Satz zusammen.

Satz über Kooperation. Es seien $\lambda_1, \lambda_2, \mu > 0$. Dann sind das triviale Equilibrium $(0, 0)$ und die marginalen Equilibria $(\bar{u}, 0)$ und $(0, \bar{v})$ für das Symbiose-Modell (2.11) instabil. Ferner gilt:

Satz

- (I) Im Fall $\lambda_1\lambda_2 > 1$ gibt es genau ein Koexistenz-Equilibrium (u_*, v_*) . Dieses ist in $(0, \infty)^2$ global asymptotisch stabil, und es gilt $u_* > \bar{u}$ und $v_* > \bar{v}$.
- (II) Im Fall $\lambda_1\lambda_2 < 1$ gibt es kein Koexistenz-Equilibrium, und jede Lösung in $(0, \infty)^2$ explodiert in endlicher Zeit.

Der Satz über Kooperation zeigt, dass die beiden Arten tatsächlich von einander profitieren, im Fall (II) sogar so stark, dass die Population in endlicher Zeit explodiert. Letzteres ist natürlich biologisch nicht sinnvoll, nur der Fall (I) ist biologisch relevant.

Zum Abschluss dieses Abschnitts betrachten wir den Fall, dass die zweite Art allein nicht überlebensfähig ist, also $\mu < 0$. Das triviale Equilibrium wird dann zum Sattelpunkt, es gibt nur ein marginales Equilibrium in \mathbb{R}_+^2 , nämlich $(\bar{u}, 0)$. Dies ist ein Sattelpunkt, sofern $\mu + \bar{u} > 0$ ist, also für $1 + \mu\lambda_1 > 0$. Ist hingegen $1 + \mu\lambda_1 < 0$, so ist $(\bar{u}, 0)$ ein stabiler Knoten. Das Koexistenz-Equilibrium ist biologisch relevant für $(\mu + \lambda_2)(1 + \mu\lambda_1) > 0$, $(\mu + \lambda_2)(\lambda_1\lambda_2 - 1) > 0$, und es ist stabil im Falle $\lambda_1\lambda_2 > 1$.

Gilt nun $\mu + \lambda_2 > 0$ und $\lambda_1\lambda_2 > 1$, so ist (u_*, v_*) positiv und stabil, $(\bar{u}, 0)$ instabil, und die oben für den Fall (I) durchgeführte Analysis überträgt sich. Man beachte, dass auch hier $u_* > \bar{u}$ gilt: die erste Art profitiert auch hier von der zweiten, deren Überleben erst durch die Anwesenheit der ersten ermöglicht wird.

■ 6

Volterra-Lotka-Modelle

Wir kommen nun zur Analysis des Volterra-Lotka Modells (2.9). Da die rechte Seite $f(u, v)$ des Systems polynomial, insbesondere stetig differenzierbar ist, ist der Satz aus Abschnitt 3 anwendbar, wir haben also einen lokalen Fluss auf \mathbb{R}_+^2 , der $(0, \infty)^2$ invariant lässt.

Als Nächstes zeigen wir globale Existenz für $t \geq 0$. Sei $J = [0, t_*)$ das maximale Existenzintervall. Auf J haben wir dann

$$\dot{u} = (1 - \lambda_1 u - v)u \leq u, \quad \dot{v} = (\mu - \lambda_2 v + u)v \leq (\mu + u)v,$$

also $0 \leq u(t) \leq e^t u_0$ und mit $m := \mu + u_0 e^{t_*}$ auch $0 \leq v(t) \leq e^{mt} v_0$, sodass $(u(t), v(t))$ auf jedem endlichen Intervall beschränkt ist. Daraus folgt aber $t_* = \infty$, d.h. die Lösungen existieren für $t \geq 0$ global.

Relevante Equilibria sind im Volterra-Lotka Modell das triviale $(0, 0)$, das marginale $(\bar{u}, 0)$ und im Falle $\mu > 0$ das zweite marginale $(0, \bar{v})$. Das Koexistenz-Equilibrium ist hier durch die Gleichungen

$$0 = 1 - \lambda_1 u_* - v_*, \quad 0 = \mu - \lambda_2 v_* + u_*$$

gegeben, also durch

$$(u_*, v_*) = \frac{1}{1 + \lambda_1 \lambda_2} (\lambda_2 - \mu, 1 + \mu \lambda_1).$$

Es ist biologisch relevant, falls $\lambda_2 > \mu > -1/\lambda_1$ gilt, also falls $\bar{v} < 1$ und $\mu + \bar{u} > 0$ sind.

Die Linearisierung im trivialen Equilibrium ist wie gehabt $A_0 = \text{diag}(1, \mu)$; $(0, 0)$ ist also ein instabiler Knoten für $\mu > 0$ und ein Sattelpunkt für $\mu < 0$. Im marginalen Equilibrium $(\bar{u}, 0)$ erhält man

$$A_{\bar{u}} = f'(\bar{u}, 0) = \begin{bmatrix} (1 - \lambda_1 \bar{u}) - \lambda_1 \bar{u} & -\bar{u} \\ 0 & \mu + \bar{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & -\bar{u} \\ 0 & \mu + \bar{u} \end{bmatrix},$$

Eigenwerte sind daher -1 mit Eigenvektor $(1, 0)$, und $\mu + \bar{u}$ mit Eigenvektor $(-1, 1 + (1 + \mu)/\bar{u})$, also ist $(\bar{u}, 0)$ ein Sattelpunkt falls $\bar{u} + \mu > 0$ ist, für $\bar{u} + \mu < 0$ dagegen ein stabiler Knoten.

Analog erhält man für das marginale Equilibrium $(0, \bar{v})$ im Fall $\mu > 0$ die Matrix

$$A_{\bar{v}} = f'(0, \bar{v}) = \begin{bmatrix} 1 - \bar{v} & 0 \\ \bar{v} & (\mu - \lambda_2 \bar{v}) - \lambda_2 \bar{v} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - \bar{v} & 0 \\ \bar{v} & -\mu \end{bmatrix},$$

welche die Eigenwerte $-\mu$ mit Eigenvektor $(0, 1)$, und $1 - \bar{v}$ mit Eigenvektor $(1 - (1 + \mu)/\bar{v}, -1)$ besitzt. Daher ist das Equilibrium $(0, \bar{v})$ für $\bar{v} > 1$ stabil, genauer ein stabiler Knoten, und im Fall $\bar{v} < 1$ instabil, genauer ein Sattelpunkt.

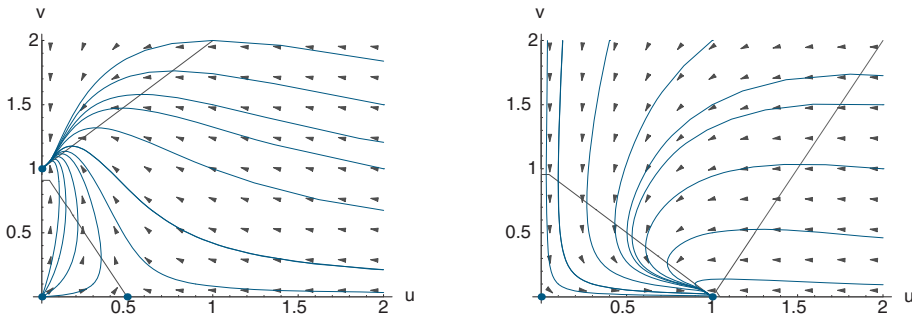


Abb. 7. Keine Koexistenz für Räuber-Beute

Schließlich untersuchen wir das Koexistenz-Equilibrium (u_*, v_*) . Hier gilt

$$A_* := f'(u_*, v_*) = \begin{bmatrix} -\lambda_1 u_* & -u_* \\ v_* & -\lambda_2 v_* \end{bmatrix}.$$

Ist das Koexistenz-Equilibrium biologisch relevant, gilt also $u_*, v_* > 0$, so ist

$$\text{sp } A_* = -(\lambda_1 u_* + \lambda_2 v_*) < 0,$$

und wir haben

$$\det A_* = u_* v_* (\lambda_1 \lambda_2 + 1) > 0.$$

Also ist (u_*, v_*) stabil wenn relevant, und zwar ein stabiler Knoten für

$$r := (\text{sp } A_*)^2 - 4 \det A_* = (\lambda_1 u_* - \lambda_2 v_*)^2 - 4 u_* v_* > 0,$$

und eine stabile Spirale im Fall $r < 0$.

Damit haben wir hier generisch vier Fälle zu unterscheiden:

(I) Keine Koexistenz:

(a) $\bar{v} > 1$, also $\mu > \lambda_2$.

(b) $\mu + \bar{u} < 0$, also $1 + \mu \lambda_1 < 0$.

(II) Koexistenz:

(a) $\bar{v} < 0$, $\mu + \bar{u} > 0$.

(b) $0 < \bar{v} < 1$, $\mu + \bar{u} > 0$.

Wie in den vorhergehenden Abschnitten kann man nun mittels Invarianz- und Monotonie-Argumenten zeigen, dass im Fall (Ia) das marginale Equilibrium $(0, \bar{v})$ in $(0, \infty)^2$ global asymptotisch stabil ist, und im Fall (Ib) das andere marginale Equilibrium $(\bar{u}, 0)$. Wir überlassen die Details dem Leser; vgl. Abb. 7.

Die Analysis im Koexistenzfall kann nicht mit Invarianz und Monotonie allein gelingen, da keines der durch die Schaltkurven festgelegten Bereiche positiv invariant ist. Hier werden wir die *Methode der Ljapunov-Funktionen* verwenden.

Dazu setzen wir

$$\phi(u, v) := [u - u_* \log u] + [v - v_* \log v].$$

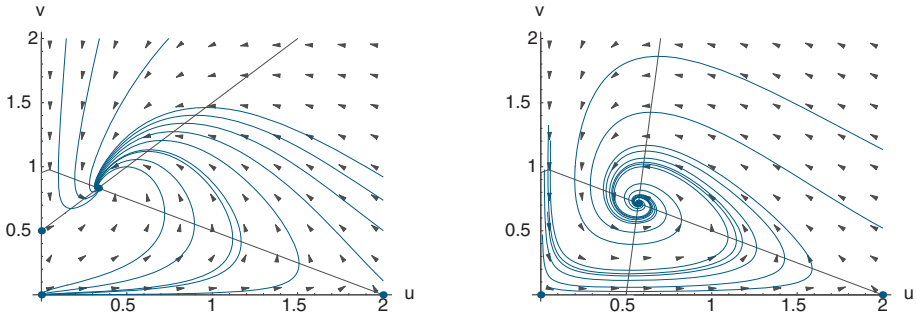


Abb. 8. Koexistenz für Räuber-Beute

Dann haben wir mit den Gleichungen für u_* , v_*

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\phi(u, v) &= \dot{u}(1 - u_*/u) + \dot{v}(1 - v_*/v) \\ &= (u - u_*)[\lambda_1 u_* + v_* - \lambda_1 u - v] + (v - v_*)[\lambda_2 v_* - u_* - \lambda_2 v + u] \\ &= -\lambda_1(u - u_*)^2 - \lambda_2(v - v_*)^2 \leq 0, \end{aligned}$$

sofern $\lambda_1 > 0$ und $\lambda_2 > 0$ sind. Ferner impliziert $d\phi(u, v)/dt = 0$ schon $u = u_*$ und $v = v_*$. Somit ist $\phi(u, v)$ sogar eine strikte Ljapunov-Funktion für (2.9). Da nun $\phi(u, v) \rightarrow \infty$ für $u \rightarrow 0+$, $u \rightarrow \infty$ oder $v \rightarrow 0+$, $v \rightarrow \infty$ gilt, sind die Levelmengen

$$M(u_0, v_0) := \{(u, v) \in (0, \infty)^2 : \phi(u, v) \leq \phi(u_0, v_0)\}$$

positiv invariant und kompakt. Der Satz von La Salle zeigt dann, dass jede Lösung gegen ein Equilibrium in $(0, \infty)^2$ konvergiert, also gegen (u_*, v_*) , das einzige Equilibrium in $(0, \infty)^2$. Damit haben wir die globale asymptotische Stabilität des Koexistenz-Equilibriums gezeigt, gleichzeitig für die Fälle (IIa) und (IIb). Die entsprechenden Phasendiagramme sind in Abb. 8 dargestellt. Wir fassen zusammen.

Satz

Satz zu Räuber-Beute. Seien $\lambda_1 > 0$, $\lambda_2 > 0$, $\mu \in \mathbb{R}$. Dann gilt:

- (i) Koexistenz: Für $\lambda_2 > \mu > -1/\lambda_1$ gibt es genau ein Koexistenz-Equilibrium (u_*, v_*) . Es ist in $(0, \infty)^2$ global asymptotisch stabil.
- (ii) Für $\lambda_2 < \mu$, also $\bar{v} > 1$, ist das marginale Equilibrium $(0, \bar{v})$ in $(0, \infty)^2$ global asymptotisch stabil.
- (iii) Für $\mu < -1/\lambda_1$, also $\mu < -\bar{u}$, ist das marginale Equilibrium $(\bar{u}, 0)$ in $(0, \infty)^2$ global asymptotisch stabil.

Biologisch lässt sich dieses Resultat im unskalierten Modell wie folgt interpretieren. Koexistenz gibt es nur, wenn die relative Geburtsrate a_1/c_1 der Beute größer als die Kapazität der Räuber a_2/b_2 , und die Kapazität der Beute a_1/b_1 größer als die negative relative Geburtsrate der Räuber $-a_2/c_2$ ist. Andernfalls rotten die Räuber

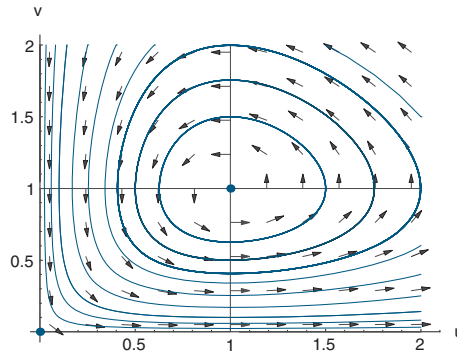


Abb. 9. Volterra-Lotka-Modell

die Beute aus ($a_2 > 0$), bzw. können sich nicht von der Beute ernähren und verhungern ($a_2 < 0$).

Interessant ist der Grenzfall $\lambda_1 = \lambda_2 = 0$, der dem klassischen Volterra-Lotka-Modell entspricht. In diesem Fall existiert das Koexistenz-Equilibrium, und es gibt keine marginalen Equilibria, nur das triviale, das instabil ist, ein Sattelpunkt. $\phi(u, v)$ ist immer noch eine Ljapunov-Funktion, aber es gilt $d\phi(u, v)/dt = 0$ für alle u, v , d.h. $\phi(u, v)$ ist ein *erstes Integral* des Systems. Damit sind die Orbits der Lösungen geschlossene Kurven, die Niveaulinien von ϕ , also sind alle Lösungen in $(0, \infty)^2$ periodisch. Das entsprechende Phasenportrait ist Abb. 9.

Man beachte, dass das klassische Volterra-Lotka Modell nicht *strukturell stabil* ist, da z.B. ein beliebig kleines aber positives λ_1 die Struktur des Phasenbildes komplett ändert. Gute Modelle sollten aber die Eigenschaft haben, dass sie gegen kleine Änderungen der Parameter strukturell unempfindlich sind. Die Fälle (i), (ii) und (iii) im Satz über das Räuber-Beute Modell haben diese Eigenschaft, sind also strukturell stabil.

Mit Ausnahme des Grenzfalls $\lambda_1 = \lambda_2 = 0$ besitzt das Volterra-Lotka Modell (2.9) keine echten periodischen Lösungen. Da man aber in gewissen realen Räuber-Beute Systemen wie z.B. im Schneehase-Luchs System in Kanada durchaus permanente Oszillationen beobachtet hat, kann ein solches System nicht durch (2.9) beschrieben werden. Wo liegen Fehler im Modell? Sicher nicht im logistischen Wachstum der beiden Spezies, daher ist der Kopplungsterm uv zu überdenken. Diese Form der Kopplung bedeutet biologisch, dass es bei jedem Räuber-Beute Kontakt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit p zum Tod der Beute und zur Nahrungsaufnahme des Räubers kommt. Diese Wahrscheinlichkeit p ist unabhängig von den jeweiligen Populationsgrößen. Nun ist aber der Appetit der Räuber endlich, d.h. p sollte eine fallende Funktion in u sein. Dies führt auf einen Kopplungsterm mit Sättigung, z.B. $v \frac{u}{1+\gamma u}$ mit einer Konstanten $\gamma > 0$. Ein weiterer, in (2.9) nicht berücksichtigter Effekt ist der Fakt, dass der Aufwand der Räuber zur Suche nach Beute zu groß wird, wenn u klein ist, sie verlagern sich dann auf andere als Beute geeignete Arten. In diesem Fall sollte man wie bereits diskutiert $\mu \geq 0$ annehmen, und den Kopplungsterm von höherer Ordnung bzgl. u in $u = 0$ wählen; ein Beispiel ist der Kopplungsterm $v \frac{u^2}{(1+\gamma u)^2}$. Allgemeiner sind Kopplungsterme der Form $vf(u)$ von Interesse, wobei $f \in C^{1-}(\mathbb{R})$ streng wachsend ist, $f(0) = 0$ und $f(\infty) < \infty$ gelten.

Übungsaufgaben

1. Führen Sie den Beweis des Satzes über die verallgemeinerte Logistik aus.
2. Untersuchen Sie im Konkurrenzmodell (2.10) die Grenzfälle $\bar{u} = 1$ und $\bar{v} = \mu$.
3. Führen Sie die Analysis des Kooperationsmodells (2.11) im Fall $\mu < 0$ durch.
4. Im unskalierten Kooperationsmodell (2.5) seien $a_1, a_2 < 0$; ist dann stabile Koexistenz möglich?
5. Zeigen Sie die Behauptungen (ii) und (iii) im Satz über das Räuber-Beute Modell.
6. Diskutieren Sie die Grenzfälle $\mu = \lambda_2$ und $1 + \mu\lambda_1 = 0$ im Räuber-Beute Modell.
7. Modellieren Sie Befischung einer Population von Fischen, die sich gemäß dem Räuber-Beute Modell aus Abschnitt 6 verhält.
8. Wie wirkt sich die Befischung auf das Koexistenz-Equilibrium aus?

II Infektionen

Kermack und McKendrick veröffentlichten um 1930 einige Arbeiten, in denen der zeitliche Verlauf ansteckender Krankheiten mit Hilfe mathematischer Modelle untersucht wurde. Diese Untersuchungen wurden zum Ausgangspunkt der mathematischen Modellierung von Infektionen. Wir behandeln hier einige grundlegende Modelle, die wichtige Aussagen über den Ablauf von Infektionen und über die Rolle von Maßnahmen wie Impfungen oder Quarantäne ermöglichen sollen. Dabei wird eine Population in eine Reihe von Klassen unterteilt:

- die Klasse S der Infizierbaren (englisch: *susceptibles*),
- die Klasse E der Infizierten, die noch nicht selbst infizieren können (englisch: *exposed*),
- die Klasse I der Infizierenden (englisch: *infectives*),
- die Klasse R der Individuen, die nicht (mehr) infizierbar oder infizierend sind (englisch: *removed*).

Mit $S = S(t)$ etc. bezeichnen wir auch die Anzahl der Individuen in der jeweiligen Klasse (zur Zeit t). Ihre Summe $S + E + I + R$ ist die Größe der Gesamtpopulation. In manchen der unten diskutierten Modelle treten die Klassen E oder R nicht auf. Die Klasse R enthält insbesondere Infektiöse in Quarantäne oder Immunierte; je nach Modell können aber auch an der Krankheit Gestorbene zu R gezählt werden. Die Klasse I kann durchaus Infizierte enthalten, die keine Symptome zeigen. Da in diesem Fall möglicherweise eine erhöhte Infektionsgefahr vorliegt, könnte man diese Individuen in eine neue Klasse C (englisch: *carrier*) eingruppieren. Generell sollte man weitere Klassen einführen, wenn das Ansteckungsverhalten der Population zusätzliche Differenzierungen zeigt. So wird man typischerweise bei Geschlechtskrankheiten die obigen Klassen noch in Unterklassen weiblicher und männlicher Individuen aufteilen. Ein solches verfeinertes Modell mit $2n$ Klassen behandeln wir in Abschnitt 12. Manche Erreger werden durch andere Populationen übertragen, z.B. bei der Malaria oder bei Wurmerkrankungen. In diesem Falle wird man auch die Population der Überträger im Modell berücksichtigen, vergleiche Übung 13.

Das klassische Kermack–McKendrick Modell und seine Varianten vernachlässigen eine Reihe möglicher Eigenschaften der Individuen wie Alter, unterschiedliche Infektionsgrade oder räumliche Verteilung. Um diese in das Modell aufzunehmen, müsste man den Rahmen der gewöhnlichen Differentialgleichungen verlassen und auch partielle oder retardierte Differentialgleichungen betrachten, siehe den Epilog.

In den folgenden Abschnitten behandeln wir in erster Linie das grundlegende Modell von Kermack and McKendrick, wobei wir den epidemischen und den

endemischen Fall unterscheiden. Im Ersteren wird angenommen, dass die Krankheit so rasch verläuft, dass man die allgemeinen Geburts- und Sterbeprozesse der Population ignorieren kann. Bei endemischen Krankheiten, die dauerhaft in der Bevölkerung vorhanden sind, werden wir hingegen die Geburts- und Sterbeprozesse zumindest in vereinfachter Weise modellieren. Wir betrachten dabei zunächst Systeme mit zwei oder drei Populationsklassen, die sich auf ein- oder zweidimensionale Systeme zurückführen lassen, was die mathematische Behandlung deutlich vereinfacht. Genuin dreidimensionale Modelle untersuchen wir in Kapitel III.

■ 7

Epidemien ohne Immunisierung

Wir betrachten zunächst alleine den Infektionsvorgang und die zugehörigen zeitlichen Veränderungen von $S = S(t)$ und $I = I(t)$. Offenbar nimmt S bei der Infektion ab und I um denselben Betrag zu, wenn es keine latente Phase E gibt. Insbesondere ist die Summe $S + I$ konstant, sodass $\dot{S} = -\dot{I}$. Also erhalten wir die Gleichungen

$$\dot{S} = -f(S, I), \quad \dot{I} = f(S, I),$$

mit einer Infektions-Funktion f . Wir nehmen ferner an, dass die Population räumlich gleichmäßig verteilt ist und dass die Ansteckung eines nichtinfizierten Individuums beim Kontakt mit einem Infizierten mit einer festen relativen Häufigkeit stattfindet. Ähnlich wie im ersten Kapitel, ist somit $f(S, I)$ proportional zu S und I , sodass $f(S, I) = rSI$ gilt. Man bezeichnet die Proportionalitätskonstante $r > 0$ als *Infektionskontaktrate*. Schematisch schreibt man

$$S \xrightarrow{rSI} I.$$

In einem zweiten Schritt müssen wir festlegen, wie sich die Erkrankten weiter verhalten. Zunächst untersuchen wir das *SIS Modell*, bei dem die Infizierten gesunden ohne eine Immunisierung zu erhalten. Diese Annahme trifft näherungsweise auf manche bakterielle Infektionen, wie der Tuberkulose, zu. Die Heilung soll wieder rein zufällig mit einer festen pro Kopf Rate $a > 0$ geschehen, also

$$S \xrightarrow{rSI} I \xrightarrow{aI} S.$$

Da weiterhin $\dot{S} = -\dot{I}$ gelten soll, erhalten wir das System

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -rSI + aI, & t \geq 0, \\ \dot{I} &= rSI - aI, & t \geq 0, \\ S(0) &= S_0, \quad I(0) = I_0, \end{aligned} \tag{7.1}$$

mit gegebenen Anfangswerten $S_0, I_0 \geq 0$. Wir nehmen hier und im Rest das Kapitel an, dass die Populationsgröße zur Zeit $t = 0$ positiv ist. Nach dem Satz von Picard-Lindelöf und der Folgerung zur Quasipositivität besitzt (7.1) genau eine Lösung (S, I) . Wir setzen $N = S_0 + I_0 > 0$. Aus der Gleichung $\dot{S} + \dot{I} = 0$ folgt

$S(t) + I(t) = N$ auf dem Existenzintervall der Lösung, sodass $S(t)$ und $I(t)$ auf Grund ihrer Positivität kleiner als N bleiben. Folglich existiert die Lösung für alle $t \geq 0$ gemäß des Fortsetzungssatzes.

Der Parameter a hat eine anschauliche Interpretation für den isoliert betrachteten Heilungsvorgang. Die Gleichung $\dot{I} = -aI$ hat offenbar die Lösung $I(t) = e^{-at}I_0$. Daher ist $e^{-at} = I(t)/I_0$ die relative Häufigkeit der Individuen aus I_0 , die zur Zeit $t \geq 0$ noch infektiös sind. Also ist die Infektionsdauer exponentialverteilt mit Parameter a , und die mittlere Infektionsdauer ergibt sich als der entsprechende Erwartungswert

$$\frac{1}{a} = \int_0^{\infty} t a e^{-at} dt.$$

Wir definieren nun die *Reproduktionsrate* der obigen Infektion durch

$$\mathcal{R} = \frac{rN}{a}. \quad (7.2)$$

Dabei ist rN gleich der Infektionsrate, die ein erkranktes Individuum in N Infizierbaren besitzt. Somit gibt \mathcal{R} an, wie viele Infektionen dieses Individuum während der mittleren Infektionszeit verursacht, wenn die Anzahl der Infizierbaren konstant gehalten wird.

Als nächstes normalisieren wir die absoluten Anzahlen in (7.1) zu relativen Häufigkeiten und skalieren die Zeit zu $\tau = at$ gemäß der charakteristischen Zeitspanne $1/a$. Wir setzen also

$$u(at) = \frac{S(t)}{N}, \quad v(at) = \frac{I(t)}{N}, \quad u_0 = \frac{S_0}{N}, \quad v_0 = \frac{I_0}{N}. \quad (7.3)$$

Die neue Zeitvariable wird weiterhin als t (anstelle von τ) bezeichnet. Mittels einer einfachen Rechnung erhält man die skalierten Gleichungen

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -(\mathcal{R}u - 1)v, & t &\geq 0, \\ \dot{v} &= (\mathcal{R}u - 1)v, & t &\geq 0, \\ u(0) &= u_0, & v(0) &= v_0. \end{aligned} \quad (7.4)$$

Man beachte, dass (u_0, v_0) auf der Strecke $D_1 = \{(u, v) \in \mathbb{R}^2: u, v \geq 0, u+v = 1\}$ liegt. Aus dem Satz von Picard–Lindelöf und der Folgerung zur Quasipositivität ergibt sich leicht, dass (7.4) eine eindeutige positive Lösung besitzt. Ferner folgt aus (7.4), dass $\dot{u} + \dot{v} = 0$ und somit $u(t) + v(t) = u_0 + v_0 = 1$ für alle $t \geq 0$. Demgemäß verläuft die Lösung (u, v) in der Menge D_1 , und sie existiert folglich für alle Zeiten nach dem Fortsetzungssatz. Wenn wir $u = 1 - v$ in die zweite Gleichung von (7.4) einsetzen, erhalten wir die logistische Gleichung

$$\dot{v} = ((\mathcal{R} - 1) - \mathcal{R}v)v. \quad (7.5)$$

Für den Fall $\mathcal{R} > 1$ wurde diese Gleichung in Abschnitt 1 explizit gelöst, wobei

$$v(t) = \frac{v_0 v_*}{v_0 + (v_* - v_0) \exp(-(\mathcal{R} - 1)t)} \quad \text{mit} \quad v_* = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}}. \quad (7.6)$$

Man entnimmt der Lösungsformel, dass v für $t \rightarrow \infty$ exponentiell gegen den Gleichgewichtspunkt v_* konvergiert, wenn v_0 strikt positiv ist. Dabei ist in der ursprünglichen Zeitskala die exponentielle Konvergenzrate gleich $a(\mathcal{R} - 1) = rN - a$. Ferner strebt $(u, v) = (1 - v, v)$ gegen die stationäre Lösung

$$(u_*, v_*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}}, 1 - \frac{1}{\mathcal{R}} \right).$$

Da hier der Anteil der Infektiösen strikt positiv ist, nennen wir (u_*, v_*) für $\mathcal{R} > 1$ ein *endemisches Gleichgewicht*. Auch im Falle $\mathcal{R} \leq 1$ kann man (7.5) explizit lösen und auf diese Weise zeigen, dass v gegen das Gleichgewicht $\bar{v} = 0$ strebt, wobei die Konvergenz für $\mathcal{R} < 1$ exponentiell ist und wieder (7.6) gilt. Somit konvergiert (u, v) gegen das *krankheitsfreie Equilibrium*

$$(\bar{u}, \bar{v}) = (1, 0).$$

Wir halten fest, dass die Reproduktionsrate \mathcal{R} im SIS Modell die entscheidende Rolle eines Schwellenparameters spielt. Die Infektion kann nur ausbrechen, wenn ein Infektiöser im Mittel mehr als ein Individuum ansteckt, also wenn $\mathcal{R} > 1$ gilt. Die Reproduktionsrate wird diese wesentliche Eigenschaft auch in komplexeren Modellen behalten.

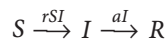
Satz

Sei \mathcal{R} durch (7.2) gegeben. Im SIS Modell (7.4) stirbt die Infektion für $\mathcal{R} \leq 1$ aus. Ist $\mathcal{R} > 1$ und $I_0 > 0$, bleibt die Infektion erhalten und die relativen Anteile (u, v) konvergieren gegen das Gleichgewicht $(u_*, v_*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}}, 1 - \frac{1}{\mathcal{R}} \right)$.

8

Epidemien mit Immunisierung

Im klassischen Modell von Kermack und McKendrick sind alle Gesunden immunisiert, ein typisches Beispiel wären die Masern. Dieses *SIR Modell* lässt sich schematisch durch



darstellen. Wir erhalten genauso wie in Abschnitt 7 das System

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -rSI, & t &\geq 0, \\ \dot{I} &= rSI - aI, & t &\geq 0, \\ \dot{R} &= aI, & t &\geq 0, \\ S(0) &= S_0, & I(0) &= I_0, & R(0) &= R_0, \end{aligned} \tag{8.1}$$

mit gegebenen Konstanten $a, r > 0$ und Anfangswerten $S_0, I_0, R_0 \geq 0$. Wir setzen $N = S_0 + I_0 + R_0$. Man beachte, dass $\dot{S} + \dot{I} + \dot{R}$ gleich 0 ist. Wie im SIS Modell (7.1) gibt es genau eine positive Lösung von (8.1) mit $S(t) + I(t) + R(t) = N$ für alle $t \geq 0$. Wir

skalieren das Modell wie in (7.3) durch

$$u(at) = \frac{S(t)}{N}, \quad v(at) = \frac{I(t)}{N}, \quad w(at) = \frac{R(t)}{N}, \quad u_0 = \frac{S_0}{N}, \quad v_0 = \frac{I_0}{N}, \quad w_0 = \frac{R_0}{N},$$

und erhalten die normalisierten Gleichungen

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -\mathcal{R}uv, & t &\geq 0, \\ \dot{v} &= \mathcal{R}uv - v, & t &\geq 0, \\ \dot{w} &= v, & t &\geq 0, \\ u(0) &= u_0, \quad v(0) = v_0, \quad w(0) = w_0, \end{aligned} \tag{8.2}$$

wobei \mathcal{R} wieder durch (7.2) gegeben ist. Es gilt $u(t) + v(t) + w(t) = u_0 + v_0 + w_0 = 1$ für alle $t \geq 0$. Da w nur in der dritten Gleichung in (8.2) vorkommt, müssen wir nur das reduzierte System

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -\mathcal{R}uv, & t &\geq 0, \\ \dot{v} &= \mathcal{R}uv - v, & t &\geq 0, \\ u(0) &= u_0, \quad v(0) = v_0, \end{aligned} \tag{8.3}$$

für u und v betrachten. Die Anfangswerte und die Lösungen dieses Problems liegen im Dreieck $D_2 = \{(u, v) \in \mathbb{R}^2: u, v \geq 0, u + v \leq 1\}$. Die verbleibende Lösungskomponente w ist dann durch

$$w(t) = w_0 + \int_0^t v(s) ds, \quad t \geq 0,$$

gegeben. Offenbar sind $(\bar{u}, 0)$ mit $\bar{u} \in [0, 1]$ die einzigen stationären Lösungen von (8.3) in D_2 . Für einen Startwert $(0, v_0) \in D_2$ besitzt (8.3) die Lösung $(0, e^{-t}v_0)$, die gegen $(0, 0)$ konvergiert. Seien nun $u_0 > 0$ und $v_0 > 0$. Dann bleibt die Lösung (u, v) strikt positiv, da Lösungen sich nicht schneiden können. Wir berechnen mittels Trennung der Variablen ein erstes Integral H von (8.3) für $u, v > 0$. Aus den Differentialgleichungen folgt

$$\frac{\dot{v}(t)}{\dot{u}(t)} = -1 + \frac{1}{\mathcal{R}u(t)}.$$

Multiplikation mit \dot{u} und Integration bezüglich t liefern dann

$$v(t) - v_0 = u_0 - u(t) + \mathcal{R}^{-1}(\log u(t) - \log u_0).$$

Somit ist die Funktion $H: (0, 1] \times [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}_+$, $H(u, v) = v + u - \mathcal{R}^{-1} \log u$, ein erstes Integral von (8.3). (Probe!) Da dann $H(u(t), v(t))$ gleich $H(u_0, v_0)$ ist, verlaufen die Trajektorien auf den Niveaukurven von H . Diese sind als Graphen der Funktionen

$$v = \phi_c(u) = c - u + \mathcal{R}^{-1} \log u, \quad c = H(u_0, v_0), \quad u > 0,$$

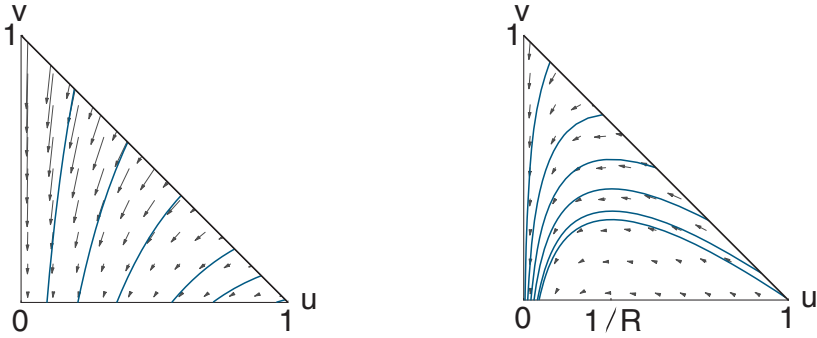


Abb. 10. Epidemisches SIR Modell mit $\mathcal{R} = 0.8$ bzw. $\mathcal{R} = 3$.

gegeben. Die Funktion ϕ_c nimmt ihr Maximum bei $u = \mathcal{R}^{-1}$ an und konvergiert gegen $-\infty$ für $u \rightarrow 0$. Somit wächst ϕ_c auf $(0, 1]$, falls $\mathcal{R} \leq 1$. Ist $\mathcal{R} > 1$, dann wächst ϕ_c auf $(0, \mathcal{R}^{-1}]$ und fällt auf $[\mathcal{R}^{-1}, 1]$. Die Lösungen (u, v) verlaufen von rechts nach links, da $\dot{u} < 0$ nach (8.3) für $u_0, v_0 > 0$ gilt. Typischerweise wählt man $R_0 = w_0 = 0$, sodass der Startwert (u_0, v_0) auf dem oberen Rand des Dreiecks D_2 liegt.

Die Lösung $(u(t), v(t))$ von (8.3) besitzt für $t \rightarrow \infty$ stets einen Grenzwert, da ihre Komponenten für große t monoton und beschränkt sind. Da Grenzwerte von Lösungen immer Equilibria sind, konvergiert die Lösung gegen eine stationäre Lösung $(u_\infty, 0)$. Dabei ist u_∞ die einzige Nullstelle der Funktion ϕ_c in $(0, \min\{1, \mathcal{R}^{-1}\}]$, die implizit durch

$$u_\infty - \mathcal{R}^{-1} \log u_\infty = u_0 + v_0 - \mathcal{R}^{-1} \log u_0, \quad u_0 > 0, \quad (8.4)$$

gegeben ist. Insbesondere verschwindet im epidemischen SIR Modell die Infektion immer für große Zeiten. Der Wert $1 - u_\infty$ ist gerade der Anteil der Bevölkerung, der von der Infektion betroffen wird (wenn $w_0 = 0$). Wie beim SIS Modell ist $\mathcal{R} = 1$ wieder ein Schwellenwert: Die Krankheit breitet sich genau dann aus, wenn $\mathcal{R} > 1$ (und u_0 genügend groß ist). Insbesondere ergeben sich die Phasenportraits in Abbildung 10.

Satz

Es sei \mathcal{R} durch (7.2) gegeben. Im SIR Modell (8.3) konvergiert die Lösung stets gegen $(u_\infty, 0)$ mit u_∞ aus (8.4) (und $u_\infty = 0$ für $u_0 = 0$); die Krankheit stirbt also immer aus. Ist $\mathcal{R} > 1$, $v_0 > 0$ und $u_0 > 1/\mathcal{R}$, dann wächst der Anteil der Infizierten bis zum Maximalwert

$$v_{\max} = -\mathcal{R}^{-1}(1 + \log \mathcal{R}) + u_0 + v_0 - \mathcal{R}^{-1} \log u_0$$

und sinkt danach gegen 0. Ist $u_0 \leq 1/\mathcal{R}$, so fällt v monoton gegen 0. Das krankheitsfreie Equilibrium $(1, 0)$ ist für $\mathcal{R} > 1$ in D_2 instabil und für $\mathcal{R} \leq 1$ in D_2 stabil, aber nicht asymptotisch stabil.

Beweis. Wir müssen nur noch die Stabilitätsaussagen zeigen. Sei $\mathcal{R} > 1$. Dann gibt es auf Grund der Diskussion vor dem Satz beliebig nahe bei $(1, 0)$ Anfangswerte $(u_0, v_0) \in D_2$ mit $v_0 > 0$, deren zugehörige Lösung gegen $(u_\infty, 0)$ mit $u_\infty \neq 1$ konvergiert. Also ist $(1, 0)$ in D_2 instabil. Sei nun $\mathcal{R} \leq 1$ und $(u_0, v_0) \in D_2$ mit $v_0 > 0$. Nach den obigen Bemerkungen gilt $0 \leq v(t) \leq v_0 \leq 1 - u_0$ und $0 \leq 1 - u(t) \leq 1 - u_\infty$. Da $\mathcal{R} \leq 1$ ist, fällt die Funktion $\psi(x) = x - \mathcal{R}^{-1} \log x$ auf $(0, 1]$ strikt mit $\psi(1) = 1$. Folglich existiert die Umkehrabbildung ψ^{-1} , und sie ist stetig. Wegen (8.4) konvergiert nun u_∞ für $u_0 \rightarrow 1$ gegen 1. Somit ist $(1, 0)$ in D_2 stabil. Offenbar ist $(1, 0)$ nicht asymptotisch stabil. \square

Man beachte, dass (8.4) die Beziehung

$$\mathcal{R} = \frac{\log u_0 - \log u_\infty}{u_0 + v_0 - u_\infty}$$

impliziert. Hierbei können u_0, v_0 und u_∞ zumindest unter günstigen Umständen beobachtet werden. Die obige Formel erlaubt also a posteriori eine Bestimmung der Reproduktionsrate \mathcal{R} für Infektionen, die durch das SIR Modell (8.1) korrekt beschrieben werden. Zur Illustration geben wir in der folgenden Tabelle die Reproduktionsraten für einige Infektionskrankheiten an.

Krankheit	\mathcal{R}	$\hat{p} = 1 - \mathcal{R}^{-1}$
Diphtherie	4 – 6	0.75 – 0.83
Keuchhusten	13 – 17	0.93 – 0.94
Masern	12 – 13	0.93
Mumps	4 – 7	0.75 – 0.86
Pocken	3 – 5	0.67 – 0.80
Polio	6	0.83
Röteln	6 – 7	0.83 – 0.86
Scharlach	5 – 7	0.80 – 0.86
Windpocken	9 – 10	0.89 – 0.90

Wir möchten nun mit Hilfe der obigen Resultate Strategien diskutieren, die es erlauben, den Epidemiefall $\mathcal{R} > 1$ zu verhindern. Eine Möglichkeit besteht darin, die Parameter a, r und N so abzuändern, dass \mathcal{R} kleiner als 1 wird. Gemäß (7.2) könnte man die Populationsgröße N oder die Infektionsrate r verringern. Ersteres geschieht bei Tieren durch die traurige Maßnahme der Keulung, Letzteres etwa durch Hygienemaßnahmen. Ferner kann man die Rate a zu a' erhöhen. Dies kann durch eine Beschleunigung der Heilung und Immunisierung geschehen (was sowieso wünschenswert ist) oder durch Quarantäne. Im zweiten Falle isoliert man Infizierte mit einer festen Rate $(a' - a)I$, mit einer Konstanten $a' > a$, sodass sie keine Individuen aus S anstecken können. Folglich werden die Isolierten zur Klasse R gezählt, und in (8.1) wird a durch a' ersetzt.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, (bis) zum Zeitpunkt $t = 0$ einen Anteil $p \in [0, 1]$ der Population durch Impfung erfolgreich zu immunisieren. Für kleines p_0 erhalten wir dann näherungsweise den neuen Anfangswert $u_0 = 1 - p$. Um den

Ausbruch einer Epidemie zu verhindern, muss dann $1 - p$ kleiner als \mathcal{R}^{-1} sein, also $p > 1 - \mathcal{R}^{-1} =: \hat{p}$. Man sagt, dass in diesem Falle die Population *Gruppenimmunität* besitzt. Man kann der obigen Tabelle entnehmen, welcher Impfungsgrad p für die jeweiligen Krankheiten dazu erforderlich ist.

■ 9

Epidemien mit Immunverlust

Im epidemischen SIR Modell (8.1) konnten wir die Klasse R der Immunisierten abspalten, da sie nicht in die Gleichungen für S und I einging. Diese Methode ist aber nicht mehr (direkt) anwendbar, wenn die Immunität mit einer Rate bR verloren geht und die betreffenden Individuen wieder infizierbar werden. Man spricht hier vom (epidemischen) *SIRS Modell*. Wir betrachten also das System

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -rSI + bR, & t \geq 0, \\ \dot{I} &= rSI - aI, & t \geq 0, \\ \dot{R} &= aI - bR, & t \geq 0, \\ S(0) &= S_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = R_0, \end{aligned} \quad (9.1)$$

mit gegebenen Konstanten $a, b, r > 0$ und Anfangswerten $S_0, I_0, R_0 \geq 0$. Auch in diesem Fall existiert genau eine positive Lösung. Da weiterhin $\dot{S} + \dot{I} + \dot{R}$ gleich 0 ist, bleibt die anfängliche Populationsgröße $N = S_0 + I_0 + R_0$ für alle Zeiten erhalten. Also existiert die Lösung für alle $t \geq 0$ nach dem Fortsetzungssatz. Der eigentliche Infektionsvorgang hat sich gegenüber dem SIS und dem SIR Modell nicht geändert, sodass die Reproduktionsrate \mathcal{R} wieder durch (7.2) gegeben ist. Wir skalieren (9.1) genauso wie (8.1) und erhalten die Gleichungen

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -\mathcal{R}uv + \alpha w, & t \geq 0, \\ \dot{v} &= \mathcal{R}uv - v, & t \geq 0, \\ \dot{w} &= v - \alpha w, & t \geq 0, \\ u(0) &= u_0, \quad v(0) = v_0, \quad w(0) = w_0, \end{aligned} \quad (9.2)$$

wobei wir $\alpha = b/a > 0$ setzen. Nun liegen die Anfangswerte im (räumlichen) Dreieck $D_3 = \{(u, v, w) \in \mathbb{R}_+^3 : u + v + w = 1\}$. Ebenso wie beim unskalierten System (9.1) sieht man, dass (9.2) genau eine Lösung besitzt, die für alle Zeiten in D_3 verläuft. Insbesondere ist also w gleich $1 - u - v$; im Gegensatz zum SIR Modell, in dem w eine Stammfunktion von v ist. Innerhalb der invarianten Menge D_3 haben wir nur das krankheitsfreie Gleichgewicht $(\bar{u}, \bar{v}, \bar{w}) = (1, 0, 0)$ und, falls $\mathcal{R} > 1$, zusätzlich das endemische Gleichgewicht

$$p_* = (u_*, v_*, w_*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}}, \frac{\alpha(1 - \mathcal{R}^{-1})}{1 + \alpha}, \frac{1 - \mathcal{R}^{-1}}{1 + \alpha} \right). \quad (9.3)$$

Im folgenden Satz wird gezeigt, dass die Infektion für $\mathcal{R} < 1$ ausstirbt, und dass das System für $\mathcal{R} > 1$ gegen das endemische Equilibrium konvergiert. Das Verhalten

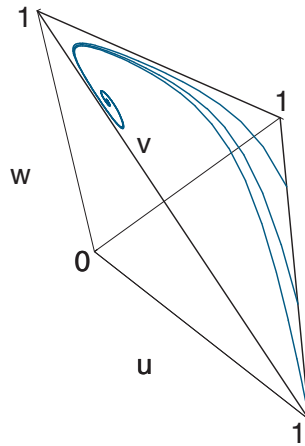


Abb. 11. Epidemisches SIRS Modell mit $\mathcal{R} = 5$ und $\alpha = 0.05$.

des SIRS Modells (9.2) unterscheidet sich somit deutlich vom epidemischen SIR Modell (8.2), bei dem die Infektion auch nach einem Ausbruch stets erlischt. Insofern sollte man im SIRS Modell eigentlich Geburts- und Sterbeprozesse berücksichtigen, vergleiche Aufgabe 12. Gegenüber dem qualitativ ähnlicherem SIS Modell (7.4) ist der endemische Gleichgewichtswert v_* reduziert, da es in (9.3) einen strikt positiven Anteil w_* von Immunisierten gibt. Die Abbildung 11 zeigt drei (in D_3 verlaufende) Lösungen von (9.2) im Falle eines endemischen Equilibriums, wobei jeweils $w(0)$ gleich 0 ist.

Es sei \mathcal{R} durch (7.2) gegeben und $(u_0, v_0, w_0) \in D_3$. Dann besitzt das epidemische SIRS Modell (9.2) genau eine Lösung, die für alle $t \geq 0$ in D_3 liegt.

Satz

Sei $\mathcal{R} < 1$. Dann ist das krankheitsfreie Gleichgewicht $(\bar{u}, \bar{v}, \bar{w}) = (1, 0, 0)$ asymptotisch stabil in D_3 und die Lösung konvergiert gegen $(1, 0, 0)$ für $t \rightarrow \infty$.

Sei $\mathcal{R} > 1$. Dann ist $(1, 0, 0)$ in D_3 instabil und das endemische Gleichgewicht $p_* = (u_*, v_*, w_*)$ aus (9.3) ist strikt positiv und asymptotisch stabil in D_3 . Ferner konvergiert die Lösung für $t \rightarrow \infty$ gegen p_* , für jedes $(u_0, v_0, w_0) \in D_3$ mit $v_0 > 0$.

Beweis. Die erste Behauptung haben wir schon vor dem Satz diskutiert. Es sei $(u_0, v_0, w_0) \in D_3$ und (u, v, w) die zugehörige Lösung von (9.2). Sei zunächst $\mathcal{R} < 1$. Da $u \leq 1$ und $u, v \geq 0$ sind, zeigt die zweite Gleichung in (9.2) $\dot{v} \leq -\varepsilon v$, mit $\varepsilon = \min\{\alpha, 1 - \mathcal{R}\} > 0$. Durch Integration folgt $v(t) \leq e^{-\varepsilon t} v_0$. Aus der dritten Gleichung erhalten wir dann $\dot{w} \leq -\alpha w + e^{-\varepsilon t} v_0$ und somit $w(t) \leq e^{-\alpha t} w_0 + v_0 t e^{-\varepsilon t}$ nach Integration. Daraus ergibt sich ferner $0 \leq 1 - u(t) = v(t) + w(t) \leq c e^{-\varepsilon t} (1 + t)$ für $t \geq 0$ und eine Konstante $c > 0$. Somit haben wir die behauptete Stabilität und globale Attraktivität von $(1, 0, 0)$ gezeigt.

Sei nun $\mathcal{R} > 1$ und $v_0 > 0$. Um eine Ljapunov-Funktion für das endemische Gleichgewicht p_* zu finden, definieren wir für $v > 0$

$$\Phi(u, v, w) = \frac{1}{2} (u - u_*)^2 + \frac{1}{\mathcal{R}} (v - v_* \log v) + \frac{\alpha}{2} (w - w_*)^2.$$

Man beachte, dass diese Funktion aus quadratischen Termen, die den Abstand von u zu u_* und von w zu w_* beschreiben, und einem logarithmischen Term, der uns schon beim Modell von Volterra–Lotka im ersten Kapitel begegnet ist, zusammengesetzt ist. Aus den Gleichungen (9.2), $u_* = 1/\mathcal{R}$ und $v_* = \alpha w_*$ (siehe (9.3)) folgt

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \Phi(u, v, w) &= (u - u_*)(\alpha w - \mathcal{R}uv) + \frac{1}{\mathcal{R}}(v - v_*)(\mathcal{R}u - 1) + \alpha(w - w_*)(v - \alpha w) \\ &= -\mathcal{R}v(u - u_*)^2 + \alpha(w - w_*)(u - u_* + v - \alpha w). \end{aligned}$$

Wenn wir nun $u + v = 1 - w$ und $w_* = (1 - u_*)/(1 + \alpha)$ einsetzen, erhalten wir

$$\dot{\Phi}(u, v, w) = \frac{d}{dt} \Phi(u, v, w) = -\mathcal{R}v(u - u_*)^2 - \alpha(1 + \alpha)(w - w_*)^2 \leq 0.$$

Somit ist Φ eine Ljapunov-Funktion von (9.2) auf der Menge $N_c = \{(u, v, w) \in D_3: v > 0, \Phi(u, v, w) \leq c\}$ für jede Konstante $c \geq \Phi(u_0, v_0, w_0)$. Diese Menge ist abgeschlossen und positiv invariant für (9.2), da $\Phi(u, v, w) \rightarrow \infty$ für $v \rightarrow 0$ gilt. Wenn $\dot{\Phi}(u, v, w)$ verschwindet, dann müssen u gleich u_* und w gleich w_* sein. Mit $u + v + w = 1$ folgt dann auch $v = v_*$. Somit ist Φ eine strikte Ljapunov-Funktion. Ferner ist $p_* = (u_*, v_*, w_*)$ ein striktes Minimum von Φ . Also folgen die Behauptungen über p_* aus dem Stabilitätssatz für Ljapunov-Funktionen. Die Instabilität von $(1, 0, 0)$ in D_3 für $\mathcal{R} > 1$ ergibt sich leicht aus der Attraktivität von p_* . \square

■ 10 Endemien

Wenn eine Infektion längere Zeit andauert, dann sollten auch die krankheitsunabhängigen Geburts- und Sterbeprozesse der Population in der Modellierung berücksichtigt werden. Wir betrachten wieder das SIR Modell und nehmen nun an, dass die Population konstante pro Kopf Geburts- und Sterberaten besitzt, die beide gleich $b > 0$ sind. Ferner seien die Neugeborenen weder infiziert noch immunisiert und die Geburts- und Sterbeprozesse unabhängig von der Infektion. Unter diesen Bedingungen sollte die Gesamtpopulation $S + I + R$ wieder konstant gleich ihrer Anfangsgröße $N := S_0 + I_0 + R_0$ sein. Somit erhalten wir das System

$$\begin{aligned} \dot{S} &= bN - rSI - bS, & t \geq 0, \\ \dot{I} &= rSI - aI - bI, & t \geq 0, \\ \dot{R} &= aI - bR, & t \geq 0, \\ S(0) &= S_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = R_0, \end{aligned} \tag{10.1}$$

für gegebene Konstanten $a, b, r > 0$ und Anfangswerte $S_0, I_0, R_0 \geq 0$. Dieses Problem hat eine eindeutige Lösung nach dem Satz von Picard–Lindelöf. Wir skalieren diese Gleichungen wie im Abschnitt 8 durch

$$u(\tau) = \frac{S(t)}{N}, \quad v(\tau) = \frac{I(t)}{N}, \quad w(\tau) = \frac{R(t)}{N}, \quad u_0 = \frac{S_0}{N}, \quad v_0 = \frac{I_0}{N}, \quad w_0 = \frac{R_0}{N}.$$

Allerdings setzen wir nun $\tau = (a + b)t$, da die pro Kopf Abnahmerate der Infizierten jetzt gleich $a + b$ ist. (Im Folgenden schreiben wir wieder t statt τ .) Entsprechend definieren wir in diesem Fall die Konstanten

$$\mathcal{R} = \frac{rN}{a + b} \quad \text{und} \quad \alpha = \frac{b}{a + b}. \quad (10.2)$$

Wie in den vorhergehenden Abschnitten beschreibt \mathcal{R} die mittlere Anzahl der Infektionen durch ein infektiöses Individuum in einer Population mit konstant N Infizierbaren. Also ist \mathcal{R} die Reproduktionsrate des Systems (10.1). Typischerweise ist b deutlich kleiner als a , da die Infektion im Vergleich zur mittleren Lebensdauer der Individuen schnell abklingt, sodass sich die Werte in (7.2) und (10.2) meist kaum unterscheiden. Für das endemische SIR Modell erhalten wir nun nach einer kurzen Rechnung das normalisierte System

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \alpha(1 - u) - \mathcal{R}uv, & t \geq 0, \\ \dot{v} &= \mathcal{R}uv - v, & t \geq 0, \\ \dot{w} &= (1 - \alpha)v - \alpha w, & t \geq 0, \\ u(0) &= u_0, \quad v(0) = v_0, \quad w(0) = w_0. \end{aligned} \quad (10.3)$$

Dabei gelten $\mathcal{R} > 0$, $\alpha \in (0, 1)$, sowie $u_0, v_0, w_0 \geq 0$ und $u_0 + v_0 + w_0 = 1$. Man sieht wieder leicht mittels des Satzes von Picard–Lindelöf und der Folgerung zur Quasipositivität, dass das Problem (10.3) eine eindeutige positive Lösung besitzt. Die Differentialgleichungen für u und v sind unabhängig von derjenigen für w . Also können wir unsere Untersuchung wie im epidemischen Fall (8.2) auf das Teilsystem

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \alpha(1 - u) - \mathcal{R}uv, & t \geq 0, \\ \dot{v} &= \mathcal{R}uv - v, & t \geq 0, \\ u(0) &= u_0, \quad v(0) = v_0, \end{aligned} \quad (10.4)$$

beschränken. Die Addition dieser Differentialgleichungen führt auf die Ungleichung

$$\dot{u} + \dot{v} = \alpha(1 - u) - v \leq \alpha - \alpha(u + v),$$

da v positiv ist. Durch Integration folgt die Ungleichung $u + v \leq 1$. Insbesondere verläuft die Lösung (u, v) wieder im Dreieck $D_2 = \{(u, v) \in \mathbb{R}^2: u, v \geq 0, u + v \leq 1\}$ und existiert für alle $t \geq 0$. Das System (10.4) besitzt stets die krankheitsfreie stationäre Lösung $(\bar{u}, \bar{v}) = (1, 0)$. Das einzige weitere Equilibrium

$$(u_*, v_*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}}, \alpha \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}} \right) \right) \quad (10.5)$$

ist nur für $\mathcal{R} > 1$ strikt positiv und damit biologisch relevant und ungleich (\bar{u}, \bar{v}) . Somit ist (u_*, v_*) ein endemisches Gleichgewicht. Für das Ausgangssystem (10.1) ergibt sich daraus das endemische Equilibrium

$$(S_*, I_*, R_*) = \left(\frac{a+b}{r}, \frac{bN}{a+b} - \frac{b}{r}, \frac{aN}{a+b} - \frac{a}{r} \right). \quad (10.6)$$

Wir zeigen nun, dass $\mathcal{R} = 1$ wieder der Schwellenwert zwischen dem Aussterben der Krankheit und ihrem endemischen Fortbestehen ist.

Satz

Es sei \mathcal{R} durch (10.2) gegeben und $(u_0, v_0) \in D_2$. Dann besitzt das endemische SIR Modell (10.4) genau eine Lösung, die für alle $t \geq 0$ in D_2 liegt.

Sei $\mathcal{R} < 1$. Dann ist das krankheitsfreie Gleichgewicht $(\bar{u}, \bar{v}) = (1, 0)$ asymptotisch stabil, und die Lösung konvergiert gegen $(1, 0)$, für jeden Anfangswert $(u_0, v_0) \in D_2$.

Sei $\mathcal{R} > 1$. Dann ist $(1, 0)$ in D_2 instabil, und das endemische Gleichgewicht (u_*, v_*) aus (10.5) ist strikt positiv und asymptotisch stabil. Ferner konvergiert die Lösung gegen (u_*, v_*) , falls v_0 strikt positiv ist.

Beweis. Die rechte Seite von (10.4) ist durch die Funktion

$$f(u, v) = (\alpha(1-u) - \mathcal{R}uv, \mathcal{R}uv - v)$$

gegeben. Für die beiden Equilibria erhalten wir die Jacobimatrizen

$$f'(1, 0) = \begin{bmatrix} -\alpha & -\mathcal{R} \\ 0 & \mathcal{R} - 1 \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad f'(u_*, v_*) = \begin{bmatrix} -\alpha\mathcal{R} & -1 \\ \alpha(\mathcal{R} - 1) & 0 \end{bmatrix}. \quad (10.7)$$

Die Matrix $f'(u_*, v_*)$ besitzt eine strikt negative Spur und eine strikt positive Determinante, falls $\mathcal{R} > 1$. Somit folgen die Stabilitätsaussagen aus dem Prinzip der linearisierten Stabilität. Ferner ergibt sich im Falle $\mathcal{R} > 1$ die Instabilität von $(1, 0)$ in D_2 aus der unten gezeigten globalen Attraktivität von (u_*, v_*) .

Der Nachweis der globalen Attraktivität von $(1, 0)$ und (u_*, v_*) erfordert eine detailliertere Analyse. Sei (u, v) die Lösung zum Anfangswert $(u_0, v_0) \in D_2$. Wir betrachten zunächst den Fall $\mathcal{R} < 1$ und die Gleichgewichtslösung $(1, 0)$. Da $u \leq 1$ und $u, v \geq 0$ ist, folgt $\dot{v} \leq (\mathcal{R} - 1)v$ aus der zweiten Differentialgleichung. Somit gilt $v(t) \leq e^{-\varepsilon t} v_0$ mit $\varepsilon = \min\{\alpha, 1 - \mathcal{R}\} > 0$. Also liefert die erste Differentialgleichung in (10.4) die Ungleichung

$$\frac{d}{dt}(1-u) = -\dot{u} \leq -\alpha(1-u) + \mathcal{R}v_0 e^{-\varepsilon t}.$$

Integration impliziert nun $0 \leq 1-u(t) \leq c(1+t)e^{-\varepsilon t}$ für $t \geq 0$, mit einer Konstanten $c > 0$. Als Nächstes untersuchen wir (u_*, v_*) für $\mathcal{R} > 1$. Es sei nun $v_0 > 0$. Die Funktion v ist strikt positiv, weil auf $[0, 1] \times \{0\}$ eine Lösung von (10.4) verläuft, die gegen $(1, 0)$ konvergiert. Um eine Ljapunov-Funktion Φ auf $D_2 \setminus ([0, 1] \times \{0\})$ zu erhalten, betrachten wir die Funktion $\frac{1}{2}(u - u_*)^2$, die den Abstand von u zu u_* misst.

Aus der ersten Differentialgleichung in (10.4) und aus (10.5) folgt dann

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \frac{1}{2} (u - u_*)^2 &= (u - u_*) \dot{u} = (u - u_*) [\alpha u_* + \mathcal{R} u_* v_* - \alpha u - \mathcal{R} u v] \\ &= -\alpha (u - u_*)^2 - \mathcal{R} v (u - u_*)^2 - (v - v_*) (u - u_*). \end{aligned}$$

Zur Kontrolle des letzten Summanden, verwenden wir wie beim Volterra–Lotka Modell im ersten Kapitel einen logarithmischen Term. Wir berechnen dazu in ähnlicher Weise

$$\frac{d}{dt} \beta (v - v_* \log v) = \beta \dot{v} - \beta \frac{v_* \dot{v}}{v} = \beta \mathcal{R} u v - \beta v - \beta \mathcal{R} u v_* + \beta v_*$$

für eine reelle Konstante β . Wenn wir nun $\beta = u_* = \mathcal{R}^{-1}$ wählen, ergibt sich

$$\frac{d}{dt} \beta (v - v_* \log v) = uv - u_* v - uv_* + u_* v_* = (v - v_*) (u - u_*).$$

Demgemäß definieren wir $\Phi(x, y) = \frac{1}{2} (x - u_*)^2 + u_* (y - v_* \log y)$ für $x \in \mathbb{R}$ und $y > 0$ und erhalten

$$\dot{\Phi}(u, v) = \frac{d}{dt} \Phi(u, v) \leq -\alpha (u - u_*)^2 \leq 0.$$

Somit ist Φ eine Ljapunov-Funktion für (10.4). Aus $\dot{\Phi}(u, v) \equiv 0$ längs einer Lösung folgt $u \equiv u_* = 1/\mathcal{R}$, sodass wegen (10.4) auch v konstant sein muss. Also ist die Ljapunov-Funktion Φ strikt. Ferner liegen für ein genügend großes $c \in \mathbb{R}$ der Startwert (u_0, v_0) und das Equilibrium (u_*, v_*) in der Menge $N_c = \{x \geq 0, y > 0: \Phi(x, y) \leq c\}$. Diese Menge ist positiv invariant für (10.4) und abgeschlossen (da $\Phi(x, y) \rightarrow \infty$ für $y \rightarrow 0$). Also folgt die Behauptung aus dem Satz über Ljapunov-Funktionen. \square

Es sei $A = f'(u_*, v_*)$ im Falle $\mathcal{R} > 1$, vergleiche (10.7). Dann ist die Diskriminante des charakteristischen Polynoms von A

$$(\operatorname{sp} A)^2 - 4 \det A = \alpha (\alpha \mathcal{R}^2 - 4(\mathcal{R} - 1))$$

genau dann strikt negativ, wenn

$$\mathcal{R}^2 < 4\alpha^{-1}(\mathcal{R} - 1) = 4(\mathcal{R} - 1) \left(1 + \frac{a}{b}\right). \quad (10.8)$$

Ein typischer Wert von \mathcal{R} ist 10. In diesem Fall ist (10.8) schon erfüllt, wenn a doppelt so groß ist wie b , was normalerweise zutrifft. Wenn (10.8) gilt, dann hat die Linearisierung von (10.4) bei (u_*, v_*) eine stabile Spirale in $(0, 0)$. Dies überträgt sich auf die nichtlineare Gleichung, deren Lösungen somit spiralförmig gegen (u_*, v_*) konvergieren, siehe Übung 14. Insbesondere wird dann selbst für $u_0 \approx 1$ die Lösung $u(t)$ zunächst (u.U. deutlich) kleiner als u_* , wie auch das Phasenportrait in Abbildung 12 zeigt.

Abschließend betrachten wir noch kurz den Fall, dass die Infektion mit einer pro Kopf Rate $m > 0$ zum Tode führt, wobei wir uns auf die wenigen Änderungen gegenüber dem Fall $m = 0$ konzentrieren. Nach wie vor sei $b > 0$ die natürliche pro

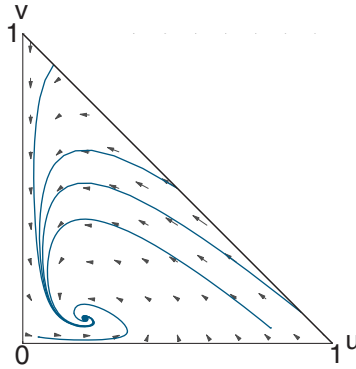


Abb. 12. Endemisches SIR Modell mit $a = 0.1$ und $\mathcal{R} = 5$.

Kopf Geburts- und Sterberate für die Infizierbaren, Infektiösen und Immunisierten. Wir setzen $N = S_0 + I_0 + R_0$ und betrachten das System

$$\begin{aligned} \dot{S} &= bN - rSI - bS, & t \geq 0, \\ \dot{I} &= rSI - aI - bI - mI, & t \geq 0, \\ \dot{R} &= aI - bR, & t \geq 0, \\ S(0) &= S_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = R_0, \end{aligned} \quad (10.9)$$

wobei ferner $r, a > 0$ und $S_0, I_0, R_0 \geq 0$ gegeben sind. Anfänglich entspricht also der Zuwachs durch Geburten dem Verlust durch Sterbefälle. Wie in den vorhergehenden Modellen erhalten wir eine eindeutige positive Lösung von (10.9). Durch Addition der Differentialgleichungen ergibt sich

$$\dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = bN - b(S + I + R) - mI \leq bN - b(S + I + R), \quad (10.10)$$

woraus $S + I + R \leq N$ mittels Integration folgt. Also existiert die Lösung (S, I, R) für alle Zeiten nach dem Fortsetzungssatz, und die Komponenten S, I, R sind durch N beschränkt. Ferner ist die Menge $\{(S, I, R) \in \mathbb{R}_+^3 : I = 0\}$ invariant für (10.9), sodass für positives I_0 die Lösungskomponente $I(t)$ positiv bleibt. In diesem Fall erhalten wir in (10.10) eine strikte Ungleichung. Folglich fällt die Gesamtzahl $S + I + R$ der Individuen strikt (für $I_0 > 0$) und ist somit im Gegensatz zum System (10.1) keine Konstante mehr.

Wir normalisieren (10.9) wie zuvor und spalten die R -Gleichung ab, wobei nun $\tau = (a + b + m)t$ die neue Zeitskala ist, und wir

$$\mathcal{R} = \frac{rN}{a + b + m} \quad \text{und} \quad \alpha = \frac{b}{a + b + m} \quad (10.11)$$

setzen. Hierbei ist \mathcal{R} die Reproduktionsrate von (10.9), die sich gegenüber (10.2) verkleinert hat: Die krankheitsbedingten Todesfälle reduzieren die Anzahl der Infizierten und bremsen damit die Ausbreitung der Infektion. Wie im Falle $m = 0$

erhalten wir das skalierte und reduzierte System

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \alpha(1-u) - \mathcal{R}uv, & t \geq 0, \\ \dot{v} &= \mathcal{R}uv - v, & t \geq 0, \\ u(0) &= u_0, \quad v(0) = v_0, \end{aligned} \quad (10.12)$$

also wieder (10.4). Damit gelten nach Reinterpretation von \mathcal{R} und α für das Modell (10.12) die Aussagen des obigen Satzes über das Modell (10.4). Sei speziell $rN > a + b + m$, also $\mathcal{R} > 1$. Für das Ausgangssystem (10.9) ergibt sich dann das strikt positive und stabile Equilibrium

$$(S_*, I_*, R_*) = \left(\frac{a+b+m}{r}, \frac{bN}{a+b+m} - \frac{b}{r}, \frac{aN}{a+b+m} - \frac{a}{r} \right), \quad (10.13)$$

gegen das die Lösung von (10.9) konvergiert, falls I_0 strikt positiv ist. Im Vergleich zum SIR Modell mit $m = 0$ erhöht sich in (10.13) der Gleichgewichtswert S_* , während I_* , R_* und $S_* + I_* + R_*$ verringert sind, vergleiche (10.6). Daher ist die Infektion im Falle $m > 0$ hinsichtlich der Gesamtpopulation weniger aggressiv, obwohl sie für ein einzelnes Individuum tödlich verlaufen kann.

■ 11

Impfungen für Endemien

Wir wollen nun eine Impfstrategie für das endemische SIR Modell (10.1) untersuchen. Hierzu nehmen wir vereinfachend an, dass ein fester Anteil $p \in [0, 1]$ der Neugeborenen geimpft wird, während der Anteil $q = 1 - p$ infizierbar bleibt. (In der Realität wird nicht sofort bei der Geburt geimpft, aber wie erwähnt wollen wir die Altersabhängigkeit nicht berücksichtigen.) Dann führt (10.1) auf das System

$$\begin{aligned} \dot{S} &= bqN - rSI - bS, & t \geq 0, \\ \dot{I} &= rSI - aI - bI, & t \geq 0, \\ \dot{R} &= bpN + aI - bR, & t \geq 0, \\ S(0) &= S_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = R_0, \end{aligned} \quad (11.1)$$

für Konstanten $a, b, r > 0$, Anfangswerte $S_0, I_0, R_0 \geq 0$, und $N = S + I + R$. Natürlich existiert weiterhin genau eine positive Lösung. Durch Addition folgt wieder $\dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = 0$ und somit ist die Gesamtpopulation $N = S + I + R$ konstant gleich $S_0 + I_0 + R_0$. Wir skalieren dieses System genauso wie (10.1) und können wieder die Größen R bzw. w abspalten. Also erhalten wir das Problem

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \alpha q - \alpha u - \mathcal{R}uv, & t \geq 0, \\ \dot{v} &= \mathcal{R}uv - v, & t \geq 0, \\ u(0) &= u_0, \quad v(0) = v_0, \end{aligned} \quad (11.2)$$

wobei $\mathcal{R} > 0$ und $\alpha > 0$ nun wieder durch (10.2) gegeben sind. Es gelte $\mathcal{R} > 1$, sodass gemäß Abschnitt 10 für $q = 1$ und $v_0 > 0$ die Infektion endemisch in der

Population erhalten bleibt. Das System (11.2) besitzt die stationären Lösungen

$$(q, 0) \quad \text{und} \quad \left(\frac{1}{\mathcal{R}}, \alpha \left(q - \frac{1}{\mathcal{R}} \right) \right),$$

sodass für $q < \mathcal{R}^{-1}$ kein echtes endemisches Equilibrium existiert. Wir setzen diese Bedingung, also

$$p > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}}, \quad (11.3)$$

voraus und bezeichnen mit $f(u, v)$ die rechte Seite von (11.2). Aus (11.3) und

$$f'(q, 0) = \begin{bmatrix} -\alpha & -\mathcal{R}q \\ 0 & \mathcal{R}q - 1 \end{bmatrix}$$

schließen wir dann, dass $(q, 0)$ asymptotisch stabil ist. Tatsächlich konvergiert die Lösung für jeden Anfangswert $(u_0, v_0) \in D_2$ gegen $(q, 0)$: Sei $v_0 = 0$. Die Gleichungen (11.2) implizieren dann $v = 0$ und $u(t) \rightarrow q$ für $t \rightarrow \infty$. Sei $v_0 > 0$. Dann bleibt v positiv. Ist ferner $u_0 > q$, dann fällt u wegen (11.2) zunächst bis $u(t_0) = q$. Andernfalls sei $t_0 = 0$. Auf $[t_0, \infty)$ gilt dann $\dot{u} \leq \alpha q - \alpha u$. Da $u(t_0) \leq q$ ist, folgt mittels Integration, dass $u(t)$ für $t \geq t_0$ kleiner als q bleibt. Somit impliziert (11.3) die Ungleichung $\mathcal{R}u \leq \mathcal{R}q < 1$. Wegen der zweiten Differentialgleichung fällt also v exponentiell gegen 0. Jetzt können wir aber wie für das System (10.4) ohne Impfung schließen, dass u gegen q konvergiert. Folglich kann man (in diesem einfachen Modell) die Infektion zum Aussterben bringen, wenn man einen Anteil $p > \hat{p} = 1 - \mathcal{R}^{-1}$ der Neugeborenen (erfolgreich) impft. In diesem Fall hat die Population Gruppenimmunität. (Vergleiche wieder die Tabelle auf Seite 27.)

Satz

Es sei $\mathcal{R} > 1$ durch (10.2) gegeben, und es gelte (11.3). Dann ist im endemischen SIR Modell (11.2) mit Impfung das krankheitsfreie Gleichgewicht $(q, 0)$ asymptotisch stabil, und die Lösung konvergiert gegen $(q, 0)$ für $t \rightarrow \infty$ und jeden Anfangswert $(u_0, v_0) \in D_2$.

Alternativ kann man im SIR Modell (10.1) mit $\mathcal{R} > 1$ auch durch Quarantäne die Krankheit am Ausbruch hindern. Dabei wird ein Anteil der Infektiösen mit Rate δI in die Klasse R überführt, also der Parameter a durch den größeren Wert $a' = a + \delta$ ersetzt. Die Infektion stirbt aus, wenn die neue Reproduktionsrate $\mathcal{R}' = rN/(a' + b)$ kleiner als 1 ist, also wenn $\delta > rN - a - b > 0$.

Auch im Modell (10.9) mit krankheitsbedingter Mortalität $m > 0$ führt die Impfung eines hinreichend großen Anteils $p \in [0, 1]$ der Neugeborenen zum Aussterben der Infektion. Wie im Falle $m = 0$ lautet das normalisierte und reduzierte SIR Modell mit Impfung

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \alpha q - \alpha u - \mathcal{R}uv, & t \geq 0, \\ \dot{v} &= \mathcal{R}uv - v, & t \geq 0, \\ u(0) &= u_0, \quad v(0) = v_0, \end{aligned} \quad (11.4)$$

wobei \mathcal{R} und α nun durch (10.11) gegeben sind. Also erhalten wir das gleiche Ergebnis wie für das System (11.2) mit dem Wert von \mathcal{R} aus (10.11).

■ 12

Ein SIS-Modell mit $2n$ Klassen

Wie schon zu Beginn des Kapitels erwähnt, erfordert die angemessene Modellierung einiger Infektionskrankheiten eine weitergehende Differenzierung der Populationsklassen S, I und R . Wir wollen hier ein $2n$ -Klassen Modell vom SIS Typ diskutieren. Eine typische Anwendung dieses Modells ist die Gonorrhö. Bei dieser Geschlechtskrankheit erhält der Geheilte kaum (oder keine) Immunität, sodass wir uns auf Klassen der Infizierbaren S und Infektiösen I beschränken können. Wir wollen ferner das Auftreten einer Inkubationszeit vernachlässigen, also keine Klassen vom Typ E betrachten. Auf der anderen Seite zeigt die Gonorrhö gelegentlich einen asymptomatischen Verlauf, woraus offenkundig ein anderes Ansteckungsverhalten als bei Individuen mit starken Symptomen resultiert. Ferner wird die Ansteckungsrate zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen insbesondere vom Grad der sexuellen Aktivität, dem Geschlecht und der sexuellen Orientierung abhängen.

Im Folgenden betrachten wir ganz allgemein n Unterklassen der Population mit jeweils S_k Infizierbaren und I_k Infektiösen, $k = 1, \dots, n$. Ferner nehmen wir an, dass die Individuen die Klasse nicht wechseln können und berücksichtigen keine Geburts- und Sterbevorgänge. Folglich ist die Anzahl $S_k + I_k =: N_k > 0$ der k -ten Unterklasse konstant. Ferner sei $a_k > 0$ die (pro Kopf) Gesundungsrate der k -ten Unterklasse und r_{kl} die Kontaktrate der Infektion eines Infizierbaren der Klasse k durch einen Infektiösen der l -ten Klasse. Damit ergeben sich wie in (7.1) die Differentialgleichungen

$$\begin{aligned} \dot{I}_k &= -a_k I_k + \sum_{l=1}^n r_{kl} S_k I_l \\ &= -a_k I_k + \sum_{l=1}^n r_{kl} N_k I_l - \sum_{l=1}^n r_{kl} I_k I_l \end{aligned}$$

für $k \in \{1, \dots, n\}$, wobei wir $S_k = N_k - I_k$ eingesetzt haben. Wir normalisieren wieder die Anzahlen, indem wir $v_k = I_k/N_k$ und $b_{kl} = r_{kl} N_l \geq 0$ setzen, und erhalten somit das System

$$\begin{aligned} \dot{v}_k &= -a_k v_k + \sum_{l=1}^n b_{kl} v_l - \sum_{l=1}^n b_{kl} v_k v_l, \quad t \geq 0, \quad k = 1, \dots, n, \\ v_k(0) &= v_k^0, \quad k = 1, \dots, n. \end{aligned} \tag{12.1}$$

Wir nehmen ferner an, dass die Population bezüglich der Infektion *irreduzibel* ist, das heißt: Für jede echte Teilmenge $J \neq \emptyset$ von $\{1, \dots, n\}$

$$\text{existieren } l \in J, \quad k \in \{1, \dots, n\} \setminus J \text{ mit } b_{kl} > 0. \tag{12.2}$$

Diese wesentliche Annahme besagt, dass eine gegebene Gruppe J von Unterklassen stets mindestens eine der nicht in J enthaltenen Unterklassen infizieren kann. Andernfalls könnte man die Gruppe J und ihr Komplement getrennt behandeln.

Wir fassen die Komponenten zu den Vektoren $v = (v_1, \dots, v_n)^T$ und $v^0 = (v_1^0, \dots, v_n^0)^T$ zusammen. Ferner definieren wir die $n \times n$ -Matrix $A = [a_{kl}]$ durch $a_{kl} = b_{kl}$ für $k \neq l$ und $a_{kk} = b_{kk} - a_k$, sowie die nichtlinearen Abbildungen

$$g(v) = \left(\sum_{l=1}^n b_{kl} v_k v_l \right)_{k=1, \dots, n} \quad \text{und} \quad f(v) = Av - g(v).$$

Man beachte, dass auf Grund der angenommenen Irreduzibilität der Population die Matrix A und damit auch ihre Transponierte A^T irreduzibel sind. Mit diesen Vereinbarungen lässt sich das System (12.1) als

$$\dot{v} = Av - g(v), \quad t \geq 0, \quad v(0) = v^0, \quad (12.3)$$

schreiben. In unserem Modell sind dabei nur Anfangswerte v^0 im Einheitswürfel $W_n = [0, 1]^n$ von Interesse. Wir wollen beweisen, dass die *Spektralschranke*

$$s(A) = \max\{\operatorname{Re} \lambda : \lambda \text{ ist ein Eigenwert von } A\}$$

von A das asymptotische Verhalten des Systems (12.1) bestimmt: Ist $s(A) \leq 0$, dann gibt es nur das triviale Equilibrium $\bar{v} = 0$ in W_n , gegen das jede Lösung in W_n konvergiert. Ist $s(A) > 0$, dann gibt es genau eine weitere, strikt positive stationäre Lösung v^* , gegen die jede Lösung mit Anfangswert $v^0 \in W_n \setminus \{0\}$ konvergiert. Wir beginnen den Beweis dieser Aussagen mit zwei Lemmas.

Lemma

Lemma zu globaler Existenz. Sei $v^0 \in W_n$. Dann hat (12.1) genau eine globale Lösung v , die für alle $t \geq 0$ in W_n verläuft. Ist ferner $v^0 \neq 0$, dann liegt $v(t)$ in $(0, 1)^n$ für alle $t > 0$.

Beweis. Die Existenz einer eindeutigen Lösung $v \geq 0$ von (12.1) ergibt sich wieder leicht aus dem Satz von Picard–Lindelöf und der Folgerung zur Quasipositivität. Sei x ein Punkt aus ∂W_n , der nicht auf den Koordinatenhyperebenen liegt, und sei ν eine äußere Normale an ∂W_n bei x . Dann gilt $\nu_k = 0$, wenn $x_k \in (0, 1)$, und $\nu_k \geq 0$, wenn $x_k = 1$. Somit folgt die Ungleichung

$$(\nu | f(x)) = \sum_{k: x_k=1} \left(-a_k \nu_k + \sum_{l=1}^n b_{kl} x_l \nu_k - \sum_{l=1}^n b_{kl} x_l \nu_k \right) \leq 0.$$

Die erste Behauptung ist dann eine Konsequenz des Satzes über Invarianz konvexer Mengen und des Fortsetzungssatzes.

Sei nun $v^0 \neq 0$ und $t > 0$. Wenn $v_k(t)$ für ein k gleich 1 wäre, dann wäre t ein lokales Maximum auf Grund der ersten Behauptung, und $\dot{v}_k(t)$ müsste gleich 0 sein. Andererseits folgte aus (12.1), dass $\dot{v}_k(t) < 0$ wäre. Also sind alle Komponenten von $v(t)$ kleiner als 1. Wir nehmen nun an, dass mindestens eine Komponente von $v(t)$ gleich 0 sei. Da 0 eine stationäre Lösung ist, können nicht alle Komponenten von $v(t)$ verschwinden. Weil die Population irreduzibel ist, gibt es also Indizes $k, j \in \{1, \dots, n\}$ mit $b_{kj} > 0$, $v_k(t) = 0$ und $v_j(t) > 0$. Aus der Differentialgleichung (12.1) und der

schon gezeigten Positivität von $v(t)$ folgt nun

$$\dot{v}_k(t) = \sum_{l=1}^n b_{kl} v_l(t) > 0.$$

Wieder ergibt sich ein Widerspruch, sodass auch die zweite Behauptung gilt. \square

Da die Matrix A^T quasipositiv und irreduzibel ist, hat sie nach der Folgerung zum Satz von Perron–Frobenius einen strikt positiven Eigenvektor y zum Eigenwert $s(A) = s(A^T)$. Wir setzen nun

$$\Phi(x) = (x|y) \quad \text{und} \quad C_\varepsilon = \{x \in W_n : \Phi(x) \geq \varepsilon\} \quad (12.4)$$

für $x \in W_n$ und $\varepsilon > 0$. Mit $\delta = \min_k y_k > 0$ gilt

$$\delta |x|_2 \leq \delta |x|_1 \leq \Phi(x) \leq |x|_2 |y|_2. \quad (12.5)$$

Die Funktion Φ erlaubt es unser Hauptresultat im Falle $s(A) \leq 0$ zu zeigen.

Lemma über stabilen Fall. Ist $s(A) \leq 0$, so gibt es nur das triviale Equilibrium $\bar{v} = 0$ in W_n , gegen das alle Lösungen von (12.1) mit $v^0 \in W_n$ konvergieren. Ist $s(A) > 0$, so gibt es ein $\varepsilon_0 > 0$, sodass C_ε unter (12.1) positiv invariant ist, falls $\varepsilon \in (0, \varepsilon_0]$ ist.

Lemma

Beweis. Die Differentialgleichung (12.3) impliziert

$$\dot{\Phi}(v) = (Av|y) - (g(v)|y) = s(A)\Phi(v) - \sum_{k,l=1}^n b_{kl} y_k v_k v_l \quad (12.6)$$

für $v \in W_n$. Seien $s(A) \leq 0$ und $v^0 \neq 0$. Dann ist längs einer Lösung $s(A)\Phi(v) \leq 0$ und die Doppelsumme ist für $t > 0$ positiv aufgrund des vorhergehenden Lemmas. Also ist $\dot{\Phi}(v)$ für $v \in W_n \setminus \{0\}$ negativ. Somit ist Φ eine strikte Ljapunov-Funktion auf W_n , und (12.3) hat außer 0 kein weiteres Equilibrium v^* in W_n (da dann $\dot{\Phi}(v^*) = 0$ gelten müsste). Die erste Behauptung folgt damit aus dem Satz über Ljapunov-Funktionen. Sei nun $s(A) > 0$ und $v \in W_n$ mit $\Phi(v) = \varepsilon > 0$. Wegen (12.5) und (12.6) haben wir $|v|_2 \leq \varepsilon/\delta$ und $\dot{\Phi}(v) \geq s(A)\varepsilon - \delta^{-2}\varepsilon^2|y|_\infty |B|_2$, wobei $B = [b_{kl}]$. Also existiert ein $\varepsilon_0 > 0$, sodass $\dot{\Phi}(v) > 0$ für $\varepsilon \in (0, \varepsilon_0]$. Diese Aussage impliziert mittels des Satzes über Invarianz von Sublevelmengen die zweite Behauptung. \square

Wir bemerken, dass die Ungleichung (12.5) im Falle $s(A) \leq 0$ auch die Stabilität des Equilibriums $\bar{v} = 0$ zeigt.

Wir können nun unser oben angekündigtes Hauptresultat beweisen.

Das System (12.1) sei irreduzibel im Sinne von (12.2), und es sei v Lösung von (12.1) mit $v(0) = v^0 \in W_n = [0, 1]^n$. Dann gelten die folgenden Aussagen, wobei A vor (12.3) definiert wurde.

Satz

- (i) Sei $s(A) \leq 0$. Dann konvergiert $v(t)$ für $t \rightarrow \infty$ gegen das einzige Equilibrium $\bar{v} = 0$ in W^n . \bar{v} ist global asymptotisch stabil in W_n , die Infektion stirbt aus.
- (ii) Seien $s(A) > 0$ und $v^0 \neq 0$. Dann konvergiert $v(t)$ für $t \rightarrow \infty$ gegen das einzige Equilibrium v^* in $W^n \setminus \{0\}$, v^* ist global asymptotisch stabil in $W_n \setminus \{0\}$. Dabei liegt v^* in $(0, 1)^n$, die Infektion bleibt also in allen Unterklassen erhalten.

Beweis. Die erste Behauptung haben wir schon im Lemma über den stabilen Fall gezeigt. Sei nun $s(A) > 0$. Ferner seien $0 \leq v \leq w \leq e = (1, \dots, 1)^T$, $k \in \{1, \dots, n\}$ und $v_k = w_k$. Dann gilt

$$f_k(v) = -a_k w_k + (1 - w_k) \sum_{l=1}^n b_{kl} v_l \leq f_k(w),$$

sodass (12.1) quasimonoton ist. Die Funktion $v \equiv e$ ist ein Superequilibrium von (12.1), da $f(e)$ negativ ist. Es sei \hat{v} die Lösung von (12.1) mit $\hat{v}(0) = e$. Dann zeigt das Vergleichsprinzip, dass die Komponenten von \hat{v} monoton fallen. Ferner folgt aus dem Lemma über den stabilen Fall und (12.5), dass $|\hat{v}(t)|_2 \geq \varepsilon/|y|_2$ für alle $t \geq 0$ und ein hinreichend kleines $\varepsilon > 0$ gilt. Also strebt \hat{v} gegen ein Equilibrium $v^* \in W_n \setminus \{0\}$ von (12.1).

Wir nehmen an, dass es eine weitere stationäre Lösung v' in $W_n \setminus \{0\}$ gäbe. Nach dem Lemma über globale Existenz sind v^* und v' strikt positiv. Wir können annehmen, dass $m = \max_k v_k^*/v'_k > 1$ und $m = v_1^*/v'_1$ sind. Dann ergeben sich die Ungleichungen $v_1^* > v'_1$ und $v_1^* \geq v'_1 v_k^*/v'_k$ für $k = 2, \dots, n$. Aus

$$0 = -a_1 v_1^* + (1 - v_1^*) \sum_{k=1}^n b_{1k} v_k^*$$

folgt durch Multiplikation mit v'_1/v_1^* die Identität

$$0 = -a_1 v'_1 + (1 - v_1^*) \sum_{k=1}^n b_{1k} v_k^* \frac{v'_1}{v_1^*}.$$

Andererseits haben wir

$$0 = -a_1 v'_1 + (1 - v'_1) \sum_{k=1}^n b_{1k} v'_k.$$

Es gelten $1 - v_1^* < 1 - v'_1$ und $v'_1 v_k^*/v_1^* \leq v'_k$, und es gibt ein j mit $b_{1j} > 0$ auf Grund der Annahme (12.2). Somit führen die obigen Gleichungen auf einen Widerspruch, und es folgt $v' = v^* > 0$.

Es sei nun $v^0 \in W^n \setminus \{0\}$ mit der zugehörigen Lösung v . Da $v(t)$ für $t > 0$ strikt positiv ist, können wir $v^0 > 0$ annehmen. Nach der Folgerung zum Satz von

Perron–Frobenius hat A einen strikt positiven Eigenvektor z zum Eigenwert $s(A)$. Somit existiert $\eta_0 > 0$ mit $\eta z \leq v^0$ für jedes $\eta \in (0, \eta_0]$. Setze $\zeta = \min_k z_k > 0$. Andererseits erhalten wir mit $B = [b_{kl}]$

$$f_k(\eta z) = \eta s(A) z_k - \eta^2 \sum_{l=1}^n b_{kl} z_k z_l \geq \eta (\zeta s(A) - \eta |B|_2 |z|_2^2) \geq 0,$$

sofern $\eta > 0$ genügend klein gewählt wird. Daher ist ηz ein Subequilibrium. Es sei \tilde{v} die Lösung von (12.1) mit $\tilde{v}(0) = \eta z$. Nach dem Vergleichssatz gilt nun $\tilde{v}(t) \leq v(t) \leq \hat{v}(t)$ für $t \geq 0$, und \tilde{v} konvergiert ebenfalls gegen das einzige Equilibrium $v^* \in W_n \setminus \{0\}$. Also folgt $v(t) \rightarrow v^*$ für $t \rightarrow \infty$, und nach der Folgerung aus dem Vergleichssatz ist v^* global asymptotisch stabil in $W_n \setminus \{0\}$. \square

Wir betrachten als Beispiel den Fall zweier Klassen weiblicher, bzw. männlicher, heterosexueller Individuen. Dann gilt $b_{11} = b_{22} = 0$,

Beispiel

$$A = \begin{bmatrix} -a_1 & b_{12} \\ b_{21} & -a_2 \end{bmatrix}, \quad \text{und} \quad v^* = \left[\frac{b_{12} b_{21} - a_1 a_2}{b_{21}(a_1 + b_{12})}, \frac{b_{12} b_{21} - a_1 a_2}{b_{12}(a_2 + b_{21})} \right]$$

ist eine stationäre Lösung von (12.1). Genau dann liegt v^* in $(0, 1)^2$, wenn

$$b_{12} b_{21} - a_1 a_2 = -\det A > 0.$$

Da A stets eine negative Spur hat, ist diese Bedingung äquivalent zu der Ungleichung $s(A) > 0$. Dies bestätigt den bewiesenen Satz.

Übungsaufgaben

9. Wie verhalten sich das epidemische SIRS Modell (9.2) und das endemische SIR Modell (10.4), wenn die jeweilige Reproduktionsrate gleich 1 ist?
10. Man modifiziere die endemischen SIR Modelle (10.1) und (10.9) für den Fall einer SIS Infektion und zeige, dass die beiden so entstehenden endemischen SIS Modelle für positive Anfangsdaten eindeutige, positive, beschränkte Lösungen besitzen. Man berechne die positiven Equilibria und untersuche ihre Stabilität und Attraktivität in Abhängigkeit von der zugehörigen Reproduktionsrate.
11. In den epidemischen und endemischen SIR Modellen (8.1) und (10.1) nehme man jeweils an, dass nur ein Anteil von $(1 - \kappa)aI$ der Geheilten immunisiert wird und die anderen κaI wieder infizierbar werden. Dabei ist $\kappa \in (0, 1)$ eine Konstante. Im epidemischen Fall zeichne man Phasenportraits im biologisch relevanten Bereich in Abhängigkeit von der Reproduktionsrate, und man zeige die Konvergenz der Lösungen. Das endemische Modell behandle man wie in der vorhergehenden Aufgabe. (Man ignoriere die Grenzfälle.)

12. Man betrachte das skalierte endemische SIRS Modell

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - \alpha x - xy + \beta z, & t \geq 0, \\ \dot{y} &= xy - y, & t \geq 0, \\ \dot{z} &= y - \gamma z, & t \geq 0, \\ x(0) &= x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0,\end{aligned}$$

mit den Anfangswerten $x_0, y_0, z_0 \geq 0$ und den Konstanten $\lambda, \alpha, \beta, \gamma > 0$, wobei $\gamma > \beta$ ist. Man berechne die positiven Equilibria und untersuche ihre Stabilität und Attraktivität in Abhängigkeit von der zugehörigen Reproduktionsrate, wobei man Grenzfälle ignoriere. (Hinweise für das endemische Gleichgewicht: Man verwende das Routh-Hurwitz Kriterium und eine Ljapunov-Funktion, die neben Termen wie im Abschnitt 9 auch einen Term der Form $x - x_* + y - y_* + \delta(z - z_*)^2$ enthält.)

13. Man modelliere den Verlauf von Malaria als SIS Modell einer menschlichen Population (mit den Variablen S_1 und I_1) und einer Population von Moskitos (mit den Variablen S_2 und I_2), wobei Moskitos nur Menschen und Menschen nur Moskitos infizieren können. Bei den Menschen vernachlässige man Geburts- und Sterbeprozesse. Bei den Moskitos nehme man eine konstante pro Kopf Sterberate b für die gesamte Population an, die auch die Geburtsrate der Infizierbaren ist. Wann besitzt das System ein global attraktives Gleichgewicht?
14. Gegeben sei eine Funktion $f \in C^1(\mathbb{R}^2, \mathbb{R}^2)$ mit $f(0)=0$, sodass die Eigenwerte von $f'(0)$ nicht reell sind und nicht auf der imaginären Achse liegen. Die Linearisierung ist also eine stabile (bzw. eine instabile) Spirale. Durch Betrachtung von Polarkoordinaten in \mathbb{R}^2 zeige man, dass die Lösungen der Differentialgleichung $\dot{u} = f(u)$ in der Nähe des Ursprungs ebenfalls spiralförmig auf 0 zu (bzw. von 0 weg) laufen.

III Viren und Prionen

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels diskutieren wir ein grundlegendes Modell der Virendynamik, das auf May und Nowak zurückgeht. Dieses Modell führt auf eine stark gekoppelte dreidimensionale Differentialgleichung. Wir normalisieren dieses System und zeigen mit Hilfe von Ljapunov-Funktionen, dass ein Schwellenwert das Konvergenzverhalten des Systems steuert. Interessanterweise kann man das normalisierte System auch auf weitere Probleme der mathematischen Biologie anwenden. In Abschnitt 15 behandeln wir in diesem Sinne ein Modell zur Dynamik von Prionen und im letzten Abschnitt des Kapitels zwei komplexere Infektionsmodelle. In Abschnitt 14 verfeinern wir das Basismodell von May und Nowak, indem wir auch die Immunantwort des befallenen Organismus berücksichtigen.

■ 13

Das Modell von May und Nowak

Gegenüber dem zweiten Kapitel ändern wir nun die Perspektive und untersuchen eine virale Infektion einer Zellkultur. Hierbei betrachten wir die drei Variablen

- Anzahl V der freien Viren,
- Anzahl Z der nicht infizierten (gesunden) Zellen,
- Anzahl I der infizierten Zellen.

Das System wird ähnlich wie die makroskopischen Infektionsmodelle aus dem zweiten Kapitel modelliert. Nicht infizierte Zellen werden mit einer festen Rate $\lambda > 0$ bereitgestellt. Die freien Viren infizieren gesunde Zellen mit der Rate rVZ . Dabei beschreibt die Infektionskontaktrate $r > 0$ die Effizienz dieses Vorgangs, also etwa die Häufigkeit, mit der freie Viren nicht infizierte Zellen aufspüren und in sie eindringen (oder ihr genetisches Material einführen), sowie den Anteil der erfolgreichen Infektionen. Die anderen Prozesse sollen jeweils nur von einer Spezies abhängen: Infizierte Zellen produzieren neue Viren und setzen sie mit Rate $k > 0$ pro Zelle frei. Die Sterberaten der drei Klassen seien gleich νV , mZ und μI . Schließlich berücksichtigen wir die Möglichkeit, dass die Anwesenheit freier Viren die Zellproduktion mit der Rate bV anregt. Im Übrigen können infizierte Zellen nicht gesunden. Somit

erhalten wir das System

$$\begin{aligned} \dot{V} &= kI - \nu V, & t \geq 0, \\ \dot{Z} &= \lambda - mZ + bV - rVZ, & t \geq 0, \\ \dot{I} &= rVZ - \mu I, & t \geq 0, \\ V(0) &= V_0, \quad Z(0) = Z_0, \quad I(0) = I_0. \end{aligned} \quad (13.1)$$

Hierbei sind die Anfangswerte $V_0, Z_0, I_0 \geq 0$ sowie die Konstanten $\lambda, r, k, m, \mu, \nu > 0$ und $b \geq 0$ gegeben.

Die mittlere Lebensdauer einer infizierten Zelle ist $1/\mu$ (vergl. Abschnitt 7 in Kapitel II). In dieser Zeit produziert eine einzelne infizierte Zelle im Mittel k/μ freie Viren. Deren mittlere Verweildauer im System ist gleich $1/\nu$. Auf der anderen Seite reduziert sich (13.1) im virenfreien Fall $V_0 = I_0 = 0$ auf die eindimensionale Gleichung $\dot{Z} = \lambda - mZ$, deren Lösungen exponentiell gegen das Equilibrium λ/m konvergieren. Wenn wir die Anzahl der nichtinfizierten Zellen fest auf diesem Wert halten, infizieren also die von der infizierten Zelle ausgeschütteten Viren während ihrer mittleren Lebenszeit

$$\mathcal{R} = \frac{kr\lambda}{m\mu\nu} \quad (13.2)$$

neue Zellen. Also ist \mathcal{R} die Reproduktionsrate des Virenmodells (13.1).

Mittels des Satzes von Picard–Lindelöf zeigt man leicht, dass (13.1) eine eindeutige Lösung besitzt. Wir skalieren diese Lösung durch

$$\begin{aligned} x(t) &= \frac{r}{\mu} V(t/\mu), & y(t) &= \frac{kr}{\mu^2} Z(t/\mu), & z(t) &= \frac{kr}{\mu^2} I(t/\mu), \\ x_0 &= \frac{rV_0}{\mu}, & y_0 &= \frac{krZ_0}{\mu^2}, & z_0 &= \frac{krI_0}{\mu^2}. \end{aligned} \quad (13.3)$$

Ferner setzen wir $\xi = \nu\mu^{-1}$, $\sigma = kr\lambda\mu^{-3}$, $\rho = m\mu^{-1}$ und $\delta = bk\mu^{-2}$. Dann ergibt sich aus (13.1) das normalisierte System

$$\begin{aligned} \dot{x} &= z - \xi x, & t \geq 0, \\ \dot{y} &= \sigma - \rho y + \delta x - xy, & t \geq 0, \\ \dot{z} &= xy - z, & t \geq 0, \\ x(0) &= x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0. \end{aligned} \quad (13.4)$$

Wir formulieren nun das grundlegende Resultat über das qualitative Verhalten von (13.4), wobei wir annehmen, dass die Anfangswerte $x_0, y_0, z_0 \geq 0$ und die Konstanten $\xi, \sigma, \rho > 0$ und $\delta \geq 0$ gegeben sind.

Satz

Satz zum normalisierten Modell. Es seien $\delta \in [0, \xi)$ und $(x_0, y_0, z_0) \in \mathbb{R}_+^3$. Dann besitzt das System (13.4) eine eindeutige, beschränkte, positive Lösung für alle $t > 0$. Ferner gibt es nur die Equilibria

$$(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) = (0, \sigma/\rho, 0) \quad \text{und} \quad (x_*, y_*, z_*) = \left(\frac{\sigma - \rho\xi}{\xi - \delta}, \xi, \xi \frac{\sigma - \rho\xi}{\xi - \delta} \right). \quad (13.5)$$

Sei $\sigma < \xi\rho$. Dann ist $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ das einzige Equilibrium von (13.4) in \mathbb{R}_+^3 . Es ist asymptotisch stabil, und die Lösung von (13.4) konvergiert gegen $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$.

Sei $\sigma > \xi\rho$. Dann ist $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ in \mathbb{R}_+^3 instabil, und (x_*, y_*, z_*) ist strikt positiv und asymptotisch stabil. Die Lösung konvergiert gegen (x_*, y_*, z_*) , falls $x_0 + z_0 > 0$ ist.

Aus diesem Satz ergibt sich gemäß (13.3) unmittelbar die gewünschte Beschreibung des asymptotischen Verhaltens des Virenmodells (13.1). Zunächst beachte man, dass die Ungleichung $\delta < \xi$ zur Bedingung $kb < \mu\nu$ äquivalent ist. Diese Zusatzbedingung sichert die Beschränktheit der Lösung und schließt den unrealistischen Fall aus, dass die Viren die Produktion gesunder Zellen zu stark anregen. Sie gilt stets im Falle $b = 0$. Der obige Satz impliziert insbesondere, dass die Reproduktionsrate $\mathcal{R} = \frac{\sigma}{\xi\rho}$ das asymptotische Verhalten von (13.1) steuert: Ist $\mathcal{R} < 1$, dann konvergiert das System gegen das infektionsfreie Gleichgewicht $(0, \lambda/m, 0)$, und die Infektion erlischt. Ist $\mathcal{R} > 1$, dann konvergiert das System gegen das strikt positive endemische Gleichgewicht

$$(V_*, Z_*, I_*) = \left(\frac{\mu}{r} x_*, \frac{\mu^2}{kr} y_*, \frac{\mu^2}{kr} z_* \right) = \left(\frac{kr\lambda - m\mu\nu}{r\mu\nu - rkb}, \frac{\mu\nu}{kr}, \frac{\nu}{k} \frac{kr\lambda - m\mu\nu}{r\mu\nu - rkb} \right), \quad (13.6)$$

und die Infektion bleibt erhalten.

Satz zum Virenmodell. Es sei $kb < \mu\nu$, $(V_0, Z_0, I_0) \in \mathbb{R}_+^3$ und \mathcal{R} durch (13.2) gegeben. Dann besitzt das Virenmodell (13.1) eine eindeutige, beschränkte, positive Lösung für alle $t > 0$. Es gibt nur die Equilibria $(\bar{V}, \bar{Z}, \bar{I}) = (0, \lambda/m, 0)$ und (V_*, Z_*, I_*) aus (13.6).

Sei $\mathcal{R} < 1$. Dann ist $(\bar{V}, \bar{Z}, \bar{I})$ das einzige Equilibrium von (13.1) in \mathbb{R}_+^3 . Es ist asymptotisch stabil, und die Lösung von (13.1) konvergiert gegen $(\bar{V}, \bar{Z}, \bar{I})$.

Sei $\mathcal{R} > 1$. Dann ist $(\bar{V}, \bar{Z}, \bar{I})$ in \mathbb{R}_+^3 instabil, und (V_*, Z_*, I_*) ist strikt positiv und asymptotisch stabil. Die Lösung strebt gegen (V_*, Z_*, I_*) , falls $V_0 + I_0 > 0$ ist.

Satz

Bevor wir den Satz über das normalisierte System (13.4) (und damit den Satz über das Virenmodell) beweisen, wollen wir uns ein grobes Bild vom Verhalten der Lösung von (13.1) im Falle $\mathcal{R} > 1$ machen. Dabei sei Z (zunächst) konstant gleich $\bar{Z} = \lambda/m$, und V_0, I_0 seien sehr klein. Die erste und dritte Zeile von (13.1) ergeben dann näherungsweise eine lineare Differentialgleichung mit der Koeffizientenmatrix

$$\begin{bmatrix} -\nu & k \\ r\lambda m^{-1} & -\mu \end{bmatrix}.$$

Diese Matrix besitzt einen positiven Eigenwert, der nach der Folgerung zum Satz von Perron-Frobenius einen strikt positiven Eigenvektor hat. Wir machen daher den An-

satz $\tilde{V}(t) = e^{\omega t} V_0$ mit einem zu bestimmenden $\omega > 0$. Dann löst I näherungsweise die Gleichung $\dot{u}(t) = -\mu u(t) + r\lambda m^{-1} V_0 e^{\omega t}$. Wenn wir in deren Lösung

$$u(t) = \left(u_0 - \frac{r\lambda V_0}{m(\mu + \omega)} \right) e^{-\mu t} + \frac{r\lambda V_0}{m(\mu + \omega)} e^{\omega t}$$

den exponentiell abfallenden ersten Summanden weglassen, erhalten wir die Näherung $\tilde{I}(t) = r\lambda m^{-1} (\mu + \omega)^{-1} V_0 e^{\omega t}$. Nun setzen wir diese Funktionen \tilde{I} und \tilde{V} in die erste Zeile von (13.1) ein und bekommen

$$\omega e^{\omega t} V_0 = \frac{kr\lambda}{m(\mu + \omega)} e^{\omega t} V_0 - \nu e^{\omega t} V_0 \quad (\omega > 0, V_0 > 0, t \geq 0).$$

Diese Identität gilt für die einzige strikt positive Wurzel $\omega = \omega_+$ der quadratischen Gleichung

$$\omega^2 + (\mu + \nu)\omega - \mu\nu(\mathcal{R} - 1) = 0, \quad (13.7)$$

die wegen $\mathcal{R} > 1$ existiert. Somit steigt $V \approx \tilde{V}$ zunächst exponentiell mit Exponent ω_+ an. Dadurch wird aber die Anzahl der gesunden Zellen stark reduziert, sodass die obige Annahme $Z = \lambda/m$ nicht mehr gilt und die Virenproduktion rVZ abnimmt. Die Infektion wird also durch den Mangel an infizierbaren Zellen abgebremst und konvergiert dann gegen das endemische Equilibrium. Dabei können Oszillationen auftreten, wie man exemplarisch der Abbildung 13 entnehmen kann.

Sei nun $b = 0$. Dann können wir das endemische Gleichgewicht durch

$$(V_*, Z_*, I_*) = \left((\mathcal{R} - 1) \frac{m}{r}, \frac{\bar{Z}}{\mathcal{R}}, (\mathcal{R} - 1) \frac{m\nu}{rk} \right) \quad (13.8)$$

ausdrücken. Wir nehmen wieder an, dass Z_0 gleich dem krankheitsfreien Gleichgewicht $\bar{Z} = \lambda/m$ ist. Dann wird durch die Infektion die Anzahl der nicht infizier-

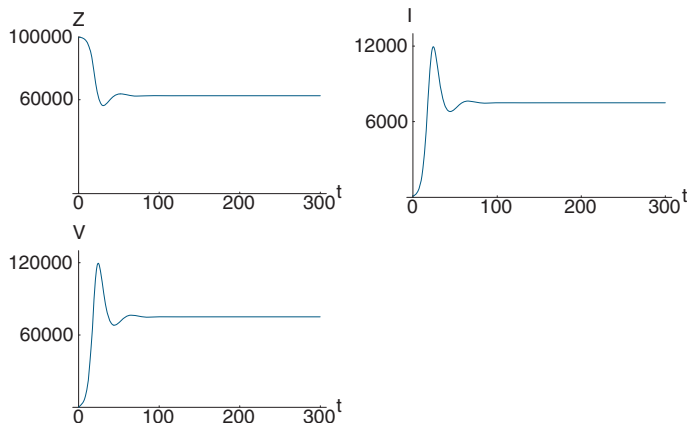


Abb. 13. Virenmodell mit $\lambda = 10^5$, $m = 0.1$, $b = 0$, $r = 8 \times 10^7$, $k = 100$, $\nu = 10$, $\mu = 0.5$, $\mathcal{R} = 1.6$.

ten Zellen auf einen (u.U. sehr kleinen) Anteil von \bar{Z}/\mathcal{R} reduziert. Hierbei ist aber zu beachten, dass wir bislang nicht berücksichtigt haben, dass das Immunsystem des Körpers die Viren bekämpft. Diesen Effekt werden wir im nächsten Abschnitt diskutieren. Ferner erhalten wir für $\mathcal{R} \gg 1$, dass $V_* \approx k\lambda/(\mu\nu)$ und $I_* \approx \lambda/\mu$. Zunächst sieht man, dass diese Größen abnehmen, wenn μ anwächst, also wenn man pathogenere Viren betrachtet. Hingegen ist für wenig pathogene Viren mit $\mu \approx m$ der Gleichgewichtswert I_* ungefähr gleich $\bar{Z} = \lambda/m$. Schließlich sind V_* und I_* für große \mathcal{R} (fast) unabhängig vom Infektionsparameter r . Dies mag zunächst erstaunen, da man der Gleichung (13.7) entnehmen kann, dass die Virenanzahl anfänglich schneller ansteigt, wenn r größer ist. Allerdings wird dann die Zahl der gesunden Zellen umso stärker reduziert. Nahe dem Gleichgewicht ist die Rate der Neuinfektionen schließlich ungefähr gleich $rZ_*V_* \approx \lambda$ und somit unabhängig von r .

Beweis des Satzes über das normalisierte Modell. Es ist klar, dass eine einzige positive Lösung (x, y, z) von (13.4) existiert. Wir setzen $u = \alpha x + y + z$ und $\kappa = \min\{\rho, 1 - \alpha, \xi - \delta/\alpha\} > 0$ für ein $\alpha \in (0, 1)$ mit $\delta < \alpha\xi$, wobei wir die vorausgesetzte Relation $\delta < \xi$ verwenden. Dann folgt aus (13.4) die Ungleichung

$$\dot{u} = \sigma - (\alpha\xi - \delta)x - \rho y - (1 - \alpha)z \leq \sigma - \kappa u.$$

Durch Integration erhalten wir $u \leq u(0) + \sigma/\kappa$. Auf Grund ihrer Positivität sind die Lösungen somit beschränkt und existieren also für alle Zeiten nach dem Fortsetzungssatz. Offenbar ist $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) = (0, \sigma/\rho, 0)$ eine stationäre Lösung von (13.4). Sei (x_*, y_*, z_*) ein weiteres Equilibrium. Da dann $z_* = \xi x_* \neq 0$ gelten muss, erhalten wir $y_* = \xi$, woraus $x_* = (\sigma - \rho\xi)/(\xi - \delta)$ folgt. Folglich ist (x_*, y_*, z_*) aus (13.5) das einzige weitere Gleichgewicht, das genau für $\sigma > \rho\xi$ positiv und ungleich $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ ist. Die rechte Seite von (13.4) ist durch

$$f(x, y, z) = (z - \xi x, \sigma - \rho y + \delta x - xy, xy - z)^T$$

gegeben. An den Equilibria erhalten wir die Linearisierungen

$$A = f'(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) = \begin{bmatrix} -\xi & 0 & 1 \\ \delta - \sigma/\rho & -\rho & 0 \\ \sigma/\rho & 0 & -1 \end{bmatrix}, \quad (13.9)$$

$$B = f'(x_*, y_*, z_*) = \begin{bmatrix} -\xi & 0 & 1 \\ \delta - \xi & -\rho - x_* & 0 \\ \xi & x_* & -1 \end{bmatrix}.$$

Das charakteristische Polynom von A lautet $(\lambda + \rho)[\lambda^2 + (1 + \xi)\lambda + \xi - \sigma/\rho]$. Es hat die Eigenwerte $\lambda_1 = -\rho$ und

$$\lambda_{2,3} = -\frac{1 + \xi}{2} \pm \frac{1}{2}\sqrt{(1 + \xi)^2 - 4(\xi - \sigma/\rho)}.$$

Gemäß dem Prinzip der linearisierten Stabilität ist also $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ für $\sigma < \xi\rho$ asymptotisch stabil und für $\sigma > \xi\rho$ instabil. Die Instabilität in \mathbb{R}_+^3 folgt unmittelbar

aus der unten gezeigten globalen Attraktivität von (x_*, y_*, z_*) im Falle $\sigma > \xi\rho$. Sei nun $\sigma > \xi\rho$. Das charakteristische Polynom von B ist durch $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3$ mit $a_1 = 1 + \xi + \rho + x_*$, $a_2 = (1 + \xi)(\rho + x_*)$ und $a_3 = \sigma - \xi\rho$ gegeben. Weil $a_1 a_2 > \xi x_* \geq (\xi - \delta)x_* = a_3 > 0$, zeigt das Routh–Hurwitz Kriterium, dass die Eigenwerte von B negative Realteile haben. Somit ist (x_*, y_*, z_*) in diesem Fall asymptotisch stabil.

Wir wollen nun die behauptete globale asymptotische Stabilität mittels Ljapunov-Funktionen zeigen. Zuerst betrachten wir den Fall $\sigma < \rho\xi$ und das Equilibrium $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}) = (0, \sigma/\rho, 0)$. Wir setzen

$$\Phi_0(x, y, z) = (y - \bar{y})^2/2 + (2\xi - \delta - \bar{y})(x + z) \quad (13.10)$$

für $x, y, z \geq 0$. Dann ergibt sich aus (13.4) und $\sigma = \rho\bar{y}$, dass

$$\begin{aligned} \dot{\Phi}_0(x, y, z) &= (y - \bar{y})(\rho\bar{y} - \rho y + \delta x - xy) + (2\xi - \delta - \bar{y})(xy - \xi x) \\ &= -\rho(y - \bar{y})^2 - x[y^2 - 2\xi y + \delta\bar{y} + \xi(2\xi - \delta - \bar{y})] \\ &= -\rho(y - \bar{y})^2 - x[(y - \xi)^2 + (\xi - \bar{y})(\xi - \delta)]. \end{aligned}$$

Aus $\xi - \bar{y} = (\xi\rho - \sigma)/\rho > 0$ folgt, dass Φ_0 eine Ljapunov-Funktion auf \mathbb{R}_+^3 ist. Gilt $\dot{\Phi}_0(x, y, z) \equiv 0$ für eine Lösung, dann erhalten wir $y \equiv \sigma/\rho$ und $x \equiv 0$. Daraus ergibt sich aber $z \equiv 0$, sodass Φ_0 eine strikte Ljapunov-Funktion ist. Somit folgt die Konvergenzaussage in diesem Fall aus dem Satz über Ljapunov-Funktionen.

Nun untersuchen wir (x_*, y_*, z_*) unter der Bedingung $\sigma > \xi\rho$. Zunächst betrachten wir die schon für das Volterra–Lotka Modell verwendeten Funktionen $\phi_c(u) = u - c \log u$ für $u > 0$, und setzen $\phi_1 = \phi_{x_*}$, $\phi_2 = \phi_{y_*}$ und $\phi_3 = \phi_{z_*}$. Aus $\dot{\phi}_c(u) = \dot{u}(1 - c/u)$, (13.4) und (13.5) ergeben sich

$$\begin{aligned} \dot{\phi}_1(x) &= (z - \xi x) \left(1 - \frac{x_*}{x}\right) = z - \frac{zx_*}{x} - \xi x + \xi x_*, \\ \dot{\phi}_2(y) &= (\rho y_* - \delta x_* + x_* y_* - \rho y + \delta x - xy)(1 - y_*/y) \\ &= -\frac{\rho}{y} (y - y_*)^2 + \frac{\delta}{y} (x - x_*)(y - y_*) - xy + \xi x + \xi x_* - \frac{\xi^2 x_*}{y} \\ &= -(y - y_*)^2 \frac{\rho + x}{y} - (x - x_*)(y - y_*) \frac{\xi - \delta}{y}, \\ \dot{\phi}_3(z) &= (xy - z) \left(1 - \frac{\xi x_*}{z}\right) = xy - z - \frac{\xi xy x_*}{z} + \xi x_*. \end{aligned} \quad (13.11)$$

Wir definieren $\Psi(x, y, z) = \phi_1(x) + \phi_2(y) + \phi_3(z)$ und erhalten

$$\dot{\Psi}(x, y, z) = -\frac{\rho}{y} (y - y_*)^2 + \frac{\delta}{y} (x - x_*)(y - y_*) - x_* \left[\frac{z}{x} + \frac{\xi^2}{y} + \frac{\xi xy}{z} - 3\xi \right].$$

In Hinblick auf den Term $[\dots]$ setzen wir $a = z/x > 0$ und $b = \xi^2/y > 0$ und betrachten die Funktion $\varphi(a, b) = a + b + \frac{\xi^3}{ab} - 3\xi$. Man sieht leicht, dass $\nabla\varphi$ in

$(0, \infty)^2$ nur für $a = b = \xi$ verschwindet, und dass $\varphi(\xi, \xi) = 0$ ein striktes lokales Minimum ist. Ferner konvergiert φ gegen unendlich, wenn (a, b) gegen die Koordinatenachsen oder gegen ∞ strebt. Also ist φ nichtnegativ und somit gilt $-x_*[\dots] \leq 0$. Gleichung (13.11) zeigt, dass wir den vorzeichenwechselnden Summanden $\frac{\delta}{y}(x - x_*)(y - y_*)$ eliminieren können, wenn wir ein geeignetes Vielfaches von ϕ_2 zu Ψ addieren. Demgemäß setzen wir

$$\Phi_*(x, y, z) = \Psi(x, y, z) + \frac{\delta}{\xi - \delta} \phi_2(y) \quad (13.12)$$

und erhalten nach unseren obigen Rechnungen

$$\dot{\Phi}_*(x, y, z) = -\frac{\delta x + \xi \rho}{y(\xi - \delta)}(y - y_*)^2 - x_* \left[\frac{z}{x} + \frac{\xi^2}{y} + \frac{\xi xy}{z} - 3\xi \right] \leq 0.$$

Also ist Φ_* eine Ljapunov-Funktion auf $(0, \infty)^3$. Ist $\dot{\Phi}_*(x, y, z) \equiv 0$ längs einer Lösung, dann folgt $y \equiv y_* = \xi$. Die zweite Gleichung in (13.4) impliziert somit $x \equiv x_*$, woraus sich mit der ersten Gleichung $z \equiv \xi x_* = z_*$ ergibt. Folglich ist Φ_* eine strikte Ljapunov-Funktion. Wenn (x, y, z) gegen die Koordinatenebenen oder gegen unendlich strebt, dann konvergiert auch $\Phi_*(x, y, z)$ gegen unendlich. Somit sind die Mengen $N_c = \{x, y, z > 0: \Phi_*(x, y, z) \leq c\}$ für $c \in \mathbb{R}$ positiv invariant und kompakt. Zu einem strikt positiven Anfangswert gibt es ein c , sodass (x_0, y_0, z_0) und (x_*, y_*, z_*) in N_c liegen. Nach dem Satz über Ljapunov-Funktionen konvergiert nun die zu (x_0, y_0, z_0) gehörende Lösung gegen das einzige Equilibrium (x_*, y_*, z_*) in N_c .

Wir betrachten abschließend einen Anfangswert (x_0, y_0, z_0) auf dem Rand von \mathbb{R}_+^3 mit $x_0 + z_0 > 0$, wobei weiterhin $\sigma > \xi \rho$ gelte. Zunächst zeigt die zweite Gleichung in (13.4), dass für kleine $t > 0$ die Komponente $y(t)$ positiv ist, auch wenn y_0 gleich 0 sein sollte. Wir können also annehmen, dass $y_0 > 0$ gilt. Dann folgt aus (13.4), dass $f_1(0, y_0, z_0), f_2(x_0, 0, z_0)$ und $f_3(x_0, y_0, 0)$ positiv sind. Somit tritt die Lösung für $t > 0$ in $(0, \infty)^3$ ein und konvergiert dann nach (x_*, y_*, z_*) . \square

■ 14

Immunantwort

Wir möchten nun das Basismodell (13.1) um die Wirkung des Immunsystems des infizierten Organismus ergänzen, wobei wir die zytotoxischen T-Lymphozyten CD8 (kurz: CTL oder T-Zellen) im menschlichen Körper betrachten. Diese erkennen die viralen Antigene, die eine infizierte Zelle produziert, und zerstören diese Zelle. Wir nehmen an, dass dies mit einer Rate sIT geschieht, wobei T die Anzahl der T-Zellen ist. Ferner sollen die T-Zellen mit einer Rate nT abgebaut werden. Bei der Produktionsrate der T-Zellen werden wir zwei Fälle behandeln. Zunächst nehmen wir an, dass die T-Zellen mit der Rate aIT produziert werden. Später werden wir den Fall einer von T unabhängigen Rate aI untersuchen. Im ersten Fall agieren die T-Zellen also wie Räuber, deren Beute die infizierten Zellen sind. Wir erhalten dann

das System

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= kI - \nu V, & t \geq 0, \\
 \dot{Z} &= \lambda - mZ - rVZ, & t \geq 0, \\
 \dot{I} &= rVZ - \mu I - sIT, & t \geq 0, \\
 \dot{T} &= aIT - nT, & t \geq 0, \\
 V(0) &= V_0, \quad Z(0) = Z_0, \quad I(0) = I_0, \quad T(0) = T_0,
 \end{aligned} \tag{14.1}$$

wobei die Konstanten $\lambda, r, s, a, k, m, n, \mu, \nu > 0$ und die Startwerte $V_0, Z_0, I_0, T_0 \geq 0$ gegeben sind. (In (13.1) haben wir nun $b = 0$ gewählt.) Die Reproduktionsrate \mathcal{R} ist weiterhin durch (13.2) gegeben. Wie das Basismodell, hat das Problem (14.1) eine einzige positive Lösung. Die Funktionen V, Z und I transformieren wir wie in (13.3), und wir setzen ferner $w(t) = s\mu^{-1}T(\mu^{-1}t)$ und $w_0 = sT_0/\mu$. Neben den Konstanten $\xi, \sigma, \rho > 0$, die nach (13.3) eingeführt wurden, definieren wir $\alpha = a\mu/(kr) > 0$ und $\beta = n/\mu > 0$. Dann ist (14.1) äquivalent zu den Gleichungen

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= z - \xi x, & t \geq 0, \\
 \dot{y} &= \sigma - \rho y - xy, & t \geq 0, \\
 \dot{z} &= xy - z - wz, & t \geq 0, \\
 \dot{w} &= \alpha wz - \beta w, & t \geq 0, \\
 x(0) &= x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0, \quad w(0) = w_0,
 \end{aligned} \tag{14.2}$$

mit gegebenen Anfangswerten $x_0, y_0, z_0, w_0 \geq 0$ und Konstanten $\alpha, \beta, \xi, \sigma, \rho > 0$.

Aus $w = 0$ folgt $\dot{w} = 0$, sodass die Menge $H = \{(x, y, z, w) \in \mathbb{R}_+^4 : w = 0\}$ positiv invariant unter (14.2) ist. Auf H reduziert sich das System (14.2) auf (13.4) (mit $\delta = 0$). Insbesondere haben wir die stationären Lösungen

$$\bar{p} = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}, \bar{w}) = (0, \sigma/\rho, 0, 0) \quad \text{und} \quad p_* = (x_*, y_*, z_*, w_*) = \left(\frac{\sigma}{\xi} - \rho, \xi, \sigma - \rho\xi, 0 \right),$$

vergleiche (13.5) mit $\delta = 0$, wobei im zweiten Fall σ größer als $\rho\xi$ sei, also $\mathcal{R} > 1$ gelte. Für den Fall $w > 0$ existiert genau ein weiteres Gleichgewicht, nämlich

$$\hat{p} = (\hat{x}, \hat{y}, \hat{z}, \hat{w}) = \left(\frac{\beta}{\alpha\xi}, \frac{\sigma}{\rho + \hat{x}}, \frac{\beta}{\alpha}, \frac{\hat{y}}{\xi} - 1 \right). \tag{14.3}$$

Diese stationäre Lösung ist genau dann positiv und ungleich p_* , wenn $\hat{y} > \xi$ gilt. Diese Ungleichung ist äquivalent zu $\sigma - \rho\xi > \beta/\alpha > 0$, sodass in diesem Fall auch p_* positiv ist. Im folgenden Satz zeigen wir, dass \bar{p} für $\sigma - \rho\xi < 0$ und p_* für $0 < \sigma - \rho\xi < \beta/\alpha$ global asymptotisch stabil sind. In beiden Fällen verschwindet somit der Einfluss der Immunantwort auf das System für große t . Hingegen werden \bar{p} und p_* für $\sigma - \rho\xi > \beta/\alpha$ instabil, und \hat{p} ist dann global attraktiv. Wir formulieren diese Aussagen nun für die unskalierten Variablen.

Satz

Satz zur Immunantwort 1. Das System (14.1) hat eine eindeutige, positive, beschränkte Lösung für $t > 0$ und jeden Anfangswert in \mathbb{R}_+^4 . Es seien \mathcal{R} durch (13.2) und $P_* = (V_*, Z_*, I_*, 0)$ durch (13.6) mit $b = 0$ gegeben, und es sei $\mathcal{R}_i = 1 + \frac{knr}{amv}$. Sei $\mathcal{R} < 1$. Dann hat (14.1) genau ein positives Equilibrium $\bar{P} = (0, \lambda/m, 0, 0)$. Es ist asymptotisch stabil, und die Lösung konvergiert gegen \bar{P} für $t \rightarrow \infty$.

Sei $1 < \mathcal{R} < \mathcal{R}_i$. Dann ist \bar{P} in \mathbb{R}_+^4 instabil, und P_* ist das einzig weitere positive Equilibrium. Es ist asymptotisch stabil, und die Lösung konvergiert gegen P_* für $t \rightarrow \infty$ und für jeden strikt positiven Anfangswert.

Sei $\mathcal{R} > \mathcal{R}_i$. Dann sind die Equilibria \bar{P} und P_* in \mathbb{R}_+^4 instabil, und

$$\hat{P} = (\hat{V}, \hat{Z}, \hat{I}, \hat{T}) = \left(\frac{kn}{av}, \frac{av\lambda}{amv + rkn}, \frac{n}{a}, \frac{ark\lambda}{s(amv + rkn)} - \frac{\mu}{s} \right)$$

ist das einzige weitere positive Equilibrium. Ferner ist \hat{P} strikt positiv, asymptotisch stabil, und die Lösung konvergiert gegen \hat{P} für $t \rightarrow \infty$ und jeden strikt positiven Anfangswert.

Bevor wir diesen Satz beweisen, wollen wir seine Aussagen noch etwas diskutieren. Man beachte, dass gemäß der vierten Gleichung in (14.1) im Falle $I < n/a$ die Anzahl der T-Zellen abnimmt. In der Tat ist die zweite Schwellwertbedingung $\mathcal{R} < \mathcal{R}_i$ im obigen Satz äquivalent zu der Ungleichung $I_* < n/a$ (siehe (13.6) mit $b = 0$). Das System (14.1) konvergiert also gegen das endemische, bzw. das krankheitsfreie, Gleichgewicht des Basismodells (und $w = 0$), wenn die Anzahl der infizierten Zellen im endemischen Gleichgewicht unter dem Schwellwert n/a liegt. Wenn I_* den Wert n/a überschreitet (und damit \mathcal{R} größer als \mathcal{R}_i ist), dann arbeitet die Immunabwehr in signifikanter Weise, und es gelten

$$\frac{V_*}{\hat{V}} = \frac{I_*}{\hat{I}} = \frac{\mathcal{R} - 1}{\mathcal{R}_i - 1} > 1 \quad \text{und} \quad \frac{Z_*}{\hat{Z}} = \frac{\mathcal{R}_i}{\mathcal{R}} < 1.$$

Somit erreichen die T-Zellen gegenüber dem Basismodell eine Verringerung der Anzahlen der Viren und der infizierten Zellen, sowie einen Anstieg der Anzahl der gesunden Zellen. Der Darstellung von \hat{Z} entnimmt man ferner, dass \hat{Z} ungefähr gleich dem krankheitsfreien Gleichgewicht $\bar{Z} = \lambda/m$ ist, wenn a sehr viel größer als n sein sollte. Eine sehr effiziente Immunabwehr kann also trotz andauerndem Virenbefall die ursprüngliche Anzahl der nichtinfizierten Zellen aufrecht erhalten. Auf der anderen Seite sind die Grenzwerte \hat{V} und \hat{I} der Anzahlen der Viren und der infizierten Zellen im Falle $\mathcal{R} > \mathcal{R}_i$ umgekehrt proportional zur Produktionskonstante a der T-Zellen, während die Anzahl der T-Zellen umgekehrt proportional zur ihrer Effizienzkonstante s ist. In Abbildung 14 sieht man beispielhaft die Wirkung des ersten Typs der Immunantwort und auch, dass die Immunantwort Oszillationen verstärken kann, vergleiche Abbildung 13.

Beweis des Satzes zur Immunantwort 1. Es genügt, das skalierte System (14.2) zu betrachten. Es ist klar, dass dieses Problem eine einzige positive Lösung (x, y, z, w) besitzt. Wir setzen $u = x/2 + y + z + w/\alpha$ und $\kappa = \min\{\xi, \rho, 1/2, \beta\} > 0$. Dann folgt

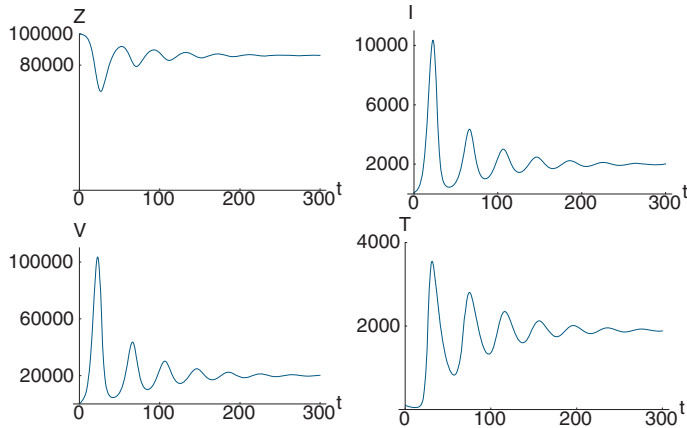


Abb. 14. Virenmodell mit Immunantwort 1, Konstanten wie in Abbildung 13, sowie $s = 0.0001$, $a = 0.00005$, $n = 0.1$, $\mathcal{R}_i = 1.16$.

aus (14.2) die Ungleichung

$$\dot{u} = \sigma - \xi x/2 - \rho y - z/2 - \beta w/\alpha \leq \sigma - \kappa u,$$

so dass Integration $u \leq u(0) + \sigma/\kappa$ ergibt. Auf Grund ihrer Positivität sind somit die Lösungen beschränkt und existieren also für alle $t \geq 0$ nach dem Fortsetzungssatz. Wir haben die stationären Lösungen \bar{p}, p_*, \hat{p} und ihre Positivität schon vor dem obigen Satz diskutiert. Es sei $f(x, y, z, w)$ die rechte Seite von (14.2). Mit den Matrizen A und B aus (13.9) ergeben sich die charakteristischen Polynome

$$\det(\lambda I - f'(\bar{p})) = (\lambda + \beta) \det(\lambda I - A), \quad \det(\lambda I - f'(p_*)) = (\lambda - \alpha z_* + \beta) \det(\lambda I - B).$$

Nun ist $\alpha z_* - \beta \geq 0$ äquivalent zu den Ungleichungen $\sigma - \rho \xi \geq \beta/\alpha$, und diese wiederum zu $\mathcal{R} \geq \mathcal{R}_i$. Also ergeben sich die Stabilitätsaussagen im Satz aus dem Prinzip der linearisierten Stabilität und dem Beweis in Abschnitt 13. Die Instabilitätsaussagen folgen aus den Behauptungen zur Attraktivität. Die globale Attraktivität von \bar{p} im Falle $\mathcal{R} < 1$, bzw. von p_* im Falle $1 < \mathcal{R} < \mathcal{R}_i$, zeigt man mittels geeigneter Modifikationen der Ljapunov-Funktion Φ_0 aus (13.10), bzw. der Ljapunov-Funktion Φ_* aus (13.12) (mit $\delta = 0$), siehe Übung 16.

Sei nun $\sigma - \rho \xi > \beta/\alpha$. Wir wollen mittels einer Ljapunov-Funktion Φ auf $(0, \infty)^4$ die behauptete globale Attraktivität von \hat{p} zeigen. Dabei machen wir einen ähnlichen Ansatz wie für das Basismodell des vorherigen Kapitels (wobei $\delta = 0$). Da die Gleichung für w vom Volterra-Lotka Typ ist, verwenden wir auch für w einen logarithmischen Term, wobei wir den Vorfaktor $1/\alpha$ wählen, damit sich bei der Berechnung von $\dot{\Phi}$ die Terme $\pm wz$ wegheben. Ferner annullieren sich die in x , bzw. die in z , linearen Summanden von Φ , wenn wir den x -Term von Φ mit dem Vorfaktor \hat{y}/ξ versehen. Wir definieren somit

$$\Phi(x, y, z, w) = \frac{\hat{y}}{\xi} (x - \hat{x} \log x) + (y - \hat{y} \log y) + (z - \hat{z} \log z) + \frac{1}{\alpha} (w - \hat{w} \log w)$$

für $x, y, z, w > 0$. Hierbei gelten $\hat{z} = \xi \hat{x} = \beta/\alpha$ und $1 + \hat{w} = \hat{y}/\xi$ auf Grund von (14.3). Ähnlich wie in Abschnitt 13 ergibt sich

$$\begin{aligned}\dot{\Phi}(x, y, z, w) &= \frac{\hat{y}z}{\xi} - \hat{y}x - \frac{\hat{x}\hat{y}z}{\xi x} + \hat{x}\hat{y} - \frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 + \hat{x}\hat{y} - xy - \frac{\hat{x}\hat{y}^2}{y} + \hat{y}x \\ &\quad + xy - z - wz - \frac{\xi \hat{x}xy}{z} + \xi \hat{x} + \frac{\beta w}{\alpha} + wz - \frac{\beta w}{\alpha} - \hat{w}z + \frac{\beta \hat{w}}{\alpha} \\ &= -\frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 - \frac{\hat{x}\hat{y}z}{\xi x} + 2\hat{x}\hat{y} - \frac{\hat{x}\hat{y}^2}{y} - \frac{\xi \hat{x}xy}{z} + \xi \hat{x} + \frac{\beta \hat{w}}{\alpha} \\ &= -\frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 - \hat{x} \left[\frac{\hat{y}z}{\xi x} + \frac{\hat{y}^2}{y} + \frac{\xi xy}{z} - 2\hat{y} - \xi \right] + \frac{\beta \hat{w}}{\alpha}.\end{aligned}$$

Wir setzen $a = z/x > 0$ und $b = \xi \hat{y}/y > 0$ und betrachten die Funktionen $\psi(a, b) = a + b + \frac{\xi^3}{ab} - 2\xi - \xi^2/\hat{y}$ und $\varphi(a, b) = a + b + \frac{\xi^3}{ab} - 3\xi$. Nun gelten $[\cdot \cdot] = \psi(a, b)\hat{y}/\xi$ und $\psi = \varphi + \xi(1 - \xi/\hat{y})$. In Abschnitt 13 haben wir gezeigt, dass φ auf $(0, \infty)^2$ nichtnegativ ist mit $\varphi(\xi, \xi) = 0$. Somit erhalten wir

$$\begin{aligned}\dot{\Phi}(x, y, z, w) &\leq -\frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 - \frac{\hat{x}\hat{y}}{\xi} \frac{\xi}{\hat{y}}(\hat{y} - \xi) + \frac{\beta \hat{w}}{\alpha} = -\frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 - \xi \hat{x} \hat{w} + \frac{\beta \hat{w}}{\alpha} \\ &= -\frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 \leq 0.\end{aligned}$$

Also ist Φ eine Ljapunov-Funktion auf $(0, \infty)^4$. Ist $\dot{\Phi}(x, y, z, w) \equiv 0$ längs einer Lösung, so folgt $y \equiv \hat{y}$. Die zweite Gleichung in (14.2) impliziert dann $x \equiv \sigma \hat{y}^{-1} - \rho = \hat{x}$, woraus sich $z \equiv \xi \hat{x} = \hat{z}$ aus der ersten Gleichung und $w \equiv \xi^{-1} \hat{y} - 1 = \hat{w}$ aus der dritten Gleichung ergeben. Die vierte Gleichung liefert dann $\hat{z} = \beta/\alpha$. Also ist Φ eine strikte Ljapunov-Funktion. Ferner ist \hat{p} ein striktes lokales Minimum von Φ . Nun zeigt der Stabilitätssatz für Ljapunov-Funktionen die Stabilität von \hat{p} und die Konvergenz der Lösung von (14.2) gegen \hat{p} , wenn $(x_0, y_0, z_0, w_0)^T$ strikt größer als 0 ist. \square

Im obigen ersten Modell zur Immunantwort fällt auf, dass im Gleichgewicht \hat{P} mit nichttrivialer Immunantwort die Anzahl \hat{I} der infizierten Zellen gleich n/a ist, also nicht von den Parametern des Basismodells und nicht vom Effizienzparameter s der Infektionsbekämpfung abhängt. Dies erscheint unrealistisch. Ferner kann das Modell (14.1) kein Immunsystem beschreiben, das bei jeder ausbrechenden Infektion mit $\mathcal{R} > 1$ aktiv wird. Dies schließt die zweite Schwellenbedingung $\mathcal{R} > \mathcal{R}_i$ im obigen Satz aus. Wenn man jedoch annimmt, dass die Produktionsrate der T-Zellen nur proportional zur Anzahl der infizierten Zellen ist (und nicht auch zu der der T-Zellen selbst), wird das System diese beiden Eigenschaften verlieren. Wir betrachten somit die Differentialgleichungen

$$\begin{aligned}\dot{V} &= kI - \nu V, & t \geq 0, \\ \dot{Z} &= \lambda - mZ - rVZ, & t \geq 0, \\ \dot{I} &= rVZ - \mu I - sIT, & t \geq 0, \\ \dot{T} &= aI - nT, & t \geq 0, \\ V(0) &= V_0, \quad Z(0) = Z_0, \quad I(0) = I_0, \quad T(0) = T_0,\end{aligned}\tag{14.4}$$

für gegebene Konstanten $\lambda, r, s, a, k, m, n, \mu, \nu > 0$ und Startwerte $V_0, Z_0, I_0, T_0 \geq 0$. Wie das erste Modell zur Immunantwort, hat das Problem (14.4) eine einzige positive Lösung. Die Funktionen V, Z und I transformieren wir wie in (13.3), und wir setzen wieder $w(t) = s\mu^{-1}T(\mu^{-1}t)$ und $w_0 = sT_0/\mu$. Neben den Konstanten $\xi, \sigma, \rho > 0$, die nach (13.3) eingeführt wurden, definieren wir $\alpha' = as/(kr) > 0$ und $\beta = n/\mu > 0$. Nach wie vor ist die Reproduktionsrate \mathcal{R} durch (13.2) gegeben, und es gilt $\mathcal{R} = \frac{\sigma}{\rho\xi}$. Das System (14.4) transformiert sich dann in die Gleichungen

$$\begin{aligned} \dot{x} &= z - \xi x, & t \geq 0, \\ \dot{y} &= \sigma - \rho y - xy, & t \geq 0, \\ \dot{z} &= xy - z - wz, & t \geq 0, \\ \dot{w} &= \alpha' z - \beta w, & t \geq 0, \\ x(0) &= x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0, \quad w(0) = w_0, \end{aligned} \quad (14.5)$$

mit den gegebenen Anfangswerten $x_0, y_0, z_0, w_0 \geq 0$ und Konstanten $\alpha', \beta, \xi, \sigma, \rho > 0$. Im Gegensatz zu (14.2) ist die Menge $H = \{(x, y, z, w) \in \mathbb{R}_+^4 : w = 0\}$ nicht positiv invariant: Wenn infizierte Zellen vorhanden sind, werden T-Zellen auch im Falle $T_0 = 0$ produziert. Ferner existieren neben dem virenfreien Gleichgewicht $\bar{p} = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}, \bar{w}) = (0, \sigma/\rho, 0, 0)$ nur die Equilibria

$$\begin{aligned} \hat{p} &= (\hat{x}, \hat{y}, \hat{z}, \hat{w}) = \left(\hat{x}, \frac{\sigma}{\rho + \hat{x}}, \xi \hat{x}, \frac{\alpha' \xi \hat{x}}{\beta} \right), \quad \text{wobei} \quad (14.6) \\ \hat{x}^2 + \left(\rho + \frac{\beta}{\alpha' \xi} \right) \hat{x} + \frac{\beta}{\alpha' \xi^2} (\rho \xi - \sigma) &= 0. \end{aligned}$$

Nur im Falle $\sigma > \rho\xi$ hat diese quadratische Gleichung (genau) eine positive Lösung \hat{x} , sodass \bar{p} für $\sigma \leq \rho\xi$ die einzige positive stationäre Lösung ist, und es für $\sigma > \rho\xi$ genau die positiven Equilibria \bar{p} und \hat{p} gibt. Im folgenden Satz zeigen wir, dass \bar{p} für $\sigma < \rho\xi$ und \hat{p} für $\sigma > \rho\xi$ global asymptotisch stabil sind, wobei wir diese Aussagen wieder für die Größen V, Z, I, T formulieren.

Satz

Satz zur Immunantwort 2. Es sei \mathcal{R} durch (13.2) gegeben. Im Falle $\mathcal{R} > 1$ sei

$$\hat{P} = (\hat{V}, \hat{Z}, \hat{I}, \hat{T}) = \left(\hat{V}, \frac{\lambda}{m + r\hat{V}}, \frac{\nu}{k} \hat{V}, \frac{a\nu}{kn} \hat{V} \right),$$

wobei \hat{V} die positive Wurzel der quadratischen Gleichung

$$q(\hat{V}) := \hat{V}^2 + \left(\frac{m}{r} + \frac{k\mu n}{as\nu} \right) \hat{V} - \frac{kmn\mu}{ars\nu} (\mathcal{R} - 1) = 0$$

ist. Das System (14.4) hat eine einzige, positive, beschränkte Lösung für $t > 0$ und jeden Anfangswert in \mathbb{R}_+^4 .

Sei $\mathcal{R} < 1$. Dann hat (14.4) genau ein positives Equilibrium $\bar{P} = (0, \lambda/m, 0, 0)$. Dieses ist asymptotisch stabil, und die Lösung konvergiert gegen \bar{P} für $t \rightarrow \infty$.

Sei $\mathcal{R} > 1$. Dann ist das Gleichgewicht \bar{P} in \mathbb{R}_+^4 instabil, und \hat{P} ist das einzige weitere positive Equilibrium. \hat{P} ist strikt positiv und asymptotisch stabil, und die Lösung strebt gegen \hat{P} für $t \rightarrow \infty$ und jeden strikt positiven Anfangswert.

Wie gewünscht, gibt es also in diesem Modell keinen zweiten Schwellenwert, und das neue Equilibrium \hat{I} beinhaltet alle Modellparameter. Darüberhinaus folgt aus (13.8) leicht, dass $q(V_*) > 0$ und somit $\hat{V} < V_*$ gelten. Da weiter $I_*/V_* = \hat{I}/\hat{V} = \nu/k$ ist, erhalten wir auch $\hat{I} < I_*$. Ferner impliziert die Ungleichung $\hat{V} < V_* = m(\mathcal{R} - 1)/r$, dass $\hat{Z} = \lambda(m + r\hat{V})^{-1} > \lambda(m\mathcal{R})^{-1} = Z_*$. Für große Zeiten reduziert somit die Immunantwort wieder die Zahl der Viren und der infizierten Zellen und sie erhöht die Anzahl der gesunden Zellen.

Beweis des Satzes zur Immunantwort 2. Es genügt, das skalierte System (14.5) zu betrachten, wobei die Konstanten positiv sind, und der Anfangswert in \mathbb{R}_+^4 ist. Es ist klar, dass dieses Problem eine einzige positive Lösung (x, y, z, w) besitzt. Wir setzen $u = x/3 + y + z + w/(3\alpha')$ und $\kappa = \min\{\xi, \rho, 1/3, \beta\} > 0$. Dann folgt aus (14.5) die Ungleichung

$$\dot{u} = \sigma - \frac{\xi}{3}x - \rho y - \frac{1}{3}z - wz - \frac{\beta}{3\alpha'}w \leq \sigma - \kappa u,$$

sodass Integration $u \leq u(0) + \sigma/\kappa$ ergibt. Also ist wie im vorherigen Satz die Lösung beschränkt und existiert damit global für $t \geq 0$. Die Aussagen zur (In-)Stabilität und globalen Attraktivität von \bar{p} zeigt man wie im Falle des ersten Modells mit Hilfe des Prinzips der linearisierten Stabilität, einer Variante der Ljapunov-Funktion Φ_0 aus (13.10) (mit $\delta = 0$) und der Attraktivität von \hat{p} ; siehe Übung 16.

Sei nun $\sigma > \rho\xi$. Wir wollen mittels einer Ljapunov-Funktion Φ die behauptete globale Attraktivität von \hat{p} zeigen. Wir definieren

$$\Phi(x, y, z, w) = \frac{\hat{y}}{\xi}(x - \hat{x} \log x) + (y - \hat{y} \log y) + (z - \hat{z} \log z) + \frac{1}{2\alpha'}(w - \hat{w})^2$$

für $x, y, z > 0$ und $w \geq 0$. Im Vergleich zum ersten Satz haben wir in Φ den letzten Summanden an den linearen Produktionsterm von w angepasst. Hierbei gelten $\hat{z} = \xi\hat{x} = \beta\hat{w}/\alpha'$ und $1 + \hat{w} = \hat{y}/\xi$ auf Grund von (14.6) und der dritten Gleichung in (14.5). Wenn wir dies beachten, erhalten wir

$$\begin{aligned} \dot{\Phi}(x, y, z, w) &= \frac{\hat{y}z}{\xi} - \hat{y}x - \frac{\hat{x}\hat{y}z}{\xi x} + \hat{x}\hat{y} - \frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 + \hat{x}\hat{y} - xy - \frac{\hat{x}\hat{y}^2}{y} + \hat{y}x \\ &\quad + xy - z - wz - \frac{\xi\hat{x}xy}{z} + \xi\hat{x} + \xi\hat{x}w + wz - \hat{w}z - \frac{\beta w}{\alpha'}(w - \hat{w}) \\ &= -\frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 - \frac{\hat{x}\hat{y}z}{\xi x} + 2\hat{x}\hat{y} - \frac{\hat{x}\hat{y}^2}{y} - \frac{\xi\hat{x}xy}{z} + \xi\hat{x}(1 + \hat{w}) - \frac{\beta}{\alpha'}(w - \hat{w})^2 \\ &= -\frac{\rho}{y}(y - \hat{y})^2 - \frac{\beta}{\alpha'}(w - \hat{w})^2 - \frac{\hat{x}\hat{y}}{\xi} \left[\frac{z}{x} + \frac{\xi\hat{y}}{y} + \frac{\xi^2 xy}{\hat{y}z} - 3\xi \right]. \end{aligned}$$

Wir setzen $a = z/x > 0$ und $b = \xi \hat{y}/y > 0$. Dann ergibt sich $[\cdot \cdot \cdot] = a + b + \frac{\xi^3}{ab} - 3\xi =: \varphi(a, b)$. Im Beweis in Abschnitt 13 haben wir gesehen, dass diese Funktion φ auf $(0, \infty)^2$ nichtnegativ ist. Also gilt

$$\dot{\Phi}(x, y, z, w) \leq -\frac{\rho}{y} (y - \hat{y})^2 - \frac{\beta}{\alpha'} (w - \hat{w})^2,$$

und Φ ist eine Ljapunov-Funktion auf $(0, \infty)^3 \times \mathbb{R}_+$. Sei $\dot{\Phi}(x, y, z, w) \equiv 0$ längs einer Lösung. Aus der obigen Abschätzung schließen wir dann, dass $y \equiv \hat{y}$ und $w \equiv \hat{w}$. Nach der zweiten bzw. vierten Gleichung in (14.5) sind dann auch x bzw. z konstant. Somit ist Φ eine strikte Ljapunov-Funktion. Ferner ist $\hat{p} > 0$ ein striktes lokales Minimum von Φ . Nun zeigt der Stabilitätssatz für Ljapunov-Funktionen die asymptotische Stabilität von \hat{p} und die Konvergenz der Lösung von (14.2) gegen \hat{p} , für strikt positive Anfangswerte. \square

■ 15 Prionen

Wir untersuchen in diesem Abschnitt ein Modell zur Prionendynamik, welches zunächst auf ein System bestehend aus einer partiellen Integrodifferentialgleichung und einer gewöhnlichen Differentialgleichung führt. Unter gewissen Annahmen kann man dieses auf ein System dreier gewöhnlicher Differentialgleichungen reduzieren.

Prionen sind Proteine, die für BSE (bovine spongiform encephalopathy) und die Creutzfeld–Jacob Krankheit verantwortlich gemacht werden. Wir betrachten hier zwei Formen von Prionen: zelluläre Prionen Proteine (PrP^{C}) und Scrapie Prionen Proteine (PrP^{Sc}). Die Monomere PrP^{C} werden regulär im Körper mit einer festen Rate λ produziert und dienen vermutlich dem Zellschutz. Die infektiöse Form PrP^{Sc} verwandelt die Prionen PrP^{C} in die Prionen PrP^{Sc} , die sich dann zu langen Ketten mit über 1 000 Monomeren aneinanderheften. Diese Polymere sind erst ab einer Mindestlänge $x_m \geq 1$ stabil (wobei die Monomere die Länge 1 haben sollen). Es sei $V(t)$ die Anzahl der Monomere zur Zeit $t \geq 0$. Streng genommen kann die Kettenlänge nur in diskreten Schritten zunehmen. Da aber die Ketten aus sehr vielen Monomeren bestehen, nehmen wir an, dass die Längenzunahme kontinuierlich sei. Mit $u(t, x)$ bezeichnen wir die Dichte der Polymere der Länge x zur Zeit $t \geq 0$. Die Ketten verlängern sich mit Rate r pro Monomer, indem sie umgewandelte Monomere anlagern. Dieses Wachstum führt für Ketten der Länge x zu einer Verlustrate $rV(t) \frac{\partial}{\partial x} u(t, x)$. Die Ketten der Länge $x > x_m$ zerfallen mit einer Rate $b(x)u(t, x)$. Dabei entstehen mit einer Wahrscheinlichkeit $\kappa(z, x)$ Ketten der Länge $z \in (0, x)$ und $x - z$. Insbesondere sollte $\int_0^x \kappa(z, x) dz$ gleich 1 sein und $\kappa(z, x) = \kappa(x - z, x)$, für $x > x_m$ und $0 < z < x$. Da Ketten der Länge $z \leq x_m$ instabil sind, nehmen wir an, dass sie instantan in Monomere zerfallen. Die Monomere und die Ketten der Länge x werden mit Rate

$\mu V(t)$ und $\nu u(t, x)$ abgebaut. Aus diesen Modellannahmen folgt somit das System

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} V(t) &= \lambda - \mu V(t) - rV(t) \int_{x_m}^{\infty} u(t, x) dx + 2 \int_0^{x_m} x \int_{x_m}^{\infty} \kappa(x, y) b(y) u(t, y) dy dx, \\ \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) &= -rV(t) \frac{\partial}{\partial x} u(t, x) - (\nu + b(x))u(t, x) + 2 \int_x^{\infty} \kappa(x, y) b(y) u(t, y) dy, \\ V(0) &= V_0, \quad u(0, x) = u_0(x), \quad u(t, x_m) = 0, \quad t \geq 0, \quad x \geq x_m. \end{aligned} \quad (15.1)$$

Hierbei sind die Anfangsbedingungen $V_0 \geq 0$ und $u_0 \geq 0$ gegeben und wir verwenden in der dritten Zeile, dass es keine Ketten der Länge x_m gibt. Wir setzen natürlich voraus, dass die Dichten in (t, x) stetig differenzierbar und in x samt den Vorfaktoren auf $[0, \infty)$ integrierbar sind. In den Integralen wird jeweils die Dichte über die größeren Längen $y \geq x_m$, bzw. $y \geq x$, integriert, sodass alle beim Zerfall entstehenden Monomere, bzw. Polymere, berücksichtigt werden. Dabei tritt der Faktor 2 auf, da Ketten der Länge x und $y - x$ entstehen.

Wir nehmen nun zusätzlich an, dass die Ketten mit einer Häufigkeit proportional zu ihrer Länge in Teilketten zerfallen, deren Länge gleichverteilt ist. Somit verlangen wir $b(y) = \beta y$ für $y > 0$ mit einer Konstante $\beta > 0$ und

$$\kappa(x, y) = 1/y \quad \text{für } y > x_m \text{ und } x \in (0, y), \quad \kappa(x, y) = 0 \quad \text{sonst.}$$

Um ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen zu erhalten, betrachten wir die Gesamtzahl $U(t)$ der Polymere und die Gesamtzahl $W(t)$ von Monomeren in Polymeren zur Zeit $t \geq 0$, das heißt

$$U(t) = \int_{x_m}^{\infty} u(t, x) dx \quad \text{und} \quad W(t) = \int_{x_m}^{\infty} x u(t, x) dx.$$

Wir wollen nun aus (15.1) Differentialgleichungen für U und W herleiten. Zunächst verwenden wir die zweite Gleichung in (15.1), die Randbedingung $u(t, x_m) = 0$ und die (plausible) Annahme, dass $u(t, x) \rightarrow 0$ für $x \rightarrow \infty$. Dann ergibt sich

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} U(t) &= - \int_{x_m}^{\infty} \left[rV(t) \frac{\partial}{\partial x} u(t, x) + \nu u(t, x) + \beta x u(t, x) \right] dx \\ &\quad + 2 \int_{x_m}^{\infty} \int_x^{\infty} \beta u(t, y) dy dx \\ &= -\nu U(t) - \beta W(t) + 2\beta \int_{x_m}^{\infty} \int_{x_m}^y u(t, y) dx dy \\ &= -\nu U(t) - \beta W(t) + 2\beta(W(t) - x_m U(t)). \end{aligned}$$

Bei W gehen wir entsprechend vor, wobei wir nun die zweite Gleichung in (15.1) mit x multiplizieren und annehmen, dass $xu(t, x) \rightarrow 0$ für $x \rightarrow \infty$. Dann folgt

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} W(t) &= - \int_{x_m}^{\infty} \left[rV(t)x \frac{\partial}{\partial x} u(t, x) + \nu xu(t, x) + \beta x^2 u(t, x) \right] dx \\ &\quad + 2 \int_{x_m}^{\infty} \int_x^{\infty} \beta xu(t, y) dy dx \\ &= rV(t)U(t) - \nu W(t) - \beta \int_{x_m}^{\infty} x^2 u(t, x) dx + \beta \int_{x_m}^{\infty} u(t, y)(y^2 - x_m^2) dy \\ &= rV(t)U(t) - \nu W(t) - \beta x_m^2 U(t). \end{aligned}$$

In der zweiten Gleichung haben wir das erste Integral partiell integriert, sowie im zweiten Integral die Integrationsreihenfolge vertauscht und dann die Funktion $2x$ integriert. Das Doppelintegral in der ersten Gleichung in (15.1) kann man unter den obigen Annahmen an b und κ direkt auswerten. Es ist gleich dem Ausdruck

$$2\beta \int_0^{x_m} x \int_{x_m}^{\infty} u(t, y) dy dx = \beta x_m^2 \int_{x_m}^{\infty} u(t, y) dy = \beta x_m^2 U(t).$$

Zusammengenommen erhalten wir die gewöhnlichen Differentialgleichungen

$$\begin{aligned} \dot{U} &= \beta W - \nu U - 2\beta x_m U, \quad t \geq 0, \\ \dot{V} &= \lambda - \mu V + \beta x_m^2 U - rUV, \quad t \geq 0, \\ \dot{W} &= rUV - \nu W - \beta x_m^2 U, \quad t \geq 0, \\ U(0) &= U_0, \quad V(0) = V_0, \quad W(0) = W_0, \end{aligned} \tag{15.2}$$

mit den gegebenen Anfangswerten $U_0, V_0 \geq 0$ und $W_0 \geq x_m U_0$, sowie den Konstanten $\beta, \lambda, \mu, \nu, r, x_m > 0$. Wenn (15.2) gelöst ist, kann man V in die zweite Gleichung von (15.1) einsetzen und erhält eine lineare Integro-differentialgleichung für u , die man dann mit bekannten Methoden behandeln kann. Darauf können wir hier nicht weiter eingehen, man benötigt dazu Kenntnisse, die wir in diesem Text nicht voraussetzen wollen.

Die Lösungen von (15.2) sollen im Keil $K = \{(U, V, W) \in \mathbb{R}_+^3 : W \geq x_m U\}$ liegen, da die Anzahlen natürlich positiv sein müssen und jedes Polymer mindestens x_m Monomere enthält. Der folgende Satz besagt, dass abhängig von einem Schwellenwert die Anzahlen U, V, W gegen das krankheitsfreie bzw. das endemische Gleichgewicht von (15.2) konvergieren.

Satz

Satz zu Prionen. Das Problem (15.2) besitzt eine eindeutige beschränkte Lösung in K für alle $t \geq 0$. Es existieren nur die Equilibria $(\bar{U}, \bar{V}, \bar{W}) = (0, \lambda/\mu, 0)$ und

$$(U_*, V_*, W_*) = \left(\frac{r\beta\lambda - \mu(\nu + \beta x_m)^2}{r\nu(\nu + 2\beta x_m)}, \frac{(\nu + \beta x_m)^2}{r\beta}, \frac{r\beta\lambda - \mu(\nu + \beta x_m)^2}{r\nu\beta} \right).$$

Sei $r\beta\lambda < \mu(\nu + \beta x_m)^2$. Dann ist $(\bar{U}, \bar{V}, \bar{W})$ das einzige Equilibrium von (15.2) in K . Es ist asymptotisch stabil, und die Lösung von (15.2) konvergiert gegen $(\bar{U}, \bar{V}, \bar{W})$ für $t \rightarrow \infty$ und für jeden Anfangswert in K .

Sei $r\beta\lambda > \mu(\nu + \beta x_m)^2$. Dann ist $(\bar{U}, \bar{V}, \bar{W})$ in K instabil, und (U_*, V_*, W_*) liegt im Innern von K und ist asymptotisch stabil. Die Lösung konvergiert gegen (U_*, V_*, W_*) für $t \rightarrow \infty$ und für jedes $(U_0, V_0, W_0) \in K$ mit $U_0 > 0$ oder $W_0 > x_m U_0$.

Um den Satz zu zeigen, führen wir zunächst die neue Variable $Y = W - x_m U$ ein, um nun Lösungen in \mathbb{R}_+^3 betrachten zu können. Wir setzen ferner $Y_0 = W_0 - x_m U_0$ und erhalten aus (15.2) das System

$$\begin{aligned} \dot{U} &= \beta Y - (\nu + \beta x_m)U, & t \geq 0, \\ \dot{V} &= \lambda - \mu V + \beta x_m^2 U - rUV, & t \geq 0, \\ \dot{Y} &= rUV - (\nu + \beta x_m)Y, & t \geq 0, \\ U(0) &= U_0, \quad V(0) = V_0, \quad Y(0) = Y_0. \end{aligned} \tag{15.3}$$

Für dieses System können wir wieder eine Reproduktionsrate einführen. Hierfür werde $Y_0 = 1$ in ein System mit $U_0 = 0$ und $V \equiv \lambda/\mu$ eingebracht. Dann werden in der mittleren Lebenszeit der Spezies Y und U

$$\mathcal{R} = \frac{r\beta\lambda}{\mu(\nu + \beta x_m)^2}$$

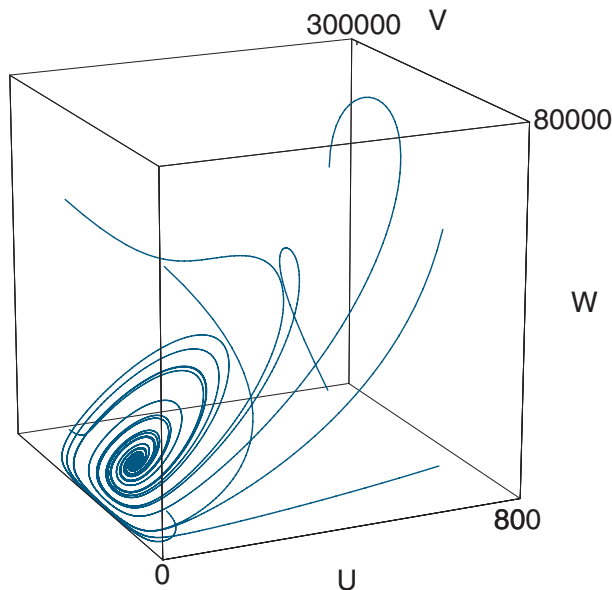


Abb. 15. Prionenmodell mit $\beta = 0.01$, $\nu = 1$, $x_m = 10$, $\lambda = 10^5$, $\mu = 0.01$, $r = 0.001$.

Monomere neu infiziert. Somit entspricht die Schwellenbedingung im Satz über Prionen wieder den Fällen $\mathcal{R} < 1$ bzw. $\mathcal{R} > 1$. Wir transformieren das System (15.3) in die Gleichungen (13.4), indem wir $\alpha = (\nu + \beta x_m)^{-1}$ und

$$\begin{aligned}x(t) &= \alpha r U(\alpha t), & y(t) &= \alpha^2 r \beta V(\alpha t), & z(t) &= \alpha^2 r \beta Y(\alpha t), \\x_0 &= \alpha r U_0, & y_0 &= \alpha^2 r \beta V_0, & z_0 &= \alpha^2 r \beta Y_0, \\ \xi &= 1, & \sigma &= \alpha^3 r \beta \lambda, & \rho &= \alpha \mu, & \delta &= \alpha^2 \beta^2 x_m^2 \in (0, 1),\end{aligned}$$

setzen. Nun folgt der Satz über Prionen unmittelbar aus dem Satz über das normalisierte Modell in Abschnitt 13. In der Abbildung 15 wird der Fall eines endemischen Gleichgewichts veranschaulicht.

■ 16 Weitere Endemiemodelle

Wir betrachten wieder die Infektionsmodelle aus dem zweiten Kapitel. Nun möchten wir auch die Klasse E der Individuen berücksichtigen, die infiziert, aber noch nicht infektiös sind. Wie zuvor bezeichnet S die Anzahl der Infizierbaren und I die Anzahl der Infektiösen. Die Infektionsrate soll wieder gleich rIS sein, wobei ein Infizierter zunächst in die Klasse E wechselt. Mit der festen pro Kopf Rate $a > 0$ wird er dann infizierend und schließlich mit einer pro Kopf Rate $b > 0$ wieder gesund, wobei er keine Immunisierung erwirbt. Ferner sterben die Individuen in den drei Klassen mit den Raten mS , μE bzw. νI , und wir postulieren eine feste Geburtenrate $\lambda > 0$ nicht infizierter Individuen. Wir erhalten somit das SEIS System

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \lambda - mS + bI - rIS, & t &\geq 0, \\ \dot{E} &= rIS - \mu E - aE, & t &\geq 0, \\ \dot{I} &= aE - \nu I - bI, & t &\geq 0, \\ S(0) &= S_0, & E(0) &= E_0, & I(0) &= I_0,\end{aligned}\tag{16.1}$$

wobei die Anfangswerte $S_0, E_0, I_0 \geq 0$ und die Konstanten $\lambda, a, b, r, m, \mu, \nu > 0$ gegeben sind. Dieses Problem hat eine eindeutige positive Lösung. Außerdem ist $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}) = (\lambda/m, 0, 0)$ das krankheitsfreie Equilibrium. Wenn wir ein infektiöses Individuum in eine Population in diesem Gleichgewicht einführen und die Anzahl der Infizierbaren gleich \bar{S} halten, werden während der mittleren Infektionszeit $1/(b + \nu)$ des infektiösen Individuums $\frac{r\lambda}{m(b+\nu)}$ Individuen neu infiziert. Aus diesen ergeben sich im Mittel folglich

$$\mathcal{R} = \frac{ar\lambda}{m(a + \mu)(b + \nu)}\tag{16.2}$$

neue Infektiöse. Die Zahl \mathcal{R} ist somit die Reproduktionsrate des Systems (16.1), die wieder der entscheidende Schwellenwert sein wird. Auf Grund der latenten Phase der Infektion, ist das obige \mathcal{R} im Vergleich zur Reproduktionsrate \mathcal{R} in (10.2) des endemischen SIR Modells um den Faktor $a(a + \mu)^{-1}$ verkleinert worden (wobei

$N \hat{=} \lambda/m$ und $a + b \hat{=} b + \nu$). Wir skalieren nun (16.1), indem wir

$$\begin{aligned} x(t) &= \frac{r}{a + \mu} I\left(\frac{t}{a + \mu}\right), & y(t) &= \frac{ar}{(a + \mu)^2} S\left(\frac{t}{a + \mu}\right), & z(t) &= \frac{ar}{(a + \mu)^2} E\left(\frac{t}{a + \mu}\right), \\ x_0 &= \frac{rI_0}{a + \mu}, & y_0 &= \frac{arS_0}{(a + \mu)^2}, & z_0 &= \frac{arE_0}{(a + \mu)^2}, \\ \xi &= \frac{b + \nu}{a + \mu}, & \sigma &= \frac{ar\lambda}{(a + \mu)^3}, & \rho &= \frac{m}{a + \mu}, & \delta &= \frac{ab}{(a + \mu)^2} \end{aligned} \quad (16.3)$$

setzen. Eine einfache Rechnung zeigt dann, dass sich (16.1) in das System (13.4) transformiert. Man beachte, dass in (16.3) automatisch $\delta < \xi$ gilt, und dass wir $\mathcal{R} = \sigma/(\xi\rho)$ erhalten. Also entspricht der Bedingung $\sigma > \xi\rho$ aus dem Satz über das normalisierte Modell in Abschnitt 13 gerade die Ungleichung $\mathcal{R} > 1$, die besagt, dass ein Infizierter im Mittel mehr als ein Individuum infiziert. Aus diesem Satz folgt nun, dass im Falle $\mathcal{R} < 1$ das System (16.1) gegen das krankheitsfreie Gleichgewicht und für $\mathcal{R} > 1$ gegen ein eindeutig bestimmtes endemisches Gleichgewicht strebt.

Es sei \mathcal{R} durch (16.2) gegeben. Das Problem (16.1) besitzt eine eindeutige, beschränkte, positive Lösung für alle $t > 0$ und alle Anfangswerte in \mathbb{R}_+^3 . Es existieren nur die Equilibria $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}) = (\lambda/m, 0, 0)$ und

$$(S_*, E_*, I_*) = \left(\frac{(a + \mu)(b + \nu)}{ar}, \frac{b + \nu}{a} I_*, \frac{ar\lambda - m(a + \mu)(b + \nu)}{r(av + b\mu + \mu\nu)} \right).$$

Sei $\mathcal{R} < 1$. Dann ist $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$ das einzige Equilibrium von (16.1) in \mathbb{R}_+^3 . Es ist asymptotisch stabil, und die Lösung von (16.1) konvergiert gegen $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$ für $t \rightarrow \infty$ und für jeden Anfangswert in \mathbb{R}_+^3 .

Sei $\mathcal{R} > 1$. Dann ist $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$ in \mathbb{R}_+^3 instabil, und (S_*, E_*, I_*) ist strikt positiv und asymptotisch stabil. Die Lösung konvergiert gegen (S_*, E_*, I_*) für $t \rightarrow \infty$ und für jedes positive (S_0, E_0, I_0) mit $S_0 + I_0 > 0$.

Satz

Abschließend behandeln wir auch noch ein SEIR Modell. Wie im SEIS Modell (16.1) gibt es hier die Übergangsklasse E der noch nicht ansteckenden Infizierten. In diesem Fall erwerben aber die Infizierenden bei der Gesundung mit einer Rate bI eine Immunität, die sie nicht mehr verlieren. Darüberhinaus sterben die Immunisierten mit einer Rate γR . Folglich ergibt sich das System

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \lambda - mS - rIS, & t &\geq 0, \\ \dot{E} &= rIS - \mu E - aE, & t &\geq 0, \\ \dot{I} &= aE - \nu I - bI, & t &\geq 0, \\ \dot{R} &= bI - \gamma R, & t &\geq 0, \\ S(0) &= S_0, & E(0) &= E_0, & I(0) &= I_0, & R(0) &= R_0. \end{aligned} \quad (16.4)$$

Da kein Immunverlust vorliegt, tritt R in den Gleichungen für S , E und I nicht mehr auf, sodass wir die vierte Gleichung abspalten können. Wir skalieren nun das

verbleibende System genauso wie in (16.3) und erhalten das normalisierte System (13.4) mit $\delta = 0$. Die Reproduktionsrate \mathcal{R} von (16.4) ist wieder durch (16.2) gegeben. Somit gilt der folgende Satz.

Satz

Es sei \mathcal{R} durch (16.2) gegeben. Das Problem (16.4) besitzt eine eindeutige beschränkte, positive Lösung für alle $t > 0$ und jeden Anfangswert in \mathbb{R}_+^4 . Im Teilsystem der Lösungen (S, E, I) existieren nur die Equilibria $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}) = (\lambda/m, 0, 0)$ und

$$(S_*, E_*, I_*) = \left(\frac{(a + \mu)(b + \nu)}{ar}, \frac{\lambda}{a + \mu} - \frac{m(b + \nu)}{ar}, \frac{\lambda a}{(a + \mu)(b + \nu)} - \frac{m}{r} \right).$$

Sei $\mathcal{R} < 1$. Dann ist $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$ das einzige positive Equilibrium des Teilsystems. Es ist asymptotisch stabil, und die Lösung konvergiert gegen $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$ für $t \rightarrow \infty$ und für jeden Anfangswert in \mathbb{R}_+^3 .

Sei $\mathcal{R} > 1$. Dann ist $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$ in \mathbb{R}_+^3 instabil, und (S_*, E_*, I_*) ist strikt positiv und asymptotisch stabil. Die Lösung konvergiert gegen (S_*, E_*, I_*) für $t \rightarrow \infty$ und für jedes positive (S_0, E_0, I_0) mit $S_0 + I_0 > 0$.

Übungsaufgaben

15. Im Satz über das normalisierte Modell diskutiere man den Grenzfall $\sigma = \xi\rho$.
16. Man zeige die behauptete globale Attraktivität von \bar{P} und P_* in den Sätzen zur ersten und zweiten Immunantwort.
17. Im SEIR Modell (16.4) gelte $\mathcal{R} > 1$. Welchen Anteil $\hat{p} \in [0, 1]$ muss man mindestens (erfolgreich) impfen, um die Infektion zum Aussterben zu bringen? (Vergleiche das SIR Modell mit Impfung (11.1) in Abschnitt 11.)
18. Formulieren Sie ein entsprechendes endemisches oder epidemisches SEIRS-Modell, und führen Sie eine mathematische Analysis des Modells durch.

IV Paarbildung

In diesem Kapitel beschäftigen wir uns mit der Dynamik zweigeschlechtlicher Populationen, die sich durch Paarbildung reproduzieren. Paarbildungsmodelle sind von großer Bedeutung für die Demographie und Epidemiologie, insbesondere auch für die Modellierung von sexuell übertragbaren Krankheiten.

■ 17

Ein Paarbildungsmodell ohne Altersstruktur

Betrachtet wird eine zweigeschlechtliche Population, die aus weiblichen Singles, männlichen Singles und Paaren besteht. Obwohl wir hier nicht nur an die menschliche Spezies denken, werden wir von „verheirateten“ und „unverheirateten“ „Frauen“ und „Männern“ sprechen.

Kommen Singles verschiedenen Geschlechts zusammen, so können diese Paare bilden. Dabei wollen wir polygame Beziehungen ausschließen. Paare bringen Nachwuchs hervor, wodurch neue Singles beiderlei Geschlechts generiert werden. Die Singles tragen zur Fortpflanzung nicht bei. Wir wollen ferner annehmen, dass sich Paare wieder trennen können; in diesem Fall „zerfällt“ ein Paar wieder in einen weiblichen und einen männlichen Single. Schließlich ist die Population Sterbeprozessen unterworfen. Stirbt einer der beiden Partner eines Paares, so wird der andere wieder Single. Individuen, die durch Trennung oder Verlust des Partners Single geworden sind, sollen sich erneut paaren können.

Im Allgemeinen hängen alle diese Vorgänge vom Alter der Individuen ab. So sind zum Beispiel Neugeborene in der Regel nicht sofort paarungsfähig, sondern benötigen erst eine gewisse Zeit, um die Geschlechtsreife zu erlangen. Ebenso hängt die Attraktivität eines paarungsfähigen Singles für potenzielle Partner im Allgemeinen von dessen Alter ab. Dies steht in engem Zusammenhang mit der Fruchtbarkeit der Individuen. So ist zu erwarten, dass sich die Häufigkeit der Geburten stark verringert, wenn die Individuen eines Paares gewisse geschlechtsabhängige Altersgrenzen überschreiten.

Der Einfachheit halber werden wir im Folgenden die Altersstruktur der Population nicht berücksichtigen. Wir nehmen außerdem an, dass die Population isoliert ist, d.h. es findet keine Migration statt. Ferner soll es neben dem Prozess der Paarbildung keine weiteren Formen der Interaktion zwischen den Individuen der Population geben.

Zur mathematischen Modellierung führen wir die drei dynamischen Größen $s_f(t)$, $s_m(t)$ und $p(t)$ ein, die für die Gesamtzahl der weiblichen Singles, der männlichen Singles bzw. der Paare stehen. Um ein Modell für diese Variablen zu entwickeln, folgen wir einmal mehr dem Buchhalterprinzip und stellen die jeweiligen Bilanzen auf.

Die Anzahl der weiblichen Singles s_f erhöht sich durch weibliche Neugeborene, Trennung von Paaren sowie durch verheiratete Frauen, deren Partner stirbt. s_f nimmt ab, wenn weibliche Singles sterben oder eine Partnerschaft eingehen. Analog sieht die Bilanz für die männlichen Singles s_m aus. Die Anzahl der Paare p wächst durch Paarbildung und verringert sich durch Trennung von Paaren und Sterbefälle innerhalb der Paare.

Diese Bilanzen führen auf das folgende System von gewöhnlichen Differentialgleichungen für die Evolution von s_m , s_f und p in der Zeit:

$$\begin{aligned}\dot{s}_f &= -\mu_f s_f + (\beta_f + \tilde{\mu}_m + \sigma)p - \phi(s_f, s_m), \\ \dot{s}_m &= -\mu_m s_m + (\beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma)p - \phi(s_f, s_m), \\ \dot{p} &= -(\tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma)p + \phi(s_f, s_m).\end{aligned}\tag{17.1}$$

Hierin bezeichnet μ_j ($j = f, m$) die Sterberate der unverheirateten Frauen ($j = f$) bzw. Männer ($j = m$), entsprechend $\tilde{\mu}_j$ ($j = f, m$) die Sterberate der verheirateten Frauen bzw. Männer und β_j ($j = f, m$) die Geburtenraten. σ steht für die Scheidungsrate, und ϕ ist die so genannte *Paarbildungsfunktion*. Der Term $\phi(s_f, s_m)$ gibt an, wie viele Paare aus s_f weiblichen und s_m männlichen Singles pro Zeiteinheit gebildet werden.

Wir nehmen an, dass die Parameter μ_j , $\tilde{\mu}_j$ und β_j ($j = f, m$) positive Konstanten sind. Die Scheidungsrate $\sigma \geq 0$ wird ebenfalls als konstant angenommen, dabei soll $\sigma = 0$ zugelassen sein.

Es stellt sich nun die Frage nach der Modellierung der Paarbildungsfunktion ϕ . Demographische Beobachtungen legen nahe, dass ϕ die folgenden drei Eigenschaften besitzen sollte:

$$(\phi 1) \quad \phi: \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+; \quad \phi(x, y) = 0 \Leftrightarrow xy = 0 \text{ für alle } x, y \geq 0.$$

$$(\phi 2) \quad \phi \text{ ist stetig; } \phi(\cdot, y) \text{ und } \phi(x, \cdot) \text{ sind monoton wachsend für alle } x, y \geq 0.$$

$$(\phi 3) \quad \phi \text{ ist positiv homogen, d.h. } \phi(\alpha x, \alpha y) = \alpha \phi(x, y) \text{ für alle } \alpha, x, y \geq 0.$$

Die Definitheitsbedingung $(\phi 1)$ besagt, dass in Abwesenheit von weiblichen oder männlichen Singles keine Paarbildung stattfindet. Die in $(\phi 2)$ enthaltene Monotoniebedingung bedeutet, dass mehr Paare gebildet werden, wenn die Zahl der weiblichen oder männlichen Singles erhöht wird. Ferner hängt der Prozess der Paarbildung stetig von den Single-Populationen ab. Die Bedingung $(\phi 3)$ besagt, dass bei gleichzeitiger Verdopplung beider Single-Populationen doppelt so viele Paare gebildet werden.

Typische Beispiele für Funktionen ϕ mit den Eigenschaften $(\phi 1)$ - $(\phi 3)$ sind die Minimumfunktion

$$\phi_1(x, y) = \kappa \min\{x, y\},$$

das harmonische Mittel

$$\phi_2(x, y) = \begin{cases} 2\kappa \frac{xy}{x+y} & : (x, y) \neq (0, 0) \\ 0 & : (x, y) = (0, 0) \end{cases}$$

und das geometrische Mittel

$$\phi_3(x, y) = \kappa \sqrt{xy},$$

wobei κ jeweils eine positive Konstante ist. Es gilt $\phi_1 \leq \phi_2 \leq \phi_3$, und $\phi_i(x, y) = \kappa x$, $i = 1, 2, 3$, falls $x = y$.

■ 18 Grundlegende analytische Eigenschaften

Wir beginnen nun mit der mathematischen Untersuchung des Systems (17.1), zusammen mit den Anfangsbedingungen

$$s_f(0) = s_f^0 \geq 0, \quad s_m(0) = s_m^0 \geq 0, \quad p(0) = p^0 \geq 0. \quad (18.1)$$

Es wird zunächst nur vorausgesetzt, dass die Paarbildungsfunktion ϕ den Bedingungen $(\phi 1)$ und $(\phi 2)$ genügt.

Existenz. Wie die obigen Beispiele zeigen, ist ϕ im Allgemeinen nicht lokal Lipschitz-stetig auf \mathbb{R}_+^2 . Daher können wir leider nicht den Satz von Picard-Lindelöf auf (17.1), (18.1) anwenden. Jedoch ist ϕ dank $(\phi 2)$ auf \mathbb{R}_+^2 stetig. Setzen wir ϕ durch null auf ganz \mathbb{R}^2 fort, dann ist die so gewonnene Fortsetzung, die wir wieder mit ϕ bezeichnen, wegen $(\phi 1)$ stetig auf \mathbb{R}^2 . Nach dem Satz von Peano besitzt folglich das Anfangswertproblem (17.1), (18.1) wenigstens eine lokale Lösung.

Eindeutigkeit. Um die Eindeutigkeit der Lösung zu zeigen, verwenden wir die Voraussetzung $(\phi 2)$, insbesondere die darin enthaltenen Monotonieeigenschaften von ϕ . Für $n \in \mathbb{N}$ definieren wir auf \mathbb{R} die Funktion χ_n mittels $\chi_n(x) = |x|$, falls $|x| \geq 1/n$, und $\chi_n(x) = nx^2/2 + 1/2n$, falls $|x| < 1/n$. Offenbar ist $\chi_n \in C^1(\mathbb{R})$ und $\chi_n'(x) = \operatorname{sgn}(x)$, falls $|x| \geq 1/n$, sowie $\chi_n'(x) = nx$, falls $|x| < 1/n$. Insbesondere gilt $|\chi_n'(x)| \leq 1$ sowie $x\chi_n'(x) \geq 0$ für alle $x \in \mathbb{R}$ und $n \in \mathbb{N}$. Seien nun (s_f, s_m, p) und $(\bar{s}_f, \bar{s}_m, \bar{p})$ Lösungen von (17.1), (18.1) auf dem Zeitintervall $[0, T]$. Dann folgt aus (17.1) für $j = f, m$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} (\chi_n(s_j - \bar{s}_j)) &= \chi_n'(s_j - \bar{s}_j) \cdot \\ &\cdot \left(-\mu_j(s_j - \bar{s}_j) + C_j(p - \bar{p}) - [\phi(s_f, s_m) - \phi(\bar{s}_f, \bar{s}_m)] \right) \\ &\leq C_j |p - \bar{p}| - \chi_n'(s_j - \bar{s}_j) [\phi(s_f, s_m) - \phi(\bar{s}_f, \bar{s}_m)], \end{aligned}$$

wobei $C_f = \beta_f + \tilde{\mu}_m + \sigma$ und $C_m = \beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma$. Addition dieser Ungleichungen liefert auf $[0, T]$

$$\frac{d}{dt} (\chi_n(s_f - \bar{s}_f) + \chi_n(s_m - \bar{s}_m)) \leq (C_f + C_m) |p - \bar{p}| - \Lambda_n(s_f, \bar{s}_f, s_m, \bar{s}_m) \quad (18.2)$$

mit

$$\Lambda_n := \Lambda_n(s_f, \bar{s}_f, s_m, \bar{s}_m) = [\chi'_n(s_f - \bar{s}_f) + \chi'_n(s_m - \bar{s}_m)] [\phi(s_f, s_m) - \phi(\bar{s}_f, \bar{s}_m)].$$

Wir setzen $M_j := \max\{|s_j|_\infty, |\bar{s}_j|_\infty\}$, $j = f, m$, wobei $|\cdot|_\infty$ für die Supremumsnorm auf $[0, T]$ steht. Dann ist ϕ auf $K := [-M_f, M_f] \times [-M_m, M_m]$ gleichmäßig stetig. Daher gibt es zu jedem $\varepsilon > 0$ eine Zahl $n_\varepsilon \in \mathbb{N}$, sodass

$$(x, y), (\bar{x}, \bar{y}) \in K, \max\{|x - \bar{x}|, |y - \bar{y}|\} \leq \frac{1}{n_\varepsilon} \Rightarrow |\phi(x, y) - \phi(\bar{x}, \bar{y})| \leq \varepsilon. \quad (18.3)$$

Im Folgenden sei $n \geq n_\varepsilon$ vorausgesetzt.

Wir zeigen nun, dass auf $[0, T]$ die Ungleichung $-\Lambda_n \leq 2\varepsilon$ gilt. Dazu sei $t \in [0, T]$ fest. Falls $(s_f - \bar{s}_f)(s_m - \bar{s}_m) \geq 0$, so gilt wegen $(\phi 2)$ offenbar $\Lambda_n \geq 0$. Im Fall $(s_f - \bar{s}_f)(s_m - \bar{s}_m) < 0$ unterscheiden wir die folgenden Unterfälle: (a) $|s_j - \bar{s}_j| \geq 1/n$, $j = f, m$; (b) $|s_j - \bar{s}_j| < 1/n$, $j = f, m$; (c) $|s_f - \bar{s}_f| \geq 1/n$ und $|s_m - \bar{s}_m| < 1/n$; (d) $|s_f - \bar{s}_f| < 1/n$ und $|s_m - \bar{s}_m| \geq 1/n$. Im Fall (a) haben wir

$$\chi'_n(s_f - \bar{s}_f) + \chi'_n(s_m - \bar{s}_m) = \operatorname{sgn}(s_f - \bar{s}_f) + \operatorname{sgn}(s_m - \bar{s}_m) = 0,$$

also ist $\Lambda_n = 0$. Im Fall (b) gilt wegen $|\chi'_n| \leq 1$ und (18.3) die Ungleichung $|\Lambda_n| \leq 2\varepsilon$. Im Fall (c) ist

$$\operatorname{sgn}\left(\chi'_n(s_f - \bar{s}_f) + \chi'_n(s_m - \bar{s}_m)\right) = \operatorname{sgn}\left(\chi'_n(s_f - \bar{s}_f)\right),$$

also haben wir wegen $(\phi 2)$, $|\chi'_n| \leq 1$ und (18.3)

$$\begin{aligned} \Lambda_n &= [\chi'_n(s_f - \bar{s}_f) + \chi'_n(s_m - \bar{s}_m)] [\phi(s_f, s_m) - \phi(\bar{s}_f, s_m)] \\ &\quad + [\chi'_n(s_f - \bar{s}_f) + \chi'_n(s_m - \bar{s}_m)] [\phi(\bar{s}_f, s_m) - \phi(\bar{s}_f, \bar{s}_m)] \\ &\geq [\chi'_n(s_f - \bar{s}_f) + \chi'_n(s_m - \bar{s}_m)] [\phi(\bar{s}_f, s_m) - \phi(\bar{s}_f, \bar{s}_m)] \\ &\geq -2\varepsilon. \end{aligned}$$

Der Fall (d) wird analog zu (c) behandelt.

Als Nächstes integrieren wir (18.2) von 0 bis $t \in [0, T]$ und verwenden die Relation $-\Lambda_n \leq 2\varepsilon$; dies ergibt aufgrund der Gleichheit der Anfangswerte von (s_f, s_m) und (\bar{s}_f, \bar{s}_m)

$$\left(\chi_n(s_f - \bar{s}_f) + \chi_n(s_m - \bar{s}_m)\right)(t) \leq 2\chi_n(0) + (C_f + C_m) \int_0^t |p(\tau) - \bar{p}(\tau)| d\tau + 2\varepsilon t$$

für alle $n \geq n(\varepsilon)$. Durch Limesbildung ($n \rightarrow \infty$) erhalten wir daraus

$$|s_f(t) - \bar{s}_f(t)| + |s_m(t) - \bar{s}_m(t)| \leq (C_f + C_m) \int_0^t |p(\tau) - \bar{p}(\tau)| d\tau + 2\varepsilon t;$$

da $\varepsilon > 0$ beliebig war, folgt daher die Abschätzung

$$|s_f(t) - \bar{s}_f(t)| + |s_m(t) - \bar{s}_m(t)| \leq (C_f + C_m) \int_0^t |p(\tau) - \bar{p}(\tau)| d\tau, \quad t \in [0, T]. \quad (18.4)$$

Wegen (17.1) haben wir auch

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\chi_n(s_f + p - \bar{s}_f - \bar{p}) \right) &= \chi'_n(s_f + p - \bar{s}_f - \bar{p}) \cdot \\ &\quad \cdot \left(-\mu_f(s_f - \bar{s}_f) + (\beta_f - \tilde{\mu}_f)(p - \bar{p}) \right) \\ &\leq \mu_f |s_f - \bar{s}_f| + |\beta_f - \tilde{\mu}_f| |p - \bar{p}|. \end{aligned}$$

Mittels Integration und Grenzübergang ($n \rightarrow \infty$) erhalten wir dann ähnlich wie oben

$$|s_f(t) + p(t) - \bar{s}_f(t) - \bar{p}(t)| \leq \int_0^t \left(\mu_f |s_f(\tau) - \bar{s}_f(\tau)| + |\beta_f - \tilde{\mu}_f| |p(\tau) - \bar{p}(\tau)| \right) d\tau \quad (18.5)$$

für alle $t \in [0, T]$. Setzen wir

$$w(t) = |s_f(t) - \bar{s}_f(t)| + |s_m(t) - \bar{s}_m(t)| + |s_f(t) + p(t) - \bar{s}_f(t) - \bar{p}(t)|, \quad t \in [0, T],$$

so folgt aus (18.4), (18.5) und der Dreiecksungleichung, dass mit einer Konstanten $C > 0$

$$0 \leq w(t) \leq C \int_0^t w(\tau) d\tau, \quad t \in [0, T]. \quad (18.6)$$

Die Funktion $W(t) := \int_0^t w(\tau) d\tau$ genügt also auf $[0, T]$ der Differentialungleichung $\dot{W} \leq CW$ und somit auch der Ungleichung

$$W(t) \leq W(0)e^{Ct} = 0, \quad t \in [0, T].$$

Diese und (18.6) implizieren aber $w = 0$ auf $[0, T]$. Also gilt $(s_f, s_m, p) = (\bar{s}_f, \bar{s}_m, \bar{p})$, d.h. die Eindeutigkeit der Lösung ist bewiesen.

Positivität. Als Nächstes zeigen wir die Positivität der Lösung von (17.1), (18.1). Dazu verifizieren wir die Quasipositivität der rechten Seite des Systems (17.1). Wir setzen $u = (s_f, s_m, p)^T$, $\nu = (-1, -1, 1)^T$, $\Phi(u) = \phi(s_f, s_m)$ und

$$A = \begin{bmatrix} -\mu_f & 0 & \beta_f + \tilde{\mu}_m + \sigma \\ 0 & -\mu_m & \beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma \\ 0 & 0 & -(\tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma) \end{bmatrix}.$$

Dann ist (17.1) äquivalent zu

$$\dot{u} = Au + \nu\Phi(u). \quad (18.7)$$

Aufgrund der Quasipositivität von A und wegen $(\phi 1)$ gilt für alle $i = 1, 2, 3$ die Implikation

$$u \in \mathbb{R}_+^3, u_i = 0 \Rightarrow (Au)_i \geq 0, \nu_i \Phi(u) \geq 0.$$

Daraus folgt sofort

$$u \in \mathbb{R}_+^3, u_i = 0 \Rightarrow (Au)_i + \nu_i \Phi(u) \geq 0$$

für alle $i = 1, 2, 3$, d.h. die Abbildung $\{u \mapsto Au + \nu \Phi(u)\}$ ist quasipositiv. Nach der Folgerung zur Quasipositivität nimmt somit die Lösung von (17.1), (18.1) nur Werte in \mathbb{R}_+^3 an.

Globale Existenz. Mit Hilfe der Positivität lässt sich leicht globale Existenz für $t \geq 0$ nachweisen. Dazu betrachten wir die Zahl aller Individuen der Population $N(t)$ zur Zeit t , welche durch

$$N(t) = s_f(t) + s_m(t) + 2p(t)$$

gegeben ist. Wir multiplizieren die dritte Gleichung in (17.1) mit 2 und addieren zum Resultat die ersten beiden Gleichungen von (17.1). Dies ergibt

$$\begin{aligned} \dot{N} &= -\mu_f s_f - \mu_m s_m + (\beta_f - \tilde{\mu}_f)p + (\beta_m - \tilde{\mu}_m)p \\ &\leq (\beta_f - \tilde{\mu}_f)p + (\beta_m - \tilde{\mu}_m)p, \end{aligned} \quad (18.8)$$

da $s_j \geq 0$ ($j = f, m$) ist. Im Fall $(\beta_f - \tilde{\mu}_f) + (\beta_m - \tilde{\mu}_m) \leq 0$ folgt aus (18.8) $\dot{N} \leq 0$, d.h. die Gesamtzahl aller Individuen nimmt ständig ab. Im allgemeinen Fall können wir wie folgt weiter abschätzen:

$$\dot{N} \leq (\beta_f + \beta_m)p \leq \frac{1}{2} (\beta_f + \beta_m)N.$$

Also erhalten wir auf dem maximalen Existenzintervall $[0, t_*)$ die Ungleichung $N(t) \leq e^{Ct}N(0)$ mit $C = \frac{1}{2}(\beta_f + \beta_m)$ und $N(0) = s_f^0 + s_m^0 + 2p^0$. Somit haben wir

$$0 \leq s_f(t) \leq e^{Ct}N(0), \quad 0 \leq s_m(t) \leq e^{Ct}N(0), \quad 0 \leq p(t) \leq \frac{1}{2} e^{Ct}N(0),$$

sodass $u(t)$ auf jedem endlichen Intervall beschränkt ist, d.h. $t_* = \infty$.

Wir fassen diese ersten Ergebnisse in dem folgenden Satz zusammen.

Satz

Seien $\mu_j, \tilde{\mu}_j, \beta_j > 0$ ($j = f, m$), $\sigma \geq 0$ Konstanten, und ϕ erfülle die Bedingungen $(\phi 1)$ und $(\phi 2)$. Dann besitzt das System (17.1) zu jedem Anfangswert $(s_f^0, s_m^0, p^0) \in \mathbb{R}_+^3$ genau eine Lösung in \mathbb{R}_+^3 , welche für alle $t \geq 0$ existiert.

Wir kommen nun zur Frage nach der Existenz von Equilibria von (17.1). Wir nehmen an, dass alle Bedingungen $(\phi 1)$ - $(\phi 3)$ erfüllt sind. Man sieht sofort, dass aufgrund der Eigenschaft $(\phi 1)$ $0 \in \mathbb{R}^3$ ein Equilibrium ist. Im Allgemeinen ist dies der einzige

Gleichgewichtspunkt. Denn ist $u^* \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ ein Equilibrium, so impliziert (18.7) die Relation

$$u^* = -\Phi(u^*)A^{-1}\nu,$$

d.h. $\Phi(u^*) > 0$ (wegen $(\phi 1)$), und mit $(\phi 3)$ folgt weiter

$$\Phi(u^*) = \Phi\left(-\Phi(u^*)A^{-1}\nu\right) = \Phi(u^*)\Phi(-A^{-1}\nu),$$

also

$$\Phi(-A^{-1}\nu) = 1,$$

eine Bedingung an die Modellparameter, die im Allgemeinen nicht erfüllt ist.

Der nachfolgende Satz liefert eine hinreichende Bedingung für die globale asymptotische Stabilität des trivialen Equilibriums.

Es seien die Annahmen des vorherigen Satzes erfüllt. Ferner gelte $\beta_j - \tilde{\mu}_j \leq 0$ für ein $j \in \{f, m\}$. Dann ist das triviale Equilibrium $(0, 0, 0)$ von (17.1) global asymptotisch stabil in \mathbb{R}_+^3 .

Satz

Beweis. Ohne Einschränkung der Allgemeinheit sei $\beta_f - \tilde{\mu}_f \leq 0$. Wir müssen zeigen, dass $(0, 0, 0)$ stabil und global attraktiv in \mathbb{R}_+^3 ist. Dazu betrachten wir die Zahl aller weiblichen Individuen der Population $N_f = s_f + p$. Durch Addition der ersten und dritten Gleichung in (17.1) erhalten wir

$$\dot{N}_f = -\mu_f s_f + (\beta_f - \tilde{\mu}_f)p \leq 0, \quad (18.9)$$

da $\beta_f \leq \tilde{\mu}_f$, und da nach dem vorherigen Satz $s_f, p \geq 0$ gilt. Also ist N_f eine Ljapunov-Funktion, und wir haben insbesondere

$$0 \leq s_f(t) + p(t) \leq s_f^0 + p^0, \quad t \geq 0. \quad (18.10)$$

Sei nun $\varepsilon > 0$ beliebig vorgegeben. Setze $\eta := \beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma$ und $\delta := \varepsilon \min\{\frac{1}{2}, \frac{\mu_m}{2\eta + \mu_m}\}$. Für $s_f^0, s_m^0, p^0 \in [0, \delta]$ folgt dann aus (18.10), dass $s_f(t), p(t) \leq 2\delta \leq \varepsilon$ für alle $t \geq 0$ gilt. Ferner sehen wir mit Hilfe der zweiten Gleichung in (17.1)

$$\dot{s}_m = -\mu_m s_m + \eta p - \phi(s_f, s_m) \leq -\mu_m s_m + 2\delta\eta,$$

woraus

$$s_m(t) \leq e^{-\mu_m t} s_m^0 + 2\delta\eta \int_0^t e^{-\mu_m \tau} d\tau \leq \delta + \frac{2\delta\eta}{\mu_m} \leq \varepsilon, \quad t \geq 0,$$

folgt. Somit ist $(0, 0, 0)$ stabil. Ebenso zeigt man, dass jede Lösung in \mathbb{R}_+^3 global nach rechts beschränkt ist.

Zum Nachweis der globalen Attraktivität in \mathbb{R}_+^3 verwenden wir den Satz von La Salle. Wegen (18.9) folgt aus $\dot{N}_f = 0$ schon $s_f = 0$. Sei nun M eine invariante Teilmenge von $\{(0, s_m, p) \in \mathbb{R}_+^3\}$. Dann impliziert die erste Gleichung in (17.1), dass

$p = 0$ für alle $(0, s_m, p) \in M$ gilt. Im Falle von $s_f = p = 0$ reduziert sich aber die Differentialgleichung für s_m zu $\dot{s}_m = -\mu_m s_m$, d.h. $s_m(t) = e^{-\mu_m t} s_m^0 \rightarrow 0$ für $t \rightarrow \infty$. Somit ist $M = \{(0, 0, 0)\}$, also konvergieren nach dem Satz von La Salle alle Lösungen von (17.1) mit Anfangswert in \mathbb{R}_+^3 gegen das triviale Equilibrium. \square

■ 19 Exponentiallösungen

Wir nehmen im Folgenden an, dass $\beta_j > \tilde{\mu}_j$ für $j = f, m$ gilt und die Paabbildungsfunktion ϕ die Bedingungen $(\phi 1)$ – $(\phi 3)$ erfüllt.

Wie wir im vorherigen Abschnitt gesehen haben, besitzt (17.1) neben $0 \in \mathbb{R}^3$ im Allgemeinen keinen weiteren Gleichgewichtspunkt. Jedoch ermöglicht die Homogenitätseigenschaft $(\phi 3)$ die Suche nach so genannten *persistenten* Lösungen. Damit meinen wir Lösungen $u(t)$ der Form

$$u(t) = \rho(t) u^*, \quad t \geq 0, \quad \text{mit } \rho: \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+, \quad u^* \in \mathbb{R}_+^3. \quad (19.1)$$

Jede persistente Lösung mit konstantem ρ ist ein Equilibrium. Wir schließen im Folgenden den Fall $u^* = 0$ bzw. $\rho \equiv 0$ aus, in dem gerade das triviale Equilibrium vorliegt. Wegen der Eindeutigkeit impliziert dies $\rho(t) > 0$ für alle $t \geq 0$.

Setzen wir (19.1) in (18.7) ein, so erhalten wir unter Verwendung von $(\phi 3)$

$$\dot{\rho}(t) u^* = \rho(t) A u^* + \nu \Phi(\rho(t) u^*) = \rho(t) A u^* + \nu \rho(t) \Phi(u^*).$$

Somit haben wir

$$\frac{\dot{\rho}(t)}{\rho(t)} u^* = A u^* + \nu \Phi(u^*). \quad (19.2)$$

Die rechte Seite in (19.2) ist unabhängig von t , d.h. es existiert ein $\lambda \in \mathbb{R}$, sodass $\dot{\rho}(t)/\rho(t) = \lambda$ für alle $t \geq 0$ gilt. Dies ergibt

$$\rho(t) = C e^{\lambda t}, \quad t \geq 0,$$

mit einer Konstanten $C > 0$. Aufgrund der Struktur von (19.1) können wir $C = 1$ annehmen, sodass jede nichttriviale persistente Lösung von (17.1) die Gestalt

$$u(t) = e^{\lambda t} u^*, \quad t \geq 0, \quad \text{mit } \lambda \in \mathbb{R}, \quad u^* \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}, \quad (19.3)$$

hat, also eine *Exponentiallösung* ist. Wegen (19.2) ist mit u in (19.3) genau dann eine Lösung von (17.1) gegeben, wenn das Paar (λ, u^*) eine Lösung des *nichtlinearen Eigenwertproblems*

$$\lambda u^* = A u^* + \nu \Phi(u^*), \quad \lambda \in \mathbb{R}, \quad u^* \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}, \quad (19.4)$$

ist. In diesem Fall sind wegen $(\phi 3)$ sämtliche Paare $(\lambda, \mu u^*)$ mit $\mu > 0$ Lösungen von (19.4).

Sei $u^* = (s_f^*, s_m^*, p^*) \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ normiert durch $s_f^* + s_m^* + p^* = 1$. Die Relation (19.4) ist äquivalent zum System

$$\lambda s_f^* = -\mu_f s_f^* + (\beta_f + \tilde{\mu}_m + \sigma) p^* - \phi(s_f^*, s_m^*), \quad (19.5)$$

$$\lambda s_m^* = -\mu_m s_m^* + (\beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma) p^* - \phi(s_f^*, s_m^*), \quad (19.6)$$

$$\lambda p^* = -(\tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma) p^* + \phi(s_f^*, s_m^*). \quad (19.7)$$

Addition von (19.5) und (19.7) sowie von (19.6) und (19.7) liefert

$$(\lambda + \mu_j) s_j^* = (\beta_j - \tilde{\mu}_j - \lambda) p^*, \quad j = f, m. \quad (19.8)$$

Angenommen, $\lambda = -\mu_j$ für ein $j \in \{f, m\}$. Dann ist wegen $\beta_j - \tilde{\mu}_j > 0$ auch $\beta_j - \tilde{\mu}_j - \lambda > 0$, sodass (19.8) $p^* = 0$ impliziert. Aus (19.7) folgt dann mit $(\phi 1)$ weiter, dass $s_j^* = 0$ für ein $j \in \{f, m\}$ gilt. Somit erhalten wir die zwei Lösungen

$$(\lambda, u^*) = (-\mu_f, (1, 0, 0)^T), \quad (\lambda, u^*) = (-\mu_m, (0, 1, 0)^T). \quad (19.9)$$

Sei nun $\lambda \neq -\mu_j$ für $j \in \{f, m\}$. Wir definieren

$$\underline{\lambda} := \max\{-\mu_f, -\mu_m\}, \quad \bar{\lambda} := \min\{\beta_f - \tilde{\mu}_f, \beta_m - \tilde{\mu}_m\}.$$

Nach Voraussetzung ist $\bar{\lambda} > 0$, also $\underline{\lambda} < \bar{\lambda}$. Aus den Gleichungen (19.5), (19.6), (19.8) und wegen $(\phi 1)$ folgt dann, dass (λ, u^*) nur dann Lösung von (19.4) sein kann, wenn $\underline{\lambda} < \lambda < \bar{\lambda}$ und $u^* \in \text{int}\mathbb{R}_+^3$. Aufgrund von (19.8) haben wir

$$s_j^* = \frac{\beta_j - \tilde{\mu}_j - \lambda}{\mu_j + \lambda} p^*, \quad j = f, m. \quad (19.10)$$

Setzen wir dies in (19.7) ein, so erhalten wir wegen $(\phi 3)$ und $p^* > 0$ die Bedingung

$$l(\lambda) := \lambda + \tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma = \phi\left(\frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f - \lambda}{\mu_f + \lambda}, \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m - \lambda}{\mu_m + \lambda}\right) =: r(\lambda). \quad (19.11)$$

Die Funktion $l(\lambda)$ ist streng monoton wachsend auf \mathbb{R} , während $r(\lambda)$ aufgrund von $(\phi 2)$ im Intervall $(\underline{\lambda}, \bar{\lambda}]$ monoton fällt. Überdies impliziert $(\phi 1)$, dass $r(\bar{\lambda}) = 0$ ist. Da l und r stetig sind, besitzt somit (19.11) genau dann eine Lösung $\lambda^* \in (\underline{\lambda}, \bar{\lambda})$, wenn die Bedingung

$$\underline{\lambda} + \tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma < \lim_{\lambda \downarrow \underline{\lambda}} \phi\left(\frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f - \lambda}{\mu_f + \lambda}, \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m - \lambda}{\mu_m + \lambda}\right) =: \phi_\infty \in (0, \infty] \quad (19.12)$$

erfüllt ist. Ferner ist in diesem Fall $\lambda^* \geq 0$ dann und nur dann, wenn $l(0) \leq r(0)$, d.h. genau dann, wenn gilt:

$$\tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma \leq \phi\left(\frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f}{\mu_f}, \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m}{\mu_m}\right).$$

Besitzt nun (19.11) eine Lösung λ in $(\underline{\lambda}, \bar{\lambda})$, so finden wir mit (19.10) genau ein (normiertes) $u^* \in \text{int}\mathbb{R}_+^3$, sodass (λ, u^*) Lösung von (19.4) ist.

Es ist wünschenswert, den Grenzwert $\phi_\infty \in (0, \infty]$ in (19.12) näher zu bestimmen. Dazu setzen wir $\phi(\infty, y) := \lim_{x \rightarrow \infty} \phi(x, y)$, $y \geq 0$; analog wird $\phi(x, \infty)$ für $x \geq 0$ definiert. Mittels Fallunterscheidung bezüglich μ_f und μ_m erhalten wir dann unter Verwendung von (ϕ_2) und (ϕ_3)

$$\phi_\infty = \begin{cases} \phi\left(\infty, \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_f}{\mu_m - \mu_f}\right) : \mu_f < \mu_m \\ \infty & : \mu_f = \mu_m \\ \phi\left(\frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f + \mu_m}{\mu_f - \mu_m}, \infty\right) : \mu_f > \mu_m. \end{cases} \quad (19.13)$$

Im Fall $\phi \in C^1(\mathbb{R}_+^2 \setminus \{0\})$ haben wir wegen (ϕ_1) und (ϕ_3) für alle $x, y > 0$

$$\phi(x, y) = x \phi\left(1, \frac{y}{x}\right) = y \frac{\phi(1, y/x) - \phi(1, 0)}{y/x},$$

also gilt $\phi(\infty, y) = y \phi_y(1, 0)$, $y > 0$. Analog erhalten wir $\phi(x, \infty) = x \phi_x(0, 1)$, $x > 0$. Somit können wir in diesem Fall (19.13) wie folgt umformulieren:

$$\phi_\infty = \begin{cases} \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_f}{\mu_m - \mu_f} \phi_y(1, 0) : \mu_f < \mu_m \\ \infty & : \mu_f = \mu_m \\ \frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f + \mu_m}{\mu_f - \mu_m} \phi_x(0, 1) : \mu_f > \mu_m. \end{cases} \quad (19.14)$$

Wir haben den folgenden Satz bewiesen.

Satz

Seien $\mu_j, \tilde{\mu}_j, \beta_j > 0$ ($j = f, m$), $\sigma \geq 0$ Konstanten, $\beta_j > \tilde{\mu}_j$ für $j = f, m$, und ϕ erfülle die Bedingungen (ϕ_1) - (ϕ_3) . Dann gelten:

- (i) Das System (17.1) besitzt stets die beiden trivialen Exponentiallösungen

$$(s_f(t), s_m(t), p(t)) = e^{-\mu_f t} (1, 0, 0), \quad (s_f(t), s_m(t), p(t)) = e^{-\mu_m t} (0, 1, 0). \quad (19.15)$$

- (ii) Es existiert genau dann eine Exponentiallösung von (17.1) in $\text{int}\mathbb{R}_+^3$, wenn die Bedingung (19.12) mit $\underline{\lambda} = \max\{-\mu_f, -\mu_m\}$ erfüllt ist. Dabei ist $\phi_\infty \in (0, \infty]$ durch (19.13) gegeben; im Fall $\phi \in C^1(\mathbb{R}_+^2 \setminus \{0\})$ gilt ferner (19.14).

- (iii) Die Exponentiallösungen in (i) und (ii) sind bis auf nichtnegative Vielfache die einzigen von (17.1).

- (iv) Existiert die nichttriviale Exponentiallösung in (ii), so ist diese genau dann wachsend, d.h. $\lambda \geq 0$, wenn

$$\tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma \leq \phi\left(\frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f}{\mu_f}, \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m}{\mu_m}\right). \quad (19.16)$$

Der Term auf der rechten Seite von (19.16) beschreibt die Bildung neuer Paare, während die Zahl $\mu_p := \tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma$ gerade die Sterberate der Paare darstellt. Somit bedeutet die Bedingung (19.16), dass die Population nur wachsen kann, wenn genug neue Paare gebildet werden.

■ 20

Transformation auf den planaren Simplex

Zur weiteren Untersuchung des Systems (17.1) ist es zweckmäßig, dieses geeignet zu normalisieren. Wir setzen im Folgenden $\phi \in C^1(\mathbb{R}_+^2 \setminus \{0\})$ voraus.

Da der Kegel $\mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ positiv invariant für (17.1) ist, können wir unter der Annahme $u_0 = (s_f^0, s_m^0, p^0) \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ die Variablen

$$v_f = \frac{s_f}{s_f + s_m + p}, \quad v_m = \frac{s_m}{s_f + s_m + p}, \quad v_p = \frac{p}{s_f + s_m + p} \quad (20.1)$$

eingeführen. Mit $v = (v_f, v_m, v_p)^T$ und $e = (1, 1, 1)^T$ haben wir also

$$v = \frac{u}{(e|u)}, \quad u \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\},$$

und v liegt im planaren Simplex

$$S := \{y \in \mathbb{R}_+^3 : (e|y) = 1\}.$$

Ist $u = (s_f, s_m, p)^T$ eine Lösung von (18.7), so gilt aufgrund der Homogenität von Φ

$$\begin{aligned} \dot{v} &= \frac{\dot{u}}{(e|u)} - \frac{u(e|\dot{u})}{(e|u)^2} = \frac{Au + \nu\Phi(u)}{(e|u)} - \frac{u(e|Au + \nu\Phi(u))}{(e|u)^2} \\ &= Av + \nu\Phi(v) - (e|Av + \nu\Phi(v))v. \end{aligned}$$

Setzen wir $F(v) := Av + \nu\Phi(v)$, so löst also v die Differentialgleichung

$$\dot{v} = F(v) - (e|F(v))v. \quad (20.2)$$

Wegen $\phi \in C^1(\mathbb{R}_+^2 \setminus \{0\})$ ist $F \in C^1(\mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\})$, also besitzt (20.2) zu jedem Anfangswert $v_0 \in S$ genau eine Lösung v . Man verifiziert sofort, dass die rechte Seite von (20.2) quasipositiv ist. Ferner haben wir

$$\frac{d}{dt}(e|v) = (e|F(v))(1 - (e|v)),$$

und somit $(e|v) \equiv 1$ aufgrund der Eindeutigkeit. Also ist S positiv invariant für (20.2), und die Lösungen von (20.2) mit $v(0) = v_0 \in S$ existieren global nach rechts.

Ist nun v eine Lösung von (20.2), so sind die entsprechenden Lösungen von (18.7) gegeben durch

$$u(t) = v(t) \exp \left(\int_0^t (e|F(v(\tau))) d\tau \right) (e|u_0). \quad (20.3)$$

In der Tat gilt für die durch (20.3) definierte Funktion $u(t)$

$$\begin{aligned} \dot{u}(t) &= [\dot{v}(t) + v(t)(e|F(v(t)))] \exp \left(\int_0^t (e|F(v(\tau))) d\tau \right) (e|u_0) \\ &= F(v(t)) \exp \left(\int_0^t (e|F(v(\tau))) d\tau \right) (e|u_0) \\ &= F(u(t)) = Au(t) + \nu \Phi(u(t)). \end{aligned}$$

Eine wichtige Eigenschaft besteht in der Korrespondenz von Exponentiallösungen von (18.7) mit stationären Lösungen von (20.2). Ist $u(t) = e^{\lambda t} u^*$ mit $\lambda \in \mathbb{R}$ und $u^* \in S$ eine Exponentiallösung von (18.7), dann ist die Transformierte $v = u^*$ ein Equilibrium von (20.2). Liegt umgekehrt mit $v^* \in S$ ein Equilibrium von (20.2) vor, so gilt $F(v^*) = \lambda v^*$ mit $\lambda := (e|F(v^*))$. Die entsprechenden Lösungen von (18.7) sind dann gerade $u(t) = v^* e^{\lambda t} (e|u_0)$.

Nach dem Satz aus dem vorherigen Abschnitt besteht daher die Menge der Equilibria von (20.2) gerade aus den beiden Ecken $(1, 0, 0)^T$ und $(0, 1, 0)^T$ sowie, falls (19.12) gilt, einem nichttrivialen Punkt in $\text{int}S$.

Wir untersuchen als Nächstes die Stabilität der Equilibria von (20.2). Dazu verwenden wir die Methode der Linearisierung. Die Jacobi-Matrix der rechten Seite von (20.2) ist gegeben durch

$$J(v) = F'(v) - v e^T F'(v) - (e|F(v))I. \quad (20.4)$$

Sei $v^* \in S$ ein Equilibrium von (20.2) und $\lambda^* := (e|F(v^*))$. Dann ist

$$B := J(v^*) = F'(v^*) - v^* e^T F'(v^*) - \lambda^* I. \quad (20.5)$$

Wir betrachten Störungen $v = v^* + w$, für die $(e|v) = 1$ gilt, d.h. $w \in e^\perp := \{y \in \mathbb{R}^3 : (e|y) = 0\}$. Wegen

$$e^T B = e^T F'(v^*) - e^T F'(v^*) - \lambda^* e^T = -\lambda^* e^T$$

haben wir

$$(e|Bw) = -\lambda^* (e|w) = 0, \quad w \in e^\perp,$$

d.h. $Be^\perp \subseteq e^\perp$. Weiter haben wir aufgrund der Homogenität von F

$$\lambda^* v^* = F(v^*) = \frac{d}{dr} (rF(v^*)) = F'(rv^*)v^*, \quad r > 0,$$

mit $r = 1$ folgt daher

$$F'(v^*)v^* = \lambda^* v^* \quad (20.6)$$

und daraus weiter

$$Bv^* = \lambda^* v^* - \lambda^* v^*(e|v^*) - \lambda^* v^* = -\lambda^* v^*.$$

Also zerlegt die direkte Summe

$$\mathbb{R}^3 = e^\perp \oplus \text{span } v^*$$

die Matrix B und damit auch den von ihr erzeugten Fluss. Bei der Untersuchung der Stabilität der Equilibria von (20.2) kommt es daher auf das Spektrum der Einschränkung \tilde{B} von B auf e^\perp an. Wir werden dieses mit Hilfe des Spektrums von $F'(v^*)$ beschreiben.

Es sei $F'(v^*)y = \lambda y$ mit $y \neq 0$ und $\lambda \neq \lambda^*$. Dann sind y und v^* als Eigenvektoren zu verschiedenen Eigenwerten linear unabhängig, also ist $w := y - (e|y)v^* \in e^\perp \setminus \{0\}$. Ferner gilt

$$\begin{aligned} Bw &= [F'(v^*) - v^* e^T F'(v^*) - \lambda^* I]y - (e|y)Bv^* \\ &= \lambda y - \lambda(e|y)v^* - \lambda^* y + \lambda^*(e|y)v^* \\ &= (\lambda - \lambda^*)(y - (e|y)v^*) = (\lambda - \lambda^*)w. \end{aligned}$$

Ist also $\lambda_1 := \lambda^*$ ein einfacher Eigenwert von $F'(v^*)$, und sind $\lambda_2, \lambda_3 \neq \lambda^*$ die übrigen Eigenwerte von $F'(v^*)$ (eine evtl. Vielfachheit mitgezählt), so besitzt \tilde{B} gerade die Eigenwerte $\lambda_2 - \lambda^*$ und $\lambda_3 - \lambda^*$. Nach dem Prinzip der linearisierten Stabilität ist damit v^* asymptotisch stabil, falls $\text{Re}(\lambda_i - \lambda^*) < 0$ für $i = 2, 3$; v^* ist instabil, falls $\text{Re}(\lambda_i - \lambda^*) > 0$ für ein $i \in \{2, 3\}$. Man beachte, dass das Prinzip der linearen Stabilität auch in dieser Situation anwendbar ist, da sich (20.2) mittels einer affinen linearen Transformation auf ein Problem in \mathbb{R}^2 überführen lässt; das Spektrum der Linearisierung bleibt dabei erhalten.

Die Berechnung von $F'(v)$ ergibt

$$F'(v) = \begin{bmatrix} -\mu_f - \phi_x(v_f, v_m) & -\phi_y(v_f, v_m) & \beta_f + \tilde{\mu}_m + \sigma \\ -\phi_x(v_f, v_m) & -\mu_m - \phi_y(v_f, v_m) & \beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma \\ \phi_x(v_f, v_m) & \phi_y(v_f, v_m) & -(\tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma) \end{bmatrix}. \quad (20.7)$$

Wir betrachten zuerst das Equilibrium $v^* = (1, 0, 0)^T$. Wegen $(\phi 1)$ und $(\phi 2)$ gilt für alle $x > 0$

$$\begin{aligned} \phi_x(x, 0) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\phi(x+h, 0) - \phi(x, 0)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{(x+h)\phi(1, 0) - x\phi(1, 0)}{h} = \phi(1, 0) = 0, \\ \phi_y(x, 0) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\phi(x, h) - \phi(x, 0)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{x\phi(1, h/x) - x\phi(1, 0)}{h} = \phi_y(1, 0) = \phi(\infty, 1) > 0. \end{aligned}$$

Somit erhalten wir

$$F'(v^*) = \begin{bmatrix} -\mu_f & -\phi_y(1, 0) & \beta_f + \tilde{\mu}_m + \sigma \\ 0 & -\mu_m - \phi_y(1, 0) & \beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma \\ 0 & \phi_y(1, 0) & -(\tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma) \end{bmatrix}.$$

Wir sehen, wie bereits oben schon gezeigt, dass $\lambda_1 = \lambda^* = -\mu_f$ ein Eigenwert von $F'(v^*)$ ist. Die übrigen Eigenwerte λ_2 und λ_3 sind gerade die Eigenwerte der rechten unteren 2×2 -Untermatrix von $F'(v^*)$. Bezeichnen wir diese mit G , so erhalten wir

$$\begin{aligned} \lambda_{2,3} &= \frac{1}{2} (\text{spur } G \pm \sqrt{(\text{spur } G)^2 - 4 \det G}) \\ &= \frac{1}{2} (-\mu_m - \phi_y(1, 0) - \mu_p \pm \sqrt{D}), \end{aligned}$$

wobei $\mu_p = \tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma$ und

$$D = (\mu_m + \phi_y(1, 0) - \mu_p)^2 + 4(\beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma)\phi_y(1, 0) > 0.$$

Insbesondere sind λ_2 und λ_3 reell. Als Eigenvektoren von $F'(v^*)$ zu λ_1 , λ_2 und λ_3 finden wir

$$(1, 0, 0), \left(\frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f - \lambda_2}{\mu_f + \lambda_2}, \frac{\mu_p + \lambda_2}{\phi_y(1, 0)}, 1 \right), \left(\frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f - \lambda_3}{\mu_f + \lambda_3}, \frac{\mu_p + \lambda_3}{\phi_y(1, 0)}, 1 \right),$$

wobei wir vom generischen Fall $\lambda_i \neq \lambda_1 = -\mu_f$, $i = 2, 3$, ausgehen. Die zugehörigen Eigenvektoren von B zu $\lambda_2 - \lambda_1$ und $\lambda_3 - \lambda_1$ sind dann durch

$$w_i = \left(-\frac{\mu_p + \lambda_i}{\phi_y(1, 0)} - 1, \frac{\mu_p + \lambda_i}{\phi_y(1, 0)}, 1 \right), \quad i = 2, 3,$$

gegeben. Man beachte, dass $\mu_p + \lambda_2 > 0$ gilt und daher $w_2 \in e^\perp$ von $v^* = (1, 0, 0)$ aus in das Innere von S zeigt. Wegen $\lambda_2 > \lambda_3$ ist somit v^* in S instabil, falls einer der Eigenwerte $\lambda_i - \lambda_1$, $i = 2, 3$, positiv ist. Überdies haben wir $\mu_p + \lambda_3 < 0$, sodass sowohl $w_3 \in e^\perp$ als auch $-w_3$ von $v^* = (1, 0, 0)$ aus in das Äußere von S zeigen. Dies und die positive Invarianz von S implizieren, dass im Fall $\lambda_2 - \lambda_1 > 0$ für jeden Anfangswert $v_0 \in S \setminus \{v^*\}$ die Limesmenge $\omega^+(v_0)$ den Punkt v^* nicht enthalten kann. Vielmehr laufen in diesem Fall nahe bei v^* (und in S) startende Trajektorien von diesem Punkt weg: v^* ist eine so genannte *Quelle* des durch (20.2) erzeugten Halbflusses in S .

Zur Untersuchung des Vorzeichens von $\lambda_i - \lambda_1$, $i = 2, 3$, betrachten wir die Matrix

$$G^* := G - \lambda_1 I = \begin{bmatrix} -\mu_m - \phi_y(1, 0) + \mu_f & \beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma \\ \phi_y(1, 0) & -(\tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma) + \mu_f \end{bmatrix},$$

welche gerade die Eigenwerte $\lambda_2 - \lambda_1$ und $\lambda_3 - \lambda_1$ besitzt. Es gilt

$$\text{sp}(G^*) = \mu_f - \mu_m - \phi_y(1, 0) + \mu_f - \mu_p$$

und

$$\det(G^*) = (\mu_f - \mu_m)(\mu_f - \mu_p) - \phi_y(1, 0)(\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_f).$$

Wir unterscheiden nun verschiedene Fälle, wobei wir (μ_f, μ_m) in $(0, \infty)^2$ variieren und die übrigen Parameter als fest betrachten. Den Grenzfall, wo $\mu_f < \mu_m$ und $\mu_p - \mu_f = \phi_\infty = \phi_\infty(\mu_f, \mu_m)$ gilt, schließen wir aus.

Fall (i): $\mu_f < \mu_m$ und $\mu_p - \mu_f > \phi_\infty$. Dann gilt wegen (19.14):

$$\begin{aligned} \operatorname{sp}(G^*) &< (\mu_f - \mu_m) - \phi_y(1, 0) - \phi_\infty < 0, \\ \det(G^*) &= (\mu_m - \mu_f)(\mu_p - \mu_f - \phi_\infty) > 0, \end{aligned}$$

d.h. $v^* = (1, 0, 0)^T$ ist asymptotisch stabil.

Fall (ii): $\mu_f < \mu_m$ und $\mu_p - \mu_f < \phi_\infty$. Hier gilt

$$\det(G^*) = (\mu_m - \mu_f)(\mu_p - \mu_f - \phi_\infty) < 0,$$

also ist $v^* = (1, 0, 0)^T$ instabil.

Fall (iii): $\mu_f \geq \mu_m$ und $\mu_f < \mu_p$. Hier ist

$$\det(G^*) < (\mu_m - \mu_f)(\mu_p - \mu_f) < 0,$$

d.h. $v^* = (1, 0, 0)^T$ ist instabil.

Fall (iv): $\mu_f \geq \max\{\mu_m, \mu_p\}$ und $\operatorname{spur}(G^*) \leq 0$. Letzteres bedeutet gerade $\mu_f - \mu_m \leq \phi_y(1, 0) - \mu_f + \mu_p$, somit gilt

$$\begin{aligned} \det(G^*) &\leq (\mu_f - \mu_p)(\phi_y(1, 0) - \mu_f + \mu_p) - \phi_y(1, 0)(\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_f) \\ &= -(\mu_f - \mu_p)^2 - \phi_y(1, 0)(\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_p) < 0, \end{aligned}$$

also ist $v^* = (1, 0, 0)^T$ wieder instabil.

Fall (v): In der verbleibenden Teilmenge von $(0, \infty)^2$ gilt überall $\operatorname{spur}(G^*) > 0$, also ist auch hier $v^* = (1, 0, 0)^T$ instabil.

Insgesamt sehen wir, dass $v^* = (1, 0, 0)^T$ in S asymptotisch stabil ist, falls $\mu_f < \mu_m$ und $\mu_p - \mu_f > \phi_\infty$; gilt $\mu_f \geq \mu_m$ oder $\mu_p - \mu_f < \phi_\infty$, so ist $v^* = (1, 0, 0)^T$ eine Quelle, insbesondere in S instabil. Analog sieht man, dass das Equilibrium $v^* = (0, 1, 0)^T$ in S asymptotisch stabil ist, falls $\mu_m < \mu_f$ und $\mu_p - \mu_m > \phi_\infty$; es ist eine Quelle, also in S instabil, falls $\mu_m \geq \mu_f$ oder $\mu_p - \mu_m < \phi_\infty$.

Wir zeigen nun, dass das nichttriviale Equilibrium in S asymptotisch stabil ist, falls es existiert. Es gelte also (19.12), und $v^* = (v_f^*, v_m^*, v_p^*) \in \operatorname{int}S$ sei das nichttriviale Equilibrium. Wir erinnern an $\lambda^* = (e|F(v^*)) \in (\underline{\lambda}, \bar{\lambda})$.

Zum Nachweis der Stabilität von v^* berechnen wir das charakteristische Polynom $q(\lambda)$ der Matrix $F'(v^*) - \lambda^*I$. Dazu ist es zweckmäßig, die Größen $\kappa_j := \beta_j - \tilde{\mu}_j - \lambda^*$ und $\gamma_j := \mu_j + \lambda^*$ für $j = f, m$ einzuführen. Es gilt $\kappa_j, \gamma_j > 0$ für $j = f, m$, und da λ^* die Gleichung (19.11) löst, haben wir

$$\lambda^* + \mu_p = \phi\left(\frac{\kappa_f}{\gamma_f}, \frac{\kappa_m}{\gamma_m}\right) =: \phi^*.$$

Ferner wissen wir $v_j^* = v_p^* \kappa_j / \gamma_j$, $j = f, m$ (vgl. (19.10)). Wir setzen $\phi_x^* := \phi_x(\kappa_f / \gamma_f, \kappa_m / \gamma_m)$ sowie $\phi_y^* := \phi_y(\kappa_f / \gamma_f, \kappa_m / \gamma_m)$. Unter Verwendung der Eigenschaft $\nabla \phi(rx, ry) = \nabla \phi(x, y)$, $r, x, y > 0$, erhalten wir dann wegen (20.7) für das

charakteristische Polynom $q(\lambda)$

$$\begin{aligned}
 -q(\lambda) &= \det \begin{bmatrix} -\mu_f - \phi_x^* - \lambda^* - \lambda & -\phi_y^* & \beta_f + \tilde{\mu}_m + \sigma \\ -\phi_x^* & -\mu_m - \phi_y^* - \lambda^* - \lambda & \beta_m + \tilde{\mu}_f + \sigma \\ \phi_x^* & \phi_y^* & -(\mu_p + \lambda^*) - \lambda \end{bmatrix} \\
 &= \det \begin{bmatrix} -\mu_f - \lambda^* - \lambda & 0 & \beta_f - \tilde{\mu}_f - \lambda^* - \lambda \\ 0 & -\mu_m - \lambda^* - \lambda & \beta_m - \tilde{\mu}_m - \lambda^* - \lambda \\ \phi_x^* & \phi_y^* & -\phi^* - \lambda \end{bmatrix} \\
 &= \det \begin{bmatrix} -\gamma_f - \lambda & 0 & \kappa_f - \lambda \\ 0 & -\gamma_m - \lambda & \kappa_m - \lambda \\ \phi_x^* & \phi_y^* & -\phi^* - \lambda \end{bmatrix}.
 \end{aligned}$$

Mit der Regel von Sarrus erhalten wir daraus $q(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3$ mit

$$\begin{aligned}
 a_1 &= \gamma_f + \gamma_m + \phi^* + \phi_x^* + \phi_y^* > 0, \\
 a_2 &= \gamma_f\gamma_m + \phi^*(\gamma_f + \gamma_m) + \phi_x^*(\gamma_m - \kappa_f) + \phi_y^*(\gamma_f - \kappa_m), \\
 a_3 &= \phi^*\gamma_f\gamma_m - \phi_x^*\kappa_f\gamma_m - \phi_y^*\kappa_m\gamma_f.
 \end{aligned}$$

Da λ^* ein Eigenwert von $F'(v^*)$ ist, muss $a_3 = 0$ sein. In der Tat gilt aufgrund der Homogenität von ϕ

$$\phi(x, y) = \frac{d}{dr} [r\phi(x, y)] = \frac{d}{dr} \phi(rx, ry) = \phi_x(rx)x + \phi_y(ry)y, \quad r, x, y > 0,$$

und daher mit $r = 1$

$$\phi^* = \phi_x^* \frac{\kappa_f}{\gamma_f} + \phi_y^* \frac{\kappa_m}{\gamma_m}, \quad (20.8)$$

was $a_3 = 0$ impliziert. Mit Hilfe von (20.8) sieht man auch, dass

$$a_2 = \gamma_f\gamma_m + \phi_x^*\gamma_m \left(1 + \frac{\kappa_f}{\gamma_f}\right) + \phi_y^*\gamma_f \left(1 + \frac{\kappa_m}{\gamma_m}\right) > 0.$$

Somit ist $\lambda_1 = \lambda^*$ ein einfacher Eigenwert von $F'(v^*)$ und $\operatorname{Re}(\lambda_i - \lambda^*) < 0$ für $i = 2, 3$. Aus unseren Überlegungen unmittelbar vor (20.7) folgt dann, dass v^* asymptotisch stabil ist.

Wir fassen unsere Ergebnisse zusammen.

Satz

Satz über das transformierte System. Es seien die Voraussetzungen des Satzes aus Abschnitt 19 erfüllt. Zusätzlich sei $\phi \in C^1(\mathbb{R}_+^2 \setminus \{0\})$. Dann gelten:

- (i) Zu jedem Anfangswert $v_0 \in S$ besitzt (20.2) genau eine Lösung, welche für alle $t \geq 0$ existiert und nur Werte in S annimmt.

(ii) Die Menge der Equilibria von (20.2) in S besteht aus den Ecken $(1, 0, 0)^T$ und $(0, 1, 0)^T$ sowie, falls (19.12) gilt, einem nichttrivialen Punkt $v^* \in \text{int}S$.

(iii) Gilt

$$\mu_f < \mu_p \quad \text{und} \quad \mu_m > \mu_f + \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_f}{\mu_p - \mu_f} \phi_y(1, 0), \quad (20.9)$$

so ist $(1, 0, 0)$ asymptotisch stabil in S , $(0, 1, 0)$ instabil in S (Quelle), und v^* existiert nicht. Gilt

$$\mu_m < \mu_p \quad \text{und} \quad \mu_f > \mu_m + \frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f + \mu_m}{\mu_p - \mu_m} \phi_x(0, 1), \quad (20.10)$$

so ist $(0, 1, 0)$ asymptotisch stabil in S , $(1, 0, 0)$ instabil in S (Quelle), und v^* existiert nicht. Gelten gleichzeitig die beiden Implikationen

$$\mu_f < \mu_p \quad \Rightarrow \quad \mu_m < \mu_f + \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_f}{\mu_p - \mu_f} \phi_y(1, 0), \quad (20.11)$$

$$\mu_m < \mu_p \quad \Rightarrow \quad \mu_f < \mu_m + \frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f + \mu_m}{\mu_p - \mu_m} \phi_x(0, 1), \quad (20.12)$$

so existiert v^* und ist in S asymptotisch stabil; $(1, 0, 0)$ und $(0, 1, 0)$ sind instabil in S (Quellen).

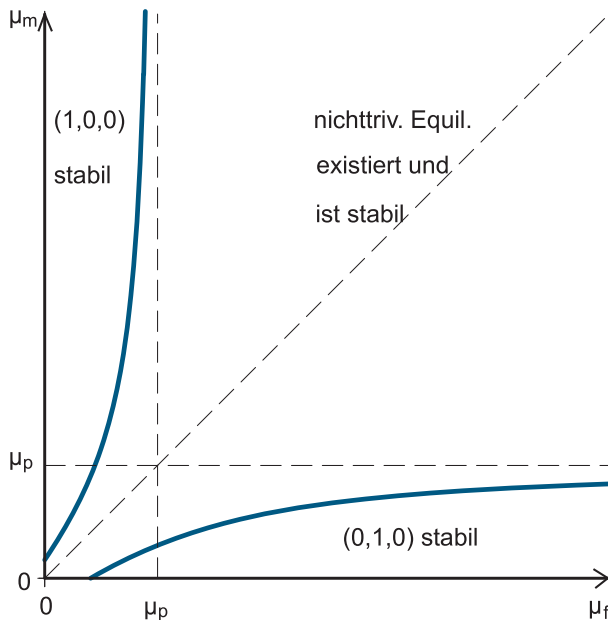


Abb. 16. Stabilitätsbereiche in der (μ_f, μ_m) -Ebene.

Abbildung 16 zeigt die verschiedenen Stabilitätsbereiche in der (μ_f, μ_m) -Ebene. Auf der oberen blauen Kurve liegen gerade jene Punkte (μ_f, μ_m) , für die

$$\mu_f < \mu_p \quad \text{und} \quad \mu_m = \mu_f + \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_f}{\mu_p - \mu_f} \phi_y(1, 0)$$

gilt; analog haben wir auf der unteren blauen Kurve in (20.10) Gleichheit bei der zweiten Relation. Die zwei blauen Kurven zerlegen den positiven Quadranten in drei disjunkte Regionen, in denen jeweils genau eines der existierenden Equilibria stabil ist.

Der obige Satz beschreibt das Verhalten der Lösungen von (20.2) im zweidimensionalen Simplex S in der Nähe der Gleichgewichtspunkte. Um globale Aussagen zu gewinnen, können wir den Satz von Poincaré-Bendixson heranziehen. Zusammen mit dem Satz über das transformierte System impliziert dieser bereits, dass in allen drei diskutierten Fällen für jeden Anfangswert $v_0 \in S$ die Limesmenge $\omega^+(v_0)$ entweder ein periodisches Orbit ist oder gerade aus einem Equilibrium besteht. Wir werden zeigen, dass Ersteres nicht eintreten kann, d.h. dass (20.2) in S keine periodischen Lösungen besitzt.

Angenommen, $v(t)$ ist eine periodische Lösung von (20.2) in S . Dann gilt $v_p(t) > 0$ für alle $t \in \mathbb{R}$. Ist nämlich $v_p(t_*) > 0$ für ein $t_* \in \mathbb{R}$, so folgt aus der Abschätzung

$$\dot{v}_p = -\mu_p v_p + \phi(v_f, v_m) - (e|F(v))v_p \geq -(\mu_p + C)v_p$$

mit $C := \max_{y \in S} (e|F(y))$ schon $v_p(t) \geq e^{-(\mu_p + C)(t - t_*)} v_p(t_*) > 0$ für alle $t \geq t_*$, und wegen der Periodizität damit auch $v_p(t) > 0$ für alle $t \in \mathbb{R}$. Andererseits impliziert $v_p \equiv 0$, dass $\phi(v_f, v_m) \equiv 0$, d.h. aber $v \equiv (1, 0, 0)^T$ oder $v \equiv (0, 1, 0)^T$ aufgrund von ($\phi 1$).

Wegen $v_p > 0$ muss dann auch $v_j(t) > 0$ für alle $t \in \mathbb{R}$ und $j = f, m$ sein; andernfalls würde nämlich $v_j(t_*) = 0$ für ein $t_* \in \mathbb{R}$ und ein $j \in \{f, m\}$ aufgrund von (20.2) $\dot{v}_j(t_*) > 0$ nach sich ziehen, d.h. aber $v_j(t) < 0$ für alle $t \in (t_* - \varepsilon, t_*)$ mit hinreichend kleinem $\varepsilon > 0$, im Widerspruch zur Positivität von v .

Wir hatten bereits oben gesehen, dass mit jeder Lösung v von (20.2) durch

$$(s_f(t), s_m(t), p(t))^T = (v_f(t), v_m(t), v_p(t))^T \exp\left(\int_0^t (e|F(v(\tau))) d\tau\right)$$

eine Lösung von (17.1) gegeben ist (vgl. (20.3)). Setzen wir nun $w_j := s_j/p$ für $j = f, m$, so erhalten wir mit (17.1)

$$\dot{w}_j = (\mu_p - \mu_j)w_j + [(\beta_j - \tilde{\mu}_j) + \mu_p] - \phi(w_f, w_m)(1 + w_j), \quad j = f, m. \quad (20.13)$$

Da $w_j = v_j/v_p$ für $j = f, m$, müsste somit $w = (w_f, w_m)^T$ eine periodische Lösung des Systems (20.13) in $(0, \infty)^2$ sein. Mit Hilfe des Negativ-Kriteriums von Bendixson zeigen wir im Folgenden, dass dies nicht möglich ist.

Es bezeichne $H_j(w_f, w_m)$ die rechte Seite von (20.13). Ferner sei

$$h(w_f, w_m) := \frac{1}{(1 + w_f)(1 + w_m)}, \quad w_f, w_m > 0.$$

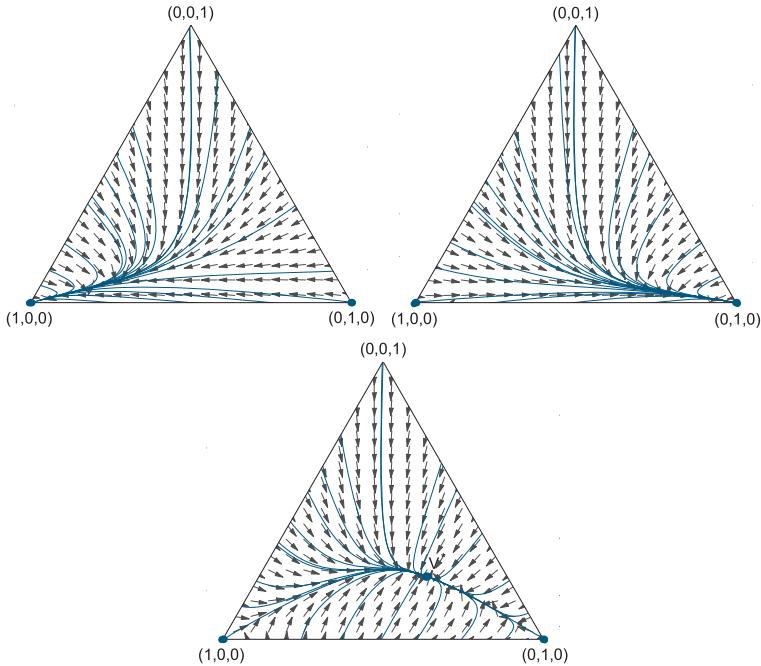


Abb. 17. Phasenportraits für das transformierte System.

Dann gilt wegen der Voraussetzung $\beta_j - \tilde{\mu}_j > 0, j = f, m$:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial(hH_f)}{\partial w_f} + \frac{\partial(hH_m)}{\partial w_m} &= h \left(\frac{\partial H_f}{\partial w_f} + \frac{\partial H_m}{\partial w_m} \right) + \frac{\partial h}{\partial w_f} H_f + \frac{\partial h}{\partial w_m} H_m \\
 &= h \left((\mu_p - \mu_f) + (\mu_p - \mu_m) - (1 + w_f)\phi_x - (1 + w_m)\phi_y - 2\phi \right) \\
 &\quad - \frac{h}{1 + w_f} \left((\mu_p - \mu_f)w_f + [(\beta_f - \tilde{\mu}_f) + \mu_p] - (1 + w_f)\phi \right) \\
 &\quad - \frac{h}{1 + w_m} \left((\mu_p - \mu_m)w_m + [(\beta_m - \tilde{\mu}_m) + \mu_p] - (1 + w_m)\phi \right) \\
 &< -h \left((1 + w_f)\phi_x + (1 + w_m)\phi_y \right) < 0, \quad w_f, w_m > 0,
 \end{aligned}$$

d.h. die Größe $\partial(hH_f)/\partial w_f + \partial(hH_m)/\partial w_m$ ändert in $(0, \infty)^2$ nicht ihr Vorzeichen. Nach dem Kriterium von Bendixson besitzt daher das System (20.13) in $(0, \infty)^2$ keine periodischen Lösungen. Folglich existieren auch keine periodischen Lösungen von (20.2) in S .

Wir haben somit folgenden Zusatz zum vorherigen Satz bewiesen.

Es seien die Voraussetzungen des Satzes über das transformierte System erfüllt. Dann gelten für den durch (20.2) in S erzeugten Halbfluss:

Satz

- (i) (20.9) \Rightarrow (1, 0, 0) ist global asymptotisch stabil in $S \setminus \{(0, 1, 0)\}$.
- (ii) (20.10) \Rightarrow (0, 1, 0) ist global asymptotisch stabil in $S \setminus \{(1, 0, 0)\}$.
- (iii) Gelten (20.11) und (20.12), so ist das nichttriviale Equilibrium $v^* \in \text{int}S$ global asymptotisch stabil in $S \setminus \{(1, 0, 0), (0, 1, 0)\}$.

Abbildung 17 zeigt die drei typischen Phasenportraits für (20.2).

■ 21

Stabilität von Exponentiallösungen

Ziel dieses Abschnitts ist es, die Stabilität der Exponentiallösungen von (17.1) zu diskutieren. Dabei stellt sich zunächst die Frage, was wir unter einer „stabilen Exponentiallösung“ verstehen wollen.

Das Konzept der Ljapunov-Stabilität ist hier nicht sinnvoll. Ist beispielsweise $e^{\lambda t} u^*$ mit $\lambda > 0$ und $u^* \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ Exponentiallösung von (18.7), so auch $\alpha e^{\lambda t} u^*$ für alle $\alpha > 0$. Wählen wir also $u_0 = (1 + \varepsilon)u^*$ mit beliebig kleinem $\varepsilon > 0$ als Anfangswert, so ist die zugehörige Lösung von (18.7) gerade $u(t; u_0) = (1 + \varepsilon)e^{\lambda t} u^*$, und somit haben wir

$$|u(t) - e^{\lambda t} u^*| = \varepsilon e^{\lambda t} |u^*| \rightarrow \infty \quad \text{für } t \rightarrow \infty,$$

d.h. $e^{\lambda t} u^*$ ist in diesem Fall stets instabil im Sinne von Ljapunov.

In der Literatur wird zur Definition der Stabilität von Exponentiallösungen von (18.7) oft das transformierte System auf dem Simplex S aus dem vorherigen Abschnitt herangezogen. Eine Exponentiallösung von (18.7) heißt dann stabil, wenn das entsprechende Equilibrium des transformierten Systems stabil ist. Leider ist diese Definition wenig anschaulich. Wir werden diesem Text die folgende intuitivere Variante zugrunde legen und dann den Zusammenhang mit der ersten Definition erläutern.

Definition

Es sei $e^{\lambda t} u^*$ mit $\lambda \in \mathbb{R}$ und $u^* \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ eine Exponentiallösung von (18.7). Dann heißt diese **stabil**, wenn es zu jedem $\varepsilon > 0$ ein $\delta > 0$ gibt, sodass

$$u_0 \in \mathbb{R}_+^3, |u_0 - u^*| \leq \delta \Rightarrow e^{-\lambda t} |u(t; u_0) - e^{\lambda t} u^*| \leq \varepsilon \quad \forall t \geq 0.$$

Ist $u(t)$ Lösung von (18.7), d.h. $\dot{u} = F(u)$, so löst $y(t) := e^{-\lambda t} u(t)$ die Gleichung

$$\dot{y} = F(y) - \lambda y, \tag{21.1}$$

und umgekehrt. Also ist nach obiger Definition $e^{\lambda t} u^*$ genau dann eine stabile Exponentiallösung von (18.7), wenn u^* ein in $\mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ stabiles Equilibrium von (21.1) ist. Man beachte an dieser Stelle den Unterschied zwischen (21.1) und (20.2).

Leider ist 0 stets ein Eigenwert der Linearisierung $F'(u^*) - \lambda I$ der rechten Seite von (21.1), denn es gilt $F'(u^*)u^* = \lambda u^*$ (vgl. (20.6)). Somit ist das Prinzip der linearisierten Stabilität auf (21.1) nicht anwendbar.

Wir werden stattdessen unsere Kenntnisse über das transformierte System (20.2) verwenden. Es sei $e^{\lambda t} u^*$ mit $\lambda \in \mathbb{R}$ und $u^* \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ eine Exponentiallösung von (18.7). Die Lösung von (18.7) zum Anfangswert $u_0 \in \mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ ist durch (20.3) gegeben, wobei v die Lösung von (20.2) mit Anfangswert $v_0 = u_0/(e|u_0)$ ist. Ferner ist $v^* = u^*/(e|u^*) \in S$ ein Equilibrium von (20.2), und wegen (19.4) und der Homogenität von F gilt die Beziehung $\lambda = (e|F(v^*))$. Setzen wir

$$E(t) := \exp \left(\int_0^t (e|F(v(\tau)) - F(v^*)) d\tau \right), \quad t \geq 0, \quad (21.2)$$

so haben wir daher

$$\begin{aligned} u(t, u_0) e^{-\lambda t} - u^* &= v(t)(e|u_0)E(t) - u^* \\ &= [v(t) - v^*](e|u_0)E(t) + v^*(e|u_0 - u^*)E(t) + u^*[E(t) - 1]. \end{aligned} \quad (21.3)$$

Angenommen, v^* ist exponentiell stabil in S . Dann gibt es zu beliebigem $\varepsilon_1 > 0$ Zahlen $M, \eta, \delta_1 > 0$, sodass $|v(t) - v^*|_2 \leq \min\{\varepsilon_1, Me^{-\eta t}\}$ für alle $t \geq 0$, falls $|v_0 - v^*|_2 \leq \delta_1$ gilt. Da F in $\mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ lokal Lipschitz-stetig ist, haben wir somit

$$|F(v(t)) - F(v^*)|_2 \leq L|v(t) - v^*|_2 \leq L \min\{\varepsilon_1, Me^{-\eta t}\}, \quad t \geq 0,$$

wobei $L = L(\varepsilon_1)$ die Lipschitzkonstante bezüglich der Kugel $B_{\varepsilon_1}(v^*)$ bezeichnet. Daher können wir den Betrag des Exponenten in (21.2) gleichmäßig nach oben abschätzen durch

$$\sqrt{3} \int_0^\infty |F(v(\tau)) - F(v^*)|_2 d\tau \leq \sqrt{3}L\varepsilon_1 t_1 + \sqrt{3}LM \int_{t_1}^\infty e^{-\eta \tau} d\tau$$

mit beliebigem $t_1 \geq 0$. Durch Wahl eines hinreichend großen t_1 und anschließender Wahl eines hinreichend kleinen ε_1 kann man die obere Schranke beliebig klein bekommen. Dies und die lokale Lipschitz-Stetigkeit der Exponentialfunktion implizieren, dass es zu jedem $\varepsilon > 0$ ein $\delta_1 > 0$ gibt, sodass $|E(t) - 1| \leq \varepsilon/(3|u^*|_2)$ für alle $t \geq 0$, falls $|v_0 - v^*|_2 \leq \delta_1$. Wegen der Stetigkeit der Transformation $\{x \rightarrow x/(e|x)\}$ in $\mathbb{R}_+^3 \setminus \{0\}$ finden wir zu jedem $\delta_1 > 0$ ein $\delta > 0$, sodass $|v_0 - v^*|_2 \leq \delta_1$, falls $|u_0 - u^*|_2 \leq \delta$. Aus diesen Überlegungen und der Zerlegung (21.3) folgt, dass man alle drei Terme in (21.3) betragsmäßig durch $\varepsilon/3$ abschätzen kann, wenn $|u_0 - u^*|_2 \leq \delta$ mit hinreichend kleinem $\delta > 0$ erfüllt ist. Somit ist in diesem Fall die Exponentiallösung $e^{\lambda t} u^*$ im Sinne der obigen Definition stabil.

Sei nun v^* zusätzlich global asymptotisch stabil in $(S \setminus \{(1, 0, 0), (0, 1, 0)\}) \cup \{v^*\}$. Mit $v_0 = u_0/(e|u_0) \notin \{(1, 0, 0), (0, 1, 0)\} \setminus \{v^*\}$ konvergiert die zugehörige Lösung $v(t; v_0)$ des transformierten Systems für $t \rightarrow \infty$ gegen v^* , für jeden Anfangswert $u_0 \in \mathbb{R}^3 \setminus \{0\}$. Aufgrund dieser Eigenschaft und der exponentiellen Stabilität von v^*

konvergiert auch $E(t)$ für $t \rightarrow \infty$, nämlich gegen

$$E_\infty := E_\infty(u_0) := \exp\left(\int_0^\infty (e|F(v(\tau)) - F(v^*)) d\tau\right).$$

Damit folgt aber, dass

$$u(t, u_0) e^{-\lambda t} = v(t)(e|u_0)E(t) \rightarrow v^*(e|u_0)E_\infty = \frac{u^*}{(e|u^*)} (e|u_0)E_\infty \quad \text{für } t \rightarrow \infty,$$

d.h. $u(t, u_0)$ verhält sich asymptotisch (für $t \rightarrow \infty$) wie ein positives Vielfaches von $u^* e^{\lambda t}$:

$$u(t, u_0) \sim u_\infty(u_0) e^{\lambda t} \quad (t \rightarrow \infty), \quad \text{wobei } u_\infty(u_0) = \frac{(e|u_0)E_\infty(u_0)}{(e|u^*)} u^*.$$

Man beachte, dass im Allgemeinen $u_\infty(u_0) \neq u^*$ gilt.

Da in jedem der Fälle (20.9), (20.10) und (20.11)+(20.12) das jeweils stabile Equilibrium auch exponentiell stabil ist (sämtliche relevanten Eigenwerte sind negativ), erhalten wir nun den folgenden Satz.

Satz

Es seien die Voraussetzungen des Satzes über das transformierte System erfüllt. Dann gilt: In jedem der Fälle (20.9), (20.10) und (20.11)+(20.12) sind mit dem jeweils stabilen Equilibrium von (20.2) auch dessen zugehörige Exponentiallösungen von (17.1) (eine einparametrische Schar) stabil. Jede Lösung von (17.1) (außer den anderen Equilibria von (20.2) entsprechenden Exponentiallösungen) verhält sich asymptotisch für $t \rightarrow \infty$ wie eine der stabilen Exponentiallösungen. Die zu den instabilen Gleichgewichtspunkten von (20.2) korrespondierenden Exponentiallösungen von (17.1) sind instabil.

Man beachte, dass die Instabilitätsaussagen des vorherigen Satzes unmittelbar aus der globalen Stabilität des jeweils stabilen Equilibriums folgen.

Der obige Satz impliziert, dass in den Fällen (20.9) und (20.10) sämtliche Lösungen von (17.1) für $t \rightarrow \infty$ gegen null konvergieren, d.h. die Population stirbt aus. Im Fall (20.11)+(20.12) wächst die Population für beliebige positive Anfangswerte genau dann, wenn der Wachstumsparameter λ , d.h. die eindeutige Lösung von (19.12), positiv ist.

22 Spezialfälle

Der symmetrische Fall. Wir betrachten den Spezialfall, in dem die Paarbildungsfunktion symmetrisch und die Geburts- und Sterberaten geschlechtsunabhängig sind, d.h. es gilt $\phi(x, y) = \phi(y, x)$, $x, y \geq 0$, sowie $\mu := \mu_f = \mu_m$, $\tilde{\mu} := \tilde{\mu}_f = \tilde{\mu}_m$, $\beta := \beta_f = \beta_m$.

Im Fall $\beta \leq \tilde{\mu}$ stirbt die Population nach dem zweiten Satz in Abschnitt 18 aus. Gilt $\beta > \tilde{\mu}$, so existiert nach dem Satz aus Abschnitt 19 genau eine nichttriviale

Exponentiallösung $u(t) = e^{\lambda t} u^*$ mit $(e|u^*) = 1$, denn die Bedingung (19.12) ist trivialerweise erfüllt ($\phi_\infty = \infty$). Wegen (19.8) gilt $s_f^* = s_m^* =: s^*$ sowie

$$p^* = \frac{\mu + \lambda}{\beta - \tilde{\mu} - \lambda} s^*,$$

sodass aus (19.12) mit $\kappa := \phi(1, 1)$ und ($\phi 3$) die Relation

$$\lambda + 2\tilde{\mu} + \sigma = \kappa \frac{\beta - \tilde{\mu} - \lambda}{\mu + \lambda}$$

folgt. Dies führt auf die quadratische Gleichung

$$\lambda^2 + (\mu + 2\tilde{\mu} + \sigma + \kappa)\lambda - \kappa(\beta - \tilde{\mu}) + \mu(2\tilde{\mu} + \sigma) = 0 \quad (22.1)$$

und somit auf

$$\lambda = -\frac{1}{2}(\mu + 2\tilde{\mu} + \sigma + \kappa) + \frac{1}{2}\left((- \mu + 2\tilde{\mu} + \sigma + \kappa)^2 + 4\kappa(\mu + \beta - \tilde{\mu})\right)^{1/2},$$

da die zweite Lösung von (22.1) kleiner als $\underline{\lambda} = -\mu$ ist. λ ist genau dann positiv, wenn die Bedingung (19.16) erfüllt ist, d.h. wenn

$$2\tilde{\mu} + \sigma \leq \kappa \frac{\beta - \tilde{\mu}}{\mu} \quad \text{also} \quad \beta \geq \tilde{\mu} + \mu \frac{2\tilde{\mu} + \sigma}{\kappa} \quad (22.2)$$

gilt. Das Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der Intuition: Die Population wächst bei großer Geburtenrate, bei kleiner Scheidungsrate und geringer Mortalität sowie im Fall einer großen Paarbildungsrate. Für ein sehr großes κ reduziert sich (22.2) im Wesentlichen zu $\beta > \tilde{\mu}$.

Das harmonische Mittel. Es sei ϕ das harmonische Mittel, d.h.

$$\phi(x, y) = \begin{cases} 2\kappa \frac{xy}{x+y} & : (x, y) \neq (0, 0) \\ 0 & : (x, y) = (0, 0), \end{cases}$$

mit einer Konstanten $\kappa > 0$. Dann gilt

$$\phi_x(0, 1) = \phi_y(1, 0) = 2\kappa.$$

Sei nun $\beta_j > \tilde{\mu}_j$ für $j = f, m$. Nach dem Satz aus Abschnitt 19 besitzt (17.1) eine nichttriviale Exponentiallösung, falls die beiden Implikationen

$$\begin{aligned} \mu_f < \mu_p &\Rightarrow \mu_m < \mu_f + 2\kappa \frac{\beta_m - \tilde{\mu}_m + \mu_f}{\mu_p - \mu_f}, \\ \mu_m < \mu_p &\Rightarrow \mu_f < \mu_m + 2\kappa \frac{\beta_f - \tilde{\mu}_f + \mu_m}{\mu_p - \mu_m} \end{aligned}$$

gelten. Der Wachstumsparameter λ ist in diesem Fall eine Lösung der kubischen Gleichung

$$\begin{aligned} & 2\kappa (\beta_f - \tilde{\mu}_f - \lambda)(\beta_m - \tilde{\mu}_m - \lambda) \\ & = (\lambda + \tilde{\mu}_f + \tilde{\mu}_m + \sigma) \left((\beta_f - \tilde{\mu}_f - \lambda)(\mu_m + \lambda) + (\beta_m - \tilde{\mu}_m - \lambda)(\mu_f + \lambda) \right); \end{aligned} \quad (22.3)$$

es gilt $\lambda \geq 0$ genau dann, wenn

$$2\kappa \geq \mu_p \left(\frac{\mu_f}{\beta_f - \tilde{\mu}_f} + \frac{\mu_m}{\beta_m - \tilde{\mu}_m} \right). \quad (22.4)$$

Im symmetrischen Fall vereinfacht sich (22.3) zu der Gleichung

$$\kappa(\beta - \tilde{\mu} - \lambda)^2 = (\lambda + 2\tilde{\mu} + \sigma)(\beta - \tilde{\mu} - \lambda)(\mu + \lambda),$$

welche die nicht zulässige Lösung $\lambda = \beta - \tilde{\mu} = \bar{\lambda}$ besitzt, sodass wir wegen $\kappa = \phi(1, 1)$ wieder (22.1) erhalten.

Übungsaufgaben

19. Verifizieren Sie: Die Funktionen $\phi_i, i = 1, 2, 3$, aus Abschnitt 17 sind allesamt Spezialfälle von

$$\phi(x, y) = \kappa(\gamma x^\delta + (1 - \gamma)y^\delta)^{1/\delta}$$

mit den Parametern $\kappa > 0, \gamma \in (0, 1)$ und $\delta \in [-\infty, 0]$, wobei an den Intervallgrenzen für δ der entsprechende Limes zu betrachten ist.

20. Überprüfen Sie die Richtigkeit der Bedingung (22.4) für die Nichtnegativität des Wachstumsparameters im Falle des harmonischen Mittels. Visualisieren Sie in der μ_f - μ_m -Ebene (vgl. Abbildung 16) den Bereich, in dem eine nichttriviale Exponentiallösung mit positivem λ existiert.
21. Leiten Sie die Instabilitätsaussagen des Satzes aus Abschnitt 21 mit Hilfe der Charakterisierung über das System (21.1) her.
22. Man diskutiere Existenz und Stabilität von Exponentiallösungen von (17.1) im Spezialfall der Minimumfunktion $\phi(x, y) = \kappa \min\{x, y\}, x, y \geq 0, \kappa > 0$. Wann wächst die Population, wann stirbt sie aus?

V

Genetik

Die Populationsgenetik untersucht die genetische Zusammensetzung von Populationen unter dem Einfluss verschiedener Evolutionsfaktoren wie z.B. Selektion, Mutation, Rekombination oder Migration. Im Mittelpunkt dieses Kapitels steht ein grundlegendes Selektionsmodell zur Dynamik der Verteilung von Allelfrequenzen an einem Genort.

■ 23

Grundbegriffe und das Hardy-Weinberg-Gesetz

Wir betrachten eine (sehr große) Population von diploiden Individuen, die sich gemäß den Mendelschen Gesetzen fortpflanzen. Im einfachsten Fall wird ein phänotypisches Merkmal wie z.B. Augenfarbe oder Blutgruppe durch zwei *allele Gene* (*Allele*) bestimmt, welche sich an entsprechenden Positionen (*Genort* oder *Genlocus* genannt) in einem Paar homologer Chromosomen befinden. In vielen Fällen existieren mehrere Allele A_1, \dots, A_n , die an dem betreffenden Genlocus vorkommen können.

Im Folgenden werden wir uns auf einen Genort beschränken. Der *Genotyp* eines Individuums ist dann durch das Paar (A_i, A_j) an Allelen gegeben, die bei dem Individuum vorliegen. Ist der Genotyp von der Form (A_i, A_i) , d.h. ein Allel tritt doppelt auf, so ist er *homozygot*; im Falle (A_i, A_j) mit $i \neq j$ ist er *heterozygot*.

Es bezeichne P_{ij} , $i, j \in \{1, \dots, n\}$, die relative Häufigkeit des geordneten Paares (A_i, A_j) in der Population. Da im Allgemeinen die Genotypen (A_i, A_j) und (A_j, A_i) nicht unterscheidbar sind, werden wir annehmen, dass $[P_{ij}]$ symmetrisch ist. Die relative Häufigkeit eines heterozygoten Genotyps $A_i A_j$ (ungeordnetes Paar) ist somit $P_{ij} + P_{ji} = 2P_{ij}$. Ferner ist die relative Häufigkeit p_i des Allels A_i in der Population gegeben durch

$$\begin{aligned} p_i &= \frac{1}{2} \left(2P_{ii} + \sum_{j \neq i} P_{ij} + \sum_{j \neq i} P_{ji} \right) \\ &= \sum_{j=1}^n P_{ij}, \quad i = 1, \dots, n. \end{aligned} \tag{23.1}$$

Wir betrachten zunächst den Fall diskreter, nicht überlappender Generationen und nehmen an, dass die nächste Generation durch zufällige Paarung entsteht, d.h. der Paarungsvorgang ist unabhängig vom Genotyp der Individuen. Ebenso sollen Fruchtbarkeit sowie die Überlebensfähigkeit der Nachkommen nicht vom Genotyp abhängen. Ferner schließen wir Migration und Mutationen aus.

Zu gegebener Genotypverteilung $[P_{ij}]$ wollen wir die entsprechenden Häufigkeiten P'_{ij} der (ersten) Tochtergeneration bestimmen. Für einen homozygoten Genotyp A_iA_i , $i \in \{1, \dots, n\}$, sind in der folgenden Tabelle alle Paarungsvarianten (ungeordnete Paare) mit den entsprechenden Wahrscheinlichkeiten aufgelistet, aus denen dieser resultieren kann. Die Annahme, dass die Population sehr groß ist, erlaubt es uns hier, relative Häufigkeit mit Wahrscheinlichkeit zu identifizieren. Die bedingten Wahrscheinlichkeiten in der dritten Spalte ergeben sich aus den Mendelschen Gesetzen.

Paarungskombination ($k, l \neq i, k \neq l$)	Wahrscheinlichkeit	bedingte Wahrscheinlichkeit für die Bildung von A_iA_i
$A_iA_i \times A_iA_i$	P_{ii}^2	1
$A_iA_k \times A_iA_i$	$4P_{ik}P_{ii}$	1/2
$A_iA_k \times A_iA_k$	$4P_{ik}^2$	1/4
$A_iA_k \times A_iA_l$	$8P_{ik}P_{il}$	1/4

Für die relative Häufigkeit von A_iA_i in der Tochtergeneration erhalten wir dann mit der Formel von Bayes

$$\begin{aligned}
 P'_{ii} &= P_{ii}^2 + 2 \sum_{k \neq i} P_{ik}P_{ii} + \sum_{k \neq i} P_{ik}^2 + 2 \sum_{k \neq i} \sum_{l < k, l \neq i} P_{ik}P_{il} \\
 &= P_{ii}^2 + 2 \sum_{k \neq i} P_{ik}P_{ii} + \left(\sum_{k \neq i} P_{ik} \right) \left(P_{ik} + \sum_{l \neq i, k} P_{il} \right) \\
 &= \left(P_{ii} + \sum_{k \neq i} P_{ik} \right) \left(P_{ii} + \sum_{l \neq i} P_{il} \right) = p_i^2, \quad (23.2)
 \end{aligned}$$

wobei wir im letzten Schritt (23.1) verwendet haben.

Für einen heterozygoten Genotyp A_iA_j , $i, j \in \{1, \dots, n\}$, $i \neq j$, bestimmen wir P'_{ij} mit Hilfe der nachstehenden Tabelle.

Paarungskombination ($k \neq i, l \neq j, (k, l) \neq (j, i)$)	Wahrsch.keit	bedingte Wahrsch.keit für die Bildung von A_iA_j ($i \neq j$)
$A_iA_i \times A_jA_j$	$2P_{ii}P_{jj}$	1
$A_iA_k \times A_jA_j$	$4P_{ik}P_{jj}$	1/2
$A_iA_i \times A_jA_l$	$4P_{ii}P_{jl}$	1/2
$A_iA_j \times A_iA_j$	$4P_{ij}^2$	1/2
$A_iA_k \times A_jA_l$	$8P_{ik}P_{jl}$	1/4

Die Formel von Bayes liefert

$$2P'_{ij} = 2P_{ii}P_{jj} + 2 \sum_{k \neq i} P_{ik}P_{jj} + 2 \sum_{l \neq j} P_{ii}P_{jl} + 2P_{ij}^2 + 2 \sum_{k \neq i} P_{ik} \left(\sum_{l \neq i, (k, l) \neq (j, i)} P_{jl} \right). \quad (23.3)$$

Eine kurze Rechnung zeigt dann, dass (23.3) äquivalent ist zu

$$2P'_{ij} = 2(P_{ii} + \sum_{k \neq i} P_{ik})(P_{jj} + \sum_{l \neq j} P_{jl}) = 2p_i p_j. \quad (23.4)$$

Wie wir aus (23.2) und (23.4) erkennen, gilt also

$$P'_{ij} = p_i p_j, \quad \text{für alle } i, j \in \{1, \dots, n\}. \quad (23.5)$$

Insbesondere ist $[P'_{ij}]$ wieder symmetrisch. Gleichung (23.5) kann als zufällige Vereinigung der Gameten interpretiert werden: Das erste Allel, sagen wir vom Vater, ist mit Wahrscheinlichkeit p_i vom Typ A_i , das mütterliche ist mit Wahrscheinlichkeit p_j vom Typ A_j .

Als mathematisch triviale, jedoch biologisch wichtige Folgerung aus (23.5) erhalten wir (vgl. (23.1))

$$p'_i = \sum_{j=1}^n P'_{ij} = \sum_{j=1}^n p_i p_j = p_i \sum_{j=1}^n p_j = p_i, \quad (23.6)$$

für alle $i = 1, \dots, n$. Daher gilt unter den obigen Annahmen das folgende, nach Hardy und Weinberg benannte Gesetz.

Hardy-Weinberg-Gesetz

- (i) Die Allelhäufigkeiten p_i , $i = 1, \dots, n$, bleiben von Generation zu Generation unverändert.
- (ii) Die Genotyphäufigkeiten P_{ij} , $i, j = 1, \dots, n$, bleiben von der ersten Tochtergeneration an unverändert. Sie sind ab der ersten Tochtergeneration gegeben durch

$$P_{ij} = p_i p_j, \quad \text{für alle } i, j \in \{1, \dots, n\}. \quad (23.7)$$

Der im Hardy-Weinberg-Gesetz beschriebene Gleichgewichtszustand (23.7) wird *Hardy-Weinberg-Gleichgewicht* genannt. Grob gesprochen besagt das Hardy-Weinberg-Gesetz, dass sich die genetische Zusammensetzung der Population (ohne Mutationen und Migration) nicht ändert, solange alle Genotypen dieselbe *Fitness* besitzen, sich also nicht in Bezug auf Paarungserfolg, Fruchtbarkeit oder Überlebensfähigkeit unterscheiden.

■ 24

Selektion an einem Genort

Ziel dieses Abschnitts ist die Herleitung eines zeitkontinuierlichen Modells, welches die Selektion an einem Genlocus beschreibt. Im Unterschied zum vorherigen Ab-

schnitt lassen wir also jetzt verschiedene „Fitnesswerte“ für die einzelnen Genotypen zu; Mutationen seien weiterhin ausgeschlossen.

Wir betrachten wieder eine große diploide Population, in der die Allele A_i vorkommen. Es sei $N(t)$ die Gesamtzahl aller Individuen und $2N_i(t)$ die Anzahl der Allele vom Typ A_i , $i = 1, \dots, n$, zur Zeit t . Mit b_{ij} bezeichnen wir die Rate für die Zahl der Geburten, die der Genotyp A_iA_j hervorbringt, mit d_{ij} dessen Sterberate. Die Differenz $f_{ij} := b_{ij} - d_{ij}$ nennen wir den *Fitnessparameter* von A_iA_j und setzen $F = [f_{ij}]$. Wir nehmen an, dass $f_{ij} = f_{ji}$ für alle $i, j \in \{1, \dots, n\}$ gilt. Innerhalb eines kleinen Zeitintervalls der Länge Δt verändert sich dann N_i durch den Beitrag von A_iA_j um den Betrag $Nf_{ij}P_{ij}\Delta t + O(|\Delta t|^2)$, d.h.

$$N_i(t + \Delta t) - N_i(t) = \sum_j N(t)f_{ij}P_{ij}(t)\Delta t + O(|\Delta t|^2).$$

Dividieren wir durch Δt , dann ergibt sich mit $\Delta t \rightarrow 0$

$$\dot{N}_i = \sum_j Nf_{ij}P_{ij}. \quad (24.1)$$

Daraus folgt mit $p_i = N_i/N$ und $N = \sum_j N_j$

$$\begin{aligned} \dot{p}_i &= \frac{\dot{N}_i N - N_i \dot{N}}{N^2} = \frac{1}{N} \sum_j Nf_{ij}P_{ij} - \frac{N_i}{N^2} \sum_{k,l} Nf_{kl}P_{kl} \\ &= \sum_j f_{ij}P_{ij} - p_i \sum_{k,l} f_{kl}P_{kl}. \end{aligned} \quad (24.2)$$

Wir nehmen nun an, dass sich die Population zu jedem Zeitpunkt im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht befindet, d.h. es gilt $P_{ij} = p_i p_j$ für alle $i, j \in \{1, \dots, n\}$ (*Hardy-Weinberg-Annahme*). Wie wir im vorherigen Abschnitt gesehen haben, kann diese Annahme als zufällige Paarung gedeutet werden; sie ist jedoch im zeitkontinuierlichen Fall nicht unumstritten, da sich streng genommen Eltern und Kinder zusammen nicht im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht befinden können. Berücksichtigt man letztere Tatsache, so ergibt sich ein weitaus komplizierteres Modell.

Ersetzen wir nun die Genotyphäufigkeiten P_{ij} in (24.2) gemäß der Hardy-Weinberg-Annahme, so erhalten wir die *Fisher-Haldane-Wright-Gleichungen* für die Allelfrequenzen p_i :

$$\dot{p}_i = \sum_j f_{ij}p_i p_j - p_i \sum_{k,l} f_{kl}p_k p_l, \quad i = 1, \dots, n. \quad (24.3)$$

Um die Gleichungen (24.3) biologisch deuten zu können, setzen wir

$$\phi_i(p) = \sum_{j=1}^n f_{ij}p_j, \quad i = 1, \dots, n, \quad (24.4)$$

sowie

$$\phi(p) = \sum_{i=1}^n p_i \phi_i(p) = \sum_{i,j=1}^n f_{ij} p_i p_j. \quad (24.5)$$

Wegen (24.1) und der Hardy-Weinberg-Annahme $P_{ij} = p_i p_j$ gilt dann

$$\dot{N}_i = \phi_i(p) N_i, \quad i = 1, \dots, n, \quad (24.6)$$

d.h. $\phi_i(p)$ kann als die *Fitness des Allels* A_i interpretiert werden. Summieren wir die Gleichungen (24.6), so erhalten wir für die Gesamtpopulation

$$\dot{N} = \sum_{i=1}^n \dot{N}_i = \sum_{i=1}^n \phi_i(p) N_i = \phi(p) N. \quad (24.7)$$

$\phi(p)$ beschreibt also den Fitnesszustand der gesamten Population und wird als die *mittlere Fitness* der Population bezeichnet. „Mittlung“ ist hier im Sinne der Definition (24.5) zu verstehen.

Mit (24.4) und (24.5) können die Gleichungen (24.3) in die übersichtlichere Form

$$\dot{p}_i = p_i (\phi_i(p) - \phi(p)), \quad i = 1, \dots, n, \quad (24.8)$$

gebracht werden. Wie man aus (24.8) leicht abliest, ist der Faktor $\phi_i(p) - \phi(p)$ gerade die Wachstumsrate von p_i . Die relative Häufigkeit des Allels A_i nimmt genau dann zu, wenn seine Fitness größer als die mittlere Fitness der Population ist.

Wir beginnen jetzt mit der mathematischen Untersuchung des Systems (24.8). Es sei $e := (1, 1, \dots, 1)^T \in \mathbb{R}^n$. Da $p = (p_1, \dots, p_n)^T$ ein Vektor von relativen Häufigkeiten ist, sollte $p(t)$ zu jedem Zeitpunkt im $(n-1)$ -dimensionalen Simplex

$$S_n = \{x \in \mathbb{R}_+^n : (e|x) = 1\}$$

liegen. Wir müssen also zeigen, dass die Menge S_n für (24.8) positiv invariant ist.

Für jeden Vektor $p_0 \in S_n$ besitzt das System (24.8) genau eine Lösung $p(t)$ mit $p(0) = p_0$. Diese Lösung existiert auf \mathbb{R}_+ , und es gilt $p(t) \in S_n$ für alle $t \geq 0$.

Lemma

Beweis. Lokale Existenz und Eindeutigkeit werden durch den Satz von Picard-Lindelöf sichergestellt. Die globale Existenz nach rechts folgt aus der positiven Invarianz von S_n . Zum Nachweis der letzteren Eigenschaft stellen wir zunächst fest, dass die rechte Seite des Systems (24.8) quasipositiv ist; also ist der Standardkegel \mathbb{R}_+^n positiv invariant. Ferner gilt für jede Lösung $p(t)$ von (24.8)

$$\frac{d}{dt} (e|p) = (e|\dot{p}) = \sum_{i=1}^n p_i (\phi_i(p) - \phi(p)) = \phi(p) (1 - (e|p)). \quad (24.9)$$

Da die skalare Differentialgleichung $\dot{w} = \phi(p)(1-w)$ mit Anfangsbedingung $w(0) = 1$ die eindeutige Lösung $w \equiv 1$ besitzt, folgt $(e|p) \equiv 1$ aus (24.9), falls $(e|p(0)) = 1$ gilt.

Da der Durchschnitt zweier positiv invarianter Mengen wieder positiv invariant ist, ist das Lemma somit bewiesen. \square

Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Dynamik des Allelfrequenzvektors p im Simplex S_n nicht ändert, wenn man zu jedem Fitnessparameter f_{ij} ein und dieselbe Konstante addiert. In der Tat verschieben sich in diesem Fall lediglich die Werte der $\phi_i, i = 1, \dots, n$, und der mittleren Fitness ϕ um genau diese Konstante; die Differenzterme in (24.8) bleiben unverändert. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit können wir also im Folgenden annehmen, dass sämtliche f_{ij} positiv sind.

Die Menge der Equilibria von (24.8) kann eine komplizierte Struktur besitzen. Insbesondere kann es unendlich viele Gleichgewichtspunkte geben. Wir werden uns mit dieser Problematik im Abschnitt 27 beschäftigen. Klar ist, dass stets sämtliche Ecken des Simplex S_n , d.h. die Einheitsvektoren im \mathbb{R}^n , Gleichgewichtspunkte sind. Diese entsprechen gerade den *monomorphen* Zuständen, in denen je ein Allel fixiert ist, und die anderen $n - 1$ Allele fehlen.

■ 25

Das Fundamentaltheorem von Fisher

Es sei $p(t)$ eine Lösung von (24.8) mit $p(0) \in S_n$. Wir betrachten die Entwicklung der mittleren Fitness $\phi(p(t))$ für $t \geq 0$. Aufgrund der Symmetrie von F haben wir

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \phi(p) &= \frac{d}{dt} \left(\sum_{i,j=1}^n f_{ij} p_i p_j \right) = 2 \sum_{i,j=1}^n f_{ij} \dot{p}_i p_j = 2 \sum_{i=1}^n \phi_i(p) \dot{p}_i \\ &= 2 \sum_{i=1}^n p_i \phi_i(p) (\phi_i(p) - \phi(p)) = 2 \sum_{i=1}^n p_i (\phi_i(p) - \phi(p))^2, \end{aligned}$$

denn $\sum_{i=1}^n p_i = 1$ und $\phi(p) = \sum_{i=1}^n p_i \phi_i(p)$. Also wächst die mittlere Fitness entlang der Lösungen. Ferner sehen wir, dass die orbitale Ableitung $\dot{\phi}(p)$ genau dann verschwindet, wenn für alle $i = 1, \dots, n$ gilt: $p_i = 0$ oder $\phi_i(p) - \phi(p) = 0$. Also ist genau dann $\dot{\phi}(p) = 0$, wenn p ein Equilibrium ist.

Damit haben wir das so genannte *Fundamentaltheorem der natürlichen Selektion*, welches auf Fisher zurückgeht, bewiesen.

Satz

Für jede Lösung $p(t)$ von (24.8) mit $p(0) \in S_n$ ist die mittlere Fitness $\phi(p(t))$ für $t \geq 0$ monoton wachsend. Es gilt

$$\dot{\phi}(p) = 2 \sum_{i=1}^n p_i (\phi_i(p) - \phi(p))^2, \quad p \in S_n. \quad (25.1)$$

Insbesondere gilt $\dot{\phi}(p) = 0$ genau dann, wenn p ein Equilibrium ist.

Der Fundamentalsatz von Fisher ist von großem Nutzen für die Analysis des Selektionsmodells (24.8), da er mit $-\phi$ eine strikte Ljapunov-Funktion für (24.8) in S_n liefert.

Als unmittelbare Folgerung aus obigem Satz und dem Satz von La Salle sowie dem Lemma aus Abschnitt 24 erhalten wir die folgende Aussage: Für jeden Anfangswert $p_0 \in S_n$ konvergiert die zugehörige Lösung $p(t)$ von (24.8) für $t \rightarrow \infty$ gegen die (nichtleere) Menge der Equilibria. Gibt es nur endlich viele Equilibria, so konvergiert also schon jede Lösung von (24.8) (in S_n) gegen einen Gleichgewichtspunkt. Wie wir im nächsten Abschnitt sehen werden, gilt letztere Aussage sogar im Fall unendlich vieler Equilibria.

Die Zunahme der mittleren Fitness ist auch ein wichtiges Hilfsmittel bei der Untersuchung der Stabilität von Gleichgewichtspunkten. Dieser Frage werden wir im Abschnitt 28 nachgehen.

■ 26 Konvergenz gegen Equilibria

In diesem Abschnitt untersuchen wir das asymptotische Verhalten der Lösungen von (24.8) für $t \rightarrow \infty$. Die zentrale Aussage ist Gegenstand des folgenden Satzes.

Konvergenzsatz. Für jeden Anfangswert $p_0 \in S_n$ konvergiert die zugehörige Lösung $p(t)$ von (24.8) für $t \rightarrow \infty$ gegen ein Equilibrium.

Satz

Für den Beweis benötigen wir einige Hilfsmittel, die wir im Folgenden zusammenstellen.

Für $p \in S_n$ setzen wir $T(p) = \{i: p_i > 0\} \subset \{1, \dots, n\}$. $T(p)$ heißt *Träger* von p . Er enthält gerade die Indizes der in der Population vorhandenen Allele.

Es sei $q \in S_n$ gegeben. Wir betrachten die *Entropie* $d_q: S_n \rightarrow \mathbb{R} \cup \{\infty\}$, definiert durch

$$d_q(p) = \begin{cases} -\sum_{i \in T(q)} q_i \log(p_i/q_i) & : T(q) \subseteq T(p) \\ \infty & : T(q) \not\subseteq T(p). \end{cases} \quad (26.1)$$

Es sei $T(q) \subseteq T(p)$, d.h. $p_i > 0$, falls $q_i > 0$. Wir setzen $\bar{p} := \sum_{i \in T(q)} p_i \in (0, 1]$. Nach dem Satz von Taylor, angewandt auf die Funktion $\{x \mapsto -\log(x)\}$ in $(0, \infty)$, gibt es zu jedem $x > 0$ ein $\xi(x) \in [\min\{x, \bar{p}\}, \max\{x, \bar{p}\}]$, sodass

$$-\log x = -\log(\bar{p}) - \frac{1}{\bar{p}}(x - \bar{p}) + \frac{1}{2\xi(x)^2}(x - \bar{p})^2. \quad (26.2)$$

Nehmen wir in (26.2) nun nacheinander $x = x_i := p_i/q_i$, $i \in T(q)$, und beachten, dass

$$\xi(x_i) \leq \max\{x_i, \bar{p}\} \leq \max\left\{\frac{p_i}{q_i}, 1\right\} \leq \max\left\{\frac{1}{q_i}, 1\right\} \leq \max_{i \in T(q)} 1/q_i =: \eta(q),$$

so erhalten wir die Ungleichungen

$$-\log(p_i/q_i) \geq -\log(\bar{p}) - \frac{1}{\bar{p}}\left(\frac{p_i}{q_i} - \bar{p}\right) + \frac{1}{2\eta(q)^2}\left(\frac{p_i}{q_i} - \bar{p}\right)^2, \quad i \in T(q). \quad (26.3)$$

Multiplikation von (26.3) mit q_i und anschließende Summation über alle $i \in T(q)$ führt dann wegen $\sum_{i \in T(q)} q_i = 1$ und $\sum_{i \in T(q)} q_i(p_i/q_i - \bar{p}) = 0$ auf die Ungleichung

$$d_q(p) \geq -\log(\bar{p}) + \frac{1}{2\eta(q)^2} \sum_{i \in T(q)} q_i \left(\frac{p_i}{q_i} - \bar{p} \right)^2. \quad (26.4)$$

Mit $-\log(\bar{p}) \geq 0$ folgt aus (26.4) unmittelbar $d_q(p) \geq 0$. Ferner sehen wir mit (26.4), dass $d_q(p) = 0$ genau dann gilt, wenn $p = q$ ist. Die Funktion d_q kann also als ein Maß für den Abstand zu q interpretiert werden. Man beachte, dass die Menge

$$S_n(q) := \{p \in S_n: T(q) \subseteq T(p)\} = \{p \in S_n: d_q(p) < \infty\}$$

offen bezüglich der durch \mathbb{R}^n auf S_n erzeugten Relativtopologie ist. Es gilt genau dann $d_q(p) = \infty$, wenn der Population im Zustand p im Vergleich zu q mindestens ein Allel fehlt. Insbesondere ist $d_q(p)$ nicht symmetrisch in p und q .

Mit Hilfe von (26.4) kann man den euklidischen Abstand $|p - q|_2$ mit $d_q(p)$ nach oben abschätzen. Sei $T(q) \subseteq T(p)$. Wegen (26.4) gilt trivialerweise die Ungleichung $d_q(p) \geq -\log(\bar{p})$, welche zu $-\bar{p} \leq -e^{-d_q(p)}$ äquivalent ist. Da die Funktion $\{x \mapsto e^{-x}\}$ konvex ist, gilt $1 - x \leq e^{-x}$ für alle $x \in \mathbb{R}$. Folglich haben wir

$$\sum_{i \notin T(q)} p_i = 1 - \bar{p} \leq 1 - e^{-d_q(p)} \leq d_q(p). \quad (26.5)$$

Unter Verwendung von (26.4), (26.5) und der Dreiecks- sowie Hölderschen Ungleichung erhalten wir dann

$$\begin{aligned} |p - q|_1 &= \sum_{i \in T(q)} |p_i - q_i| + \sum_{i \notin T(q)} |p_i - q_i| = \sum_{i \in T(q)} |p_i - q_i| + \sum_{i \notin T(q)} p_i \\ &\leq \sum_{i \in T(q)} |p_i - \bar{p}q_i| + \sum_{i \in T(q)} |\bar{p}q_i - q_i| + 1 - \bar{p} \\ &= \sum_{i \in T(q)} \left| \frac{p_i}{q_i} - \bar{p} \right| q_i + 2(1 - \bar{p}) \leq \left[\sum_{i \in T(q)} \left(\frac{p_i}{q_i} - \bar{p} \right)^2 q_i \right]^{1/2} + 2(1 - \bar{p}) \\ &\leq \sqrt{2}\eta(q)\sqrt{d_q(p)} + 2d_q(p). \end{aligned}$$

Mit $|x|_2 \leq |x|_1$ für alle $x \in \mathbb{R}^n$ gilt daher

$$|p - q|_2 \leq 2\sqrt{d_q(p)} \left(\eta(q) + \sqrt{d_q(p)} \right), \quad p \in S_n. \quad (26.6)$$

Es sei nun $q \in S_n$ ein Equilibrium von (24.8), d.h. es gilt $q_i[\phi_i(q) - \phi(q)] = 0$ für alle $i \in \{1, \dots, n\}$. Wir zerlegen $\{1, \dots, n\}$ in die drei Indexmengen

$$J_0 = \{i: \phi_i(q) = \phi(q)\}, \quad J_- = \{i: \phi_i(q) < \phi(q)\}, \quad J_+ = \{i: \phi_i(q) > \phi(q)\}.$$

Da q ein Equilibrium ist, gilt $T(q) \subseteq J_0$. Insbesondere ist $T(q) = J_0 = \{1, \dots, n\}$ für $q \in \text{int}S_n$. Wir setzen dann

$$l_q(p) = \sum_{i \in J_-} p_i \quad \text{und} \quad V_q(p) = d_q(p) + 2l_q(p), \quad p \in S_n,$$

wobei wir von der Konvention Gebrauch machen, dass Summen mit leerer Indexmenge gleich 0 sind. Offenbar ist $l_q(p) \geq 0$ für alle $p \in S_n$ und $l_q(q) = 0$. Somit ist auch $V_q(p) \geq 0$ für alle $p \in S_n$, und es gilt $V_q(p) = 0$ genau dann, wenn $p = q$ ist. Ferner beachte man, dass die Funktion V_q auf der relativ offenen Menge $S_n(q)$ stetig differenzierbar ist.

Es sei $q \in S_n$ ein Equilibrium von (24.8). Dann gibt es ein $\delta(q) > 0$, sodass

$$\dot{V}_q(p) \leq \phi(p) - \phi(q)$$

für alle $p \in S_n$ mit $|p - q|_2 < \delta(q)$.

Lemma

Beweis. Sei $p \in S_n(q)$. Aufgrund der Symmetrie von F haben wir

$$\sum_{i \in T(q)} q_i \phi_i(p) = \sum_{i=1}^n q_i \phi_i(p) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n q_i f_{ij} p_j = \sum_{j=1}^n \left(\sum_{i=1}^n f_{ji} q_i \right) p_j = \sum_{j=1}^n p_j \phi_j(q). \quad (26.7)$$

Mit Hilfe von (26.7) sehen wir dann

$$\begin{aligned} \dot{d}_q(p) &= - \sum_{i \in T(q)} \frac{q_i}{p_i} p_i [\phi_i(p) - \phi(p)] = - \sum_{i \in T(q)} q_i [\phi_i(p) - \phi(p)] \\ &= \phi(p) - \sum_{j=1}^n p_j \phi_j(q) = \phi(p) - \phi(q) + \sum_{j=1}^n p_j [\phi(q) - \phi_j(q)] \end{aligned} \quad (26.8)$$

$$\leq \phi(p) - \phi(q) + \sum_{j \in J_-} p_j [\phi(q) - \phi_j(q)], \quad (26.9)$$

denn $\sum_{j \in J_0 \cup J_+} p_j [\phi(q) - \phi_j(q)] \leq 0$ nach Definition von J_0 und J_+ .

Da die Menge $S_n(q)$ in S_n relativ offen ist und q enthält, gibt es ein $\delta_0 > 0$, sodass $p \in S_n(q)$, falls $p \in S_n$ und $|p - q|_2 \leq \delta_0$. Aufgrund der Stetigkeit der Funktionen $\phi - \phi_j, j = 1, \dots, n$, in q , finden wir weiter ein $\delta \in (0, \delta_0)$, sodass für jedes $p \in S_n$ gilt:

$$|p - q|_2 < \delta \Rightarrow \phi(p) - \phi_j(p) \geq \frac{3}{4} [\phi(q) - \phi_j(q)], \quad j = 1, \dots, n. \quad (26.10)$$

Sei nun $p \in S_n$ und $|p - q|_2 < \delta$. Dann folgt mit (26.10)

$$\dot{l}_q(p) = \sum_{j \in J_-} p_j [\phi_j(p) - \phi(p)] \leq -\frac{3}{4} \sum_{j \in J_-} p_j [\phi(q) - \phi_j(q)].$$

Kombinieren wir dies mit (26.9), so erhalten wir

$$\begin{aligned}\dot{V}_q(p) &= \dot{d}_q(p) + 2\dot{l}_q(p) \\ &= \phi(p) - \phi(q) - \frac{1}{2} \sum_{j \in J} p_j [\phi(q) - \phi_j(q)] \\ &\leq \phi(p) - \phi(q).\end{aligned}$$

Somit ist das Lemma bewiesen. \square

Beweis des Konvergenzsatzes: Sei $p_0 \in S_n$ ein beliebiger Anfangswert und $p(t)$ die zugehörige Lösung von (24.8). Nach dem Lemma aus Abschnitt 24 existiert $p(t)$ global nach rechts, und es gilt $p(t) \in S_n$ für alle $t \geq 0$. Folglich enthält die Limesmenge $\omega^+(p_0)$ mindestens einen Punkt $q \in S_n$, der nach dem Fundamentalsatz von Fisher und dem Satz von La Salle (vgl. die Bemerkungen im Abschnitt 25) ein Equilibrium sein muss. Es ist nun zu zeigen, dass $\omega^+(p_0) = \{q\}$ gilt.

Es seien $0 < \delta < \delta_0$ wie im Beweis des obigen Lemmas. Für jedes $p \in S_n$ impliziert $|p - q|_2 \leq \delta_0$ also schon $p \in S_n(q)$.

Zunächst folgt aus (26.6) und der Definition von $V_q(p)$, dass es ein $\varepsilon > 0$ gibt, sodass $G_\varepsilon := \{p \in S_n : V_q(p) < \varepsilon\} \subseteq \{p \in S_n : |p - q|_2 < \delta\}$.

Im Fall $p(t) \equiv q$ ist nichts mehr zu beweisen. Sei also $p(t) \neq q$ für alle $t \geq 0$. Dann ist wegen (25.1) $\phi(p(t))$ streng monoton wachsend und $\phi(p(t)) < \phi(q)$ für alle $t \geq 0$. Da $q \in \omega^+(p_0)$, $V_q(q) = 0$, und V_q in q stetig ist, existiert ein $t_* > 0$, sodass $p(t_*) \in G_\varepsilon$. Wir zeigen, dass daraus schon $p(t) \in G_\varepsilon$ für alle $t \geq t_*$ folgt. Wäre dies falsch, so gäbe es ein $t_1 > t_*$, sodass $p(t) \in G_\varepsilon$ für alle $t_* \leq t < t_1$ und $V_q(p(t_1)) = \varepsilon$. Dann wäre aber $|p(t) - q|_2 < \delta$ für alle $t_* \leq t < t_1$ und somit $V_q(p(\cdot))$ nach obigem Lemma streng fallend in $[t_*, t_1)$. Dies impliziert aber $V_q(p(t)) < V_q(p(t_*)) < \varepsilon$ für alle $t_* < t < t_1$, also auch $V_q(p(t_1)) < \varepsilon$, im Widerspruch zu $V_q(p(t_1)) = \varepsilon$.

Aus $p(t) \in G_\varepsilon \subseteq \{p \in S_n : |p - q|_2 < \delta\}$ für alle $t \geq t_*$ folgt mit obigem Lemma, dass $V_q(p(\cdot))$ in $[t_*, \infty)$ streng fallend ist. Da stets $V_q \geq 0$ ist, existiert daher der Grenzwert $V_\infty := \lim_{t \rightarrow \infty} V_q(p(t))$. Ferner gibt es wegen $q \in \omega^+(p_0)$ eine Folge $(t_k) \subset [0, \infty)$ mit $t_k \rightarrow \infty$ und $p(t_k) \rightarrow q$ für $k \rightarrow \infty$. Also ist $V_\infty = \lim_{k \rightarrow \infty} V_q(p(t_k)) = V_q(q) = 0$. Da V_q in $S_n(q)$ stetig ist und $V_q(p) = 0 \Leftrightarrow p = q$, folgt aus $V_\infty = 0$ die Konvergenz von $p(t)$ gegen q für $t \rightarrow \infty$. \square

■ 27 Equilibria

Ein Vektor $p \in S_n$ ist genau dann Equilibrium von (24.8), wenn

$$\forall i \in \{1, \dots, n\}: p_i = 0 \quad \text{oder} \quad \phi_i(p) = \phi(p). \quad (27.1)$$

Wir bezeichnen mit E die Menge aller Gleichgewichtspunkte von (24.8). Wie wir bereits in Abschnitt 24 gesehen haben, sind stets alle Ecken des Simplex S_n , d.h. die Einheitsvektoren im \mathbb{R}^n , Gleichgewichtspunkte. Die Menge E muss nicht endlich sein, wie der vollständig ausgeartete Fall ohne Selektion (alle f_{ij} sind identisch) zeigt;

hier ist $E = S_n$. Ist E endlich, so enthält E höchstens $2^n - 1$ Elemente. Den Beweis überlassen wir dem Leser als Übungsaufgabe.

Ein einfaches Beispiel für ein System mit genau $2^n - 1$ Gleichgewichtspunkten ist durch $f_{ij} = \delta_{ij} + c$, $i, j = 1, \dots, n$, gegeben, wobei δ_{ij} für das Kronecker-Symbol steht. Die Equilibria sind hier gerade die Ecken des Simplex und die Mittelpunkte aller Untersimplizes von S_n . Beispielsweise haben wir im Fall $n = 3$

$$E = \left\{ (1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1), \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0\right), \left(\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2}\right), \left(0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right), \left(\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3}\right) \right\}.$$

Wir wollen nun eine algebraische Charakterisierung von E herleiten. Wie bereits erwähnt, können wir annehmen, dass alle $f_{ii} > 0$ sind. Wir betrachten zunächst einen vollständigen *Polymorphismus* $p \in \text{int}S_n$, d.h. $T(p) = \{1, \dots, n\}$. Die Bedingung (27.1) ist hier äquivalent zu

$$Fp = \phi(p)e, \quad (27.2)$$

mit $e = (1, \dots, 1)^T \in \mathbb{R}^n$. Ist (27.2) erfüllt, so gilt für $y := p/\phi(p) \in (0, \infty)^n$ trivialerweise $Fy = e$. Ist umgekehrt $Fy = e$ für ein $y \in (0, \infty)^n$, so ist $(y|Fy) = (e|y) > 0$, und für $p := y/(e|y) \in S_n \cap (0, \infty)^n$ gilt:

$$Fp = \frac{Fy}{(e|y)} = \frac{Fy}{(y|Fy)} = \frac{(y|Fy)e}{(y|Fy)^2} = (p|Fp)e = \phi(p)e,$$

d.h. p genügt der Bedingung (27.2).

Im allgemeinen Fall ist (27.1) äquivalent zu $\phi_i(p) = \phi(p)$ für alle $i \in T(p)$, d.h. (27.1) reduziert sich auf ein System der gleichen Form der Dimension $k = \text{card } T(p)$; p ist durch den Vektor \tilde{p} zu ersetzen, der durch Streichung aller Nulleinträge aus p entsteht, statt F betrachtet man die symmetrische Hauptuntermatrix \tilde{F} , welche nach Streichen der den Nulleinträgen von p entsprechenden Zeilen und Spalten von F übrig bleibt, und e wird durch $\tilde{e} := (1, \dots, 1)^T \in \mathbb{R}^k$ ersetzt.

Wir fassen zusammen.

Satz über die Equilibria. Es sei $f_{ii} > 0$ für alle $i \in \{1, \dots, n\}$, $p \in S_n$ und $k = \text{card } T(p)$. Dann gilt die Äquivalenz

Satz

$$p \in E \iff \exists y \in (0, \infty)^k: \tilde{F}y = \tilde{e} \quad \text{und} \quad p_i = \frac{y_i}{(\tilde{e}|y)} \quad \forall i \in T(p). \quad (27.3)$$

Insbesondere ist für jede Trägermenge $\emptyset \neq T \subseteq \{1, \dots, n\}$ die Menge $\{p \in E: T(p) = T\}$ konvex (und damit auch zusammenhängend); E ist also eine endliche Vereinigung von konvexen Mengen.

Als Beispiel betrachten wir für $n = 3$ die Fitnessmatrix

$$F = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 2 \\ 1 & 1 & 2 \\ 2 & 2 & 1 \end{bmatrix}.$$

Um alle vollständig polymorphen Equilibria zu bestimmen, müssen wir das System $Fy = e$ in $(0, \infty)^3$ lösen. Als Lösungsmenge erhält man die Schar $y = (\alpha, \frac{1}{3} - \alpha, \frac{1}{3})$, $\alpha \in (0, \frac{1}{3})$. Mit $(e|y) = \frac{2}{3}$ und der Substitution $\beta = 3\alpha$ ergibt sich somit

$$E \cap \text{int}S_3 = \left\{ \frac{1}{2}(\beta, 1 - \beta, 1) : \beta \in (0, 1) \right\}. \quad (27.4)$$

Die Equilibria p mit Träger $T(p) = \{1, 3\}$ oder $T(p) = \{2, 3\}$ werden über die Lösungen von $\tilde{F}y = (1, 1)^T$ in $(0, \infty)^2$ bestimmt, wobei in beiden Fällen

$$\tilde{F} = \begin{bmatrix} 1 & 2 \\ 2 & 1 \end{bmatrix}.$$

Als Equilibria erhält man dabei gerade die beiden Endpunkte der in (27.4) beschriebenen (offenen) Strecke. Im Fall $T(p) = \{1, 2\}$ ist

$$\tilde{F} = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{bmatrix},$$

d.h. alle Punkte auf der Kante $\{p \in S_3 : p_3 = 0\}$ sind Equilibria. Insgesamt erhalten wir

$$\begin{aligned} E &= \{(0, 0, 1)\} \cup \left\{ \frac{1}{2}(\beta, 1 - \beta, 1) : \beta \in [0, 1] \right\} \cup \{(\beta, 1 - \beta, 0) : \beta \in [0, 1]\} \\ &=: E_1 \cup E_2 \cup E_3. \end{aligned} \quad (27.5)$$

Man beachte, dass $\phi((0, 0, 1)) = 1$, $\phi(p) = \frac{3}{2}$ für alle $p \in E_2$ und $\phi(p) = 1$ für alle $p \in E_3$ gilt, d.h. die mittlere Fitness ist auf den Zusammenhangskomponenten von E konstant. Dies ist kein Zufall, wie das folgende Lemma zeigt.

Lemma

Die mittlere Fitness ist auf jeder Zusammenhangskomponente von E konstant.

Beweis. Wir zeigen zunächst, dass für jede Trägermenge $\emptyset \neq T \subseteq \{1, \dots, n\}$ die mittlere Fitness auf der Menge $\{p \in E : T(p) = T\}$ konstant ist.

Ohne Beschränkung der Allgemeinheit können wir $T = \{1, \dots, n\}$ annehmen. Mit einer einfachen Rechnung oder dem Satz von Taylor verifiziert man die Identität

$$\phi(x) = \phi(y) + 2(Fy|x - y) + (x - y|F(x - y)), \quad \text{für alle } x, y \in \mathbb{R}^n. \quad (27.6)$$

Seien nun $p, q \in E \cap \text{int}S_n$, d.h. $Fp = \phi(p)e$ und $Fq = \phi(q)e$. Dann folgt mit $x = p$ und $y = q$ in (27.6)

$$\begin{aligned} \phi(p) &= \phi(q) + 2(Fq|p - q) + (p - q|F(p - q)) \\ &= \phi(q) + 2\phi(q)(e|p - q) + (p - q|e)[\phi(p) - \phi(q)] = \phi(q), \end{aligned}$$

denn $(e|p - q) = 0$.

Da ϕ stetig ist, bleibt obige Aussage richtig, wenn man den Abschluss von $\{p \in E : T(p) = T\}$ nimmt; die Behauptung des Lemmas folgt dann sofort. \square

■ 28

Stabilität der Equilibria

In diesem Abschnitt untersuchen wir die Stabilität der Gleichgewichtspunkte von (24.8). Dabei werden wir die direkte Methode verwenden, welche auf Ljapunov-Funktionen basiert. Wichtige Hilfsmittel sind das Fundamentaltheorem von Fisher und die Resultate aus dem Abschnitt 26.

Die folgende Charakterisierung der Stabilitätseigenschaften der Equilibria ist grundlegend. Die mittlere Fitness ϕ wird hier als Funktion auf dem Simplex S_n aufgefasst.

Erster Stabilitätssatz. Es sei $q \in S_n$ ein Equilibrium von (24.8). Dann gelten:

- (i) q ist genau dann in S_n stabil, wenn ϕ bei q ein lokales Maximum besitzt.
- (ii) q ist genau dann in S_n asymptotisch stabil, wenn ϕ bei q ein striktes lokales Maximum besitzt.

Satz

Beweis. Angenommen, ϕ hat bei q ein lokales Maximum. Zu vorgegebenem $\varepsilon > 0$ gibt es dann ein $\delta_1 \in (0, \varepsilon)$, sodass $\phi(q) \geq \phi(p)$ für alle $p \in B_{\delta_1}(q) \cap S_n$. Es seien $0 < \delta < \delta_0$ wie im Beweis des Lemmas aus Abschnitt 26. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit können wir $\delta \leq \delta_1$ annehmen, d.h. es gilt dann

$$\dot{V}_q(p) \leq \phi(p) - \phi(q) \leq 0 \quad \text{für alle } p \in B_\delta(q) \cap S_n.$$

Weiter existiert ein $\tilde{\varepsilon} > 0$, sodass $G_{\tilde{\varepsilon}} := \{p \in S_n : V_q(p) < \tilde{\varepsilon}\} \subseteq B_\delta(q) \cap S_n$; dies folgt aus (26.6) und der Definition von $V_q(p)$, vgl. den Beweis des Konvergenzsatzes. Da V_q in $B_{\delta_0}(q) \cap S_n$ nichtnegativ und stetig ist und $V_q(q) = 0$ gilt, finden wir ferner ein $\tilde{\delta} > 0$, sodass $B_{\tilde{\delta}}(q) \cap S_n \subseteq G_{\tilde{\varepsilon}}$. Ist nun $p_0 \in B_{\tilde{\delta}}(q) \cap S_n$, so ist auch $p_0 \in G_{\tilde{\varepsilon}}$, und somit gilt $p(t; p_0) \in G_{\tilde{\varepsilon}} \subset B_\varepsilon(q) \cap S_n$ für alle $t \geq 0$, wie das Invarianzargument im Beweis des Konvergenzsatzes zeigt. Also ist q in S_n stabil, d.h. der „ \Leftarrow “-Teil von (i) ist bewiesen.

Besitzt ϕ bei q ein striktes lokales Maximum, so muss q nach dem Satz über die Equilibria und dem Lemma aus Abschnitt 27 ein isoliertes Equilibrium sein. Da q stabil ist, und jede Lösung gegen ein Equilibrium konvergiert, folgt daraus schon die Attraktivität von q , d.h. q ist in S_n asymptotisch stabil. Es gilt also die „ \Leftarrow “-Implikation in (ii). Alternativ kann man auch Ljapunovs direkte Methode auf die lokale Ljapunov-Funktion V_q anwenden, welche bei q ein striktes Minimum besitzt und der Ungleichung

$$\dot{V}_q(p) \leq \phi(p) - \phi(q) < 0 \quad \text{für alle } p \in B_\delta(q) \cap S_n \setminus \{q\}$$

genügt (vgl. oben).

Sei nun umgekehrt q in S_n stabil. Nach dem Satz aus Abschnitt 27 besteht E aus endlich vielen Zusammenhangskomponenten. Sei E_1 diejenige, welche q enthält. Wähle dann $\varepsilon > 0$ derart, dass $E \cap B_\varepsilon(q) = E_1 \cap B_\varepsilon(q)$ gilt. Die Stabilität von q garantiert uns dann die Existenz eines $\delta_1 > 0$ mit der Eigenschaft, dass jede in $B_{\delta_1}(q) \cap S_n$ startende Lösung von (24.8) die Menge $B_{\varepsilon/2}(q) \cap S_n$ nicht verlässt. Für

jedes beliebige $p_0 \in B_{\delta_1}(q) \cap S_n$ gilt also $p(t; p_0) \in B_{\varepsilon/2}(q) \cap S_n$ für alle $t \geq 0$. Der nach dem Konvergenzatz existierende Limes $p_\infty := \lim_{t \rightarrow \infty} p(t; p_0) \in E$ liegt folglich in $E \cap B_\varepsilon(q)$, also in E_1 . Mit Fishers Fundamentaltheorem und dem Lemma aus Abschnitt 27 sehen wir dann

$$\phi(p_0) = \phi(p(0; p_0)) \leq \phi(p_\infty) = \phi(q).$$

Da $p_0 \in B_{\delta_1}(q) \cap S_n$ beliebig war, hat also ϕ bei q ein lokales Maximum.

Ist q in S_n asymptotisch stabil, so muss q ein isoliertes Equilibrium sein, d.h. für jedes $p_0 \in B_{\delta_1}(q) \cap S_n \setminus \{q\}$ ist $p_0 \notin E$ sowie $p_\infty = q$ und daher

$$\phi(p_0) = \phi(p(0; p_0)) < \phi(p(t; p_0)) < \phi(q), \quad t > 0,$$

nach dem Fundamentalsatz von Fisher. Also besitzt ϕ bei q ein striktes lokales Maximum. \square

Eine einfache aber nützliche Konsequenz lautet wie folgt.

Folgerung

Es sei $q \in S_n$ ein stabiles Equilibrium von (24.8). Dann gibt es ein $\varepsilon > 0$, sodass alle Equilibria in $B_\varepsilon(q) \cap S_n$ stabil sind.

Beweis. Nach dem ersten Stabilitätssatz hat ϕ bei q ein lokales Maximum. Wir wählen nun $\varepsilon > 0$ derart, dass $\phi(p) \leq \phi(q)$ für alle $p \in B_{2\varepsilon}(q) \cap S_n$ erfüllt ist, und $E \cap B_{2\varepsilon}(q) = E_1 \cap B_{2\varepsilon}(q)$ gilt, wobei E_1 wieder die Zusammenhangskomponente von E bezeichnet, welche q enthält. Wegen des Lemmas aus Abschnitt 27 hat dann ϕ bei jedem Equilibrium $p \in B_\varepsilon(q)$ ein lokales Maximum, d.h. jedes solche Equilibrium ist stabil. \square

Von besonderem Interesse sind stabile Equilibria im Innern von S_n . Es stellt sich heraus, dass es dort höchstens einen asymptotisch stabilen Gleichgewichtspunkt geben kann.

Satz

Zweiter Stabilitätssatz. Es sei $q \in \text{int } S_n$ ein Equilibrium von (24.8). Ist q asymptotisch stabil, so ist q bereits global asymptotisch stabil in $\text{int } S_n$. Insbesondere gilt in diesem Fall $E \cap \text{int } S_n = \{q\}$.

Beweis. Nach dem ersten Stabilitätssatz besitzt ϕ bei q ein striktes lokales Maximum. Wegen der Identität (27.6) und $Fq = \phi(q)e$ gilt somit für alle $p \in B_{\delta_1}(q) \cap S_n \setminus \{q\}$ ($\delta_1 > 0$ hinreichend klein gewählt):

$$\begin{aligned} (p - q|F(p - q)) &= \phi(p) - \phi(q) - 2(Fq|p - q) = \phi(p) - \phi(q) - 2\phi(q)(e|p - q) \\ &= \phi(p) - \phi(q) < 0, \end{aligned}$$

d.h. aber

$$(z|Fz) < 0 \quad \text{für alle } z \in e^\perp \setminus \{0\}, \quad (28.1)$$

wobei $e^\perp := \{y \in \mathbb{R}^n : (e|y) = 0\}$. Dies wiederum bedeutet, dass die Ungleichung $\phi(q) > \phi(p)$ für alle $p \in S_n \setminus \{q\}$ gilt, d.h. die mittlere Fitness nimmt in q ihr globales Maximum auf S_n an.

Mit Hilfe der Relation (26.8) im Beweis des Lemmas aus dem Abschnitt 26 folgt weiter, dass

$$\dot{d}_q(p) = \phi(p) - \phi(q) \leq 0 \quad \text{für alle } p \in \text{int } S_n$$

erfüllt ist, mit strikter Ungleichung im Fall $p \neq q$, d.h. d_q ist eine strikte Ljapunov-Funktion im Innern von S_n . Dies impliziert die positive Invarianz von $\text{int } S_n$, da $d_q(p) \rightarrow \infty$ für $p \rightarrow \partial S_n$. Die Behauptung des Satzes folgt dann mit dem Satz von La Salle. \square

Im ersten Stabilitätssatz konnten wir die Stabilität der Gleichgewichtspunkte mit Hilfe der mittleren Fitness charakterisieren. Wünschenswert sind Kriterien, die es erlauben, die Stabilitätseigenschaften direkt über die Matrix F zu bestimmen.

Im Folgenden nehmen wir an, dass sämtliche Fitnessparameter f_{ij} positiv sind. Wir betrachten zunächst den einfacheren Fall eines vollständig polymorphen Equilibriums q , d.h. $q \in \text{int } S_n$. Nach dem ersten Stabilitätssatz ist q genau dann stabil, wenn ϕ bei q ein lokales Maximum besitzt. Dies ist äquivalent zu

$$(z|Fz) \leq 0 \quad \text{für alle } z \in e^\perp, \quad (28.2)$$

wie der erste Teil des Beweises des zweiten Stabilitätssatzes zeigt. Wegen $Fq = \phi(q)e$ ist die Nebenbedingung $(e|z) = 0$ gleichbedeutend mit $(z|Fq) = 0$.

Da F reell symmetrisch ist, sind alle Eigenwerte von F reell. Sei k die Zahl der positiven und m die Zahl der negativen Eigenwerte (Vielfachheiten mitgezählt). Man beachte, dass der Satz von Perron-Frobenius $k \geq 1$ impliziert. Aus der linearen Algebra ist weiter bekannt, dass eine reguläre Matrix $Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$ existiert, sodass $Q^T F Q =: D = (d_{ij})$ diagonal ist und $d_{ii} = 1$ für $i = 1, \dots, k$, $d_{ii} = -1$ für $i = k+1, \dots, k+m$ sowie $d_{ij} = 0$ für $i > k+m$; dabei ist Q das Produkt einer orthogonalen Matrix Q_1 und einer Diagonalmatrix mit positiven Elementen auf der Hauptdiagonalen. Ferner können wir annehmen, dass die erste Spalte von Q_1 ein Eigenvektor zum größten positiven Eigenwert von F ist, also nur positive Einträge enthält, gemäß dem Satz von Perron-Frobenius. Mit $y = Q^{-1}z$ und $a = Q^{-1}q$ gilt dann $a_1 > 0$, und (28.2) ist äquivalent zu

$$y_1^2 + \dots + y_k^2 - y_{k+1}^2 - \dots - y_{k+m}^2 \leq 0 \quad (28.3)$$

für alle $y \in \mathbb{R}^n$ mit

$$a_1 y_1 + \dots + a_k y_k - a_{k+1} y_{k+1} - \dots - a_{k+m} y_{k+m} = 0. \quad (28.4)$$

Man erkennt sofort, dass dies im Fall $k \geq 2$ nicht gelten kann, da wir mit $y_i = 0$ für $i > 2$ und geeignetem $(y_1, y_2) \neq (0, 0)$ ein Gegenbeispiel konstruieren können. Also impliziert (28.2) $k = 1$.

Sei nun umgekehrt $k = 1$ angenommen. Im Fall $m = 0$ reduziert sich (28.4) auf $a_1 y_1 = 0$, d.h. $y_1 = 0$, denn $a_1 > 0$. Also ist (28.3) erfüllt. Wir können also im Folgenden $m \geq 1$ annehmen.

Die Bedingung (28.4) bedeutet dann

$$a_1 y_1 = a_2 y_2 + \dots + a_{k+1} y_{m+1}.$$

Somit gilt wegen der Cauchy-Schwarzschen Ungleichung

$$a_1^2 y_1^2 \leq \left(\sum_{j=2}^{m+1} a_j^2 \right) \left(\sum_{j=2}^{m+1} y_j^2 \right).$$

Mit dieser Ungleichung erhalten wir die Abschätzung

$$(z|Fz) = y_1^2 - y_2^2 - \dots - y_{m+1}^2 \leq \left(\frac{\sum_{j=2}^{m+1} a_j^2}{a_1^2} - 1 \right) \sum_{j=2}^{m+1} y_j^2,$$

d.h. $(z|Fz) \leq 0$, falls $a_1^2 \geq \sum_{j=2}^{m+1} a_j^2$ gilt. Letzteres ist aber wegen $a = Q^{-1}q$ äquivalent zu $(q|Fq) \geq 0$, was der Fall ist.

Damit haben wir bewiesen, dass q genau dann stabil ist, wenn F genau einen positiven Eigenwert besitzt.

Man sieht nun auch leicht, dass q genau dann asymptotisch stabil ist, wenn F einen positiven und $n - 1$ negative Eigenwerte besitzt. Ist q asymptotisch stabil, so ist q ein isoliertes Equilibrium und somit F nach dem Satz über die Equilibria invertierbar. Die gewünschte Aussage über das Spektrum von F folgt dann aus dem zuvor Bewiesenen. Zum Beweis der Rückrichtung diskutiert man die Bedingung (28.1) in ähnlicher Weise wie (28.2).

Es seien Δ_l , $l = 1, \dots, n$, die führenden Hauptminoren von F , d.h. $\Delta_l = \det([f_{ij}]_{i,j=1}^l)$. Dann ist obige Bedingung für die asymptotische Stabilität äquivalent zu

$$(-1)^l \Delta_l < 0 \quad \text{für alle } l \in \{1, \dots, n\}, \quad (28.5)$$

siehe zum Beispiel Gantmacher [11, Kapitel 10].

Wir betrachten nun ein Equilibrium q mit $T(q) \neq \{1, \dots, n\}$. Sei $p \in S_n$ und $z := p - q$, d.h. $(e|z) = 0$ und $z_i \geq 0$ für alle $i \notin T(q)$. Setzen wir in der Identität (27.6) wieder $x = p$ und $y = q$, so erhalten wir

$$\begin{aligned} \phi(p) &= \phi(q) + 2 \sum_{i=1}^n \phi_i(q) z_i + (z|Fz) \\ &= \phi(q) + 2 \sum_{i=1}^n [\phi_i(q) - \phi(q)] z_i + (z|Fz) \\ &= \phi(q) + 2 \sum_{i \notin T(q)} [\phi_i(q) - \phi(q)] z_i + (z|Fz). \end{aligned} \quad (28.6)$$

Hat ϕ bei q ein lokales Maximum, so muss auf jeden Fall

$$\alpha_i := \phi_i(q) - \phi(q) \leq 0 \quad \text{für alle } i \notin T(q) \quad (28.7)$$

gelten. Setzen wir $z_i = 0$ für alle $i \notin T(q)$ und $\kappa = \text{card } T(q)$, so sehen wir ferner

$$(\tilde{z}|\tilde{F}\tilde{z}) \leq 0 \quad \text{für alle } \tilde{z} \in \mathbb{R}^\kappa, \quad (\tilde{e}|\tilde{z}) = 0, \quad (28.8)$$

wobei \tilde{F} und \tilde{e} wie im Satz aus Abschnitt 27 definiert sind, und \tilde{z} durch Streichen der den Nulleinträgen von q entsprechenden Komponenten aus z entsteht. Aus obigen Überlegungen zum Fall $q \in \text{int } S_n$ wissen wir bereits, dass die Bedingung (28.8) äquivalent dazu ist, dass \tilde{F} genau einen positiven Eigenwert besitzt.

Leider ist dies zusammen mit (28.7) nicht hinreichend für die Stabilität von q ; man betrachte z.B. $n = 2, f_{11} = f_{12} = 1, f_{22} = 2$ und $q = (1, 0)^T$. Das Problem besteht darin, dass das Randequilibrium q *ausgeartet* sein kann, d.h. es gilt $\alpha_i = 0$ für ein $i \notin T(q)$. Um nicht zu komplizierte notwendige und hinreichende Bedingungen formulieren zu müssen, werden wir uns im Folgenden auf den generischen Fall einschränken, d.h.

$$\alpha_i = \phi_i(q) - \phi(q) \neq 0 \quad \text{für alle } i \notin T(q) \quad (28.9)$$

annehmen.

Dann impliziert die Stabilität von q die Bedingung

$$\alpha_i < 0 \quad \forall i \notin T(q) \quad \text{und } \tilde{F} \text{ hat genau einen positiven Eigenwert.} \quad (28.10)$$

Wir zeigen nun, dass auch die Umkehrung gilt. Es sei (28.10) erfüllt. Dann gilt wegen (28.6)

$$\begin{aligned} \phi(p) - \phi(q) &= 2 \sum_{i \notin T(q)} \alpha_i z_i + \sum_{i,j \in T(q)} f_{ij} z_i z_j \\ &\quad + 2 \sum_{i \notin T(q)} \sum_{j \in T(q)} f_{ij} z_i z_j + \sum_{i \notin T(q)} \sum_{j \notin T(q)} f_{ij} z_i z_j \\ &\leq -\beta \sum_{i \notin T(q)} z_i + \sum_{i,j \in T(q)} f_{ij} z_i z_j \end{aligned}$$

für alle $z \in \mathbb{R}^n$ mit $|z|_1 \leq \delta_1$, $(e|z) = 0$ und $z_i \geq 0 \quad \forall i \notin T(q)$; dabei sind β und δ_1 hinreichend klein gewählte positive Konstanten. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit nehmen wir $T(q) = \{1, \dots, \kappa\}$ an. Mit $\tilde{z} = (z_1, \dots, z_\kappa)^T$ und $\hat{z} = \sum_{i \notin T(q)} z_i$ haben wir dann

$$\phi(p) - \phi(q) \leq -\beta \hat{z} + (\tilde{z}|\tilde{F}\tilde{z}),$$

für alle $(\tilde{z}, \hat{z}) \in \mathbb{R}^{\kappa+1}$ mit $|(\tilde{z}, \hat{z})|_1 \leq \delta_1$ und $(\tilde{e}|\tilde{z}) = -\hat{z} \leq 0$. Es sei \tilde{q} der Vektor, der durch Weglassen der Nullen aus q entsteht. Dann ist $\tilde{F}\tilde{q} = \phi(q)\tilde{e}$ und somit $(\tilde{e}|\tilde{z}) = -\hat{z} \leq 0$ gleichbedeutend mit $(\tilde{z}|\tilde{F}\tilde{q}) = -\phi(q)\hat{z} \leq 0$, denn $\phi(q) > 0$. Diagonalisieren wir \tilde{F} analog zu F oben, so erhalten wir mit denselben Bezeichnungen ($y = Q^{-1}\tilde{z}$ und $a = Q^{-1}\tilde{q}$)

$$-\beta \hat{z} + (\tilde{z}|\tilde{F}\tilde{z}) = -\beta \hat{z} + y_1^2 - y_2^2 - \dots - y_{m+1}^2$$

mit der Nebenbedingung

$$a_1 y_1 - a_2 y_2 - \dots - a_{m+1} y_{m+1} = -\phi(q) \hat{z} \leq 0,$$

wobei wieder $a_1 > 0$ ist. m bezeichnet hier die Zahl der negativen Eigenwerte von \tilde{F} . „Kleinheit“ von $|(\tilde{z}, \hat{z})|$ ist äquivalent zu „Kleinheit“ von $|(y, \hat{z})|$.

Im Fall $m = 0$ haben wir $a_1 y_1 = -\phi(q) \hat{z} \leq 0$ und damit

$$-\beta \hat{z} + (\tilde{z} | \tilde{F} \tilde{z}) = -\beta \hat{z} + y_1^2 = -\beta \hat{z} + \frac{\phi(q)^2}{a_1^2} \hat{z}^2 \leq 0,$$

falls \hat{z} hinreichend klein ist. Im Fall $m \geq 1$ gilt aufgrund der Cauchy-Schwarz'schen Ungleichung

$$\begin{aligned} a_1^2 y_1^2 &= \left(\sum_{j=2}^{m+1} a_j y_j \right)^2 - 2\phi(q) \hat{z} \sum_{j=2}^{m+1} a_j y_j + \phi(q)^2 \hat{z}^2 \\ &\leq \left(\sum_{j=2}^{m+1} a_j^2 \right) \left(\sum_{j=2}^{m+1} y_j^2 \right) + 2\phi(q) \hat{z} \sum_{j=2}^{m+1} |a_j| |y_j| + \phi(q)^2 \hat{z}^2 \end{aligned}$$

und daher

$$-\beta \hat{z} + (\tilde{z} | \tilde{F} \tilde{z}) \leq \frac{\sum_{j=2}^{m+1} a_j^2 - a_1^2}{a_1^2} \sum_{j=2}^{m+1} y_j^2 + \hat{z} \left(-\beta + \frac{2\phi(q)}{a_1^2} \sum_{j=2}^{m+1} |a_j| |y_j| + \frac{\phi(q)^2}{a_1^2} \hat{z} \right) \leq 0,$$

falls $|y|$ und $\hat{z} \geq 0$ hinreichend klein sind. Man beachte, dass $\sum_{j=2}^{m+1} a_j^2 - a_1^2 = -\phi(q) < 0$ gilt.

Unter der Annahme (28.9) folgt somit aus der Bedingung (28.10), dass ϕ bei q ein lokales Maximum besitzt. Also ist q stabil.

Mit denselben Argumenten sieht man auch, dass q genau dann asymptotisch stabil ist, wenn \tilde{F} einen positiven und $\kappa - 1$ negative Eigenwerte besitzt. Ist q asymptotisch stabil, so ist q ein isoliertes Equilibrium und damit \tilde{F} nach dem Satz über die Equilibria invertierbar. Die Aussage über die Eigenwerte von \tilde{F} folgt dann aus dem zuvor Bewiesenen. Zum Nachweis der Rückrichtung zeigt man ähnlich wie zuvor, dass

$$-\beta \hat{z} + (\tilde{z} | \tilde{F} \tilde{z}) = -\beta \hat{z} + y_1^2 - y_2^2 - \dots - y_\kappa^2 < 0$$

gilt, wenn immer $(y, \hat{z}) \in \mathbb{R}^{\kappa+1} \setminus \{0\}$ der Bedingung

$$a_1 y_1 - a_2 y_2 - \dots - a_{m+1} y_{m+1} = -\phi(q) \hat{z} \leq 0, \quad (a_1 > 0)$$

genügt.

Wir fassen zusammen.

Dritter Stabilitätssatz. Es sei $q \in S_n$ ein nicht ausgeartetes Equilibrium von (24.8) mit Träger $T(q)$, d.h. (28.9) ist erfüllt. Weiter sei $\kappa = \text{card } T(q)$ und $\tilde{F} \in \mathbb{R}^{\kappa \times \kappa}$ wie im Satz über die Equilibria. Dann gelten:

Satz

- (i) q ist genau dann in S_n stabil, wenn $\phi_i(q) < \phi(q)$ für alle $i \notin T(q)$ gilt, und \tilde{F} genau einen positiven Eigenwert besitzt.
- (ii) q ist genau dann in S_n asymptotisch stabil, wenn $\phi_i(q) < \phi(q)$ für alle $i \notin T(q)$ gilt, und \tilde{F} genau einen positiven und $\kappa - 1$ negative Eigenwerte besitzt.

Man beachte, dass die Bedingung (28.9) für alle Equilibria im Innern von S_n erfüllt ist. Ausartung im obigen Sinne kann also nur am Rand auftreten.

Zur Illustration unserer Resultate betrachten wir noch einmal das Beispiel aus dem Abschnitt 27. Dort war $n = 3$ und

$$F = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 2 \\ 1 & 1 & 2 \\ 2 & 2 & 1 \end{bmatrix},$$

und für die Menge E der Equilibria hatten wir (27.5) erhalten. Wir wollen nun deren Stabilitätseigenschaften untersuchen.

Für $q = (0, 0, 1)$ gilt $\phi(q) = 1 < 2 = \phi_1(q) = \phi_2(q)$. Folglich ist $(0, 0, 1)$ nach dem dritten Stabilitätssatz instabil. Für $q = (\beta, 1 - \beta, 0)$, $\beta \in (0, 1)$, ist $T(q) = \{1, 2\}$, und nach dem Lemma aus Abschnitt 27 gilt $\phi(q) = \phi((1, 0, 0)) = 1 < 2 = \phi_3(q)$, also sind diese Equilibria nach dem dritten Stabilitätssatz instabil. Die Ecken $(1, 0, 0)$ und $(0, 1, 0)$ sind entartet, da $\phi((1, 0, 0)) = \phi_2((1, 0, 0)) = 1$ sowie $\phi((0, 1, 0)) = \phi_1((0, 1, 0)) = 1$. Jedoch können diese wegen obiger Folgerung nicht stabil sein. Die vollständig polymorphen Equilibria $q = \frac{1}{2}(\beta, 1 - \beta, 1)$, $\beta \in (0, 1)$, sind stabil, aber nicht asymptotisch stabil, da F die Eigenwerte

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}(3 \pm \sqrt{33}), \quad \lambda_3 = 0$$

besitzt, von denen genau einer positiv ist. Die zugehörigen Endpunkte $(\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2})$, $(0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ sind entartet; keines unserer Resultate läßt sich hier direkt anwenden. Wir wissen aber, dass jedes lokale Maximum im Innern des Simplex S_n gleichzeitig das globale Maximum auf S_n darstellt, siehe den Beweis des zweiten Stabilitätssatzes. Da ϕ auf den Zusammenhangskomponenten von E konstant ist (Lemma aus Abschnitt 27), sind somit $(\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2})$ und $(0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ auch stabil. Abbildung 18 zeigt das Phasenportrait. Zum Abschluss dieses Abschnitts beweisen wir noch den folgenden Satz.

Satz über das Aussterben von Allelen. Besitzt die Fitnessmatrix F l positive Eigenwerte, und sind alle führenden Hauptminoren verschieden von 0, dann fehlen bei jedem stabilen Equilibrium von (24.8) mindestens $l - 1$ Allele.

Satz

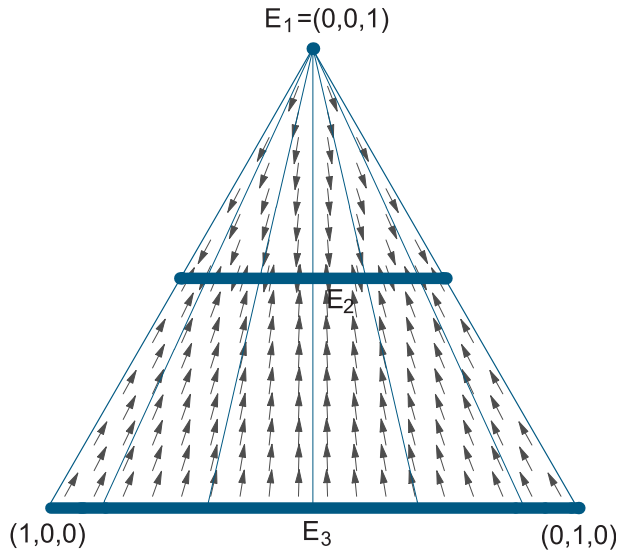


Abb. 18. Phasenportrait für das Beispiel.

Beweis. Sei $q \in S_n$ ein stabiles Equilibrium mit $\kappa = \text{card } T(q)$ und \tilde{F} wie im dritten Stabilitätssatz. Wie wir oben gesehen hatten, folgt aus der Stabilität, dass \tilde{F} genau einen positiven Eigenwert besitzt (auch im entarteten Fall). Hat nun F l positive Eigenwerte, und sind alle führenden Hauptminoren verschieden von 0, so besitzt die Hauptuntermatrix \tilde{F} mindestens $l - (n - \kappa)$ positive Eigenwerte, siehe Übung 28. Somit gilt aber $l - (n - \kappa) \leq 1$, d.h. $n - \kappa \geq l - 1$. \square

■ 29

Der Fall zweier Allele

Im Fall $n = 2$ können wir $p = (x, 1 - x)$ setzen. Das System (24.8) reduziert sich dann auf eine skalare Differentialgleichung für $x(t)$ im Intervall $[0, 1]$. Für ϕ_1 und ϕ_2 erhalten wir unter Berücksichtigung von $f_{12} = f_{21}$

$$\dot{\phi}_1 = f_{11}x + f_{12}(1 - x), \quad \dot{\phi}_2 = f_{12}x + f_{22}(1 - x).$$

Somit ist

$$\dot{\phi}_1 - \dot{\phi}_2 = \phi_1 - x\phi_1 - (1 - x)\phi_2 = (1 - x)(\phi_1 - \phi_2)$$

und daher

$$\dot{x} = x(1 - x)(\phi_1(x) - \phi_2(x)). \quad (29.1)$$

Die Häufigkeit des Allels A_1 nimmt also genau dann zu, wenn seine Fitness größer als die von A_2 ist.

Die Menge der biologisch relevanten Equilibria von (29.1) besteht gerade aus den Punkten $x = 0$, $x = 1$ sowie den Lösungen der Gleichung $\phi_1(x) = \phi_2(x)$ in $(0, 1)$.

Nehmen wir an, dass $f_{11} - f_{12} \neq f_{12} - f_{22}$ gilt, dann besitzt diese die eindeutige Lösung

$$x = x_* := \frac{f_{22} - f_{12}}{(f_{11} - f_{12}) + (f_{22} - f_{12})}, \quad (29.2)$$

welche nicht notwendigerweise in $(0, 1)$ liegen muss. Gleichung (29.1) ist dann äquivalent zu

$$\dot{x} = x(1-x)(x-x_*) \left((f_{11} - f_{12}) + (f_{22} - f_{12}) \right). \quad (29.3)$$

Wir unterscheiden nun vier Fälle, wobei wir Grenzfälle außer Acht lassen. Die folgende Tabelle fasst die Resultate hinsichtlich Existenz von x_* in $(0, 1)$ sowie Stabilität aller Gleichgewichtspunkte zusammen. Die Stabilitätsaussagen können direkt aus (29.3) durch Vorzeichenbetrachtung abgelesen werden.

Equilibria	Fall I: $f_{11} < f_{12} < f_{22}$	Fall II: $f_{22} < f_{12} < f_{11}$	Fall III: $f_{11}, f_{22} < f_{12}$	Fall IV: $f_{11}, f_{22} > f_{12}$
$x = 0$	as. stabil	instabil	instabil	as. stabil
$x = 1$	instabil	as. stabil	instabil	as. stabil
$x = x_*$	ex. nicht	ex. nicht	stabil	instabil
Interpretation	Dominanz von A_2	Dominanz von A_1	Überdominanz	Unterdominanz

In den Fällen (I) und (II) gibt es in $[0, 1]$ nur die beiden Gleichgewichtspunkte 0 und 1, von denen einer asymptotisch stabil und der andere instabil ist. Alle Lösungen, die in $(0, 1)$ starten, konvergieren gegen das stabile Equilibrium, d.h. eines der Allele stirbt aus. Im Fall (III) hat der heterozygote Genotyp die größte Fitness; der Polymorphismus $(x_*, 1 - x_*)$ existiert, und x_* ist global asymptotisch stabil in $(0, 1)$. Im Fall (IV) liegen die Fitnesswerte der Homozygoten über dem der Heterozygoten; der Polymorphismus $(x_*, 1 - x_*)$ existiert, ist jedoch instabil. Die Lösungen unterhalb von x_* konvergieren gegen $x = 0$, die oberhalb von x_* gegen $x = 1$.

Das dynamische Verhalten der allelischen Struktur kann auch durch Betrachtung der mittleren Fitness ϕ bestimmt werden. Nach dem Fundamentaltheorem von Fisher muss diese entlang aller Lösungen wachsen. Fassen wir ϕ als Funktion von x auf, so gilt

$$\begin{aligned} \phi(x) &= x\phi_1(x) + (1-x)\phi_2(x) \\ &= x[f_{11}x + f_{12}(1-x)] + (1-x)[f_{12}x + f_{22}(1-x)]. \end{aligned}$$

Es ist

$$\begin{aligned} \phi'(x) &= \phi_1(x) + x(f_{11} - f_{12}) - \phi_2(x) + (1-x)(f_{12} - f_{22}) \\ &= 2(x - x_*) \left((f_{11} - f_{12}) + (f_{22} - f_{12}) \right). \end{aligned} \quad (29.4)$$

Mit Hilfe von (29.4) können nun die Fälle (I) bis (IV) leicht diskutiert werden. In den Fällen (I) und (II) gilt $\phi' < 0$ bzw. $\phi' > 0$ im ganzen Intervall $[0, 1]$; das Maximum von ϕ in $[0, 1]$ wird also in $x = 0$ bzw. $x = 1$ angenommen. Im Fall (III) beschreibt $\phi(x)$

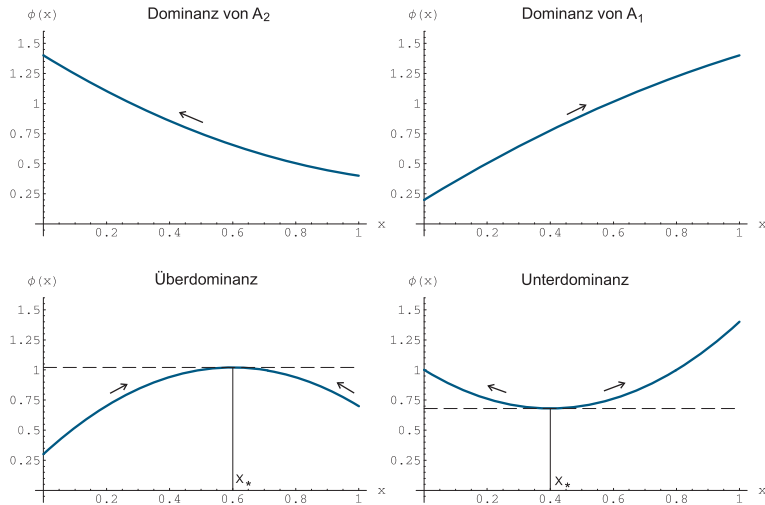


Abb. 19. Die mittlere Fitness im Fall zweier Allele.

eine nach unten geöffnete Parabel mit Scheitelpunkt bei $x = x_* \in (0, 1)$, d.h. ϕ ist bei $x = x_*$ maximal. Im Fall (IV) ist die Parabel nach oben geöffnet; bei $x = x_* \in (0, 1)$ nimmt ϕ sein Minimum an.

Abbildung 19 zeigt einige typische Kurven für ϕ in Abhängigkeit von x in den oben betrachteten Fällen.

30

Beispiele im Fall dreier Allele

Zum Abschluss dieses Kapitels betrachten wir noch einige typische Beispiele im Fall $n = 3$.

(A) **Ein stabiler Polymorphismus im Innern.** Es sei die Fitnessmatrix

$$F = \begin{bmatrix} 1 & 3 & 2 \\ 3 & 1 & 3 \\ 2 & 3 & 1 \end{bmatrix}$$

gegeben. Für die Menge der Equilibria von (24.8) im Simplex S_3 erhält man hier neben den drei Eckpunkten die Punkte $E_1 = (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0)$, $E_2 = (0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$, $E_3 = (\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2})$ auf den Kanten von S_3 und den vollständigen Polymorphismus $E_4 = (\frac{2}{7}, \frac{3}{7}, \frac{2}{7})$ im Innern. Die Eigenwerte von F sind $2 + \sqrt{19}$, $2 - \sqrt{19}$ und -1 , d.h. wir haben einen positiven und zwei negative Eigenwerte. Dies kann man auch an den führenden Hauptminoren $\Delta_1 = 1$, $\Delta_2 = -8$, $\Delta_3 = \det F = 15$ ablesen (siehe (28.5)). Nach dem zweiten und dritten Stabilitätssatz ist folglich E_4 global asymptotisch stabil in $\text{int}S_3$; alle anderen Equilibria sind instabil. Abbildung 20 zeigt das zugehörige Phasenportrait.

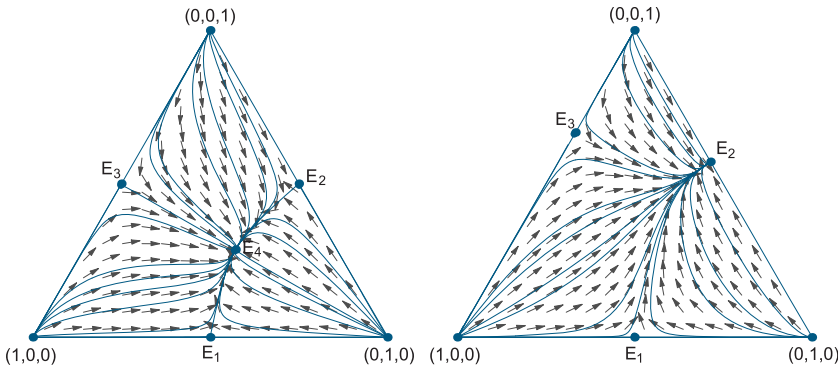


Abb. 20. Phasenportraits für (A) (links) und (B) (rechts).

(B) Ein global stabiler Polymorphismus auf dem Rand. Es sei

$$F = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 2 \\ 2 & 1 & 3 \\ 2 & 3 & 1.5 \end{bmatrix}.$$

In diesem Beispiel existiert im Innern von S_3 kein Equilibrium. Neben den drei Eckpunkten sind $E_1 = (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0)$, $E_2 = (0, \frac{3}{7}, \frac{4}{7})$ und $E_3 = (\frac{1}{3}, 0, \frac{2}{3})$ die einzigen Gleichgewichtspunkte in S_3 . Durch Einschränkung auf die Kanten sieht man sofort, dass die Eckpunkte allesamt instabil sind. Ferner gilt $\phi_3(E_1) = \frac{5}{2} > \frac{3}{2} = \phi(E_1)$ und $\phi_2(E_3) = \frac{8}{3} > \frac{5}{3} = \phi(E_3)$, d.h. E_1 und E_3 sind nicht ausgeartet und nach dem dritten Stabilitätssatz instabil. Für E_2 haben wir $\phi_1(E_2) = 2 < \frac{15}{7} = \phi(E_2)$, und die zugehörige reduzierte Matrix

$$\tilde{F} = \begin{bmatrix} 1 & 3 \\ 3 & 1.5 \end{bmatrix}$$

besitzt einen positiven und einen negativen Eigenwert ($\det \tilde{F} < 0$). Also ist E_2 nach dem dritten Stabilitätssatz in S_3 asymptotisch stabil. Man kann sogar zeigen, dass E_2 global asymptotisch stabil in $S_3 \setminus K_1$ ist, wobei K_1 die Vereinigung der beiden Kanten von S_3 mit Endpunkt $(1, 0, 0)$ bezeichnet. Abbildung 20 zeigt das Phasenportrait.

(C) **Bistabilität.** Wir betrachten die Fitnessmatrix

$$F = \begin{bmatrix} 1.5 & 1 & 3 \\ 1 & 2 & 1 \\ 3 & 1 & 2 \end{bmatrix}.$$

Die Menge der Equilibria besteht hier aus den drei Ecken, den Punkten $E_1 = (\frac{2}{3}, \frac{1}{3}, 0)$, $E_2 = (0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$, $E_3 = (\frac{2}{5}, 0, \frac{3}{5})$ sowie dem vollständigen Polymorphismus $(\frac{2}{12}, \frac{7}{12}, \frac{3}{12})$. Die Eckpunkte $(1, 0, 0)$ und $(0, 0, 1)$ sind instabil auf der Kante, die diese beiden Punkte verbindet, damit also auch in S_3 . Die Ecke $(0, 1, 0)$ ist asymptotisch stabil in S_3 , denn $\phi_1((0, 1, 0)) = \phi_3((0, 1, 0)) = 1 < 2 = \phi((0, 1, 0))$. Ferner sieht man durch Einschränkung auf die Kanten mit Endpunkt $(0, 1, 0)$, dass E_1 und E_2 instabil sind.

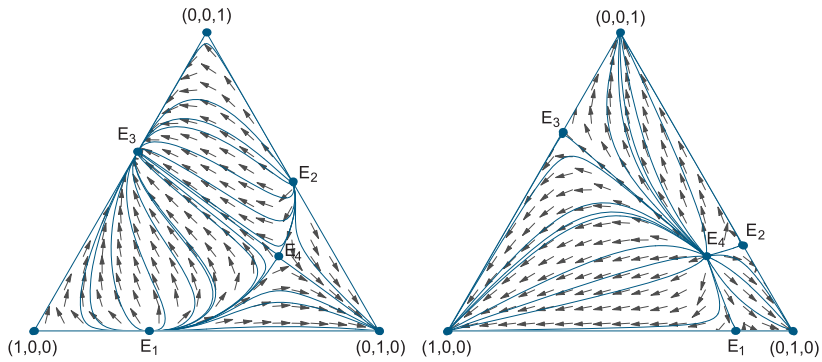


Abb. 21. Phasenportraits für (C) (links) und (D) (rechts).

Für E_3 gilt $\phi_2(E_3) = 1 < 2.4 = \phi(E_3)$, und die zugehörige reduzierte Matrix

$$\tilde{F} = \begin{bmatrix} 1.5 & 3 \\ 3 & 2 \end{bmatrix}$$

besitzt einen positiven und einen negativen Eigenwert ($\det \tilde{F} < 0$). Also ist E_3 asymptotisch stabil in S_3 . Das innere Equilibrium E_4 kann wegen $\phi(E_4) = \frac{19}{12} < \phi(E_3)$ nicht stabil sein, da die mittlere Fitness in jedem stabilen, vollständig polymorphen Equilibrium ihr globales Maximum annimmt. Man liest dies auch anhand der Eigenwerte von F ab; diese sind $\lambda_1 \approx 5.36$, $\lambda_2 \approx 1.41$ und $\lambda_3 \approx -1.26$, d.h. es gibt zwei positive Eigenwerte. Insgesamt haben wir also genau zwei stabile Equilibria. Für jeden von $(1, 0, 0)$ und $(0, 0, 1)$ verschiedenen Anfangswert, der nicht auf der eindimensionalen Separatrix durch E_4 liegt, konvergiert die Lösung gegen E_3 oder $(0, 1, 0)$. Das Phasenportrait ist in Abbildung 21 dargestellt.

(D) **Tristabilität.** Es sei

$$F = \begin{bmatrix} 2 & 1 & 1 \\ 1 & 1.2 & 1 \\ 1 & 1 & 1.5 \end{bmatrix}$$

gegeben. Die Menge der Equilibria besteht hier aus den drei Eckpunkten, den Punkten $E_1 = (\frac{1}{6}, \frac{5}{6}, 0)$, $E_2 = (0, \frac{5}{7}, \frac{2}{7})$, $E_3 = (\frac{1}{3}, 0, \frac{2}{3})$ und dem vollständigen Polymorphismus $(\frac{1}{8}, \frac{5}{8}, \frac{2}{8})$. Da alle führenden Hauptminoren positiv sind ($\Delta_1 = 2$, $\Delta_2 = \frac{7}{5}$, $\Delta_3 = \det F = \frac{9}{10}$), sind sämtliche Eigenwerte von F positiv ($\lambda_1 \approx 3.60$, $\lambda_2 \approx 0.77$, $\lambda_3 \approx 0.32$). Nach dem Satz über das Aussterben von Allelen müssen daher alle E_i , $i = 1, \dots, 4$, instabil sein. Andererseits sieht man leicht mit dem dritten Stabilitätssatz, dass alle drei Eckpunkte stabil in S_3 sind. In Abhängigkeit vom Anfangswert konvergiert die Lösung gegen eine der drei Ecken, falls der Anfangswert nicht auf einer der drei Separatrizen liegt, die die Anziehungsbereiche der Eckpunkte voneinander abgrenzen. Abbildung 21 zeigt das Phasenportrait.

Übungsaufgaben

23. Es sei E die Menge der Equilibria von (24.8) in S_n . Man beweise: Ist E endlich, so enthält E höchstens $2^n - 1$ Elemente.
24. Es sei $q \in S_n$ kein Eckpunkt. Es sei weiter S_k der kleinste Untersimplex von S_n , welcher q enthält. Man beweise: q ist genau dann ein Equilibrium von (24.8), wenn q ein kritischer Punkt der Einschränkung der mittleren Fitness ϕ auf S_k ist.
25. Es seien $p, q \in S_n$ Equilibria von (24.8) mit $T(q) \subsetneq T(p)$. Zeigen Sie: Liegen p und q auf verschiedenen Zusammenhangskomponenten von E , so kann höchstens einer der beiden Gleichgewichtspunkte in S_n stabil sein.
26. Untersuchen Sie das Selektionsmodell (24.8) für die Fitnessmatrizen

$$F = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 3 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 2 & 4 & 5 \\ 4 & 1 & 3 \\ 5 & 3 & 1 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 2 & 4 & 1 \\ 4 & 3 & 1 \\ 1 & 1 & 5 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 1 & 5 & 6 \\ 5 & 4 & 2 \\ 6 & 2 & 4 \end{bmatrix},$$

und skizzieren Sie die zugehörigen Phasenportraits.

27. Es sei $q = (q_1, \dots, q_n)^T$ ein isoliertes Equilibrium von (24.8) in $\text{int}S_n$, welches in S_n stabil ist; $\phi(q)$ bezeichne die zugehörige mittlere Fitness. Angenommen, durch Mutation entsteht ein neues Allel A_{n+1} mit entsprechenden Fitnessparametern $f_{i,n+1} = f_{n+1,i} > 0$, $i = 1, \dots, n+1$. Sei $\phi_{n+1}((q, 0))$ die Fitness des neuen Allels im erweiterten System für $p = (q, 0) \in S_{n+1}$. Man zeige:
 - (a) Gilt $\phi_{n+1}((q, 0)) < \phi(q)$, so ist $(q, 0)$ in S_{n+1} asymptotisch stabil.
 - (b) Im Fall $\phi_{n+1}((q, 0)) > \phi(q)$ ist $(q, 0)$ instabil, und bei jedem stabilen Equilibrium des erweiterten Systems ist A_{n+1} vorhanden.

Wie kann man diese Aussagen biologisch interpretieren?

28. Zum Beweis des Satzes über das Aussterben von Allelen wurde die folgende Eigenschaft von Fitnessmatrizen verwendet: Besitzt die (symmetrische) Fitnessmatrix $F \in \mathbb{R}^{n \times n}$ l positive Eigenwerte, und sind sämtliche führenden Hauptminoren von 0 verschieden, so besitzt jede Hauptuntermatrix $\tilde{F} \in \mathbb{R}^{k \times k}$, $k \leq n$, mindestens $l - n + k$ positive Eigenwerte. Verifizieren Sie diese Aussage mit Hilfe eines Lehrbuches über Matrizen­theorie, z.B. Gantmacher [11, Kapitel 10].

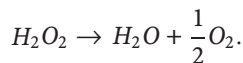
VI Enzyme

Enzyme sind an vielen Stoffwechselfvorgängen sowohl in tierischen als auch pflanzlichen Organismen beteiligt, sie gehören zu den wichtigsten biochemischen Substanzen. Daher befassen wir uns in diesem Kapitel mit den Grundlagen der Modellierung von Enzymreaktionen. Nach zwei einführenden Abschnitten über die Kinetik allgemeiner chemischer Reaktionen wird in Abschnitt 33 die typische Enzymreaktion mathematisch modelliert und diskutiert. Von zentraler Bedeutung ist dabei die sog. *quasistationäre Approximation (QSSA)*, die zur sog. *Michaelis-Menten Kinetik* führt. Inhibierung und Aktivierung sind Kontrollmechanismen für enzymatische Reaktionen, diese werden in 34 und 35 behandelt. Der abschließende Abschnitt 36 befasst sich mit biochemischen Oszillationen. Ausgehend von der Glykolyse entwickeln wir ein Modell, das solche Oszillationen qualitativ erklären kann.

■ 31

Chemische Kinetik

Die einfachsten chemischen Reaktionen sind *Zerfallsreaktionen*, $A \rightarrow P + Q$, z.B. radioaktiver Zerfall. Dabei bezeichnet A die zerfallende Substanz und P und Q dabei entstehende Produkte. Ein Beispiel für eine solche Reaktion, die in jedem Friseurladen stattfindet, ist der Zerfall von Wasserstoffperoxid in Wasser und Sauerstoff:



Bezeichnen c_j , $j = A, P, Q$, die Konzentrationen dieser Spezies, gemessen z.B. in Mol pro Liter, so lässt sich diese Reaktion wie folgt mittels Differentialgleichungen modellieren:

$$\begin{aligned} \dot{c}_A &= -kc_A, & c_A(0) &= c_A^0, \\ \dot{c}_P &= kc_A, & c_P(0) &= c_P^0, \\ \dot{c}_Q &= kc_A, & c_Q(0) &= c_Q^0. \end{aligned} \tag{31.1}$$

Da beim elementaren Zerfall pro Zeiteinheit stets ein fester Prozentsatz der Gesamtmenge der Substanz A zerfällt, wird die *Reaktionsgeschwindigkeit* proportional zur Konzentration c_A der Substanz A angenommen. Die Zeit, in der die Hälfte einer

beliebig vorgegebenen Masse an A zerfällt, heißt *Halbwertszeit* der Reaktion. Die Konstante $k > 0$ heißt *Reaktionskonstante*, sie ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Reaktion. Man sieht, dass die zweite und die dritte Gleichung redundant sind, ist nämlich $c_A(t)$ bekannt, so liefert Integration auch $c_P(t)$ und $c_Q(t)$. Die Lösung der ersten Gleichung führt auf das wohlbekannte Zerfallsgesetz

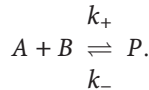
$$c_A(t) = e^{-kt} c_A^0, \quad t \geq 0.$$

Für die Halbwertszeit τ_H der Reaktion gilt daher

$$e^{-k\tau_H} = 1/2, \quad \text{also } \tau_H = \frac{\log 2}{k}.$$

Durch Ermittlung der Halbwertszeit lässt sich daher die Reaktionskonstante bestimmen. Zerfallsreaktionen sind in der Regel *irreversibel*, also nicht umkehrbar.

Ein anderer sehr häufig auftretender Reaktionstyp ist die *Gleichgewichtsreaktion*



Beispiele für solche Reaktionen sind Dissoziationen von Salzen in wässriger Lösung, wie zum Beispiel



Gleichgewichtsreaktionen sind typischerweise *reversibel*, also umkehrbar. Sie werden durch ein Differentialgleichungssystem der Form

$$\begin{aligned} \dot{c}_A &= -k_+ c_A c_B + k_- c_P, & c_A(0) &= c_A^0, \\ \dot{c}_B &= -k_+ c_A c_B + k_- c_P, & c_B(0) &= c_B^0, \\ \dot{c}_P &= k_+ c_A c_B - k_- c_P, & c_P(0) &= c_P^0, \end{aligned} \quad (31.2)$$

modelliert.

Hier wird die Reaktion von rechts nach links durch $k_- c_P$ als Zerfall wie oben modelliert, dies ist eine *Reaktion erster Ordnung*. Auf der anderen Seite kommt es mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit nur dann zur Bildung von P , wenn je ein Molekül A mit einem Molekül B zusammentrifft. Diese Wahrscheinlichkeit ist proportional zum Produkt $c_A c_B$; daher modelliert man die Reaktion von links nach rechts durch den quadratischen Term $k_+ c_A c_B$, man spricht dann von einer *Reaktion zweiter Ordnung*. Dieses System ist gekoppelt, zunächst erscheint keine der Gleichungen redundant zu sein. Durch Addition der ersten bzw. der zweiten Gleichung zur dritten findet man jedoch

$$\dot{c}_A + \dot{c}_P = \dot{c}_B + \dot{c}_P = 0,$$

also

$$c_A(t) + c_P(t) = \text{konstant} = c_A^0 + c_P^0, \quad c_B(t) + c_P(t) = \text{konstant} = c_B^0 + c_P^0.$$

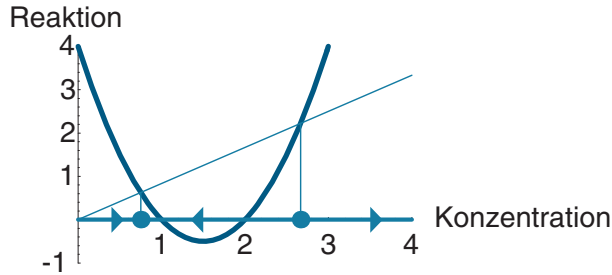


Abb. 22. Gleichgewichtsreaktion

Aus diesen zwei *Erhaltungssätzen* lassen sich z.B. c_A und c_B eliminieren, sodass auch hier lediglich eine Differentialgleichung verbleibt, z.B. die für c_P :

$$\dot{c}_P = k_+(c_A^0 + c_P^0 - c_P)(c_B^0 + c_P^0 - c_P) - k_-c_P =: r(c_P).$$

Die Equilibria des Systems (31.2) ergeben sich dann aus der algebraischen Gleichung

$$r(c_P) = k_+(c_A^0 + c_P^0 - c_P)(c_B^0 + c_P^0 - c_P) - k_-c_P = 0.$$

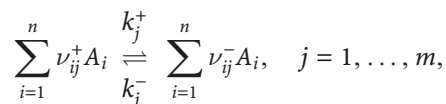
Diese quadratische Gleichung für c_P hat zwei reelle Lösungen, die eine ist kleiner als $a := \min\{c_A^0 + c_P^0, c_B^0 + c_P^0\}$ und die zweite größer als $b := \max\{c_A^0 + c_P^0, c_B^0 + c_P^0\}$. Allerdings ist nur eine chemisch sinnvoll, da Konzentrationen stets nichtnegativ sein müssen. Diese Überlegung schließt die größere Lösung aufgrund der Erhaltungssätze aus. Ferner ist nur das Intervall $c_P \in [0, \min\{c_A^0 + c_P^0, c_B^0 + c_P^0\}]$ für die Dynamik des Systems chemisch relevant, und man überzeugt sich leicht, dass $c_P(t)$ für $t \rightarrow \infty$ gegen das Equilibrium c_P^∞ konvergiert, und somit $c_A(t) \rightarrow c_A^\infty := c_A^0 + c_P^0 - c_P^\infty$ sowie $c_B(t) \rightarrow c_B^\infty := c_B^0 + c_P^0 - c_P^\infty$ für $t \rightarrow \infty$ gilt; vgl. Abb. 22. Man erkennt, dass das Equilibrium nicht nur von den Reaktionskonstanten k_\pm sondern auch von den Anfangswerten c_j^0 abhängt. Man beachte, dass nur das chemisch relevante Equilibrium asymptotisch stabil ist.

Im Equilibrium, also im Gleichgewicht, gilt nun $k_+c_A^\infty c_B^\infty - k_-c_P^\infty = 0$, also

$$\frac{c_A^\infty c_B^\infty}{c_P^\infty} = \frac{k_-}{k_+} =: K.$$

Dies ist das wohlbekannte *Massenwirkungsgesetz*, die Konstante K heißt *Gleichgewichtskonstante* der Reaktion.

Wir wollen jetzt allgemeine Reaktionssysteme mit sog. *Massenwirkungskinetik* modellieren. Dazu betrachten wir n Substanzen A_i mit Konzentrationen c_i , die wir zu einem Vektor c zusammenfassen. Zwischen diesen Spezies mögen nun m Reaktionen stattfinden, diese werden mit dem Index j versehen. Die j -te Reaktion lässt sich durch ein Schema der Form



beschreiben. Die Konstanten k_j^\pm sind die Geschwindigkeitskonstanten der Hin- bzw. der Rückreaktion; sind beide positiv, so ist die Reaktion reversibel, ist $k_j^+ > 0$ aber $k_j^- = 0$, dann ist die Reaktion irreversibel. Man beachte, dass wir aufgrund der Symmetrie im Reaktionsschema $k_j^+ > 0$ annehmen können. Die Zahlen ν_{ij}^\pm heißen *stöchiometrische Koeffizienten* der Reaktion. Dies sind natürliche Zahlen oder 0, ν_{ij}^+ gibt an, wie viele Mol an A_i bei der Hinreaktion verbraucht werden, ν_{ij}^- wie viele Mol entstehen. Eine Substanz A_k heißt *Produkt* in der j -ten Reaktion, falls $\nu_{kj}^- > 0$ ist, A_k heißt in dieser Reaktion *Edukt*, falls $\nu_{kj}^+ > 0$ ist. Um Mehrdeutigkeiten zu vermeiden, fordern wir $\nu_{ij}^+ \nu_{ij}^- = 0$, d.h. ein A_i darf in einer Reaktion nicht gleichzeitig als Edukt und Produkt auftreten. Der Vektor ν_j mit den Einträgen $\nu_{ij} = \nu_{ij}^+ - \nu_{ij}^-$ heißt *Stöchiometrie* der j -ten Reaktion. Z.B. ist in der oben behandelten Zerfallsreaktion $\nu = (1, -1, -1)^T$ und in der Gleichgewichtsreaktion $\nu = (1, 1, -1)^T$, sowie jeweils $n = 3$ und $m = 1$.

Die Reaktionsrate $r_j(c)$ der j -ten Reaktion unter der Annahme von Massenwirkungskinetik wird nun analog zur Gleichgewichtsreaktion modelliert. Sie lautet dann

$$r_j(c) = -k_j^+ \prod_{i=1}^n c_i^{\nu_{ij}^+} + k_j^- \prod_{i=1}^n c_i^{\nu_{ij}^-}, \quad j = 1, \dots, m,$$

in Kurzform

$$r_j(c) = -k_j^+ c^{\nu_j^+} + k_j^- c^{\nu_j^-}, \quad j = 1, \dots, m.$$

Befindet sich die j -te Reaktion im Gleichgewicht, so gilt das Massenwirkungsgesetz

$$\frac{\prod_{i=1}^n c_i^{\nu_{ij}^+}}{\prod_{i=1}^n c_i^{\nu_{ij}^-}} = \frac{k_j^-}{k_j^+} =: K_j, \quad j = 1, \dots, m,$$

oder in Kurzform

$$c^{\nu_j} = K_j, \quad j = 1, \dots, m.$$

Das die Kinetik beschreibende Differentialgleichungssystem lautet nun

$$\dot{c}_i = \sum_{j=1}^m \nu_{ij} r_j(c_1, \dots, c_n), \quad c_i(0) = c_{i0}, \quad i = 1, \dots, n,$$

oder in Vektorschreibweise

$$\dot{c} = \sum_{j=1}^m \nu_j r_j(c), \quad c(0) = c_0. \quad (31.3)$$

Fasst man die Reaktionsraten $r_j(c)$ zu einem Vektor $r(c)$ zusammen und definiert die $n \times m$ -Matrix N durch die Einträge ν_{ij} , so kann man (31.3) noch kompakter als

$$\dot{c} = Nr(c), \quad c(0) = c_0, \quad (31.4)$$

formulieren.

Reaktionen, die der Massenwirkungskinetik genügen, nennt man in der Chemie *Elementarreaktionen*, im Gegensatz zu sog. *Bruttokinetiken*, die aus Vereinfachungen wie der in Abschnitt 33 diskutierten quasistationären Approximation resultieren. Die Reaktionsraten k_j^\pm sind i.A. noch temperaturabhängig, hier haben wir uns auf den in der Biochemie relevanten *isothermen, homogenen Fall* beschränkt, d.h. es wird angenommen, dass die Temperatur stets konstant ist, und dass die Substanzen ideal durchmischt sind. Andernfalls müsste man auch eine Temperaturbilanz mitführen und Transportwiderstände wie Diffusion berücksichtigen.

Außerdem haben wir in diesem Abschnitt angenommen, dass das betrachtete Reaktionssystem isoliert ist, also keine Substanzen zu- oder abgeführt werden. Man spricht dann von einem abgeschlossenen System oder *Batch-System*. In offenen Systemen müssen Zu- und Abströme ebenfalls modelliert werden. Beispielsweise hat man im Falle konstanter Zuströme und entsprechender paritätischer Abströme auf der rechten Seite von (31.4) einen Term der Form $(c^f - c)/\tau$ zu addieren, wobei $\tau > 0$ Verweilzeit des Reaktors genannt wird, bzw. $\gamma = 1/\tau$ Durchflussrate. Dabei ist die i -te Komponente $c_i^f \geq 0$ von c^f die Konzentration der Substanz A_i im Zustrom, dem sog. *Feedstrom*.

■ 32 Dynamik chemischer Reaktionssysteme

Da die Funktionen r_j Polynome in c sind, ergibt der Satz von Picard und Lindelöf lokale Wohlgestelltheit von (31.3). Wir überprüfen als nächstes Positivitätserhaltung. Dazu sei $c_k = 0$, sowie $c_i \geq 0$ für alle anderen i . Ist A_k Edukt in der j -ten Reaktion, so folgt $r_j(c) = k_j^- c^{\nu_j^-} \geq 0$ sowie $\nu_{kj} > 0$. Ist A_k hingegen Produkt, dann ist $r_j(c) \leq 0$ und $\nu_{kj} < 0$. Es folgt in beiden Fällen $\nu_{kj} r_j(c) \geq 0$ für alle j , also $\dot{c}_k \geq 0$. Damit ist das System quasipositiv, und folglich gilt $c_i(t) \geq 0$ für alle $t \geq 0$ und $i = 1, \dots, n$, sofern die Anfangswerte c_{i0} sämtlich nichtnegativ sind. Es ist aber auch $\text{int}\mathbb{R}_+^n$ positiv invariant; dies sieht man folgendermaßen. Mit

$$h_k(c) = \sum_{\nu_{kj}^+ > 0} \nu_{kj}^+ k_j^- c^{\nu_j^-} + \sum_{\nu_{kj}^- > 0} \nu_{kj}^- k_j^+ c^{\nu_j^+} \geq 0$$

und

$$g_k(c) = \sum_{\nu_{kj}^+ > 0} \nu_{kj}^+ k_j^+ c^{\nu_j^+ - e_k} + \sum_{\nu_{kj}^- > 0} \nu_{kj}^- k_j^- c^{\nu_j^- - e_k} \geq 0$$

folgt

$$\dot{c}_k = -c_k g_k(c) + h_k(c) \geq -\omega c_k, \quad t \in [0, a],$$

da $h_k(c) \geq 0$. Dabei ist $\omega = \max_{t \in [0, a]} g_k(c(t)) < \infty$ mit einem beliebigen $a < t_*(c_0)$. Es folgt $c_k(t) \geq e^{-\omega t} c_{0k}$, also $c_k(t) > 0$ für alle $t \in [0, a]$, sofern $c_{0k} > 0$ ist.

Sei $S = R(N) = \text{span}\{\nu_1, \dots, \nu_m\}$; dieser Teilraum des \mathbb{R}^n heißt *stöchiometrischer Teilraum* des Reaktionssystems. Aus (31.3) folgt nun $\dot{c}(t) \in S$ für alle t , also

$$c(t) \in c_0 + S, \quad t \in J,$$

wobei J das maximale Existenzintervall einer Lösung bezeichne. Der affine Teilraum $c_0 + S$ heißt die zum Anfangswert c_0 gehörige *Kompatibilitätsklasse* des Reaktionssystems, diese ist daher invariant für (31.3). Die Dimension von S sei im Folgenden mit s bezeichnet, es ist natürlich $s \leq m$ und $s \leq n$, aber sogar $s < n$.

Dies sieht man folgendermaßen. Es sei $\beta_i > 0$ die Molmasse der Substanz A_i , β der Vektor mit den Einträgen β_i . Bei chemischen Reaktionen bleibt die Gesamtmasse erhalten. Dies bedeutet

$$(\nu_j | \beta) = \sum_{i=1}^n \nu_{ij} \beta_i = 0, \quad j = 1, \dots, m,$$

also ist $\beta \in R(N)^\perp$, insbesondere ist $s < n$. Ferner haben wir

$$\frac{d}{dt}(\beta | c) = (\beta | \dot{c}) = (\beta | Nr(c)) = 0,$$

also ist $(\beta | c(t)) \equiv (\beta | c_0)$. Daraus folgt mit $c_i(t) \geq 0$ und $\beta_i > 0$, dass alle $c_i(t)$ beschränkt bleiben, womit Lösungen für alle positiven Zeiten existieren. Daher erzeugt (31.3) einen Halbfluss auf \mathbb{R}_+^n und auf $\text{int}\mathbb{R}_+^n$.

Wir fixieren eine Basis $\{e_1, \dots, e_{n-s}\}$ von $R(N)^\perp$ und fassen diese Vektoren in der $n \times (n-s)$ -Matrix E^T zusammen. Es gilt also $EN = 0$, d.h. $\ker E = R(N)$. Da man $e_1 = \beta$ wählen kann und alle $\beta_i > 0$ sind, kann man annehmen, dass E nur positive Einträge hat; evtl. addiere man zu den e_j geeignete Vielfache von $e_1 = \beta$. Durch Anwendung von E auf (31.3) erhält man $Ec(t) = Ec_0 =: u_0$ für alle $t \geq 0$, wir haben also $n-s$ Erhaltungssätze.

Die Equilibria von (31.3) sind die Lösungen des nichtlinearen algebraischen Gleichungssystems

$$Nr(c) = 0. \quad (32.1)$$

Echte Equilibria sind nun solche, in denen jede einzelne Reaktion im Gleichgewicht ist, also Lösungen c_* von $r(c) = 0$. Diese können auch auf dem Rand von \mathbb{R}_+^n liegen, wir interessieren uns hier nur für solche im Inneren von \mathbb{R}_+^n , die also $c_i > 0$ für alle $i = 1, \dots, n$ erfüllen; diese werden im Folgenden *positive echte Equilibria* genannt.

Ist nun c_* ein positives echtes Equilibrium, so folgt $c_*^{\nu_j} = K_j$ für alle j , insbesondere gilt $\log K_j = (\nu_j | \log c_*)$, wobei $\log c$ den Vektor mit den Komponenten $\log(c_i)$ bezeichnet. Dies ist ein lineares Gleichungssystem für $\log c_*$, das nicht immer lösbar ist. Nummeriert man die ν_j so, dass die ersten s linear unabhängig sind, dann erhält man die Verträglichkeitsbedingungen

$$\nu_j = \sum_{k=1}^s \alpha_{jk} \nu_k, \quad \prod_{k=1}^s K_k^{\alpha_{jk}} = K_j, \quad j = s+1, \dots, m.$$

Ist $s = m < n$, so gibt es stets ein solches c_* , sofern alle $K_j > 0$ sind, und dann ist auch $c_{*i} > 0$ für alle i . Sind nun alle Reaktionen reversibel, gilt also $K_j > 0$ für alle $j = 1, \dots, m$, und sind die Verträglichkeitsbedingungen erfüllt, so existiert ein positives echtes Equilibrium.

Hierbei werden also irreversible Reaktionen ausgeschlossen. Wir nehmen im Folgenden an, dass ein solches positives echtes Equilibrium c_* existiert.

Sei jetzt \bar{c} ein weiteres positives echtes Equilibrium in der gleichen Kompatibilitätsklasse; dann folgt $E(c_* - \bar{c}) = 0$, also $c_* - \bar{c} \in R(N)$, und $(\nu_j | \log c_* - \log \bar{c}) = 0$ für alle j , also $\log c_* - \log \bar{c} \in R(N)^\perp$. Dies impliziert

$$0 = (c_* - \bar{c} | \log c_* - \log \bar{c}) = \sum_{i=1}^n (c_{*i} - \bar{c}_i)(\log c_{*i} - \log \bar{c}_i),$$

also $c_{*i} = \bar{c}_i$ für alle i , da \log streng wachsend ist. Dies zeigt, dass es in jeder Kompatibilitätsklasse höchstens ein positives echtes Equilibrium geben kann.

Nun definieren wir die Funktion

$$\Phi(c) := \sum_{i=1}^n [c_i \log(c_i/c_{*i}) - (c_i - c_{*i})], \quad c_i > 0, \quad i = 1, \dots, n.$$

Es ist $\partial_k \Phi(c) = \log[c_k/c_{*k}]$ und $\Phi''(c) = \text{diag}(1/c_k)$, folglich ist $c = c_*$ das einzige Minimum von Φ , und es ist strikt. Mit $K_j = c_*^{\nu_j}$ erhält man für eine Lösung $c(t)$, die den Rand von \mathbb{R}_+^n nicht trifft,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \Phi(c) &= (\nabla \Phi(c) | \dot{c}) = \sum_{j=1}^m (\nu_j | \log[c/c_*]) r_j(c) \\ &= \sum_{j=1}^m (\nu_j | \log[c/c_*]) k_j^+ (K_j c^{\nu_j^-} - c^{\nu_j^+}) \\ &= \sum_{j=1}^m k_j^+ c_*^{\nu_j^+} [(c/c_*)^{\nu_j^-} - (c/c_*)^{\nu_j^+}] \log(c/c_*)^{\nu_j} \\ &= - \sum_{j=1}^m k_j^+ c^{\nu_j^-} c_*^{\nu_j^+} [(c/c_*)^{\nu_j} - 1] \log(c/c_*)^{\nu_j} \leq 0, \end{aligned}$$

da \log streng wachsend ist. Ferner impliziert $\dot{\Phi}(c) = 0$ aus diesem Grund $(c/c_*)^{\nu_j} = 1$, also $c^{\nu_j} = K_j$ für alle j , d.h. c ist ein weiteres echtes Equilibrium. Daher ist

$$\{c \in \text{int}\mathbb{R}_+^n: \dot{\Phi}(c) = 0\} \subset \{c \in \text{int}\mathbb{R}_+^n: c^{\nu_j} = K_j, j = 1, \dots, m\} =: \mathcal{E}.$$

Die positiv invariante Menge $(c_0 + S) \cap \mathbb{R}_+^n$ ist beschränkt, also ist die positive Limesmenge $\omega^+(c_0) \subset (c_0 + S) \cap \mathbb{R}_+^n$ nichtleer, kompakt und zusammenhängend. Es gibt nun zwei Möglichkeiten. Die erste ist $\omega^+(c_0) \subset \partial\mathbb{R}_+^n$, diese wollen wir hier nicht weiter diskutieren. Die zweite Möglichkeit ist $\omega^+(c_0) \cap \text{int}\mathbb{R}_+^n \neq \emptyset$. Dann gilt

$$\emptyset \neq \omega^+(c_0) \cap \text{int}\mathbb{R}_+^n \subset \{c \in \text{int}\mathbb{R}_+^n: \dot{\Phi}(c) = 0\} \subset \mathcal{E},$$

also gibt es mindestens ein positives echtes Equilibrium \bar{c} in der Kompatibilitätsklasse $c_0 + S$. Dieses ist eindeutig bestimmt, also $\omega^+(c_0) = \{\bar{c}\}$, da $\omega^+(c_0)$ zusammenhängend ist.

Damit haben wir den folgenden Satz bewiesen:

Satz

- (i) Das System (31.3) besitzt zu jedem Anfangswert $c_0 \in \mathbb{R}_+^n$ genau eine globale Lösung für $t \geq 0$. Diese erfüllt $c(t) \in \mathbb{R}_+^n \cap (c_0 + S)$, wobei $S = R(N)$ den stöchiometrischen Teilraum des Reaktionssystems bezeichnet. Ist $c_0 \in \text{int}\mathbb{R}_+^n$, dann gilt auch $c(t) \in \text{int}\mathbb{R}_+^n$ für alle $t > 0$.
- (ii) Das System (31.3) besitzt genau dann ein positives echtes Equilibrium c_* , wenn $K_j > 0$ für alle $j = 1, \dots, m$ gilt, und die oben genannten Verträglichkeitsbedingungen erfüllt sind.
- (iii) Es existiere ein positives echtes Equilibrium c_* , also eine Lösung von $r(c) = 0$ mit $c_{*i} > 0$ für alle i . Dann gilt für jedes $c_0 \in \text{int}\mathbb{R}_+^n$ die Alternative:
- $\omega^+(c_0) \subset \partial\mathbb{R}_+^n$, d.h. $c(t)$ konvergiert gegen $\partial\mathbb{R}_+^n$ für $t \rightarrow \infty$;
 - es gibt genau ein positives echtes Equilibrium $\bar{c} \in c_0 + S$, und $c(t)$ konvergiert für $t \rightarrow \infty$ gegen \bar{c} .

Existiert ein solches c_* nicht, so ist die Dynamik des Systems (31.3) wesentlich komplizierter. Allerdings kann man dann immer noch die Existenz eines Equilibriums in jeder Kompatibilitätsklasse zeigen, es muss aber weder eindeutig noch strikt sein. Die im Folgenden behandelten Enzymreaktionen enthalten jeweils mindestens eine irreversible Reaktion.

■ 33 Enzymreaktionen

Typische Enzymreaktionen laufen wie folgt ab. Ein Substratmolekül S dockt an ein Enzymmolekül E an und bildet einen Substrat-Enzymkomplex; dies ist eine reversible Reaktion. In diesem Komplex findet dann ein Umbau statt, dem eine irreversible Reaktion folgt, in der das Substrat in umgebauter Form als Produkt P wieder freigesetzt wird, und das Enzym verbleibt. Das Enzym dient somit als Katalysator für die

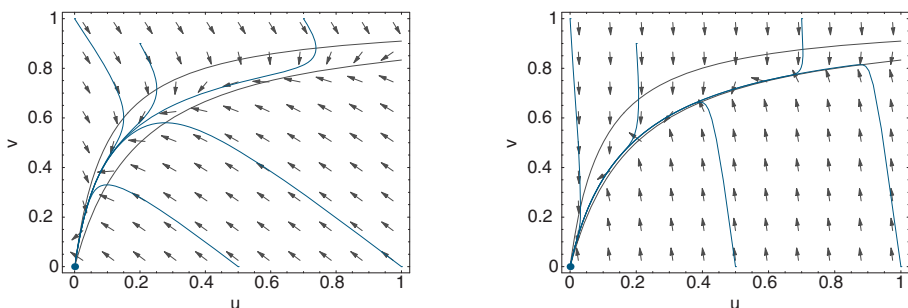
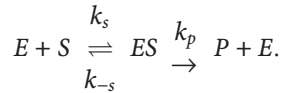


Abb. 23. Enzymdynamik: $\varepsilon = 1$ und $\varepsilon = 0.1$

Bruttoreaktion $S \rightarrow P$. Chemisch ergibt sich damit das Reaktionsschema



Um diese Reaktion mathematisch zu formulieren, führen wir als Variable die Substratkonzentration $s := [S]$, die Enzymkonzentration $e := [E]$, die Konzentration des Produkts $p := [P]$ und die Konzentration des Substrat-Enzymkomplexes $z := [ES]$ ein. Nimmt man Massenwirkungskinetik an, so erhält man für die Dynamik dieser Reaktion, wie in Abschnitt 31 beschrieben, das folgende Differentialgleichungssystem:

$$\begin{aligned} \dot{s} &= -k_s e s + k_{-s} z, & s(0) &= s_0; \\ \dot{e} &= -k_s e s + k_{-s} z + k_p z, & e(0) &= e_0; \\ \dot{z} &= k_s e s - k_{-s} z - k_p z, & z(0) &= z_0; \\ \dot{p} &= k_p z, & p(0) &= p_0. \end{aligned} \quad (33.1)$$

Typischerweise sind in einem Batch-Prozess $z(0) = p(0) = 0$. Offenbar ist p durch Integration von z eindeutig bestimmt, daher kann man die letzte Gleichung ignorieren. Erhaltung der Enzymkonzentration ergibt sich durch Addition der zweiten und der dritten Gleichung:

$$d(e + z)/dt = 0, \quad e(t) + z(t) \equiv e_0 + z_0 =: a_e.$$

Damit kann man e komplett aus dem System eliminieren. Mit diesen Überlegungen erhält man das folgende zweidimensionale System für s und z .

$$\begin{aligned} \dot{s} &= -k_s(a_e - z)s + k_{-s}z, & s(0) &= s_0 \geq 0; \\ \dot{z} &= k_s(a_e - z)s - (k_{-s} + k_p)z, & z(0) &= z_0 \geq 0. \end{aligned} \quad (33.2)$$

Wir skalieren das System mittels $u = s/a_s$, $a_s := s_0 + z_0 + p_0$, $v = z/a_e$, $\tau = k_s a_e t$, und erhalten

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -u(1 - v) + \gamma_s v, & u(0) &= u_0 \in [0, 1]; \\ \varepsilon \dot{v} &= u(1 - v) - (\gamma_s + \gamma_p)v, & v(0) &= v_0 \in [0, 1]. \end{aligned} \quad (33.3)$$

Dabei sind $\gamma_s = k_{-s}/(k_s a_s)$, $\gamma_p = k_p/(k_s a_s)$ und $\varepsilon = a_e/a_s$. Man beachte, dass $\varepsilon > 0$ i.A. sehr klein sein wird. Die für Biochemiker interessanteste Größe ist die Produktbildungsrate $V := \dot{p} = k_p z = k_p a_e v$, da diese gemessen werden kann. Die Reaktionskonstanten k_s und k_{-s} sind i.A. direkten Messungen nicht zugänglich.

Wir diskutieren das qualitative Verhalten des Systems (33.3). Lokale Existenz und Eindeutigkeit sowie Positivität der Lösungen sind klar, und es ist

$$d(u + \varepsilon v)/dt = -\gamma_p v \leq 0,$$

also existieren die Lösungen für alle positiven Zeiten. Die Schaltkurven sind $v = u/(u + \gamma_s)$ für u und $v = u/(u + \gamma_s + \gamma_p)$ für v , diese schneiden sich nur in $(0, 0)$,

und wegen $\gamma_s, \gamma_p > 0$ liegt die für u oberhalb der für v . Daher ist der Bereich D zwischen diesen Schaltkurven positiv invariant, und $u(t)$ und $v(t)$ sind fallend in D , konvergieren also gegen das einzige Equilibrium $(0, 0)$. Alle nicht in D startenden Lösungen treten in endlicher Zeit in D ein; vgl. Abb. 23. Nun beachten wir, dass $\varepsilon > 0$ i.A. sehr klein ist. Damit wird \dot{v} außerhalb von Mengen der Form

$$D_\eta := \{(u, v) \in [0, 1]^2: \text{dist}((u, v), D) \leq \eta\}, \quad \eta > 0,$$

sehr groß, die Eintrittszeit ist klein. $v(t)$ erreicht sehr bald die Schaltkurve für v und bleibt in ihrer Nähe, d.h. bis auf eine kurze Übergangsphase kann man $v = u/(u + \gamma_s + \gamma_p)$ setzen, also $\varepsilon \dot{v} = 0$. Dies nennt man in der chemischen und biochemischen Literatur die *quasistationäre Approximation*, kurz *QSSA* von *quasi-steady state approximation*.

v ist eine sog. *schnelle Variable*, für die das Gleichgewicht schnell und dann stets eingestellt ist. Verwenden wir diese Annahme, so erhalten wir

$$v = u/(u + \gamma_s + \gamma_p),$$

und damit ergibt sich für die Produktbildungsrate V die Beziehung

$$V = \dot{p} = \frac{k_p(e_0 + z_0)s}{s + (k_{-s} + k_p)/k_s} = \frac{V_{\max}s}{s + K},$$

wobei $K = (k_{-s} + k_p)/k_s$ ist, und $V_{\max} = k_p(e_0 + z_0)$ die sog. *maximale Produktbildungsrate* bezeichnet. Aus dem System (33.3) wird durch diese Annahme die Gleichung

$$\dot{u} = -\frac{\gamma_p u}{u + \gamma_s + \gamma_p}, \quad u(0) = u_0,$$

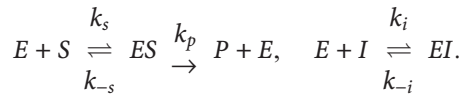
die den Substratverbrauch beschreibt. Diese Art Kinetik wird nach ihren Erfindern Michaelis und Menten (1913) heute *Michaelis-Menten Kinetik* genannt. Sie findet seit ihrer Einführung vielfach Verwendung, auch in anderen Zusammenhängen.

■ 34 Inhibierung

Inhibitoren sind Substanzen, die eine Enzymreaktion behindern, sie *inhibieren*. Diese Inhibition dient in Organismen zur Kontrolle der Enzymreaktion, ist also ein erwünschter Prozess. Andererseits können gewisse Inhibitoren die gesamte Enzymreaktion lahmlegen, was insbesondere in der auf solchen Reaktionen basierenden Biotechnologie unerwünscht ist. Um den Vorgang der Inhibition biochemisch zu verstehen und mathematisch modellieren zu können, ist es wichtig zu wissen, dass es sich bei Enzymmolekülen um große Proteinmoleküle handelt, die eine gewisse räumliche Struktur haben. Andererseits sind die Substrat- und Inhibitormoleküle vergleichsweise klein. Gewisse Teile der Oberfläche eines Enzyms weisen nun eine Affinität zu den Substrat- und Inhibitormolekülen auf, sodass sie an diesen sog.

aktiven Plätzen chemisch gebunden werden können. Solche Reaktionen sind i.A. reversibel, für Inhibitoren können sie aber auch irreversibel sein; man spricht dann von *Enzym-Vergiftung*. Ein Beispiel für Letzteres ist die Wirkung von Cyaniden in Organismen, die bekanntlich verheerend sein kann. Durch die Konkurrenz um die aktiven Plätze vermindern Inhibitoren nun die Anzahl der freien Plätze für das Substrat und behindern damit die eigentliche Enzymreaktion.

Zur Modellierung bezeichnen wie zuvor s die Konzentration des Substrats S , e die Konzentration des Enzyms E (genauer die Konzentration der freien Plätze auf den Enzymen), z_s die Konzentration des Enzymkomplexes ES , i die des Inhibitors I , sowie z_i die von EI , und p die des Produktes P . Damit haben wir das Reaktionsschema



Unter der Annahme von Massenwirkungskinetik ergibt dieses Schema das folgende System von Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned} \dot{s} &= -k_s es + k_{-s} z_s, & s(0) &= s_0, \\ \dot{e} &= [-k_s es + k_{-s} z_s] + [-k_i ei + k_{-i} z_i] + k_p z_s, & e(0) &= e_0, \\ \dot{i} &= -k_i ei + k_{-i} z_i, & i(0) &= i_0, \\ \dot{z}_s &= [k_s es - k_{-s} z_s] - k_p z_s, & z_s(0) &= z_{s0}, \\ \dot{z}_i &= k_i ei - k_{-i} z_i, & z_i(0) &= z_{i0}, \\ \dot{p} &= k_p z_s, & p(0) &= p_0. \end{aligned} \tag{34.1}$$

Hier werden alle Konstanten k_j als positiv angenommen. Ist die Reaktion $E + I \rightarrow EI$ irreversibel, so gilt $k_{-i} = 0$; vgl. Übung 32. Erhaltungssätze sind in diesem Setting

$$s + z_s + p = s_0 + z_{s0} + p_0 =: a_s, \quad i + z_i = i_0 + z_{i0} =: a_i, \quad e + z_s + z_i = e_0 + z_{s0} + z_{i0} =: a_e,$$

also verbleibt ein dreidimensionales System für die Variablen s, z_s, z_i . Wir skalieren wie zuvor $u = s/a_s, v = z_s/a_e, w = z_i/a_i, \tau = k_s a_e t$, und erhalten das System

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -u(1 - v - \beta w) + \gamma_s v, & u(0) &= u_0 \in [0, 1], \\ \varepsilon \dot{v} &= u(1 - v - \beta w) - (\gamma_s + \gamma_p)v, & v(0) &= v_0 \in [0, 1], \\ \eta \dot{w} &= (1 - w)(1 - v - \beta w) - \gamma_i w, & w(0) &= w_0 \in [0, 1]. \end{aligned} \tag{34.2}$$

Dabei sind $\gamma_s = k_{-s}/(k_s a_s)$, $\gamma_i = k_{-i}/(k_i a_e)$, $\gamma_p = k_p/(k_s a_s)$, $\beta = a_i/a_e$ und $\eta = k_s/k_i$, sowie $\varepsilon = a_e/a_s$. Zu beachten sind Positivität und die Erhaltungssätze, die die Restriktionen

$$(u, v, w) \in D = \{(u, v, w) \in \mathbb{R}_+^3: u + \varepsilon v \leq 1, v + \beta w \leq 1, w \leq 1\}$$

nach sich ziehen. Man überprüft nun leicht, dass D ein positiv invarianter Bereich für (34.2) ist, womit das System einen globalen Halbfluss in D erzeugt. Die Equilibria des

Systems sind durch $(0, 0, w_*)$ gegeben, wobei w_* Lösung der Gleichung $(1 - w)(1 - \beta w) = \gamma_i w$ ist. Nur die Kleinere dieser zwei Lösungen liegt in D , ist also chemisch relevant.

Das System besitzt eine triviale Ljapunov-Funktion, nämlich $\phi(u, v) = u + \varepsilon v$. Es ist $\dot{\phi} = -\gamma_p v$, sodass die Lösungen gegen die Ebene $v = 0$ konvergieren. Ist nun $v = 0$ und $\dot{v} = 0$, so folgt $u = 0$ oder $\beta w = 1$; ist Letzteres der Fall, so folgt $\dot{w} < 0$. Daher ist die einzige invariante Teilmenge von $v = 0$ die Menge $D_0 = \{(0, 0, w) : 0 \leq w \leq \min\{1, 1/\beta\}\}$. In dieser Menge gibt es genau ein Equilibrium $(0, 0, w_*)$ des Systems, das dem eingestellten Gleichgewicht des Inhibitors in Abwesenheit des Substrats entspricht. Wir zeigen, dass dies global asymptotisch stabil in D ist. Dazu berechnen wir

$$\begin{aligned} & \frac{\eta}{2} \frac{d}{d\tau} (w - w_*)^2 \\ &= -(1 - w)v(w - w_*) - [\gamma_i + 1 + \beta - (w + w_*)\beta](w - w_*)^2 \\ &\leq v - [\gamma_i + \beta(1 - w) + (1 - \beta w_*)](w - w_*)^2 \\ &\leq v - \gamma_i (w - w_*)^2, \end{aligned}$$

da $w \leq 1$ und $\beta w_* \leq 1$ sind. Damit wird $\psi(u, v, w) = (2/\gamma_p)\phi + (\eta/2)(w - w_*)^2$ eine strikte Ljapunov-Funktion, sofern $\gamma_i > 0$ ist. Folglich konvergiert nach dem Satz von La Salle jede in D startende Lösung gegen das Equilibrium $(0, 0, w_*)$. Dieses entspricht der Situation, dass das gesamte Substrat umgesetzt ist, und das Gleichgewicht des Inhibitors eingestellt ist. Wir fassen zusammen.

Satz

Satz über Inhibierung von Enzymen. Es seien $\beta, \gamma_s, \gamma_p, \gamma_i, \varepsilon, \eta > 0$ Konstanten. Das System (34.2) erzeugt einen globalen Halbfluss in der biochemisch relevanten Menge

$$D := \{(u, v, w) \in \mathbb{R}_+^3 : u + \varepsilon v \leq 1, v + \beta w \leq 1, w \leq 1\}.$$

Es existiert genau ein Equilibrium $(0, 0, w_*)$ in D , und dieses ist in D global asymptotisch stabil.

Wir führen nun auch hier eine quasistationäre Approximation durch, um eine vereinfachte Gleichung für die Produktbildungsgeschwindigkeit herzuleiten. Dazu nehmen wir wieder $\varepsilon = a_e/a_s$ als sehr klein an, und auch $\eta = k_s/k_i(!)$, und setzen die Terme $\varepsilon \dot{v}$ und $\eta \dot{w}$ gleich 0. Dies bedeutet im unskalierten System $\dot{z}_s = \dot{z}_i = 0$, d.h. die Zwischenprodukte z_s und z_i sind quasistationär. Aus dem unskalierten System folgen dann die algebraischen Gleichungen

$$k_s s e - (k_{-s} + k_p) z_s = 0, \quad k_i i e - k_{-i} z_i = 0.$$

Sieht man nun e und i als bekannt an, so ergibt sich mittels der Erhaltungssätze ein lineares System für z_s und z_i :

$$(k_s s + k_{-s} + k_p) z_s + k_s s z_i = k_s s a_e, \quad k_i i z_s + (k_i i + k_{-i}) z_i = k_i i a_e,$$

dessen Lösungen durch

$$\begin{aligned} z_s &= k_s s k_{-i} a_e / ((k_{-s} + k_p)(k_i i + k_{-i}) + k_s s k_{-i}), \\ z_i &= (k_{-s} + k_p) k_i i a_e / ((k_{-s} + k_p)(k_i i + k_{-i}) + k_s s k_{-i}), \end{aligned}$$

gegeben sind. Mit den Konstanten $K = (k_{-s} + k_p)/k_s$, $K_i = k_{-i}/k_i$ lassen sich diese Relationen übersichtlicher schreiben als

$$z_s = K_i s a_e / (K_i s + K_i + K K_i), \quad z_i = K i a_e / (K_i s + K_i + K K_i).$$

Damit erhält man für die Produktbildung

$$V := \dot{p} = k_p z_s = k_p a_e K_i s / (K_i + K_i s + K K_i) = V_{\max} s / (s + K(1 + i/K_i)),$$

wobei wie im vorherigen Abschnitt $V_{\max} = k_p a_e$ ist. Man beachte den Effekt des Inhibitors, er vergrößert die Konstante K linear.

Diese Überlegungen sind keine exakte Quasi-Steady State Approximation, da die Inhibitor-Konzentration i nicht konstant und auch nicht bekannt ist. Genauer führen wir diese jetzt im skalierten System durch. Setzt man $\varepsilon = \eta = 0$, so erhält man das algebraische System

$$u(1 - v - \beta w) - (\gamma_s + \gamma_p)v = 0, \quad (1 - w)(1 - v - \beta w) - \gamma_i w = 0.$$

Die erste dieser Gleichungen löst man nach v auf und erhält

$$v = (1 - \beta w)u / (\gamma_s + \gamma_p + u).$$

Eingesetzt in die Zweite ergibt dies eine quadratische Gleichung für w :

$$\beta w^2 - (1 + \beta + \delta \gamma_i)w + 1 = 0,$$

wobei $\delta = (u + \gamma_s + \gamma_p)/(\gamma_s + \gamma_p)$ ist. Nur die kleinere $w_- = w_-(u)$ der beiden Lösungen

$$w_{\pm} = \frac{1}{2\beta} \left(1 + \beta + \delta \gamma_i \pm \sqrt{(1 + \beta + \delta \gamma_i)^2 - 4\beta} \right)$$

dieser Gleichung ist relevant, da $w_+ > 1/\beta$ gilt. Daher ergibt sich nach kurzer Rechnung für die Abbaurrate des Substrats

$$\dot{u} = - \frac{\gamma_p u}{u + (\gamma_s + \gamma_p)(1 + (1 - w_-(u))\beta/\gamma_i)}.$$

Die Produktbildungsrate hat damit folgende Form:

$$V = \dot{p} = k_p z_s = k_p a_e v = \frac{V_{\max} u}{u + (\gamma_s + \gamma_p)(1 + (1 - w_-(u))\beta/\gamma_i)}.$$

Es sei hier nochmal betont, dass sowohl ε als auch η sehr klein sein müssen, um diese quasistationäre Approximation zu rechtfertigen. Dies bedeutet, dass neben a_e/a_s

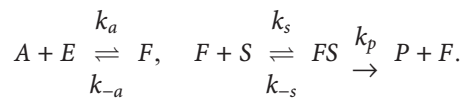
auch k_s/k_i klein sein muss! Ersteres fordert ein Überangebot an Anfangssubstrat, was plausibel ist, Letzteres hingegen verlangt, dass die Hinreaktion des Inhibitors sehr viel schneller als die des Substrats ist. Gibt man die zweite dieser Annahmen auf, so erhält man das folgende gekoppelte System für u und w :

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -\frac{\gamma_p u(1 - \beta w)}{u + \gamma_s + \gamma_p}, \\ \eta \dot{w} &= (1 - w) \frac{(\gamma_s + \gamma_p)(1 - \beta w)}{u + \gamma_s + \gamma_p} - \gamma_i w. \end{aligned} \quad (34.3)$$

Die Analysis dieses Systems überlassen wir dem Leser; vgl. Übung 33.

■ 35 Aktivierung

Ein weiterer wichtiger Prozess in der Enzymatik ist die Aktivierung von Enzymen. Während Inhibitoren sozusagen Enzyme ausschalten, bewirken *Aktivatoren* das Gegenteil, sie schalten schlafende Enzyme ein, sie aktivieren sie. Dies kann man sich folgendermaßen vorstellen. Aktivatoren A sind ebenso wie Inhibitoren und das umzusetzende Substrat S kleine Moleküle, die an geeigneten Plätzen auf dem großen Enzymmolekül E gebunden werden können. Dies ist eine reversible Reaktion, deren Gleichgewichtskonstante K_a klein ist. Dadurch entsteht das aktivierte Enzymmolekül $F = AE$, dessen chemische Eigenschaften anders sind als die von E . Diese A -Plätze auf dem Enzym sind i.A. andere als die S -Plätze für das Substrat, wir nehmen der Einfachheit halber an, dass es pro Enzymmolekül genau einen A -Platz gibt. Das Enzym E reagiert ebenso wie F reversibel mit dem Substrat S , aber die Reaktionsrate der aktivierten Form ist weitaus größer als die der inaktiven Form E , der Faktor kann z.B. 10^3 oder größer sein. Zur Modellierung nehmen wir daher weiter an, dass E gar nicht mit S reagiert, sondern ausschließlich mit F . Dann erhalten wir das folgende Reaktionsschema:



Bezeichnen $a = [A]$, $e = [E]$, $f = [F]$, $s = [S]$, $z = [FS]$ und $p = [P]$, so ergibt Massenwirkungskinetik das System

$$\begin{aligned} \dot{a} &= -k_a a e + k_{-a} f, & a(0) &= a_0 \geq 0, \\ \dot{e} &= -k_a a e + k_{-a} f, & e(0) &= e_0 \geq 0, \\ \dot{f} &= [k_a a e - k_{-a} f] + [-k_s f s + k_{-s} z] + k_p z, & f(0) &= f_0 \geq 0, \\ \dot{s} &= -k_s f s + k_{-s} z, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ \dot{z} &= k_s f s - k_{-s} z - k_p z, & z(0) &= z_0 \geq 0, \\ \dot{p} &= k_p z, & p(0) &= p_0 \geq 0. \end{aligned} \quad (35.1)$$

Dieses System besitzt 3 Erhaltungsgrößen, nämlich

$$e + f + z = e_0 + f_0 + z_0 =: a_e, \quad s + z + p = s_0 + z_0 + p_0 =: a_s, \quad a = e + a_0 - e_0,$$

womit a , e und p eliminiert werden können:

$$e = a_e - (f + z), \quad p = a_s - (s + z), \quad a = a_a - (f + z).$$

Dies ergibt das reduzierte System

$$\begin{aligned} \dot{s} &= -k_s f s + k_{-s} z, & s(0) &= s_0, \\ \dot{z} &= k_s f s - (k_{-s} + k_p) z, & z(0) &= z_0, \\ \dot{f} &= k_a (a_e - (f + z))(a_a - (f + z)) - k_{-a} f - k_s f s + (k_{-s} + k_p) z, & f(0) &= f_0. \end{aligned} \quad (35.2)$$

Wir skalieren dieses System mittels $u = s/a_s$, $v = z/a_e$, $w = f/a_e$, $\tau = k_s a_e t$ und erhalten

$$\begin{aligned} \dot{u} &= -uw + \gamma_s v, & u(0) &= u_0, \\ \varepsilon \dot{v} &= uv - (\gamma_s + \gamma_p)v, & v(0) &= v_0, \\ \varepsilon \dot{w} &= \alpha [(1 - (v + w))(\beta - (v + w)) - \gamma_a w] - uw + (\gamma_s + \gamma_p)v, & w(0) &= w_0. \end{aligned} \quad (35.3)$$

Dabei sind wie in Abschnitt 33 $\varepsilon = a_e/a_s$, $\gamma_s = k_{-s}/(k_s a_s)$, $\gamma_p = k_p/(k_s a_s)$ und $\alpha = k_a a_e/(k_s a_s)$, $\beta = a_a/a_e$, sowie $\gamma_a = k_{-a}/(k_a a_e)$.

Der biochemisch relevante Bereich dieses Systems ergibt sich aus der Positivität der Konzentrationen und den Erhaltungssätzen zu

$$D = \{(u, v, w) \in \mathbb{R}_+^3: u + \varepsilon v \leq 1, v + w \leq 1, v + w \leq \beta\};$$

man überzeugt sich leicht, dass D positiv invariant für (35.3) ist. Da D abgeschlossen und beschränkt ist, existieren in D startende Lösungen global. Equilibria des Systems sind $(0, 0, w_+^*)$ und $(0, 0, w_-^*)$, wobei w_{\pm}^* durch

$$w_{\pm}^* = \frac{1}{2} \{(1 + \beta + \gamma_a) \pm \sqrt{(1 + \beta + \gamma_a)^2 - 4\beta}\}$$

gegeben sind. Da $w_+^* > \min\{1, \beta\}$ ist, liegt nur w_-^* in D .

Wir zeigen, dass w_-^* in D global asymptotisch stabil ist. Dazu gehen wir ähnlich wie in Abschnitt 34 vor. Eine triviale Ljapunov-Funktion ist $\phi(u, v) = u + \varepsilon v$, es ist $\dot{\phi} = -\gamma_p v \leq 0$. Weiter gilt

$$\begin{aligned} \frac{\varepsilon}{2\alpha} \frac{d}{dt} (v + w - w_-^*)^2 &= -\gamma_a (w - w_-^*)(v + w - w_-^*) - (1 + \beta)(v + w - w_-^*)^2 \\ &\quad + [(v + w)^2 - (w_-^*)^2](v + w - w_-^*) \\ &= \gamma_a v (v + w - w_-^*) + (v + w - w_-^*)^2 [v + w + w_-^* - 1 - \beta - \gamma_a] \\ &\leq \gamma_a v - \gamma_a (v + w - w_-^*)^2, \end{aligned}$$

für $(u, v, w) \in D$. Daher ist $\frac{\varepsilon}{2\alpha}(v + w - w_-^*)^2 + \frac{2\gamma_a}{\gamma_p}(u + \varepsilon v)$ eine strikte Ljapunov-Funktion für (35.3) in D , und der Satz von La Salle impliziert $\lim_{t \rightarrow \infty} (u, v, w) = (0, 0, w_-^*)$, für alle Lösungen in D . Wir fassen zusammen.

Satz

Satz über die Aktivierung von Enzymen. Es seien $\alpha, \beta, \gamma_a, \gamma_s, \gamma_p, \varepsilon > 0$ Konstanten. Das System (35.3) erzeugt einen globalen Halbfluss in der biochemisch relevanten Menge

$$D := \{(u, v, w) \in \mathbb{R}_+^3 : u + \varepsilon v \leq 1, v + w \leq \min\{1, \beta\}\}.$$

Es existiert genau ein Equilibrium $(0, 0, w_-^*)$ in D , und dieses ist in D global asymptotisch stabil.

Biochemisch entspricht das Equilibrium w_-^* dem Fall, dass das Substrat verbraucht und das Aktivatorgleichgewicht eingestellt ist.

Wir führen nun auch hier die QSSA durch, setzen also in (35.3) $\varepsilon = 0$. Dies ergibt das algebraische System

$$\begin{aligned} uw &= (\gamma_s + \gamma_p)v, \\ \gamma_a w &= (1 - v - w)(\beta - v - w). \end{aligned}$$

Auflösen der ersten Gleichung nach v ergibt $v = wu/(\gamma_s + \gamma_p)$, also

$$\dot{u} = -uw\gamma_p/(\gamma_s + \gamma_p),$$

und nach Einsetzen von v mit $\delta = (\gamma_s + \gamma_p)/(u + \gamma_s + \gamma_p)$ die folgende quadratische Gleichung für w :

$$w^2 - (\delta(1 + \beta) + \delta^2\gamma_a)w + \beta\delta^2 = 0.$$

Nur die kleinere der Lösungen dieser Gleichung erlaubt $(u, v, w) \in D$, also ist

$$\delta\bar{w}(u) := w = \frac{\delta}{2}\{1 + \beta + \gamma_a\delta - \sqrt{(1 - \beta + \gamma_a\delta)^2 + 4\beta\gamma_a\delta}\}.$$

Die verbleibende Differentialgleichung für u ist dann

$$\dot{u} = -\frac{\gamma_p u}{u + \gamma_s + \gamma_p} \bar{w}(u).$$

Beachtet man nun, dass für effektive Aktivatoren die Gleichgewichtskonstante $K_a = k_{-a}/k_a$ sehr klein ist, so ist es plausibel $K_a \ll a_e$ anzunehmen, also $\gamma_a = 0$ zu setzen. Dies führt zu $\bar{w} = \min\{1, \beta\}$, also zu

$$\dot{u} = -\frac{\gamma_p \min\{1, \beta\}u}{u + \gamma_s + \gamma_p},$$

eine Michaelis-Menten Kinetik. Typischerweise ist $\beta < 1$, also $a_0 < e_0$; dann erhält man für die maximale Produktbildungsrate $V_{max} = k_p a_e \beta = k_p a_a$ anstelle von

$V_{max} = k_p a_e$. Daher führt Aktivierung zur Verkleinerung von V_{max} . Im Gegensatz dazu vergrößert Inhibierung die Michaelis-Menten Konstante K , wie wir im Abschnitt 34 gesehen haben.

■ 36

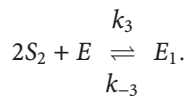
Biochemische Oszillationen

Seit langem ist bekannt, dass in biochemischen Systemen Oszillationen auftreten können. Wir wollen im letzten Abschnitt dieses Kapitels dies anhand eines einfachen qualitativen Modells belegen. Dieses Modell befasst sich mit der Glykolyse, also dem Prozess, aus dem Zellen Energie gewinnen. Die formale Gesamtkinetik ist

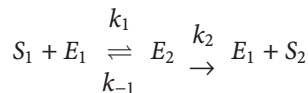


Allerdings ist diese Reaktion in einer Zelle sehr kompliziert, man vermutet 11 Elementarreaktionen, von denen jede einzelne enzymatisch ist. Dabei spielen 2 Substrate eine wichtige Rolle, nämlich *Adenosintriphosphat*, ATP, (S_1) und *Adenosindiphosphat*, ADP, (S_2), sowie das Enzym *Phosphofruktokinase*, PFK, (E). In unserem Modell geht es nicht um die eigentliche Reduktion von Glukose, sondern um das Wechselspiel der zwei Substrate und des Enzyms, das die Intensivität der Reduktion steuert.

Wir nehmen an, das dem System ATP und ADP konstant mit Raten $\nu > 0$ und $\eta\nu > 0$ zugeführt, und ADP mit linearer Rate μs_2 abgeführt wird. Dabei bezeichnen s_i bzw. e die Konzentrationen von S_i bzw. E . Die Steuerungsreaktionen sind nun die Folgenden. ADP aktiviert das Enzym PFK mittels



Das aktivierte Enzym führt die Reaktionen



aus. Nimmt man nun Massenwirkungskinetik an, so ergibt sich das Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned} \dot{s}_1 &= -k_1 s_1 z_1 + k_{-1} z_2 && +\nu, \\ \dot{s}_2 &= && k_2 z_2 - 2k_3 s_2^2 e + 2k_{-3} z_1 && +\eta\nu - \mu s_2, \\ \dot{e} &= && -k_3 s_2^2 e + k_{-3} z_1, && (36.1) \\ \dot{z}_1 &= -k_1 s_1 z_1 + k_{-1} z_2 && +k_2 z_2 + k_3 s_2^2 e - k_{-3} z_1, \\ \dot{z}_2 &= k_1 s_1 z_1 - k_{-1} z_2 && -k_2 z_2. \end{aligned}$$

Dabei bezeichnen z_i die Konzentrationen der Zwischenprodukte E_i . Man erkennt leicht die Erhaltung des Enzyms,

$$\dot{e} + \dot{z}_1 + \dot{z}_2 = 0, \quad e + z_1 + z_2 = e_0,$$

daher ist die Gleichung für e redundant.

Im nächsten Schritt führen wir die quasistationäre Approximation durch, setzen also $\dot{z}_i = 0$ für $i = 1, 2$. Dies ergibt die Beziehungen

$$z_2 = \frac{k_1 s_1}{k_{-1} + k_2} z_1$$

und

$$z_1 = \frac{e_0 s_2^2}{K_3 + s_2^2 \left(1 + \frac{k_1 s_1}{k_{-1} + k_2}\right)};$$

dabei haben wir $K_3 = k_{-3}/k_3$ gesetzt, also ist K_3 die Gleichgewichtskonstante der Aktivierungsreaktion. Mit $K_1 = (k_{-1} + k_2)/k_1$ ergibt sich somit

$$z_1 = \frac{e_0 s_2^2}{K_3 + s_2^2 (1 + s_1/K_1)}, \quad z_2 = \frac{s_1}{K_1} z_1.$$

Setzt man diese Beziehungen in die Gleichungen für s_i ein, so erhält man das 2-dimensionale System

$$\begin{aligned} \dot{s}_1 &= \nu - f(s_1, s_2), \\ \dot{s}_2 &= \eta\nu - \mu s_2 + f(s_1, s_2), \end{aligned} \quad (36.2)$$

wobei

$$f(s_1, s_2) = \frac{k_2 e_0 s_2^2 s_1 / K_1}{K_3 + s_2^2 (1 + s_1/K_1)} = \frac{k_2 e_0}{1 + \frac{K_1}{s_1} + \frac{K_3 K_1}{s_2^2 s_1}}$$

ist. Es sind Systeme vom Typ (36.2), die zu Oszillationen führen.

Im Folgenden betrachten wir nun allgemeiner Systeme der Form

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \nu - f(u, v), \\ \dot{v} &= \eta\nu - \mu v + f(u, v), \end{aligned} \quad (36.3)$$

wobei $\nu, \mu, \eta > 0$ Konstanten sind, und $f \in C^1(U; \mathbb{R}^2)$, mit $U \supset \mathbb{R}_+^2$ offen, die folgenden Eigenschaften hat:

$$\begin{aligned} \partial_u f(u, v) &> 0, \quad \partial_v f(u, v) > 0, \quad u, v > 0; \\ f(0, v) &\leq 0, \quad f(u, 0) \geq 0, \quad u, v \geq 0. \end{aligned} \quad (36.4)$$

Offensichtlich hat die Funktion f aus (36.2) diese Eigenschaften. Da nach Voraussetzung $f \in C^1(U; \mathbb{R}^2)$ ist, erzeugt (36.3) einen lokalen Fluss in U . Die zweite Bedingung in (36.4) stellt sicher, dass der Standardkegel \mathbb{R}_+^2 positiv invariant ist. Denn ist

$u = 0$, so folgt $\dot{u} = \nu - f(0, \nu) > 0$, und ebenso impliziert $\nu = 0$ die Ungleichung $\dot{\nu} = \eta\nu + f(u, 0) > 0$, also ist (36.3) quasipositiv.

Um nun globale Existenz und Beschränktheit der Lösungen nach rechts zu zeigen, genügt es, Anfangswerte $u_0 > 0, \nu_0 > 0$ zu betrachten, da jede auf dem Rand von \mathbb{R}_+^2 startende Lösung sofort ins Innere geht. Wir konstruieren nun für $0 < \varepsilon < \eta\nu/\mu$ und $R > 0$ eine Familie von Mengen $D_{\varepsilon,R} \subset \mathbb{R}_+^2$ wie folgt; man fertige eine Skizze an. Zunächst sei u_ε als Lösung von $\nu = f(u, \varepsilon)$ definiert. Dazu nehmen wir $\nu < \lim_{u \rightarrow \infty} f(u, \nu)$ für jedes $\nu > 0$ an. Da $f(0, \varepsilon) \leq 0$ und $f(\cdot, \varepsilon)$ streng wachsend ist, existiert damit u_ε und ist eindeutig bestimmt. Wir beginnen mit der Horizontalen (u, ε) mit $0 \leq u \leq R$ und $R \geq u_\varepsilon$. Auf dieser Strecke ist das Vektorfeld $(\nu - f(u, \nu), \eta\nu - \mu\nu + f(u, \nu))$ nach oben gerichtet. Dann folgen wir der Vertikalen (R, ν) von $\nu = \varepsilon$ bis $\nu = \nu_* = (1 + \eta)\nu/\mu$. Aufgrund der Monotonie von f gilt auf dieser Strecke $\nu - f(u, \nu) \leq \nu - f(u_\varepsilon, \varepsilon) = 0$, also zeigt das Vektorfeld nach links. Danach folgen wir der Geraden $u + \nu = c$, mit $c = R + (1 + \eta)\nu/\mu$ bis zum Schnittpunkt mit der Ordinate, also $(0, c)$. Durch Addition der Komponenten des Vektorfeldes erhält man auf dieser Strecke $(1 + \eta)\nu - \mu\nu \leq 0$, da hier $\nu \geq \nu_*$ gilt, also zeigt das Vektorfeld auch auf dieser Strecke in $D_{\varepsilon,R}$ hinein. Schließlich folgt man der Vertikalen von $(0, c)$ zurück zum Ausgangspunkt. Auf diese Weise haben wir beschränkte, konvexe und abgeschlossene Teilmengen von \mathbb{R}_+^2 konstruiert, die positiv invariant für (36.3) sind. Durch geeignete Wahl von $\varepsilon > 0$ und $R > u_\varepsilon$ kann man nun für den Anfangswert $(u_0, \nu_0) \in D_{\varepsilon,R}$ erreichen, die zugehörige Lösung bleibt in $D_{\varepsilon,R}$, ist also nach rechts beschränkt, und existiert damit auch global nach rechts.

Als Nächstes bestimmt man die Equilibria (u_*, ν_*) von (36.3). Durch Addition der Gleichungen ergibt sich $\nu_* = (1 + \eta)\nu/\mu > 0$. Das entsprechende u_* ist Lösung von $f(u, \nu_*) = \nu$. Da $f(\cdot, \nu_*)$ streng wachsend und $f(0, \nu_*) \leq 0$ ist, gibt es genau eine Lösung u_* dieser Gleichung, sofern $\nu < \lim_{u \rightarrow \infty} f(u, \nu_*)$ gilt.

Die Stabilität dieses Equilibriums bestimmt man wie immer mittels Linearisierung A der rechten Seite von (36.3) in (u_*, ν_*) . Dies führt auf die Matrix

$$A = \begin{bmatrix} -\partial_u f(u_*, \nu_*) & -\partial_\nu f(u_*, \nu_*) \\ \partial_u f(u_*, \nu_*) & \partial_\nu f(u_*, \nu_*) - \mu \end{bmatrix}.$$

Die Determinante von A ist

$$\det A = \mu \partial_u f(u_*, \nu_*) > 0,$$

und für die Spur ergibt sich

$$\text{sp } A = \partial_\nu f(u_*, \nu_*) - \partial_u f(u_*, \nu_*) - \mu.$$

Daher ist (u_*, ν_*) kein Sattelpunkt, sondern generisch eine (stabile oder instabile) Spirale bzw. Knoten.

Da jede in einem Punkt $(u_0, \nu_0) \in \mathbb{R}_+^2$ startende Lösung in \mathbb{R}_+^2 bleibt und nach rechts beschränkt ist, ist ihre Limesmenge $\omega^+(u_0, \nu_0)$ nichtleer, und trifft den Rand von \mathbb{R}_+^2 nicht, da sie invariant ist. (36.3) besitzt genau ein Equilibrium, also gilt nach dem Satz von Poincaré-Bendixson entweder $\omega(u_0, \nu_0) = \{(u_*, \nu_*)\}$, oder $\omega(u_0, \nu_0)$ ist ein periodisches Orbit. Ein homoklines Orbit kommt hier nicht in Frage, da dann (u_*, ν_*) ein Sattelpunkt sein müsste. Insbesondere existiert im Fall $\text{sp } A > 0$

mindestens eine periodische Lösung, und jede Lösung konvergiert für $t \rightarrow \infty$ gegen eine periodische Lösung, natürlich bis auf das Equilibrium (u_*, v_*) . Damit hat das System in diesem Fall oszillatorisches Verhalten. Wir fassen zusammen.

Satz

Es seien $\nu, \mu, \eta > 0$ Konstanten. Das Vektorfeld $f \in C^1(\mathbb{R}^2; \mathbb{R}^2)$ erfülle die Bedingungen $\lim_{u \rightarrow \infty} f(u, \nu) > \nu$ für alle $\nu > 0$, und

$$\begin{aligned} \partial_u f(u, \nu) &> 0, & \partial_\nu f(u, \nu) &> 0, & u, \nu &> 0; \\ f(0, \nu) &\leq 0, & f(u, 0) &\geq 0, & u, \nu &\geq 0. \end{aligned} \quad (36.5)$$

Dann erzeugt das System (36.3) einen globalen Halbfluss auf \mathbb{R}_+^2 . Es existiert genau ein Equilibrium $(u_*, v_*) \in \mathbb{R}_+^2$, und es ist $u_*, v_* > 0$. Sei

$$\gamma_* := \partial_\nu f(u_*, v_*) - \partial_u f(u_*, v_*) - \mu.$$

Ist $\gamma_* < 0$, so ist (u_*, v_*) asymptotisch stabil, für $\gamma_* > 0$ hingegen instabil. Im Falle $\gamma_* > 0$ konvergiert jede Lösung in \mathbb{R}_+^2 gegen ein periodisches Orbit (natürlich mit Ausnahme des Equilibriums).

Wir betrachten zum Abschluss zwei Beispiele.

Beispiel

(a) $f(u, \nu) = uv^2$; dies ist ein vereinfachtes Sel'kov-Modell. Hier haben wir

$$u_* = \frac{\mu^2}{(1 + \eta)^2 \nu}, \quad v_* = (1 + \eta) \frac{\nu}{\mu},$$

und

$$\gamma_* = 2u_* v_* - \nu_*^2 - \mu = \mu \frac{1 - \eta}{1 + \eta} - (1 + \eta)^2 \frac{\nu^2}{\mu^2}.$$

Für $\eta \geq 1$ ist $\gamma_* < 0$, aber für $\eta < 1$ ist $\gamma_* > 0$ genau dann, wenn $\mu^3 > \nu^2(1 + \eta)^2/(1 - \eta)$ erfüllt ist. Abb. 24 zeigt das Phasendiagramm für dieses Modell.

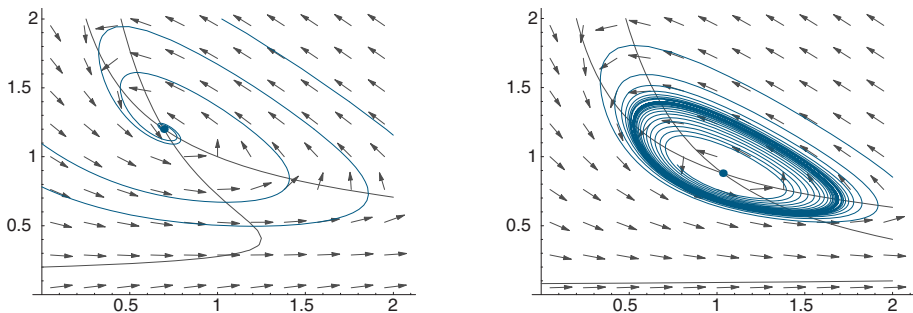


Abb. 24. Biochemischer Oszillator

(b) $f(u, v) = u(1 + v)^2$; diese Funktion tritt im Goldbeter-Lefever-Modell auf. Da $f(u, 0) > 0$ ist, kann man hier auch den Fall $\eta = 0$ einschließen. Dann sind

$$u_* = \frac{\nu \mu^2}{(\mu + \nu)^2}, \quad v_* = \frac{\nu}{\mu},$$

und

$$\gamma_* = \mu \frac{\nu - \mu}{\mu + \nu} - \frac{(\mu + \nu)^2}{\mu^2}.$$

Für $\nu \leq \mu$ ist hier $\gamma_* < 0$, für $\nu > \mu$ ist $\gamma_* > 0$ genau dann, wenn $(1 + \nu/\mu)^3 < \mu(\nu/\mu - 1)$ gilt.

Übungsaufgaben

29. Modellieren Sie mit Massenwirkungskinetik die konsekutive Reaktion $A \rightarrow B \rightarrow C$ und diskutieren Sie die Dynamik des Modells.
30. Modellieren Sie mit Massenwirkungskinetik die parallele Reaktion $A \rightarrow B, A \rightarrow C$ und diskutieren Sie die Dynamik des Modells.
31. In der *Equilibriumsanalyse* des Modells (33.1) nimmt man anstelle der QSSA an, dass sich die reversible Reaktion $S + E \rightleftharpoons ES$ stets im Gleichgewicht befindet. Führen Sie die Equilibriumsanalyse für (33.1) durch und vergleichen Sie die Produktbildungsgeschwindigkeit mit der aus der QSSA resultierenden.
32. Untersuchen Sie den Fall der *Enzymvergiftung*, also (34.1) mit $k_{-i} = 0$.
33. Führen Sie die Analysis des Systems (34.3) durch.
34. Das System

$$\begin{aligned} \dot{u} &= av - uv^2, & u(0) &= u_0 \geq 0, \\ \dot{v} &= b - (a + 1)v + uv^2, & v(0) &= v_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (36.6)$$

$a, b > 0$, wird *Brusselator* genannt. Analysieren Sie die Dynamik dieses Systems.

Epilog

Ist der Leser an diesem Punkt angelangt, so verlangt seine Neugier sicherlich nach mehr Informationen. Wir tragen dem mit diesem Epilog Rechnung. Hier greifen wir in Abschnitt 37 nochmals die einzelnen Kapitel auf und fügen einige Kommentare und Literaturhinweise hinzu. Diese zeigen schon, dass mit diesem Buch kein Endpunkt erreicht ist, sondern dass die mathematische Biologie jetzt erst richtig beginnt. Die anschließenden Abschnitte sollen einen Ausblick hinsichtlich Modellierung geben. Da dieses Thema uferlos ist, schränken wir uns hier auf drei Aspekte ein, der Modellierung von Abhängigkeiten wie Alter, Raum und Größe, die bisher nicht ausführlich behandelt werden konnten.

■ 37

Kommentare und Literatur

Populationen

Wie schon im Text erwähnt, gehen die ersten Ansätze zur Modellierung des Wachstums einer (der menschlichen) Population auf Malthus (1798) und Verhulst (1835) zurück. Volterra wurde durch Beobachtungen von Adria-Fischern zu seinem Modell inspiriert, Lotka unabhängig davon durch Beobachtungen der Hudson-Bay Company. Die Überlegungen am Ende von Abschnitt 6 gehen auf Holling zurück; [20]. Mittlerweile sind Modelle wie in Kapitel I Grundlage der *Mathematischen Ökologie*. Wie in Kapitel III gezeigt, haben die Grundprinzipien der Interaktion auch Einzug in andere Bereiche der Biologie wie z.B. Virologie gehalten. Ein besonders schönes Beispiel für die Anwendung der in diesem Kapitel entwickelten Mechanismen ist das *Ludwig-Holling-Jones-Modell* für die Dynamik des *Spruce Budworms*. Dieses Modell wird im sehr gut lesbaren Buch von Tuchinsky [43] ausführlich dargestellt.

Infektionen

Die moderne mathematische Theorie der Infektionsausbreitung nimmt ihren Ausgang mit den grundlegenden Arbeiten [24], [25], [26], die Kermack und McKendrick in den Jahren 1927 bis 1933 aufbauend auf einigen Vorläufern veröffentlichten. Kermack und McKendrick erkannten insbesondere die zentrale Rolle der Reproduktionsrate. Sie behandelten systematisch eine Reihe allgemeiner Modelle, wobei

als Spezialfall das epidemische SIR Modell in [24] untersucht wird. Die elementaren SIS und SIR Modelle werden im Kapitel 3 des Lehrbuches [4] von Britton in einem ähnlichen Aufbau wie im vorliegenden Buch diskutiert, wobei Britton stärker biologisch orientiert ist, siehe auch Kapitel 10 in [31]. Die Daten in der Tabelle zu der Reproduktionsrate haben wir aus [4] übernommen. Die Konvergenzeigenschaften des Mehrklassen SIS-Modells wurden von Lajmanovich und Yorke in [28] gezeigt. Diese Autoren verwendeten aber tieferliegende Resultate als das von uns benutzte Vergleichsprinzip. Komplexere Infektionsmodelle berücksichtigen auch die Alterstruktur oder die räumliche Verteilung der Individuen in den Populationsklassen und führen demgemäß auf partielle Differentialgleichungen; vgl. z.B. Prüss und Schappacher [36]. Die Monographie [8] von Diekmann und Heesterbeek gibt einen guten Überblick über Modellbildung und Analysis in diesem Themenbereich.

Viren und Prionen

Die Untersuchung der mikrobiologischen Dynamik von Virusinfektionen nahm nach dem Auftreten von AIDS einen stürmischen Verlauf. Das Buch [33] von May und Nowak beschreibt diese neuen Entwicklungen im Detail. Wir haben uns bei der Auswahl der Virusmodelle an diesem Werk orientiert. Unsere mathematische Behandlung des dreidimensionalen Basismodells der Virendynamik stammt aus der Arbeit [35]. Man kann den Satz über das Virenmodell auf ein Modell verallgemeinern, das auch die Klasse E der infizierten Zellen, die noch keine Viren produzieren, berücksichtigt (siehe [13]). Auch Prionen sind aus aktuellem Anlass ein sehr aktives Forschungsgebiet in der mathematischen Biologie. Das von uns vorgestellte Modell mit einer kontinuierlichen Polymerlänge stammt aus der Arbeit [15] von Greer, Pujo-Menjouet und Webb. Dort wurde auch die Reduktion auf eine gewöhnliche Differentialgleichung vorgenommen. In [35] wurde erkannt, dass das normalisierte Virenmodell das reduzierte Modell zur Prionendynamik und das SEIS Infektionsmodell als Sonderfälle enthält. Das volle Prionenmodell mit der partiellen Integro-Differentialgleichung wird zum Beispiel in den aktuellen Arbeiten [10] und [40] untersucht.

Paarbildung

Die Anfänge der mathematischen Modellierung zweigeschlechtlicher Populationen gehen auf Pollard (1948) und Kendall (1949) zurück. In den Siebzigerjahren setzt sich die Erkenntnis durch, dass eine realistische Paarbildungsfunktion nichtlinear sein sollte; auch werden bereits allgemeine Eigenschaften wie Definitheit, positive Homogenität und Monotonie als Eigenschaften von Paarbildungsfunktionen formuliert (z.B. Fredrickson (1971)). Das in Kapitel IV untersuchte Modell ist eine Verallgemeinerung des Modells in Haderl *et al.* [18] (siehe auch Waldstätter [44]); wir erlauben hier verschiedene Sterberaten für „verheiratete“ und „unverheiratete“ Frauen bzw. Männer. Wesentlich realistischere Modelle erhält man, wenn man die Altersstruktur der Population berücksichtigt. Solche Modelle wurden u.a. von Goodmann, Keyfitz und Hoppensteadt um etwa 1970 vorgeschlagen (siehe Hoppensteadt [21]) und sind Gegenstand aktueller Forschung; vgl. z.B. Prüss und Schappacher [37] und Zacher [47].

Genetik

Die ersten Ansätze der Anwendung mathematischer Methoden in der Populationsgenetik finden sich bereits in den bahnbrechenden Arbeiten von Mendel (1866). Die moderne Populationsgenetik wird durch die Arbeiten von Fisher, Haldane und Wright in der zweiten und dritten Dekade des 20. Jahrhunderts begründet und ist heute ein wichtiger Beleg für die Darwin'sche Theorie der Evolution durch natürliche Selektion (1859). Besonders hervorgehoben sei hier das Buch von Fisher [9] (1930), in dem der Autor auch das nach ihm benannte Fundamentaltheorem der natürlichen Selektion formuliert.

Das in Kapitel V betrachtete zeitkontinuierliche Selektionsmodell kann als Approximation des entsprechenden zeitdiskreten Modells (Differenzgleichungen) angesehen werden, siehe Nagylaki [32]. Beide Modelle zeigen ein ähnliches dynamisches Verhalten. Der Beweis des Konvergenzsatzes im Abschnitt 26 folgt im Wesentlichen der Darstellung in Losert und Akin [29]. Den Satz über die Equilibria in Abschnitt 27 haben wir von Haderl [17] übernommen. Einige der Überlegungen in Abschnitt 28 zur Stabilität von Equilibria gehen auf Kingman [27] zurück.

Das in diesem Buch untersuchte Selektionsmodell ist Ausgangspunkt für eine Reihe komplexerer Modelle, welche beispielsweise Selektion an mehreren Genorten und zusätzlich Mutationen oder Rekombinationen betrachten. Einen Überblick über solche Modelle und weitere Literaturhinweise findet man in der Monographie von Bürger [5]. Wir verweisen auch auf das Buch von Hofbauer und Sigmund [19], welche obiges Modell im Kontext der Spieltheorie betrachten; es stellt dort ein wichtiges Beispiel für ein so genanntes *evolutionäres Spiel* dar.

Enzyme

Die mathematische Theorie chemischer Reaktionssysteme geht zurück bis ins 19. Jahrhundert. Damals stand die Gleichgewichtstheorie im Mittelpunkt, die zur Formulierung des *Massenwirkungsgesetzes* führte. Diesbezüglich seien hier nur Jordan [22] und Gavalas [12] zitiert; Gavalas betrachtet in seinem Buch auch Reaktions-Diffusionsgleichungen. Enzymkinetik geht wie bereits im Text erwähnt auf Michaelis und Menten [30] zurück. Seit dieser bahnbrechenden Arbeit hat sich das Gebiet sehr diversifiziert und übt einen immensen Einfluss in der heutigen Biochemie aus. Inhibierung und Aktivierung sowie die Erkenntnisse aus den Abschnitten 33, 34 und 35 gehören heute zum Standardrepertoire jedes (Bio-)chemikers und sind nur ein Ausgangspunkt zu den komplexen Enzymsystemen, die derzeit untersucht werden. Die Formulierung des Modells in Abschnitt 36 folgt im Wesentlichen der Darstellung in Keener und Sneyd [23]; die Beispiele beziehen sich auf Selkov [39] und Goldbeter und Levfever [14]. Das herausragende Werk von Keener und Sneyd *Mathematische Physiologie* sollte ein Muss für jeden Mathematiker sein, der Interesse an Mathematischer Biologie hat.

■ 38

Altersabhängigkeit

Im Kapitel I haben wir Populationen *homogen* modelliert, insbesondere wurden keine Altersabhängigkeiten in den Geburts- und Sterberaten berücksichtigt. In diesem Abschnitt wollen wir zeigen, wie solche Abhängigkeiten in die Modellierung aufgenommen werden können.

Dazu betrachten wir wie in Abschnitt 1 die Population einer Spezies und führen neben der unabhängigen Variablen $t \in \mathbb{R}_+$, der Zeit, eine weitere unabhängige Variable $a \in \mathbb{R}_+$ ein, die das Alter der Individuen beschreibt. Die Geburtsrate β wird altersspezifisch sein, also $\beta = \beta(a)$, ebenso wie die Sterberate $\mu = \mu(a)$; $\mu(a)$ und $\beta(a)$ seien im Folgenden stetig. Anstelle der *Populationsgröße* $U(t)$ betrachten wir nun die *Populationsdichte* $u(t, a)$. Diese hat die Dimension $1/\text{Zeit}$, und $\int_b^d u(t, a) da$ bedeutet die (relative) Anzahl aller Individuen der Population zur Zeit t mit Alter zwischen b und d ; insbesondere ist $U(t) = \int_0^\infty u(t, a) da$ die Gesamtgröße der Population zur Zeit t .

Die Größe $u(t, 0)$ wird als Gesamtzahl der Geburten zur Zeit t interpretiert, und damit gilt die Beziehung

$$u(t, 0) = \int_0^\infty u(t, a)\beta(a)da \quad t > 0,$$

die als *Randbedingung* der zu entwickelnden partiellen Differentialgleichung dient. Man beachte, dass diese Randbedingung nicht lokal ist; dies ist typisch für viele Probleme in der mathematischen Biologie, aber eben nicht Standard in der Theorie partieller Differentialgleichungen.

Der Anfangswert $u(0, a)$ ist nun durch die Anfangsdichte $u_0(a)$ gegeben, die bekannt sein muss, wir haben die *Anfangsbedingung*

$$u(0, a) = u_0(a), \quad a > 0.$$

Wie erhält man nun die zeitliche Änderung der Populationsdichte u ? Dazu nehmen wir an, dass neben Geburt und Tod nur noch der Alterungsprozess die Population steuert. Zur Modellierung betrachten wir $u(t+h, a+h)$ für ein kleines $h > 0$. Gibt es keine Sterbefälle, so ist $u(t+h, a+h) = u(t, a)$, denn Individuen, die zur Zeit t das Alter a haben, sind zur Zeit $t+h$ um h gealtert. Nimmt man $u \in C^1$ an, so impliziert dies die partielle Differentialgleichung

$$\partial_t u(t, a) + \partial_a u(t, a) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{u(t+h, a+h) - u(t, a)}{h} = 0, \quad t, a > 0.$$

Der Sterbeprozess bewirkt nun, dass aus der *Kohorte* $u(t+s, a+s)$ im Zeitintervall $[t, t+h]$ der Anteil

$$\int_0^h u(t+s, a+s)\mu(a+s)ds$$

entfernt wird. Nach Division durch h und mit $h \rightarrow 0$ ergeben Stetigkeit von u und μ den Sterbeterm $\mu(a)u(t, a)$. Damit haben wir das erstmalig von McKendrick 1926

formulierte und durch von Foerster 1959 wiederentdeckte Modell für altersspezifische Populationen hergeleitet:

$$\begin{aligned}\partial_t u(t, a) + \partial_a u(t, a) &= -\mu(a)u(t, a), \quad t, a > 0, \\ u(t, 0) &= \int_0^\infty u(t, a)\beta(a)da, \quad t > 0, \\ u(0, a) &= u_0(a), \quad a > 0.\end{aligned}\tag{38.1}$$

Um zu sehen, wie das Gesetz von Malthus aus (38.1) hervorgeht, nimmt man $\mu(a) \equiv \mu$ und $\beta(a) \equiv \beta$ konstant an und integriert die partielle Differentialgleichung über $a \in \mathbb{R}_+$. Dies ergibt

$$\frac{d}{dt}U(t) = \int_0^\infty \partial_t u(t, a)dt = - \int_0^\infty [\partial_a u(t, a) + \mu u(t, a)]da = u(t, 0) - \mu U(t),$$

also mit der Randbedingung $u(t, 0) = \beta U(t)$

$$\dot{U}(t) = (\beta - \mu)U(t), \quad t > 0, \quad U(0) = U_0,$$

wobei $U_0 = \int_0^\infty u_0(a)da$ gesetzt wurde.

Das Modell (38.1) bildet heute die Grundlage der *mathematischen Demographie*. Eine Analysis dieses Problems ist im Rahmen dieses Buches nicht möglich, dazu benötigt man die Methode der Charakteristiken und Resultate über Volterrasche Integralgleichungen. Daher wollen wir nur ein Ergebnis ohne Beweis angeben. Dazu führen wir zunächst die Funktion

$$\Pi(a) = \exp\left(-\int_0^a \mu(s)ds\right), \quad a \geq 0,$$

ein. Typischerweise erfüllt die Sterberate die Bedingungen $\mu(a) > 0$ für alle $a > 0$ und $\int_0^\infty \mu(s)ds = \infty$. Dann ist $1 - \Pi(a)$ eine Wahrscheinlichkeitsverteilung mit Dichte $\mu(a)\Pi(a)$. Man kann $\Pi(a)$ als Wahrscheinlichkeit des Überlebens bis zum Alter a interpretieren, und $\bar{a} := \int_0^\infty a\mu(a)\Pi(a)da = \int_0^\infty \Pi(a)da$ bedeutet die Lebenserwartung. Die Größe

$$r_0 := \int_0^\infty \Pi(a)\beta(a)da$$

heißt *Reproduktionsrate* der Population. Sie kann interpretiert werden als Gesamtzahl der Geburten, die ein Individuum während seiner Lebenszeit hervorbringt. Man kann dann zeigen, dass die Population für $r_0 < 1$ ausstirbt, während sie für $r_0 > 1$ exponentiell wächst. In Übereinstimmung mit Abschnitt 1 gilt $r_0 = \beta/\mu$ im Fall konstanter Raten. Als Referenzen zur mathematischen Analysis von (38.1) erwähnen wir hier nur Prüss und Schappacher [36] und die Monographie Webb [46].

Dieses Modell ist natürlich nur ein Ausgangspunkt. So enthält es z.B. keine limitierenden Mechanismen wie das elementare Modell von Verhulst aus Abschnitt 1. Solche wurden erstmalig von Gurtin und McCamy [16] mathematisch formuliert. Sie nahmen an, dass β und μ nicht nur vom Alter a sondern auch von der Größe der

Gesamtpopulation abhängen:

$$\beta = \beta(a, U(t)), \quad \mu = \mu(a, U(t)), \quad a > 0, \quad t > 0.$$

Das Gurtin-McCamy-Modell zeigt sehr schön, dass in mathematischen Modellen der Biologie nichtlokale Terme in natürlicher Weise auftreten. Ihre mathematische Behandlung erfordert daher häufig neue, den Problemen angepasste Methoden.

In analoger Weise kann man Altersabhängigkeiten in andere in diesem Buch beschriebenen Modelle einführen, wenn immer dies relevant und essentiell erscheint. Allerdings sind die resultierenden Systeme partieller Differentialgleichungen keineswegs so elementar zu analysieren wie im homogenen Fall, dies ist z.T. noch heute Forschungsgegenstand in der mathematischen Biologie.

■ 39

Räumliche Abhängigkeit

Viele Modelle in der Biologie erfordern die Erfassung von räumlichen Abhängigkeiten. Als Beispiele dafür seien die Invasion eines Gebiets durch eine neue Art (z.B. Waschbären in Europa) oder die räumliche Ausbreitung einer Epidemie (z.B. die Vogelgrippe) genannt. In diesem Abschnitt wollen wir zeigen, wie räumliche Abhängigkeiten in Modelle biologischer und (bio-)chemischer Systeme einbezogen werden können.

Dazu sei $G \subset \mathbb{R}^n$ ein Gebiet und $u(t, x)$ die Dichte einer biologischen oder (bio-)chemischen Größe. Im Kontext von biologischen Populationen denken wir an G als Lebensraum einer Art und an $u(t, x)$ als Größe der Population zur Zeit t im Volumen $dG = [x, x + dx] \subset \mathbb{R}^n$, im Kontext von chemischen oder biochemischen Systemen an G als Reaktor, Petrischale, Chemostat, Zelle, etc. und an $u(t, x)$ als Konzentration einer Substanz. Ist $B \subset G$, dann gibt $\int_B u(t, x) dx$ die gesamte (Bio-)Masse der Spezies im Volumenbereich B an.

Wie erhält man nun eine Differentialgleichung, aus der $u(t, x)$ bestimmt werden kann? Dazu verwenden wir einmal mehr das Buchhaltungsprinzip, wir bilanzieren die zeitliche Änderung von u . Ohne weitere Informationen über das zugrunde liegende System geht das natürlich nicht. Auch ein Lagerverwalter muss Informationen über Zu- und Ablieferungen, sowie über interne Produktion bzw. Verbrauch besitzen, um eine korrekte Bilanz erstellen zu können. Die Informationen, die wir hier benötigen, betreffen zum einen den Transport der Spezies und zum anderen ihre Quellen und Senken. Diese zwei Mechanismen müssen modelliert werden.

Um eine universelle Formulierung der Bilanzierung zu erhalten, nehmen wir hier nur an, dass die Quellen und Senken durch eine bekannte Funktion $r(t, x)$, $t > 0, x \in G$ gegeben sind. Typischerweise ist $r(t, x)$ in (bio-)chemischen Systemen durch stattfindende Reaktionen bestimmt, vgl. Abschnitt 31. Den Transport von u beschreiben wir durch ein Vektorfeld $\Phi(t, x)$, den Fluss von u . Das universelle Erhaltungsgesetz kann jetzt wie folgt formuliert werden: *Die zeitliche Änderung der Gesamtmasse der Substanz in B erfolgt nur durch Zu- oder Abfluss und durch Quellen*

und Senken. Mathematisch:

$$\partial_t \int_B u(t, x) dx = - \int_{\Gamma} (\Phi(t, x) | \nu(x)) d\Gamma + \int_B r(t, x) dx,$$

wobei $\Gamma = \partial B$ den Rand von $B \subset G$ bezeichnet, $d\Gamma$ das Flächenmaß und $\nu(x)$ die äußere Normale an B in $x \in \Gamma$. Diese Beziehung muss für alle $t > 0$ und (glatt berandete) Bereiche $B \subset G$ gelten. Sind r stetig, u und Φ aus C^1 , so ergibt der Divergenzsatz die Gleichung

$$\int_B \{\partial_t u(t, x) + \operatorname{div} \Phi(t, x) - r(t, x)\} dx = 0, \quad B \subset G.$$

Wählt man nun z.B. $B = B_r(x)$, dividiert durch das Volumen von B und lässt $r \rightarrow 0$ gehen, so folgt mit Stetigkeit des Integranden

$$\partial_t u(t, x) + \operatorname{div} \Phi(t, x) - r(t, x) = 0, \quad t > 0, x \in G,$$

der universelle Erhaltungssatz in differentieller Form.

Diese Gleichung sollte als Bestimmungsgleichung für u gelesen werden. Da sie bzgl. der Zeit t von erster Ordnung ist, hat man eine *Anfangsbedingung* für u hinzuzufügen, die Anfangsverteilung von u muss bekannt sein:

$$u(0, x) = u_0(x), \quad x \in G.$$

Um die Bilanzierung von u in G abzuschließen, müssen wir das Verhalten am Rand ∂G betrachten. Hier gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die erste sind die sog. *natürlichen Randbedingungen* oder *Neumann-Randbedingungen*. Diese haben die Form

$$(\Phi(t, x) | \nu(x)) = \phi_b(x), \quad t > 0, x \in \partial G.$$

Im homogenen Fall $\phi_b \equiv 0$ besagt dies, dass es keinen Fluss der Substanz durch den Rand des Gebietes gibt, mit anderen Worten G ist isoliert; andernfalls ist der Fluss durch den Rand vorgeschrieben. Im Rahmen von Populationen modelliert ϕ_b Emi- und Immigration.

Die zweite Möglichkeit sind die sog. *erzwungenen Randbedingungen* oder *Dirichlet-Randbedingungen*. Hierbei wird u selbst auf ∂G vorgeschrieben:

$$u(t, x) = u_b(t, x), \quad t > 0, x \in \partial G.$$

Ist z.B. u eine Populationsdichte und $u_b \equiv 0$, so kann man von einem unwirtlichen Rand sprechen; jedes Individuum, das den Rand ∂G erreicht, wird eliminiert, also getötet. Ein plastisches Beispiel für Populationen ist ein Starkstromzaun.

Eine dritte Möglichkeit ist eine Kombination dieser beiden, man spricht dann von *Randbedingungen 3. Art* oder *Robin-Randbedingungen*:

$$(\Phi(t, x) | \nu(x)) + \alpha(t, x)u(t, x) = \phi_b(t, x), \quad t > 0, x \in \partial G.$$

Dabei ist $\alpha(t, x) \geq 0$ eine gegebene Koeffizientenfunktion.

Eine heikle Frage ist die, wo am Rand man überhaupt Bedingungen stellen darf oder muss, um ein wohlgestelltes Problem zu haben. Diese Frage ist ein zentrales Thema in der Theorie der partiellen Differentialgleichungen.

Wie modelliert man den Transport der Spezies, also den Fluss Φ ? Typischerweise zerfällt Φ in konvektiven und diffusiven Transport,

$$\Phi(t, x) = \Phi_c(t, x) + \Phi_d(t, x), \quad t > 0, x \in \partial G.$$

Der *konvektive Transport* basiert auf einem gegebenen Geschwindigkeitsfeld $V(t, x)$ und lautet

$$\Phi_c(t, x) = V(t, x)u(t, x), \quad t > 0, x \in \partial G.$$

Dieses Gesetz bedeutet, dass die Individuen vom Strömungsfeld mitgeführt werden. Der im vorhergehenden Abschnitt modellierte Alterungsprozess ist von konvektivem Typ, mit $n = 1$ und $V \equiv 1$.

In der Chemie wird für den *diffusiven Transport* sehr gern das *Ficksche Gesetz* verwendet; es lautet

$$\Phi_d(t, x) = -d(t, x)\nabla_x u(t, x), \quad t > 0, x \in \partial G.$$

Dieses Gesetz besagt, dass sich eine chemische Substanz in Richtung des steilsten Abstiegs des Konzentrationsprofils bewegt. $d(t, x)$ heißt *Diffusionskoeffizient* (enfunktion) und ist als gegeben anzusehen. Das Ficksche Gesetz wird auch in der Modellierung biologischer Systeme erfolgreich verwendet. In komplizierteren Situationen hat man auch das Geschwindigkeitsfeld V und den Diffusionskoeffizienten in Abhängigkeit von u und ∇u zu modellieren; *Chemotaxis* und *Haptotaxis* sind Beispiele dafür.

Wir fassen die erhaltenen Gleichungen zusammen, wobei wir Robin-Randbedingungen verwenden, und können das folgende *Reaktions-Konvektions-Diffusionsproblem* formulieren:

$$\begin{aligned} \partial_t u(t, x) - \operatorname{div}[d(t, x)\nabla_x u(t, x) - V(t, x)u(t, x)] &= r(t, x), \quad t > 0, x \in G, \\ -(d\nabla_x u(t, x) - Vu(t, x)|\nu(x)) + \alpha u(t, x) &= \phi_b(t, x), \quad t > 0, x \in \partial G, \\ u(0, x) &= u_0(x), \quad x \in G. \end{aligned}$$

Als Beispiel beschränken wir uns nun auf den Fall einer Spezies mit logistischem Wachstum $r = f(u)$, konstanter Diffusion $d = 1$ und ohne Konvektion. Mit homogenen, natürlichen Randbedingungen ergibt sich dann das folgende Problem:

$$\begin{aligned} \partial_t u(t, x) - \Delta u(t, x) &= f(u(t, x)), \quad t > 0, x \in G, \\ \partial_\nu u(t, x) &= 0, \quad t > 0, x \in \partial G, \\ u(0, x) &= u_0(x), \quad x \in G. \end{aligned} \tag{39.1}$$

Hierbei ist $f(u)$ eine C^1 -Logistik, also z.B. $f(u) = u(1 - u)$. Dieses Problem ist in der Literatur als *Fisher-Gleichung* bekannt und mathematisch intensiv untersucht worden. Eine Analysis können wir hier nicht durchführen, da dafür nichttriviale Kenntnisse aus der Funktionalanalysis und der Theorie partieller Differentialgleichungen benötigt werden. Daher formulieren wir nur einige Ergebnisse für (39.1)

mit $f(u) = u(1 - u)$. Dazu sei G beschränkt mit Rand aus C^2 . Ist $u_0 \in C(\overline{G})$ nicht-negativ, so existiert die Lösung u global nach rechts. Es gibt genau zwei Equilibria, nämlich $u_* \equiv 0$ und $u^* \equiv 1$. u_* ist in $C(\overline{G})$ instabil, u^* in $C(\overline{G})$ asymptotisch stabil, und jede Lösung mit Anfangswert $u_0 \geq 0$, $u_0 \neq 0$ konvergiert gegen u^* in $C(\overline{G})$. Man beachte, dass dieses Verhalten dem der Lösungen der gewöhnlichen Differentialgleichung $\dot{v} = f(v)$ entspricht. Diese Resultate sind Aronson und Weinberger [2] entnommen.

Dies ist ein zufriedenstellendes Resultat. Allerdings ist die Welt der Reaktions-Diffusionsgleichungen – insbesondere im Falle von Systemen – keineswegs so einfach, wie dieses Ergebnis vermuten lässt. Reaktions-Konvektions-Diffusionsgleichungen sind ein faszinierendes aktuelles Forschungsgebiet, das viele interessante und unerwartete Phänomene in der qualitativen Analysis zu bieten hat. Als Referenz zu diesem Gebiet geben wir hier exemplarisch das Buch von Smoller [42] an.

■ 40 Größenabhängigkeit

In diesem Abschnitt soll eine Form der Größenabhängigkeit betrachtet werden, die typischerweise in Modellen für biologische Systeme auftritt. Wir betrachten dazu eine Zellpopulation, die ideale Bedingungen zum Wachstum vorfindet. Es sei $x \in (0, \infty)$ eine unabhängige Variable, die die Größe der Zellen beschreibt, also z.B. Volumen oder Durchmesser. Die einzigen Prozesse, die hier betrachtet werden sollen, sind Zellwachstum, Zellteilung und Zelltod. Es bezeichne $u(t, x)$ die Größendichte der Zellen zur Zeit t , ihre Minimalgröße sei $a > 0$. Um das Wachstum der Zellen beschreiben zu können, postulieren wir eine Wachstumsgeschwindigkeit $q(x)$, es sei $q \in C^1(\mathbb{R}_+)$ mit $q(x) > 0$ für alle $x > 0$ gegeben. Dieses q definiert nun den Fluss Φ von u mittels der Relation

$$\Phi(t, x) = q(x)u(t, x), \quad t > 0, \quad x > 0.$$

Damit erhalten wir gemäß dem differentiellen Erhaltungssatz aus dem vorhergehenden Abschnitt die partielle Differentialgleichung

$$\partial_t u(t, x) + \partial_x(q(x)u(t, x)) = F(u(t, \cdot))(x), \quad t > 0, \quad x \in (a, \infty).$$

Die rechte Seite beschreibt Quellen und Senken, also Zellteilung und den Sterbeprozess, wir gehen darauf noch ein. Die Anfangsbedingung lautet

$$u(0, x) = u_0(x), \quad x \in (a, \infty),$$

und die hier relevante Randbedingung ist

$$u(t, a) = 0, \quad t > 0.$$

Sie bedeutet, dass es keine Zellen mit der Minimalgröße a gibt.

F zerfällt in zwei Anteile, $F = F_\tau + F_\mu$, den Sterbeprozess F_μ und die Zellteilung F_τ . Für F_μ setzen wir wie zuvor

$$F_\mu(u(t, \cdot))(x) = -\mu(x)u(t, x), \quad t > 0, x \in (a, \infty),$$

an. Für die Zellteilung verwenden wir den Ansatz aus Abschnitt 15. Zellen der Größe $x > 2a$ teilen sich mit einer Rate $\beta(x)u(t, x)$. Dabei entstehen mit einer Wahrscheinlichkeit $\kappa(z, x)$ je eine Zelle der Größe $z \in (a, x - a)$ und $x - z$. Insbesondere sollte $\int_0^x \kappa(z, x) dz$ gleich 1 sein und $\kappa(z, x) = \kappa(x - z, x) \geq 0$, für $x > 2a$ und $a < z < x$. Man beachte, dass $\kappa(z, x) \neq 0$ genau dann gilt, wenn $a < z < x - a$ ist. Damit erhalten wir das Zellteilungsgesetz

$$F_\tau(u(t, \cdot))(x) = -\beta(x)u(t, x) + 2 \int_x^\infty \kappa(x, y)\beta(y)u(t, y)dy.$$

Zusammenfassend haben wir das folgende Zellteilungsmodell:

$$\begin{aligned} \partial_t u(t, x) + \partial_x(q(x)u(t, x)) &= -(\beta(x) + \mu(x))u(t, x) \\ &\quad + 2 \int_x^\infty \kappa(x, y)\beta(y)u(t, y)dy, \quad t > 0, x > a, \\ u(t, a) &= 0, \quad t > 0, \\ u(0, x) &= u_0(x), \quad x > a. \end{aligned} \tag{40.1}$$

Im vereinfachten Modell von *Sinko-Streifer* wird angenommen, dass sich Zellen ab der Größe $2a$ in zwei gleichgroße neue Zellen teilen, also $\kappa(z, x) = \delta_0(z - x/2)$, wobei δ_0 das Dirac-Maß bezeichnet, und $\beta(x) = 0$ für $x < 2a$ ist. Dies ergibt

$$F_\tau(u(t, \cdot))(x) = 4\beta(2x)u(t, 2x) - \beta(x)u(t, x), \quad t > 0, x \in (a, \infty),$$

also das Modell

$$\begin{aligned} \partial_t u(t, x) + \partial_x(q(x)u(t, x)) &= -(\beta(x) + \mu(x))u(t, x) + 4\beta(2x)u(t, 2x), \\ u(t, a) &= 0, \quad t > 0, \\ u(0, x) &= u_0(x), \quad x > a. \end{aligned} \tag{40.2}$$

Zellteilungsmodelle sind weitere Beispiele, die zeigen, wie auf natürliche Weise partielle Differentialgleichungen mit *nichtlokalen* Termen auftreten, also für *partielle Integro-Differentialgleichungen*. Modelle dieser Art sind mathematisch intensiv untersucht worden, und es gibt eine reichhaltige Literatur zu diesem Thema. Hier verweisen wir nur auf Bell und Anderson [3], Sinko und Streifer [41] und Diekmann et al. [7].

Appendix: Dynamische Systeme

In diesem Anhang werden Resultate aus der Theorie gewöhnlicher Differentialgleichungen und über dynamische Systeme zusammengestellt, auf die im Text zurückgegriffen wird. Auf Beweise wird hier weitgehend verzichtet; als allgemeine Referenzen seien die Monographien von Amann [1], Chicone [6] und Walter [45] genannt.

Notationen: In diesem Buch werden Standardnotationen verwendet. So bezeichnen \mathbb{N} , \mathbb{R} , \mathbb{C} wie üblich die natürlichen, reellen und komplexen Zahlen; $\mathbb{R}_+ = [0, \infty)$, \mathbb{R}^d ist der reelle Vektorraum der d -dimensionalen Spaltenvektoren. Das Skalarprodukt in \mathbb{R}^d wird mit $(\cdot | \cdot)$ bezeichnet. $|\cdot|$ bedeutet sowohl den Betrag reeller oder komplexer Zahlen, als auch eine nicht näher spezifizierte Norm auf \mathbb{R}^d . Für $1 \leq p < \infty$ ist $|x|_p = \left(\sum_{j=1}^d |x_j|^p\right)^{1/p}$ die l_p -Norm auf \mathbb{R}^d , und $|x|_\infty = \max\{|x_j|; j = 1, \dots, d\}$ die l_∞ -Norm. Mit $B_r(x_0)$ bzw. $\bar{B}_r(x_0)$ werden die offene bzw. abgeschlossene Kugel mit Radius $r > 0$ und Mittelpunkt $x_0 \in \mathbb{R}^d$ bezeichnet. Ist $D \subset \mathbb{R}^d$, so bedeuten \bar{D} , ∂D , $\text{int}D$ den Abschluss, den Rand bzw. das Innere von D . Alle weiteren Bezeichnungen werden im Text erläutert.

■ A

Gewöhnliche Differentialgleichungen

Es sei $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ stetig. Betrachte die Differentialgleichung

$$\dot{u} = f(u), \quad u(t_0) = x \in \mathbb{R}^d. \quad (\text{A})$$

Eine Funktion $u: J \rightarrow \mathbb{R}^d$, definiert auf einem Intervall $J \ni t_0$, heißt *Lösung* von (A), falls $u \in C^1(J; \mathbb{R}^d)$ ist, also u in J stetig differenzierbar ist, und

$$\dot{u}(t) = \frac{du}{dt}(t) = f(u(t)), \quad t \in J, \quad u(t_0) = x,$$

gilt.

Die grundlegenden Fragen sind die nach Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen. Dazu benötigen wir eine Definition.

Definition

Lipschitz-Bedingungen. Eine Funktion $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ heißt **lokal Lipschitz**, falls es zu jedem $x_0 \in \mathbb{R}^d$ Konstanten $r = r(x_0)$ und $L = L(x_0)$ gibt, mit

$$|f(x) - f(\bar{x})| \leq L(x_0)|x - \bar{x}|, \quad \text{für alle } x, \bar{x} \in B_r(x_0).$$

f heißt **global Lipschitz**, falls es eine Konstante L gibt, mit

$$|f(x) - f(\bar{x})| \leq L|x - \bar{x}|, \quad \text{für alle } x, \bar{x} \in \mathbb{R}^d.$$

Die Klasse der lokal Lipschitz Funktionen wird im Folgenden mit $C^{1-}(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$, die der global Lipschitz Funktionen mit $C_b^{1-}(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$ bezeichnet.

Aus dem Mittelwertsatz folgen die Inklusionen $C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d) \subset C^{1-}(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$ und $C_b^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d) \subset C_b^{1-}(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$. Der grundlegende Existenz- und Eindeutigkeitsatz lautet wie folgt.

Satz

Satz von Picard-Lindelöf. Sei $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ lokal Lipschitz. Dann gibt es ein $\delta > 0$ und genau eine Lösung $u \in C^1([t_0 - \delta, t_0 + \delta]; \mathbb{R}^d)$ des Anfangswertproblems (A).

Für die meisten in diesem Buch behandelten Modelle genügt dieser Satz. Ist f nur stetig, so hat man i.A. keine Eindeutigkeit der Lösungen, glücklicherweise aber immer noch Existenz. Dies ist der Inhalt des folgenden Existenzsatzes.

Satz

Satz von Peano. Sei $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ stetig. Dann gibt es ein $\delta > 0$ und mindestens eine Lösung $u \in C^1([t_0 - \delta, t_0 + \delta]; \mathbb{R}^d)$ des Anfangswertproblems (A).

Ist f also nur stetig, so hat man Eindeutigkeit durch andere Argumente nachzuweisen, wenn dies überhaupt möglich ist.

Mit Hilfe des Zornschen Lemmas erhält man eine Lösung u von (A) auf einem maximalen Existenzintervall (t_-, t_+) . Ist nun $t_+ = \infty$ bzw. $t_- = -\infty$, so existiert die Lösung *global nach rechts* bzw. *global nach links*, und sie existiert *global* schlechthin, falls $-t_- = t_+ = \infty$ ist. Der folgende Satz zeigt, dass eine Lösung an einem endlichen Endpunkt ihres maximalen Existenzintervalls explodiert.

Satz

Fortsetzungssatz. Sei $f \in C(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$, und sei (t_-, t_+) das maximale Existenzintervall einer Lösung u von (A). Sei $t_+ < \infty$. Dann gilt $\lim_{t \rightarrow t_+ -} |u(t)| = \infty$. Entsprechendes gilt für t_- .

Um globale Existenz nach rechts zu beweisen, nimmt man daher $t_+ < \infty$ an, und zeigt dann $\sup\{|u(t)|: t_0 \leq t < t_+\} < \infty$, um einen Widerspruch zu erhalten. Diese Strategie verwendet in den meisten Fällen Struktureigenschaften von f .

Beispiel

Sei $f \in C(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$, und gelte eine einseitige Abschätzung der Form

$$(f(x)|x) \leq c_1|x|^2 + c_0, \quad x \in \mathbb{R}^d.$$

Dann existieren alle Lösungen global nach rechts. Denn ist $u(t)$ eine Lösung von (A) mit maximalem Existenzintervall J , so folgt mit $\varphi(t) = |u(t)|^2/2$

$$\dot{\varphi}(t) = (\dot{u}(t)|u(t)) = (f(u(t))|u(t)) \leq c_1|u(t)|^2 + c_0 = 2c_1\varphi(t) + c_0, \quad t \in J,$$

also nach Integration

$$\varphi(t) \leq [\varphi(t_0) + c_0/2c_1]e^{2c_1(t-t_0)}, \quad t \in [t_0, t_+).$$

Dies impliziert die Beschränktheit der Lösung nach rechts, also globale Existenz nach rechts.

Ein Spezialfall dieser Bedingung an f ist *lineares Wachstum*, d.h.

$$|f(x)| \leq c_1|x| + c_0, \quad x \in \mathbb{R}^d,$$

mit Konstanten c_0, c_1 . Insbesondere sind alle Lösungen global, falls f global Lipschitz ist.

Eine andere ebenso wichtige Frage ist die nach der stetigen Abhängigkeit der Lösung von den Daten. In Anwendungen sind i.A. weder der Anfangswert x_0 noch die Dynamik f genau bekannt. Daher ist es fundamental zu wissen, dass kleine Störungen in x_0 und f sich nicht erheblich in der Lösung auswirken. Dies ist der Fall, wie dem nächsten Satz zu entnehmen ist.

Satz über stetige Abhängigkeit. Seien $f, f_n \in C(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$ sowie $x, x_n \in \mathbb{R}^d$. Es gelte

$$x_n \rightarrow x, \quad f_n \rightarrow f \quad \text{lokal gleichmäßig für } n \rightarrow \infty.$$

Sei u die eindeutige Lösung von (A) mit maximalem Existenzintervall $J_* = (t_-(x), t_+(x))$. Dann gibt es zu jedem kompakten Teilintervall $J \subset J_*$ ein $n_0 \in \mathbb{N}$, sodass die Anfangswertprobleme

$$\dot{v} = f_n(v), \quad v(t_0) = x_n$$

für $n \geq n_0$ eine Lösung u_n auf J besitzen, und es gilt $u_n(t) \rightarrow u(t)$ für $n \rightarrow \infty$ gleichmäßig auf J .

Satz

■ B

Flüsse und Halbflüsse

Sei $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ global Lipschitz. Dann hat das Anfangswertproblem

$$\dot{u} = f(u), \quad u(0) = x, \quad (\text{B})$$

zu jedem $x \in \mathbb{R}^d$ genau eine globale Lösung, die wir mit $u(t, x)$ bezeichnen. Als Anfangszeit kann man $t_0 = 0$ wählen, da die Differentialgleichung $\dot{u} = f(u)$ *translationsinvariant* ist. Ist nun $s \in \mathbb{R}$, dann ist auch $v(t) := u(t + s, x)$ eine Lösung, ihr Anfangswert ist $v(0) = u(s, x)$. Eindeutigkeit der Lösung ergibt $v(t) = u(t, u(s, x))$, für alle $t \in \mathbb{R}$. Damit haben wir die Gruppeneigenschaft

$$u(t + s, x) = u(t, u(s, x)) = u(s, u(t, x)), \quad t, s \in \mathbb{R}, \quad x \in \mathbb{R}^d, \quad u(0, x) = x, \quad (\text{C})$$

erhalten. Der Satz über stetige Abhängigkeit zeigt darüberhinaus, dass die Abbildung $(t, x) \mapsto u(t, x)$ auf $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^d$ stetig ist. Dies gibt Anlass zur folgenden Definition.

Definition

Flüsse und Halbflüsse. Sei $M \subset \mathbb{R}^d$. Eine Abbildung $u: \mathbb{R} \times M \rightarrow M$ heißt **Fluss** auf M , falls u stetig ist, und die Gruppeneigenschaft

$$u(t + s, x) = u(t, u(s, x)) = u(s, u(t, x)), \quad t, s \in \mathbb{R}, \quad x \in M, \quad u(0, x) = x, \quad (\text{D})$$

erfüllt ist. Analog ist ein **Halbfluss** eine stetige Abbildung $u: \mathbb{R}_+ \times M \rightarrow M$, die (D) für alle $t, s \geq 0$ erfüllt.

Damit erzeugt ein global Lipschitz Vektorfeld f einen Fluss auf \mathbb{R}^d , der von den Lösungen der Differentialgleichung $\dot{u} = f(u)$ gebildet wird. Ist nun $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ nur lokal Lipschitz, dann existiert die Lösung $u(t, x)$ von (B) auf dem maximalen Existenzintervall $J(x) = (t_-(x), t_+(x)) \ni 0$, das möglicherweise nicht ganz \mathbb{R} ist. u ist hier nur eine stetige Abbildung von $\bigcup_{x \in \mathbb{R}^d} [J(x) \times \{x\}]$ nach \mathbb{R}^d , und die Gruppeneigenschaft gilt nur für solche $t, s \in \mathbb{R}$ mit $t, s, t + s \in J(x)$. Man spricht dann von einem *lokalen Fluss*, bzw. von einem *lokalen Halbfluss*, wenn man sich auf $t, s \geq 0$ einschränkt.

Die gleichen Aussagen gelten mit dem Satz von Peano auch, wenn f nur stetig ist, aber zusätzlich Eindeutigkeit der Lösungen bekannt ist.

Durchläuft nun t das Intervall $J(x)$ bzw. $J^\pm(x) = J(x) \cap \mathbb{R}_\pm$, so beschreibt $u(t, x)$ eine Kurve $\gamma(x)$ bzw. $\gamma^\pm(x)$ im \mathbb{R}^d durch den Punkt $u(0, x) = x$, man nennt diese Kurve *Orbit* oder *Bahn* oder *Trajektorie* der Lösung durch x . Die Tangente an diese Bahnkurve in einem Punkt x_0 ist $x_0 + hf(x_0)$, also durch das Vektorfeld f gegeben. Die Gesamtheit der Bahnen nennt man das *Phasendiagramm* oder *Phasenportrait* von (B).

Es ist wichtig zu verstehen, dass sich die Bahnen *verschiedener* Lösungen nicht schneiden können. Denn gäbe es einen Schnittpunkt zweier verschiedener Lösungen $u(t, x_1)$ und $u(t, x_2)$, also $u(t_1, x_1) = u(t_2, x_2) =: x_0$, so wären $v(t) = u(t + t_1, x_1) = u(t, u(t_1, x_1)) = u(t, x_0)$ und $w(t) = u(t + t_2, x_2) = u(t, u(t_2, x_2)) = u(t, x_0)$, also $v(t) = w(t)$ aufgrund der Eindeutigkeit von Lösungen.

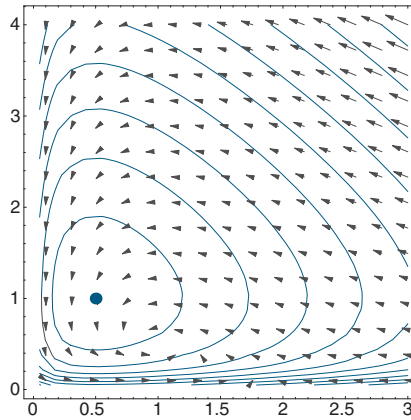


Abb. A. Levelmengen für einen Fluss

Konstante Lösungen, also Nullstellen von f , nennt man *Equilibria* oder auch *stationäre Punkte* (des Phasendiagramms). Diese spielen eine wichtige Rolle in der Analysis des qualitativen Verhaltens eines (Halb)-Flusses. Ist eine (nichtstationäre) Bahn $\gamma(x) = u(J(x), x)$ geschlossen, so ist $J(x) = \mathbb{R}$ und die Lösung ist *periodisch*, d.h. es gibt ein $T > 0$ mit $u(t + T, x) = u(t, x)$ für alle $t \in \mathbb{R}$.

Wir kommen nun zum Begriff der Invarianz.

Invarianz. Sei u ein lokaler Halbfluss auf $M \subset \mathbb{R}^d$. Eine Teilmenge D von M heißt **positiv invariant**, falls $u(t, x) \in D$ für alle $0 < t < t_+(x)$ gilt, sofern $x \in D$ ist. Analog definiert man **negativ invariant** für lokale Flüsse. D heißt **invariant** für einen lokalen Fluss u , sofern D positiv und negativ invariant ist.

Definition

Man sieht leicht, dass Durchschnitte, Vereinigungen, und Abschlüsse (positiv, negativ) invarianter Mengen ebenfalls diese Eigenschaft haben. Invarianz dient dazu, (Halb)-Flüsse in solche auf Teilmengen zu zerlegen und auf die für das Langzeitverhalten wichtigen Mengen zu reduzieren. Ist M eine (positiv) invariante Menge für (B) so ist die Restriktion des (lokalen) Flusses $u(t, x)$ auf M wieder ein (lokaler) (Halb)-Fluss. Ein erstes Kriterium betrifft Sublevelmengen einer C^1 -Funktion.

Satz zur Invarianz von Sublevelmengen. Sei $\Phi \in C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R})$ und $a \in \mathbb{R}$ ein regulärer Wert von Φ , also $\nabla \Phi(x) \neq 0$ für alle $x \in \Phi^{-1}(a)$. Dann sind äquivalent:

Satz

- (a) $M := \Phi^{-1}(-\infty, a]$ ist positiv invariant für (B);
- (b) $(f(x) | \nabla \Phi(x)) \leq 0$, für alle $x \in \Phi^{-1}(a)$.

Abbildung A dient zur Illustration dieses Satzes.

Ein zweites wichtiges Kriterium für Invarianz, das in diesem Buch häufig verwendet wird, betrifft abgeschlossene und konvexe Mengen D . Ist $x \in \partial D$, so heißt ein Vektor $\nu \in \mathbb{R}^d$ *äußere Normale* von D in x , falls $B_{|\nu|}(x + \nu) \cap D = \emptyset$ ist. Die Menge der

äußeren Normalen von D in $x \in \partial D$ bezeichnen wir mit $\mathcal{N}_D(x)$. Konvexe abgeschlossene Mengen besitzen in jedem Randpunkt mindestens eine äußere Normale, es gilt also $\mathcal{N}_D(x) \neq \emptyset$ für alle $x \in \partial D$.

Satz

Satz zur Invarianz konvexer Mengen. Sei $D \subset \mathbb{R}^d$ abgeschlossen und konvex. Dann sind äquivalent:

- (a) D ist positiv invariant für (B);
- (b) $(\nu|f(x)) \leq 0$ gilt für alle $x \in \partial D, \nu \in \mathcal{N}_D(x)$.

Anschaulich besagen diese Invarianzkriterien, dass eine Menge D genau dann positiv invariant ist, wenn das Vektorfeld f in jedem Punkt $x \in \partial D$ nach D hinein zeigt.

Ein wichtiger Spezialfall ist der positive Standardkegel $\mathbb{R}_+^d := \{x \in \mathbb{R}^d: x_k \geq 0, k = 1, \dots, d\}$. Dazu betrachten wir zunächst den Halbraum $\mathbb{H}_k := \{x \in \mathbb{R}^d: x_k \geq 0\}$. Offenbar sind die äußeren Normalen in $x \in \partial \mathbb{H}_k$ durch $\nu = -\alpha e_k$ gegeben, wobei $\alpha > 0$ und e_k der k -te Einheitsvektor in \mathbb{R}^d sind. Der Satz über Invarianz konvexer Mengen ergibt nun positive Invarianz von \mathbb{H}_k falls

$$x_k = 0 \Rightarrow f_k(x) \geq 0$$

erfüllt ist. Seien nun $x \in \partial \mathbb{R}_+^n$. Dann ist

$$\mathcal{N}_{\mathbb{R}_+^n}(x) = \{\nu \in -\mathbb{R}_+^n: x_i \nu_i = 0 \text{ für alle } i\}.$$

Daraus ergibt sich unmittelbar das folgende Positivitätskriterium.

Folgerung

Quasipositivität. Sei \mathbb{R}_+^d der positive Standardkegel. Dann sind äquivalent:

- (a) \mathbb{R}_+^d ist positiv invariant für (B);
- (b) f ist **quasipositiv**, d.h. $x \in \mathbb{R}_+^d, x_k = 0 \Rightarrow f_k(x) \geq 0$, für alle k .

Ist speziell $f(x) = Ax$ mit einer $d \times d$ -Matrix A , so ist f genau dann quasipositiv, wenn alle nichtdiagonalen Einträge von A nichtnegativ sind. Solche Matrizen werden ebenfalls *quasipositiv* genannt.

Ein sehr wichtiger Begriff in der Theorie der (Halb-)Flüsse ist der der Limesmenge eines Orbits.

Definition

Limesmengen. Sei u ein lokaler Halbfluss auf $M \subset \mathbb{R}^d$, und sei $x \in M$. Dann heißt

$$\omega^+(x) = \{y \in M: \text{es gibt eine Folge } t_n \rightarrow t_+ - \text{ mit } u(t_n, x) \rightarrow y\}$$

(positive) **Limesmenge** von x . Analog definiert man für lokale Flüsse negative Limesmengen $\omega^-(x)$.

Man beachte, dass Limesmengen durchaus leer sein können; ist nämlich $u(t, x)$ der von (B) erzeugte Fluss, so impliziert $t_+(x) < \infty$ nach dem Fortsetzungssatz $\omega^+(x) = \emptyset$. Analoges gilt für $\omega^-(x)$. Wichtig ist auch, dass Limesmengen allein durch das entsprechende Orbit bestimmt sind: Ist $y \in \gamma(x) = u(J(x), x)$ so folgt $\omega^\pm(y) = \omega^\pm(x)$. Eine Limesmenge ist genau dann einpunktig, also $\omega^+(x) = \{x_\infty\}$, wenn $t_+(x) = \infty$ und $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t, x) = x_\infty$ gilt. Ist dies der Fall, dann ist x_∞ ein Equilibrium. Analoges gilt für negative Limesmengen.

Ein Orbit $\gamma(x)$ heißt *heteroklin*, wenn $\omega^+(x) = \{x_\infty\}$, $\omega^-(x) = \{x_{-\infty}\}$ und $x_\infty \neq x_{-\infty}$ gilt. Ein heteroklines Orbit verbindet damit zwei *verschiedene* Equilibria. Ein nichtkonstantes Orbit $\gamma(x)$ mit $\omega^+(x) = \omega^-(x) = \{x_\infty\}$ nennt man *homoklin*. Im eindimensionalen Fall $d = 1$ ist ein Orbit entweder ein stationärer Punkt oder heteroklin oder unbeschränkt, insbesondere gibt es im Fall $d = 1$ keine echten periodischen und keine homoklinen Orbits.

Sei wieder $u(t, x)$ der von (B) erzeugte lokale Fluss auf \mathbb{R}^d . Es ist leicht zu sehen, dass die Limesmenge $\omega^+(x)$ abgeschlossen und positiv invariant ist. Sie ist aber auch negativ invariant, denn gilt $y = \lim_{n \rightarrow \infty} u(t_n, x)$, so ist aufgrund der Stetigkeit von u und der Gruppeneigenschaft $u(t, y) = \lim_{n \rightarrow \infty} u(t_n + t, x)$ ebenfalls in $\omega^+(x)$, und zwar für jedes $t \in \mathbb{R}$. Enthält somit $\omega^+(x)$ einen Punkt y , dann auch das ganze dazugehörige Orbit nebst deren Limesmengen.

Ferner sind beschränkte, also kompakte Limesmengen zusammenhängend. Denn gibt es $A_1, A_2 \subset \omega^+(x)$ abgeschlossen, $A_i \neq \emptyset$ mit $A_1 \cap A_2 = \emptyset$ und $A_1 \cup A_2 = \omega^+(x)$, so ist aufgrund der Kompaktheit von $\omega^+(x)$ der Abstand $\text{dist}(A_1, A_2) > 0$. Also finden wir offene Mengen $O_i \supset A_i$ mit $O_1 \cap O_2 = \emptyset$. Nun existieren $x_i \in A_i \cap \omega^+(x)$, $i = 1, 2$, also Folgen $t_{in} \rightarrow \infty$ mit $u(t_{in}, x) \rightarrow x_i$. Da $O_1 \cup O_2$ eine Umgebung von $\omega^+(x)$ ist, gibt es ein hinreichend großes t_0 mit $u(t, x) \in O_1 \cup O_2$ für alle $t \geq t_0$. Nun ist aber $u(t_{in}) \in O_i$ für $n \geq n_i$, also ein Widerspruch dazu, dass die Menge $u([t_{1n_1}, t_{2n_2}], x)$ zusammenhängend ist.

Ist schließlich $u(t, x)$ ein nach rechts beschränktes Orbit, dann ist $\omega^+(x)$ nichtleer und kompakt, da abgeschlossen und beschränkt. Die oben diskutierten Eigenschaften von Limesmengen fassen wir in folgendem Satz zusammen.

Satz zu Limesmengen. Sei $u(t, x)$ der von f mittels (B) erzeugte lokale Halbfluss auf \mathbb{R}^d . Dann gelten die folgenden Aussagen:

Satz

- (a) $\gamma(x) = \gamma(y)$ für jedes $y \in \gamma(x)$.
- (b) $t^+(x) < \infty \Rightarrow \omega^+(x) = \emptyset$.
- (c) $\omega^+(x)$ ist positiv und negativ invariant.
- (d) $\gamma^+(x)$ beschränkt $\Rightarrow \omega^+(x)$ ist nichtleer, kompakt und zusammenhängend.
- (e) $\lim_{t \rightarrow \infty} \text{dist}(u(t, x), \omega^+(x)) = 0$, sofern $\omega^+(x) \neq \emptyset$.

Entsprechendes gilt für negative Limesmengen.

Im zweidimensionalen Fall ist über Limesmengen sehr viel bekannt, insbesondere gilt der folgende Satz.

Satz

Satz von Poincaré und Bendixson. Sei $u(t, x)$ der von f mittels (B) erzeugte Halbfluss auf \mathbb{R}^2 , und sei $\gamma(x)$ ein nach rechts beschränktes Orbit für (B). Gilt $\omega^+(x) \cap f^{-1}(0) = \emptyset$, dann ist $\omega^+(x)$ ein periodisches Orbit.

Leider ist dieses Resultat in höheren Dimensionen falsch.

Von Interesse sind auch Bedingungen, die die Existenz periodischer Lösungen ausschließen, so genannte Negativ-Kriterien. Das Bekannteste ist das Folgende.

Satz

Negativ-Kriterium von Bendixson. Sei $G \subset \mathbb{R}^2$ offen und einfach zusammenhängend, $\rho \in C^1(G; \mathbb{R})$ und $f \in C^1(G; \mathbb{R}^2)$. Es gelte die Bedingung

$$\operatorname{div}(\rho(x)f(x)) > 0, \quad x \in G.$$

Dann besitzt (B) keine echte periodische Lösung in G .

■ C

Ljapunov-Funktionen

Betrachte die autonome Differentialgleichung

$$\dot{x} = f(x), \quad t \geq 0, \quad (\text{E})$$

und sei $x(t, x_0)$ der von f mittels (E) erzeugte lokale Halbfluss. Ljapunov-Funktionen sind ein wichtiges Mittel zur Analysis von Halbflüssen. Sie sind folgendermaßen definiert:

Definition

Ljapunov-Funktionen. Sei $M \subset \mathbb{R}^d$ eine positiv invariante Menge für den von (E) erzeugten lokalen Halbfluss. Eine stetige Funktion $\Phi: M \rightarrow \mathbb{R}$ heißt

- (i) **Ljapunov-Funktion** für (E), falls die Funktion $\phi(t) = \Phi(x(t))$ auf \mathbb{R}_+ fallend ist, für jede Lösung $x(t)$ von (E) in M ;
- (ii) **strikte Ljapunov-Funktion** für (E), falls die Funktion $\phi(t) = \Phi(x(t))$ auf \mathbb{R}_+ streng fallend ist, für jede *nichtkonstante* Lösung $x(t)$ von (E) in M .

Aus dieser Definition ergibt sich sofort der folgende Satz.

Satz

Satz über Ljapunov-Funktionen. Sei $M \subset \mathbb{R}^d$ eine abgeschlossene, positiv invariante Menge für den von (E) erzeugten lokalen Halbfluss, und $\Phi \in C(M; \mathbb{R})$ eine Ljapunov-Funktion. Dann gelten:

- (a) Die Sublevelmengen $\Phi^{-1}(-\infty, a)$ und $\Phi^{-1}(-\infty, a]$ sind positiv invariant.
- (b) Gilt $\Phi(x) \rightarrow \infty$ für $|x| \rightarrow \infty$, so existieren die Lösungen in M global nach rechts.
- (c) Auf Limesmengen $\omega^+(x_0)$ mit $x_0 \in M$ ist Φ konstant.
- (d) Ist Φ eine strikte Ljapunov-Funktion, so gilt $\omega^+(x_0) \subset \mathcal{E} := f^{-1}(0) \cap M$, der Gleichgewichtsmenge von (E) in M , für jedes $x_0 \in M$.
- (e) Ist Φ eine strikte Ljapunov-Funktion, und \mathcal{E} diskret, so konvergiert jede beschränkte Lösung von (E) mit Anfangswert in M für $t \rightarrow \infty$ gegen ein Equilibrium in \mathcal{E} .
- (f) Ist Φ eine strikte Ljapunov-Funktion, so besitzt (E) keine echte periodische Lösung in M .

Die praktische Bedeutung von Ljapunov-Funktionen liegt darin, dass man, ohne die Lösungen zu kennen, feststellen kann, ob ein Φ eine Ljapunov-Funktion ist. Dazu sei $\Phi \in C^1$, und $x(t)$ eine Lösung, sowie $\phi(t) = \Phi(x(t))$. Die Kettenregel ergibt

$$\frac{d\phi(t)}{dt} = \Phi'(x(t))\dot{x}(t) = (\nabla\Phi(x(t))|f(x(t))), \quad t \geq 0.$$

Man definiert

$$\dot{\Phi}(x) := (\nabla\Phi(x)|f(x)), \quad x \in M.$$

Offensichtlich ist $\phi(t)$ genau dann fallend für alle $t \geq 0$ und für alle in M startenden Lösungen, wenn $\dot{\Phi}(x) \leq 0$ auf M gilt. Also ist Φ genau dann eine Ljapunov-Funktion für $\dot{x} = f(x)$, wenn

$$\dot{\Phi}(x) = (\nabla\Phi(x)|f(x)) \leq 0, \quad x \in M,$$

gilt. Es folgt weiter, dass Φ genau dann längs eines positiven Orbits mit Anfangswert $x_0 \in M$ konstant ist, wenn $\gamma^+(x_0) \subset \{x \in M: \dot{\Phi}(x) = 0\}$ gilt. Ferner ist die Bedingung

$$\dot{\Phi}(x) = (\nabla\Phi(x)|f(x)) < 0, \quad x \in M \setminus \mathcal{E},$$

hinreichend dafür, dass Φ eine strikte Ljapunov-Funktion ist. Zusammen mit dem Satz über Limesmengen impliziert der Satz über Ljapunov-Funktionen das folgende sehr nützliche Resultat.

Invarianzprinzip von La Salle. Sei $M \subset \mathbb{R}^d$ eine offene, positiv invariante Menge für den von (E) erzeugten lokalen Halbfluss, und $\Phi \in C^1(M; \mathbb{R})$ eine Ljapunov-Funktion. Sei $x(t)$ eine Lösung von (E), sodass $\gamma^+(x) \subset M$ kompakt ist. Dann konvergiert $x(t)$ für $t \rightarrow \infty$ gegen die maximale invariante Teilmenge $A_\Phi(M)$ von $\{x \in M: \dot{\Phi}(x) = 0\}$. Insbesondere liegen alle periodischen Orbits in $A_\Phi(M)$.

Satz

Es kommt vor, dass $\dot{\Phi}(x) = 0$ für alle $x \in M$ gilt, also ist Φ längs jeder Lösung konstant, Φ ist dann eine *Erhaltungsgröße* oder ein sog. *erstes Integral*.

Ljapunov-Funktionen haben auch in der Stabilitätstheorie wichtige Anwendungen. Dazu führen wir zunächst einige Stabilitätsbegriffe ein.

Definition

Stabilität. Sei $x_* \in \mathbb{R}^d$ ein Equilibrium von (E). Dann heißt x_*

- (a) **stabil**, wenn es zu jedem $\varepsilon > 0$ ein $\delta > 0$ gibt, sodass $x(t, x_0) \in B_\varepsilon(x_*)$ für alle $t \geq 0$ gilt, sofern der Anfangswert $x_0 \in B_\delta(x_*)$ erfüllt;
- (b) **instabil**, wenn x_* nicht stabil ist;
- (c) **attraktiv**, wenn es ein $\delta_0 > 0$ gibt, sodass $t^+(x_0) = \infty$ ist, und $x(t, x_0) \rightarrow x_*$ für $t \rightarrow \infty$ gilt, sofern $x_0 \in B_{\delta_0}(x_*)$ ist;
- (d) **asymptotisch stabil**, wenn x_* stabil und attraktiv ist.

An einigen Stellen des Textes ist der Begriff der Stabilität in einer Menge M von Bedeutung. Dies ist wie folgt definiert.

Definition

Stabilität in M . Sei $M \subset \mathbb{R}^d$ positiv invariant für (E), und sei $x_* \in M$ ein Equilibrium von (E). Dann heißt x_*

- (a) **stabil in M** , wenn es zu jedem $\varepsilon > 0$ ein $\delta > 0$ gibt, sodass $x(t, x_0) \in B_\varepsilon(x_*)$ für alle $t \geq 0$ gilt, sofern der Anfangswert $x_0 \in B_\delta(x_*) \cap M$ erfüllt;
- (b) **instabil in M** , wenn x_* nicht in M stabil ist;
- (c) **attraktiv in M** , wenn es ein $\delta_0 > 0$ gibt, sodass $t^+(x_0) = \infty$ ist, und $x(t, x_0) \rightarrow x_*$ für $t \rightarrow \infty$ gilt, sofern $x_0 \in B_{\delta_0}(x_*) \cap M$ ist;
- (d) **asymptotisch stabil in M** , wenn x_* stabil und attraktiv in M ist.

Ist $M \subset \mathbb{R}^d$ offen, so stimmt diese Definition mit der vorhergehenden überein.

Satz

Stabilitätssatz. Sei $M \subset \mathbb{R}^d$ eine positiv invariante Menge für den von (E) erzeugten lokalen Halbfluss, $\Phi \in C^1(U; \mathbb{R})$ eine Ljapunov-Funktion für (E), wobei $U \supset M$ offen ist, und $x_* \in M$ ein Equilibrium. Dann gelten:

- (a) Ist x_* ein striktes lokales Minimum von Φ , dann ist x_* stabil.
- (b) Ist x_* ein isoliertes Equilibrium und ein striktes lokales Minimum von Φ , und Φ strikte Ljapunov-Funktion, dann ist x_* asymptotisch stabil.

■ D Linearisierung

Sei $f \in C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$, $x_* \in \mathbb{R}^d$ eine Nullstelle von f , also ein Equilibrium von $\dot{x} = f(x)$. Es sei $A := f'(x_*)$ die Linearisierung von f in x_* . Die Transformation $u = x - x_*$ überführt das Anfangswertproblem

$$\dot{x} = f(x), \quad x(0) = x_0, \quad t \geq 0, \quad (\text{F})$$

in

$$\dot{u} = Au + g(u), \quad u(0) = u_0, \quad t \geq 0, \quad (\text{G})$$

wobei $u_0 = x_0 - x_*$ und $g(u) = f(u + x_*) - f(x_*) - f'(x_*)u$ sind. Man beachte, dass auch $g \in C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$ ist, und $g(0) = 0$ sowie $g'(0) = 0$ gilt. Es ist natürlich, das Verhalten des nichtlinearen Problems (G) mit dem des linearen Problems

$$\dot{z} = Az, \quad z(0) = z_0, \quad t \geq 0, \quad (\text{H})$$

in der Nähe von 0 zu vergleichen, insbesondere hinsichtlich Stabilität.

Das Stabilitätsverhalten von (H) lässt sich sehr leicht an den Eigenwerten der Matrix A ablesen: Gibt es einen Eigenwert von A mit positivem Realteil, dann hat man Instabilität, sind alle Eigenwerte in der offenen linken Halbebene $\operatorname{Re} \lambda < 0$, so ist (H) asymptotisch stabil.

Diese Resultate übertragen sich auf das nichtlineare Problem (G), also auch auf (F).

Prinzip der linearisierten Stabilität. Sei $f \in C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$, $f(x_*) = 0$, und $A = f'(x_*)$. Dann gelten für (F):

- (i) Ist $\operatorname{Re} \lambda < 0$ für *alle* Eigenwerte λ von A , so ist x_* asymptotisch stabil.
- (ii) Ist $\operatorname{Re} \lambda_0 > 0$ für *einen* Eigenwert λ_0 von A , so ist x_* instabil.

Satz

Man beachte, dass im Falle der sog. *marginalen Stabilität* der linearisierten Gleichung, d.h. die Eigenwerte von A haben allesamt nichtpositive Realteile, aber mindestens ein Eigenwert hat Realteil Null, keine Stabilitätsaussage für x_* als Lösung der nichtlinearen Gleichung (F) getroffen werden kann.

In diesem Buch ist der Fall $d = 2$ besonders interessant, daher gehen wir hierauf genauer ein. In diesem Fall ist das charakteristische Polynom für A durch

$$p(\lambda) = \lambda^2 - (\operatorname{sp} A)\lambda + \det A$$

gegeben, die Eigenwerte von A sind daher

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \{ \operatorname{sp} A \pm \sqrt{(\operatorname{sp} A)^2 - 4 \det A} \}.$$

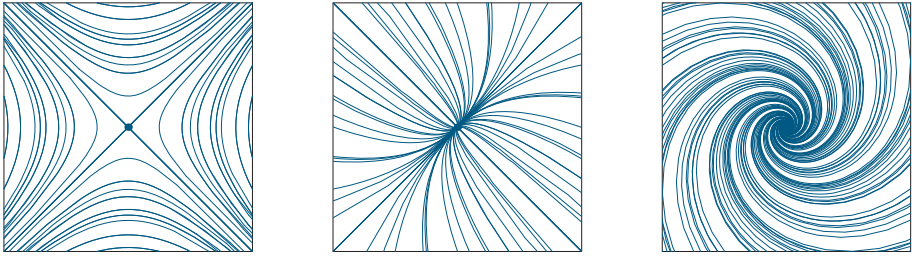


Abb. B. Sattelpunkt, Knoten und Spirale

Generisch, d.h. Grenzfälle ausschließend, haben wir 5 Fälle:

- | | |
|---|---------------------------|
| (i) $\lambda_{\pm} < 0$, also $0 < \det A < (\operatorname{sp} A)^2/4$ und $\operatorname{sp} A < 0$: | stabiler Knoten; |
| (ii) $\lambda_{\pm} > 0$, also $0 < \det A < (\operatorname{sp} A)^2/4$ und $\operatorname{sp} A > 0$: | instabiler Knoten; |
| (iii) $\lambda_- < 0 < \lambda_+$, also $\det A < 0$: | Sattelpunkt; |
| (iv) $\operatorname{Re} \lambda_{\pm} < 0$, $\operatorname{Im} \lambda_{\pm} \neq 0$, d.h. $\det A > (\operatorname{sp} A)^2/4$, $\operatorname{sp} A < 0$: | stabile Spirale; |
| (v) $\operatorname{Re} \lambda_{\pm} > 0$, $\operatorname{Im} \lambda_{\pm} \neq 0$, d.h. $\det A > (\operatorname{sp} A)^2/4$, $\operatorname{sp} A > 0$: | instabile Spirale. |

Die Fälle (iii),(i),(iv) sind in Abb. B dargestellt. Im Fall $d = 2$ erhalten wir daher:

- (a) $\det A > 0$, $\operatorname{sp} A < 0 \Rightarrow$ **Stabilität;**
 (b) $\det A > 0$ und $\operatorname{sp} A > 0$, oder $\det A < 0 \Rightarrow$ **Instabilität.**

In höheren Dimensionen sind die Nullstellen des charakteristischen Polynoms $p(\lambda) = \det(A - \lambda)$ i.A. nicht leicht zugänglich, daher sind Kriterien nützlich, die $\operatorname{Re} \lambda_j < 0$ für alle Nullstellen λ_j von $p(\lambda)$ sicherstellen. Das bekannteste ist das *Kriterium von Routh-Hurwitz*. Um es formulieren zu können, schreibt man

$$p(\lambda) = a_1^0 \lambda^d + a_1^1 \lambda^{d-1} + a_2^0 \lambda^{d-2} + a_2^1 \lambda^{d-3} + \dots$$

Die Zeilen a_j^0 und a_j^1 werden weiter nach rechts durch Nullen aufgefüllt. Induktiv werden nun die Einträge der Routh-Matrix definiert mittels

$$a_j^{i+1} = a_{j+1}^{i-1} - r_i a_{j+1}^i, \quad r_i = \frac{a_1^{i-1}}{a_1^i}, \quad i, j \geq 1,$$

sofern $a_1^i \neq 0$ ist, andernfalls wird $a_j^{i+1} = 0$ gesetzt. Nun gilt:

Satz

Routh-Hurwitz-Kriterium. Es sei die Routh-Hurwitz-Matrix $[a_j^i]_{ij}$ wie angegeben definiert. Dann sind äquivalent:

- (a) Alle Nullstellen von $p(\lambda)$ haben negative Realteile.
 (b) Es gilt $a_1^i > 0$ für alle $i = 1, \dots, d$.

Man beachte dabei $a_1^0 = 1!$

Speziell ergeben sich für $d = 3$, also für $p(\lambda) = \lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c$ die Stabilitätsbedingungen $a > 0, c > 0, ab > c$, und im Falle $d = 4$, also für $p(\lambda) = \lambda^4 + a\lambda^3 + b\lambda^2 + c\lambda + d$ die Relationen $a > 0, d > 0, ab > c, abc > c^2 + a^2d$.

Das zweite Resultat über Linearisierung, das in diesem Buch verwendet wird, ist in der Literatur als *Sattelpunkteigenschaft* von Equilibria bekannt.

Satz über die Sattelpunkteigenschaft. Sei $f \in C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$ und $x_* \in \mathbb{R}^d$ ein Sattelpunkt von f , also $f(x_*) = 0$, und kein Eigenwert von $A = f'(x_*)$ habe Realteil 0. Ferner seien X_s bzw. X_u die von den (verallgemeinerten) Eigenvektoren zu Eigenwerten von A mit negativem bzw. positivem Realteil aufgespannten Teilräume.

Satz

Dann gibt es lokal um x_* zwei C^1 -Mannigfaltigkeiten \mathcal{M}_s und \mathcal{M}_u mit den folgenden Eigenschaften:

- (i) $x_* \in \mathcal{M}_s \cap \mathcal{M}_u$; \mathcal{M}_s und \mathcal{M}_u sind invariant für (F).
- (ii) Die Tangentialräume an \mathcal{M}_s bzw. \mathcal{M}_u in x_* sind X_s bzw. X_u ; insbesondere schneiden sich \mathcal{M}_s und \mathcal{M}_u transversal in x_* .
- (iii) Es gibt Zahlen $\rho, \delta > 0$ mit

$$y \notin \mathcal{M}_s \cap \bar{B}_\delta(x_*) \Rightarrow |x(t, y) - x_*| > \rho \quad \text{für mindestens ein } t > 0;$$

$$y \notin \mathcal{M}_u \cap \bar{B}_\delta(x_*) \Rightarrow |x(t, y) - x_*| > \rho \quad \text{für mindestens ein } t < 0.$$

Diese Mannigfaltigkeiten sind daher eindeutig bestimmt.

Die zunächst lokal definierten Mannigfaltigkeiten \mathcal{M}_s bzw. \mathcal{M}_u kann man nun durch Anwendung des von (F) erzeugten Rückwärtsflusses bzw. Vorwärtsflusses zu globalen C^1 -Mannigfaltigkeiten \mathcal{M}_s^* bzw. \mathcal{M}_u^* fortsetzen. Dann gibt es zwei Möglichkeiten: $\mathcal{M}_s^* \cap \mathcal{M}_u^* = \{x_*\}$ oder $(\mathcal{M}_s^* \cap \mathcal{M}_u^*) \setminus \{x_*\} \neq \emptyset$. Im zweiten Fall haben wir ein $x_0 \in \mathbb{R}^d$, sodass die zugehörige Lösung $x(t)$ von (F) für $t \rightarrow \pm\infty$ gegen x_* konvergiert, also ein homoklines Orbit für x_* . Die Mannigfaltigkeiten \mathcal{M}_s und \mathcal{M}_u heißen im Fall $d = 2$ *Separatrizen*.

■ E

Quasimonotone Systeme

Sind $x, y \in \mathbb{R}^d$, so definieren wir $x \leq y$ (bzw. $x < y$) durch $x_i \leq y_i$ (bzw. $x_i < y_i$) für alle $i = 1, \dots, d$. Wir betrachten wieder die Differentialgleichung $\dot{x} = f(x)$ mit $f \in C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$. Es seien zwei Anfangswerte $x_0, y_0 \in \mathbb{R}^d$ gegeben, und $x(t), y(t)$ seien die zugehörigen Lösungen. Da sich Lösungen nicht schneiden können, impliziert im Fall $d = 1$ die Ungleichung $x_0 \leq y_0$ schon $x(t) \leq y(t)$ für alle $t \in J^+(x_0) \cap J^+(y_0)$. Für welche f gilt dies im Fall $d > 1$? Etwas allgemeiner, es seien $J = [0, a]$ und

$x, y \in C^1(J; \mathbb{R}^d)$ zwei Funktionen mit

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) - f(x(t)) &\leq \dot{y}(t) - f(y(t)), & t \in J, \\ x(0) =: x_0 &\leq y_0 =: y(0).\end{aligned}$$

Wann impliziert dies $x(t) \leq y(t)$ für alle $t \in J$? Wir formulieren das Problem wie folgt um. Setze $u(t) = y(t) - x(t)$, $g(t, u) = f(x(t) + u) - f(x(t))$, $h(t) = \dot{y}(t) - \dot{x}(t) - f(y(t)) + f(x(t))$ und $u_0 = y_0 - x_0$. Dann löst $u(t)$ das Problem

$$\dot{u}(t) = g(t, u(t)) + h(t), \quad t \in J, \quad u(0) = u_0 \geq 0.$$

Da $h(t) \geq 0$ nach Voraussetzung gilt, folgt $u(t) \geq 0$ für alle $t \in J$, sofern $g(t, u)$ für jedes $t \in J$ quasipositiv ist. Dies führt auf die folgende Definition.

Definition

Quasimonotonie. $f \in C(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$ heißt **quasimonoton**, falls die Implikation

$$x \leq y, \quad x_i = y_i \quad \Rightarrow \quad f_i(x) \leq f_i(y)$$

für jedes $i = 1, \dots, n$ erfüllt ist.

Quasimonoton bedeutet daher, dass jede der skalaren Funktionen f_i monoton wachsend in allen Variablen x_k mit $k \neq i$ ist. Für $d = 1$ ist jede Funktion quasimonoton. Ist $f \in C^1$, dann ist f genau dann quasimonoton, wenn die Matrizen $A := f'(x)$ sämtlich quasipositiv sind.

Wir haben somit den folgenden *Vergleichssatz*.

Satz

Vergleichssatz. Sei $f \in C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$ quasimonoton, $J = [0, a]$ ein Intervall, und seien $x, y \in C^1(J; \mathbb{R}^d)$ zwei Funktionen mit

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) - f(x(t)) &\leq \dot{y}(t) - f(y(t)), & t \in J, \\ x(0) =: x_0 &\leq y_0 =: y(0).\end{aligned}$$

Dann gilt $x(t) \leq y(t)$ für alle $t \in J$.

Ist f quasimonoton, so ist der von $\dot{x} = f(x)$ erzeugte Halbfluss ordnungserhaltend, also $x_0 \leq y_0$ impliziert $x(t, x_0) \leq x(t, y_0)$ für alle $t \in J^+(x_0) \cap J^+(y_0)$.

Ein Vektor $\underline{x} \in \mathbb{R}^d$ heißt *Subequilibrium* für $\dot{x} = f(x)$, falls $f(\underline{x}) \geq 0$, und entsprechend heißt ein $\bar{x} \in \mathbb{R}^d$ mit $f(\bar{x}) \leq 0$ *Superequilibrium*. Ist nun f quasimonoton und gilt $x_0 \leq \bar{x}$, so folgt aus dem Vergleichssatz $x(t, x_0) \leq \bar{x}$ für alle $t \in J^+(x_0)$. Entsprechend impliziert $\underline{x} \leq x_0$ die Ungleichung $\underline{x} \leq x(t, x_0)$ für alle $t \in J^+(x_0)$. Damit ist das Ordnungsintervall

$$D := [\underline{x}, \bar{x}] := \{x \in \mathbb{R}^d : \underline{x} \leq x \leq \bar{x}\}$$

positiv invariant für den von $\dot{x} = f(x)$ erzeugten Halbfluss. Speziell betrachten wir die Lösung $x(t, \bar{x})$. Für jedes $h > 0$ gilt dann $x(h, \bar{x}) \leq \bar{x}$, also $x(t+h, \bar{x}) \leq x(t, \bar{x})$ für alle $t, h > 0$. Damit ist eine in einem Superequilibrium startende Lösung monoton fallend. Analog ist eine in einem Subequilibrium startende Lösung wachsend. Ist nun $\underline{x} \leq \bar{x}$, so folgt

$$\underline{x} \leq x(t, \underline{x}) \leq x(t, x_0) \leq x(t, \bar{x}) \leq \bar{x}, \quad t \geq 0, \quad x_0 \in D.$$

Damit sind diese beiden speziellen Lösungen monoton und beschränkt, also konvergieren sie gegen Equilibria $\underline{x}_* \leq \bar{x}_*$. Das Ordnungsintervall $D_* := [\underline{x}_*, \bar{x}_*]$ ist wieder positiv invariant und alle in D startenden Lösungen konvergieren gegen D_* . Besonders schön ist der Fall $x_* := \underline{x}_* = \bar{x}_*$. Dann konvergiert jede in D startende Lösung gegen x_* , das einzige Equilibrium in D . Damit ist x_* global asymptotisch stabil in D . Wir fassen diese Überlegungen zusammen.

Sei $f \in C^1(\mathbb{R}^d; \mathbb{R}^d)$ quasimonoton, und seien $\underline{x} \leq \bar{x}$ Sub- bzw. Superequilibria von $\dot{x} = f(x)$. Dann ist $D := [\underline{x}, \bar{x}]$ positiv invariant, und es gibt Equilibria $\underline{x}_*, \bar{x}_* \in D$ mit $\underline{x}_* \leq \bar{x}_*$, sodass das Intervall $D_* := [\underline{x}_*, \bar{x}_*]$ ebenfalls positiv invariant und außerdem global attraktiv in D ist. Gibt es genau ein Equilibrium $x_* \in D$, so ist x_* global asymptotisch stabil in D .

Folgerung

■ F Positive und quasipositive Matrizen

An einigen Stellen dieses Buches verwenden wir Resultate über positive und quasipositive Matrizen, die in der Regel nicht in der Linearen Algebra behandelt werden. Diese Resultate stellen wir in diesem Abschnitt bereit. Als Referenz sei hier Schäfer [38] genannt.

Eine nichttriviale Matrix $A = [a_{ij}] \in \mathbb{R}^{d \times d}$ heißt **positiv**, kurz $A \geq 0$, wenn alle Einträge $a_{ij} \geq 0$ sind. A heißt **quasipositiv** wenn $a_{ij} \geq 0$ für alle $i \neq j$ gilt. Ist A quasipositiv, so ist $A + \omega I$ für hinreichend großes ω positiv.

Das Spektrum einer Matrix A bezeichnen wir wie immer mit $\sigma(A)$,

$$r(A) := \max\{|\lambda|: \lambda \in \sigma(A)\}$$

heißt *Spektralradius* von A und

$$s(A) := \max\{\operatorname{Re} \lambda: \lambda \in \sigma(A)\}$$

Spektralschranke von A . Man beachte die Relationen $s(A) \leq r(A)$ und $s(A + \omega I) = s(A) + \omega$.

Ein Vektor $x \in \mathbb{R}_+^d$, $x \neq 0$, heißt **positiv**, und ein $x \in \text{int } \mathbb{R}_+^d$ **strikt positiv**.

Definition

Irreduzibilität. Eine Matrix $A \in \mathbb{R}^{d \times d}$ heißt **reduzibel**, falls es eine Permutationsmatrix P gibt mit

$$P^{-1}AP = \begin{bmatrix} A_1 & 0 \\ B & A_2 \end{bmatrix}.$$

Andernfalls nennt man A **irreduzibel**.

Man überlegt sich leicht, dass A genau dann irreduzibel ist, wenn es zu jeder echten Teilmenge I von $\{1, \dots, n\}$ Indizes $i \in I$ und $k \notin I$ gibt mit $a_{ik} \neq 0$. Damit ist klar, dass A genau dann irreduzibel ist, wenn die transponierte Matrix A^T diese Eigenschaft hat. Eine reduzible Matrix lässt sich auf Block-Dreiecksform bringen, wobei die Blöcke auf der Hauptdiagonalen irreduzibel sind.

Nun gilt das folgende Resultat über positive Matrizen.

Satz

Satz von Perron und Frobenius. Sei $A \in \mathbb{R}^{d \times d}$ positiv. Dann gelten die folgenden Aussagen:

- (a) $r(A)$ ist Eigenwert von A mit einem positiven Eigenvektor.
- (b) Gilt $B \geq 0$ und $A - B \geq 0$, so ist $r(A) \geq r(B)$.
- (c) Ist A irreduzibel, so ist $r(A)$ algebraisch einfacher Eigenwert mit einem strikt positiven Eigenvektor.
- (d) Ist A irreduzibel, so ist das Randspektrum $\{\lambda \in \sigma(A): |\lambda| = r(A)\}$ zyklisch, also von der Form

$$\{r(A) \exp(2\pi ik/m): k = 1, \dots, m\}, \quad \text{mit einem } m \in \{1, \dots, d\}.$$

- (e) Ist $a_{ij} > 0$ für alle i, j , so gilt $|\lambda| < r(A)$ für alle $\lambda \in \sigma(A)$, $\lambda \neq r(A)$.

Der Satz von Perron und Frobenius ergibt eine wichtige Folgerung für quasipositive Matrizen.

Folgerung

Sei $A \in \mathbb{R}^{d \times d}$ quasipositiv. Dann gelten:

- (a) $s(A)$ ist Eigenwert von A mit einem positiven Eigenvektor.
- (b) Ist A irreduzibel, so ist $s(A)$ algebraisch einfach mit einem strikt positiven Eigenvektor.
- (c) Ist A irreduzibel, so gilt $\text{Re } \lambda < s(A)$ für alle Eigenwerte $\lambda \neq s(A)$ von A .

Ist A quasipositiv, so ergibt der Vergleichssatz $e^{tA} \geq 0$ für alle $t \geq 0$. Daher sind \mathbb{R}_+^d und auch $\text{int } \mathbb{R}_+^d$ positiv invariant für $\dot{x} = Ax$. Ist außerdem A irreduzibel, dann ist sogar $[e^{At}]_{ij} > 0$ für alle $t > 0$ und $i, j \in \{1, \dots, d\}$, denn keine der Randflächen von $\partial \mathbb{R}_+^d$ ist positiv invariant. Daher wird dann jede nichttriviale Lösung $x(t, x_0)$ von $\dot{x} = Ax$ mit Anfangswert $x_0 \geq 0$ instantan strikt positiv.

Abbildungsverzeichnis

1	Logistisches Wachstum	3
2	Logistik	4
3	Modifizierte Logistik	4
4	Keine Koexistenz in Konkurrenz	11
5	Koexistenz in Konkurrenz	13
6	Kooperation	15
7	Keine Koexistenz für Räuber-Beute	17
8	Koexistenz für Räuber-Beute	18
9	Volterra-Lotka-Modell	19
10	Epidemisches SIR Modell	26
11	Epidemisches SIRS Modell	29
12	Endemisches SIR Modell	34
13	Virenmodell	46
14	Virenmodell mit Immunantwort	52
15	Prionenmodell	59
16	Stabilitätsbereiche	79
17	Phasenportraits für das transformierte System.	81
18	Phasenportrait für das Beispiel.	106
19	Die mittlere Fitness im Fall zweier Allele.	108
20	Phasenportraits für (A) (links) und (B) (rechts).	109
21	Phasenportraits für (C) (links) und (D) (rechts).	110
22	Gleichgewichtsreaktion	115
23	Enzymdynamik	120
24	Biochemischer Oszillator	132
A	Levelmengen für einen Fluss	149
B	Sattelpunkt, Knoten und Spirale	156

Mathematica Notebooks

Wir geben hier typische Mathematica Notebooks wieder, mit denen Abbildungen im Text erstellt wurden. Das erste produziert Abbildung 22.

```
Remove["Global`*"];
Solve[2 (2 - x) (1 - x) == 5 x / 6, x] // N
5 / 6 * % // N

p2 = Plot[{2 (2 - x) (1 - x), 5 * x / 6}, {x, 0, 4},
  AxesLabel -> {Konzentration, Reaktion}, PlotRange -> {-1, 4},
  PlotStyle -> {Thickness[0.015], RGBColor[1, 0, 0]},

  Epilog -> {PointSize[0.05], Hue[0.6], Point[{0.75, 0}], Point[{2.667, 0}], Line[
    {{0.75, 0}, {0.75, 0.75 * 5 / 6}}, Line[{{2.667, 0}, {2.667, 5 * 2.667 / 6}},
    Polygon[{{0.4, 0.3}, {0.4, -0.3}, {0.55, 0}}],
    Polygon[{{1.5, 0.3}, {1.5, -0.3}, {1.35, 0}}],
    Polygon[{{3.5, 0.3}, {3.5, -0.3}, {3.65, 0}}],
    Thickness[0.015], Line[{{0, 0}, {4, 0}}]}]
```

Das zweite Mathematica Notebook gibt das erste Phasendiagramm in Abbildung 24 wieder.

```
Remove["Global`*"]
Needs["DiffEqs`DEGraphics`"];
a = 1; c = 0.2; d = 1;

PhasePlot[{a - x * y^2, a * c - d * y + x * y^2}, {t, -10, 60},
  {x, 0, 2}, {y, 0, 2}, InitialPoints -> {{1.55, (1 + c) * a / d}},
  MaxCurves -> {3, 3}, ScaleArrows -> .5, ArrowColor -> GrayLevel[.6],
  PlotStyle -> Hue[0], ShowNullclines -> True, ShowEquilibriumPoints -> True]

- Graphics -
```

Hierzu wird das shareware Package `DiffEqsPackages` benötigt, das man sich von der *Wolfram Research* Homepage herunterladen kann.

Literaturverzeichnis

- [1] Amann, H.: *Gewöhnliche Differentialgleichungen*, 2. Auflage, W. de Gruyter Verlag, Berlin 1995.
- [2] Aronson, D. und Weinberger, H.: Nonlinear diffusion in population genetics, combustion, and nerve propagation. *Lect. Notes Math.* **446**, 5–49, Springer Verlag 1975.
- [3] Bell, G.I. und Anderson, E.C.: Cell growth and division. I. A mathematical model with applications to cell volume distributions in mammalian suspension cultures. *Biophys. J.* **7**, 329–351 (1967).
- [4] Britton, N.F.: *Essential Mathematical Biology*. Springer Verlag, London 2003.
- [5] Bürger, R.: *The Mathematical Theory of Selection, Recombination, and Mutation*. Wiley & Sons, New York 2000.
- [6] Chicone, C.: *Ordinary Differential Equations with Applications*, Texts in Appl. Math. **34**, Springer Verlag, Berlin 1999.
- [7] Diekman, O., Heijmans, H.J.A.M. und Thieme, H.R.: On the stability of the cell size distribution. *J. Math. Biology* **19**, 227–248 (1984).
- [8] Diekmann, O. und Heesterbeek, J.A.P.: *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases. Model Building, Analysis and Interpretation*. John Wiley & Sons, Chichester 2000.
- [9] Fisher, R.A.: *The Genetical Theory of Natural Selection*. Clarendon Press, Oxford 1930.
- [10] Engler, H. Prüss, J. und Webb, G.F.: Analysis of a model for the dynamics of prions. II. *J. Math. Anal. Appl.* **324**, 98–117 (2006).
- [11] Gantmacher, F.R.: *Matrizentheorie*. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1986.
- [12] Gavalas, G.R.: *Nonlinear Differential Equations of Chemically Reacting Systems*, Springer Verlag, Berlin 1968.
- [13] Georgescu, P. und Hsieh, Y.H.: Global stability for a virus dynamics model with nonlinear incidence of infection and removal. *SIAM J. Appl. Math.* **67**, 337–353 (2006).

- [14] Goldbeter, A. und Lefever, R.: Dissipative structures for an allosteric model; application to glycolytic oscillations. *Biophysical J.* **12**, 1302–1315 (1972).
- [15] Greer, M.L., Pujó-Menjouet, L. und Webb, G.F.: A mathematical analysis of the dynamics of prion proliferation. *J. Theoret. Biol.* **242**, 598–606 (2006).
- [16] Gurtin, M.E. und McCamy, R.: Nonlinear age-dependent population dynamics. *Arch. Rat. Mech. Anal.* **54**, 281–300 (1974).
- [17] Haderer, K.P.: *Mathematik für Biologen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1974.
- [18] Haderer, K.P., Waldstätter, R.; Wörz-Busekros, A.: Models for pair formation in bisexual populations. *J. Math. Biol.* **26**, 635–649 (1988).
- [19] Hofbauer, J. und Sigmund, K.: *Evolutionary games and population dynamics*. Cambridge University Press 1998.
- [20] Holling, C.S.: The functional response of predators to prey density and its role in mimicry and population regulation. *Memoirs Entomological Soc. Canada* **45**, 1–60 (1965).
- [21] Hoppensteadt, F.C.: *Mathematical Theories of Populations: Demographics, Genetics and Epidemics*. CBMS Appl. Math. SIAM **20**, Philadelphia 1975.
- [22] Jordan, P.C.: *Chemical Kinetics and Transport*, Plenum Press, New York 1979.
- [23] Keener, J. und Sneyd, J.: *Mathematical Physiology*, Interdisziplin. Appl. Math. **8**, Springer Verlag, Berlin 1998.
- [24] Kermack, W.O. und McKendrick, A.G.: A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings Royal Society London Series A* **115**, 700–721 (1927).
- [25] Kermack, W.O. und McKendrick, A.G.: A contribution to the mathematical theory of epidemics II. The problem of endemicity. *Proceedings Royal Society London Series A* **138**, 55–83 (1929).
- [26] Kermack, W.O. und McKendrick, A.G.: A contribution to the mathematical theory of epidemics. III. Further studies of the problem of endemicity. *Proceedings Royal Society London Series A* **141**, 94–122 (1933).
- [27] Kingman, J.F.C.: A mathematical problem in population genetics. *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.* **57**, 574–582 (1961).
- [28] Lajmanovich, A. und Yorke, J.A.: A deterministic model for gonorrhoea in a nonhomogeneous population. *Math. Biosci.* **28**, 221–236 (1976).
- [29] Losert, V. und Akin, E.: Dynamics of games and genes: discrete versus continuous time. *J. Math. Biol.* **17**, 241–251 (1983).
- [30] Michaelis, L. und Menten, M.I.: Die Kinetik der Invertinwirkung, *Biochem Z.* **49**, 333–369 (1913).

- [31] Murray, J.D.: *Mathematical Biology I: An Introduction*, 3. Auflage, Interdiscipl. Appl. Math. 17, Springer Verlag, Berlin 2002.
- [32] Nagylaki, T.: *Introduction to theoretical population genetics*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1992.
- [33] Nowak, M.A. und May, R.M.: *Virus Dynamics*. Oxford University Press, Oxford 2000.
- [34] Pollard, J.H.: *Mathematical Models for the Growth of Human Populations*. Cambridge University Press 1973.
- [35] Prüss, J., Pujo-Menjouet, L., Webb, G.F. und Zacher, R.: Analysis of a model for the dynamics of prions. *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B* 6, 225–235 (2006).
- [36] Prüss, J. und Schappacher, W.: Semigroup Methods for Age-Structured Population Dynamics. *Jahrbuch „Überblicke Mathematik 1994“*, Vieweg Verlag 1994.
- [37] Prüss, J. und Schappacher, W.: Persistent age-distributions for a pair-formation model. *J. Math. Biology* 33, 17–33 (1994).
- [38] Schäfer, H.H.: *Banach Lattices and Positive Operators*, Springer Verlag, Berlin 1974.
- [39] Sel'kov, E.E.: Self-oscillations in glycolysis, *European J. Biochem.* 4, 79–86 (1968).
- [40] Simonett, G. und Walker, C.: On the solvability of a mathematical model for prion proliferation. *J. Math. Anal. Appl.* 324, 580–603 (2006).
- [41] Sinko, J.W. und Streifer, W.: A new model for age-size structure of a population. *Ecology* 48, 910–918 (1967).
- [42] Smoller, J.: *Shock Waves and Reaction-Diffusion Equations*, Grundlehren math. Wiss. 258, Springer Verlag, Berlin 1983.
- [43] Tuchinsky, P.M.: *Man in Competition with the Spruce Budworm*, UMPA Series, Birkhäuser Verlag 1981.
- [44] Waldstätter, R.: *Models for pair formation with applications to demography and epidemiology*. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen 1990.
- [45] Walter, W.: *Gewöhnliche Differentialgleichungen*, Springer Verlag, Berlin 1996.
- [46] Webb, G.F.: *Theory of Non-Linear Age-dependent Population Dynamics*, Marcel Dekker, New York 1985.
- [47] Zacher, R.: Persistent solutions for age-dependent pair-formation models. *J. Math. Biology* 42, 507–531 (2001).

Stichwortverzeichnis

- ADP: Adenosindiphosphat 129
- Aktivator 126
- Allel 87
- ATP: Adenosintriphosphat 129
- Elementarreaktionen 117
- Entropie 93
- Enzym-Vergiftung 123
- Equilibrium 2
 - ausgeartet 103
 - asymptotisch stabil 154
 - attraktiv 154
 - endemisch 24
 - instabil 154
 - krankheitsfrei 24
 - stabil 154
 - stabil in M 154
- erstes Integral 19
- Exponentiallösung 70,72
 - Stabilität 82
- Fisher 92
 - Fundamentaltheorem von 92
- Fisher-Haldane-Wright-Gleichungen 90
- Fitness 89
 - eines Allels 91
- Fitnessparameter 90
- Fluss 148
- Flüsse, Halbflüsse 148
- Fortsetzungssatz 146
- führende Hauptminoren 102
- Geburtsrate 2
- Genlocus 87
- Genort 87
- Genotyp 87
 - heterozygot 87,88
 - homozygot 87,88
- Gleichgewichtskonstante 115
- Gleichgewichtsreaktion 114
- Gruppenimmunität 28,36
- Halbfluss 148
- Hardy-Weinberg
 - Gesetz 89
 - Gleichgewicht 89,90
- Immunisierung 24
- Immunverlust 28
- Impfung
 - Endemien 35
 - Epidemien 27
- Infektionskontaktrate 22,37,43
- Infektionsmodelle 21
 - epidemisch, endemisch 22
 - Populationsklassen 21
 - SEIR endemisch 61
 - SEIS endemisch 60
 - SIR endemisch 30,34
 - SIR epidemisch 24
 - SIR mit Impfung 35,36
 - SIRS endemisch 41
 - SIRS epidemisch 28
 - SIS endemisch 41
 - SIS epidemisch 22
 - SIS Mehrklassen 37
- invariant 149
- Invarianz
 - konvexe Mengen 150
 - positive, negative 149
 - Sublevelmengen 149
 - prinzip 153
- irreduzible Population 37
- irreversible Reaktion 114
- Kapazität 2
- Knoten
 - instabil 156
 - stabil 156
- Kompatibilitätsklasse 118

- La Salle, Satz von 153
- Limesmenge 150
 - positiv, negativ 150
 - Satz über 151
- Lipschitz 146
 - Bedingungen 146
- Ljapunov-Funktion 17, 92, 152
 - strikte 152
 - Satz über 152
- logistische Gleichung 23
- logistisches Wachstum 3
- Massenwirkungsgesetz 115
- Matrix
 - irreduzibel 160
 - quasipositiv 150
- Michaelis-Menten Kinetik 122
- mittlere Fitness 91, 92
- mittlere Infektionsdauer 23
- monomorpher Zustand 92
- negativ invariant 149
- Negativ-Kriterium von Bendixson 152
- Notationen 145
- Orbit 148
 - heteroklin 151
 - homoklin 151
- Paarbildung 63
- Paarbildungsfunktion 64
 - positiv homogen 64
 - symmetrisch 84
- Peano, Satz von 146
- Perron und Fobenius, Satz von 160
- persistente Lösung 70
- PFK: Phosphofruktokinase 129
- Picard-Lindelöf, Satz von 146
- Poincaré und Bendixson, Satz von 152
- Polymorphismus 97
 - vollständiger 97
- positiv homogen 64
- positiv invariant 149
- Prinzip der linearisierten Stabilität 155
- Prionen 56
- Prionenmodell 57
 - reduziert 58
- QSSA: quasistationäre
 - Approximation 122
- Quarantäne 27, 36
- quasimonoton 158
- quasipositiv 150
- Quelle 76, 79
- Reaktionsgeschwindigkeit 113
- Reaktionskonstante 114
- Reproduktionsrate 2, 23, 24
 - Bestimmung 27
 - Endemie 31, 34
 - Epidemie 23
 - mit latenter Phase 60
 - Prionen 59
 - Tabelle 27
 - Viren 44
- reversible Reaktion 114
- Routh-Hurwitz-Kriterium 156
- Sattelpunkt 156
 - Eigenschaft 157
- Satz über stetige Abhängigkeit 147
- Schaltkurve 11
- Selektion 89
- Separatrix 12, 157
- Simplex 91
- Spektralradius 159
- Spektralschranke 38, 159
- Spirale, instabil 156
 - stabil 156
- stabil, strukturell 19
- Stabilitätssatz 154
- Sterberate 2
- Stöchiometrie 116
- stöchiometrische Koeffizienten 116
- stöchiometrischer Teilraum 117
- Symbiose 6
- T-Zellen 49
- Träger 93
- Vergleichssatz 158
- Virenmodelle
 - Basismodell 44
 - mit Immunantwort 50, 53
 - normalisiertes System 44
- Volterra-Lotka-Modell 7
- Wachstumsrate 2
- Zerfallsreaktionen 113
- zufällige Paarung 88

Mathematik Kompakt

Herausgegeben von

Martin Brokate, TU München / **Heinz W. Engl**, Universität Wien

Karl-Heinz Hoffmann, TU München / **Götz Kersting**, Universität Frankfurt

Gernot Stroth, Universität Halle-Wittenberg / **Emo Welzl**, ETH Zürich

Die neu konzipierte Lehrbuchreihe *Mathematik Kompakt* ist eine Reaktion auf die Umstellung der Diplomstudiengänge in Mathematik zu Bachelor- und Masterabschlüssen. Ähnlich wie die neuen Studiengänge selbst ist die Reihe modular aufgebaut und als Unterstützung der Dozenten wie als Material zum Selbststudium für Studenten gedacht. Der Umfang eines Bandes orientiert sich an der möglichen Stofffülle einer Vorlesung von zwei Semesterwochenstunden. Der Inhalt greift neue Entwicklungen des Faches auf und bezieht auch die Möglichkeiten der neuen Medien mit ein. Viele anwendungsrelevante Beispiele geben dem Benutzer Übungsmöglichkeiten. Zusätzlich betont die Reihe Bezüge der Einzeldisziplinen untereinander.

Mit *Mathematik Kompakt* entsteht eine Reihe, welche die neuen Studienstrukturen berücksichtigt und für Dozenten und Studenten ein breites Spektrum an Wahlmöglichkeiten bereitstellt.

Albrecher, H.-J., Universität Linz /
Binder, A., MathConsult GmbH
Einführung in die Finanzmathematik.
Erscheint im Sommer 2009.

Kersting, G. / Wakolbinger, A., beide
Universität Frankfurt
Stochastik. Band 1: Eine Einführung.
Erscheint im Frühjahr 2008.
ISBN 978-3-7643-8430-2

Kersting, G. / Wakolbinger, A., beide
Universität Frankfurt
Stochastik. Band 2: Die Mathematik der
Zufallsgrößen. *Erscheint im Frühjahr 2009.*
ISBN 978-3-7643-8432-6

Kügler, P. / Windsteiger, W., beide
Universität Linz
Algorithmische Methoden. Band 1:
Zahlen, Vektoren, Polynome.
Erscheint im Frühjahr 2008.
ISBN 978-3-7643-8434-0

Kügler, P. / Windsteiger, W., beide
Universität Linz
Algorithmische Methoden. Band 2:
Folgen, Funktionen, Matrizen.
Erscheint im Herbst 2008.
ISBN 978-3-7643-8515-6

Prüß, J.W., Universität Halle-Wittenberg /
Schnaubelt, R., Universität Karlsruhe /
Zacher, R., Universität Halle-Wittenberg
Mathematik in der Biologie (2008).
ISBN 978-3-7643-8436-4

Willems, W., Universität Magdeburg
Codierungstheorie und Kryptographie.
Erscheint im Sommer 2008.
ISBN 978-3-7643-8611-5

Zulehner, W., Universität Linz
Numerische Mathematik. Eine Einführung
anhand von Differentialgleichungspro-
blemen. **Band 1:** Stationäre Probleme
(2007).
ISBN 978-3-7643-8426-5

Zulehner, W., Universität Linz
Numerische Mathematik. Eine Einführung
anhand von Differentialgleichungspro-
blemen. **Band 2:** Instationäre Probleme.
Erscheint im Sommer 2008.
ISBN 978-3-7643-8428-9