

Stabilität bei Systemen von gewöhnlichen Differentialgleichungen in der Virusdynamik

Harald Schröder

2002

Zusammenfassung. In dieser Arbeit diskutieren wir unterschiedliche Modelle von Systemen gewöhnlicher Differentialgleichungen, die Virusdynamik für verschiedene Situationen beschreiben. Die Modellierung dieser Situation wurde in [NM] durchgeführt. Der Schwerpunkt unserer Untersuchungen liegt in der Stabilitätsanalyse der Differentialgleichungssysteme. Dafür werden Sätze aus der Stabilitätstheorie herangezogen.

1 Einleitung

In der Virusdynamik wird untersucht unter welchen Bedingungen sich Viren vermehren oder vermindern. Das ist für den Krankheitsverlauf wesentlich. Wachstumsvorgänge lassen sich gut mit Differentialgleichungen beschreiben. Wichtig ist es dabei festzustellen, unter welchen Bedingungen mit einer Abnahme oder einem konstanten Level oder mit einem ungehemmten Wachstum zu rechnen ist. Zur Veranschaulichung dieser Vorgänge verwendet man verschiedene Modelle.

In Kapitel 2 diskutieren wir zunächst das einfachste Modell zur Beschreibung von Virusdynamik. Kapitel 3 ist dem Modell des HIV-Virus gewidmet. In Kapitel 4 wird dann die Dynamik von Hepatitis B-Viren und in Kapitel 5 die Dynamik von Immunabwehr diskutiert. Schließlich sind im Kapitel 6 einige theoretische Grundlagen zur Stabilitätsanalyse zusammengestellt.

2 Ein Basismodell

Zur Beschreibung eines ersten Modells zur Virusdynamik betrachtet man die Dynamik dreier Typen von Objekten in einem ganzen Körper, in einer bestimmten Menge Blut oder Gewebe: man unterscheidet Zellen, die gesund sind, von Zellen, die infiziert sind, und weiter sogenannte freie Viruspartikel. Da es darum geht, die zeitliche Veränderung dieser Objekte zu beschreiben, betrachtet man in einem Zeitintervall $[0, T] \subset \mathbb{R}$ die *Anzahl* dieser Zellen, d.h. bezeichne

$$\begin{aligned}x &= x(t) && \text{die Anzahl der nichtinfizierten Zellen,} \\y &= y(t) && \text{die Anzahl der infizierten Zellen, und} \\v &= v(t) && \text{die Anzahl der Viruspartikel.}\end{aligned}$$

Das einfachste Modell, das Virusdynamik beschreibt, kann als ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen der Form

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t) \\ \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - ay(t) \\ \dot{v}(t) &= ky(t) - uv(t),\end{aligned}\tag{2.1}$$

geschrieben werden, vergleiche [NM], Gleichung (3.1). Neben den zu bestimmenden unbekannt Funktionen $x, y, v : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ enthält das System (2.1) eine Reihe von konstanten positiven Größen.

λ = Vermehrungsrate der nichtinfizierten Zellen,

d = Sterberate der nichtinfizierten Zellen,

a = Sterberate der infizierten Zellen,

u = Sterberate der Viruspartikel,

k = Vermehrungsrate der Viruspartikel infolge der infizierten Zellen, und

β = Vermehrungsrate der Viruspartikel aufgrund der Reaktionen zwischen Viruspartikel und der nichtinfizierten Zellen.

Typische Werte für diese Konstanten sind z.B. $\lambda = 10^5, d = 0.1, a = 0.5, \beta = 2 \cdot 10^{-7}, k = 100$ und $u = 5$. Eine wichtige Rolle für die Stabilitätsuntersuchung spielen Fix- oder Gleichgewichtspunkte. Ein Fixpunkt x^* ist eine Konstante für alle $t \in \mathbb{R}$. Ist $\dot{x} = f(x)$ eine Differentialgleichung, so gilt $\dot{x} = f(x^*) = 0$.

Wir schauen uns zunächst die folgenden Gleichgewichtspunkte an:

$$x^* = \frac{\lambda}{d} \quad y^* = 0, \quad v^* = 0. \quad (2. 2)$$

Das vereinfacht das Differentialgleichungssystem zu:

$$\dot{x} = \lambda - dx =: \tilde{f}(x).$$

Zur Stabilitätsuntersuchung brauchen wir die Ableitung:

$$D\tilde{f}(x) = -d.$$

Wir bilden das charakteristische Polynom mit der Unbestimmten s :

$$\det(D\tilde{f}(x) - s) = -d - s = 0$$

Mit der Nullstelle bzw. Eigenwert:

$$s = -d < 0$$

Nach Satz 6.1 im Anhang ist der Gleichgewichtspunkt (2. 2) also stabil.

Zur Stabilitätsuntersuchung von (2. 1) brauchen wir noch die Fixpunkte

$$x^* = \frac{au}{\beta k}, \quad y^* = \left(\frac{\beta \lambda k}{adu} - 1 \right) \cdot \frac{du}{\beta k}, \quad v^* = \left(\frac{\beta \lambda k}{adu} - 1 \right) \cdot \frac{d}{\beta}. \quad (2. 3)$$

Durch Einsetzen in die Gleichung (2. 1) wird gezeigt, daß die Fixpunkteigenschaft erfüllt wird. Entsprechend dem System (2. 1) definieren wir:

$$\tilde{f}(x, y, v) := (\lambda - dx - \beta xv, \beta xv - ay, ky - uv)$$

Die Linearisierung führt zur Jacobi Matrix

$$D\tilde{f}(x, y, v) = \begin{pmatrix} (-d - \beta v) & 0 & -\beta x \\ \beta v & -a & \beta x \\ 0 & k & -u \end{pmatrix}.$$

Einsetzung der Fixpunkte:

$$D\tilde{f}(x^*, y^*, v^*) = \begin{pmatrix} \frac{-\beta \lambda k}{au} & 0 & \frac{-au}{k} \\ d \cdot \left(\frac{\beta \lambda k}{adu} - 1 \right) & -a & \frac{au}{k} \\ 0 & k & -u \end{pmatrix}$$

Wir berechnen das charakteristische Polynom mit der Sarrusregel:

E = Einheitsmatrix

$$\begin{aligned} \det(D\tilde{f}(x^*, y^*, v^*) - sE) &= -s^3 + s^2 \cdot \left(-\frac{\beta \lambda k}{au} - a - u \right) \\ &+ s \cdot \left(-\frac{\beta \lambda k}{u} - \frac{\beta \lambda k}{a} \right) - \beta \lambda k + aud \end{aligned}$$

Multiplikation mit -1 führt zur Normalform

$$s^3 + a_1 s^2 + a_2 s + a_3 = 0.$$

mit:

$$a_1 := \frac{\beta\lambda k}{au} + a + u \quad a_2 := \frac{\beta\lambda k}{u} + \frac{\beta\lambda k}{a} \quad a_3 := \beta\lambda k - aud$$

Nach Satz 6.2 im Anhang hat dieses Polynom genau dann nur Nullstellen mit negativen Realteilen, wenn Δ_1, Δ_2 und Δ_3 größer als Null sind. Dabei sind

$$\Delta_1 := a_1 \quad , \quad \Delta_2 := \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix} \quad , \quad \Delta_3 := a_3 \cdot \Delta_2.$$

Damit ergibt sich

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= \frac{\beta\lambda k}{au} + a + u \quad , \\ \Delta_2 &= \left(\frac{\beta\lambda k}{au} + a + u \right) \cdot \left(\frac{\beta\lambda k}{u} + \frac{\beta\lambda k}{a} \right) - \beta\lambda k + aud \quad , \\ \Delta_3 &= (\beta\lambda k - aud) \cdot \Delta_2. \end{aligned}$$

Also ist der Fixpunkt stabil genau dann, wenn folgendes gilt:

$$aud < \beta\lambda k \quad \text{und} \quad \Delta_2 > 0$$

$aud < \beta\lambda k$ ist äquivalent zu $R_0 = \frac{\beta\lambda k}{adu} > 1$ vgl. [NM] Kapitel 3 S.19.

3 Anti-Viral-Drogen-Modelle

Wir haben das Basismodell kennengelernt und betrachten nun speziell den HIV-Virus. Wir beginnen mit "reverse transcriptase Hemmern". Wir nehmen dabei zuerst an, daß das Medikament zu 100 % wirksam ist. Dann kann $\beta = 0$ (siehe Gleichung (2.1)) gesetzt werden:

$$\begin{aligned} \dot{y} &= -ay \\ \dot{v} &= ky - uv \end{aligned} \tag{3.4}$$

Dieses System enthält folgende Größen:

y = Anzahl der infizierten Zellen,
 v = Anzahl der freien Viren,
 a = Sterberate der infizierten Zellen,
 k = Vermehrungsrate der freien Viren infolge der infizierten Zellen, und
 u = Sterberate der freien Viren

Mit der Funktion $\tilde{f}(y, v) := (-ay, ky - uv)$ erhalten wir die Jacobi-Matrix

$$D\tilde{f}(y, v) = \begin{pmatrix} -a & 0 \\ k & -u \end{pmatrix}.$$

Charakteristisches Polynom vom linearisiertem System: (E = Einheitsmatrix)

$$\det(D\tilde{f}(y, v) - sE) = (-a - s) \cdot (-u - s) = 0$$

Mit den Eigenwerten $s_1 = -u < 0$ und $s_2 = -a < 0$ liegt im Fall $u \neq a$ ein stabiler Knoten und im Fall $u = a$ ein stabiler Stern vor. Das System hat nur stabile Fixpunkte.

3.1 HIV: Protease Hemmer

Wir wenden uns nun folgenden Differentialgleichungssystem, bei dem einige weitere Größen berücksichtigt sind, zu:

$$\begin{aligned}\dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= -uv \\ \dot{w} &= ky - uw\end{aligned}\tag{3.5}$$

Dabei sind:

x = Anzahl der nichtinfizierten Zellen,
 y = Anzahl der infizierten Zellen,
 v = Anzahl der Viruspartikel,
 w = Anzahl der nichtinfizierten Viruspartikel,
 β = Vermehrungsrate der infizierten Zellen infolge der Reaktionen zwischen nichtinfizierten Zellen und Viruspartikel,
 a = Sterberate der infizierten Zellen,
 u = Sterberate der Viren und der nichtinfizierten Viruspartikel, und
 k = Vermehrungsrate der nichtinfizierten Viruspartikel.

Wir bilden:

$$\tilde{f}(y, v, w) := (\beta xv - ay, -uv, ky - uw)$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f}(y, v, w) = \begin{pmatrix} -a & \beta x & 0 \\ 0 & -u & 0 \\ k & 0 & -u \end{pmatrix}$$

Mit Anwendung der Sarrus Regel erhalten wir das charakteristische Polynom

$$\det(D\tilde{f}(y, v, w) - sE) = (-a - s) \cdot (-u - s)^2 = 0.$$

Mit den Nullstellen:

$$s_1 = -a < 0 \quad s_2 = s_3 = -u < 0$$

Damit kann es bei diesem System nur stabile Fixpunkte geben.

Nun schauen wir uns ein etwas komplizierteres System an. Bei diesem System sind unvollständige Viren und auch latent infizierte Zellen enthalten:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y}_1 &= q_1\beta xv - a_1y_1 + \alpha y_2 \\ \dot{y}_2 &= q_2\beta xv - a_2y_2 - \alpha y_1 \\ \dot{y}_3 &= q_3\beta xv - a_3y_3 \\ \dot{v} &= ky_1 - uv\end{aligned}\tag{3.6}$$

mit den neuen Größen:

y_1 = Anzahl der Viren produzierenden Zellen,
 y_2 = Anzahl der latent infizierten Zellen,
 y_3 = Anzahl der Zellen mit unvollständigen Viren,
 q_1 = Wahrscheinlichkeit, mit der eine Viren produzierende Zelle entsteht.
 q_2 = Wahrscheinlichkeit, mit der eine latent infizierte Zelle entsteht.
 q_3 = Wahrscheinlichkeit, mit der eine Zelle mit unvollständigen Virus entsteht.
 a_1 = Sterberate der Viren produzierenden Zellen,
 a_2 = Sterberate der latent infizierten Zellen,
 a_3 = Sterberate der Zellen mit unvollständigen Viren, und
 α = Rate, mit der latent infizierte Zellen zu Viren produzierenden Zellen werden.

Zu den Größen λ , d und β vgl. Gleichung (2. 1)

Typische Werte für die Konstanten sind z.B. $\lambda = 10^7$, $d = 0.1$, $a_1 = 0.5$, $a_2 = 0.01$, $a_3 = 0.008$, $\alpha = 0.4$, $\beta = 5 \cdot 10^{-10}$, $q_1 = 0.55$, $q_2 = 0.05$, $q_3 = 0.4$, $k = 500$ und $u = 5$.

Wir definieren:

$$\tilde{f}(x, y_1, y_2, y_3, v) := \begin{pmatrix} \lambda - dx - \beta xv \\ q_1 \beta xv - a_1 y_1 + \alpha y_2 \\ q_2 \beta xv - a_2 y_2 - \alpha y_2 \\ q_3 \beta xv - a_3 y_3 \\ ky_1 - uv \end{pmatrix}$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f} = \begin{pmatrix} -d - \beta v & 0 & 0 & 0 & -\beta x \\ q_1 \beta v & -a_1 & \alpha & 0 & q_1 \beta x \\ q_2 \beta v & 0 & (-a_2 - \alpha) & 0 & q_2 \beta x \\ q_3 \beta v & 0 & 0 & -a_3 & q_3 \beta x \\ 0 & k & 0 & 0 & -u \end{pmatrix}$$

Die Fixpunkte

$$x^* = \frac{x_0}{R_0} \quad \text{und} \quad v^* = (R_0 - 1) \cdot \frac{d}{\beta}$$

mit

$$x_0 = \frac{\lambda}{d} \quad \text{und} \quad R_0 = \frac{\beta \lambda k}{a_1 d u} \cdot \left(q_1 + \frac{q_2 \alpha}{\alpha + \alpha_2} \right)$$

können durch Einsetzen in das System (3. 6) überprüft werden.

x_0 ist der Gleichgewichtspunkt der nichtinfizierten Zellen vor der Infektion und R_0 das grundlegende Reproduktionsverhältnis.

Das charakteristische Polynom wird mit

$$\det(D\tilde{f}(x^*, v^*) - sE)$$

berechnet.

Multiplikation des charakteristischen Polynoms mit -1 führt zur Normalform

$$s^5 + a_1 s^4 + a_2 s^3 + a_3 s^2 + a_4 s + a_5 = 0.$$

Wir definieren

$$\Delta_1 := a_1 \quad , \quad \Delta_2 := \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix} \quad , \quad \Delta_3 := \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix} \quad ,$$

$$\Delta_4 := \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 \\ 0 & 0 & a_5 & a_4 \end{pmatrix} \quad , \quad \Delta_5 := a_5 \cdot \Delta_4.$$

Nach Satz 6.2 im Anhang folgt:

Das normierte Polynom hat genau dann Lösungen mit negativen Realteilen, wenn $\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3, \Delta_4$ und Δ_5 alle positiv sind.

Also folgt die Stabilität des Systems genau dann, wenn $\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3, \Delta_4$ und Δ_5 alle größer als Null sind.

Wir betrachten nun eine Anti-Viral-Therapie, die Infektionen von neuen Zellen verhindert. Das bedeutet $\beta = 0$. Es folgt dann aus dem System (3.6):

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= -a_1 y_1 + \alpha y_2 \\ \dot{y}_2 &= -a_2 y_2 - \alpha y_2 \\ \dot{y}_3 &= -a_3 y_3 \\ \dot{v} &= k y_1 - u v \end{aligned} \tag{3.7}$$

Wir konstruieren:

$$\tilde{f}(y_1, y_2, y_3, v) := \begin{pmatrix} -a_1 y_1 + \alpha y_2 \\ -a_2 y_2 - \alpha y_2 \\ -a_3 y_3 \\ k y_1 - u v \end{pmatrix}$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f}(y_1, y_2, y_3, v) = \begin{pmatrix} -a_1 & \alpha & 0 & 0 \\ 0 & (-a_2 - \alpha) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -a_3 & 0 \\ k & 0 & 0 & -u \end{pmatrix}$$

Wir bestimmen das charakteristische Polynom. Die Entwicklung erfolgt nach der 4. Spalte:

$$\begin{aligned} &\det(D\tilde{f}(y_1^*, y_2^*, y_3^*, v^*) - sE) \\ &= (-u - s) \cdot (-a_1 - s) \cdot (-a_2 - \alpha - s) \cdot (-a_3 - s) = 0 \end{aligned}$$

Es ergibt sich

$$s_1 = -u < 0 \quad , \quad s_2 = -a_1 < 0 \quad , \quad s_3 = -a_2 - \alpha < 0 \quad , \quad s_4 = -a_3 < 0.$$

Dieses System hat also nur stabile Fixpunkte.

4 Dynamik von Hepatitis B Viren

Wir gehen nun zu einem Modell für die Dynamik von Hepatitis B Viren über, durch folgendes Differentialgleichungssystem (vgl. Novak [NM] S.45):

$$\begin{aligned}\dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= -uv.\end{aligned}\tag{4. 8}$$

Zu den Größen vgl. (2. 1). Wir definieren:

$$\tilde{f}(y, v) := (\beta xv - ay, -uv)$$

Funktionalmatrix:

$$D\tilde{f}(y, v) = \begin{pmatrix} -a & \beta x \\ 0 & -u \end{pmatrix}$$

Charakteristisches Polynom:

$$\det(D\tilde{f}(y, v) - sE) = (-a - s) \cdot (-u - s)$$

Die Nullstellen sind:

$$s_1 = -a < 0 \quad , \quad s_2 = -u < 0$$

Bei $a \neq u$ handelt es sich um einen stabilen Knoten. Bei $a = u$ ergibt sich ein stabiler Stern.

Setzen wir nun $\beta = 0$, so erhalten wir das spezielle System

$$\begin{aligned}\dot{y} &= -ay \\ \dot{v} &= -uv.\end{aligned}\tag{4. 9}$$

Dieses System hat dasselbe charakteristische Polynom und daher auch dasselbe Stabilitätsverhalten.

5 Dynamik der Immunabwehr

Wir berücksichtigen nun die Immunabwehr. Dazu schauen wir uns verschiedene plausible Modelle an. Die Unterschiede liegen bei der CTL-Reaktion. Wir betrachten ein System mit selbst-regulierter CTL-Reaktion:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} &= ky - uv \\ \dot{z} &= c - bz\end{aligned}\tag{5. 10}$$

Dabei sind:

x = Anzahl der nichtinfizierten Zellen,
 y = Anzahl der infizierten Zellen,
 v = Anzahl der freien Viruspartikel,
 z = CTL-Reaktion, die infizierte Zellen eliminiert.
 λ = Vermehrungsrate der nichtinfizierten Zellen,
 d = Sterberate der nichtinfizierten Zellen,
 β = Vermehrungsrate der Viren, die infolge der Reaktionen zwischen den nichtinfizierten Zellen und den Viren entstehen.
 a = Sterberate der infizierten Zellen,
 p = Sterberate der infizierten Zellen infolge der Wechselwirkung zwischen infizierten Zellen und der CTL-Reaktion,
 k = Vermehrungsrate der freien Viruspartikel,
 u = Sterberate der freien Viruspartikel,
 c = Vermehrungsrate der CTL-Reaktion, und
 b = Sterberate der CTL-Reaktion.

Typische Werte für die Konstanten sind z.B. $\lambda = 1$, $d = 0.01$, $a = 0.5$, $\beta = 0.005$, $k = 50$, $u = 5$, $p = 1$ und $b = 0.05$.

Wir bilden:

$$\tilde{f}(x, y, v, z) := \begin{pmatrix} \lambda - dx - \beta xv \\ \beta xv - ay - pyz \\ ky - uv \\ c - bz \end{pmatrix}$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f}(x, y, v, z) = \begin{pmatrix} (-d - \beta v) & 0 & -\beta x & 0 \\ \beta v & (-a - pz) & \beta x & -py \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -b \end{pmatrix}$$

Wir schauen nun auf ein System mit nichtlinearer CTL-Reaktion:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} &= ky - uv \\ \dot{z} &= cyz - bz \end{aligned} \tag{5.11}$$

Wir konstruieren:

$$\tilde{f}(x, y, v, z) := \begin{pmatrix} \lambda - dx - \beta xv \\ \beta xv - ay - pyz \\ ky - uv \\ cyz - bz \end{pmatrix}$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f}(x, y, v, z) = \begin{pmatrix} (-d - \beta v) & 0 & -\beta x & 0 \\ \beta v & (-a - pz) & \beta x & -py \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & cz & 0 & (cy - b) \end{pmatrix}$$

Wir betrachten nun ein System mit linearer Immunreaktion:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} &= ky - uv \\ \dot{z} &= cy - bz\end{aligned}\tag{5.12}$$

Wir definieren

$$\tilde{f}(x, y, v, z) := \begin{pmatrix} \lambda - dx - \beta xv \\ \beta xv - ay - pyz \\ ky - uv \\ cy - bz \end{pmatrix}.$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f}(x, y, v, z) = \begin{pmatrix} (-d - \beta v) & 0 & -\beta x & 0 \\ \beta v & (-a - pz) & \beta x & -py \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & c & 0 & -b \end{pmatrix}$$

Für das charakteristische Polynom dieser 3 Systeme (als Funktion der Gleichgewichtspunkte)

$$\det(D\tilde{f}(x^*, y^*, v^*, z^*) - sE)$$

bekommen wir ein Polynom

$$s^4 + a_1 s^3 + a_2 s^2 + a_3 s + a_4 = 0.$$

Das System ist genau dann stabil, wenn $\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3$ und Δ_4 positiv sind. Dabei sind

$$\Delta_1 := a_1 \quad , \quad \Delta_2 := \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix} \quad ,$$

$$\Delta_3 := \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & a_4 & a_3 \end{pmatrix} \quad , \quad \Delta_4 := a_4 \cdot \Delta_3.$$

Damit ist das Stabilitätskriterium angedeutet. Nun gehen wir zu Modellen über, die sich ausschließlich mit der Immunreaktion des Körpers beschäftigen. Die Anzahl der infizierten und nichtinfizierten Zellen wird dabei vernachlässigt. Damit wird eine Vereinfachung erreicht. Wir betrachten das Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned}\dot{v} &= v \cdot (r - pz) \\ \dot{z} &= c - bz.\end{aligned}\tag{5.13}$$

Die neuen Konstanten r und p sind Vermehrungs- bzw. Sterberaten. Wir bilden:

$$\tilde{f}(v, z) := (v \cdot (r - pz), c - bz)$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f}(v, z) = \begin{pmatrix} r - pz & -pv \\ 0 & -b \end{pmatrix}$$

Charakteristisches Polynom:

$$\det(D\tilde{f}(v, z) - sE) = (r - pz - s) \cdot (-b - s)$$

Die Nullstellen sind:

$$s_1 = r - \frac{pc}{b} \quad , \quad s_2 = -b < 0$$

Somit haben wir einen Sattelpunkt - auch hyperbolischer Punkt genannt. Hier gibt es stabile und instabile Bereiche. Aus der Gleichgewichtsbedingung $z^* = \frac{c}{b}$, die man direkt aus der Gleichung (5. 13) erkennt, folgt:

Wenn $r < \frac{pc}{b}$, dann klingt v allmählich auf Null ab. Das Immunsystem kontrolliert die Viren. Wenn $r > \frac{pc}{b}$, dann wächst v immer weiter. Das Immunsystem kann die Viren nicht kontrollieren.

Wir gehen nun ein auf das abgeänderte System

$$\begin{aligned} \dot{v} &= v \cdot (r - pz) \\ \dot{z} &= cv - bz. \end{aligned} \tag{5. 14}$$

Wir definieren:

$$\tilde{f}(v, z) := (v \cdot (r - pz), cv - bz)$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f}(v, z) = \begin{pmatrix} r - pz & -pv \\ c & -b \end{pmatrix}$$

charakteristisches Polynom mit Gleichgewichtspunkten v^*, z^* :

$$\det(D\tilde{f}(v^*, z^*) - sE) = s^2 + s \cdot b + cpv^* = 0$$

Wir kommen zu den Lösungen

$$s_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4cpv^*}}{2}.$$

Durch Einsetzen von

$$v^* = \frac{rb}{cp} \quad z^* = \frac{r}{p}$$

in die Differentialgleichung (5. 14) ergibt sich die Fixpunkteigenschaft.

Einsetzung von v^* in das charakteristische Polynom führt zu den Lösungen

$$s_1 < 0 \quad , \quad s_2 < 0.$$

Das System ist also stabil bei $v^* = \frac{rb}{cp}$ und z^* beliebig.

Nun verändern wir das System zu

$$\begin{aligned}\dot{v} &= v \cdot (r - pz) \\ \dot{z} &= z \cdot (cv - b).\end{aligned}\tag{5. 15}$$

Wir bilden:

$$\tilde{f}(v, z) := (v \cdot (r - pz), z \cdot (cv - b))$$

Jacobi Matrix:

$$D\tilde{f}(v, z) = \begin{pmatrix} r - pz & -pv \\ cz & cv - b \end{pmatrix}$$

charakteristisches Polynom:

$$\det(D\tilde{f}(v^*, z^*) - sE) = s^2 + s \cdot (-r - cv^* + b + pz^*) + rcv^* - rb + pcv^*z^* + pz^*b$$

Für die Gleichgewichtspunkte bekommen wir aus dem System (5. 15)

$$v^* = \frac{b}{c} \quad z^* = \frac{r}{p}.$$

Diese eingesetzt in das charakteristische Polynom

$$s^2 + 2rb = 0.$$

Die Nullstellen sind

$$s_{1,2} = \pm\sqrt{-2rb}.$$

Bei einem linearen System würde sich ein Zentrum oder elliptischer Punkt ergeben. Da aber das System nichtlinear ist, bleibt die Entscheidung offen.

6 Anhang

In diesem Abschnitt sind die wesentlichen Ergebnisse, die zur Stabilitätsanalyse benötigt werden, zusammengestellt.

Satz 6.1 Sei $x = x(t) : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^n$ und A eine $n \times n$ -Matrix mit reellen Einträgen. Das System $\dot{x}(t) = Ax$ ist genau dann stabil, wenn alle Eigenwerte von A negativen Realteil haben.

Nach Leipholz [L] Kapitel 1.3.2 S.36 gilt folgender Satz:

Satz 6.2 Sei

$$H = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}$$

die Hurwitz-Matrix zum Polynom $s^n + a_1s^{n-1} + \dots + a_{n-1}s + a_n$. Dann haben die Nullstellen des Polynoms genau dann negative Realteile, wenn alle Hauptunterdeterminanten der Matrix H positiv sind. Die Hauptunterdeterminanten sind die Größen

$$\Delta_1 = a_1 \quad , \quad \Delta_2 = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix} \quad , \quad \Delta_3 = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix} \quad ,$$

$$\dots, \Delta_{n-1} = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}, \quad \Delta_n = a_n \cdot \Delta_{n-1}.$$

Literatur

- [NM] Martin A. Novak and Robert M. May, *Virus dynamics* Oxford University Press 2000.
- [L] Horst Leipholtz, *Stability Theory. An Introduction to the Stability of Dynamic Systems and Rigid Bodies*, 2nd ed., Teubner 1987.