# Beispiele von Anwendungen aus der Medizin für den Mathematikunterricht

Franz Schlöglhofer
Universität Linz und Pädagogische Hochschule Oberösterreich

## 1. Einführung

Wie in vielen Wissenschaften bewährt sich auch in der Medizin der vielfältige Einsatz mathematisch-naturwissenschaftlicher Methoden. Man denke etwa an die mathematischen Grundlagen der Computertomographie sowie den Einsatz von statistischen Methoden, um nur zwei Beispiele zu nennen.

Hier im Beitrag werden beispielhaft zwei gut zum Mathematiklehrplan der Oberstufe passende Anwendungen aus den folgenden Bereichen behandelt:

- Aufnahme und Abbau von Medikamenten
- Mathematische Beschreibung von Epidemien

### Lehrplanbezug

Im allgemeinen Teil des Lehrplans der Oberstufe AHS wird der anwendungs-orientierte Aspekt von Mathematik angesprochen:

- Der Unterricht soll aufzeigen, dass Mathematik in vielen Bereichen des Lebens (Finanzwirtschaft, Soziologie, Medizin usw.) eine wichtige Rolle spielt.
- Anwendungsorientierte Kontexte verdeutlichen die Nützlichkeit der Mathematik in verschiedenen Lebensbereichen und motivieren so dazu, neues Wissen und neue Fähigkeiten zu erwerben.

Vom inhaltlichen Teil des Lehrplans sind speziell Folgen (6. Klasse) und dynamische Prozesse (8. Klasse) relevant:

- Verwenden von Folgen zur Beschreibung diskreter Prozesse in anwendungsorientierten Bereichen.
- Beschreiben von Systemen mit Hilfe von Wirkungsdiagrammen, Flussdiagrammen, Differenzengleichungen oder Differentialgleichungen; Untersuchen des dynamischen Verhaltens von Systemen, Lösen von einfachen Differentialgleichungen, insbesondere $y' = k.y$

Lernen mit technologischer Unterstützung:

Gerade bei dynamischen Systemen ist die Verwendung von Software nützlich. Diskrete Modelle lassen sich gut mit einer Tabellenkalkulation behandeln, für die Lösung von Differentialgleichungen kann eine geeignete Computeralgebra – Software verwendet werden.

## 2. Medikamentenaufnahme und –abbau

Für die Behandlung in der Schule ist eine Vereinfachung der medizinischen Grundlagen notwendig, z.B. in der Terminologie, aber auch bei der Beschreibung der

Vorgänge im Körper selbst. Viele Eigenschaften von Medikamenten müssten genauer betrachtet werden. Fragen könnten auftreten wie etwa: Wie wird ein Medikament eingenommen, wie und in welchen Bereich des Körpers verteilt es sich, wie und in welcher Form wird es abgebaut (z.B. exponentiell oder linear), wirkt es sofort wie z.B. bei einer Injektion bestimmter Mittel direkt ins Blut,…) usw.

## 2.1 Periodische Aufnahme – prozentuelle Abnahme

Einem Patienten werden in regelmäßigen Abständen je $z$ Einheiten des Wirkstoffs eines bestimmten Medikaments verabreicht. In einer Zeitperiode (Zeitspanne zwischen zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten) wird der Wirkstoff aufgenommen, bis zum Ende der Zeitperiode werden p% der am Beginn im Körper befindlichen Wirkstoffmenge abgebaut. Berechne mit z=10 p=20 und $m_0$=0 die Wirkstoffmenge im Körper $m_n$ zu den Zeitpunkten 1, 2, 3, … (jeweils direkt nach Aufnahme)!

**Diskretes Modell:**

Wir nehmen an: Die Wirkstoffmenge wird zu den Zeitpunkten 0, 1, 2, 3, … angegeben. In jedem Schritt kommen zu $m_n$ (vorhandene Menge) z Einheiten dazu, p% von $m_n$ werden abgebaut.

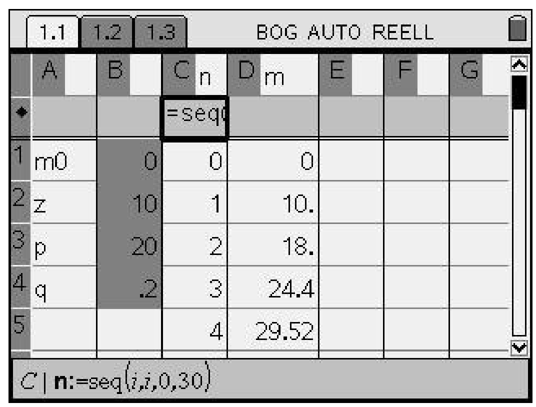
$m_{n+1} = m_n + z - q \cdot m_n$ mit Anfangswert $m_0$ und q=p/100

$m_{n+1} = m_n + 10 - 0{,}2 \cdot m_n = 0{,}8 \cdot m_n + 10$

Berechnung in der Tabellenkalkulation (hier mit NSPIRE):

Eintragungen in der Tabelle:

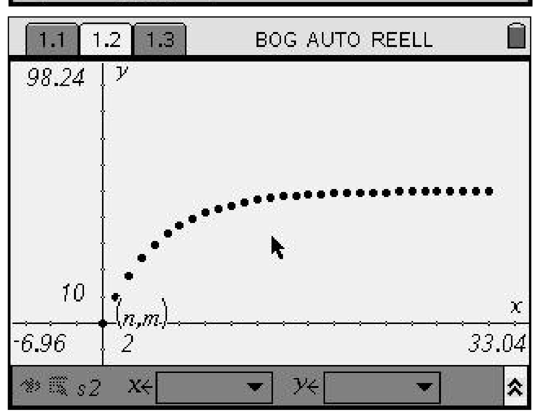
| | A | B | C **n** | D **m** |
|---|---|---|---|---|
| | | | **=seq(..** | |
| 1 | m0 | **M0:=0** | 0 | **=m0** |
| 2 | z | **Z:=10** | 1 | **=d1+z-q·d1** |
| 3 | p | **P:=20** | 2 | **=d2+z-q·d2** |
| 4 | q | **Q:=p/100.** | 3 | **=d3+z-q·d3** |




*A1-A4*: Bezeichnungen als Texteintrag
*B1-B4*: Festlegung der Variablen.

In Spalte C Zeitpunkte von 0 bis 30: **=seq(i,i,0,30)**

Grafische Darstellung als Streuplot. Man könnte anhand des Bildes zur Vermutung kommen, dass die Folge einen Grenzwert hat. Eine Beschränkung der Wirkstoffmenge ist auch plausibel, da die Zufuhr immer gleich groß ist, die Abnahme jedoch mit wachsender Wirkstoffmenge größer wird.

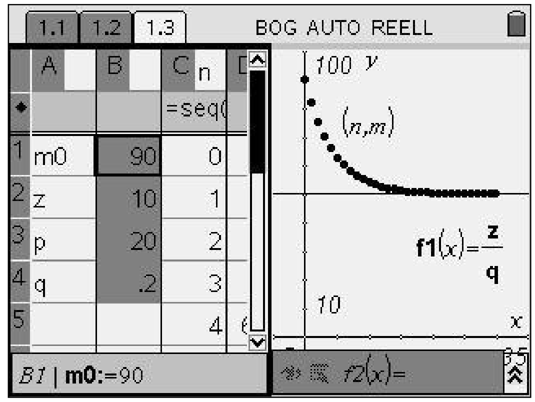


Vermutung über den Grenzwert: Im Grenzfall sollen die Werte beim Übergang von $m_n$ auf $m_{n+1}$ gleich bleiben.

$$m_{n+1} = m_n$$
$$m_n = m_n + z - q \cdot m_n$$
$$m_n = \frac{z}{q} = \frac{10}{0{,}2} = 50$$

(Man könnte den Grenzwert auch mit Hilfe von geometrischen Reihen berechnen.)

Die Abbildung zeigt eine fallende Folge (Startwert größer als der Grenzwert),




## Kontinuierliches Modell:

Das Medikament soll nun kontinuierlich zugeführt werden, z.B. durch eine Infusion. Wir erhalten für die Zeitspanne $\Delta t$:

$$m(t+\Delta t) = m(t) + \Delta t \cdot (z - q \cdot m(t))$$

Differenzenquotient (mittlere Änderungsrate) im Intervall $[t, t+\Delta t]$:

$$\frac{m(t+\Delta t) - m(t)}{\Delta t} = z - q \cdot m(t)$$

Mit $\Delta t \to 0$ ergibt sich die Differentialgleichung

$$m'(t) = z - q \cdot m(t)$$

Lösung:

Ableitung der Gleichung: $m''(t) = -q \cdot m'(t)$

Lösung dieser Gleichung: $m'(t) = c \cdot e^{-q \cdot t}$ (c Konstante)

(da die Lösung der Gleichung $f'(x) = k \cdot f(x)$ gleich $f(x) = c \cdot e^{k \cdot x}$ ist)

Einsetzen in die ursprüngliche Gleichung ergibt $c \cdot e^{-q \cdot t} = z - q \cdot m(t)$

Berechnung von m(t):

$$m(t) = \frac{1}{q}(z - c \cdot e^{-q \cdot t})$$

Z.B. für m(0)=0 erhält man c=z und damit

$m(t) = \frac{z}{q}(1 - e^{-q \cdot t})$ bzw. $m(t) = 50(1 - e^{-0{,}2 \cdot t})$ mit den konkreten Werten.

Es ergibt sich also eine exponentielle Annäherung an z/q.

Lösung mit NSPIRE:

Wir verwenden in der Anweisung „deSolve“ statt t und m(t) die Variablen x und y:

Die Konstante (***c5***) kann mit Hilfe des Anfangswerts m(0)=0 ( $x = 0 \wedge y = 0$ ) berechnet werden.

$$y = c5 \cdot e^{-q \cdot x} + \frac{z}{q} \mid y=0 \text{ and } x=0 \qquad 0 = \frac{z}{q} + c5$$

$$\text{solve}\left(0 = \frac{z}{q} + c5, c5\right) \qquad c5 = \frac{-z}{q}$$

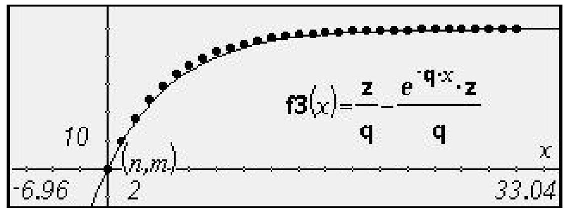
$$g(x) := c5 \cdot e^{-q \cdot x} + \frac{z}{q} \mid c5 = \frac{-z}{q} \qquad \text{Fertig}$$

$$g(x) \qquad \frac{z}{q} - \frac{e^{-q \cdot x} \cdot z}{q}$$

Mit dem Ausdruck für ergibt sich die Funktion g mit

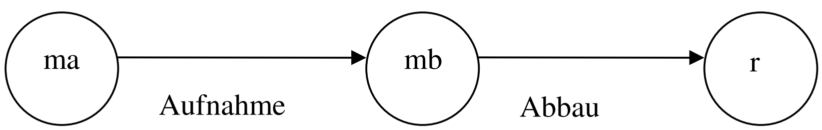
$$g(x) = \frac{z}{q}(1 - e^{-q \cdot x}) \quad \text{bzw.}$$

$$g(x) = 50(1 - e^{-0,2 \cdot x})$$




## 2.2 Aufnahme und Abbau von Medikamenten (Bateman-Funktionen)

Annahmen: Die Aufnahme eines Medikaments erfolgt mit einer einmaligen Medikamentengabe (zum Zeitpunkt t=0). Man stellt sich sowohl die Aufnahme in den Wirkungsbereich als auch den Abbau als Diffusionsprozesse vor. Beide Prozesse verlaufen exponentiell. Vom ersten Depot (ma) gelangt der Wirkstoff in den Wirkungsbereich (mb); gleichzeitig mit der Aufnahme wird dort wieder abgebaut.




**Diskretes Modell:**

$$ma_{n+1} = ma_n - z \cdot ma_n$$

$$mb_{n+1} = mb_n + z \cdot ma_n - a \cdot mb_n$$

Anfangs wird einmalig die Menge $ma_0$=b zugeführt.

z … Aufnahmerate ; a … Abnahmerate

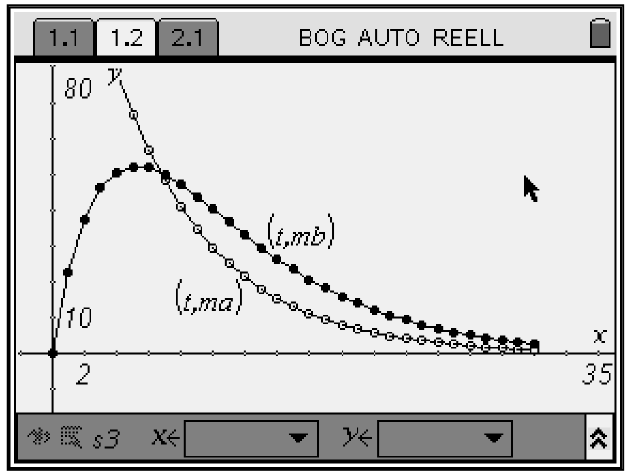
Eintragungen in der Tabelle:

| | A | B | C **t** | D **ma** | E **mb** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **=s** | | |
| 1 | ma0 | **150** | 0 | **=b1** | **=b2** |
| 2 | mb0 | **0** | 1 | **=d1-z·d1** | **=e1+z.d1-a.e1** |
| 3 | z | **z:=.15** | 2 | **=d2-z·d2** | **=e2+z.d2-a.e2** |
| 4 | a | **a:=0.2** | 3 | **=d3-z·d1** | **=e3+z.d3-a.e3** |

| | A | B | C t | D ma | E mb | F | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ♦ | | | | | | | |
| 1 | ma0 | 150 | 0 | 150 | 0 | | |
| 2 | mb0 | 0 | 1 | 127.5 | 22.5 | | |
| 3 | z | .15 | 2 | 108.3... | 37.125 | | |
| 4 | a | .2 | 3 | 92.11... | 45.95... | | |
| 5 | | | 4 | 78.30... | 50.58... | | |

Mit den gewählten Werten ergibt sich der dargestellte typische Kurvenverlauf. Es nimmt mb durch den Übergang von ma zunächst zu und dann durch den Abbau wiederum ab, wenn ma zu gering ist.

Mit dem Modell in der Tabellenkalkulation kann bereits gut experimentiert werden. Durch Änderung der Konstanten z und a sowie der Anfangsmenge kann der zeitliche Verlauf verändert werden.




**Kontinuierliches Modell**

Die Eigenschaften der Bateman-Funktionen selbst kann man allgemeiner mit Hilfe eines kontinuierlichen Modells untersuchen.

$$m_a(t+\Delta t) = m_a(t) + \Delta t \cdot (-z \cdot m_a(t))$$

$$m_b(t+\Delta t) = m_b(t) + \Delta t \cdot (z \cdot m_a(t) - a \cdot m_b(t))$$

$$\frac{m_a(t+\Delta t) - m_a(t)}{\Delta t} = -z \cdot m_a(t)$$

$$\frac{m_b(t+\Delta t) - m_b(t)}{\Delta t} = z \cdot m_a(t) - a \cdot m_b(t)$$

Mit $\Delta t \to 0$ erhält man die beiden Differentialgleichungen:

$$m_a'(t) = -z \cdot m_a(t), \quad m_b'(t) = z \cdot m_a(t) - a \cdot m_b(t)$$

Von der ersten Gleichung ist die Lösung bekannt mit $m_a(t) = b \cdot e^{-z \cdot t}$
(b Anfangsmenge mit $b=m_a(0)$).
Eingesetzt in die zweite Gleichung ergibt $m_b'(t) = z \cdot b \cdot e^{-z \cdot t} - a \cdot m_b(t)$.
Schreibweise mit y:
Durch Einsetzen von $y = m_b$ ergibt sich $y'(t) = z \cdot b \cdot e^{-z \cdot t} - a \cdot y(t)$

Diese Gleichung kann (etwas „trickreich") gelöst werden:
Wir multiplizieren zunächst die Gleichung mit $e^{a \cdot t}$ und formen um:

$$y'(t) \cdot e^{a \cdot t} = z \cdot b \cdot e^{(a-z) \cdot t} - a \cdot y(t) \cdot e^{a \cdot t}$$

$$y'(t) \cdot e^{a \cdot t} + a \cdot y(t) \cdot e^{a \cdot t} = z \cdot b \cdot e^{(a-z) \cdot t}$$

Die linke Seite der Gleichung kann als Ableitung geschrieben werden (Produktregel):

$$(y(t) \cdot e^{a \cdot t})' = z \cdot b \cdot e^{(a-z) \cdot t}$$

Nun müssen zwei Fälle unterschieden werden:
1. Fall $a \neq z$

$$y(t) \cdot e^{a \cdot t} = \frac{z \cdot b}{a-z} \cdot e^{(a-z) \cdot t} + C$$

Berechnung der Konstanten C: $y(0)=0=\frac{z\cdot b}{a-z}+C$ bzw. $C=-\frac{z\cdot b}{a-z}$

$$y(t)\cdot e^{a\cdot t}=\frac{z\cdot b}{a-z}\cdot e^{(a-z)\cdot t}-\frac{z\cdot b}{a-z}$$

$$y(t)=\frac{z\cdot b}{a-z}\cdot(e^{-z\cdot t}-e^{-a\cdot t})$$

2. Fall $a=z$

$$(y(t)\cdot e^{z\cdot t})'=z\cdot b\cdot e^{0\cdot t}=z\cdot b$$

$$y(t)\cdot e^{z\cdot t}=z\cdot b\cdot t+C$$

Aus $y(0)=0$ folgt $C=0$ und damit ergibt sich: $y(t)=b\cdot z\cdot t\cdot e^{-z\cdot t}$

Lösung mit NSPIRE:

Mit „deSolve“ kann die Differentialgleichung in der angegebenen Form gelöst werden. Statt der zunächst ausgegebenen Konstanten ***c4*** wird c verwendet. Die Berechnung der Konstanten erfolgt unter der Bedingung, dass y=0 und t=0.

1. Fall

$$\text{deSolve}\left(y'=z\cdot b\cdot e^{-z\cdot t}-a\cdot y,t,y\right)$$
$$y=\mathbf{c4}\cdot e^{-a\cdot t}-\frac{b\cdot e^{-t\cdot z}\cdot z}{z-a}$$

$$\text{solve}\left(y=c\cdot e^{-a\cdot t}-\frac{b\cdot e^{-t\cdot z}\cdot z}{z-a},c\right)|y=0 \text{ and } t=0$$
$$c=\frac{b\cdot z}{z-a}$$

Der Ausdruck sollte anschließend noch in eine übersichtlichere Anordnung gebracht werden.

$$c\cdot e^{-a\cdot t}-\frac{b\cdot e^{-t\cdot z}\cdot z}{z-a}|c=\frac{b\cdot z}{z-a}$$
$$\frac{b\cdot e^{-a\cdot t}\cdot z}{z-a}-\frac{b\cdot e^{-t\cdot z}\cdot z}{z-a}$$

Analog kann auch der zweite Fall mit (a=z) behandelt werden.

$$\text{deSolve}\left(y'=z\cdot b\cdot e^{-z\cdot t}-z\cdot y,t,y\right)$$
$$y=(b\cdot t\cdot z+\mathbf{c5})\cdot e^{-t\cdot z}$$

$$\text{solve}\left(y=(b\cdot t\cdot z+c)\cdot e^{-t\cdot z},c\right)|y=0 \text{ and } t=0 \qquad c=0$$

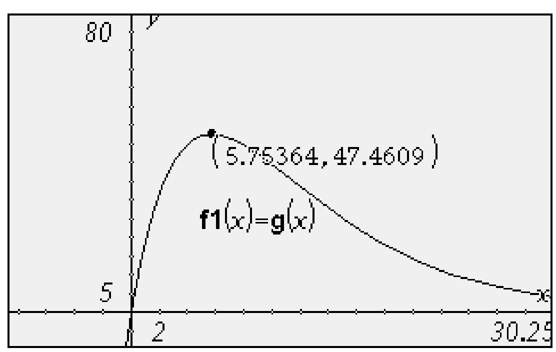
Darstellung der Funktion mit z=0,15, a=0,2 und y(0)=b=150:

Mit $y(t)=\frac{z\cdot b}{a-z}\cdot(e^{-z\cdot t}-e^{-a\cdot t})$ ergibt sich die Funktion f:

$$f(x):=\frac{z\cdot b}{a-z}\cdot\left(e^{-z\cdot x}-e^{-a\cdot x}\right) \qquad \textit{Fertig}$$

$$g(x):=f(x)|a=.2 \text{ and } z=.15 \text{ and } b=150 \qquad \textit{Fertig}$$

$$\text{exact}(g(x)) \qquad 450\cdot e^{\frac{-x}{5}}\cdot\left(e^{\frac{x}{20}}-1\right)$$



Berechnung der Extremstelle

$$\frac{d}{dx}(f(x)) \qquad \frac{-b\cdot\left(a\cdot e^{x\cdot z}-e^{a\cdot x}\cdot z\right)\cdot e^{x\cdot(-z-a)}\cdot z}{z-a}$$

$$\text{solve}\left(\frac{-b\cdot\left(a\cdot e^{x\cdot z}-e^{a\cdot x}\cdot z\right)\cdot e^{x\cdot(-z-a)}\cdot z}{z-a}=0,x\right)$$

$$\frac{b\cdot z}{z-a}=0 \text{ or } x=\frac{\ln\left(\frac{z}{a}\right)}{z-a} \text{ and } \frac{z}{a}\geq 0$$

Die Extremstelle ergibt sich damit allgemein mit $\frac{\ln(z)-\ln(a)}{z-a}$

## 2.3. Abbau von Alkohol im menschlichen Körper

Annahmen: Zum Zeitpunkt t=0 wird eine bestimmte Menge Alkohol aufgenommen. Dieser gelangt über den Magen-Darm-Trakt (exponentieller Abbau) ins Blut. Dort wird pro Stunde jeweils eine konstante Alkoholmenge abgebaut (Sättigung des Abbauprozesses in der Leber).

Angegeben wird häufig der Abbau zwischen 0,1 und 0,2 Promille pro Stunde (wir rechnen hier mit 0,12 Promille – das entspricht einem Abbau von 0,002 Promille pro Minute).

**Diskretes Modell**

Abbau im Darm proportional zu ma; Der Abbau a im Blut ist konstant.

$$ma_{n+1} = ma_n - z\cdot ma_n$$
$$mb_{n+1} = mb_n + z\cdot ma_n - a$$

Berechnung in der Tabellenkalkulation:
Einige Annahmen für Zahlenwerte (Berechnung mit Schrittweite 10min):
Innerhalb einer Stunde ist der Großteil des Alkohols im Darm abgebaut.

Z.B.: 5% Abnahme in einer Minute. Nach einer Stunde: $(0{,}95)^{60} \approx 0{,}05$

Schrittweite 10min: $(0{,}95)^{10} \approx 0{,}6$ ; Z.B. Wahl von z mit z=0,04

a=0,02 Abbau im Blut innerhalb von 10 Minuten.

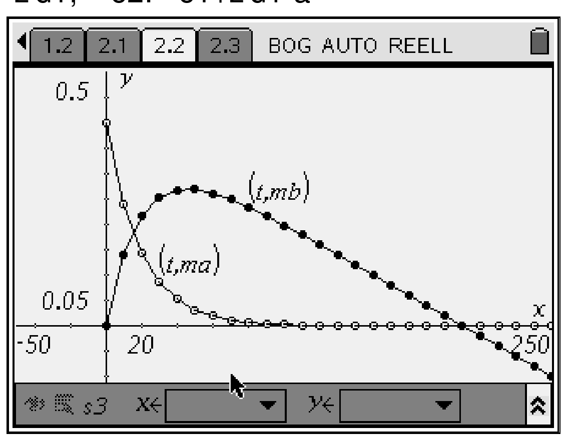
Formeln in der Tabellenkalkulation analog zu den Bateman-Funktionen:

Z.B.: Spalte C: =seq(i,i,0,300,10); d2: =d1-z·d1; e2: =e1+z·d1-a

1.2 | 2.1 | 2.2 | 2.3 BOG AUTO REELL

| | A | B | C t | D ma | E mb | F | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ◆ | | | =seq( | | | | |
| 1 | b | .4 | 0 | .4 | 0 | | |
| 2 | a | .02 | 10 | .24 | .14 | | |
| 3 | z | .4 | 20 | .144 | .216 | | |
| 4 | | | 30 | .0864 | .2536 | | |
| 5 | | | 40 | .05184 | .26816 | | |

B5



**Kontinuierliches Modell:**

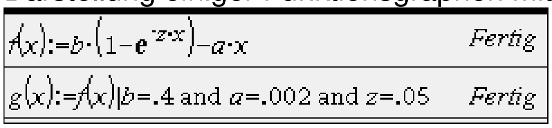
Analog zu den Batemanfunktionen erhält man die beiden Gleichungen

$$m_a'(t) = -z \cdot m_a(t), \quad m_b'(t) = z \cdot m_a(t) - a$$

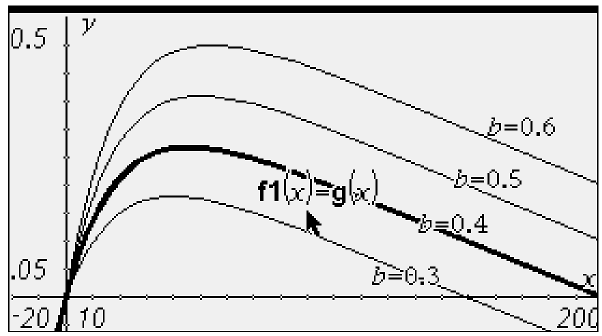
und deren Lösung:

$$m_b(t) = -b \cdot e^{-z \cdot t} - a \cdot t + b \;=\; b \cdot (1 - e^{-z \cdot t}) - a \cdot t$$

Darstellung einiger Funktionsgraphen mit NSPIRE:




Die Funktionsgraphen in der Abbildung ergeben sich aus unterschiedlicher Aufnahmemenge.



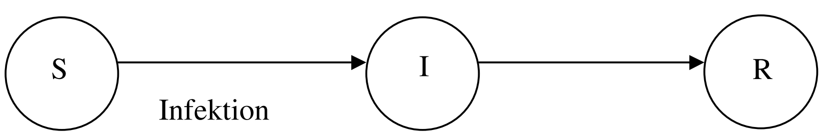

## 3. Epidemiemodelle

### 3.1 Ein einfaches Dreiklassenmodell (S → I → R)

In diesem „klassischen“ Modell wird die Population in drei Klassen untergeteilt:

**S** (Suszeptible): Gruppe der Population, die mit einer bestimmten Krankheit infiziert werden kann.
**I** (Infizierte): Von dieser Gruppe wird die Infektion in die Population übertragen.
**R** (Removed): Die Gruppe, die die Infektion überwunden hat bzw. daran gestorben ist.

Zu jedem Zeitpunkt t gilt, dass die Summe $S(t) + I(t) + R(t) = N$ konstant ist.



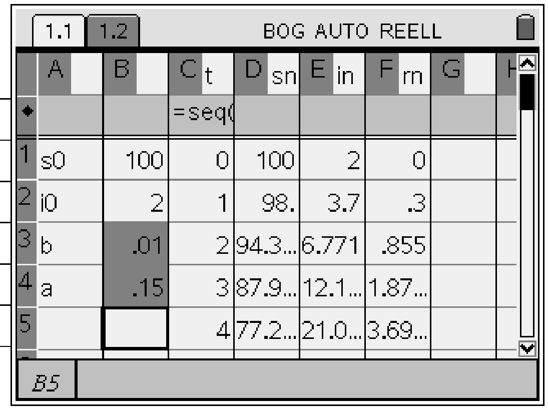

**Diskretes Modell:**

$$s_{n+1} = s_n - b \cdot s_n \cdot i_n$$
$$i_{n+1} = i_n + b \cdot s_n \cdot i_n - a \cdot i_n$$
$$r_{n+1} = r_n + a \cdot i_n$$

Die Anzahl der Übergänge von S zu I hängt von S und I ab und wird proportional zum Produkt $s_n \cdot i_n$ angenommen. Die Anzahl der Übergänge von I zu R soll proportional zu I sein.
Bedingungen für den Beginn der Berechnung: $s_0>0$, $i_0>0$, $r_0=0$

Das diskrete Modell kann gut mit einer Tabellenkalkulation behandelt werden: Eintragungen in der Tabelle (Spalten D, E, F):

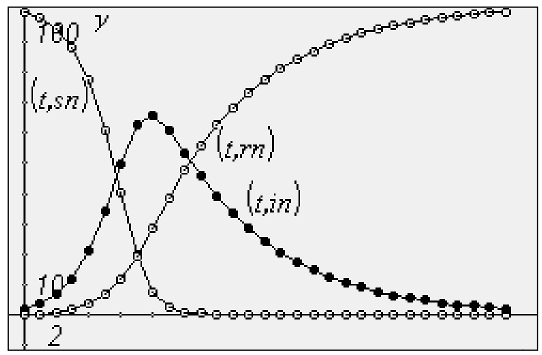
| | D **sn** | E **in** | F **rn** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| 1 | **=b1** | **=b2** | **0** |
| 2 | **=d1-b·d1·e1** | **=e1+b·d1·e1-a·e1** | **=f1+a·e1** |
| 3 | **=d2-b·d2·e2** | **=e2+b·d3·e2-a·e2** | **=f2+a·e2** |
| 4 | **=d3-b·d3·e3** | **=e3+b·d3·e3-a·e3** | **=f3+a·e3** |


1.1 1.2 BOG AUTO REELL

| | A | B | C t | D sn | E in | F rn | G |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ◆ | | | =seq( | | | | |
| 1 | s0 | 100 | 0 | 100 | 2 | 0 | |
| 2 | i0 | 2 | 1 | 98. | 3.7 | .3 | |
| 3 | b | .01 | 2 | 94.3... | 6.771 | .855 | |
| 4 | a | .15 | 3 | 87.9... | 12.1... | 1.87... | |
| 5 | | | 4 | 77.2... | 21.0... | 3.69... | |

B5

Die Grafik zeigt einen typischen Kurvenverlauf. Die Anzahl der Infizierten nimmt zunächst zu, mit dem Rückgang an Suszeptiblen geht allerdings auch die Anzahl der Infizierten zurück.




**Einige Eigenschaften des Modells:**

Unter welchen Bedingungen kann eine Epidemie überhaupt ausbrechen?

Bedingung für das Entstehen einer Epidemie ist, dass, die Anzahl der Infizierten I wächst. Dazu muss für die Änderungen aus den Modellgleichungen gelten:

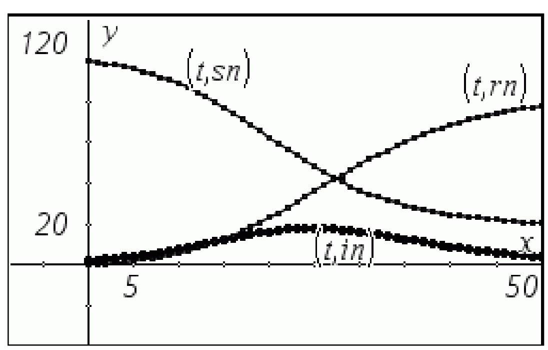
$$b \cdot s_0 \cdot i_0 - a \cdot i_0 > 0 \quad \Rightarrow \quad i_0 \cdot (b \cdot s_0 - a) > 0 \quad \Rightarrow \quad s_0 > \frac{a}{b}$$

Wenn $s_0 < \frac{a}{b}$, so nimmt die Anzahl der Infizierten ab und es gibt nach diesem Modell keine Epidemie. Es ergibt sich aus der Ungleichung, dass die Anzahl der Infizierten nicht konstant bleibt.

Warum hört eine Epidemie wieder auf?

Wird das Ende einer Epidemie erreicht, weil es zu wenig Infizierte oder zu wenig Suszeptible gibt?

Zunächst kann man experimentieren: Für die Berechnung wurden hier $s_0$=100, $i_0$=2, b=0,003 und a=0,15 gewählt.
In der Abbildung erkennt man, dass die Werte $i_n$ nach 0 sinken, jedoch die Werte $s_n$ nicht.
Man kann durch solche Experimente zur Vermutung kommen, dass eine Epidemie durch Mangel an Infizierten und nicht durch Mangel an Suszeptiblen aufhört. Diese Vermutung kann mit Hilfe eines kontinuierlichen Modells noch weiter untersucht werden.



**Kontinuierliches Modell:** $\frac{dS}{dt} = -b \cdot S \cdot I$ , $\frac{dI}{dt} = b \cdot S \cdot I - a \cdot I$ , $\frac{dR}{dt} = a \cdot I$

Daraus ergibt sich: $\frac{dI}{dS} = \frac{b \cdot S \cdot I - a \cdot I}{-b \cdot S \cdot I} = -1 + \frac{a}{b} \cdot \frac{1}{S}$

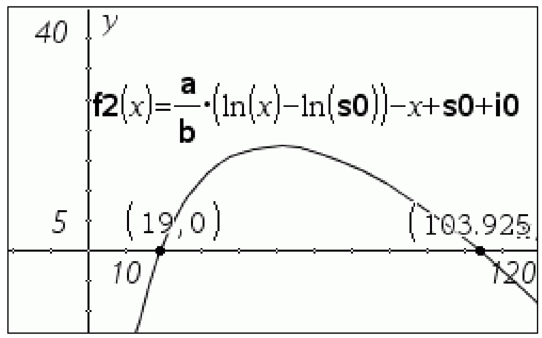
Durch Integration erhält man: $I = -S + \frac{a}{b} \cdot \ln(S) + c$ (c konstant)

Damit ist $I + S - \frac{a}{b} \cdot \ln(S) = c$ konstant und es gilt

$$I + S - \frac{a}{b} \cdot \ln(S) = c = I_0 + S_0 - \frac{a}{b} \cdot \ln(S_0)$$

Durch Umformen erhält man I(t):

$$I(t) = \frac{a}{b} \cdot \ln(\frac{S}{S_0}) - S + S_0 + I_0$$




Die Bedingung I(t)=0 (die Anzahl der Infizierten ist 0) bedeutet das Aufsuchen der Nullstellen der Funktion.

Die zugehörige Gleichung kann jedoch auch nur in Einzelfällen numerisch gelöst werden.
Für unser Beispiel erkennt man die beiden Nullstellen am Graphen (Beginn und Ende der Epidemie). Ein erheblicher Anteil der Suszeptiblen wurde nach diesem Modell nicht infiziert.

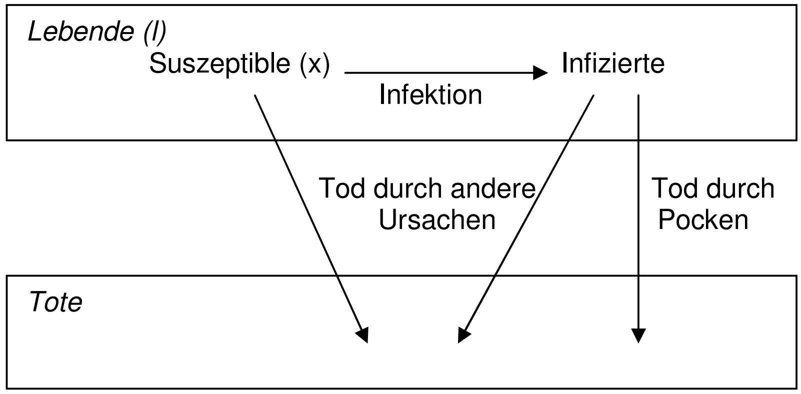
## 3.2 Ein historisches Problem: Bernoullis Risikoabschätzung für die Pockenimpfung

Daniel Bernoulli (1700-1782) führte um 1760 eine zu dieser Zeit überzeugende mathematische Argumentation für die Zweckmäßigkeit der damals üblichen Art der Pockenimpfung, der sogenannten Variolation. Diese Form der Immunisierung wurde bereits im Altertum in China und Indien angewendet. Dabei wurde der zu immunisierenden Person Flüssigkeit aus einer Pustel einer pockenkranken Person in die Haut eingeimpft. Im günstigen Fall wurde die Person (nach leichter Erkrankung) dauernd immun, es gab dabei allerdings auch schwere Erkrankungen und Todesfälle.

Bernoullis Argumentation setzte sich durch, wurde aber angeblich von d´Alembert kritisiert. Trotzdem war die etwas später von Jenner eingeführte Impfung mit Kuhpockenserum ein großer Fortschritt (Risiko wesentlich geringer).
Ziel der Modellierung: Nachweis, dass die Lebenserwartung steigt.

Modell:

Ausgangspunkt ist die Anzahl $l_0$ der zum Zeitpunkt t=0 geborenen Personen, einer sogenannten Kohorte. Von diesen Personen seien nach n Jahren noch $l_n$ am Leben und von diesen wiederum $x_n$ nicht pockenkrank aber infizierbar (suszeptibel). Für t=0 ist $x_0=l_0$.




Die Anzahl der Neuinfektionen ist proportional zur Anzahl der Suszeptiblen mit der Infektionsrate b: $b \cdot x_n$

Die Anzahl der Pockentoten ist proportional zur Anzahl der Neuinfizierten mit der Sterberate p (altersunabhängig): $p \cdot b \cdot x_n$

Die Anzahl der Todesfälle durch andere Ursachen betrifft sowohl Infizierte wie auch nicht Infizierte mit der Sterberate $s_n$ (altersabhängig – „Sterbetafel ohne Pocken“): $s_n \cdot l_n$

*Ziel der Berechnung:*

Bekannt sind $l_n$ („Sterbetafel“, in der die Pockensterbefälle enthalten sind) sowie die Konstanten b und p (Schätzung). Gesucht ist die Folge $k_n$ („bereinigte Sterbetafel“ - der Tod durch Pocken ist darin eliminiert) und die „bereinigte Lebenserwartung“.

**Diskretes Modell:**

$$x_{n+1} = x_n - b \cdot x_n - s_n \cdot x_n$$
$$l_{n+1} = l_n - p \cdot b \cdot x_n - s_n \cdot l_n$$

Gegeben ist also $l_n$ (unter Einfluss von Pocken). Berechnung von $s_n$ aus der zweiten Gleichung mit $s_n = \frac{l_n - l_{n+1} - p \cdot b \cdot x_n}{l_n}$ bzw. $1 - s_n = \frac{l_{n+1} + p \cdot b \cdot x_n}{l_n}$

Mit diesem Wert $s_n$ (Sterberate ohne Pocken) kann $x_{n+1}$ aus der ersten Gleichung berechnet werden.

Die bereinigte Sterbetafel erhält man dann durch die Folge $k_{n+1} = k_n \cdot (1 - s_n)$.

Berechnung im Spreadsheet:

Die Konstanten sind in den Zellen b1 und b2 gespeichert.

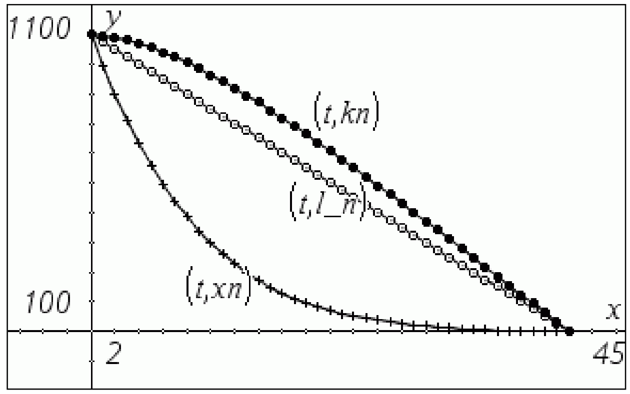
Die Werte $k_n$ werden in der Spalte G berechnet.

Für $l_n$ wird hier (willkürlich) eine lineare Abnahme verwendet. (Die historischen Werte sind ohnedies nicht vorhanden und wesentlich ist hier nur der Vergleich $l_n$ mit $k_n$.)

| | E | F | G |
|---|---|---|---|
| 1 | 1000 | =(d1-d2-p.b.e1)/d1 | =d1 |
| 2 | =e1·(1-b-f1) | =(d2-d3-p.b.e2)/d2 | =g1.(1-f1) |
| 3 | =e2·(1-b-f2) | =(d3-d4-p.b.e3)/d3 | =g2.(1-f2) |

| | A | B | C t | D l_n | E xn | F sn | G kn |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ◆ | | | | | | | |
| 1 | b: | .1 | 0 | 1000 | 1000 | .005 | 1000 |
| 2 | p: | .2 | 1 | 975 | 895. | .007… | 995. |
| 3 | | | 2 | 950 | 798.9… | .009… | 987.… |
| 4 | | | 3 | 925 | 711.4… | .011… | 978.… |
| 5 | | | 4 | 900 | 632.0… | .013… | 966.… |

Im Diagramm erkennt man, dass die Werte von k über den Werten von l liegen. D. h., dass zu jedem Zeitpunkt die Kohorte nun zu jedem Zeitpunkt eine größere Anzahl aufweist.




*Berechnung der Lebenserwartung:*

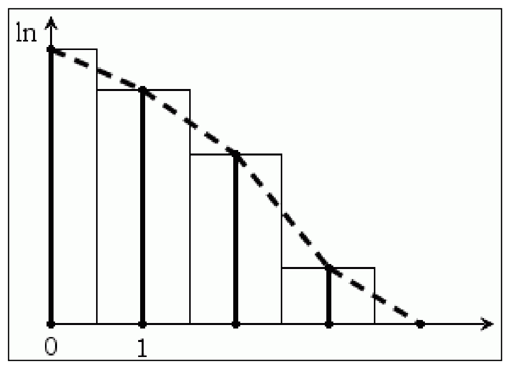
Üblicherweise wird der Begriff Lebenserwartung stochastisch definiert als Erwartungswert einer Zufallsvariablen.

Hier einfacher: Lebenserwartung L als durchschnittliche Anzahl von Lebensjahren pro Person der Kohorte:

$$L = \frac{\text{Summe der insgesamt gelebten Jahre}}{\text{Anzahl der Personen}}$$

Die Sterbetafel enthält keine Informationen, wie sich die Anzahl der Lebenden zwischen den Beobachtungszeitpunkten entwickelt.

Dazu ein einfaches Modell (Skizze):
Die Anzahl der Lebenden ist stückweise konstant und ändert ihren Wert jeweils zur Jahresmitte.




Damit ergibt sich:

$$L = \frac{1}{N} \cdot (\frac{1}{2} l_0 + l_1 + l_2 + l_3 + \ldots)$$

(Analog zur Sehnentrapezregel.)

Für die obige Berechnung ergibt sich (wegen der linearen Abnahme) ein Wert L=20, der bereinigte Wert beträgt ca. 23.

**Kontinuierliches Modell:**

Statt der Folgen im diskreten Modell sollen nun x(t), l(t) und s(t) differenzierbare Funktionen sein.

Wir erhalten die Gleichungen:

(1) $x'(t) = -b \cdot x(t) - s(t) \cdot x(t)$

(2) $l'(t) = -s(t) \cdot l(t) - p \cdot b \cdot x(t)$

Analog zum diskreten Modell sind wieder l(t) („Sterbetafel") sowie die Konstanten b und p (Schätzung) vorgegeben. Gesucht sind die Funktion k(t) „bereinigte Sterbetafel" (Tod durch Pocken eliminiert) und die „bereinigte Lebenserwartung".

Bei diesem Problem ist interessant, dass die Gleichungen lösbar sind und eine Funktion gefunden werden kann, mit der k(t) direkt aus l(t) und den Konstanten p und b berechnet werden kann.

Es sei x(0)=l(0)=N (Größe der Kohorte am Beginn)

Wir führen die Funktion $v(t)=\frac{x(t)}{l(t)}$ („Anteil der Suszeptiblen“) ein und berechnen v´:

$$v'(t)=\frac{x'\cdot l-l'\cdot x}{l^2}=\frac{(-b\cdot x-s\cdot x)\cdot l-(-s\cdot l-p\cdot b\cdot x)\cdot x}{l^2}=\frac{-b\cdot x\cdot l+p\cdot b\cdot x^2}{l^2}=-b\cdot v+p\cdot b\cdot v^2$$

Die Gleichung $v'(t)=-b\cdot v(t)\cdot(1-p\cdot v(t))$ mit v(0)=1 kann man lösen. Es ergibt sich:

$$v(t)=\frac{1}{p+(1-p)\cdot e^{b\cdot t}}$$

Die gesuchte „bereinigte Sterbetafel“ k(t) ist die Lösung des Anfangswert-Problems

$$k'(t)=-s(t)\cdot k(t) \quad \text{mit} \quad k(0)=l(0)=N$$

Daher brauchen wir eigentlich s(t). Wir werden aber sehen, dass eine explizite Berechnung von s(t) nicht notwendig ist.

Aus $v=\frac{x}{l}$ folgt $x=l\cdot v$ und $x'=l'\cdot v+v'\cdot l$

Damit gilt: $\frac{x'}{x}=\frac{l'\cdot v+v'\cdot l}{l\cdot v}=\frac{l'}{l}+\frac{v'}{v}=\frac{l'}{l}-b+p\cdot b\cdot v$

Aus Gleichung (1) folgt $s=-\frac{x'}{x}-b=-\frac{l'}{l}-p\cdot b\cdot v$

Daraus ergibt sich $\frac{k'}{k}=-s=-\frac{l'}{l}-p\cdot b\cdot v$ und durch Integration:

$$\ln k(t)+c=\ln l(t)+p\cdot b\cdot\int_0^t v(\tau)d\tau$$

Unter Berücksichtigung von k(0)=l(0) kann k(t) ausgerückt werden:

$$k(t)=l(t)\cdot\exp(p\cdot b\cdot\int_0^t v(\tau)d\tau)$$

Wenn man l(t) kennt, so kann man direkt mit dieser Formel k(t) berechnen.

Wir wählen wie im diskreten Modell eine lineare Funktion für l(t) und rechnen mit einem CAS (Verwendung der Variablen x für die Zeit):

Zunächst wird v(t) berechnet und anschließend wird der Ausdruck für $p\cdot b\cdot\int_0^t v(\tau)d\tau$ auf h(x) gespeichert.

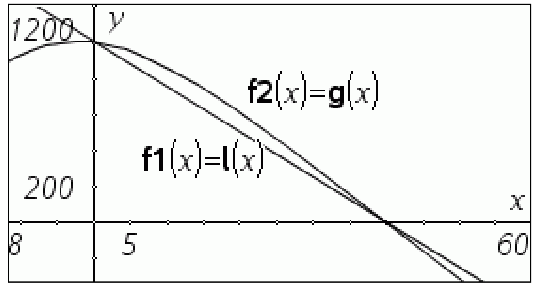
| | |
|---|---|
| $v(x):=\frac{1}{p+(1-p)\cdot e^{b\cdot x}}$ | *Fertig* |
| $p\cdot b\cdot\int v(x)dx$ | $-\left(\ln\left(\left\|(p-1)\cdot e^{b\cdot x}-p\right\|\right)-b\cdot x\right)$ |
| $h(x):=-\left(\ln\left(\left\|(p-1)\cdot e^{b\cdot x}-p\right\|\right)-b\cdot x\right)$ | *Fertig* |

Festlegung der Funktion l(t) und k(t):

Anschließend werden die Werte p und b eingesetzt und die Graphen von l(x) und g(x) dargestellt.

| | |
|---|---|
| $l(x):=1000-25\cdot x$ | Fertig |
| $k(x):=l(x)\cdot e^{h(x)}$ | Fertig |
| $k(x)$ | $(1000-25\cdot x)\cdot e^{b\cdot x}\cdot\left\|\frac{1}{(p-1)\cdot e^{b\cdot x}-p}\right\|$ |

| | |
|---|---|
| $g(x):=k(x)\|b=.1 \text{ and } p=.2$ | Fertig |
| exact$(g(x))$ | $\frac{-125\cdot(x-40)\cdot e^{\frac{x}{10}}}{4\cdot e^{\frac{x}{10}}+1}$ |




**Literatur:**

Hastings, A.; Population biology; Springer-Verlag, 1997
Karch, R.; Kompartmentmodelle in der Pharmakokinetik; Medozinische Universität Wien, 2006
Murray, J.D.; Mathematical Biology; Springer-Verlag, 2002
Nöbauer, W., Timischl, W.; Mathematische Modelle in der Biologie, Verlag Vieweg, 1979
Schoberleitner, F.; Skriptum in der Lehrerfortbildung, PI-OÖ, 2006
Schoberleitner, F.; Unveröffentlichtes Skriptum für Lehrerfortbildung