

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Überblick	1
2 Mathematische Modellierung	5
2.1 Ein Modellierungsablauf	6
2.2 Modellierungsansätze	12
2.2.1 Partielle Differentialgleichungen	16
2.2.2 Gewöhnliche Differentialgleichungen	19
2.2.3 Zelluläre Automaten	21
2.2.4 Boolesche Netzwerke	26
2.2.5 Erweiterungen und hybride Modelle	30
2.3 Abwägung der Modellierungsansätze	35
3 Biologische Grundlagen	37
3.1 Aufbau und Funktionen der Leber	38
3.2 Virushepatitis	39
3.2.1 Verbreitung und Gefährdung von Hepatitis B und C	39
3.2.2 Krankheitsverläufe	41
3.2.3 Zelluläre Abläufe	43
3.2.4 Stand der medizinischen Forschung	45
3.3 Ordnung der Beobachtungen	48
3.4 Formulierung der Forschungsfrage	50
4 Modellierung von Leberentzündungen	51
4.1 Überblick über Modelle zur Beschreibung von Leberentzündungen	52
4.2 Wahl der Modellskala	57
4.3 Auswahl der Modellgrößen	59
4.4 Auswahl der Mechanismen	60
4.5 Auswahl von Modellierungsansätzen	61
4.5.1 Kontinuierliche Modelle	63
4.5.2 Diskrete Modelle	64
4.5.3 Stochastische Modelle	69

5 Reaktions-Diffusions-Gleichungen	71
5.1 Allgemeine Reaktions-Diffusions-Gleichungen	72
5.1.1 Zur Klassifizierung von skalaren partiellen Differentialgleichungen	73
5.1.2 Zur Klassifizierung von Systemen partieller Differentialgleichungen	75
5.2 Untermodelle von Reaktions-Diffusions-Gleichungen	80
5.2.1 Lineares Untermodell	81
5.2.2 Stationäres Untermodell	82
5.2.3 Ortsunabhängiges Untermodell	82
5.3 Zur Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen	87
5.3.1 Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen gewöhnlicher Differentialgleichungen	87
5.3.2 Existenz von Lösungen elliptischer Differentialgleichungen	88
5.3.3 Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen von Reaktions-Diffusions-Gleichungen	90
5.4 Typische Lösungen von Reaktions-Diffusions-Gleichungen	91
5.4.1 Ausgleichendes Verhalten	91
5.4.2 Blow-ups	97
5.4.3 Travelling Waves	99
5.4.4 Musterbildung	100
6 Modellierung mit Reaktions-Diffusions-Gleichungen	103
6.1 Modellierung von Entzündungsprozessen mit Reaktions-Diffusions-Gleichungen	104
6.2 Modellierung von Leberentzündungen mit Reaktions-Diffusions-Gleichungen	109
6.2.1 Wachstumsterme der Viren	111
6.2.2 Zunahme der T-Zellen	113
6.2.3 Randbedingungen	114
6.2.4 Anfangsbedingungen	116
6.2.5 Interpretation von Lösungen als Krankheitsverläufe	117
6.3 Untermodelle	118
6.3.1 Modelle aus linearen parabolischen Gleichungen	118
6.3.2 Stationäres Modell	120
6.3.3 Teilmodelle für die Viren	120
6.3.4 Ortsunabhängiges Modell aus gewöhnliche Differentialgleichungen	122
7 Analytische Betrachtung der kontinuierlichen Modelle	123
7.1 Analyse des Modells ohne Ortsauflösung	124
7.1.1 Menge der Lösungswerte	124
7.1.2 Stationäre Zustände	130
7.1.3 Existenz von Lösungen und Eindeutigkeit	132
7.2 Analyse des stationären Modells	133
7.3 Analyse der Reaktions-Diffusions-Modelle	134

7.3.1	Nichtnegativität der Lösungen	134
7.3.2	Existenz von Lösungen und deren Eindeutigkeit	135
7.3.3	Auftreten charakteristischer Lösungen	137
7.3.4	Langzeitverhalten der Lösungen	139
8	Simulationen und Vergleiche mit den biologischen Beobachtungen	151
8.1	Numerische Berechnung der Lösungen	152
8.1.1	Semidiskretisierung der Gleichung	152
8.1.2	Numerische Lösung des semidiskreten Modells	155
8.2	Simulationen	156
8.2.1	Simulationen zum ortsunabhängigen Modell	156
8.2.2	Simulationen zum Reaktions-Diffusions-Modell	160
8.3	Vergleich der biologischen Beobachtungen und der Simulationen	168
8.4	Zwischenfazit	175
9	Modellerweiterungen um chemotaktische Effekte	177
9.1	Erweiterung von Modell 6.1 um chemotaktische Effekte	178
9.2	Analyse des Systems mit chemotaktischen Effekten	182
9.2.1	Langzeitverhalten der Lösungen entsprechend Satz 7.22	182
9.2.2	Langzeitverhalten mittels eines Fourier-Ansatzes	185
9.3	Simulationen der Systeme mit chemotaktischen Effekten	188
9.4	Bewertung der Modellerweiterung	196
10	Entropie-basierte Methoden	199
10.1	Entropie für Reaktions-Diffusions-Systeme	200
10.2	Entropie-Methoden für das Leberentzündungsmodell	203
10.2.1	Entropie-Methoden für ein Teilmodell für die Viren	203
10.3	Folgerungen aus den Entropie-Methoden	212
11	Evolutionäre Betrachtungen der Chronifizierung	215
11.1	Gesamtzustand und Belastung eines Organismus	217
11.1.1	Vergleich unterschiedlich starker Immunantworten	220
11.1.2	Vergleich verschiedener Krankheitsverläufe	222
11.2	Evolutionäre Überlegungen	224
11.3	Zusammenfassungen der evolutionären Überlegungen	227
12	Hierarchische Modellfamilien	229
12.1	Vorstellung der Modellfamilie	229
12.2	Teilfamilien zu unterschiedlichen Aspekten	232
12.2.1	Lösungsverhalten des Modells 6.1	233
12.2.2	Einfluss von chemotaktischen Effekten	235
12.2.3	Aussagen durch Entropie-Methoden	236

12.2.4 Zusammenfassung der Vererbungen von Modelleigenschaften	238
12.3 Erweiterung der Modellfamilie durch ein diskretes Modell	238
12.3.1 Zellulärer Automat mit kontinuierlicher T-Zellen-Population	238
12.3.2 Simulationen des Zellulären Automats	240
12.3.3 Verbindungen von diskretisierten Modellen und Zellulären Automaten in einer Modellfamilie	245
12.4 Erweiterung des Modells durch detailliertere Gebiete Ω	247
12.4.1 Betrachtung mehrerer Zuflussgebiete in Θ	247
12.4.2 Betrachtung undurchlässiger Gewebestreife	252
13 Zusammenfassung und Ausblick	259
Literaturverzeichnis	271