Cordula Reisch (Autor)

Reaktions-Diffusions-Gleichungen und Modellfamilien zur Analyse von Entzündungsprozessen

https://cuvillier.de/de/shop/publications/8162

Kapitel 1

Einleitung und Überblick

Mathematische Modelle stellen eine Denkumgebung für Anwendungsprobleme zur Verfügung, um Mechanismen zu studieren, Hypothesen zu testen und gegebenenfalls Voraussagen über das Systemverhalten zu treffen. Insbesondere bei Anwendungen in den Lebenswissenschaften mit aufwändigen und teuren Experimenten bieten mathematische Modelle die Möglichkeit, in-silico-Experimente, also Experimente aus numerischen Simulationen durchzuführen. Neben den Vorteilen für die Anwendungsgebiete profitiert auch die innermathematische Forschung von der Modellierung. Die mathematischen Modelle setzen sich aus Mechanismen zusammen, die auf Beobachtungen in der Anwendungswissenschaft aufbauen. Bei der Analyse der Modelle treten so neue mathematische Fragestellungen auf, die die bestehende Theorie erweitern.

In dieser Arbeit werden virale Leberentzündungen mittels Reaktions-Diffusions-Gleichungen modelliert. Insbesondere Hepatitis B und C tendieren zu chronischen Krankheitsverläufen, bei denen sich dauerhaft Viren in der Leber befinden. Diese Krankheitsverläufe führen oft zu tödlichen Folgeerkrankungen und es ist bislang unklar, weshalb die Viren nicht vollständig bekämpft werden. Bei der mathematischen Modellierung von Leberentzündungen folgen wir einem selbst entwickelten Modellierungsablauf, der verschiedene Modellierungstheorien in sich vereint. Wir unterscheiden dabei zwischen Beobachtungen, die wir zur Formulierung der Modelle verwenden, und Beobachtungen, die zur Bewertung der Modelle verwendet werden. Dadurch wird eine Unterscheidung zwischen Effekten, die direkt aus den verwendeten Mechanismen folgen, und tatsächlichen Modellergebnissen möglich.

Bei der Modellierung ergeben sich partielle Differentialgleichungen mit explizit ortsabhängigen Reaktionsfunktionen. In der Literatur befinden sich nur wenige Aussagen über das Verhalten von Lösungen solcher Gleichungen. Wir entwickeln Aussagen über das Verhalten der Lösungen von Reaktions-Diffusions-Gleichungen weiter, um damit das Langzeitverhalten der Lösungen von Modellen zur Beschreibung von ausheilenden und chronischen Krankheitsverläufen bei Leberentzündungen zu untersuchen.

Wir finden Modelle, die in Abhängigkeit von den Parametern beide Krankheitsverläufe reproduzieren. Durch Modellerweiterungen und Modellreduktionen erstellen wir eine Modellfamilie, anhand derer wir Aussagen über die wesentlichen Mechanismen im Modell treffen können.

Modellfamilien sind Sammlungen von Modellen, die in Verbindung miteinander stehen. Die Betrachtung einer Modellfamilie anstelle eines einzelnen Modells ermöglicht unter anderem eine Beurteilung des Einflusses einzelner Mechanismen auf die Modellierungsergebnisse und eine begründete Modellauswahl.

Modelle aus Reaktions-Diffusions-Gleichungen beschreiben in dieser Arbeit das Wechselspiel zwischen der Immunantwort und Hepatitis-Viren auf der Größenskala eines Leberausschnitts. Die Lösungen der Reaktions-Diffusions-Gleichungen werden als Krankheitsverläufe der Erkrankungen interpretiert. Um die beiden typischen Krankheitsverläufe von Hepatitis B und C durch ein mathematisches Modell zu reproduzieren, müssen die Modelle in Abhängigkeit von den Parametern Lösungen mit qualitativ unterschiedlichem Lösungsverhalten besitzen. Im Zusammenhang mit chronischen Krankheitsverläufen sind wir besonders an Lösungen interessiert, die gegen räumlich inhomogene stationäre Zustände streben. Ein solches Lösungsverhalten ist bei Reaktions-Diffusions-Gleichungen nicht typisch und ist deutlich von Tendenzen gegen räumlich homogene Lösungen abgegrenzt.

In dieser Arbeit stehen Fragestellungen im Fokus, die die Forschungsbereiche der mathematischen Modellierung mit denen von Reaktions-Diffusions-Gleichungen verbinden. Wir stellen ein Reaktions-Diffusions-Modell auf, das ausheilende und chronische Leberentzündungen reproduziert. Wir sind daran interessiert, welchen Einfluss verschiedene Mechanismen und damit Bestandteile der Reaktionsfunktionen auf die Reproduzierbarkeit der Krankheitsverläufe haben. Aus Sicht der Reaktions-Diffusions-Gleichungen untersuchen wir das Auftreten von Lösungen, die gegen räumlich inhomogene stationäre Zustände streben.

Für die Untersuchungen nutzen wir geordnete Modellfamilien und übertragen mathematische Methoden, die bei anderen Reaktions-Diffusions-Gleichungen Aussagen über das Lösungsverhalten liefern.

Stand der Forschung In der medizinischen Forschung ist bislang unklar, weshalb virale Leberentzündungen so häufig chronifizieren. Die zugrundeliegenden Mechanismen für schwächere Immunantworten, die keine vollständige Bekämpfung der Viren ermöglichen, sind bislang unbekannt, vgl. [9, 95]. Der Stand der medizinischen Forschung wird in Abschn. 3.2.4 ausführlich vorgestellt.

Die mathematische Modellierung bietet die Möglichkeit, aus theoretischer Sicht einen Einblick in die zugrundeliegenden Mechanismen bei chronischen Leberentzündungen zu gewinnen. In der Literatur finden sich zahlreiche Modelle zur Beschreibung von Hepatitis B und C. Die Modelle befinden sich auf unterschiedlichen Größenskalen und verwenden unterschiedliche Modellierungsansätze. Insbesondere gibt es zahlreiche epidemiologische Modelle mit gewöhnlichen Differentialgleichungen, die die Verbreitung von Hepatitis B und C in der Bevölkerung beschreiben, vgl. [60]. Auf einer kleineren Größenskala sind viele Modelle mit gewöhnlichen Differentialgleichungen zur Beschreibung der gesunden und infizierten Leberzellen veröffentlicht, vgl. [5, 16, 38]. Auf dieser Größenskala befinden sich auch Modelle mit partiellen Differentialgleichungen und mit stochastischen Modellierungsansätzen, die die Dynamik bei der Infektion von

Leberzellen beschreiben. Eine ausführliche Übersicht über Modelle zu verschiedenen Aspekten von Hepatitis B und C befindet sich in Abschn. 4.1.
In Abschn. 6.1 werden Reaktions-Diffusions-Modelle zur Beschreibung verschiedener Entzündungsprozesse vorgestellt. Die Modelle beschreiben überwiegend die Ausbreitung der Entzündung in Gewebe. Das Lösungsverhalten der Modelle unterscheidet sich damit wesentlich von dem Lösungsverhalten, an dem wir interessiert sind.
Für Reaktions-Diffusions-Gleichungen gibt es verschiedene analytische Methoden, um das Abklingen einer Lösung gegen einen ausgeglichenen Zustand zu zeigen. Die Methoden beruhen oft auf der Formulierung geeigneter Funktionale, vgl. [74, 93], und sind damit verwandt zu Entropie-basierten Methoden, vgl. [47]. Diese Aussagen gelten jedoch nicht für Reaktions-Diffusions-Gleichungen mit ortsabhängigen Reaktionsfunktionen, die in dieser Arbeit auftreten. Für solche Reaktions-Diffusions-Gleichungen gibt es wenige Ergebnisse über das Lösungsverhalten.

Struktur der Arbeit Die Arbeit ist wie folgt aufgebaut. In Kap. 2 wird aus verschiedenen Quellen ein eigener mathematischer Modellierungsablauf entwickelt, dem die Modellierungsschritte in den Kapiteln 3 bis 8 folgen. Zusätzlich werden in Kap. 2 verschiedene mathematische Modellierungsansätze vorgestellt, die als Werkzeugkasten für die Erstellung der Modelle bereitstehen.
Die biologischen und medizinischen Grundlagen von Hepatitis werden in Kap. 3 gesammelt. In diesem Kapitel werden die Beobachtungen auch entsprechend ihrer Größenskala geordnet. Die geordneten Beobachtungen sind die Grundlage der Modellierung von Leberentzündungen. Dabei erfüllen sie zwei unterschiedliche Funktionen. Einige der Beobachtungen werden in Kap. 4 zur Formulierung von Mechanismen verwendet und sind damit Bestandteile der Modelle. Andere Beobachtungen werden bewusst nicht zur Formulierung der Modelle verwendet, sondern sind für die Evaluierung der Modelle reserviert. Auf den Vergleich dieser Beobachtungen mit den Modellergebnissen gehen wir in Kap. 8 ein.
In Kap. 4 legen wir die Grundgrößen der Modelle fest. Wir wählen eine Größenskala für die Beschreibung von Leberentzündungen, bestimmen Modellgrößen und definieren grundlegende Mechanismen, aus denen wir die Modelle aufbauen. Aus den vorgestellten mathematischen Modellierungsansätzen aus Kap. 2 wählen wir in Kap. 4 partielle Differentialgleichungen und speziell Reaktions-Diffusions-Gleichungen als Modellierungsansatz.
Reaktions-Diffusions-Gleichungen stehen im Mittelpunkt von Kap. 5. Nach Vorüberlegungen zur Klassifizierung von Systemen aus partiellen Differentialgleichungen wird eine Modellfamilie aus Reaktions-Diffusions-Modellen, stationären Modellen und ortsunabhängigen Modellen aufgebaut. Wir fassen Resultate zur Existenz von Lösungen für Modelle aus der Modellfamilie zusammen und diskutieren ihre Eindeutigkeit. Ein weiterer Schwerpunkt des Kapitels ist die Vorstellung typischer Lösungen von Reaktions-Diffusions-Gleichungssystemen. Besonders wichtig für die Modellierung von Leberentzündungen auf der gewählten Skala sind Aussagen über ausgleichendes Lösungsverhalten, das als ausheilender Krankheitsverlauf interpretiert wird.

In Kap. 6 werden verschiedene Reaktions-Diffusions-Modelle zur Beschreibung von Entzündungsprozessen vorgestellt. Anschließend wird das Grundmodell dieser Arbeit formuliert und erläutert. Parallel zur allgemeinen Modellfamilie in Kap. 5 stellen wir eine Modellfamilie zur Beschreibung von Leberentzündungen vor.
Die Modelle aus der Modellfamilie werden in Kap. 7 analysiert. Einen besonderen Stellenwert bei der Analyse haben, neben dem Grundmodell aus Reaktions-Diffusions-Gleichungen, das Modell aus gewöhnlichen Differentialgleichungen und das stationäre Modell. Wir erweitern einen Satz über ein ausgleichendes Lösungsverhalten für Reaktions-Diffusions-Gleichungen.
In Kap. 8 werden numerische Lösungen der Modelle berechnet und miteinander verglichen. Für unterschiedliche Parameterwerte finden wir qualitativ unterschiedliche Lösungen, die wir als die verschiedenen Krankheitsverläufe von Hepatitis interpretieren. Wir schließen in diesem Kapitel den Modellierungsablauf aus Kap. 2 mit einem Zwischenfazit ab.
Aufbauend auf der Modellfamilie zur Beschreibung von Leberentzündungen erweitern wir in Kap. 9 das Grundmodell um die Beschreibung chemotaktischer Effekte. Wir untersuchen die Modellerweiterungen hinsichtlich der Beschreibung chronischer Leberentzündungen.
In Kap. 10 verwenden wir Entropie-Methoden, um Aussagen über das Lösungsverhalten zu treffen. Die Resultate erlauben Veränderungen in den Reaktionsfunktionen, ohne das interessante qualitative Lösungsverhalten zu verlieren.
Das Modell aus gewöhnlichen Differentialgleichungen steht in Kap. 11 im Vordergrund. Wir entwickeln mit einer Modellerweiterung eine Denkumgebung, um ein Argument aus evolutionärer Sicht für die hohe Chronifizierungstendenz von Leberentzündungen zu finden.
In Kap. 12 nutzen wir die aufgestellten Modellfamilien zur Diskussion verschiedener Fragen. Dabei liegen die Schwerpunkte auf Modellerweiterungen durch zusätzliche Mechanismen, die Erweiterung der Modellfamilie durch diskrete Modelle und Modellerweiterungen durch eine detailgenauere Modellierung des Lebergewebes. Zu den diskreten Modellen und der detailgenauere Modellierung des Leberausschnittes werden zahlreiche numerische Simulationen durchgeführt.
In Kap. 13 fassen wir die Resultate dieser Arbeit zusammen und geben einen Ausblick auf weitere Forschungsfragen.
Die Modellfamilie umfasst mehrere Modelle, die in den Kapiteln vorgestellt, analysiert und diskutiert werden. Darüberhinaus vergleichen wir Simulationen der unterschiedlichen Modelle miteinander. Insgesamt ist für die Betrachtung daher eine gewisse Länge notwendig.

Kapitel 2

Mathematische Modellierung

Mathematische Modellierung schlägt eine Brücke zwischen Fragestellungen in der Realität und einer mathematischen Beschreibung dieser Probleme. Die mathematische Formulierung der Probleme erlaubt eine mathematische Reproduktion der Beobachtungen und darüber hinaus die Vorhersage von Ereignissen. Dies ermöglicht die Beantwortung von Forschungsfragen und erweitert das Verständnis des Problems. Dabei stellt das mathematische Modell eine Denkumgebung zur Verfügung, die zur Identifizierung von wesentlichen Mechanismen des Problems beiträgt.

In lebenswissenschaftlichen Anwendungen, also solchen aus biologischen, chemischen, pharmazeutischen und medizinischen Bereichen, sind oft viele Stoffe oder Zellen an Vorgängen beteiligt. Es ist häufig unklar, welche Stoffe oder Zellen für die jeweilige Beobachtung maßgeblich verantwortlich sind und welche eine untergeordnete Rolle spielen. Häufig gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Theorien und zugehörigen mathematischen Modellen, die die Beobachtungen in unterschiedlicher Genauigkeit reproduzieren und zu erklären versuchen.

Mathematische Analysen der Modelle erlauben Aussagen über die Stabilität der Modelle, also den Einfluss von Störungen in einzelnen Größen auf die Lösung. Der Einfluss von Störungen kann als leichte Veränderung von Mechanismen, die im Modell enthalten sind, aufgefasst werden. Modelle, die eine geringe Empfindlichkeit gegenüber kleinen Störungen in den Mechanismen aufweisen, sind robust. Robustheit ist eine positive Eigenschaft für Modelle, die unbekannte Vorgänge beschreiben, da die Abhängigkeit von genauen und möglicherweise unbekannten Parametern geringer ist. Solche robusten Modelle beschreiben damit eher unbekannten Vorgänge als Modelle, deren Lösungsverhalten sehr sensibel von einem einzelnen Parameterwert abhängen. So lässt sich durch die mathematische Modellierung eine Einsicht in die zugrundeliegenden Prozesse gewinnen.

Eine weitere Möglichkeit, um Informationen über solche Abläufe zu gewinnen, ist das Durchführen vieler Experimente. Dies ist technisch häufig aufwendig, wenn nicht gar unmöglich. Insbesondere bei Vorgängen in Lebewesen ist die Messung einzelner Werte oder die Beobachtung mikroskopischer Vorgänge im Inneren der Lebewesen nicht möglich. Für solche Vorgänge bieten mathematische Modelle einen Denkrahmen, um Theorien auf ihre Plausibilität zu prüfen.

Weitere Vorteile der geordneten, abstrakten Darstellung von mathematischen Modellen im Vergleich zum Durchführen vieler Experimenten zu einzelnen Mechanismen finden sich auch in [59]. Dort wird ein mechanisches System, genauer ein Radio, aus der Sicht eines Biologen betrachtet und der Versuch unternommen, das Radio ohne Wissen über seine Funktionsweise zu reparieren.
Die Untersuchung eines mathematischen Modells ist ein Wechsel der Betrachtungsebene von einzelnen Komponenten zum System. Das mathematische Modell abstrahiert von einzelnen Teilen zu einem großen Ganzen. Der Weg von einem Anwendungsproblem zu einer mathematischen Formulierung, die Analyse des mathematischen Modells und der Vergleich von Modell und Beobachtung wird als mathematische Modellierung bezeichnet.
Der Modellierungsprozess selbst wird durch unterschiedliche Übersichten und schrittweise Abläufe abstrahiert. Verschiedene Übersichten befinden u.a. in [22, 63, 66, 71]. Die Übersichten haben gemeinsam, dass zwischen einer realen Welt und einer, verschieden bezeichneten, Modellwelt, [66], oder Konzeptwelt, [22], unterschieden wird. In jeder der Übersichten wird das mathematische Modell abseits der realen Welt diskutiert. Die Übersichten unterscheiden sich in den Fragen, an welcher Stelle eine Reduktion der realen Welt vorgenommen wird und an welcher Stelle Beobachtungen einzuordnen sind. In Abschnitt 2.1 wird eine Übersicht über den Modellierungsprozess vorgestellt, die an [58] angelehnt ist.
Daneben gibt es zahlreiche schrittweise Beschreibungen des Modellierungsprozesses, beispielsweise in [6], [39] und in Textform auch in [66]. Die Beschreibungen haben gemeinsam, dass ein Kreislauf dargestellt wird, in dem ein unterschiedlich detaillierter Modellierungsprozess durchgeführt wird. Angelehnt an die unterschiedlichen Anleitungen zum Modellieren wird in Abschnitt 2.1 ein Ablauf vorgestellt, der in der folgenden Arbeit zur Formulierung und Untersuchung von Modellen verwendet wird. In Abschnitt 2.2 werden mehrere mathematische Modellierungsansätze vorgestellt und an einem Beispiel angewendet. Abschnitt 2.3 gibt einen Überblick über die vorgestellten Modellierungsansätze und Variationen mit typischen Anwendungsgebieten.

2.1 Ein Modellierungsablauf

Abb. 2.1 zeigt einen Überblick über die mathematische Modellierung, der im Folgenden beleuchtet wird. Der Überblick ist angelehnt an die Beschreibungen in [58]. Die Auseinandersetzung mit Fragen der mathematischen Modellierung führt schnell zu sehr fundamentalen Fragen der Erkenntnistheorie, die hier nur sehr kurz und bewusst vereinfacht angerissen werden. Für eine detailliertere Behandlung siehe auch [21].
Die Grundlage für alle Überlegungen über Vorgänge in der realen Welt bilden Beobachtungen, die in der realen Welt stattfinden. Jedoch ist die reale Welt selbst nicht objektiv wahrnehmbar oder beschreibbar, da eine Beobachtung subjektiv beeinflusst ist. Wir können keine Aussage darüber treffen, was real ist und wie Abläufe in der realen Welt aussehen. In [66, S. 4] wird die reale Welt daher auch als „nasty place“ beschrieben. Die reale Welt ist nicht notwendigerweise

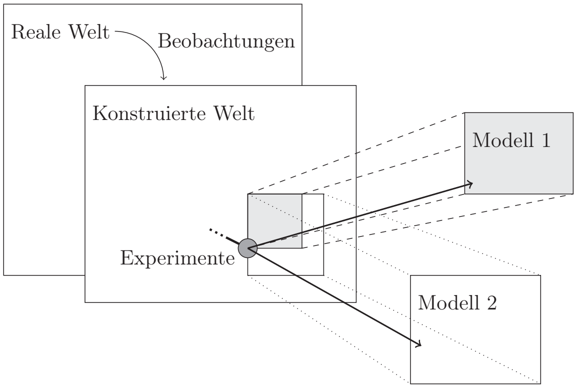

Abbildung 2.1: Zusammenhang zwischen der realen Welt und der konstruierten Welt, angelehnt an [58]. Modelle stellen einen Ausschnitt aus der konstruierten Welt dar. Die Experimente sind eine bewusste Veränderung der konstruierten Welt und können als eine unbewusste Veränderung der realen Welt angesehen werden, vgl. [58].

mechanistisch. Nicht jede Beobachtung muss also auf eine eindeutige Ursache zurückführbar sein. Aus diesen Gründen und, um überhaupt Aussagen treffen zu können, distanzieren wir uns von der realen Welt und den philosophischen Fragen nach ihrer Gestalt und Eindeutigkeit. Die Beobachtungen unter Berücksichtigung der eigenen Wahrnehmung finden in unserer Beschreibung der Modellierung in einem Abbild der realen Welt statt, das wir in Anlehnung an [58] als konstruierte Welt bezeichnen. Die konstruierte Welt besteht aus Objekten, Zusammenhängen und Mechanismen. In der konstruierten Welt sind alle bekannte Theorien und Strukturen enthalten und alle Vorgänge sind mechanistisch. Im Unterschied zur Modellwelt in [66] entspricht die konstruierte Welt dem größtmöglichen Modell der realen Welt. Der erste Modellierungsschritt, der jedoch nicht bewusst vorgenommen wird, ist die Erstellung der konstruierten Welt. Die konstruierte Welt in Abb. 2.1 ist ein bestmögliches, nur theoretisch verfügbares, mechanistisches Abbild der Wirklichkeit.
Mit der Trennung zwischen der realen Welt und der konstruierten Welt distanzieren wir uns von der philosophischen Frage, ob die reale Welt überhaupt durch Naturwissenschaften beschreibbar ist. Gleichzeitig schaffen wir einen mechanistischen Denkrahmen, der gerade im Bezug auf die Lebenswissenschaft individualistische Behandlungsansätze oder einen Einfluss des freien Willens auf naturwissenschaftliche Vorgänge ausschließt.
Insbesondere postulieren wir an dieser Stelle, dass auch lebenswissenschaftliche Prozesse in Teilprozesse zerlegt und durch mechanistische Vorgänge beschrieben werden können.

Bemerkung 2.1. Alle Modellierungsvorgänge in dieser Arbeit beruhen auf der Grundannahme, dass alle Vorgänge in den Lebenswissenschaften mechanistisch sind. Die Vorgänge lassen sich in Teilprozesse zerlegen. Zwischen Wirkung und Ursache bestehen bei der Beschreibung in geeigneten Begriffen und mit genügender Feinheit deterministische Zusammenhänge.

Die allgemeine Theoriebildung geschieht auf Basis der konstruierten Welt. Aus der konstruierten Welt lassen sich verschiedene Modelle durch weitere Annahmen auswählen und zusammenstellen. Hierfür werden Systemgrößen und Interaktionen ausgewählt, die dann im Modell enthalten sind. So gibt es prinzipiell verschiedene und verschieden große Modelle für die Beschreibung desselben Sachverhalts, vgl. Abb. 2.1.

Die Vorhersagen der Modelle werden mit Beobachtungen aus der realen Welt verglichen. Dieser Vergleich ist auch durch die Durchführung von Experimenten möglich, vgl. Abb. 2.1. Bei Experimenten wird die reale Welt, sofern möglich, so beeinflusst, dass in der konstruierten Welt bestimmte Anfangssituationen oder Abläufe auftreten. Experimente sind damit Beobachtungen aus der realen Welt, die durch unsere Konstruktion der Begriffe und Mechanismen zu einem Teil der konstruierten Welt werden. Wir beobachten die Abläufe in der konstruierten Welt und vergleichen diese mit den mathematischen Modellen. Jedoch ist nicht immer überschaubar oder bekannt, welche Einflüsse das Erschaffen der Voraussetzungen für Messreihen auf die reale Welt hat.

Aufbauend auf dem Überblick über den Modellierungsprozess in Abb. 2.1 beschreiben wir nun einen möglichen Ablauf der mathematischen Modellierung. Der Ablauf ist schematisch in Abb. 2.2 dargestellt und verknüpft Aussagen aus [22, 23, 39, 58, 66]. Die Ideen zur mathematischen Modellierung aus den unterschiedlichen Quellen werden durch diesen Modellierungsablauf miteinander verknüpft, ergänzt und geändert.

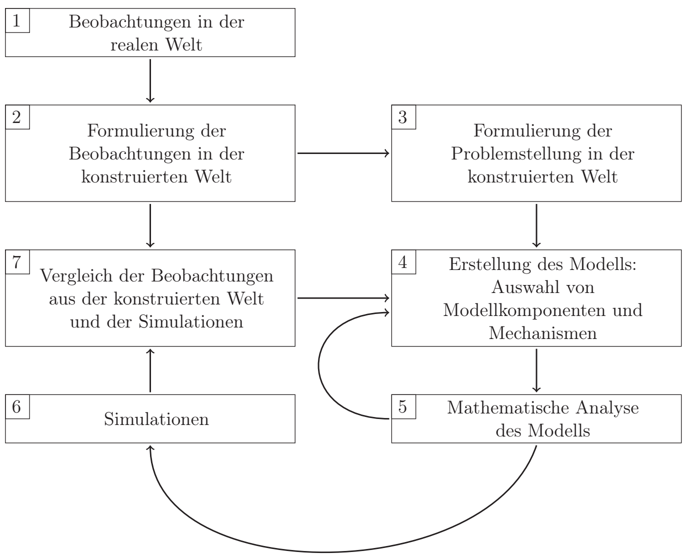

Abbildung 2.2: Schrittweiser Ablauf des Modellierungsprozesses als Zusammenfassung verschiedener Modellierungsabläufe und Modellierungstheorien.

Der *erste Schritt* besteht im Beobachten des Anwendungsproblems in der realen Welt. In diesem Schritt werden Fragen formuliert, deren Antworten durch die mathematische Modellierung gewonnen werden sollen, vgl. [23].
Da jedoch keine Aussagen über die reale Welt durch Modelle möglich ist, werden die Beobachtungen im *zweiten Schritt* in die konstruierte Welt übersetzt, vgl. [22].
Im Anschluss wird im *dritten Schritt* auch die Problemstellung in die konstruierte Welt übersetzt. An dieser Stelle hat noch keine mathematische Umsetzung stattgefunden. Die Beobachtungen und die Problemstellung sind allgemein formuliert. Im Unterschied zur realen Welt sind lediglich Objekte benannt, jedoch nicht formalisiert, und Effekte durch einen freien Willen ausgeblendet.
Aus der konstruierten Welt lassen sich im *vierten Schritt* verschiedene Modelle durch bestimmte Annahmen erstellen. Hierfür werden Systemgrößen und Interaktionen ausgewählt, die im Modell enthalten sind. In diesem Schritt wird auch die Ausgangsfragestellung präzisiert, vgl. [39]. Für unterschiedliche Teilfragestellungen ergeben sich unter Umständen unterschiedliche Teilmodelle, die zur Beantwortung der Hauptfragestellung aufgestellt werden, vgl. auch Abb. 2.1.
Im *fünften Schritt* erfolgt die mathematische Analyse des aufgestellten Modells. Hierbei wird zunächst überprüft, ob die mathematische Aufgabenstellung sinnvoll ist, vgl. [23]. Die Sinnhaftigkeit einer Aufgabe umfasst zwei Aspekte. Zum einen soll die mathematische Aufgabe eine Lösung besitzen, und diese Lösung soll eindeutig sein. Weiter fordern wir die stetige Abhängigkeit der Lösung von den Anfangsdaten, da kleine Änderungen der Anfangsdaten nicht zu plötzlich stark geändertem qualitativen Systemverhalten führen sollen.
Um diese Forderungen zu überprüfen, ist eine mathematische Analyse des Systems notwendig. Die Analyse des Systems besteht, je nach Modellierungsansatz und Modellkomplexität, aus verschiedenen Aspekten. Im Laufe der Arbeit gehen wir bei den einzelnen Möglichkeiten zur Modellierung auf diese Aspekte näher ein. Darüber hinaus erlaubt eine mathematische Analyse des Systems häufig allgemeine Aussagen über die Lösungseigenschaften.
Nach der mathematischen Analyse folgen im *sechsten Schritt* Simulationen des mathematischen Modells. Die Simulationen beruhen auf numerischen Berechnungen der Lösung des Modells und liefern eine graphische Darstellung der Lösung. Eine Simulation alleine kann zwar zeigen, dass ein bestimmtes Lösungsverhalten auftritt, trifft aber keine Aussage darüber, ob dies das einzig mögliche Verhalten ist oder wie stabil das Verhalten ist. Daher ist eine Simulation nur in Verbindung mit einer mathematischen Analyse des Systems aussagekräftig. Die mathematische Analyse liefert bei manchen Modellierungsansätzen jedoch wenig Erkenntnis, sodass in diesen Fällen den Simulationen eine größere Bedeutung zufällt.
Die Ergebnisse des mathematischen Modells werden im *siebten Schritt* mit den Beobachtungen aus der konstruierten Welt verglichen.
Je nach Anwendungskontext liegen verschiedene Beobachtungen vor. Für Vorgänge, bei denen die beobachtete Größe messbar ist, ohne den Ablauf der Prozesse zu stören und ohne allzu hohe Kosten zu verursachen, können quantitative Beobachtungen wie Messreihen aufgenommen werden. An dieser Stelle sei erneut auf die Stellung von Experimenten an der Schnittstelle zwischen der realen Welt und der konstruierten Welt hingewiesen, vgl. Abb. 2.1. Die Manipulation

zum Erreichen bestimmter Versuchsbedingungen geschieht in der realen Welt, wobei jedoch nicht abschätzbar ist, welchen Einfluss die Manipulationen tatsächlich haben. Die Messung des Versuchs selbst findet in der konstruierten Welt statt.
Bei manchen Vorgängen ist es nicht möglich, die interessante Größe direkt zu messen. Für schwer messbare Vorgänge liegen demnach eher qualitative Beobachtungen oder Beobachtungen zum Ende des Beobachtungszeitraums vor. Beispiele für solche Beobachtungen sind pathologische Aufnahmen von Organen oder Wahlergebnisse in der Politik. In manchen Fällen dienen auch Ergebnisse bereits bekannter und akzeptierter Modelle, die eine deutlich höhere Komplexität als das betrachtete Modell aufweisen, als Beobachtungen. Die Ergebnisse des neuen Modells werden dann mit den Ergebnissen des komplexeren Modells verglichen, um Aussagen über die Relevanz weggelassener oder angenäherter Mechanismen im Vergleich zum komplexeren Modell zu treffen. Ein bekanntes Beispiel für einen solchen Vergleich sind numerische Prädiktor-Korrektor-Verfahren. Die beiden numerischen Verfahren, die als Prädiktor bzw. Korrektor dienen, können als Modelle für die zugrundeliegenden Gleichungen angesehen werden. Anderseits werden komplexere Modelle mithilfe von simplen Modellen auf deren Plausibilität überprüft. Weiter kann auch die konstruierte Welt als größtes Modell interpretiert werden.
Der Vergleich der Beobachtungen und der Simulationsergebnisse sowie die mathematischen Analyse ermöglichen eine Bewertung der Güte des Modells. Die Güte des Modells beschreibt die Eignung des Modells, die Beobachtungen zu reproduzieren und Vorhersagen zu treffen. Bei vorliegenden quantitativen Beobachtungen wie Messdaten hat ein mathematisches Modell somit eine hohe Güte, wenn die Messdaten bis auf Messungenauigkeiten reproduziert werden. Liegen qualitative Beobachtungen vor, so hat das mathematische Modell eine hohe Güte, wenn diese reproduziert werden. Für einen solchen Vergleich müssen die quantitativen Ergebnisse des mathematischen Modells zunächst als qualitative Daten interpretiert werden. Bei der Beurteilung der Güte eines Modells muss deutlich zwischen den zur Modellierung verwendeten Mechanismen und den Beobachtungen zur Bewertung der Güte unterschieden werden. Ein Mechanismus, der als Zusammenhang bereits beim Aufstellen des Modells verwendet wurde, ist nicht als Beobachtung zur Bewertung der Güte geeignet. Jeder Zusammenhang, der explizit bereits in das Modell einfließt, wird naturgemäß durch das Modell dargestellt und liefert somit keine Aussage über die Güte des Modells.

Bemerkung 2.2. Beobachtungen aus der konstruierten Welt sind nur dann zur Bewertung des Modells zulässig, wenn diese nicht bereits beim Erstellen des Modells verwendet wurden.

In dieser Arbeit wird daher besonders auf die Unterteilung der Beobachtungen in solche zur Formulierung des Modells und Beobachtungen zum Vergleich mit den Simulationsergebnissen eingegangen.
Wenn das Modell Beobachtungen aus der Wirklichkeit nicht reproduziert, fehlen entscheidende Modellkomponenten oder Zusammenhänge im Modell. Im Anschluss an die Bewertung der Güte eines Modells erfolgt daher ein Überdenken der verwendeten Modellkomponenten und der Zusammenhänge. Dies ist in Abb. 2.2 durch die Verbindung zwischen Schritt 7 und Schritt 4 dargestellt. Nach einer kritischen Reflexion der ausgewählten Objekte und Mechanismen im