

MATHEMATISCHES FORSCHUNGSINSTITUT OBERWOLFACH

T a g u n g s b e r i c h t 6/1971

Mathematische Modelle in der Biologie

7.2. bis 13.2.1971

Diese Tagung wurde geleitet von W. Bühler, Heidelberg und J. Gani, Sheffield. Insgesamt nahmen 28 Herren an der Tagung teil. Einige weitere angemeldete Teilnehmer mußten leider kurzfristig absagen. Die 17 Vorträge befaßten sich einerseits allgemein mit der Aufstellung und Analyse mathematischer Modelle und mit Kriterien bei der Beurteilung von Modellen und der Wahl zwischen verschiedenen Modellen für dasselbe Problem - diese Dinge nahmen auch in den Diskussionen einen breiteren Raum ein - , andererseits untersuchten die meisten Vorträge spezielle Modelle für biologische Vorgänge. Insbesondere wurden Modelle aus der Epidemiologie, über das Verhalten von Zellen und Zellpopulationen, über die Funktion des Auges und aus dem Gebiet der mathematischen Genetik zur Diskussion gestellt. Der Vielfalt an betrachteten biologischen Problemen entsprach eine Vielfalt in den angewendeten Methoden, rein mathematische und überwiegend experimentell fundierte Untersuchungen, deterministische Modelle und stochastische, mathematische Analysen und Simulierung auf dem Computer. Das Ziel einiger Modelle war eine quantitative Beschreibung von Daten (und quantitative Vorhersage des Ausgangs künftiger ähnlicher Experimente) ; andere Modelle führten zu qualitativen Aussagen wie die Existenz von genetischen Gleichgewichten oder einer wellenförmigen räumlichen Ausbreitung von Epidemien.

Der Erfolg der Tagung kann wohl am besten aus zwei Dingen ersehen werden. (1) Die Diskussionen wurden sehr lebhaft geführt. (2) Viele Teilnehmer nannten nach der Tagung den Gedankenaustausch nicht nur mit den anderen.

Teilnehmern auf ihrem speziellen Teilgebiet, sondern gerade auch mit den Vertretern einer etwas anderen Richtung, als für sie sehr fruchtbar und verließen Oberwolfach mit dem Wunsch, einmal wieder zu einer ähnlichen Tagung dorthin zurück zu kommen.

Daneben wurde allerdings auch ein Bedürfnis erkennbar, einmal nur die Vertreter eines engeren Teilgebiets zusammenzurufen. Neben den Gebieten, die auf dieser Tagung einen breiteren Raum einnahmen, kämen hier etwa die dort kaum diskutierten biologischen Anwendungen der Theorie der Verzweigungsprozesse oder biokybernetische Modelle in Frage.

Teilnehmer

| | |
|----------------------------|------------------------|
| N.T.J.Bailey, Genf | K.O.Linn, Karlsruhe |
| J.Bammert, Freiburg | R.J.Lorenz, Tübingen |
| J.Berger, Mainz | D.Ludwig, New York |
| R.Bjerknes, Oslo | L.Martin, Brüssel |
| W.Bühler, Heidelberg | K.Miescke, Heidelberg |
| P.Clifford, Bristol | D.Mollison, Cambridge |
| K.Dietz, Genf | G.Neuhaus, Münster |
| A.W.F.Edwards, Cambridge | H.J.Schuh, Erlangen |
| J.Gani, Sheffield | H.Störmer, Buchendorf |
| P.Holgate, London | W.Vogel, Bonn |
| J.Hornung, Berlin | G.Vossius, Karlsruhe |
| A.Kappos, Frankfurt | E.Walter, Freiburg |
| D.Kappos, München | K.Wickwire, Heidelberg |
| S.Karlin, Rehovot (Israel) | J.T.Williams, Bristol |

Vortragsauszüge

J.GANI (Sheffield): Some Mathematical Models in Biology

The development of mathematical models in biology may be dated back to GRAUNT and HALLEY in demography in the 17th Century, or to MENDEL, GALTON and PEARSON in mathematical genetics and, among other topics, branching processes (survival of family names), in the 19th Century. Results in mathematical biology can be roughly divided into the qualitative + quantitative types; both have their uses, and examples of both will be given.

Consulting work with biologists may lead to elementary mathematical work such as regression methods or simple tests of hypotheses. Work at Sheffield of the relation between subcutaneous fat and respiratory diseases of young babies falls into this category. But consulting work may also lead to very complex problems: an example from the genetics of a fungus indicates the use of simple Markov chain techniques, while a problem of dental arrangement leads to very difficult problems of spatial changes in 3-dimensional tooth arrays in continuous time.

A simple use of quantitative methods is given in demography: student numbers in Australian universities after the war was predictable by straight forward matrix methods (similar to cohort analysis). Qualitative methods are illustrated by the Kermack-McKendrick Threshold theorem for the general epidemic. In my own work in virology, where I have been concerned with the attachment of smaller to larger particles (bacteriophage attached to bacteria, or antibodies to virus), an eclectic approach seems to have served well.

A point of particular importance in mathematical biology is the close collaboration of mathematicians with biologists (geneticists, virologists) in order to tackle relevant scientific problems.

H.STÖRMER: Verweildauern in Semi-Markoff-Prozessen

Semi-Markoff-Prozesse liefern geeignete Modelle zur Beschreibung einer Reihe von biologischen Zufallsabläufen (Lebensdauern, Epidemien, Wachstumsprozesse). Den Anwender... interessieren u.a.

die Verteilungen von Aufenthaltsdauern in gewissen, sachlich bedingten Zustandsklassen. Es wird gezeigt, wie sich die gesuchten Verteilungsfunktionen bestimmen lassen. Dabei zeigt sich, daß die Momente dieser Verteilungsfunktionen relativ leicht rekursiv zu bestimmen sind. Im zweiten Teil wird gezeigt, daß man unter gewissen Voraussetzungen eine Verteilungsfunktion $F(x)$ (mit $F(x) = 0$ f. $x = 0$) durch Funktionen $F_n(x)$ approximieren kann, die nur von den ersteren Momenten von $F(x)$ abhängen. Mit n - konvergieren die $F_n(x)$ gleichmäßig in $0 = x$ gegen $F(x)$.

J. HORNING: Simulation von Analogmodellen auf Digitalrechnern

Ein einfaches Beispiel am Anfang dient dazu, die Mathematische Behandlung, die Analoge und die Digitale Simulation einander gegenüberzustellen. Es wird ein digitales Simulationsprogramm vorgestellt, welches neben Differentialgleichungssystemen der Art $\dot{y}_i = f_i(y, t)$ auch empirisch gegebenen Kennlinien verarbeiten kann.

Anhand eines physiologischen Modells werden Arbeitsweise und Ergebnisse des Programms erläutert. Das Modell gestattet es, den sog. Frequenzeffekt nachzubilden, der vom Ref. bei der Pupillenreaktion und von STEGEMANN bei der Blutdruckregulation beschrieben wurde.

J. BMMERT: Ein Modell der Retina

Zeitlichen (successiven) und räumlichen (simultanen) Kontrasteffekten entsprechen elektrophysiologisch in der Säugerretina folgende Organisationselemente:

- 1.) zeitl.: Spike-Folgen vom on- bzw. off-Typ. Der ersten Modellvorstellung von unabhängiger Steuerung durch den Differentialquotienten langsamer Rezeptorpotentiale widersprechen Erregungsextrema höherer Ordnung.
- 2.) räuml.: Die rezeptiven Felder sind antagonistisch organisiert (on-center, off-center). Die Beschreibung durch unabhängige Erregungs- und Hemmungsausbreitung nach Gauß-Fktn. versch. Streuung ist unnatürlich, da 2 solche Fktn nicht endgültig ausreichen.

Nach dem Vorbild der lateralen Rückinhibition bei Limulus (Hartline u.a.) wird ein Modell besprochen, das die qualitativen (d.h. hier: Monotonie-invarianten) Phänomene als Ergebnis ein und desselben Ansatzes reproduziert (digitale Simulation) bis auf zu geringe "Frequenzvariabilität" der räuml. und zeitl. Rhythmen. Das Modell beschreibt bewußt nicht die ganze Retina, sondern ein darin auftretendes Strukturprinzip stark vereinfacht und in "Reinkultur".

G. VOSSIUS: Adaptives Modell der sakkalischen Augenfolgebewegung

Die sprungförmige Augenfolgebewegung zeigt bei einer Einstellbewegung meistens einen kleinen Restfehler, der nach einer mittleren Latenzzeit von etwa 200 ms durch eine Korrektursakkade ausgeglichen wird. Dieser Fehler kann einmal darauf beruhen, daß höhere optomotorische Zentren die Größe der Vorgabe falsch verarbeiten, oder daß der innere Verstärkungsfaktor nicht genau auf "eins" eingestellt ist. Unter Versuchsbedingungen, bei denen dem Auge mittels einer extern eingeführten Rückkoppelung seine eigene Folgebewegung wieder angeboten wird, wird der innere Verstärkungsfaktor der optomotorischen Zentren adaptiv verändert. Diese Einstellung des inneren Verstärkungsfaktors kann sehr schnell in dem von uns untersuchten Bereich bis zu 10-facher negativer äußerer Rückkoppelung erfolgen. Es läßt sich ein Modell angeben, das den Adaptationsmechanismus beschreibt und sich mit den Versuchsergebnissen deckt.

P. CLIFFORD: A model for size dependent growth of bacteria

The multistage model for a pure birth process by Kendall in 1948 assumes that division occurs after exactly n stages each of exponential length. The threshold assumption may be replaced by Le Cam's method of assuming that the event (division) occurs at a Poisson rate proportional to the number of stages passed through. In this process the mean and variance of cell number have a particularly simple form provided it is assumed that the daughter cells inherit the total number of stages achieved by the mother cell. If stages are equated with accumulation of nucleic material the model provides predictions for the amount of nucleic material per cell especially in the case of rapidly growing bacteria populations where this amount may exceed the normal value.

R.J. LORENZ: Überlebenszeitverteilungen nach Virusinfektionen

Versuchstiere, die mit Verdünnungen einer Virussuspension infiziert werden, zeigen drei charakteristische Erscheinungen:

- 1.) Die Eintreffer-Kurve als Dosis-Wirkungs-Beziehung
- 2.) Eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Virus-konzentration und der mittleren Überlebenszeit. Diese läßt sich mit einem deterministischen Modell erklären, dessen wesentliche Annahme ist, daß der Tod eines Tieres dann eintritt, wenn die sich in ihm vermehrenden Erreger gewisse Schwellkonzentration erreicht haben.
- 3.) Die Varianz der individuellen Überlebenszeiten ist umso kleiner, je größer die Infektionsdosis. Die in der Literatur beschriebenen stochastischen Modelle können die beobachteten Varianzen nicht vollständig erklären. Zur Variabilitätsanalyse wird daher das Fehlerfortpflanzungsgesetz auf das deterministische Modell angewendet.

Abschließend wird gezeigt, welche Aussagen dieses Modell auf den Mechanismus eines Adaptationsprozesses zwischen Virus und Wirtsorganismus erlaubt.

L. MARTIN: On a two-stages model for the distribution of fission-time in bacteria

Rahn (1931) and Kelly and Rahn (1932) have proposed a simple model involving only nuclear units to account for the variability of fission-time in bacteria, assuming that fission occurs after random independent completion of duplication of each nuclear unit where DNA plays an essential rôle.

D.G. Kendall (1948, 1952, 1953) has analysed the same set of data from a stochastic point of view. Finney and Martin (1951) used a maximum likelihood approach to estimate the nuclear parameter n , and the kinetic parameter α of random duplication of nuclear units.

In 1950, I have proposed a more elaborate model where each of the n nuclear units controls (through a RNA-messenger) the random duplication of each of k (constant) cytoplasmic units such as ribosomes at a rate β .

With the much appreciated aid of M.S. Bartlett (1950) and M. Tweedie (1956, 1961) I have been able to compute an a Burroughs E 101 (1960 - 1961) an extensive set of tables of the distribution of fission-time with parameters $(n, \alpha; K, \beta)$.

R. BJERKNES: Mathematical models of tumour induction

This work started around 1960 by the assumption that the regeneration in epidermis was regulated by a distributed control system. A model of this system was first simulated on an analogue computer. As such a simulation only makes use of the mean values, one had to change to a digital computer in order to simulate the introduction of a single cancer cell in a population of normal cells. This model had to be changed several times. From the simulation of this model much has been learned about the behaviour of such a control system. We managed also to simulate the early stages of the development of a tumour. The model is large and takes long runs on the computer. Prof. Williams suggested to take from the model the most essential facts governing the development of a tumour and thus cut down the computer time drastically. Together we have managed to do this, and in this way it has been possible to study some of the properties of tumour growth separately.

G.T. WILLIAMS: A mathematical model for the spread of abnormal cells through the basement membrane of the epithelium

Abstract: When a basal cell divides, both daughter cells remain in the basement membrane, one of the neighbouring cells being pushed out to make room. If an abnormal cell splits K times as fast as a normal cell, then with probability $1-1/K$, the clone produced by it will gradually fill up the entire basement membrane. Growth occurs only along the periphery of the configuration and is consequently governed by a power law, leading to very long latent periods. With a normal division time of 3 days and $K = 1.1$, it requires some ten years until there are 50 000 cancer cells, enough to see. The patterns produced have the invasive, infiltrating appearance commonly associated with cancer.

P. CLIFFORD: Remark on the previous model

Assume that K is infinite and that α_i , $i = 1, 2, 3, 4$ are proportional to the rates at which white boundary cells with i black

neighbours become black. If $\alpha_i = i$ we have the case considered by Williams & Bjercknes. Allowing α_i to vary but keeping $\alpha_i = i$, $i = 2, 3, 4$ we can obtain other exponents β in the relationship $n = A N^\beta$ between the number of edges of the configuration n and the total number of black cells N . In particular with Monte Carlo simulation it is observed that $\beta \rightarrow 1/2$ as $\alpha_i \rightarrow 0$ and $\beta \rightarrow 1$ as $\alpha_i \rightarrow \infty$.

N.T.J. BAILEY: Latent and infectious periods in epidemic model

The concept of latent periods, infectious periods and incubation periods are of basic importance in epidemic models. The well-known general stochastic epidemic model is frequently chosen as a basis for theoretical investigations because of its simplifying Markov properties, though it is often unrealistic in detail. A suitable method of estimating parameters has recently been developed. Chain binomial models have also been used, and have given good statistical fits to actual data (e.g. measles). A finer analysis of time interval data can be made assuming a normally distributed latent period plus an extended infectious period of fixed length. Originally available only for groups of size two or three, this has now been extended to groups of any size. An application to some Nigerian smallpox data was presented, and estimates of parameters were given, both for the general stochastic epidemic model and for the model involving a variable latent period and fixed infectious period.

J. BERGER: Epidemiologische Modelle: Simulierung von Seuchen

Ausgehend von einer Differentialgleichung mit retardierendem Argument, in der die Latenzzeit L , die infektiöse Periode $T-L$ und der Prozentsatz der Immunen in der Population $1-F$ berücksichtigt werden:

$$dz/dt = \lambda(F-z(t))(z(t-L)-z(t-T)) \quad ; \quad T > L$$

$z(t)$: Relative Häufigkeit der Infizierten zur Zeit t

Schwellenwert für Unmöglichkeit einer Epidemie: $F < 1/\lambda \cdot (T-L)$,
werden stochastische Modelle vorgestellt, in denen jedem Individuum eigene Werte für die Infektionsparameter: Latenzzeit, Inkubationszeit, Krankheitsdauer zugeteilt werden und in denen die

Immunitätslage der Population mit Berücksichtigung des Antikörperabbaues und spezielle Anordnungen: Ohne Bewegungseinschränkung, Käfighaltung von Tieren, Bodenhaltung von Tieren mit Bildung von Untergruppen berücksichtigt sind.

K. DIETZ: A threshold theorem for Vector-Borne infections with decaying immunity

We consider an infection which is spread by a vector from man to man, like malaria. It is assumed that after an infection, immunity develops which increases the recovery rate from infection. As soon as recovery has occurred, the person is again susceptible but possibly at a lower level. In the absence of a new infection, immunity decays again. The vectors stay infective till they die. The vectorial capacity of a vector, defined in terms of its life expectancy, density in relation to man, susceptibility and man biting habit, has to be above a specified level which is determined by the parameters of the immunity model.

D. MOLLISON: Spatial waves in an epidemic

Previous authors have made considerable progress on the manner of spatial propagation of epidemics (Kendall 1965) and of a dominant gene (Kolmogorov et al. 1937) through a linearly distributed population by using a local (diffusion) approximation for the effects of cross-infection at a distance. Introducing (more realistically) a probability density function dV to represent the effects of infection at a distance, the wave-equation becomes somewhat intractable; but it can be shown (Mollison 1970) that no waves are possible if dV is more spread than negative exponential.

Here we show that for a particular borderline case, namely when dV is negative exponential, waves of all velocities \geq a minimal velocity c_0 (and none of velocity $< c_0$) exist, just as for the diffusion approximation models cited above.

A.W.F. EDWARDS: Inferential models in genetics

One of the main purposes for which models are created in biology is to enable statistical inferences to be made. Thus we may establish a probability model for recombination and segregation which will enable inferences to be made about genetic map distances, or a branching-diffusion model for short-term evolution which will enable inferences to be made about evolutionary relationships. Indeed, all statistical inferences are conditional on probability models, and the choice of model may be of paramount importance.

Recently it has become clear that the use of probability models in the context of inferences about biological hypotheses may involve logical and mathematical difficulties of a rather fundamental nature. These will be discussed, with special reference to the above two examples.

P. HOLGATE: Algebraic Structure in Genetics

The laws by which the probability distribution of the genetic type of an individual is related to those of its parents can be taken as the multiplication table of an algebra, whose elements are linear forms in the symbols for the genetic types (Etherington, Proc. Roy. Soc. Edinburgh 59 (1939) 242-58). Such algebras are non-associative, and their properties have appeared to have little in common with algebras arising in other branches of pure or applied mathematics.

However, if certain criteria put forward by Schafer (Amer. Journ.Math. 71 (1949) 121-35) are reformulated in terms of the Lie multiplication algebra corresponding to the genetic algebra, it is possible to relate them directly to symmetry properties among the allelic genes.

This opens the way for a wider application of genetic algebras.

S.KARLIN: Recent results on multi loci population genetic models

A review will be given of population genetic models of characters controlled by several loci. The nature of the equilibria will be determined for the classical additive, multiplicative and symmetric viability model. Global convergence will be established in certain cases. Interpretations and implications for evolution will be given.