

**3. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
17.-18. September 2001 in
Bochum**



**„Modellierung der mittleren Phase der HIV-Infektion unter
Therapie“**

G. Lichtenberg

Arbeitsbereich Regelungstechnik, TU Hamburg-Harburg, Hamburg, Deutschland

E-Mail: Lichtenberg@tu-harburg.de

H.-J. Stellbrink

Universitätskrankenhaus Eppendorf, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

Band: Beiträge zum 3. Workshop Automatisierungstechnische Methoden und
Verfahren für die Medizin
Editors: Jürgen Werner, Martin Hexamer
ISBN: 3-00-008240-9
Pages: 20-21

Modellierung der mittleren Phase der HIV-Infektion unter Therapie

G. Lichtenberg¹, H.-J. Stellbrink²

¹Arbeitsbereich Regelungstechnik, TU Hamburg-Harburg
²Universitätskrankenhaus Eppendorf, Universität Hamburg

Lichtenberg@tu-harburg.de
 Stellbri@uke.uni-hamburg.de

EINLEITUNG

Weltweit sind heute ca. 35 Millionen Menschen mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) infiziert. Trotz intensiver Forschung sind grundlegende Fragen zum zeitlichen Verlauf der Infektion noch nicht geklärt. Einige Phänomene können durch systemtheoretische Forschung besser verstanden werden. Dieser Beitrag zeigt interessante Fragestellungen und Wege zu deren Beantwortung.

In Abbildung 1 sind die typischen Verläufe zweier Konzentrationen im Blut skizziert. Gezeigt sind die Konzentrationen der Viren und der sog. T4-Zellen, die in der Immunabwehr eine koordinierende Funktion haben und gleichzeitig Wirtszellen des Virus sind.

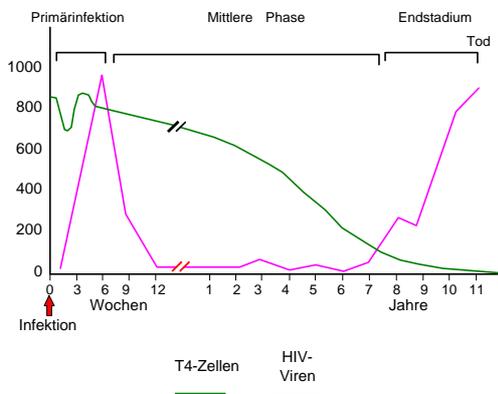


Abbildung 1: Typischer Verlauf der HIV-Infektion

Der Krankheitsverlauf kann grob in drei Phasen eingeteilt werden. Unmittelbar nach der Primärinfektion steigt die Viruskonzentration schnell an, die Immunantwort drückt diese aber innerhalb weniger Wochen auf einen geringeren Wert. Die T4-Zell-Konzentration stabilisiert sich geringfügig unter dem normalen Wert. In der mittleren Phase sinken die T4-Zellen jahrelang kontinuierlich, während die Viruskonzentration auf niedrigem Niveau konstant bleibt. Im Endstadium befinden sich kaum noch T4-Zellen im Blut, und die Viruskonzentration steigt an.

Durch den Verlauf der T4-Zellen nahm man zunächst an, dass die beteiligten Prozesse langsam fortschreitend sind, dies trifft aber nicht zu. Seit 1995 ist bekannt, dass die maßgeblichen Zeiten für die Elimina-

tion des Virus aus dem Plasma (sog. Clearance Raten) im Tages- oder Stundenbereich liegen [1]. Trotzdem erstreckt sich die Krankheit bis zum Ausbruch von AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) im Gegensatz zu anderen Viruserkrankungen über Zeiträume von vielen Jahren.

Es handelt sich also um einen jahrelang mit äußerster Härte und hoher Reaktionsgeschwindigkeit geführten Kampf des Immunsystems mit dem Virus. Die Prozesse sind in einem dynamischen Gleichgewicht, das sich im Verlauf der Erkrankung immer weiter zu ungunsten des Immunsystems verschiebt. Von medizinischem Interesse sind z.B. folgende Fragen:

1. Kann die mittlere Phase verlängert werden, d.h. der Patient länger mit dem HIV-Virus leben?
2. Können alle HIV-Viren im Körper komplett durch die Immunabwehr vernichtet werden?
3. Warum erkranken einige HIV-infizierte Patienten auch nach über 10 Jahren nicht an AIDS?

Die aktuell auf diese Fragen aufgrund klinischer Untersuchungen gegebenen Antworten lauten in Kürze:

1. Ja, Medikamente blockieren die virusvermehrenden Prozesse und verlängern so die mittlere Phase [2].
2. Nein, einzelne Viren bleiben u.U. über Jahre passiv und damit für das Immunsystem unerkennbar [3].
3. Nicht im einzelnen bekannt. Eine Kontrolle der Virusvermehrung durch das Immunsystem scheint eine Rolle zu spielen [4].

Aus medizinischen Fragen können systemtheoretische Fragen abgeleitet und mit Hilfe dynamischer Modelle des Infektionsverlaufes untersucht werden, so u.a.

1. Welche biologischen Parameter bestimmen die Dauer der Phasen?
2. Ergibt sich der charakteristische Infektionsverlauf strukturell aus den inneren Wechselwirkungen?
3. Wodurch ist die Regelung der Konzentration der T4-Zellen bestimmt?

Im folgenden wird ein Modell der mittleren Phase der Infektion vorgestellt, das hilfreich bei der Suche nach Antworten auf solche Fragen ist.

MATERIALIEN UND METHODEN

Der Verlauf der HIV-Infektion wird durch nichtlineare Differentialgleichungen modelliert. Dabei treten als Zustandsgrößen die Konzentration $x_v(t)$, $x_4(t)$, $x_i(t)$ und $x_8(t)$ der Viren, der gesunden und infizierten T4-Zellen, sowie der T8-Zellen auf. Alle Arten der Infektionshemmung durch Therapie werden global als Eingangsgröße modelliert. Unter vereinfachenden Annahmen ergeben sich die Differentialgleichungen, [5]:

$$\begin{aligned} \frac{dx_4}{dt} &= P_4(x_4) - S_4^p(x_4) - S_4^a(x_4) - I(x_4, x_i) + R_4(x_4) \\ \frac{dx_i}{dt} &= I(x_4, x_i) - S_i^p(x_i) - S_i^a(x_i) + Z(x_i, x_8) \\ \frac{dx_v}{dt} &= P_v(x_i) - S_v(x_v) \\ \frac{dx_8}{dt} &= R_8(x_8, x_4) - S_8(x_8) \end{aligned}$$

Sterbeprozesse werden durch konstante Sterberaten beschrieben, diese Prozesse werden für jede Konzentration getrennt notiert, wobei eine Unterscheidung in aktive und passive T-Zellen vorgenommen wird. Mit dem Aktivitätsgrad

$$\mathbf{a} = \frac{w}{d + x_v + w}, \quad \mathbf{a}' = 1 - \mathbf{a}$$

lauten die Terme der Sterbeprozesse im einzelnen:

$$\begin{aligned} S_4^p(x_4) &= s_4^p \mathbf{a} x_4, & S_4^a(x_4) &= s_4^a \mathbf{a}' x_4 \\ S_i^p(x_i) &= s_i^p \mathbf{a} x_i, & S_i^a(x_i) &= s_i^a \mathbf{a}' x_i \\ S_v(x_v) &= s_v x_v, & S_8(x_8) &= s_8 x_8 \end{aligned}$$

Bei den Regelungsvorgänge für die T-Zellen wird zwischen T8 und T4 unterschieden, wobei jeweils eine proportionale Rückführung der Abweichungen zu den Sollwerten x_{40} und x_{80} angenommen wird:

$$\begin{aligned} R_4(x_4) &= k_4(x_4 - x_{40}) \\ R_8(x_8, x_4) &= k_8(x_8 - x_{80}) \mathbf{a}' x_4 x_8 \end{aligned}$$

Die Produktionsprozesse der T-Zellen und des Virus sind beschrieben durch die Terme

$$\begin{aligned} P_4(x_4) &= p_4(\mathbf{a}' x_4)^2 \\ P_v(x_i) &= p_v \mathbf{a}' x_i \end{aligned}$$

und der eigentliche Infektionsvorgang wird durch

$$I(x_4, x_i) = b x_4 x_i u$$

modelliert. Die Infektionshemmung durch die Therapie beschreibt die Größe $u(t)$, deren Wertebereich zwischen 0 und 1 liegt. Der tatsächliche Wert liegt zwischen diesen beiden Extremen $u = 0$ (keine Neuinfektion) und $u = 1$ (keine Therapie).

Die Zerstörung

$$Z(x_i, x_8) = z \mathbf{a}' x_i x_8$$

infizierter T4-Zellen wird maßgeblich von den T8-Zellen beeinflusst.

ERGEBNISSE

Das Modell enthält 15 Parameter, die charakteristisch für den einzelnen Patienten sind. Meist sind Größenordnungen für ihre Werte bekannt. Eine genauere Bestimmung kann durch Methoden der Prozessidentifikation nach dem Maximum-Likelihood Verfahren erfolgen, [6]. Abbildung 2 zeigt beispielhaft die Meßpunkte, Fehlerschranken und den simulierten Infektionsverlauf für einen Patienten, dessen Therapie am Tag 0 begonnen wurde, [7].

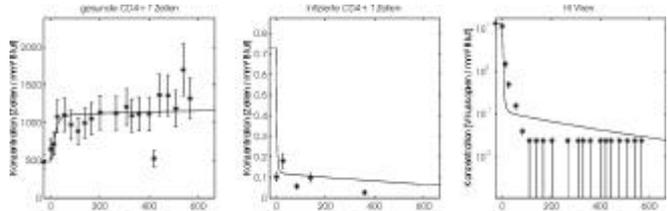


Abbildung 2: Vergleich von Simulations- und Meßdaten

DISKUSSION

Systemtheoretische Verfahren zur Modellbildung und Prozessidentifikation dienen der Beschreibung wichtiger Phänomene der HIV-Infektionsdynamik. Somit können wichtige physiologische Parameter anhand klinischer Messungen geschätzt werden. Untersuchungen zur Vorhersage des Infektionsverlaufes einzelner Patienten mit Hilfe der geschätzten Parameter sind Gegenstand aktueller Forschung. Unser Dank gilt den Studenten *K. Nolde* und *A. Schwank*, die wichtige Ergebnisse zur Modellbildung und Identifikation erzielten.

LITERATURHINWEISE

- [1] Ho et al., „Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection“, *Nature*, Vol 373, p 123, 1995.
- [2] Palella et al., „Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection“, HIV Outpatient Study Investigators, *N Engl J Med*, Vol 338, p 853, 1998.
- [3] Finzi et al., „Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy“, *Science*, Vol 278, p 1295, 1997
- [4] Lubaki et al., „Characterization of a polyclonal cytolytic T lymphocyte response to human immunodeficiency virus in persons without clinical progression“, *J Infect Dis*, Vol 175, p 1360, 1997.
- [5] Schwank, „Entwicklung eines dynamischen Modells der mittleren Phase der HIV-Infektion unter Annahme eines Regelmechanismus für die T-Zellen“, *Projektarbeit AB Regelungstechnik, TUHH*, 1999.
- [6] Marchuk, *Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1997.
- [7] Nolde, „Parameteridentifikation für dynamische Modelle der HIV-Infektion“, *Projektarbeit AB Regelungstechnik, TUHH*, 2000.