

Originalien

Mathematische Modelle in der Hämatologie*

H.E. Wichmann**, M. Loeffler**, P. Herkenrath**, M.D. Gerhardt***,
C. Wesselborg und H. Wulff

Medizinische Universitätsklinik Köln

Mathematical Models in Haematology

Summary. The use of mathematical models in haematology is shown by some examples concerning stem cell kinetics, erythropoiesis and thrombopoiesis. At first, model assumptions are formulated which include the biological knowledge and some regulatory hypotheses. Then, the reaction of the model on stimulation and suppression is calculated. Finally, by comparison with experimental or clinical data one can evaluate how far the model assumptions are sufficient to understand the measurements. Thus one can exclude wrong hypotheses and identify the important regulatory influences.

Key words: Mathematical models – Blood formation – Stem cells – Erythropoiesis – Thrombopoiesis

Einleitung

Je umfangreicher die Erkenntnisse einer wissenschaftlichen Disziplin werden, umso stärker wächst der Wunsch, diese Kenntnisse zu ordnen, zu systematisieren und unter übergeordneten Gesichtspunkten zu beschreiben. Die adäquate Sprache zur Beschreibung naturwissenschaftlicher Erscheinungen ist die Mathematik; so ist es verständlich, daß auch biologische Systeme wie etwa die Hämo-poese mehr und mehr mit mathematischen Hilfsmitteln durchdrungen werden. Mathematische Modelle dienen dazu, die komplexen Regelmechanismen der Blutbildung durch möglichst einfache Gleichungssysteme quantitativ zu beschreiben.

Bei der Blutbildung durchlaufen die Zellen, ausgehend von einem Stammzellcompartment, mehrere Proliferations- und Reifungscompartment-

ments im Knochenmark, bevor sie als funktions-tüchtige Zellen in die Blutbahn eintreten. Während die Stammzellen sich selbst reproduzieren, sind die differenzierten Zellen auf den Zufluß aus den jeweiligen Vorgängercompartmenten angewiesen. Die Rückkopplung geschieht über Hormone und andere ‚Faktoren‘, deren Rolle erst teilweise aufgeklärt ist. Einige von ihnen regeln die Stammzellkinetik, andere sind für die Zahl der Zellteilungen sowie die Reifungsdauer im Knochenmark in Abhängigkeit von der Zahl reifer Zellen im Funktionscompartment verantwortlich.

Methodische Wege

Der übliche Weg zur Beschreibung eines derartigen Regelkreises ist ein Differentialgleichungssystem, das neben linearen Differentialgleichungen ($df(t)/dt = \alpha(t) - \beta(t) \cdot f(t)$) auch solche mit Zeitverzögerungen enthält ($df(t)/dt = g(t) - g(t - t_M)$) (Rubinow u. Lebowitz 1975). Zur Aufstellung des Systems benötigt man Informationen über Zellzahlen, Aufenthaltsdauer und Anzahl der Teilungen (a) im Gleichgewicht, (b) bei maximalem und (c) bei minimalem Stimulus. Ferner ist die Halbwertszeit des Rückkopplungshormons von Bedeutung sowie Angaben darüber, ob die Zellen in den jeweiligen Compartments alters- oder zufallsabhängig abgebaut werden. Diese Informationen ermöglichen die Transposition des biologischen Wissens in eine mathematische Form (Wichmann u. Gross 1981).

Nun sind zahlreiche Anwendungen möglich, von den zwei exemplarisch erwähnt werden sollen:

1. Experimente mit veränderten Zellzahlen. Sie werden durch Manipulationen der Anfangswerte in einem oder mehreren Compartments simuliert, was reaktiv eine Änderung der Zellzahlen in den übrigen Compartments zur Folge hat. Die daraus folgenden Modellkurven können mit den vorliegenden Meßdaten verglichen werden. Charakteristischerweise kehrt das System nach einigen gedämpften Schwingungen in den Gleichgewichtszustand zurück.

* Herrn Prof. Dr. R. Gross zum 1.10.1983 gewidmet

** Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

*** und der Stiftung Volkswagenwerk

Sonderdruckanfragen an: PD Dr. H.E. Wichmann (Adresse s. Seite 940)

2. Experimente mit veränderten Umweltbedingungen. Es werden „Umweltparameter“ modifiziert, was ebenfalls eine Reaktion in allen Compartments bewirkt, die mit den Daten vergleichbar ist. Hier nähern sich Zellzahlen und Hormone charakteristischerweise einem neuen Gleichgewicht.

Wie die angegebenen Beispiele zeigen werden, ist die quantitative Übereinstimmung der Modellergebnisse mit den Experimentalbefunden ein wesentliches Merkmal für die Qualität eines mathematischen Modells: Die Daten sollen in charakteristischer Weise reproduziert werden. Ein Modell ist umso besser, je größer die Zahl der Compartments ist, in denen diese Reproduzierbarkeit besteht, und seine Qualität ist umso größer, je mehr äußere Einflüsse auf das System einwirken können, ohne daß zur Reproduktion der Daten Modellparameter geändert werden müssen.

Andererseits ist es von besonderer Bedeutung, daß die Modellparameter alle oder zumindest zum größten Teil durch biologische Größen interpretierbar sind. Die Anzahl der „freien“ Parameter – das sind solche, die *nicht* durch Messungen bestimmbar sind – muß so klein wie möglich sein. Jeder freie Parameter ist ein zusätzlicher Freiheitsgrad, der den Wert des Modells wegen seiner größeren Spekulativität reduziert. Das Problem der Interpretation von Daten wird dann lediglich verschoben auf das nicht weniger einfache Problem der Interpretation von spekulativen Modellparametern.

Ein Modell soll „einfach“ sein. Hohe Komplexität heißt nicht hohe Qualität. Die Komplexität des Modells hat sich am biologischen Wissen über den Regelkreis zu orientieren, wodurch die Anzahl der Modellparameter von selbst in natürlicher Weise begrenzt wird. Ein Modell soll eine Klasse von Experimenten simulieren, und umgekehrt muß jedes Experiment aus dieser Klasse durch das Modell formulierbar sein, so daß eine eindeutige Abbildung zwischen Modell und einer Gesamtheit von Experimentalbefunden besteht. Dies führt dazu, daß ein Modell anregen kann zu neuen Experimenten und – mehr noch – daß es in der Lage ist, Vorhersagen zu machen über ihre Ergebnisse.

Modellbeispiele und Modellergebnisse

Stammzellen

Jeder Kliniker, der mit der Wirkung von Zytostatika vertraut ist, kennt das Phänomen der „Knochenmarksdepression“. Gelegentlich beobachtet er auch ein Phänomen, das unter dem Begriff

„Stammzellkompetition“ bekannt ist. Darunter versteht man, daß z.B. bei Stimulation (Inhibition) der Erythropoese die Granulopoese mit einer verminderten (oder vermehrten) Zellproduktion antagonistisch mitreagiert.

Was haben „Knochenmarksdepression“ und „Stammzellkompetition“ miteinander zu tun? Der Schlüssel zu einer Antwort liegt im Verständnis von Kinetik und Regulation der pluripotenten hämopoetischen Stammzellen (CFU-S) und ihrer direkten granulopoetischen (CFU-C) und erythropoetischen (BFU-E, CFU-E, ERC) Abkömmlinge im Knochenmark. In Tierexperimenten wurden an Mäusen und Ratten hunderte von Experimenten durchgeführt um die Reaktion dieser Zellstufen auf so verschiedene Eingriffe zu messen wie akute und chronische Bestrahlung, Anämie, Hypoxie, Hypertransfusion, Gabe von Endotoxin, Erythropoietin oder Zytostatika. Dabei wurden die verschiedensten Veränderungen der Zellzahlen, Proliferationsraten und Mitosezahlen beobachtet, es liegen aber kaum Erkenntnisse über die Regulationsmechanismen vor, welche diese Veränderungen zustande bringen.

Mit Hilfe mathematischer Modelle ist es nun möglich, verschiedene Hypothesen über die unbekanntenen Regulationsvorgänge aufzustellen, deren Konsequenzen zu berechnen und diese Ergebnisse mit den entsprechenden experimentellen Meßwerten zu vergleichen. Findet man Widersprüche, so wird die benutzte Modellhypothese verworfen.

In den letzten Jahren konnten die Hypothesen zur Stammzellregulation schrittweise verbessert werden. Ausgehend von stark vereinfachten Annahmen wurde zunächst die Rückkopplung der erythropoetischen (Loeffler u. Wichmann 1980) und schließlich diejenige der granulopoetischen Vorstufen berücksichtigt (Loeffler et al. 1981). Abb. 1 zeigt ein Schema dieses Modells. S, B, E, C sind Abkürzungen für die Zellstufen der Stammzellen (CFU-S) und ihrer Abkömmlinge (BFU-E, CFU-E, CFU-C). Die Modellhypothesen lauten:

(1) Die Proliferationsrate der Stammzellen (abgekürzt: „a“) wird vergrößert, wenn die Anzahl in einer Zellstufe S, B, C oder E absinkt. Sie nimmt ab, wenn eine Zellstufe anwächst. Sind einige Zellstufen erniedrigt und andere erhöht, so wird ihre Wirkung entsprechend miteinander „verrechnet“.

(2) Es ist die Eigenschaft von Stammzellen, einerseits differenzierende Zellen zu bilden und andererseits sich selbst zu erneuern. Teilt sich eine Stammzelle, so wird im Gleichgewicht im Mittel eine der beiden Tochterzellen die verlorene Mutterstammzelle ersetzen, während die andere differen-

zieren kann. Die Selbsterhaltungsrate (abgekürzt: „ p “) beträgt 50%, und die Zahl der Stammzellen bleibt unverändert konstant. Nach einer starken Reduktion der Stammzellzahl (z.B. nach Zytostatika, Bestrahlung) bewirkt die Regulation aber, daß p bis auf 60% anwächst. Nun wird im Mittel jede Mutterzelle durch mehr als eine Tochterzelle ersetzt und die Zellzahl in S steigt. Die Modellhypothese lautet, daß die Selbsterneuerungsrates p größer wird, wenn S kleiner wird oder wenn B , C , E größer werden und umgekehrt.

(3) Die Wirkung von Erythropoietin (EPO) beschränkt sich auf die Induktion von zusätzlichen Teilungen (abgekürzt: „ n_E “) in E . Da hierdurch die Zahl der Zellen in E beeinflußt wird, und diese wiederum Einfluß auf a und p hat, übt Erythropoetin somit einen indirekten Einfluß auf die Stammzellen und ihre Kinetik aus.

Abb. 2 zeigt ein typisches Modellergebnis, nämlich die Erholungen von S und E nach Bestrahlung im Vergleich mit experimentellen Daten. Im Modell sind die Zellzahlen für S und E anfangs auf 10% herabgesetzt. Durch das Zusammenspiel der Modellhypothesen (1) und (2) wird bewirkt, daß der Mangel an erythropoetischen Vorstufen schneller (und überschießend) ausgeglichen wird als der von Stammzellen. Weitere Rechnungen zeigen, daß sich S und E für höhere Dosen zunehmend langsamer erholen und daß der Normalwert von E möglicherweise erst nach über 10 Tagen erreicht wird. In dieser Phase kann das System nicht genügend Zellen nachliefern und man kann von einer „Knochenmarksdepression“ sprechen. Diese ist der Ausdruck eines kunstvollen Lavierens zwischen ungenügender Regeneration der Stammzellzahl (Gefahr der aplastischen Anämie) und einer ungenügenden Produktion lebenswichtiger Blutzellen (Tod durch Sepsis, Anämie). Modellanalytische Untersuchungen zeigen, daß die Natur nicht irgendeinen sondern den optimalen Lösungsweg für dieses Problem gefunden hat (Loeffler, Wichmann 1980).

Weitere Anwendungsbeispiele sind in den Arbeiten von Loeffler, Wichmann 1980 und Wichmann, Loeffler 1984 dargestellt. Insgesamt sind mit dem vorliegenden Regulationsmodell der hämopoetischen Stammzellen derzeit über 200 Zellzahlverläufe in über 12 experimentellen Situationen in einheitlicher Weise verständlich. Ferner wird es bereits zur Planung neuer Experimente eingesetzt. In Zukunft soll eine Analyse pathologischer Phänomene erfolgen, und es sollen die hämatotoxischen Nebenerscheinungen von Zytostatika genauer analysiert werden.

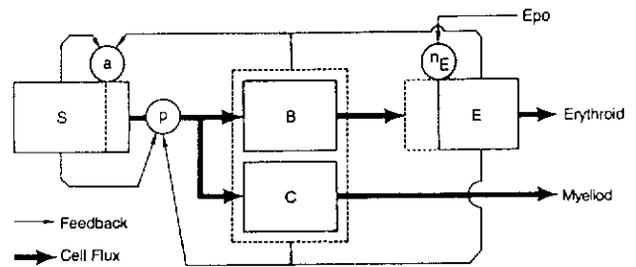


Abb. 1. Mathematisches Stammzellmodell. S: pluripotente Stammzellen; B, E: erythropoetische Progenitorzellen, C: granulopoetische Progenitorzellen (dicke Pfeile: Zellfluß der Differenzierung, dünne Pfeile: Rückkopplungseinflüsse) (Loeffler et al. 1981; Wichmann u. Loeffler 1984)

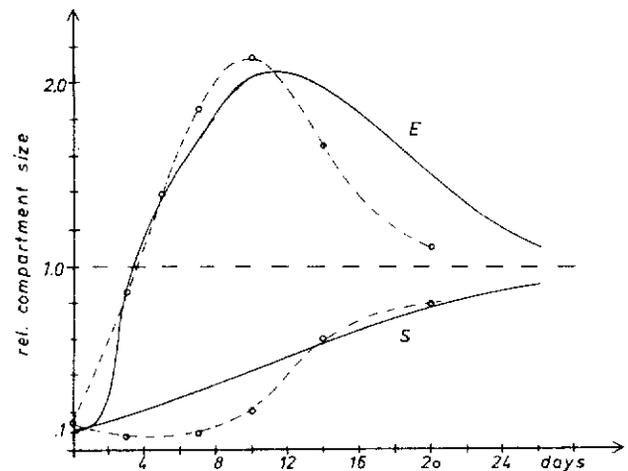


Abb. 2. Stammzellerholung und Bestrahlung. Vergleich der experimentellen Daten (—o—) mit den Modellkurven (—) für pluripotente Stammzellen (S) und erythropoetische Progenitorzellen (E). (Loeffler u. Wichmann 1980)

Erythropoese

Über den Regelkreis der Erythropoese (Abb. 3) ist erheblich mehr bekannt als über die Stammzellregulation. Die wichtigsten Modellannahmen sind hier (Wichmann 1976, 1983; Wulff 1983):

- (1) Ein erhöhter Erythropoietinspiegel (EPO) beeinflusst die Erythropoese in mehrfacher Weise
 - durch Steigerung der Proliferation der erythropoetischen Progenitorzellen (CFU-E)
 - durch zusätzliche Teilungen der Erythroblasten
 - durch Verkürzung der Marktransitzeit
 - durch vorzeitige Ausschüttung der Markretikulozyten ins Blut.

Bei verminderter Stimulation treten die umgekehrten Effekte ein.

- (2) Unter Normalbedingungen werden die Erythrozyten altersabhängig abgebaut. Bei ‚Strefferythrozyten‘, die unter Stimulationsbedingungen gebildet werden, erfolgt der Abbau hingegen weit-

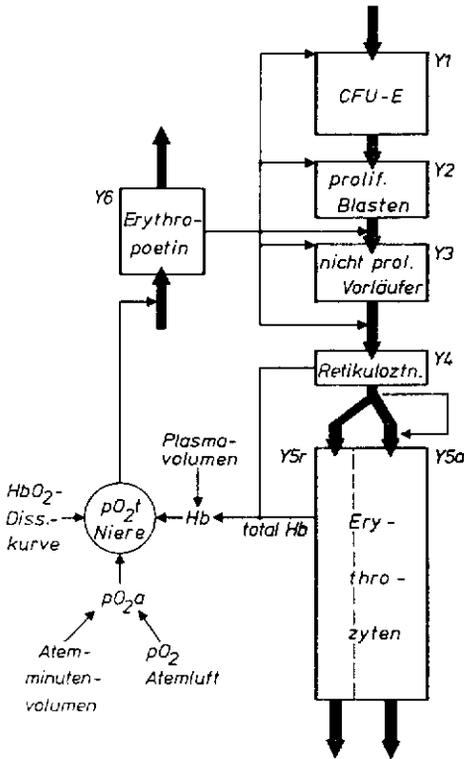


Abb. 3. Mathematisches Modell der Erythropoese bei Maus und Ratte. (dicke Pfeile: Übergangsrate, dünne Pfeile: Regulationseinflüsse) (Wulff 1983; Wichmann 1983)

gehend altersunabhängig und die Lebensdauer kann bis auf ein Drittel verkürzt sein.

(3) Die Erythropoietinbildung hängt exponentiell vom Sauerstoffpartialdruck im Nierengewebe (pO_2t) ab. Dieser Wert wiederum berechnet sich aus der Hämoglobinkonzentration, dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO_2a) und der Lage der Hämoglobin-Dissoziationskurve.

Die Prüfung der Modellannahmen erfolgt wiederum indirekt, indem unterschiedliche Stimulations- oder Suppressionsexperimente simuliert und die daraus folgenden Modellkurven mit den entsprechenden Daten verglichen werden. Dies sei am Beispiel einer Blutungsanämie erläutert (Abb. 4). Der experimentelle Blutverlust wird durch ein entsprechendes Absenken der Anfangswerte für die Reticulocyten- und Erythrocytenzahlen simuliert. Dieser Blutverlust vergrößert (bei annähernd konstantem Sauerstoffbedarf des Körpers) die Entsättigung des Hämoglobins und senkt dadurch den Gewebspartialdruck, der in etwa dem venösen Sauerstoffpartialdruck entspricht. Dadurch kommt es zur Steigerung der Erythropoietinbildung, die im Modell den 10fachen Normalwert erreicht (Abb. 4a). Die Blastenzahlen (b) steigen auf das 3-fache, die prozentualen Reticulocytenzahlen im Blut (c) auf das 4-fache des Normalwertes an, und insgesamt führt die gesteigerte Prolife-

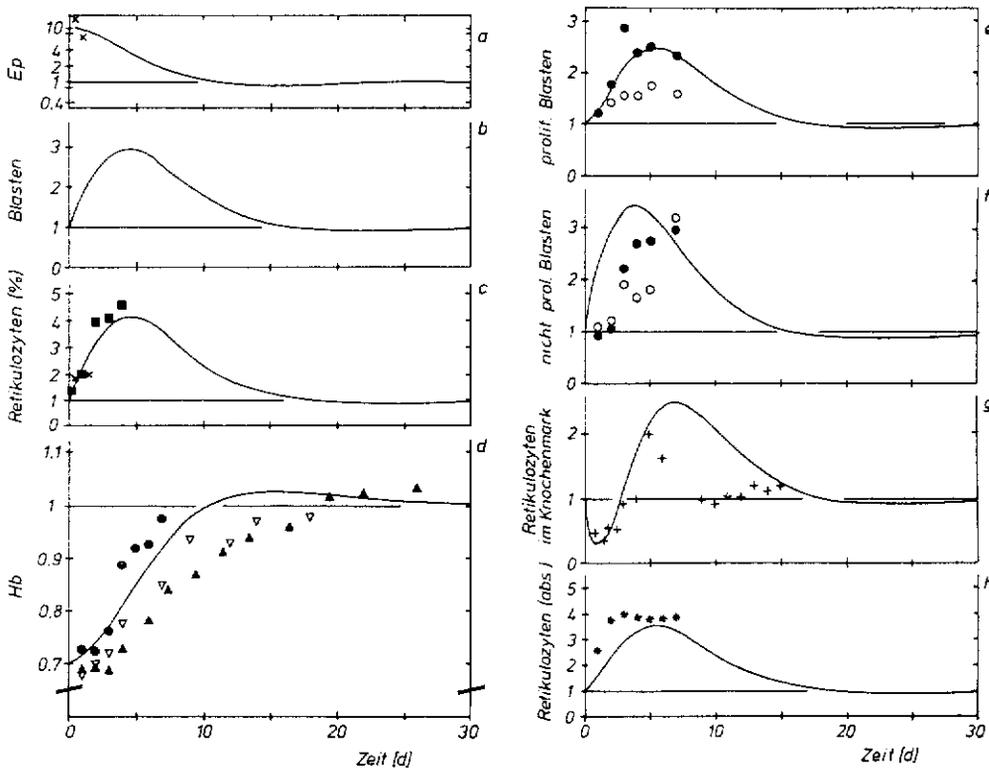


Abb. 4. Stimulation der Erythropoese bei Blutungsanämie. Vergleich zwischen Daten verschiedener Autoren für Mäuse und den Modellkurven (—) (Wulff 1983; Wichmann 1983)

ration zur Normalisierung der Hb-Konzentration innerhalb von 10 Tagen (d).

Betrachtet man die erythropoetischen Vorstufen genauer (Abb. 4e-h), dann zeigt sich, daß die Zahl der nichtproliferierenden Blasten (f) höher ansteigt, als die der proliferierenden Blasten (e). Der Grund dafür liegt in der Annahme einer verkürzten Transitzeit im proliferativen Blastencompartment, während die Transitzeit der nichtproliferativen Zellen als unverändert angesehen wird. Die Retikulozyten des Knochenmarks werden durch die Stimulation teilweise ins Blut ausgeschüttet. Dadurch nimmt ihre Zahl initial ab (g) und wächst erst später durch den stärkeren Zustrom aus dem Blastencompartment auf erhöhte Werte an, während die Retikulozytenzahl im Blut (h) sofort ansteigt.

Wie die Abbildung zeigt, reproduziert das Modell die Charakteristika der experimentellen Daten, weist aber auch kleinere Diskrepanzen im zeitlichen Erholungsverhalten auf. Die weitere Prüfung der Regulationsannahmen erfolgt durch Simulation anderer experimenteller Situationen. Außer für die Blutungsanämie wurden Modellrechnungen für Verdünnungsanämie, Phenylhydrazinanämie, Erythropoietingabe, Hypertransfusion, Dehydratation, Hypoxie, Posthypoxie und Hyperoxie durchgeführt (Wichmann 1983; Wulff 1983). Insgesamt zeigt sich, daß die obigen Modellannahmen zum Verständnis der wichtigsten Effekte ausreichen (mit Ausnahme starker Hypoxie, für welche Zusatzannahmen erforderlich sind).

Mit Modellrechnungen ist es nicht nur möglich, die physiologische Reaktion der Erythropoese auf Bedarfssituationen quantitativ zu verstehen. Wie mit einem Modell der Erythropoese des Menschen gezeigt werden konnte, ist dies auch in zahlreichen pathologischen Situationen, wie bei aplastischer Anämie, perniziöser Anämie, Sichelzellanämie und anderen hämolytischen Anämien möglich (Wichmann 1976; Wichmann et al. 1976).

Thrombopoese

Abbildung 5 zeigt das Schema eines Regulationsmodells der Thrombopoese (Wichmann et al. 1979). Die wesentlichen Annahmen sind drei Wirkungen des Rückkopplungshormons Thrombopoetin:

- (1) Stimulation der thrombopoetischen Stammzellproliferation.
- (2) Festlegung der Zahl von Endomitosen bei den Megakaryozyten.
- (3) Regulation der Marktransitzeit.

Bei veränderten Stimulationsbedingungen führt der erste Einfluß zu einer langsamen Reaktion der Megakaryozytenzahl und der zweite zu

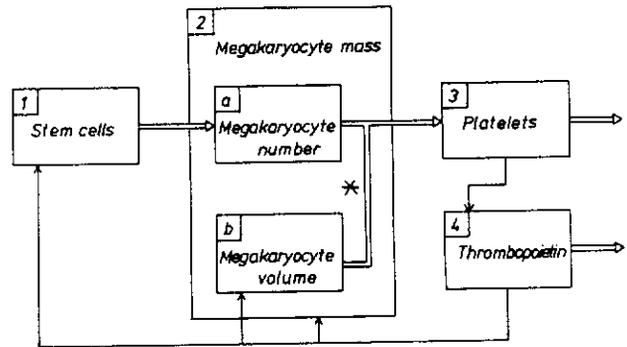


Abb. 5. Mathematisches Modell der Thrombopoese bei Ratten (dicke Pfeile: Übergangsraten, dünne Pfeile: Regulationseinflüsse) (Wichmann et al. 1979)

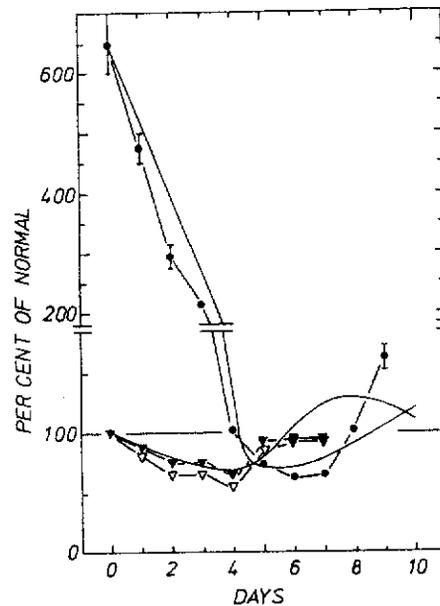


Abb. 6. Suppression der Thrombopoese durch Hypertransfusion. Vergleich experimenteller Plättchenzahlen (●) und Megakaryozytenvolumina (▼, ▼) mit den Modellkurven (—) (Wichmann et al. 1979)

einer schnellen Reaktion des Megakaryozytenvolumens, während die Veränderung der Transitzeit von untergeordneter Bedeutung ist.

Die Reaktion des Regelkreises auf eine Suppression ist in Abb. 6 für das Megakaryozytenvolumen und die Thrombozytenzahl dargestellt. Durch Plättchentransfusion entfällt der normale Stimulus, die Proliferation sinkt und die Megakaryozyten werden kleiner. Dadurch, vor allem aber durch das Absterben der transfundierten Zellen, fällt die Thrombozytenzahl rapide ab. Erst beim Erreichen und Unterschreiten des Normalwertes steigt die Megakaryozytenbildung wieder an.

Neben Experimenten zur Suppression wurden zahlreiche Versuche zur einmaligen oder dauerhaf-

ten Stimulation der Thrombopoese der Ratte analysiert (Wichmann et al. 1979). Dadurch war es möglich, genauere Informationen zur Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit der Knochenmarkproliferation vom Thrombopoetin sowie Abschätzungen für die biologische Halbwertszeit dieses Hormons zu gewinnen. Bei der Übertragung des Modells auf den Menschen spielt die zusätzliche Berücksichtigung des Milzspeichers eine wichtige Rolle (Wichmann, Gerhardt 1981). Der Milzspeicher enthält beim Menschen physiologischerweise ein Drittel aller Thrombozyten, kann aber (z.B. bei Splenomegalie) erheblich größer werden. Ferner speichert die Milz bevorzugt die jungen Blutplättchen, die als Megathrombozyten gemessen werden können. Die vorläufigen Modellrechnungen zeigen, daß wahrscheinlich die Gesamtzahl der Thrombozyten in der Milz und im Blut für die Regulation der Thrombopoese verantwortlich ist.

Neben physiologischen Stimulationsuntersuchungen nach Plasmaaustausch (Linker et al. 1981) lassen sich zahlreiche pathologische Situationen genauer analysieren. Hierzu zählen eine Verkürzung der Thrombozytenlebensdauer, eine zusätzliche Stimulation durch Operationstrauma oder Plättchenverbrauch, sowie Splenomegalie und Splenektomie. Diese Untersuchungen führen nicht nur zu einem besseren Verständnis der Regulationsvorgänge sondern, ermöglichen auch das Erstellen von Nomogrammen, welche eine genauere Abschätzung der Knochenmarkproliferation aus Messungen im Blut erlauben (in Vorbereitung).

Granulopoese

Auch hierzu gibt es mehrere erfolgversprechende Modellansätze (z.B. Rubinow u. Lebowitz 1975; Steinbach et al. 1980), auf die hier aber nicht im einzelnen eingegangen werden kann.

Insgesamt zeigen die obigen Beispiele, die nur eine kleine Auswahl darstellen (vgl. Übersichtsarbeiten von Hirschfeld 1970; Monot et al. 1975 und Wichmann 1983), daß mathematische Modelle in der Hämatologie sich für eine kompakte Zusammenstellung der relevanten Regeleinflüsse eignen. Sie erlauben es, Hypothesen zu bisher unverstandenen Phänomenen präzise zu formulieren und deren Konsequenzen zu berechnen. Dadurch können falsche Hypothesen verworfen werden und potentiell richtige Hypothesen erkannt werden. Ferner können die Modelle Prognosen liefern und daher zur Planung neuer Experimente und zur Optimierung von Versuchsplänen eingesetzt werden. Ihnen kommt somit eine wichtige Rolle beim Ordnen des medizinischen Wissens und beim Erarbeiten neuer Fragestellungen zu. Diese Aufgabe kann aber nur

in enger Kooperation zwischen ‚Modellbauern‘, Biologen und Klinikern gelöst werden.

Literatur

- Hirschfeld WJ (1970) Models of erythropoiesis. In: Gordon AS (ed) Regulation of hematopoiesis, Vol 1: Red cell production. Appleton-Century-Crofts, New York, pp 297-316
- Linker H, Schaefer HE, Ruping B, Waidhas W, Gloeckner W, Borberg H, Wichmann HE, Reuter HD (1981) Thrombopoese, Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion vor und nach Zellseparation. Verh dtsh Ges inn Med 87: 798-802
- Loeffler M (1983) Überlegungen zu einem umfassenden kybernetischen Modell der hämopoetischen Stammzellen und Progenitorzellen. Dissertation Universität Köln S 1-149
- Loeffler M, Herkenrath P, Wichmann HE (1981) Do erythropoiesis and granulopoiesis interact at the stem cell level? - A first mathematical model calculation. Exp Hematol 9:[Suppl 9] 53
- Loeffler M, Wichmann HE (1980) A comprehensive mathematical model of stem cell proliferation which reproduces most of the published experimental results. Cell Tissue Kinet 13: 543-561
- Monot C, Najean Y, Dresch C, Martin J (1975) Models of erythropoiesis and clinical diagnosis. Math Biosc 27: 145-154
- Rubinow SI, Lebowitz JL (1975) A mathematical model of neutrophil production and control in normal man. J Math Biol 1: 187-225
- Steinbach KH, Raffler H, Pabst G, Fliedner TM (1980) A mathematical model of canine granulocytopenia. J Math Biol 10: 1-12
- Wichmann HE (1976) Untersuchung eines nichtlinearen differential-Gleichungssystems und seine Anwendung auf den Regelkreis der Bildung roter Blutzellen (Erythropoese) beim Menschen. Dissertation Universität Köln 1-106
- Wichmann HE (1983) Computer modeling of erythropoiesis. In: Dunn CDR: Current concepts in erythropoiesis. Wiley, Chichester pp 99-141
- Wichmann HE, Gerhardt MD (1981) Platelet survival curves in man considering the splenic pool. J Theor Biol 88: 83-101
- Wichmann HE, Gerhardt MD, Spechtmeyer H, Gross R (1979) A mathematical model of thrombopoiesis in rats. Cell Tissue Kinet 12: 551-567
- Wichmann HE, Gross R (1981) How mathematical models can interpret and predict experimental results in haematology. Klin Wochenschr 59: 1-4
- Wichmann HE, Loeffler M (1984) Mathematical modeling of cell proliferation. Vol I. Stem cell regulation in hemopoiesis. CRC press Boca Raton, Florida (in press)
- Wichmann HE, Spechtmeyer H, Gerecke D, Gross R (1976) A mathematical model of erythropoiesis in man. In: Berger J, Buehler W, Repges R, Tautu P: Mathematical models in medicine. Lecture Notes in Biomathematics, 11. Springer Berlin Heidelberg New York, pp 159-179
- Wulff H (1983) Ein mathematisches Modell des erythropoetischen Systems von Ratte und Maus. Dissertation Universität Köln, S 1-249

Eingegangen am 20. Juli 1982

Angenommen am 2. März 1983

PD Dr. H.E. Wichmann

Med. Univ.-Klinik

Joseph-Stelzmann-Str. 9

D-5000 Köln 41

Bundesrepublik Deutschland