

## **Biomathematisches Modell der menschlichen Thrombopoese**

Groß A, Scholz M, Löffler M

*Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig, Deutschland  
amd.gross@imise.uni-leipzig.de*

Thrombozytopenie ist neben Anämie und Neutropenie eine häufige hämatologische Komplikation von zytotoxischen Chemotherapien. Damit verbunden sind höhere Risiken (schwerer) unerwünschter Ereignisse, höhere Therapiekosten zum Beispiel durch die Notwendigkeit einer Thrombozytensubstitution und möglicherweise schlechtere Therapieergebnisse durch erforderliche Dosisreduktionen oder Therapieverzögerungen. Ziel von biomathematischen hämatopoetischen Modellen ist es, zu einem besseren Verständnis der Hämatopoese unter verschiedenen Störungen wie zum Beispiel Chemotherapie beizutragen und Vorhersagen zu Zellzahlverläufen neuer Therapien, noch vor deren klinischer Anwendung zu treffen. Damit können kritische Zeitpunkte für eine intensivere Beobachtung der Patienten identifiziert beziehungsweise Möglichkeiten für die Optimierung der Unterstützungstherapie oder der Therapie selbst offeriert werden.

In der vorliegenden Arbeit wird mit Hilfe eines biomathematischen, physiologischen Kompartimentmodells die menschliche Thrombopoese quantitativ abgebildet. Hierzu wird die Dynamik wesentlicher an der Thrombopoese beteiligter Knochenmarkszellstufen und der reifen Thrombozyten nach Störungen durch Chemotherapie oder Thrombopherese mittels biologisch plausibler Annahmen durch Differentialgleichungen beschrieben. Betrachtet werden dabei die Zellstufen der pluripotenten Stammzellen, koloniebildende Einheiten der Megakaryozyten, Megakaryozyten und Thrombozyten in Blut und Milz. Das Modell erfaßt biologische Vorgänge der Differenzierung, Amplifikation und Verteilung der Zellen beim Übergang von der Stammzelle über die verschiedenen differenzierten Knochenmarkszellstufen bis hin zu den reifen Thrombozyten. Als bedeutendster Rückkopplungsmechanismus wird der des Wachstumsfaktors Thrombopoetin beschrieben, welches durch eine konstante Produktion, Stimulierung des Wachstums bestimmter Zellstufen und einen sowohl rezeptorunspezifischen als auch rezeptorspezifischen Abbau charakterisiert ist.

Im Zuge der Modellbildung werden zu nur qualitativ bekannten biologischen Mechanismen der Thrombopoese Hypothesen formuliert und diese in Gleichungen umgesetzt. Anschließend wird das resultierende Modellverhalten mit Daten aus der Literatur insbesondere nach Thrombopherese und mit Daten großer Chemotherapiestudien verglichen, wobei die Hypothesen validiert werden können. Unbekannte Modellparameter können dabei durch Anpassung der Daten an das Modell geschätzt werden. Für diese Optimierungsprobleme sind Evolutionsstrategien besonders geeignet. Des Weiteren wurde eine komfortable Möglichkeit zur Datenextraktion aus grafischen Darstellungen in der Literatur entwickelt, da für Literaturdaten häufig keine Rohwerte verfügbar sind.

Das entwickelte Modell zeigt eine gute Übereinstimmung mit medianen Thrombozytenverläufen und Thrombopoetinspiegeln nach Thrombopherese und unter vier verschiedenen Chemotherapien zur Behandlung des aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL-B Studie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome). Umgekehrt ist es mit Hilfe des Modells möglich, Vorhersagen zu Thrombozytenverläufen von zeitintensivierten Varianten dieser Therapien zu treffen. Zusammen mit bereits früher entwickelten Modellen der Granulopoese und Erythropoese lassen sich damit Vorhersagen und Toxizitätsvergleiche bezüglich aller drei hämatopoetischen Linien unter Chemotherapie durchführen. Das Modell der menschlichen Thrombopoese stellt damit eine Ergänzung für die modellbasierte Studienentwicklung dar.

Perspektivisch ist geplant, die Gültigkeit dieses Thrombopoese Modells anhand der Daten von Chemotherapiestudien zu anderen Erkrankungen zu überprüfen und weitere Vorhersagen zum Beispiel zu risikoadaptierten Therapien zu entwickeln.