



1, 1, 2, 3, ... Fibonacci-Kaninchen

Onkologische Mathematik

Wie Kaninchen helfen können, Krebs zu berechnen

Die richtige Therapie zu wählen, fällt leichter, wenn man vorhersehen kann, wie sich ein Karzinom verhalten wird. Mathematische Modelle können ein wichtiges Prognosetool sein. Doch was ist ein Modell, worauf kommt es bei der Anwendung an und was hat das alles mit Kaninchen zu tun? Ein mathematischer Blick auf medizinische Fragen.

Stellen Sie sich das folgende Szenario vor: Ein Kaninchenpaar wird auf einer unendlich großen Wiese ausgesetzt. Das Pärchen benötigt einen Monat, um geschlechtsreif zu werden und bringt nach einem weiteren Monat Tragezeit ein neues Kaninchenpaar zur Welt. Das erste Pärchen pflanzt sich direkt weiter fort, während das zweite Pärchen erst nach einem Monat geschlechtsreif wird, um sich dann nach demselben Muster fortzupflanzen. Es wird angenommen, dass dieser Prozess weiterläuft, die Wiese unendlich groß ist und keines der Kaninchen jemals sterben wird.

Nun kann man sich fragen, wie viele Pärchen nach einer bestimmten Zeit auf der Wiese heimisch sind. Für die ersten fünf Monate wird diese Anzahl durch die Zahlenfolge 1, 1, 2, 3, 5 beschrieben (**Abb. 1**). Doch wie viele Paare sind es nach einer längeren Zeit, etwa nach 24 Monaten? Mit etwas Zeichenaufwand ließe sich die Grafik erweitern und die Frage beantworten. Es gibt aber eine elegantere Methode. Dazu versucht man, die wesentlichen

Merkmale des oben geschilderten Wachstumsprozesses zu identifizieren. Sicherlich werden Sie nach einem Blick auf die rechte Seite der Abbildung beobachtet haben, dass $5 = 3 + 2$ und $3 = 2 + 1$ richtig sind: Die Anzahl der Pärchen in einem Monat entspricht der Summe der Anzahl der Paare in den beiden Vormonaten. Damit lässt sich die Zahlenfolge also fortsetzen: 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21 und so weiter.

Indem wir die 24. Zahl dieser Zahlenfolge nach dieser Methode sukzessive berechnen, erreichen wir die Anzahl der Paare nach 24 Monaten etwas schneller als durch die grafische Methode. Aber es geht noch besser: Die Anzahl der Kaninchenpaare nach n Monaten kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{1}{\sqrt{5}} \left(\left(\frac{1+\sqrt{5}}{2} \right)^n - \left(\frac{1-\sqrt{5}}{2} \right)^n \right)$$

Mit dieser Formel lässt sich die initial gestellte Frage beantworten: Dazu setzt man $n = 24$ und lässt den Taschenrechner die Zahl 46.368 ausspucken. Gut, dass die Wiese groß genug ist!

Das bis heute berühmt gebliebene Szenario stammt aus dem im Jahr 1202 n. Chr. erschienenen Werk „*Il liber abbaci*“ des Kaufmanns Leonardo von Pisa, der Fibonacci genannt wurde. Erst im 19. Jahrhundert entstand für die damit beschriebene Zahlenfolge der heute übliche Name Fibonacci-Folge. Seit dieser Zeit ist eine nahezu unüberschaubare Anzahl von Zusammenhängen zwischen den Folgegliedern entdeckt und untersucht worden, die den Rahmen dieses Artikels sprengen würden.

Biomathematische Modelle

Tatsächlich sind die „Fibonacci-Kaninchen“ mehr als eine Spielerei: Sie gelten als eines der ersten biomathematischen Modelle der Geschichte und verdeutlichen sehr anschaulich die wesentlichen Prinzipien, die jedem modernen mathematischen Modell zugrunde liegen:

1. eine Fragestellung
2. Annahmen und Vorwissen über das vorliegende biologische System oder den biologischen Prozess und
3. ein geeignetes mathematisches Werkzeug.

Ist erst einmal Mathematik im Spiel, können Expert*innen dieses Problem mathematisch lösen und das Ergebnis letztlich auf das zugrunde liegende biologische Phänomen zurückführen. Es liegt in der Natur eines Modells, die Re-

alität nur eingeschränkt darzustellen und damit zu vereinfachen. Fußt ein Modell auf vielen Annahmen, wird es zu komplex und damit nicht handhabbar. Werden hingegen nur wenige oder unspezifische Annahmen getroffen, weicht es zu sehr von der Realität ab. In diesem Sinne hat der Statistiker George Box sehr zutreffend im 20. Jahrhundert formuliert: Im Prinzip sind alle Modelle falsch, aber manche sind nützlich.

Wie lässt sich Wachstum modellieren?

Populationswachstum lässt sich auf verschiedene Arten beschreiben. Sie mögen sich vielleicht noch an den Begriff des exponentiellen Wachstums erinnern, der während der Corona-Pandemie in aller Munde war. Um im Bilde zu bleiben, steckt dahinter die Annahme, dass sich die Kaninchen auf ihrer unendlich großen Wiese proportional zu ihrem aktuellen Bestand vermehren. Der Vorteil dieses Modells ist: Es gibt lediglich einen Parameter, nämlich die Wachstumsrate. Mit anderen Worten: Wachstum findet unbegrenzt statt. Damit lässt sich etwa die Frage beantworten, wann sich die Population verdoppelt hat.

Doch ist das Wachstum der Kaninchen tatsächlich exponentiell und damit unbegrenzt? Kritik ist insofern gerechtfertigt, als dieses Modell weder Wechselwirkungen mit anderen Wiesenbewohnern noch die tatsächliche Endlichkeit der Wiese berücksichtigt. Realistischer ist, von begrenzten Ressourcen auszugehen. In diesem Fall wird das Wachstum der Population mit steigender Kaninchenanzahl gebremst.

Noch prekärer für die Kaninchen wird es, wenn man zusätzlich eine weitere Population in die Betrachtung hinzufügt, die sich ebenfalls von der Wiese ernährt – Hasen beispielsweise. Dann liegt ein Wettbewerb beider Populationen um dasselbe begrenzte Gut vor. Zwar gehören Hasen und Kaninchen derselben Familie der Hasenartigen an, sie unterscheiden sich aber in ihrem Sozialverhalten, in ihrer Lebensweise und in ihrer Fortpflanzung voneinander. Dies wirkt sich auf den Erfolg oder Misserfolg im Wettbewerb aus und beeinflusst die Populationsdynamik – also die Änderung der Anzahl von Kaninchen und Hasen mit der Zeit.

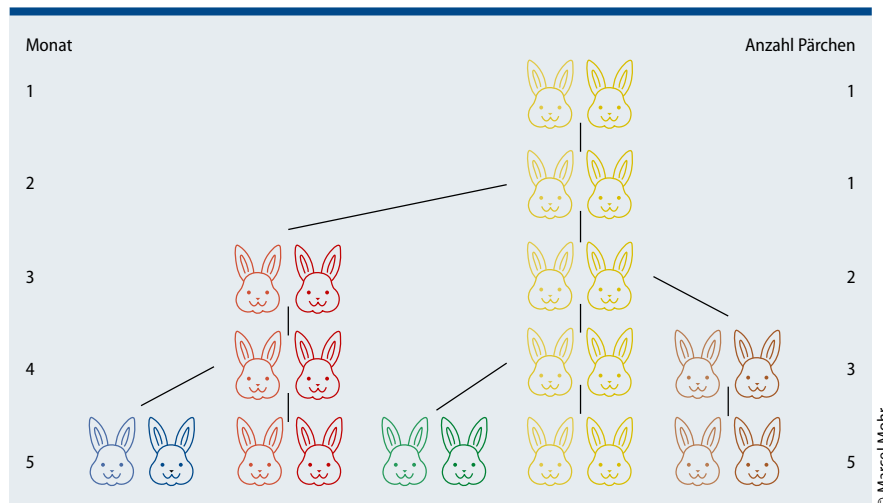


Abb. 1: Visualisierung des Wachstums von Fibonacci Kaninchen

Wenn Sie nun denken, dass man selbst innerhalb der Kaninchengruppe unterschiedliche Charakteristika zwischen den Individuen beobachten kann, haben Sie damit Recht. Wenn wir uns allerdings die Frage stellen, welche Auswirkungen der Wettkampf um begrenzte Ressourcen auf die Populationen der Kaninchen und Hasen hat, haben wir allen Grund zur Annahme, dass individuelle Abweichungen von der Norm auf der Populationsebene vernachlässigt werden können. Die mathematische Modellierung eines solchen Szenarios erfolgt meist mittels Differenzialgleichungen. Diese nutzen Informationen über das Wachstumsverhalten von Populationen aus. Konkret beschreiben sie die Änderung der Anzahl der Individuen einer Population pro Zeiteinheit, die zumeist allein durch Wachstum und Tod beschrieben wird. So hängt das Wachstum der Kaninchenpopulation sicherlich von ausreichend zur Verfügung stehender Nahrung auf der Wiese ab. Befinden sich aber bereits Hasen auf der Wiese, die sich ebenfalls an dem saftigen Gras bedienen, dann steht den Kaninchen damit weniger Nahrung zur Verfügung. Das Wachstum beider Populationen ist also über ein Konkurrenzverhalten miteinander gekoppelt.

Modelle in der Krebsforschung

Was hat das Ganze nun mit Krebs zu tun? Ich möchte Ihnen ein Beispiel aus meiner Forschung geben, das die Analo-

gie zu dem Wettstreit von Hasen und Kaninchen um begrenzte Nahrungsressourcen widerspiegelt.

Das multiple Myelom ist eine Krebserkrankung des blutbildenden Systems. Hauptakteure sind hier die Plasmazellen. Im gesunden Fall befinden sich diese Immunzellen in den Nischen des Knochenmarks. Dabei handelt es sich um spezielle „Ökosysteme“, die das langfristige Überleben der Plasmazellen garantieren. Dort produzieren sie Antikörper, die in das Blut gelangen, durch den Körper zirkulieren und auf ihrem Weg Viren oder Bakterien erkennen und binden, um dann von Zellen des Immunsystems eliminiert zu werden.

Im Fall des multiplen Myeloms treten aber neben den gesunden Plasmazellen auch maligne, also bösartige Plasmazellen auf. Diese unterscheiden sich in vielfacher Weise von ihren gesunden Pendanten. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Zellpopulationen liegt in ihrem Wachstumsverhalten: Während die Anzahl gesunder Plasmazellen im Verlauf eines Menschenlebens in etwa konstant bleibt, teilen sich maligne Plasmazellen. Die stetig wachsende Menge an krebsartigen Zellen führt zu einer Konkurrenz um die limitierte Anzahl von Nischenplätzen im Knochenmark, der die gesunden Zellen langfristig unterliegen. Die damit einhergehende Verdrängung gesunder Plasmazellen entzieht ihnen die Lebensgrundlage und führt in letzter Konsequenz zum Zell-

sterben. Treten zu diesem Zeitpunkt Viren oder Bakterien in den Körper ein, hat es das Immunsystem sehr schwer, dagegen anzukämpfen. Was der Wettkampf der Hasen und Kaninchen um die begrenzte Wiesenlandschaft ist, ist im Fall des multiplen Myeloms der Wettkampf der gutartigen und malignen Plasmazellen um die begehrten Knochenmarksnischen.

Den Krebszellen ein rein exponentielles Wachstum zu unterstellen, würde die komplexen Wechselwirkungen bösartiger und gesunder Plasmazellen wie auch die Eigenschaften der Nische außer Acht lassen. Wenn man diese wesentlichen Interaktionen aber berücksichtigt, gelangt man zu einem mathematischen Modell, das die Dynamik von gesunden und malignen Plasmazellen im Knochenmark erstaunlich realistisch beschreibt.

Nach Überprüfung des Modells mit realen Patientendaten und mithilfe des Computers konnte die zeitliche Änderung der Zellanzahl sehr genau beschrieben werden. So war es möglich, das Wachstum maligner Plasmazellen quantitativ zu beschreiben und sogar den Beginn der malignen Zellentwicklung zu rekonstruieren [1, 2].

Die Schlüsselrolle der mathematischen Modellierung liegt darin, nicht bloß beschreiben zu können, was man bereits kennt und versteht, sondern vielmehr auf Wissenslücken hinzuweisen, die zum Verständnis der komplexen Interaktionen beitragen, die Treiber des Tumorwachstums sind. Anhand des Beispiels des multiplen Myeloms wird deutlich, dass mit mathematischen Modellen Zelleigenschaften und Szenarien erforscht werden können, was durch biologische Experimente allein oft nicht möglich ist.

Vom Modell zur Therapiestrategie

Gehen wir einen Schritt weiter und betrachten den Einsatz mathematischer Modelle, um Behandlungsstrategien und Resistenzentwicklung zu verstehen und zu antizipieren. Dazu gebe ich Ihnen ein Beispiel aus Ihrem Fachgebiet: die Behandlung des Prostatakarzinoms.

Krebsartige Prostatazellen benötigen männliche Geschlechtshormone (Andro-

rogene), um zu wachsen. Bei der Hormontherapie werden den Krebszellen Androgene entzogen, um das Tumorstadium zu bremsen. Ist der Krebs fortgeschritten oder sind Metastasen vorhanden, ist eine Hormontherapie die Standardtherapie. Man unterscheidet die durchgängige von der intermittierenden Behandlung. Bei letzterer folgen nach einer Behandlungsphase, in denen die Therapie pausiert wird. Während der Behandlungspause kann sich der Testosteronspiegel des Patienten normalisieren und Nebenwirkungen lassen sich verringern.

Aber auch mit Hormontherapie kann es passieren, dass der Krebs früher oder später fortschreitet: Die meisten Krebszellen reagieren irgendwann nicht mehr auf die Behandlung, sie sind gegen die Hormontherapie resistent geworden. Ob die Therapiepausen der intermittierenden Therapieform den Zeitraum verlängern, in dem die Hormontherapie anpricht, ist bisher unklar [3].

Therapieversagen aufgrund von Resistenzentwicklung ist ein ernstes und ungelöstes Problem. Eine plausible Erklärung ist, dass während der Behandlung ein selektiver Druck zu einer Resistenz bestimmter Krebszellgruppen führt. Daher basieren die meisten mathematischen Modelle, mit denen dieses Problem adressiert wird, auf Mechanismen, die die Heterogenität und die Evolution von Krebszellpopulationen während der Behandlung beschreiben. Dies führt zu den bekannten Populationsmodellen wie bei den Kaninchen und den Hasen – bloß steht hier nicht notwendigerweise die Konkurrenz um beschränkte Ressourcen im Vordergrund, sondern vielmehr die Tatsache, dass unterschiedliche Krebszell-Subpopulationen unterschiedliche Eigenschaften haben, die sich auf die Resistenzbildung und das unterschiedliche Ansprechen auf externe Einflüsse, etwa durchgängige und intermittierende Therapie, auswirken.

Die ersten mathematischen Modelle, die auf den Vergleich der Effekte beider Therapieformen abzielten, unterscheiden zwischen androgenabhängigen und -unabhängigen Prostatakarzinomzellen und beschreiben das Androgenlevel explizit durch eine Differenzialgleichung. Die Unterteilung der Zellen in zwei

Populationen ermöglicht, den Zellpopulationen unterschiedliche Wachstumseigenschaften in Abhängigkeit vom Androgenlevel zuzuweisen.

Auf Grundlage dieser Modelle konnte die folgende Beobachtung gemacht werden: Wenn androgenabhängige Zellen gegenüber den androgenunabhängigen Zellen einen kompetitiven Vorteil haben, ist die intermittierende der durchgängigen Hormontherapie überlegen, was die gewonnene Zeit angeht, bis eine Behandlungsresistenz auftritt [4].

Fazit

Welchen Mehrwert hat all dies für die Patientinnen und Patienten? Aktuelle Forschungsarbeiten sollen möglichst fallbezogene Modelle in die klinische Anwendung bringen, die etwa bei der Wahl einer individuellen Therapie eingesetzt werden könnten. Ein wesentlicher Teil dieser Aufgabe ist es, die Modelle an klinischen Daten zu validieren und Unsicherheiten der Modellvorhersagen zu quantifizieren: Wenn es um lebenswichtige Entscheidungen geht, möchten wir im besten Fall richtig liegen – und selbst im schlechtesten Fall nicht allzu weit von der optimalen Strategie entfernt sein. Die Verlässlichkeit mathematischer Modellvorhersagen in der klinischen Praxis muss noch bewiesen werden. Sicher ist aber jetzt schon: Mit einer einfachen Formel wie für die „Fibonacci-Kaninchen“ ist wohl nicht zu rechnen.

Literatur

1. Mohr M. Mathematical modelling of plasma cell dynamics in multiple myeloma. Dissertation Universität Heidelberg (2016)
2. Mohr M et al. Quantification of plasma cell dynamics using mathematical modelling. *R Soc Open Sci* 2018;5:170759
3. Deutsches Krebsforschungszentrum. Hormontherapie. <https://go.sn.pub/xv7ar0>; abgerufen am 28.5.2024
4. Phan T et al. Review: Mathematical modeling of prostate cancer and clinical application. *Appl Sci* 2020;10:2721



Dr. Marcel Mohr
Mathematiker,
Lehrbeauftragter an der
Frankfurt University of
Applied Sciences
www.marcel-mohr.de
marcelmohr@gmx.de

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.