# Vom Mendelsohn-Modell zum Gompertz- und logistischen Wachstumsgesetz

Markus Bindhammer

August 2016

Die *Gompertz*- sowie die logistische Funktion sind in der Onkologie eine populäre Methode, die empirischen Wachstumskurven von avaskulären und vaskulären Tumoren im Frühstadium zu modellieren. Diese phänomenologischen Modelle sind jedoch ausschließlich beschreibender Art, eine biologische Rechtfertigung fehlt. Motivation dieses Artikels ist es nun, eine mögliche biologische Begründung der *Gompertz*- und logistischen Funktion bei Anwendung auf Tumorwachstumsmodellierung zu liefern.

Um eine mögliche biologische Begründung zu finden, gehen wir zunächst von einem kugelförmigen Tumor aus. Sei $V$ das Kugelvolumen, $A$ die Kugeloberfläche und $r$ der Kugelradius, dann gilt $V^{\frac{2}{3}} \propto A$, wie sich leicht zeigen lässt:

$$V^{\frac{2}{3}} = \left(\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3\right)^{\frac{2}{3}} = \frac{2 \cdot \sqrt[3]{\frac{2}{\pi}}}{3^{\frac{2}{3}}} \cdot \pi \cdot r^2. \quad (1)$$

Ein bekanntes Tumormodell ist nun das sogenannte *Mendelsohn*-Modell mit dem Tumorvolumen $V(t)$ und der Proportionalitätskonstanten $a$:

$$\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t} = a \cdot \underbrace{\frac{V(t)^{\frac{2}{3}}}{V(t)}}_{\text{A/V -Verhältnis}} \cdot V(t) = a \cdot V(t)^{\frac{2}{3}}. \quad (2)$$

Das *Mendelsohn*-Modell ist natürlich biologisch begründet. Man denke zum Beispiel an den Stoffaustausch einer Zelle, die über deren Oberfläche erfolgt. Dabei spielt das Verhältnis von Zelloberfläche zu Zellvolumen eine wichtige Rolle. Oder man denke an die ökogeographische Regel . Das *Mendelsohn*-Modell beschreibt nun aber ein unbegrenztes Wachstum. Ein Tumor im Frühstadium weist jedoch eine sigmoide Wachstumskurve auf, so dass wir dieses Modell nicht weiter verfolgen, sondern eine Modifikation vornehmen, indem wir das A/V-Verhältnis approximieren. Hierzu bedienen wir uns der Reihe

$$x^{-k} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-k \cdot \ln(x))^n}{n!}. \quad (3)$$

*Beweis.* Wir benutzen die *Maclaurinsche* Reihenidentität

$$e^z = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{n!}, \; -\infty < z < \infty.$$

Nun ist $x^{-k} = e^{-k \cdot \ln(x)}$. Wir ersetzen $z$ durch $-k \cdot \ln(x)$ in der *Maclaurinschen* Reihendarstellung von $e^z$. Daraus folgt $x^{-k} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-k \cdot \ln(x))^n}{n!}$. $\square$

Um zu sehen, ob die Reihe (3) konvergiert, benutzen wir das Quotientenkriterium und berechnen:

$$\lim_{n\to\infty} \left| \frac{a_{n+1}}{a_n} \right| = \lim_{n\to\infty} \left| \frac{\frac{(-k \cdot \ln(x))^{n+1}}{(n+1)!}}{\frac{(-k \cdot \ln(x))^n}{n!}} \right| = \lim_{n\to\infty} \left| \frac{k \cdot \ln(x) \cdot n!}{(n+1)!} \right| = 0.$$

Die Reihe (3) ist also absolut konvergent.

Wir substituieren nun $x$ durch $V$ in (3) und fügen die Proportionalitätskonstante $a$ hinzu. Wir erhalten

$$a \cdot V^{-k} = a \cdot \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-k \cdot \ln(V))^n}{n!}. \tag{4}$$

Abbruch der Reihenentwicklung von (4) bei $n = 1$ liefert

$$a \cdot V^{-k} \approx -a \cdot k \cdot \ln(V) + a. \tag{5}$$

Wir definieren $a \cdot k = b$, $\frac{1}{k} = c$ und $K = e^c$. $K$ bezeichnen wir im folgenden stets als *Tragfähigkeit*, also die maximale Zahl an Organismen, Arten oder Populationen, die in einem Lebensraum existieren können, ohne diese nachhaltig zu schädigen. Somit lautet unser neues Modell

$$a \cdot V^{-k} \approx -b \cdot \ln\left(\frac{V}{K}\right). \tag{6}$$

Substitution von $a \cdot \frac{V(t)^{\frac{2}{3}}}{V(t)}$ in Gleichung (2) durch $-b \cdot \ln\left(\frac{V}{K}\right)$ führt zu

$$\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t} = -b \cdot V(t) \cdot \ln\left(\frac{V(t)}{K}\right). \tag{7}$$

Dies ist die *Gompertz*-Gleichung nach dem gleichnamigen Wachstumsmodell.

Aus (4) lässt sich eine allgemeine Differentialgleichung gewinnen:

$$\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t} = a \cdot V(t) \cdot \sum_{n=0}^{i} \frac{k^n \cdot (-\ln(V(t)))^n}{n!}. \tag{8}$$

Für $i = 0$ ergibt sich exponentielles Wachstum, für $i = 1$ wie gezeigt das *Gompertz*-Wachstumsgesetz und für $i = \infty$ das *Mendelsohn*-Modell.

Eine zweite Reihendarstellung von $x^{-k}$ ist durch eine binomische Reihe gegeben:

$$x^{-k} = \sum_{n=0}^{\infty} \binom{-k}{n} \cdot (x-1)^n \tag{9}$$

*Beweis.* Der Allgemeine Binomischer Lehrsatz lautet: Sei $k \in \mathbb{R}$, dann gilt $(1+z)^k = \sum_{n=0}^{\infty} \binom{k}{n} \cdot z^n,\ z \in (-1,1)$. Somit gilt auch

$$(1+z)^{-k} = \sum_{n=0}^{\infty} \binom{-k}{n} \cdot z^n.$$

Wir substituieren $z$ durch $x-1$. Dies liefert $x^{-k} = \sum_{n=0}^{\infty} \binom{-k}{n} \cdot (x-1)^n$. □

Wir benutzen noch einmal das Quotientenkriterium, um zu sehen ob die Reihe (9) konvergiert. Wir nehmen dazu an, dass $k$, $n$ und $x > 0$ sind, und berechnen:

$$\lim_{n\to\infty} \left| \frac{\binom{-k}{n+1} \cdot (x-1)^{n+1}}{\binom{-k}{n} \cdot (x-1)^n} \right| = \lim_{n\to\infty} \frac{|x-1| \cdot (k+n)}{n+1} = |x-1|\,.$$

Die Reihe (9) konvergiert also genau dann, wenn $|x-1| < 1$.

Damit erhalten wir eine weitere allgemeine Differentialgleichung:

$$\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t} = a \cdot V(t) \cdot \sum_{n=0}^{i} \binom{-k}{n} \cdot (V(t)-1)^n\,. \tag{10}$$

Hier ergibt sich für $i = 1$ die *Bernoullische* Differentialgleichung des logistischen Wachstumsmodells. Um das zu zeigen, definieren wir $a \cdot k = b$ and $1 + \frac{1}{k} = K$, worauf sofort folgt:

$$\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t} = b \cdot V(t) \cdot (K - V(t))\,. \tag{11}$$

Für $i = 0$ ergibt sich erneut exponentielles Wachstum und für $i = \infty$ das *Mendelsohn*-Modell.

Man sieht also, dass sich das *Gompertz*- und logistische Wachstumsgesetz aus der Annahme herleiten lassen, dass Tumore bei kleinem Volumen dem *Mendelsohn*-Modell bzw. Oberflächen/Volumen-Modell folgen, indem man dieses Modell durch Reihen approximiert. Natürlich lassen sich aus (8) und (10) unendlich weitere Wachstumsmodelle gewinnen; die Differentialgleichungen zu lösen wird aber sehr schnell kompliziert bzw. lässt sich nur noch numerisch bewerkstelligen.

## Literatur

1. *Gompertz* function. Wikipedia
2. Logistic function. Wikipedia
3. Liste von Tumormodellen, die sich durch gewöhnliche Differentialgleichungen darstellen lassen. Link
4. Ökogeographische Regel. Link