Collegium Generale, Universität Bern, 6. Dezember 2006,
Vortragsserie „Aktualität und Vergänglichkeit der Leitwissenschaften“

Mathematisierung der Biologie: Mode oder Notwendigkeit?

Walter Senn*

Ungleich der Physik hat sich die Biologie als Wissenschaft des Lebendigen lange der Mathematisierung gesträubt. Trotz ihrer Vielfältigkeit und Komplexität kann aber auch die Biologie nach fundamentalen Gesetzmässigkeiten und Konzepten hin untersucht werden. Solche Konzepte werden oft erst im Bemühen um vereinfachende mathematische Modelle aufgedeckt. Die mathematische Theoriebildung hilft dabei, Erkenntnisse aus den verschiedenen Organisationsebenen zu einem kausalen Systemverständnis zusammenzufügen. Die Mathematik muss über die computergestützte Analyse von Daten und über die Bioinformatik hinaus mit vereinfachenden Modellen die grundlegenden Gesetze der Biologie zu identifizieren versuchen. Nur dann wird sie in der Biologie die gleiche Rolle wie in der Physik spielen, die schliesslich zum strikt kausalen Naturverständnis mit neuen technischen Errungenschaften führen wird.

Charles Darwin hat in seiner Autobiographie (1876) geschrieben: *„I have deeply regretted that I did not proceed far enough at least to understand something of the great leading principles of mathematics; for men thus endowed seem to have an extra sense[1].“* Wie kommt es dazu, dass ausgerechnet Darwin, dessen Erkenntnisse die Biologie doch so grundlegend verändert haben, sich den zusätzlichen Sinn für Mathematik gewünscht hätte?

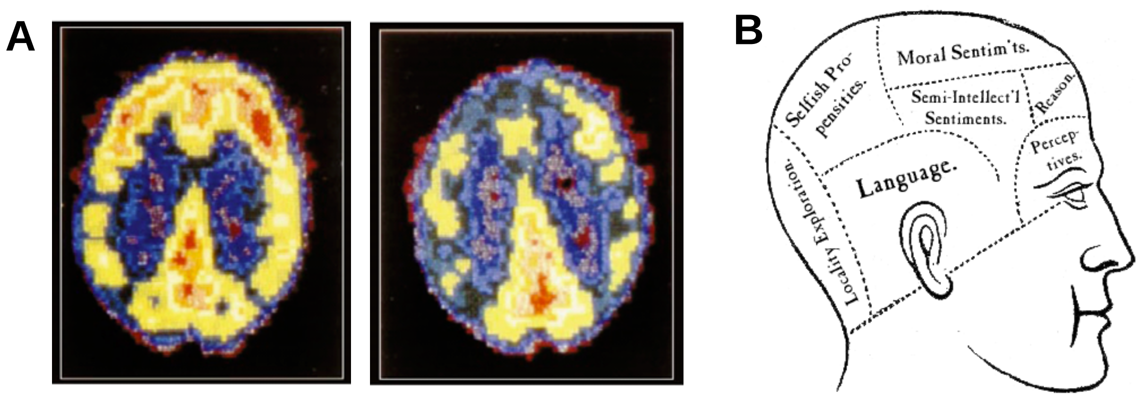
Es ist offensichtlich, dass die Biologie mit der Entschlüsselung des genetischen Codes in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts einen Quantensprung gemacht hat, und dass die Molekularbiologie, insbesondere auch im Bereich der Hirnforschung, eindrückliche Fortschritte erzielt hat. Aber ebenso offensichtlich ist es, dass trotz dem vielen Einzelwissen auf der molekularen und zellulären Ebene das Zusammenspiel der Einzelteile auf der Systemebene weitgehend im Dunkeln bleibt. Es ist zwar bekannt, *dass* beispielsweise gewisse genetischen Dispositionen statistisch zum Ausbrechen einer bestimmten Krankheit führen, oder *dass* gewisse Neuropharmaka bei manchen Patienten eine Linderung des psychischen Leidens erlauben. Aber *wie* diese Phänomene ausgehend von den möglichen Ursachen erklärt werden, bleibt rätselhaft. Hier fehlt vor allem eines: eine Theorie, die erklärt, wie sich die Einzelteile zum Gesamtsystem zusammenfügen. Mathematik kann in diesem Integrationsprozess eine zentrale Rolle spielen. Dies hat bereits Darwin erkannt, und wir werden sehen, inwiefern ihn die Mathematik tatsächlich weitergebracht hätte.

* Institut für Physiologie, Universität Bern, Bühlplatz 5, CH-3012 Bern, senn@pyl.unibe.ch, http://www.cns.unibe.ch/~wsenn/

Ich möchte von der Diskrepanz zwischen Detail- und Systemwissen ausgehen, und mit Beispielen vorwiegend aus der Hirnforschung aufzeigen, wie vereinfachende mathematische Denkweise und Begriffsbildung zu einem umfassenden Systemverständnis beitragen kann. Eine solche Systemtheorie muss weit über die molekulare Fokussierung der heutigen *Systems Biology* hinausgehen[2]. Erst durch den Versuch, die Einzelergebnisse auf den verschiedenen Komplexitätsebenen zu einer kausalen Theorie des Gesamtsystems zusammenzufügen, wird die Biologie zu einer Leitwissenschaft, welche nach dem Vorbild der Physik tiefgreifende medizinische, technische und gesellschaftliche Entwicklungen ermöglicht[3]/[4]/[5].

Welche Denkmodelle leiten die Hirnforschung?

Die Spannweite der modernen Hirnforschung ist enorm. Auf der einen Seite des Spektrums liegen grossartige neue Techniken und Erkenntnisse im zellulären und subzellulären Bereich vor. Beispielsweise kann das Wachstum synaptischer Verbindungen zwischen einzelnen Nervenzellen im lebendigen Rattenhirn sichtbar gemacht und analysiert werden. In Mäusen etwa können bestimmte Rezeptoren in ausgewählten Hirnarealen gentechnisch verändert werden, so dass Defizite im Langzeitgedächtnis, nicht aber im Kurzzeitgedächtnis auftreten. Auf der anderen Seite gelingt es, die Gesamtaktivität des Hirns in Ruhe und während bestimmten Aufgaben aufzuzeichnen. So kann z.B. festgestellt werden, dass der Stirnlappen von Mördern statistisch um 11% kleiner ist und insgesamt eine kleinere Aktivität aufweist (Fig. 1[6]).



***Figur 1**. Reichen die Methoden der experimentellen Hirnforschung aus, um zur Leitwissenschaft zu werden? **A**) Die Hirnaktivität (PET, Positronen-Emmissions-Tomographie) von normalen Hirnen zeichnet sich durch eine höhere Aktivität im Stirnlappen aus (links, oben) als jene von Mördern (rechts, oben). Angepasst aus A. Abbott (2001)[5]. **B**) Die Phrenologie im 19. Jahrhundert versuchte aufgrund der Schädelform auf die Ausprägungen der verschiedenen Charaktereigenschaften zu schliessen, allerdings mit schlechteren Korrelationen als die linke PET-Studie. Beides liefert beschreibendes Wissen, ohne kausale Verknüpfungen herzustellen. Nur kausales Wissen liefert Erkenntnisse, die etwa auf die Technik übertragbar sind und damit auch andere wissenschaftliche oder gesellschaftliche Entwicklungen „leiten“ können.*

Was sind die Vorstellungen, wie solche Einzelerkenntnisse zum gesamtheitlichen Verständnis des Gehirns und seiner Funktionsweise beitragen? Es sind vor allem einfache und intuitive Bilder, die sich oft an neue technische Errungenschaften, wie etwa der Informationstechnologie, anlehnen. Zum Beispiel stellt man sich vor, dass Nervenzellen ein binäres Codierungsschema verwenden, ähnlich einem Morsecode: die Signale, die ein Neuron aussendet, bestehen aus einzelnen kurzen Spannungsimpulsen (jeder ca. 1 Millisekunde lang und ca. 0.1 Volt stark), so genannte Aktionspotentiale, und die Information mag in der Intervallfolge kodiert sein. Die Vorstellung, dass Nervenzellen, oder zumindest eine Population von solchen, Information durch binäre Spannungsimpulse in optimaler Weise kodieren, ist Triebfeder fruchtbarer Forschung[7].

Man hört etwa auch, dass das Abrufen von Information im Gehirn mit jener im Internet zu verglichen wird: alles ist irgendwo abgelegt und man muss nur wissen, wie die Information hervorzuholen ist. Dabei sollte doch hier eher umgekehrt die Vernetzung innerhalb des *World Wide Web* als Abbild eines neuronalen Netzes im Gehirn aufgefasst werden. Tatsächlich diente das Bild des neuronalen Netzes in der Anfangsphase des Internets tatsächlich noch, um sich von der neu aufkommenden Technik eine Vorstellung zu machen. Mit der wachsenden Zahl von Algorithmen, die Informationen über das Internet suchen und ordnen, wechselt aber das Paradigma und man überlegt sich, wie weit diese Suchsysteme nicht auch auf das menschliche Gehirn übertragbar sind. Es ist offenbar so, dass immer das Bekanntere und Allgegenwärtigere als Bild für das Unbekannte benutzt wird. In diesem Sinne wird wohl die Biologie als Leitwissenschaft noch eine Weile der Physik mit ihren allgegenwärtigen technischen Anwendungen nachhinken.

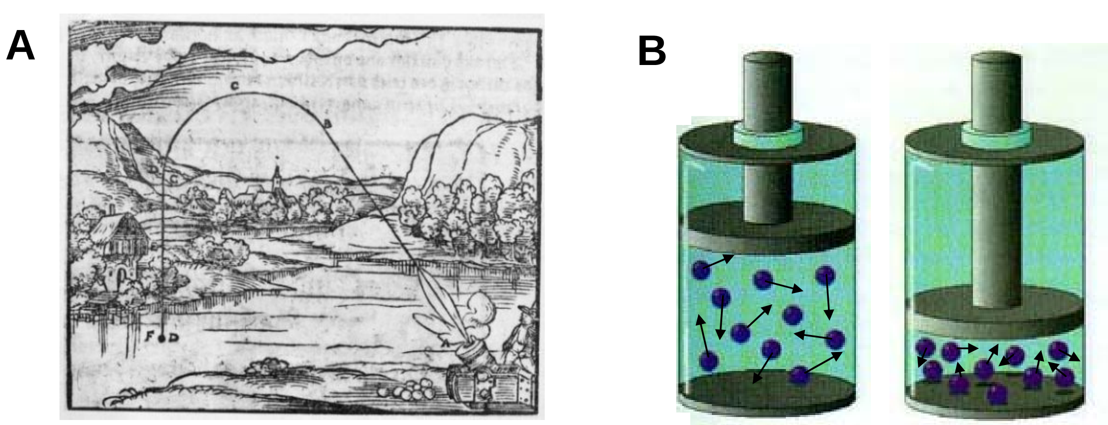
Ein weiteres technisch motiviertes Bild, mit welchem der Schritt von der zellulären Ebene zum Verhalten zu verstehen versucht wird, ist dasjenige des Regelkreises. Rezeptoren werden in dieser Vorstellung zu „Stimmungsventilen". Die Rezeptoren sind zugleich auch „Ventile" in der Membran von Nervenzellen und bestimmen die elektrische Aktivität der Zelle. Neuromodulatoren können diese Membranventile schliessen oder öffnen und damit die Stimmungslage modulieren. Ein bestimmtes (wenn unter Umständen auch sehr komplexes) Ungleichgewicht zwischen Neuromodulatoren, denkt man, sei die unmittelbare biologische Ursache etwa von Depressionen. Durch Korrelationen zwischen pharmakologischer Modulation der Rezeptoren und psychischen Veränderungen kann tatsächlich ein gewisser Zusammenhang bestätigt werden.

Es muss zugute gehalten werden, dass solche Korrelationen, hier zwischen Neuromodulatoren und emotionalen Zuständen, in einem ersten Schritt durchaus zu einem medizinischen Fortschritt, etwa in der Verbesserung von Medikamenten, führen mögen. Leider sind aber die Korrelationen zwischen Medikamenten-Applikation und Linderung der Krankheit oft sehr klein, und Nebenwirkungen, d.h. Korrelationen mit anderen Merkmalen, unerwünscht gross (Fig. 1). Nur kausales Wissen wird hier weiterhelfen. Vereinfachende mathematische Modelle können unsere Intuition, welche zunächst in den dargestellten vagen Bildern ausgedrückt ist, aufnehmen und in eine quantitative

Sprache giessen. Durch die Formalisierung werden die Bilder zu Modellen, die analysiert, korrigiert und erweitert werden können. Zudem lassen sich aus ihnen testbare Hypothesen ableiten, die wiederum zu neuen kritischen Experimenten führen. Die quantitativen Modelle mit dem sich ergebenden Wechselspiel zwischen Theorie und Experiment sind das Geheimnis hinter der erfolgreichen Mathematisierung der Physik.

Was macht(e) die Physik zur Leitwissenschaft?

Die Begriffe der klassischen Physik scheinen so mühelos die grundlegenden Gesetzmässigkeiten unserer materiellen Umwelt zu beschreiben, dass wir vergessen, wie auch sie durch eine geniale Reduktion aus ursprünglich undurchsichtigen und widersprüchlichen Vorstellungen entstanden sind. Es wurde zum Beispiel von Leibniz vorgeschlagen, dass zwischen einer toten und lebendigen Kraft zu unterscheiden sei. Beim Spannen der Steinschleuder liegt zunächst eine tote Kraft vor, und beim Loslassen wird „die Kraft lebendig, aus unendlich vielen fortgesetzten Einprägungen der toten Kraft entstanden[8].“ Gemäss der mittelalterlichen Impetus-Theorie wird zudem eine innere Kraft einen geworfenen Körper auf der Bahn halten, bis diese aufgebraucht ist und der Körper der Schwere nachgibt (Fig. 2A). Gegenüber diesen umständlichen Kraftbegriffen führte Newton die rein mathematische Definition einer am Körper ansetzenden (äusseren) Kraft ein, welche genau so lange vorhanden ist, wie sich die Bewegung des Körpers ändert.



***Figur 2**. Die Theorien der Physik basieren auf einer mathematischen Reduktion, welche emergente Phänome erkennen lassen. **A**) Die mittelalterliche Impetus-Theorie ging vom Innenleben eines Körpers aus, welches einen anfänglichen Impetus am Leben erhält und den Körper hochstösst. Ist der Impetus aufgebraucht, fällt der Körper linear zu Boden (nach Walter H. Ryff, 1542). Newton befreit den Begriff der Kraft vom Innenleben des Körpers und reduziert ihn auf die rein mathematische Beziehung zwischen Masse und Beschleunigung. **B**) Die begriffliche Reduktion erlaubt emergente Phänomene eines Systems von sich bewegenden, mikroskopischen Massenteilchen herzuleiten, nämlich die Beziehung zwischen Druck, Temperatur und Volumen eines Gases.*

Dass diese Definition allein durch das Bemühen um mathematische Reduktion entstanden ist (der Körper hat tatsächlich ein Innenleben, welches durch die äussere Kraft beeinflusst wird), und nicht einfach durch die Beschreibung der Natur „wie sie *ist*“ (in jedem Beispiel ist sie auch anders), hat Newton selbst in *De gravitatione* (1670) klar formuliert[6]: *„Ich habe allerdings diese Definitionen* (von Kraft und Körper, Anm. WS) *nicht auf Physik, sondern auf mathematische Berechnungen zugeschnitten, so wie ja auch geometrische Definitionen von Figuren nicht auf die Unregelmässigkeiten von physischen Körpern passen. Und so wie die Abmessungen der physischen Körper von ihrer Geometrie aufs beste bestimmt werden (so wie die Abmessung eines Ackers von der ebenen Geometrie…), so werden auch die Eigenschaften der physischen Flüssigkeiten bzw. der Körper sehr gut durch diese mathematische Lehre* (Kraft = Masse mal Beschleunigung, Anm. WS) *erkannt, obgleich sie durchaus nicht in jeder Hinsicht homogene Flüssigkeiten bzw. Festkörper, so wie ich sie beschrieben habe, sind.“*

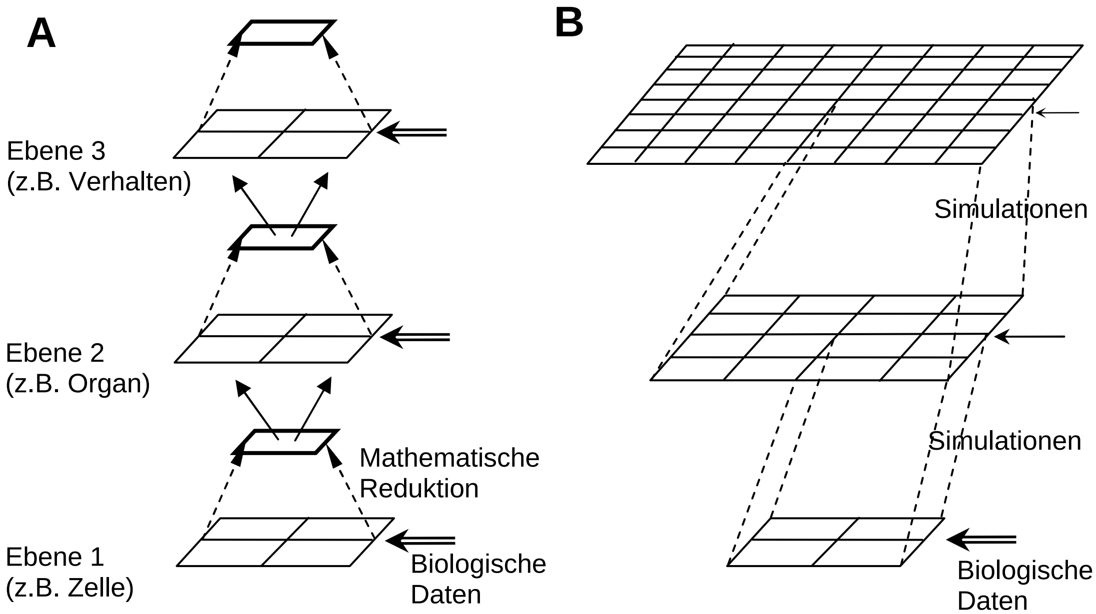
Die Newton’sche Reduktion des Kraftbegriffs und die daraus resultierenden mechanischen Gesetze finden direkte Anwendungen in der Ballistik oder der Astronomie. Interessanterweise lassen sie sich aber auch auf Bewegungen im molekularen Bereich anwenden, woraus sich wiederum neue Gesetze auf der Systemebene herleiten lassen. Zum Beispiel lässt sich aus der mechanischen Stosstheorie, angewandt auf die mikroskopischen Massenteilchen und ihren Kräften, die kinetischen Gastheorie herleiten, welche makroskopische Grössen wie Temperatur, Druck und Volumen in Beziehung bringt (Fig. 2B). Auf dieser makroskopischen Ebene sind es nun die Gesetzmässigkeiten zwischen den emergenten Grössen, welche weitere technische Anwendungen, etwa in der Wärmetechnik, ermöglichen.

Nur dank der mathematischen Reduktion gelingt es, Gesetzmässigkeiten zu erkennen, diese auf verschiedenen Komplexitätsebenen in Verbindung zu bringen, und schliesslich technische Anwendung hervorzubringen. Das Newton’sche Beispiel zeigt auch deutlich, dass die Einfachheit der grundlegenden Aussagen in umgekehrtem Verhältnis zur Schwierigkeit steht, diese aufzufinden. Viele Forschungsjahre der damaligen wissenschaftlichen Gemeinschaft waren notwendig, um schliesslich die Kraft rein abstrakt als Produkt von Masse mal Beschleunigung zu erkennen. Oder wie Newton es formulierte: „*Wenn ich weiter als andere gesehen habe, dann nur deshalb, weil ich auf der Schulter von Giganten stand.*“[9] An beidem, der Notwendigkeit begrifflicher Reduktionen, wie auch an der Schwierigkeit diese zu finden, mangelt es insbesondere in der Biologie auch heute nicht.

Wie (und wie nicht) muss die Biologie mathematisiert werden?

Die Mathematisierung der Biologie ist aufgrund der vielfältigen Formen lebendiger Materie zweifellos schwieriger als jene der Physik. Trotzdem ist es möglich, wie die nachfolgenden Beispiele zeigen, mit vereinfachenden Modellen die wesentlichen Grundprinzipien zu identifizieren. So wie sich in der Physik

Theorien historisch auf verschiedenen Komplexitätsebenen gleichzeitig entwickeln und dann zusammenfinden (wie die Theorie der mechanischen Stösse und der Wärmelehre), so muss der Mathematisierungsprozess in der Biologie auf verschiedenen Ebenen erfolgen, von der einzelnen Zelle über das Organ zum Verhalten (Fig. 3A). Falls die entstehenden mathematischen Modelle die für das Gesamtsystem wesentlichen Strukturen erfassen, wird man Verbindungen zwischen den einzelnen Theorien finden, so wie dies im Nachhinein zwischen der mechanischen Stosstheorie und der Wärmetheorie der Fall war.



***Figur 3**. Die Mathematisierung der Biologie bedeutet eine Reduktion auf vereinfachende Modelle, nicht eine Reproduktion mittels Simulationen von wachsender Komplexität. **A)** Im reduktionistischen Ansatz werden auf jeder Organisationsebene ein kleine Zahl emergenter Grössen identifiziert. Diese und weitere biologische Daten fliessen in der Beschreibung auf der nächst höheren Ebene ein. Die mathematische Reduktion erlaubt eine Systemintegration, indem die Modelle auf jeder Komplexitätsebene nur die auf der nächst höheren Ebene relevanten Grössen beschreiben. Dieses Vorgehen ist in dem Sinne „top-down“, als jeweils von den relevanten Grössen auf der höheren Ebene ausgegangen werden muss. **B)** Im Simulations-Ansatz wird möglichst genaues Detailwissen in das Modell auf der untersten Organisationsstufe einfliessen. Durch Vervielfältigung und Zusammensetzung der Modelle kann die nächst höhere Organisationsstufe simuliert werden. Die entstehenden, detailreichen Simulationen erwecken den Eindruck grosser Adäquatheit, sind aber anfällig auf Fehler in den erhobenen Daten auf der untersten Stufe. Die Simulationen bleiben aufgrund ihrer Komplexität undurchsichtig und Grundprinzipien und Einsichten sind nur schwer abzuleiten. Trotzdem kann diese Methode für gewisse Fragestellungen hilfreich sein.*

Die Wichtigkeit dieser reduktionistischen[†] und konzeptuellen mathematischen Vorgehensweise wird in der Biologie oft unterschätzt. Aufgrund der rasant ansteigenden Rechenkapazität werden mehr und mehr Details in mathematische Modelle einbezogen. Zum Beispiel kann eine einzelne Nervenzelle mit Dendritenbaum und verschiedensten Typen von Ionenkanälen mittels tausender Kompartimente simuliert werden und dadurch die gesamte Rechenkapazität eines PCs auslasten. Zur Zeit werden an der EPFL in Lausanne im weltgrössten Supercomputer, bestehend aus tausenden von parallel arbeitenden Prozessoren, verschiedene Typen von Nervenzell-Modellen zusammengesetzt und damit Teile des Hirnes simuliert[10] (Fig. 3B). Durch die umfassende genetische Information ist es in der (molekularen) Systembiologie möglich, tausende von interagierenden chemischen Reaktionen zu simulieren und so metabolische Prozesse von Zellen vorauszusagen[11].

„Blow-up" Modelle, welche Daten von Experimenten auf der zellulären oder sub-zellulären zusammenfügen, sowie mathematische Datenanalyse und Bioinformatik haben unbestreitbar ihre zunehmende Bedeutung. Aber mit ihnen alleine wird man nur schwerlich die für das *Gesamt*system relevanten Grundprinzipien der biologischen Informationsverarbeitung extrahieren können. Es ist, wie wenn man das Prinzip des Fliegens zu verstehen versucht, indem man möglichst wahrheitsgetreu einen Vogel nachbaut. Aber nicht nur, dass durch zusammengesetzte Grosssimulationen die wesentlichen Einsichten etwa in die kortikale Informationsverarbeitung verdeckt bleiben, solche Grosssimulationen sind auch notorisch anfällig auf Ungenauigkeiten oder fehlendes Wissen in den Grundbausteinen der Simulation. Detailreich modellierte Einzelteile können das Gefühl einer hohen Naturtreue vorgaukeln. Dabei kann das Fehlen eines vermeintlichen Details das Verhalten des gesamten Modell-Hirns vollständig ändern. Erst in den letzten Jahren hat man beispielsweise entdeckt, dass die Dendriten gewisser Nervenzellen in der Grosshirnrinde elektrisch aktiv sind und das Antwortverhalten der einzelnen Zelle - und erst recht des Gesamtsystems - stark verändern können[12].

Die reduktionistischen mathematischen Modelle, für welche ich hier plädiere, werden in der Hirnforschung auch als top-down Modelle bezeichnet. Sie gehen von der Funktion der übergeordneten Organisationsebene aus und versuchen diese Funktion durch Reduktion auf einfache Bestandteile zu erklären. Top-down Modelle haben immer einen hypothetischen Charakter, indem sie experimentell testbare Mechanismen auf der unteren Komplexitätsebene postulieren, die die gewünschte Funktionalität auf der höheren Ebene erbringen (Fig. 3A). Demgegenüber versuchen die bottom-up Modelle von den Einzelteilen auszugehen und durch Zusammensetzen dieser induktiv zur Funktion des

---

[†] „Reduktionistisch" im Sinne des Extrahierens der wesentlichen Prinzipien auf der bestehenden Organisationsebene und gerade nicht im Sinne eines Fokussierens auf die Details der untersten Ebene, so wie dies im üblichen Ausdruck der „reduktionistischen" Wissenschaft suggeriert wird. „Reduktionistisch" in unserem Sinne erlaubt vielmehr den Blick auf das Ganze, weil das Modell auf die im Gesamtsystem relevanten Grössen „reduziert" wird.

Ganzen zu gelangen (Fig. 3B). Diese Modelle sind zwar eher dazu geeignet, quantitative Voraussagen zu machen, aber es ist schwieriger, aus ihnen die Essenz der zugrunde liegenden Gesetzmässigkeit zu extrahieren.

Die Bedeutung der top-down Modelle wird etwa an folgendem Gedankenexperiment veranschaulicht[13]: Stellen Sie sich vor, wir lebten im Jahre 1920 und aufgrund einer sporadischen Singularität in der Raum-Zeit-Struktur würde ein moderner PC „vom Himmel fallen". Der PC wird in den zu dieser Zeit renommiertesten Forschungslabors herumgereicht, in denen etwa schichtweise die Wärmeverteilung im PC als Reaktion auf eine Sequenz der Eingabetastatur gemessen und dargestellt wird, ähnlich der Messung der Hirnaktivität mittels PET (Fig. 1). Es mag auch gelingen, das binäre Verhalten der Transistoren zu entdecken und die Verbindungsstruktur dieser Transistoren statistisch zu ermitteln, ähnlich wie dies heute mit Nervenzellen im Gehirn der Fall ist. Es ist aber offensichtlich, dass das Nachbauen der Transistoren und deren Verdrahtung gemäss den punktuell erhobenen Daten kaum ausreicht, um die Arbeitsweise und schliesslich das Betriebssystem des Computers zu verstehen. Vielmehr braucht es Hypothesen über die Organisation des Rechenprozesses und über mögliche Algorithmen, nach welchen der PC untersucht werden kann. In einem iterativen Prozess müssen die „experimentellen" Ergebnisse mit den theoretischen Vorstellungen über die Funktionsweise verflochten werden, um schlussendlich das Codierungsprinzip und das Betriebssystem des vom Himmel gefallenen PCs zu entschlüsseln.

Mathematisierung als Verlust der Ganzheitlichkeit?

Reduktionistische mathematische Modelle sind notwendig, so habe ich argumentiert, um stufenweise das gesamte System zu beschreiben und kausale Ketten zwischen den einzelnen Beschreibungsebenen zu bilden (Fig. 3A). Aber was bleibt von diesem Gesamtsystem übrig, wenn es im angepeilten Endzustand rein mathematisch beschrieben werden kann? Führt ein solches „Entschlackungsprogramm" nicht zu einer Verarmung der naturwissenschaftlichen Gedankenwelt, welche den verschiedenen Dimensionen insbesondere der lebendigen Materie nicht gerecht werden kann? Tatsächlich erscheint beispielsweise Newton's Vorschlag, die Kraft rein abstrakt als ‚Masse mal Beschleunigung' zu definieren, gegenüber dem Leibnizschen Kraftbegriff als erbärmlich phantasielos. Gemäss Leibniz besteht die tote Kraft aus ‚nackten Monaden', in welchen virtuell alle möglichen Abfolgen von vergangenen und zukünftigen Bewegungen und damit das ganze Universum verschmolzen sind. Die lebendige Kraft wählt eine aus diesen Abfolgen heraus und verursacht damit eine Bewegung[14]. So wie dieser Kraftbegriff durch die Newton'sche Definition entmystifiziert wird, so wird später das menschliche Entstehungsbild durch die Darwinistische Evolutionslehre von religiösen oder anderen weltbildlichen Vorstellungen befreit, und unter solchen Aspekten stehen heute etwa die Debatten um die Stammzellforschung oder den freien Willen[15].

Es ist offensichtlich, dass eine mathematische Begriffsreduktion zunächst eine Trennung der rein naturwissenschaftlichen Komponenten von vorgegebenen, kulturell gewachsenen Überzeugungen und Orientierungsmöglichkeiten bedeutet. Diese Loslösung wirft notwendigerweise auch neue geisteswissenschaftliche Fragen auf, etwa nach einer umfassenden Bedeutung der abstrahierten Theorie im gesellschaftlichen Umfeld[16], oder nach dem eigenen Selbstverständnis angesichts der mathematisierten oder „materialisierten" Biologie. Die Neurowissenschaften liefern zum Beispiel Einsichtigen über unbewusste Bewegungsentscheidungen, die in Widerspruch zu unserer Selbstwahrnehmung des freien Willens stehen[17]. Die Fragen werden besonders dringlich, wenn es um technische Machbarkeiten geht, wie etwa in der Gentechnologie oder bald auch der Hirnforschung mit der Möglichkeit des Lesens und Manipulierens unserer Gedankenwelt. Die anstehenden geisteswissenschaftlichen und ethischen Fragen verlangen eine Reflexion über uns selbst im Lichte des sich wandelnden Umfeldes. Wenn ich hier für die Mathematisierung der Biologie plädiere, dann im Wissen darum, dass diese auch eine vertiefte geisteswissenschaftliche Auseinandersetzung nach sich ziehen muss.

Beispiele reduktionistischer mathematischer Modelle in der Biologie

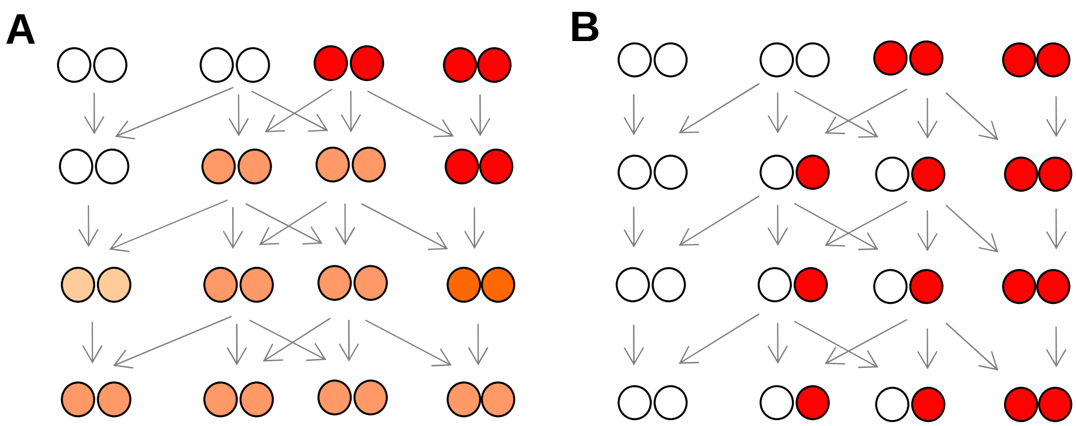
Beispiel 1: Die Entdeckung des Blutkreislaufes

Hier und da liest man, dass sich die auf Konzepten beruhende Biologie grundsätzlich von der auf Gesetzen beruhenden Physik unterscheide, und dass deshalb die herkömmliche Mathematik nicht in der Lage sei, lebende Systeme zu beschreiben[18]. Aber genau zum schlüssigen Argumentieren auf der Ebene von Konzepten braucht es die Mathematik. Häufig reicht sogar einfach Schulmathematik aus, um konzeptuell viel über ein System lernen zu können. Ein schönes und zugleich frühes historisches Beispiel mathematisch fundierter Argumentationsweise ist die Entdeckung des Blutkreislaufes durch William Harvey im Jahre 1626[19]. Harvey hat übrigens in Padua studiert (1600-1602), zur Zeit als dort auch Galileo Galilei lehrte und die Auffassung vertreten hat, „dass das Buch der Natur in der Sprache der Mathematik geschrieben sei"[20]. In wieweit Harvey's Denken direkt von Galilei beeinflusst war, bleibt Spekulation.

In einem ersten Schritt hat nun Harvey abgeschätzt, dass pro Herzkontraktion vielleicht 10ml Blut aus der linken Herzkammer in den grossen Blutkreislauf gepumpt wird. Mit dieser quantitativen Messung alleine ist aber noch nicht viel gewonnen. Wichtig ist, dass sich mit diesen Abschätzungen argumentieren lässt: Pro Minute schlägt das Herz etwa 60 mal, und im Tag über 80 tausend mal. Mit 10 ml pro Schlag bedeutet das mehr als 800 Liter Blut pro Tag, das die linke Herzkammer verlässt - ein Mehrfaches des Eigengewichts eines Menschen, wie Harvey bemerkt. Also, schliesst er überzeugend, muss das Blut wieder zurückfliessen. Natürlich folgten dieser Hypothese weitere Experimente, die schliesslich die Existenz eines Blutkreislaufes beweisen konnten[21]. Aber der zündende Gedanke folgt aus einer grundsätzlichen, quantitativen Überlegung. Das Beispiel zeigt, was uns die Mathematik in ihrer Quintessenz bieten kann: eine Hilfe zum klaren Denken, nicht mehr, aber auch nicht weniger[22].

Beispiel 2: Stabilität der genetischen Artenvielfalt

Darwin hatte angenommen, dass bei der Vereinigung der Eizelle mit der Samenzelle die Erbanlagen unter Auflösung ihrer Identität "verschmelzen". Vielen Zeitgenossen, unter anderem dem schottischen Ingenieur Fleeming Jenkin, schien dieses Argument zu hinken. Völlig zu Recht kritisierte er, dass durch Verschmelzung in wenigen Generationen alle Unterschiede zum Verschwinden gebracht würden (Fig. 4A). Wie Darwin in verschiedenen Briefen bereits mutmasste, vollzieht sich die Vererbung mittels Mischung der mütterlichen und väterlichen Erbanlagen (Fig. 4B).



***Figur 4**. Ein einfaches mathematisches Modell schlichtet den 50-jährigen Streit um den Erhalt der Artenvielfalt. **A)** Vererbung durch Verschmelzung, so wie dies Darwin in* The Origin of the Spezies *1859 beschrieben hat. Tatsächlich würden durch Ausmittelung sämtliche Artenvielfalten exponentiell rasch verschwinden, wie bereits von Zeitgenossen kritisiert. **B)** Vererbung durch Mischung, wie es die Chromosomentheorie um 1900 bestätigte. Wie Hardy und Weinberg 1908 unabhängig voneinander zeigten, führt die Fortpflanzung von reinrassigen Populationen mit Chromosomensätzen AA (weiss,weiss) und aa (rot,rot), welche im Verhältnis m:n auftreten, ab der 2. Generation zu einer unveränderten Verteilung der Chromosomensätze AA, Aa, aa im Verhältnis* $m^2:2mn:n^2$ *(hier m=n=1). Erst diese einfache Rechnung zeigt, dass entgegen der Behauptung anderer Wissenschafter, spärlich vorkommende aber dominante Erbanlagen auch spärlich bleiben.*

Über Jahrzehnte wurde jedoch gestritten, ob durch Mischung der Erbanlagen nicht stets dominante Eigenschaften Oberhand nehmen würden, während rezessive Eigenschaften verschwinden. Noch im Jahre 1908 wurde in den *Proceedings of the Royal Society of Medicine* irrtümlicherweise behauptet, dass sich dominante Eigenschaften, wie gering sie ursprünglich auch vorkämen, mit der Zeit im Verhältnis 3:1 durchsetzen würden. Dies veranlasste Hardy etwas bissig in der renommierten Zeitschrift *Science* 1908, also 30 Jahre nach Darwins Klage über seine fehlenden mathematischen Kenntnisse, zu schreiben[23]: *„…I should have expected the very simple point which I wish to make to have been*

familiar to biologists. However, some remarks of Mr. Udny Yule, to which Mr. R.C. Punnett has called my attention, suggest that it may still be worth making."
Zur Entlastung Darwins und seiner damaligen Mitstreiter möchte ich anfügen, dass, ähnlich wie beim Kraftbegriff, der Abstraktionsschritt vom einzelnen Beispiel zum allgemeingültigen Gesetz, hier die statistische Aussage über Populationen einer beliebigen Spezies, keineswegs trivial ist. Erst nach 30 Jahren weiterführender biologischer Forschung und theoretischer Reflexion war die Zeit offenbar reif für den entsprechenden Abstraktionsschritt. Im gleichen Jahr wie der Mathematiker G.H. Hardy in *Science* veröffentlichte nämlich der Frauenarzt Wilhelm Weinberg in einer obskuren Zeitschrift das gleiche Resultat, etwas weniger allgemein und elegant, aber mit expliziter Rechnung[24].

Hier nun das mathematische Argument in der Version von Weinberg, das den langjährigen Gelehrtenstreit schlichtete: nehmen wir an, Chromosomen treten in der reinen Form AA und aa im Verhältnis $m{:}n$ auf (Fig. 6B). Das Kreuzen dieser Gesamtpopulationen mit sich selber kann dann mit der folgenden algebraischen Multiplikation zusammengefasst werden,

$$(m\ \mathrm{AA} + n\ \mathrm{aa})^2 = m^2\ \mathrm{AA} + 2mn\ \mathrm{Aa} + n^2\ \mathrm{aa}\ ,$$

wobei zum Beispiel AA $\times$ aa = Aa liefert. Die Populationen AA, Aa und aa stehen in der 2. Generation also im Verhältnis $m^2{:}2mn{:}n^2$ zueinander. Unter Berücksichtigung, dass etwa 2(AA $\times$ Aa) = AA + Aa ist, ergibt nochmaliges Quadrieren nach einigem Rechnen

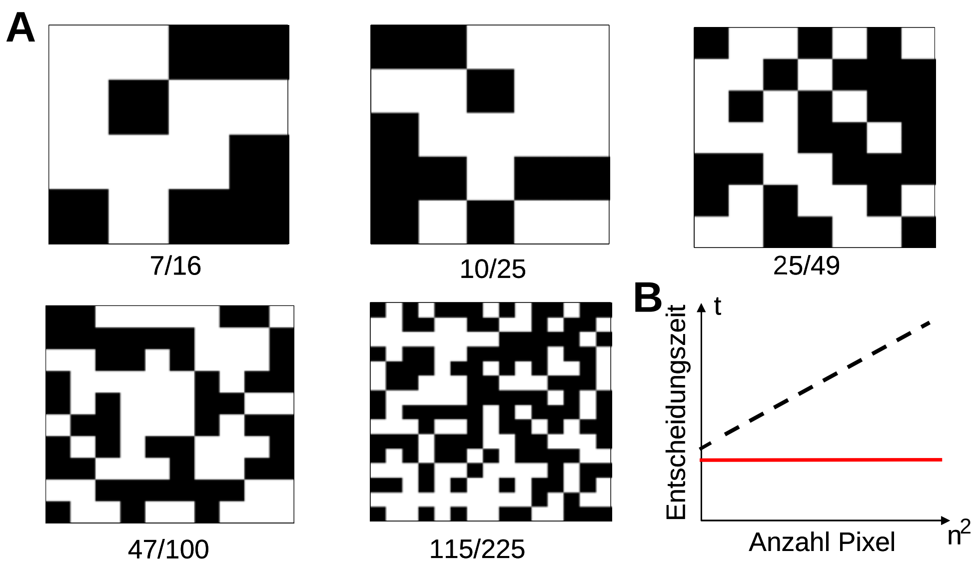
$$(m^2\ \mathrm{AA} + 2mn\ \mathrm{Aa} + n^2\ \mathrm{aa})^2 = (m+n)^2(m^2\ \mathrm{AA} + 2mn\ \mathrm{Aa} + n^2\ \mathrm{aa})\ .$$

Das Verhältnis der Populationen AA, Aa und aa bleibt also auch in der 3. Generation auf $m^2{:}2mn{:}n^2$ bestehen. Dominante Eigenschaften werden sich demnach keineswegs stets auf das Verhältnis 3:1 einpendeln. Falls etwa ein krankhaftes, aber dominantes Erbgut in reiner Form im Verhältnis $m{:}n$=1:10'000 zum normalen Erbgut auftritt, so bleibt die dominante Krankheit ab der nachfolgenden Generation stabil im Verhältnis von ungefähr $2m{:}n$=2:10'000.

Beispiel 3: Wie können Nervenzellen zählen?

So wie in der Mechanik und der Vererbungslehre gibt es auch in den Neurowissenschaften erste Pfeiler von universellen mathematischen Theorien. Um die Kraft dieser mathematischen Begriffe aufzuzeigen, sei hier mit einem kleinen Verhaltensexperiment begonnen. Nehmen wir an, Sie sollten beim Vorweisen eines der karierten Quadrate in Figur 5A möglichst schnell entscheiden, ob insgesamt mehr schwarze oder weisse Pixel vorhanden sind. Ein Computer, der die gleiche Aufgabe löst, wird einfach die weissen und schwarzen Pixel auszählen. Die Entscheidungszeit wird mit einer solchen Strategie linear mit der Gesamtpixelzahl zunehmen (Fig. 5B). Während wir selber bei kleiner Gesamtpixelzahl ebenfalls zählen mögen, wechseln wir hingegen bei grösserer Pixelzahl die Strategie und schätzen nur noch ab. Trotzdem ist unser Urteil erstaunlich genau, und vor allem bleibt die Entscheidungszeit ungefähr konstant, unabhängig von der Gesamtpixelzahl (Fig. 5B). Wie erzielt unser Hirn diese Leistung? Reicht es, hierzu die Biologie von Nervenzellen und Netzwerken zu studieren? Wir werden gleich sehen, dass auch hier wiederum eine mathematische Reduktion hilfreich ist.

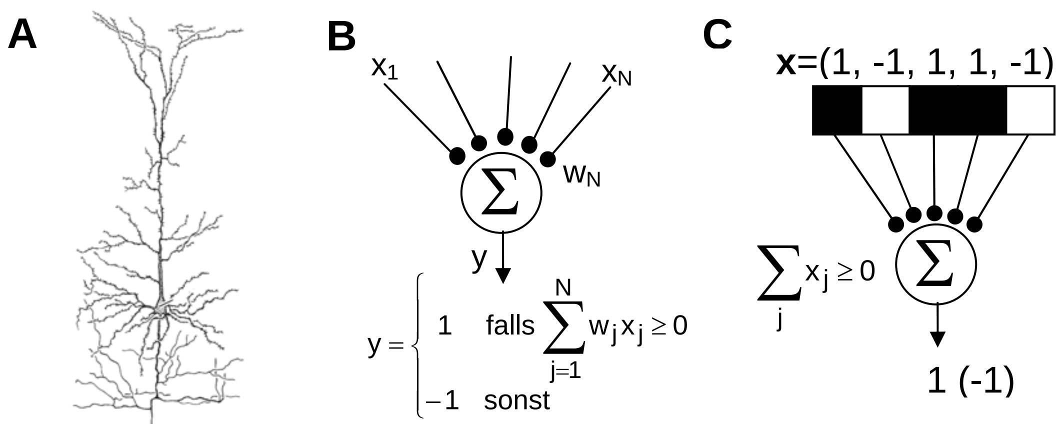
Die Morphologie von Nervenzellen in der Grosshirnrinde ist äusserst vielfältig und komplex (Fig. 6A). Trotzdem kann das Ausgangssignal einer Nervenzelle einfach beschrieben werden: wenn immer das Membranpotential einen gewissen Schwellwert überschreitet, wird ein kurzer Stromimpuls ausgesendet, und sonst nicht[25]. Dies veranlasste Warren McCulloch und Walter Pitts[26], ein Psychologe und ein Mathematiker, die Funktionsweise einer Nervenzelle auf die einfachst mögliche Form zu reduzieren: auf eine gewichtete Summe von Eingangssignalen mit nachfolgender Schwellwertfunktion, welche etwa das Vorzeichen (±1) der gewichteten Summe ausgibt (Fig. 6B).



Figur 5. *Unterschiedliche Entscheidungsstrategien von Computer und Mensch.* ***A)*** *Versuchen Sie zu entscheiden, ob es in den Quadraten jeweils mehr schwarze oder weisse Pixel gibt (Seitenlänge von links nach rechts: n=4, 5, 7, 10, 15; die Zahlen geben das Verhältnis der schwarzen Pixelzahl zur Gesamtpixelzahl* n^2*). Wie gehen Sie vor?- Für kleine Quadrate wird man eher zählen, für grosse schätzen.* ***B)*** *Auszählen der schwarzen Pixel, so wie es etwa ein Computer machen würde, führt zu einer Entscheidungszeit t, die linear mit der Gesamtpixelzahl ansteigt (gestrichelt). Im Gegensatz zum Computer bleibt unsere Entscheidungszeit unabhängig von der Quadratgrösse ungefähr konstant (rote, ausgezogene Linie). Wie gelingt uns dies? Ein reduktionistisches mathematisches Modell kann das neuronale Grundprinzip offen legen (s. Fig. 6).*

Es ist nun nahe liegend zu postulieren, dass während dem Betrachten eines karierten Quadrates jedes der Pixel eine Population von Neuronen in unserem Hirn aktiviert oder inaktiviert (±1), je nach dem, ob das entsprechende Pixel schwarz (+1) oder weiss (-1) ist. Diese Neuronenpopulationen projizieren ihrerseits auf eine Population weiterer „Entscheidungsneurone“ (Fig. 6C). Ein

Entscheidungsneuron addiert die verschiedenen Eingänge auf. Falls die Gesamtsumme (welche dem Wert des Membranpotentials einer Nervenzelle entspricht) positiv ist (d.h. einen Schwellwert überschreitet), wird das Entscheidungsneuron aktiviert (+1), sonst inaktiviert (-1). Ganz unserer Intuition folgend wägen die Entscheidungsneurone die schwarzen gegen die weissen Pixel ab und teilen ihren Nachfolgeneurone mit, ob die Waage auf die eine oder andere Seite ausschlägt. Da die Summation der verschiedenen Eingänge gleichzeitig erfolgt, bleibt die Entscheidungszeit unabhängig von der Gesamtpixelzahl, so wie dies beim Menschen, nicht aber für den Computer, der Fall ist (Fig. 5B).

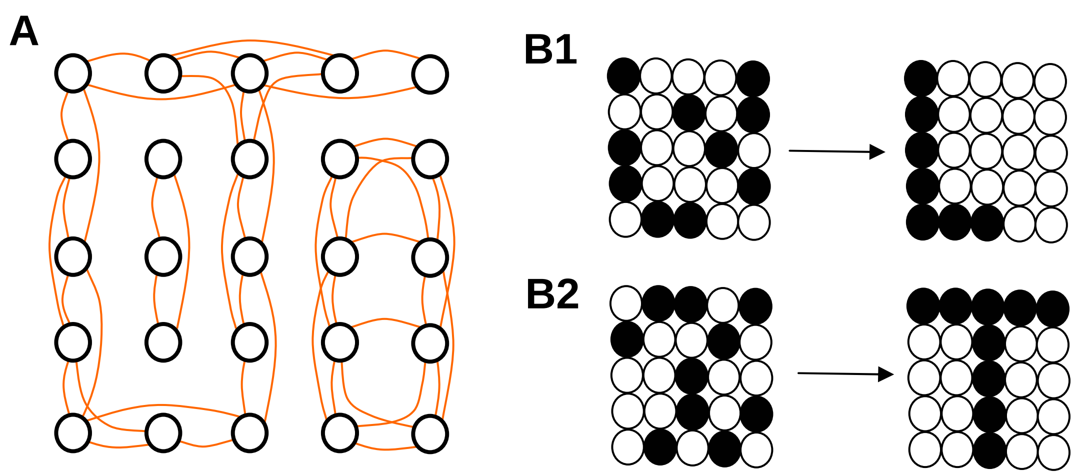


Figur 6*. Mathematische Reduktion einer Nervenzelle.* ***A)*** *Pyramidenzelle aus der Grosshirnrinde einer Ratte mit Dendritenbaum, Zellkörper und Axon (Präparation: H.-R. Lüscher).* ***B)*** *In einer grösstmöglichen Vereinfachung summiert ein Neuron die gewichteten Eingänge auf (w_j = synaptisches Gewicht, x_j= Aktivität von Neuron j). Das postsynaptische Neuron wird aktiviert (y=1), falls diese gewichteten Eingänge grösser oder gleich einem Schwellwert (hier 0) sind, sonst bleibt es inaktiv (y=-1).* ***C)*** *Summation der Eingänge $x_j=\pm 1$ mit synaptischen Gewichten $w_j=1$ und anschliessender Ausgabe des Vorzeichens der Summe (± 1). Das Vorzeichen gibt an, ob insgesamt mehr schwarze (1) oder weisse (-1) Pixel in der Eingabe vorkommen. Mittels naturgetreuer Nachbildung der einzelnen Neurone (A) kann zwar die Realisierbarkeit dieser Idee getestet, nicht aber das Prinzip des Entscheidungsprozesses herausdestilliert werden.*

Das mathematische Modell formalisiert unsere Intuition des Abwägens der verschiedenen Eingänge und schlägt damit eine Brücke zwischen der Verhaltensebene, auf der die Entscheidung gefällt wird, und der zellulären Ebene, auf der diese in der neuronalen „wetware“ implementiert ist. Natürlich bedarf es weiterer Experimente, um das vorgeschlagene Modell zu testen - genau das zeichnet das fruchtbare Zusammenspiel von Theorie und Experiment aus. In jedem Fall aber kann ein strukturelles Verständnis des Gesamtprozesses nur durch ein vereinfachendes mathematisches Modell erreicht werden, das sowohl beim Neuron wie auch bei der kognitiven Entscheidung anknüpft. Durch detailreiches Simulieren vieler Nervenzellen lässt sich genau so wenig auf das hier zugrunde liegende Prinzip des Zählens kommen, wie das detailreiche Nachbauen eines Vogels nicht das Prinzip des Fliegens erhellt.

Beispiel 4: Wie ermöglichen Nervenzellen Gedächtnis?

Die mathematische Reduktion der Nervenzelle ermöglicht weitere fundamentale Einsichten in die Arbeitsweise unseres Gehirns. Zum Beispiel glaubt man, dass Gedächtnis durch differenzierte Stärkung und Schwächung synaptischer Verbindungen in einem Netzwerk von Nervenzellen entsteht. Erinnern besteht aus der Reaktivierung einer bestimmten, gegenseitig verbundenen Gruppe von Nervenzellen, während Nervenzellen ausserhalb dieser Gruppe deaktiviert werden[27].



Figur 7*. Speichern und Erinnern von Buchstaben in einem neuronalen Netzwerk.* ***A)*** *Synaptische Verbindungsstruktur (Linien: synaptischen Verbindungsstärken w_{ij}=1; keine Linien: w_{ij}=0) zwischen den Neuronen eines Netzwerkes. Im Modell wird ein Neuron aktiviert (x_i=1), wenn die Mehrzahl der mit ihm verbundenen Neurone bereits aktiv ist; sonst bleibt es inaktiv (x_i=-1, vgl. Fig. 6B mit $w_j \equiv w_{ij}$ und $y \equiv x_i$).* ***B)*** *Ausgehend von einem initialen Muster von aktivierten (schwarz) und inaktivierten (weiss) Neuronen ergänzt das Netzwerk selbständig die in der Verbindungsstruktur gespeicherten Buchstaben. Unter Anwendung der neuronalen Aktivierungsregel verändert sich eine gewisse initiale Netzwerkaktivität entweder zur Form eines „L“ (B1) oder eines „T“ (B2). Diese assoziative und fehlertolerante Form des Speicherns und Abrufens unterscheidet sich radikal von jener in der herkömmlichen Computer Hardware, welche die exakte Speicherung des Inhaltes sowie das exakte Wissen um die Adresse zu diesem Speicherplatz verlangt.*

Um diesen Mechanismus des Speicherns und Abrufens an einem möglichst einfachen Beispiel zu illustrieren, betrachten wir eine 2-dimensionale Anordnung von Neuronen, die innerhalb von Gruppen mit den nächsten und übernächsten Nachbaren verbunden sind (Fig. 7A). Zwei dieser Gruppen sollen die Buchstaben „L“ und „T“ repräsentieren und sind hier suggestiv in der entsprechenden 2-dimensionalen Anordnung dargestellt. Ein Stimulus wird gewisse Neurone in einer beinahe zufälligen Weise aktivieren und andere deaktivieren, jedoch mit einer positiven Korrelation zum Aktivitätsmuster des einen oder anderen Buchstabens (Fig. 7B, Netzwerke links der Pfeile). Die neuronale Dynamik wird nun den Gedächtnisinhalt hervorholen, welcher dem initialen Aktivierungsmuster am nächsten liegt (Fig. 7B, Netzwerke rechts der Pfeile). Dabei wird ein Neuron aktiviert, wenn die Mehrzahl der mit ihm verbundenen Neuronen bereits aktiv ist, und sonst wird es inaktiviert (vgl. Verbindungsstruktur in Fig. 7A). Es lässt sich zeigen, dass auf diese Weise eine grosse Anzahl von Aktivitätsmuster (proportional zur Anzahl der Neurone im Netzwerk) gespeichert und durch Teilinformation wieder robust abgerufen werden kann[28]/[14].

Dieses mathematische Netzwerk-Modell, welches auf den Physiker John Hopfield zurückgeht und eine formale Analyse der Netzwerkdynamik und der Speicherkapazität erlaubt, gilt als Archetyp der neuronalen Informationsspeicherung. Die Publikation im Jahre 1982 hat in ungeahntem Masse die Forschung in den theoretischen und experimentellen Neurowissenschaften, aber auch der künstlichen Intelligenz stimuliert. Gerade die Rekonstruktion der biologischen Informationsverarbeitung in technischen Anwendungen, etwa durch analoge VLSI Microchips[29], stellt einen letzten Prüfstein für ein korrektes kausales Verständnis dar. Die Übertragung des biologischen Gedankengutes in die Technik mit einer allfälligen Rückübertragung von der Technik auf die Biologie, so wie wir es am Beispiel des *World Wide Web* gesehen haben, stellt einen fruchtbaren Zyklus einer emanzipierten Leitwissenschaft dar.

Zusammenfassung

Wir haben die These vertreten, dass nur vereinfachende mathematische Modelle die Konzepte der Biologie, ihr Zusammenspiel und ihre Konsequenzen auf der Systemebene schlüssig beschreiben können. Nur sie können das notwendige kausale Verständnis liefern, um schliesslich langfristige technische und gesellschaftliche Entwicklungen zu prägen. Die notwendige Mathematisierung der Biologie darf nicht verwechselt werden mit der aktuellen Tendenz zu komplexen Computersimulationen von wachsender Detailtreue, oder der einseitigen Ausrichtung auf die molekulare Systembiologie. Es wurden Beispiele konzeptioneller Modelle in der Genetik und Neurowissenschaften vorgestellt, welche durch ihre Einfachheit universelle Strukturen im Gesamtsystem zum Vorschein bringen. Erst wenn die transdisziplinäre Forschung solche vereinfachende Systemtheorien hervorbringt, und wenn diese Theorien die Nachbildung biologischer Funktionen erlauben, wird die Biologie als Leitwissenschaft zur Physik aufschliessen.

Wie kommen wir zu dieser Prognose? Inhaltlich scheint sich der Fokus des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Interesses von der Physik in die Biologie zu verlagern. Grundlegende Resultate der biologischen Forschung, gepaart mit technischen und ökonomischen Möglichkeiten, rücken vor allem die medizinische Biologie in den Vordergrund des öffentlichen Interesses. Aber ebenso könnte man sich mit neuen Forschungsresultaten auf dem Gebiet der

Nanotechnik und deren Anwendungen auf Quantencomputer und Quantenchips ein vorübergehendes Zurückschwingen des Interesses in die Physik (oder allenfalls „Cyber-Physik“) vorstellen.

Um wirklich eine Leitwissenschaft zu werden, welche Denkmuster und Gesetzmässigkeiten auf andere wissenschaftliche, gesellschaftliche oder technische Bereiche überträgt, muss ein kausales Verständnis verlangt werden. Nur wenn die biologischen Prozesse begrifflich reduziert werden und die Theorie stufenweise eine kausale Verbindung von mikroskopischen Prozessen zu makroskopischen Phänomenen ermöglicht, werden wir die biologischen Prozesse zu unserem allgemeinen Nutzen instrumentalisieren können. So wie es begriffliche Vereinfachungen in der Physik erlauben, die Brücke von mechanischen Stössen zu idealen Gasen zu schlagen, so können in der Biologie vereinfachende mathematische Modelle die Stabilität der Artenvielfalt aus der Chromosomentheorie herleiten, oder Prinzipien von Wahrnehmung und Gedächtnis aus der Theorie von Neuronen und Synapsen erklären. Mit zunehmendem Grade der Mathematisierung durch begriffliche Reduktion können die Erkenntnisse der Biologie vermehrt kausal in ein Gesamtsystem integriert und technisch nutzbar gemacht werden. Durch diesen fortschreitenden Prozess der Theoriebildung wird auch die Biologie zur Wissenschaft, welche nicht nur Aufsehen erregende Einzelresultate liefert, sondern auch nachhaltige gesellschaftliche Entwicklungen „leiten“ kann.

Dank: Ich danke Hans-Rudolf Lüscher für die unzähligen Diskussionen, die hier direkt oder indirekt eingeflossen sind. Harold Köndgen und Michael Herzog danke ich für ihre kritischen Kommentare zum Manuskript.

---

[1] Darwin, Francis ed. 1887. “The life and letters of Charles Darwin, including an autobiographical chapter.” London: John Murray. Volume 1. Alle Werke Darwins online: http://darwin-online.org.uk/ (suche nach „mathematics extra sense“)

[2] Siehe z.B. das Programm der „7th International Conference of Systems Biology 2006“ http://www.icsb-2006.org/program/program.htm

[3] UNIMAG, Zeitschrift der Universität Zürich 14(1): 34-39 (2005). Diskussion zum Thema Hirnforschung als Leitwissenschaft. http://www.unicom.unizh.ch/unimagazin/2005/1/pdf/unimagazin_1_05.pdf

[4] E.P. Fischer, „Leiten und Leiden in der Wissenschaft zwischen Physik und Biologie“, Kommentar in *Die Welt.de*, 24.10.2005, http://www.welt.de/data/2005/10/24/793182.html

[5] A. Bammé, „Wird die Biologie zur Leitwissenschaft des ausgehenden 20. Jahrhunderts?“ *Naturwissenschaften* 76: 441-446 (1989). Kritische philosophische Betrachtung.

[6] A. Abbott, “Into the mind of a killer”, *Nature* 410:296-298 (2001). PET Image by Adrian Raine.

[7] siehe z.B.: BB Averbeck, PE Latham and A Pouget „Neural correlations, population coding and computation”, Nat. Neuroscience Review 7:358-366 (2006)

[8] aus: W. Neuser, in “Newtons Universum”. Spektrum der Wissenschaft:Verständliche Forschung, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg, 1990

[9] siehe z.B.: http://www.zitate-online.de/autor/newton-isaac/

[10] Blue Brain Project, http://bluebrainproject.epfl.ch/

[11] Siehe z.B.: Di Ventura, B et al.: “From in vivo to in silico biology and back”, *Nature* 443:527 - 533 (2006)

[12] M.E. Larkum et al., “A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers”, *Nature* 398: 338-341 (1999)

[13] siehe etwa W. Maass, "Das Menschliche Gehirn – nur ein Rechner?", in „Zur Kunst des formalen Denkens", Rainer E. Burkard, Wolfgang Maass, Peter Weibel (Hg.), Passagen Verlag, Wien (2000), Artikel download: http://www.igi.tugraz.at/maass/psfiles/108e.pdf

[14] Zusammenfassung Leben und Werk von Leibniz: http://www.geist-oder-materie.de/Philosophie/Aufklarung/Leibniz/leibniz.html

[15] Wolf Singer, Interview Online: z.B. http://www.nida-ruemelin.de/docs/fr_singer.pdf, oder Gehirn & Geist: http://www.philosophie.uni-mainz.de/metzinger/publikationen/Gehirn%20&%20Geist.htm

[16] Ernst-Peter Fischer. „Genetik als Geisteswissenschaft: oder Erklärungen für das Leben, das sich mit den Genen selber schafft". In Publikation, siehe auch http://www.epfischer.com/.

[17] Benjamin Libet et al., "Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act." *Brain* 106:623-42 (1983). Siehe z.B. http://en.wikipedia.org/wiki/Benjamin_Libet

[18] Ernst Mayr, "What makes biology unique?", Cambridge University Press, 2004

[19] J.E. Cohen, "Mathematics is biology's next microscope, only better; biology is mathematics' next physics, only better", *PLOS Biology*, www.plosbiology.org, 2(12): 2017-2023 (2004)

[20] Galileo Galilei Originaltext: http://echo.mpiwg-berlin.mpg.de/content/scientific_revolution/galilei_texts Passage aus "Il Saggiatore" (The Assayer), 1623: *"Philosophy is written in that great book which continually lies open before us (I say the Universe). But one cannot understand this book until one has learned to understand the language and to know the letters in which it is written. It is written in the language of mathematics, and the letters are triangles, circles and other geometric figures. Without these means it is impossible for mankind to understand a single word; without these means there is only vain stumbling in a dark labyrinth*." (English translation by Stillman Drake)

[21] P.W. Glimcher, "The heart of medicine", *PLOS Biology*, www.plosbiology.org, 3(12): 2072-2074 (2005)

[22] R.M. May, „Uses and abuses of Mathematics in Biology", *Science* 303: 790-793 (2004). Weitere Artikel zur Mathematik und Biologie, insbesondere betreffend Ausbildung (W. Bialek & D. Botstein), in dieser Science-Ausgabe.

[23] G.H. Hardy, "Mendelian properties in a mixed population", *Science* 28(706): 49-50 (1908)

[24] W. Weinberg, „Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen", publiziert in *Jahreshefte des Vereins für vaterländische Naturkunde in Württemberg*, 34: 368-382 (1908). Wiederentdeckt und publiziert durch C. Stern, *Science* 97(2510): 137-138 (1943).

[25] J. Hertz, A.. Krogh & R.G. Palmer, „Introduction to the Theory of Neural Computation", Addison Weley (1991).

[26] McCulloch, W.S. and Pitts, W., "A logical calculus of ideas immanent in nervous activity", *Bull. of Math. Biophysics* 5: 115-133 (1947). Neugedruckt in: Anderson, J.A. and Rosenfeld E., "Neurocomputing: Foundations of Research", MIT Press, 32-41 (1989)

[27] Amit, The Hebbian paradigm reintegrated: Local reverberations as internal representations." Behavioral and Brain Sciences 18:617-624 (1994)

[28] J.J. Hopfield, „Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities" *PNAS* 79: 2554-2558 (1982)

[29] S.-C. Liu, J. Kramer, G. Indiveri, T. Delbrück and R.Douglas, "Analog VLSI: Circuits and Principles", MIT Press (2002). VLSI= "Very Large-Scale Integration"