

Die Entstehung von Form und Krankheit. Selbstorganisation oder genetisches Programm - zwei Paradigmen im Widerstreit

HANSOTTO REIBER

Die Reduktion des Organismus auf seine Gene bestimmt derzeit die Entwicklungs- und Evolutions-Biologie und auch die Krankheitsforschung in der Medizin. Daneben, von der Öffentlichkeit nahezu unbemerkt, ist in den letzten Jahrzehnten die Wissenschaft von der Komplexität entstanden. Verbunden mit dem Begriff Selbstorganisation deutet sich ein neues strukturierendes Prinzip an, das in Biologie, Medizin und auch den Sozialwissenschaften immer deutlicher Gestalt annimmt.

Mit Selbstorganisation sind die nicht auf dem Genom ablesbaren Bildungsprozesse (Epigenese) gemeint. Die Entstehung emergenter Eigenschaften in molekularen und zellulären Netzwerken steht für ein anderes Verständnis der Entwicklung von biologischer Gestalt und Funktion (Morphogenese). Die nicht-lineare Dynamik biologischer Prozesse (Chaostheorie) beschreibt mit Attraktoren die Stabilität von Durchgangsstadien als physikalisch Mögliches (z.B. im Gegensatz zum Darwin'schen historisch Zufälligen). Statt eines genetischen "Programms" haben wir ein Netzwerk interagierender Gene, aus denen emergente Eigenschaften, wie Form und Funktion der Zelle, im Prozeß der Entwicklung entstehen. Auf dieser Basis wird auch ein neues Verständnis für die Entstehung von chronischen Erkrankungen darstellbar.

Das scheinbar Machbare in der Gentechnologie führt bei vielen gesellschaftlichen Gruppen zur Ethik-Diskussion. Es werden neue, handlungsorientierte Begriffe, wie z.B. "Bioethik" geschaffen. Eine immanente Wissenschaftskritik läßt aber Zweifel an der Wissenschaftlichkeit der angewandten Molekulargenetik, an der wirklichen Machbarkeit in der Medizin aufkommen.

Während auf der einen Seite in einer Allmachtsphantasie der Gentechnokraten der Mensch als Geschöpf nun selbst zum Schöpfer werden soll, wird mit dem Verständnis der Selbstorganisation, der Organisation ohne Organisator, gerade diese Vorstellung vom "informierten Macher" aufgelöst. Die widerstreitenden Paradigmen haben also jenseits von einzelnen wissenschaftlichen Arbeitshypothesen eine weitreichende, umfassende gesellschaftlich-kulturelle Bedeutung, die auch alte Menschheitsmythen berührt.

Fragestellung

Die Defizite im Verständnis von integrativen Funktionen des Gehirns, wie Langzeitge-

kenntnisse besitzen oder ob ganz generell die Konzepte der Theoriebildung, die Paradigmen, falsch sind (1).

Ich möchte diese wissenschaftstheoretischen Fragen an Beispielen aus der Medizin thematisieren. Der totale genetische Reduktionismus, die damit verbundenen tatsächlichen Erfolge und Mißerfolge als auch die Möglichkeit, die Anwendung von alternativen Konzepten aufzuzeigen, ergeben mit der aktuellen Medizin ein relevantes Beispiel. Das Verständnis für das neue Paradigma soll an Beispielen aus Biologie, Chemie und Mathematik entwickelt werden.

Molekulare Medizin - Ein falsches Konzept?!

Die zahlenmäßig häufigsten Erkrankungen in unserer Gesellschaft sind sogenannte chronische Erkrankungen, wie Diabetes Typ I, Bluthochdruck, Atherosklerose, Multiple Sklerose, Krebs usw. Eben an diesen Erkrankungen ist die Medizin bislang gescheitert. Es gibt weder eine Kausaltherapie noch ein Verständnis der Entstehung dieser Erkrankungen.

Was leistet die molekulare Genetik in diesem Zusammenhang? Zuerst einmal werden wir mit der Behauptung konfrontiert, daß alle diese Erkrankungen genetisch bedingt sind. Die Bedeutung genetischer Merkmale, die mit bestimmten Erkrankungen gehäuft einhergehen, wird immer wieder falsch eingeschätzt. Für die kritischen Wissenschaftler (1) ist dies am Beispiel der Onkogene längst deutlich geworden. Bestimmte Onkogenmuster wurden bei bestimmter Krebsform häufiger als bei der Normalbevölkerung beobachtet. Die meisten Menschen, die diese Kombination von Onkogenen haben, entwickeln zeitlebens keinen Krebs. Wiederum andere Menschen, die diese bestimmte Onkogenkombination nicht haben, können dennoch eine Krebserkrankung vom selben Typ entwickeln. Auch die Organ-spezifische Lokalisation von Krebserkrankungen ist als ernährungsabhängig oder allgemein als vom kulturellen Kontext abhängig erkannt worden.

In diesem Sinne entscheidet das Genom nicht darüber, ob sich eine Krankheit entwickelt oder nicht. Für die meisten Krankheiten muß es überhaupt keine spezifischen Gendefekte geben. Das Konzept der Gentherapie ist nicht nur bislang praktisch gescheitert (2), sondern es wird bereits als ein grundsätzlich falsches Paradigma in Nature diskutiert (1).

Epigenese: Durch Selbstorganisation zur emergenten Eigenschaft

Um die auf dem Genom nicht lokalisierbaren Aspekte einer normalen wie pathologischen Entwicklung zu verstehen, seien im folgenden die Grundlagen einer modernen Humanbiologie an drei Begriffen thematisiert:

- Epigenese - Die Entwicklung, die nicht vom Genom gemacht wird.
- Selbstorganisation - Wie in der Epigenese Muster, Form, allgemein emergente Eigenschaften ohne Genom entstehen.

- Attraktor - Das Maß für den Wandel von Regelzuständen im Netzwerk.

Anhand vieler Beispiele aus der Entwicklungsbiologie können wir uns unmittelbar Vorstellungen von Epigenese und Selbstorganisation machen. Mit weiteren einfachen Beispielen aus Chemie und Mathematik wird der Begriff der Selbstorganisation und des Attraktors vermittelt.

a) *Formbildende Dynamik der Entwicklung:*

Die Körperformen der Ameisen eines Ameisenstaates (Königin, Männchen, verschiedenartige Typen von Arbeiterinnen) sind völlig verschieden, passend für verschiedene Funktionen. Alle weiblichen Tiere, Königin wie Arbeiterinnen, haben dasselbe Genom. Wenn nun dem Ameisenstaat die Königin verlorenght, ist es möglich, durch entsprechende Ernährung aus einem vorhandenen Ei, aus dem auch sonst eine Arbeiterin hätte werden können, eine neue Königin heranzuziehen. Die Königin ist also nicht Königin aufgrund ihres Genoms sondern, sozusagen, aufgrund einer sozialen Indikation. Die Steuerung dieses Vorganges über die Fütterung mit hormonhaltigem Mageninhalt (Tropholaxis) kann verschiedenste Reaktionswege beinhalten, zu denen auch die vermehrte oder verminderte Expression von Genprodukten gehören könnten. Am Beispiel der Bienen, die diesbezüglich besser untersucht sind, können wir etwas über die Steuerung der Entwicklung durch die Nahrungsaufnahme lernen (3): Wenn die Entwicklung schnell geht, entwickelt sich eine Königin, wenn die Entwicklung langsam läuft, wird es eine Arbeiterin. Die unterschiedliche Entwicklung hat also ganz entscheidend mit der Dynamik des Entwicklungsprozesses zu tun. Entstehung der Form und Gestalt, auch als Morphogenese bezeichnet, hat in vielfältiger Weise mit Prozessen zu tun, die nicht auf dem Genom erkennbar sind, und die als epigenetische Prozesse bezeichnet werden.

Aus derselben Eizelle (bei Ameisen oder Bienen) kann durch äußere Einflüsse sowohl eine Arbeiterin als auch eine Königin werden. Die Königin ist nicht Königin aufgrund einer genetischen Vorbestimmung. Es ist die ernährungsabhängige Entwicklungsgeschwindigkeit, die die unterschiedliche Form und Eigenschaft des Organismus bestimmt. Aus demselben Genom können verschiedene Phänotypen entstehen.

b) *Form durch biochemische Reaktionsprodukte (Morphogene):*

Zur Klärung, welche Rolle das Genom spielt - oder nicht spielt, stellt der Biologe B. Goodwin (4) die Gestaltbildung beim Schleimpilz *Dictyostelium* der Musterbildung in der rein chemischen Belousov-Zhabotinsky-Reaktion (5, 6) gegenüber. Die normale Vermehrung bei *Dictyostelium* passiert durch Zellteilung. Unter äußeren Rahmenbedingungen, wie Nahrungsmangel, beginnt plötzlich eine Zusammenlagerung vieler Zellen, die dann einen Fruchtkörper bilden, der Sporen produziert.

Wenn wir uns diesen Prozeß etwas näher ansehen, z.B. in einer Petri-Schale, in der solche Pilze wachsen, sehen wir plötzlich Muster, die, als in Spiralen sich ausbreitende Wellenfronten, wie ein Erregungsmuster aussehen, das sich über die gesamte Platte ausbreitet.

Nach einer gewissen Zeit entstehen Abgrenzungen von bestimmten Teilen im Gesamtfeld, die sich immer mehr konzentrieren und Ausgangspunkt für den entstehenden Fruchtkörper sind. Die Details dieses Prozesses sind durchaus bekannt. Man weiß, daß zyklisches AMP von den Zellen abgesondert, für die Ausbildung dieses Prozesses notwendig ist. Nun, das zyklische AMP wird, von Enzymen katalysiert, in der Zelle gebildet. Die Enzyme selbst benötigen natürlich wieder ein oder mehrere Gene, die ihre Bildung bedingen. In diesem Sinne brauchen wir das Genom zur Bildung der Rahmenbedingungen. Aber was hat das Genom mit dem Muster zu tun?

Die Gestaltung eines Fruchtkörpers beim einzelligen Schleimpilz *Dictyostelium* (ausgelöst durch Nahrungsmangel) durchläuft Muster wellenförmiger Clusterbildung, die durch cAMP-Gradienten erregungsähnliche Aktivierungs- und Hemmungsphasen haben.

c) *Form durch Selbstorganisation im Netzwerk chemischer Reaktanden:*

Zum Verständnis der Prinzipien der Musterbildung schauen wir uns die Belousov-Zhabotinsky-Reaktion (6) in Abb. 1 an. In diesem Fall ist in der Petri-Schale ein rein chemisches Reaktionsgemisch aus Bromid, Bromat, Malonsäure, Eisen und einem Redox-Katalysator. In einer solchen zu Beginn homogenen Lösung entstehen plötzlich blaue Punkte in einem rötlich-braunen Reaktionsgemisch. Diese blauen Punkte sind Ausgangspunkt einer richtigen Reaktions-Wellenbildung mit abwechselnd blauen, braunen, blauen etc. Zonen, die Ausdruck von reduzierten und oxidierten Zuständen sind. Der Prozeß dieser oszillierenden, cyclischen Musterbildung (5), der dem der Fruchtkörperbildung beim Schleimpilz (4) sehr ähnlich sieht, läuft ohne Genom ab, ohne irgendeinen dirigistischen Organisator. Wir sprechen in diesem Zusammenhang von Selbstorganisation. Eine Reihe von chemischen Reaktionen und die entsprechenden Diffusionsprozesse zusammen bewirken das beobachtbare Muster (5, 6). Das ganz allgemeine Prinzip, das dahinter steht, ist mit nicht-linearen Reaktions-Gleichungen für Reaktions/Diffusionsprozesse von Turing (7) beschrieben worden. In einer ständigen Rückkopplung und Wiederholung dieser Funktionen werden Muster entwickelt (8).

Die chemische Reduktions/Oxidationsreaktion von Belousov-Zhabotinsky bewirkt spontan sich entwickelnde, sich langsam ausbreitende, erregungsähnliche Muster - Oxidationswellen, die sich im reduzierten Medium ausbreiten - Muster wie bei der Assoziation von Zellen bei Dictyostelium aber ohne Genom und ohne irgendeinen anderen Organisator → Selbstorganisation im Netzwerk chemischer Reaktanden.

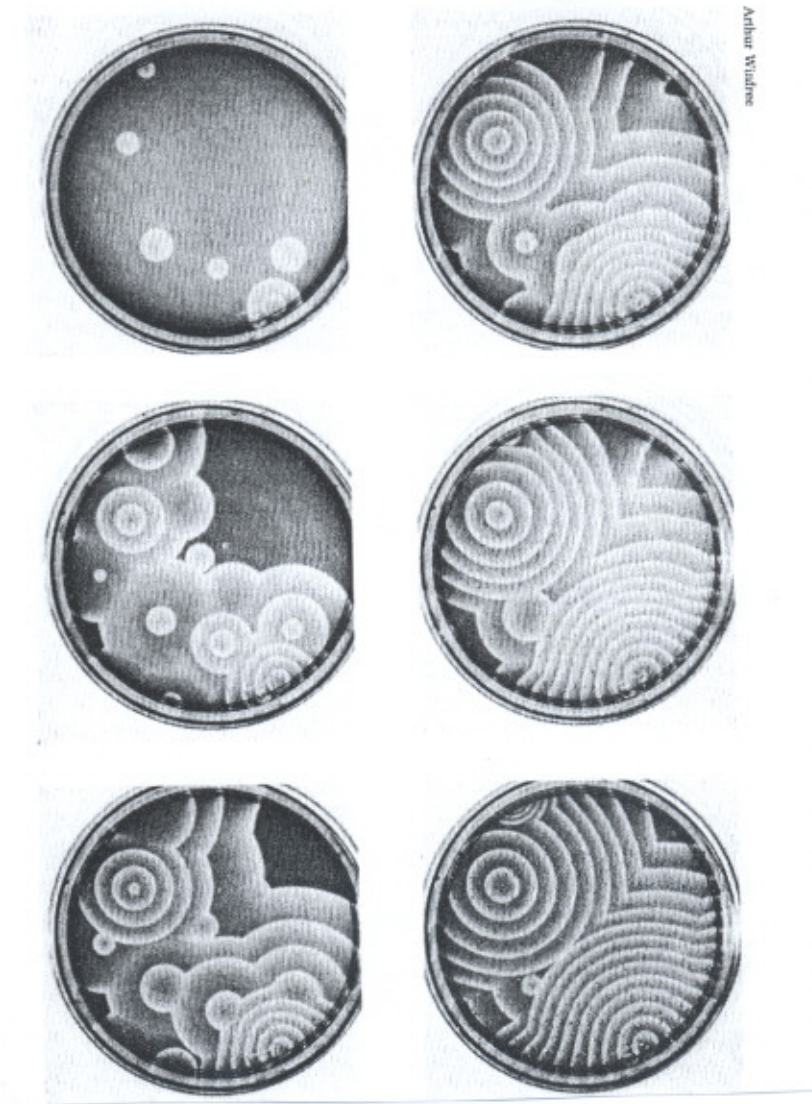


Abb. 1. Wellenbildung in chemischen Reaktionen. In dieser Belousov-Zhabotinsky-Reaktion breiten sich Oxidationsfronten ringförmig durch die Lösung aus. Diese spontan entstehenden (Erregungs-)Muster sind ein paradigmatisches Beispiel für Selbstorganisation und die Bildung emergenter Eigenschaften. (Aus (13) von Winfree (5)).

d) *Form - definiert im Prozeß des Werdens:*

Die Bedeutung der wiederholten Ausführung einer einfachen mathematischen Funktion für die Entstehung komplexer Muster ist an einer einfachen Arbeitsanleitung (9) von Peitgen und Richter deutlich gemacht worden: In Abb. 2a wird ein Dreieck dargestellt. Die Arbeitsanleitung lautet: Verkleinere dieses Dreieck und setze es dreimal nebeneinander, eine sogenannte Mehrfachverkleinerungskopiermaschine (9). Die verschiedenen Dreiecke sind durch unterschiedliche Grautöne voneinander unterschieden, damit der Gang des Prozesses besser verfolgbar ist. Durch ständige Wiederholung derselben Vorschrift - verkleinern und dreifach nebeneinander setzen - kommen wir zu dem in Abb. 2a unten dargestellten Bild, einem sogenannten Sierpinski Dreieck. Dasselbe Programm kann natürlich auch auf eine Buchstabenfolge (z.B. GDNA) angewendet werden, und wir erhalten in Abb. 2b dasselbe Endprodukt. Was man daran sehen kann: es ist nicht das Ausgangselement, das bestimmt, wie die Endform aussieht, sondern es ist der Prozeß, die Arbeitsvorschrift, die Wechselwirkungen, die durch stetige Wiederholung zur Gestalt führen. In Abb. 2c ist noch ein anderes Beispiel dargestellt, in dem aus einem reinen Rechteck durch einfache Wiederholung einer Arbeitsvorschrift (verkleinern, 4-fach Kopie) eine wunderschöne Farn-ähnliche Gestalt entsteht.

Ein System, bei dem völlig unabhängig von der Form des Einzelelementes durch die Interaktionsregeln immer wieder dasselbe Endprodukt entsteht, kann also zu einer "nicht-elementaren" Eigenschaft führen. Das entstehende Muster kann nicht aus seinen Elementen erklärt werden, d.h. es macht keinen Sinn, die Elemente zu untersuchen, um die Endform als emergente Eigenschaft des Systems zu beschreiben oder zu verstehen.

Muster entstehen durch eine ständige Wiederholung (Rückkopplung) einer Arbeitsvorschrift (Algorithmus, chemische Wechselwirkungen). Die emergente Gestalt ist Ausdruck des Entstehungsprozesses und nicht abhängig von den Ausgangselementen.

Die Punkte (a.) bis (d.) zeigen Gestaltbildung im biologischen Organismus (a.), in der Wechselwirkung von einzelnen Zellen (b.), in der einer chemischen Reaktion (c.) und im rein mathematischen, geometrischen Modell (d.).

Der Anteil des Genoms an der Gestaltbildung ist bei (a.) und (b.) nicht so deutlich abtrennbar, während in (c.) und (d.) der Aspekt der Selbstorganisation durch Wiederholung (Iteration) einer einfachen (rückgekoppelten) Wechselwirkung oder Arbeitsvorschrift als alleinige Ursache unmittelbar sichtbar wird. So wie der Experimentator die Reaktanden und ihre Konzentrationen in der chemischen Reaktion (c.) oder die geometrischen Elemente im mathematischen Modell (d.) vorgibt, gibt das Genom die Reaktanden (Enzyme, Proteine etc.) in relevanter Menge vor.

Epigenese: Die Entwicklung der Form ist weder vom Genom gesteuert noch darauf ablesbar. Das Genom definiert den Parameterraum in dem Entwicklungen möglich sind. Die Entwicklung selbst ist aber ein Ausdruck der räumlich-zeitlichen Prozesse, der aktuellen physikalischen chemischen Wechselwirkungen, des Algorithmus der Interaktion. Diese Aspekte sind nicht auf dem Genom verzeichnet sondern entstehen aus den Komponenten (z.B. interagierenden Genprodukten) im Sinne einer "Selbstorganisation" (8).

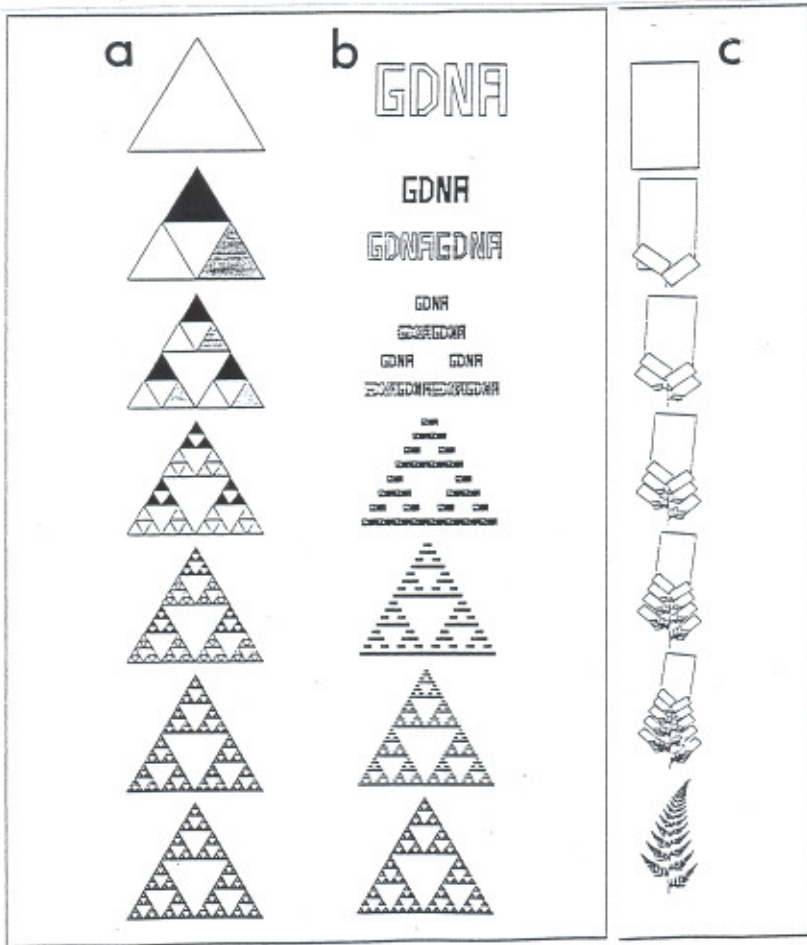


Abb. 2. Unabhängigkeit des Musters vom Ausgangselement. Durch Wiederholung der Vorschrift: Verkleinern und dreifach nebeneinander kopieren ergibt sich immer dasselbe Endbild (a - b, Sierpinski-Dreieck), unabhängig vom Anfangselement a) Dreieck, b) Buchstabenfolge GDNA. Mathematisch ist das eine lineare Rückkopplungsschleife. In c ist eine Verkleinerung mit 4-fach-Kopie dargestellt (aus (9)), als ein Algorithmus, der ein Farn-ähnliches Muster ergibt.

Die emergente Eigenschaft als Ausdruck eines Attraktors

Die bekannte Aussage, daß das Ganze mehr als die Summe seiner Teile ist, könnte auch lauten, das Ganze ist etwas ganz anderes als die Summe seiner Teile - eine neue Qualität. Aus einem Netzwerk von Reaktionen entstehen neue Qualitäten: Muster, Wellen, Zellformen, Funktionen.

Die gesamte Biologie ist charakterisiert durch Eigenschaften, die nicht aus ihren Einzelelementen ablesbar sind, wenngleich deren Wechselwirkungen deterministischen Regeln

folgen. Es ist dasselbe Genom, aus dem eine Leberzelle oder eine Nierenzelle werden kann. Die Aminosäuresequenz eines Proteins gibt keinen Aufschluß über die biologisch realisierte dreidimensionale Struktur des jeweiligen Proteins, ebenso wenig wie über die Struktur des aktiven Zentrums eines Enzyms. Es gibt aber stabile Lösungen, z.B. für das aktive Zentrum, die in verschiedenen Enzymen mit verschiedener Funktion und Form realisiert sind (18).

Die Definition dieser emergenten Eigenschaften geschieht erst im Prozeß des Werdens. Allerdings gibt es im Rahmen der vorgegebenen Elemente und deren Interaktionen eine begrenzte Zahl von Lösungsmöglichkeiten, offensichtlich immer wieder angezielte, stabile Lösungen unter den Entwicklungsbedingungen, ob dies nun die Proteinform, das aktive Zentrum, die Gestalt einer Zelle, der Stoffwechselzustand einer Zelle, die Form einer Blattbildung, die Form eines Organismus oder auch die Symptomatik einer Krankheit darstellt. Solche sich immer wieder einstellenden Lösungen von Interaktionen in Netzwerken als emergente Eigenschaft des Systems werden als Konsequenz von Attraktoren des Systems verstanden.

Die Zelle als ein Attraktor des Gen-Netzwerkes

S. Kauffman (15) hat eine frappierende Antwort auf die Frage gefunden, wie das allen Zellen gemeinsame Keimbahngenom einmal zur Leberzelle und einmal zur Nierenzelle werden kann: Die Zahl der möglichen stabilen Zustände (Attraktoren) eines solchen Netzwerkes ist die Quadratwurzel aus der Zahl der Elemente (Gene).

Das menschlichen Genom mit etwa 100 000 Genen, die sich über ihre Produkte gegenseitig reprimieren, dereprimieren usw. hätte dann etwa 317 stabile selbstorganisierte Regelzustände. Das entspricht etwa der tatsächlichen Anzahl verschiedener Zellen im menschlichen Körper. D.h. für jede Körperzelle wird ein bestimmter Regelzustand durch Ausnutzung nur eines Teiles der Interaktion des Gesamtgenoms realisiert. Leberzelle und Nierenzelle haben zwar dasselbe Gesamtgenom aber einen völlig verschiedenen, stabilen Regelzustand der Gene, die miteinander interagieren (Subnetzwerk).

Es sind auch hier nicht einzelne Gene, die bestimmen welche Zelle sich entwickelt, sondern im Rahmen der Entwicklung eines Organismus wird sukzessive immer wieder über einen neuen Attraktor eine höhere Komplexität des Gesamtorganismus erreicht.

Die Entwicklung vom Ei zum Organismus (11) ist als eine Zunahme der Komplexität auf der Zellebene beschreibbar, wobei jedoch innerhalb der Zelle bereits eine ebenfalls hohe Komplexität (innerhalb der biochemischen Netzwerke) vorliegt.

Um die Bedeutung des Attraktors im Entwicklungsprozeß konkret darzustellen, hat Goodwin (4, 10, 11) ein biologisches Beispiel untersucht (Abb. 3 - 5). Die einzellige Alge *Acetabularia* (4), die bis zu einigen cm groß wird, hat einen Stiel, an dem sich vorübergehend Blatt-ähnliche Wirtel entwickeln, die wieder verschwinden, worauf sich dann ein Hut bildet, aus dem die Sporen freigesetzt werden (Abb. 3). Wenn nun dieser Stiel durchgeschnitten wird (Abb. 4), bildet sich die *Acetabularia* aus dem unteren Teil erneut voll-

ständig wieder aus. Die Untersuchung dieses Prozesses hat sehr viel Information darüber ergeben, die zeigt, daß wir für die Regeneration nicht unmittelbar den Zellkern benötigen, daß auch die restliche vorhandene RNA keine Rolle spielt, sondern daß der Regenerationsprozeß ausschließlich von dem Calcium-Konzentrationsgradienten und der Wechselwirkung des Calciums mit dem Zytoskelett abhängt. Beide zusammen bewirken eine Veränderung der Spannung der Zellwand und damit die Veränderung der Formen, die zur spontanen Ausbildung der Wirtel führen. Diese letztere Beobachtung war vor allem durch eine Computersimulation (Abb. 5) möglich (4). Das Programm war nicht darauf ausgerichtet, die Wirtelbildung zu simulieren - lediglich als Folge der wiederholten Rechnung des Wachstumsprozesses stellte sich ein Symmetrie-brechendes Ereignis (Abb. 5e) ein, das der Wirtelbildung entspricht. Diese Wirtelform stellt sich also "natürlich" ein, im Sinne einer "inneren Logik". Dieser Durchgangszustand (die Wirtel verschwinden ja dann wieder; sind also auch ohne Selektionsvorteil) stellt eine stabile Form in der ganzen Gattung dar (4, 10). Dieser Aspekt einer inneren Logik der Entwicklung eines Organs, ohne Selektionsvorteil, muß auch die gängige Vorstellung von Darwin's Evolutionstheorie modifizieren. Das System läuft unter weitläufig ähnlichen Bedingungen auf diesen stabilen Organisationszustand zu. Gene müssen nicht sehr genau gesteuert werden, um mit ihren Produkten in die Region zu fallen, in der sich Wirtel bilden können. Die Wirtelbildung als solches ist aber dann dynamisch gesehen ein robuster Prozeß der Selbstorganisation, bei dem für die Ausbildung ein Attraktor im relevanten Netzwerk der Reaktanden verantwortlich ist.

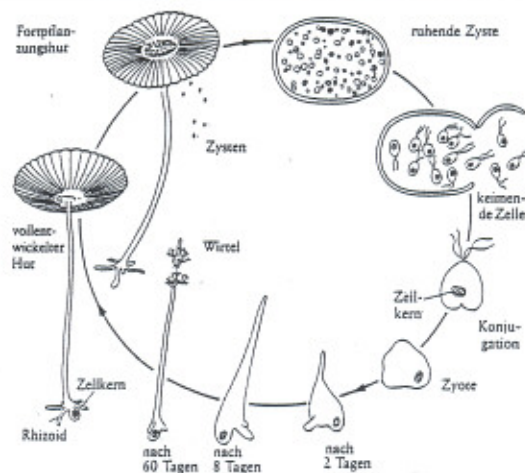


Abb. 3. Die wichtigsten Phasen des Lebenszyklus von *Acetabularia acetabulum*, einer Alge u.a. des Mittelmeers, ca. 2,5 - 5 cm Größe. (Aus (4)). Am Stiel entstehen vorübergehend wiederholt Wirtel, die wieder verschwinden, anschließend folgt die Hutbildung.

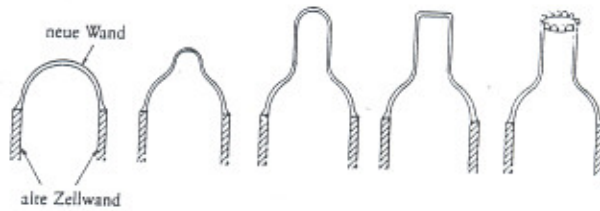


Abb. 4. Gestaltveränderung bei einer sich regenerierenden Alge, die zur Ausbildung eines Wirtels führen (4). Nach Durchschneiden des Stieles bildet sich eine neue Zellwand mit sukzessiver Formveränderung, die ohne DNA oder RNA des Restorganismus auskommt.

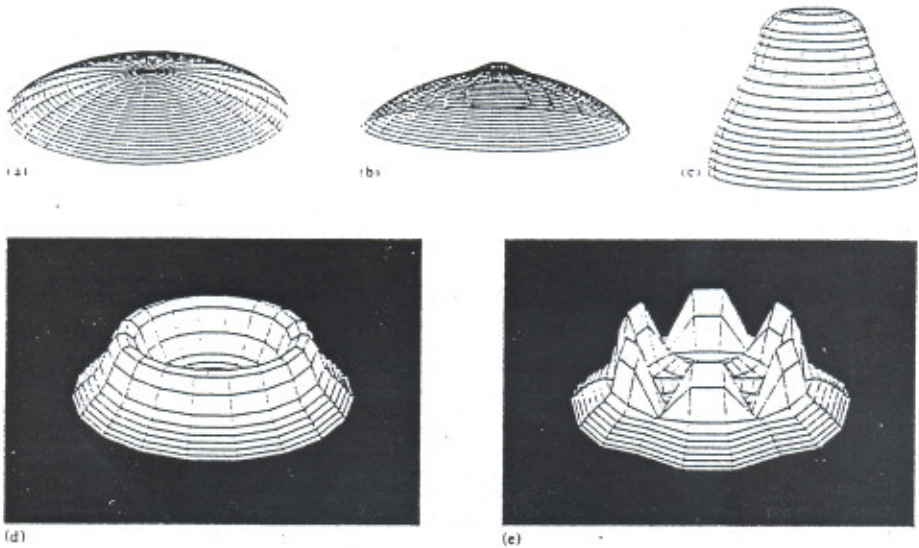


Abb. 5. Ergebnis des mathematischen Modells der Regeneration der Acetabularia-Spitze. (a) - (c) Änderungen der Spitzenform. (d) - (e) Calcium-Konzentrationen, wie sie der Spitzen-Abflachung folgen (4, 10).

Dem mathematischen Modell liegen Gleichungen zugrunde, die die Calcium/Cytoskelett Interaktion und deren Wirkung auf die Zellwandspannung berücksichtigen.

Entwicklung und Evolutionsbiologie

In diesem Sinne, indem es eine innere Logik der Entwicklung gibt, indem Strukturen realisiert werden, die sich als physikalisch begründet stabil erweisen, gibt es dann auch eine Logik in der Evolutionsbiologie: aus der Vielzahl der möglichen Formen werden nur bestimmte realisiert, die eben einem stabilen Zustand, einem Attraktor, entsprechen. Das Genom liefert die veränderbaren Rahmenbedingungen - die Entwicklung aber ist ein Prozeß der Selbstorganisation, der nur zum Ziel, zu einer emergenten Eigenschaft, führen kann, wenn es dafür im vorliegenden Rahmen einen oder mehrere Attraktoren gibt. Mit diesem Konzept gibt B. Goodwin (4) eine diametral andere, wissenschaftlich befriedigendere Antwort als z. B. Dawkins (19) auf die möglicherweise beiden gemeinsame Frage nach der Ursache der Evolution. Für die Evolution des Universums (18) als auch für die biologische Evolution (11) wird eine ständige Zunahme der Komplexität angenommen. Wenngleich die Frage nach der "treibenden Kraft" nicht beantwortbar ist, können wir immer besser den Prozeß wissenschaftlich beschreiben.

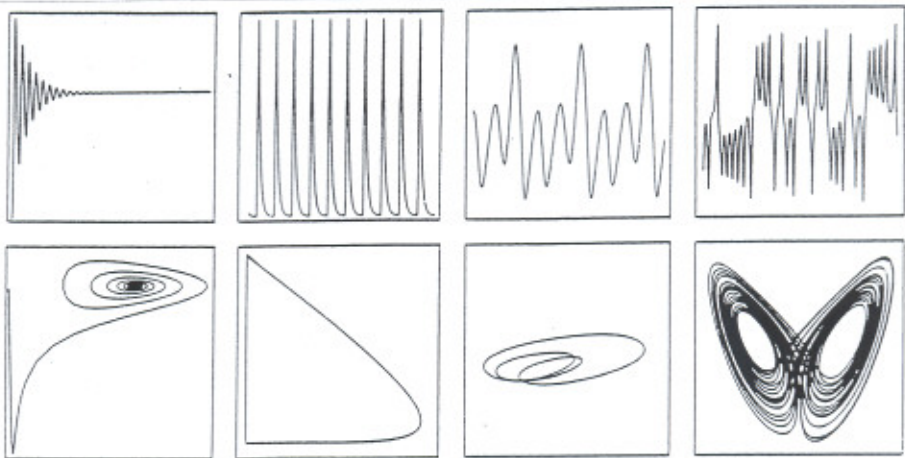


Abb. 6. Abbildungen im Phasenraum. Traditionelle Zeitserien (oben) und Trajektorien im Phasenraum (unten) stellen zwei Möglichkeiten dar, dieselben Funktionen darzustellen und dabei ein Bild des Langzeit-Verhaltens des Systems zu beschreiben. Das erste System (links) konvergiert zu einem Gleichgewicht, d.h. konstantem Wert (oben) oder einem Punkt im Phasenraum (unten). Das zweite System wiederholt sich periodisch (schwankt zwischen zwei Werten) und bildet einen zyklischen Verlauf im Phasendiagramm. Das dritte wiederholt sich in einem komplexeren Walzer-Rhythmus - ein Zyklus mit der "Periode drei". Das vierte System zeigt einen chaotisch-deterministischen Zeitverlauf (nicht auflösbar in einzelne Frequenzen), dem ein kompliziertes Portrait im Phasendiagramm entspricht (ein Lorenz-Attraktor). Aus (13).

Attraktor- als Ausdruck der Komplexität und ihres Wandels

Die Entwicklungen der letzten Jahrzehnte lassen es erstmals zu, wissenschaftlich über Komplexität zu reden (12, 13). Jenseits der volkstümlichen Bedeutung von Komplexität als das nicht genau beschreibbar Komplizierte, gibt es nun eine Wissenschaft der Komplexität, die sich mit einer Form von Ordnung beschäftigt, die sich aus komplizierten und unvorhersagbaren Phänomenen entwickelt. Diese Wissenschaft wuchs aus weiter zurückreichenden Problemlösungen.

So hat im 19. Jahrhundert Poincaré entdeckt, daß die Bewegungen von 3 Planeten (Sonne, Erde, Mond), die im exakten Sinne nicht berechenbar sind, ein seltsames Bewegungsmuster zeigen (12). Eduard Lorentz, ein Meteorologe, entdeckte dasselbe komplexe Verhalten bei der Lösung von Gleichungen, die Wettermuster beschreiben (13). Im Gegensatz zu Poincaré hatte er aber einen Computer, auf dem er dies darstellen konnte. Diese Abbildung im Phasendiagramm (Abb. 6d unten) ist als Lorentz-Attraktor bekannt. Ein willkürlicher Anfangspunkt verändert sich entsprechend einer vorgegebenen Gleichung völlig deterministisch auf einer solchen Linie, einer Trajektorie. Jeder Folgezustand ist klar definiert entsprechend dieser dynamischen Gleichung. Durch eine kleine Abweichung vom willkürlich gewählten Zustandspunkt auf einen Zustandspunkt einer anderen Kurve daneben, entsprechend einer kleinen lokalen Störung des Wetters, bewegen sich die zwei Punkte (ungestört und gestört) exponentiell schnell voneinander weg (13). Das ist die Handschrift des deterministischen Chaos (12, 13). Dies wurde von Lorentz mit einem netten Beispiel bedacht: der Flügelschlag eines Schmetterlings in Tokyo kann so zu einem Orkan in Boston werden. Das deterministische Chaos ist in einer großen Zahl mathematischer Gleichungen entdeckt worden und wird durch verschiedene Attraktoren beschrieben. Der Lorentz-Attraktor ist nur einer davon. Die Konsequenzen dieser mathematischen Entdeckung sind enorm.

In dieser Abbildung 6 ist der eigentliche Fortschritt im Verständnis der nicht-linearen Dynamik andeutbar: Der Übergang von der Zeitserie (oben) zur Beschreibung im Phasendiagramm. Die meisten Messungen von einzelnen Parametern in Biologie und Chemie oder Physik werden als Zeitserien dargestellt - als Änderung der Werte in der Zeit. Diese Zeitserien können konstant (Abb. 6a) periodisch schwankend (Abb. 6b) oder auch einen für unsere Sinne völlig unauflösbaren Zeitverlauf haben (Abb. 6d). Diese Zeitserie (Abb. 6d) läßt keine Prognose für den Wert zur Zeit, $t + \Delta t$, aufgrund des seitherigen Verlaufes zu. Dafür läßt sich aber der Phasenraum darstellen (untere Reihe), in dem sich der Parameter bewegt. Dies beschreibt den Weg von der (unmöglichen) Prognose des Einzelwertes zur Aussage über den Regelzustand des Systems, in dem der Parameterwechsel wirkt.

Wir haben also zwischen Zeitserien, d.h. Verläufen in der Zeit, und Attraktoren eine Beziehung. In der Abb. 6 sind einige Beispiele dargestellt: für den Punktattraktor, für den Ringzyklusattraktor in einer einfachen und einer komplizierteren Form und auch für eine chaotische Zeitserie, einen Lorentz-Attraktor. Es gibt sehr viele weitere Formen von Attraktoren. Vom Punkt- zum Lorentz-Attraktor sprechen wir von einer zunehmenden

Komplexität, d.h. eine Abnahme der Ordnung. Ein praktisches Beispiel für die Herzfrequenz ist in Abb. 7 dargestellt.

Die meisten natürlichen Prozesse sind so komplex wie das Wetter - die Welt ist fundamental unvorhersagbar in dem Sinne, daß kleine Änderungen der Ausgangsbedingungen zu unvorhersagbaren Ergebnissen führen: Das Ende einer gewissen wissenschaftlichen Gewißheit, wie sie für einfache Systeme beschreibbar ist. Statt Prognosen für einzelne Ereignisse oder einzelne Parameter können wir aber das gesamte System, seinen Regelzustand, seine Komplexität und damit deren Veränderungen beschreiben.

Der Attraktor, als ein Ausdruck eines stabilen Regelzustandes in einem Netzwerk von Reaktionen, ist der beste Ausdruck um einen Wandel eines Systems im Rahmen seines Regulationszustandes zu beschreiben und deshalb auch besonders wichtig bei der Vorstellung, daß sich Regelzustände im Organismus beim Gesunden hin zu einer Erkrankung verändern.

Anwendungsbereich Medizin

Die Betrachtung des Wandels anhand der Darstellung von Attraktoren hat sich in der Medizin immer mehr Bedeutung verschafft.

In der Abbildung 7a sehen wir bei einem gesunden Menschen die Schwankungen der Pulsfrequenz, der Herzschlag hier ist etwa 100 pro Minute mit Schwankungen um diesen mittleren Wert, über 900 Sekunden gemessen. Schwankungen bedeutet, daß beim Gesunden der zeitliche Abstand zwischen zwei Herzschlägen unvorhersagbar verschieden ist!

Wir können jetzt ganz einfach das Portrait eines Attraktors im Phasendiagramm zur jeweiligen Zeitserie konstruieren, indem wir z.B. den Wert zum Zeitpunkt 300 sek auf der X-Achse und den dazu passenden Wert nach einer weiteren Sekunde also 301. sek auf die Y-Achse abtragen. Wenn wir diese Phasenverschiebung kontinuierlich weiterführen, dann bekommen wir das dargestellte Bild mit einem massiven Punkt und 2 kreisähnlichen überlagerten Ringzyklen als Portrait des Attraktors im Phasendiagramm.

Wenn wir jetzt, im Vergleich dazu, einen Patienten, der zu Kammerflimmern neigt, also eine schwere Fehlregulation am Herzen hat, betrachten (Abb. b), dann sehen wir bei ähnlicher mittlerer Pulsfrequenz schon mit bloßem Auge, einen völlig anderen zeitlichen Verlauf. Wenn wir den entsprechenden Attraktor ansehen, finden wir eine Tendenz zu einem ausgedehnten Punktattraktor. Wir können in diesem Fall sagen, die Komplexität der Regulation hat bei der Krankheit abgenommen. Konkret bedeutet das, daß der Abstand zwischen zwei Herzschlägen gleichmäßiger "geordnet" ist, wohlgerneht ein Ausdruck von Krankheit! Wir sind vom Ringzyklusattraktor zu einem Punktattraktor gewechselt. Bei einem Patienten mit noch extremerer Regulationsstörung (Abb. c) ist dies noch deutlicher.

Es mag zuerst einmal erstaunlich sein, daß die Zunahme der Ordnung ein Ausdruck der Krankheit ist, oder, anders ausgedrückt, daß die Komplexität der Regulation beim Kran-

ken abnimmt. Wenn wir es so ausdrücken ist es schon verständlicher, daß die Vereinfachung der Regulation evtl. die Ursache einer Erkrankung sein kann.

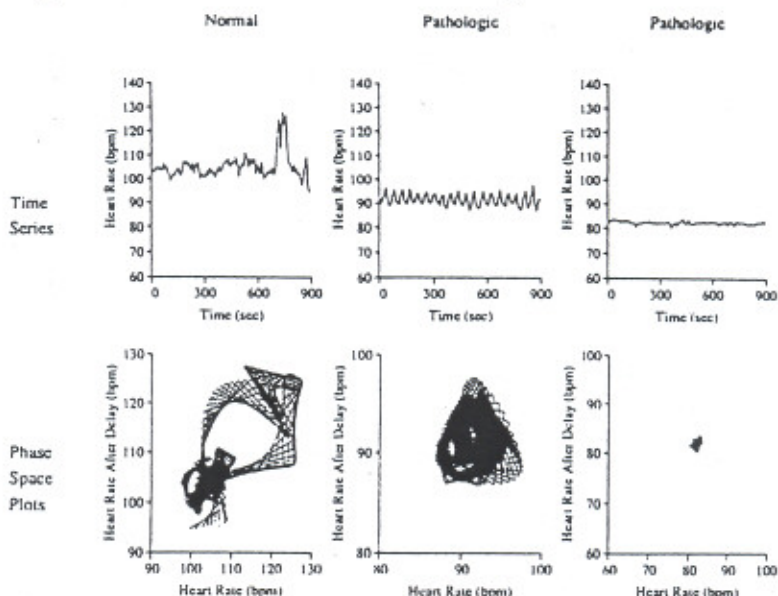


Abb. 7. Komplexität und Krankheitsbild. Anwendung bei Herzerkrankungen. Pulsfrequenz (Herzschläge pro Minute) als Zeitserie oben und als Attraktor im Phasendiagramm (unten), a) beim Gesunden, b) - c) beim Patienten mit schweren und schwersten Herzrhythmusstörungen. Aus (16). Krankheit ist mit der Zunahme der Ordnung (gleichmäßigerer Abstand zwischen zwei Herzschlägen bei b) vergleichsweise zu a)), d.h. mit der Abnahme der Komplexität verbunden.

Krankheit ist der Verlust an Komplexität oder die Zunahme an Ordnung

Dies ist ein häufig beobachtetes Bild bei verschiedensten Erkrankungen des Menschen. Wir sehen dies an einem Elektroencephalogramm für die Alphawellen, deren Veränderungen im Falle eines epileptischen Anfalles eine wesentlich geordnetere, überschaubare Struktur zeigen. Oder beim Krankheitsbild der Osteoporose. Calcium-Konzentration und Parathormon-Konzentration, die für die Regulation des Calciumeinbaues in die Knochen zuständig sind, wurden dabei untersucht. Sowohl beim Kranken als auch beim Gesunden haben wir für die Parathormon-Konzentration ähnliche mittlere Konzentrationen, aber wir können beim stark schwankenden Zeitverlauf auf eine normale Regulation schließen, während ein Fehlen der "komplexen" Regulation Ausdruck der Erkrankung ist.

Viele chronische Erkrankungen sind einfach Ausdruck einer im Rahmen der Entwicklung entstandenen Regulationsstörung. Ein Regelkreis ist von einem stabilen Zustand in einen anderen stabilen Zustand gewechselt (z.B. Blut-Hochdruck). Aus möglichen ver-

schiedenen Attraktoren wird ein für den Organismus nicht optimaler, ein pathologischer Zustand erreicht .

Am Immunsystem ist dies dokumentiert worden (17). Dies würde bedeuten, daß nur solche Krankheiten möglich sind, für die es einen "stabilen" Zustand, einen Attraktor gibt. Tatsächlich gibt es nicht beliebig viele verschiedene Erkrankungen. Krankheit ist in diesem Sinne, als emergente Eigenschaft, keine molekulare Eigenschaft sondern eine Prozeß-bedingte Entwicklung bei der durch ein Symmetrie-brechendes Ereignis (z.B. Infektion) das System in einem neuen Attraktor geregelt ist.

Verschiedene Ursachen (Symmetrie-brechende Prozesse) können ein System in einen neuen Attraktor bringen. Wir sehen so etwa am Beispiel der Drosophila-"Mutanten" Fehlentwicklungen, die sowohl durch erwartete Modifikation am Genom als auch durch chemische Störungen (z.B. durch Äther) der Entwicklung ohne Beteiligung des Genoms auslösbar sind (4), d.h. es entsteht durch völlig verschiedene Ursachen dieselbe fehlgebildete Körperform.

Auch jeder Vorgang der Anpassung, z.B. als neuer Regelzustand des Immunsystems, kann zu einer Fehlentwicklung führen. So ist eine Autoimmunerkrankung zwar ein stabiler Zustand des Immunsystems aber leider für den Gesamtorganismus eine "Krankheit".

Als Ausdruck einer Notwendigkeit der Anpassung und Flexibilität des Organismus haben wir also auch das Risiko einer Fehlentwicklung zu akzeptieren, das heißt, daß diese Art von Krankheiten eine immanente Eigenschaft von Leben sind. Krankheit verhindern hieße, in diesem Sinne Entwicklung, also auch Leben verhindern.

Neue Therapieformen? - Eine Perspektive!

Für den Aspekt der Therapie hat das Verständnis von Selbstorganisation in sich entwickelnden Netzwerken folgende Konsequenz: wenn wir am Beispiel des Bluthochdruckes sehen, daß der Organismus einen neuen Regelzustand eingenommen hat, dann ist die Frage - wie bekommen wir ihn aus diesem neuen Regelzustand, aus diesem neuen Attraktor wieder heraus? Wenn das System selbstorganisiert ist, d.h. nicht steuerbar ist, dann können wir nur sagen, wir können das System so destabilisieren, daß es von einem Attraktor in einen anderen springt. Wir können aber nicht voraussagen, in welchen der möglichen Attraktoren das System springen wird. Da die Attraktoren des gesunden Organismus offensichtlich häufiger sind als die des kranken und damit die offensichtlich höhere Stabilität haben, ist auch die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung größer als die einer Verschlechterung.

Wir haben hier mit der Destabilisierung/Selbstorganisation ein neues Konzept für den Umgang mit solchen Erkrankungen.

Ethik

Verschiedenste Gruppen unserer Gesellschaft diskutieren die Perspektiven der angekündigten Entwicklungen in der Medizin und Technologie unter dem Eindruck der Machbarkeit beliebiger Visionen von einzelnen Gentechnokraten, Medizинern oder Biologen. W. Singer (20) als renommierter Neurowissenschaftler nährt solche Visionen mit Sätzen wie "Durch die Erzeugung transgener Organismen ist die bislang ausschließlich vom Zufall regierte Veränderung vom Erbgut planbar geworden. Die Vollsynthese der Bausteine, die sich, wenn richtig kombiniert, zu Organismen entwickeln können, ist denkbar geworden". Es ist zwar möglich, durch Ausschalten von Genen die Ausbildung von Organen zu verhindern, das Umgekehrte ist aber nicht gezeigt worden. So fragt der Entwicklungsbiologe Wolpert: "Is the egg computable or could we generate an angel or a dinosaur?" Die Kombination eines "Satzes von Flügelgenen" mit einem menschlichen Genom mit dem Ziel, diese Flügel auch für einen Engel richtig zu plazieren? Es gibt immer wieder den Versuch das perpetuum mobile entgegen dem Hauptsatz der Thermodynamik zu konstruieren und es gab auch Alchimisten, die aus dem Nichts Gold machen wollten.

Wie sieht denn die wirkliche Spur des Erfolges aus diesen reduktionistischen Ansätzen in der Medizin aus? Entsprechend dem mechanistischen Krankheitsbegriff sind die Therapieansätze äußerst schlicht: Ausmerzen der Ungeborenen oder Verstümmeln wie z.B. bei der Brustamputation als Vorsorgemaßnahme bei hohem Brustkrebsrisiko. Die Suggestion, daß diese unbefriedigende Situation in einigen Fällen durch eine gezielte somatische Gentherapie zu verbessern sei, ist offensichtlich falsch (2). Es genügt nicht, wie vorgeschlagen, bei der Parkinson'schen Krankheit einen Virus ins Gehirn zu schleusen, an dem das Gen für ein mangelndes Enzym hängt. Solche Vorschläge zeugen von einem Mangel an biologischen oder medizinischen Kenntnissen (2). Die Krankheit verschlechtert sich ohne Einbindung des Enzyms in ein intrazelluläres, regulierendes Netzwerk, das eine überschüssige Aktivität in dem begrenzten relevanten Hirnareal verhindert. Die funktioniell sinnvolle Einfügung eines Parameters in ein Netzwerk gelingt definitionsgemäß nur, wenn auch eine Vernetzung mit den anderen Parametern des Netzes möglich ist. Das Einschleusen eines Insulin-Gens in ein E.Coli-Bakterium macht daraus keine Inselzelle!

Vor der Frage des ethisch vertretbaren Handelns in der Gentechnologie steht hier die Frage nach der wissenschaftlichen Korrektheit der angekündigten Perspektiven.

Als Anspruch an die Ethik-Diskussion wird es daher viel wichtiger, unabhängig vom heuristischen Verwertungsdruck, die verschiedenen Paradigmen und deren Dimensionen zu thematisieren und die Verteilung der Forschungs- und Finanzressourcen unserer Gesellschaft zu überprüfen.

LITERATUR UND QUELLENHINWEISE

- (1) Strohman, R.C. (1997): The coming Kuhnian revolution in biology. *Nature Biotechnology* 15:194-200.
- (2) Marshall, E. (1995): Less hype, more biology needed for gene therapy. *Science* 270:1751.
- (3) Rembold, H. (1987/88): Die Aufklärung der Kastenentstehung im Bienenstaat. *Mannheimer Forum*, S. 67.
- (4) Goodwin, B.C. (1994): How the leopard changed its spots. The evolution of complexity, Ch. Scribner's Sons, New York. Deutsche Ausgabe: Der Leopard, der seine Flecken verliert. Evolution und Komplexität. Piper Verlag München 1997.
- (5) Winfree, A.T. (1974): "Rotating Chemical Reactions". *Sci. Am.* 280:82.
- (6) Klevecz, R.R., Kauffman, S.A. and Shymko, R.M. (1984): Cellular Clocks and Oscillators. *Int. Rev. Bifurcation and Cytology* 86:97-128.
- (7) Turing, A.M. (1952): "The chemical basis of morphogenesis". *Phil. Trans. R. Soc. B.* 237:37-72.
- (8) Klevecz, R.R., Bolen, J. and Durán, O. (1992): Self-organization in biological tissues: analysis of asynchronous and synchronous periodicity, turbulence and synchronous chaos emergent in coupled chaotic arrays.
- (9) Peitgen, H.O. und Jürgens, H. (1988): Fraktale: Computereperimente (ent)zaubern komplexe Strukturen. In: Ordnung und Chaos in der unbelebten und belebten Natur. Verhandlungen d. Ges. Deutsch. Naturforscher und Ärzte, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 123-152.
- (10) Goodwin, B.C. (1990): Structuralism in Biology. *Sci Progress*, Oxford 74:227-244.
- (11) Goodwin, B.C. (1992): The Evolution of Generic Forms. In: Varela, F.J. and Dupuy, J.P. (eds.) *Understanding Origins*. Kluwer Academic Publishers, pp. 213-226.
- (12) Briggs, J. and Peat, F.D. (1990): Die Entdeckung des Chaos. Hanser Verlag. (Auch als TB erhältlich).
- (13) Gleick, J. (1987): *Chaos, Making a New Science*, Penguin books.
- (14) Gerok, W. (1988): Ordnung und Chaos als Elemente von Gesundheit und Krankheit. In: Ordnung und Chaos in der unbelebten und belebten Natur. Verhandlungen d. Ges. Deutsch. Naturforscher und Ärzte, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 19-41.
- (15) Kauffman, S.A. (1995): *At Home in the Universe. The search of Laws of Self-Organisation and Complexity*. New York, Oxford: Oxford Press.
- (16) Goldberger, A.L. and Rigney, D.R. (1989): On the nonlinear motions of the heart: Fractals, chaos and cardiac dynamics. In: Goldbeter, A. (eds.) *Cell to Cell Signalling. From experiments to theoretical models*. Acad. Press, London, pp. 541-550.
- (17) Varela, F.J. and Coutinho, A. (1991): Second generation immune networks. *Immunology Today* 12:159-166.
- (18) Eigen, M. (1994): Von der Entropie zur Information - die physikalische Chemie der belebten Materie. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 98:1351-1364.
- (19) Dawkins, R. (1976): *The Selfish Gene*.

- (20) Singer, W. (1997): Für und Wider die Natur. In: Rheinberger, H.J. & Weingarten, M. (eds.) Jahrbuch für Geschichte und Theorie der Biologie IV, Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, S. 7-14.
- (21) Wolpert, L. (1995): Development: is the egg computable or could we generate an angel or a dinosaur? In: Murphy, M.P. and O'Neill, L.A.J. (eds.) What is life? The next fifty years. Cambridge Univ. Press., pp. 55-66.