

Rechtsgeschichte

www.rg.mpg.de

<http://www.rg-rechtsgeschichte.de/rg11>
Zitiervorschlag: Rechtsgeschichte Rg 11 (2007)
<http://dx.doi.org/10.12946/rg11/026-045>

Rg **11** 2007 26–45

Marc-Thorsten Hütt

Willkür, Takt und Chaos – Biologische Zeitmodelle und ihre Folgen

Dieser Beitrag steht unter einer
Creative Commons cc-by-nc-nd 3.0



Abstract

Time by itself is an interesting topic in biological systems, but when it comes to modelling biology, the abstracted representation of time within a mathematical model is a construction surprisingly prone to ambiguities, counterintuitive phenomena and arbitrary decisions. Identifying different scenarios in which the theoretical representation of time is an issue helps us to understand more about concepts of time, biological complexity and the process of modelling itself. This article tries to describe how the process of modelling corresponds to the selection of a particular time scale from a whole range of time scales contributing to a biological system; how the fundamental units of time in biology, rhythmic oscillations, are dependent on the interaction with other rhythmic systems; how a step from a continuous to a discrete time (i.e. a change of the conceptual representation of time within a model) can greatly enhance the range of dynamic behaviours within the model.



Willkür, Takt und Chaos – Biologische Zeitmodelle und ihre Folgen

Hintergrund

Ein Verständnis biologischer Systeme erfolgt oft über die Analyse zeitlicher Organisation. Die Anregungsmuster von Neuronen können über die Begriffe »vorher«, »nachher« und »gleichzeitig« formal analysiert und auf Konzepte neuronaler Informationsverarbeitung befragt werden. Signalkaskaden, die in biologischen Zellen äußere Einflüsse ins Zellinnere transportieren, besitzen schnelle und langsame Komponenten, um eine effiziente Mischung aus Reaktionsfähigkeit und Robustheit zu ermöglichen. Bestimmte Komponenten der Genregulation nutzen direkte und zeitverzögerte Informationen, um Rauschen aus dem System zu eliminieren. In all diesen Fällen wird die Verbindung zwischen zeitlicher Organisation und biologischer Funktion durch eine mathematische Beschreibung des Systems entschlüsselt oder zumindest besonders klar herausgearbeitet. Nun ist gerade der Zeitbegriff oder die mathematische Formulierung von Zeit, also die Einbettung von Zeit in ein mathematisches Modell, nicht ohne formale Hürden und Mehrdeutigkeiten. Dieses Themenfeld, die Realisierung von Zeit in mathematischen Grundmodellen biologischer Systeme und ihre (zum Teil sehr produktiven) Auswirkungen auf ein Verständnis zeitlicher Abläufe in diesen Systemen, werde ich im Folgenden kurz diskutieren.

Um die Interferenzen zwischen Zeitmodell und Zeitwirklichkeit verstehen zu können, benötigen wir ein Grundverständnis der praktischen Arbeit, des Modellierens, in der theoretischen Biologie. Die Arbeitsprinzipien dieses Feldes

möchte ich an einem einfachen und sehr berühmten Beispiel mathematischer Modellierung biologischer Systeme kurz darstellen. Die Glykolyse ist ein wichtiger Stoffwechselfad vieler Organismen. Als biochemischer Abbauweg für Zucker ist die Glykolyse ein zentraler Prozess der Energiegewinnung einer Zelle. Der seit vielen Jahrzehnten bekannte empirische Befund, dass unter bestimmten Bedingungen Reaktionsprodukte dieses Stoffwechselfades ein oszillatorisches Verhalten ihrer Konzentrationen zeigen, hat die theoretische Biologie seit langem zur Formulierung mathematischer Modelle dieser Situation inspiriert. Die Glykolyse selbst ist ein aufwändiges Netzwerk biochemischer Reaktionen, das zudem noch mit anderen Stoffwechselprozessen verzahnt ist. Die Zielsetzung der theoretischen Biologie war, aus diesem System das zentrale regulatorische Element zu extrahieren, das für die beobachteten Oszillationen verantwortlich ist. Man konnte dieses Element schließlich mit einem bestimmten Enzym, einem Katalysator für den Umsetzungsschritt von einem Stoff zum nächsten, in diesem Reaktionsweg in Verbindung bringen – eine Vorstellung, die bis heute im Wesentlichen Bestand hat. Dieses Enzym, die Phosphofruktokinase, wird durch einen Reaktionspartner aktiviert, während ein späteres Produkt des Stoffwechselweges auf die Aktivität dieses Enzyms hemmend wirkt. Dieser zentrale Rückkopplungsmechanismus lässt sich mathematisch in Form eines Systems von Differenzialgleichungen modellieren und man findet, wie wir sehen werden, dass das Modell denselben Wechsel von stationärem zu oszillatorischem

Verhalten zeigt, wie es im Experiment beobachtet wurde, sobald man die äußeren Bedingungen der Reaktion variiert. Im Werkzeugkasten des mathematischen Modellierers sind Differenzialgleichungen von allergrößter Bedeutung, weil sie eine direkte Verbindung herstellen zwischen zeitlichen Abläufen und biologischen Eigenschaften.¹

Anhand einer Abfolge extrem einfacher Beispiele von Differenzialgleichungen verdeutlicht Abbildung 1 dieses Werkzeug und vermittelt zu-

gleich eine recht präzise Vorstellung von der Struktur mathematischer Modelle.

Der obere Teil der Abbildung zeigt die allgemeine Form einer gewöhnlichen Differenzialgleichung erster Ordnung $dx/dt = f(x)$. Auf der linken Seite steht die zeitliche Änderung von x , der dynamischen Variablen des Systems. Dabei ist die Schreibweise auch ohne eine genauere Beschäftigung mit den mathematischen Formalismen sehr instruktiv: Die Größe dx bedeutet eine kleine Änderung von x , die mit dem (kleinen)

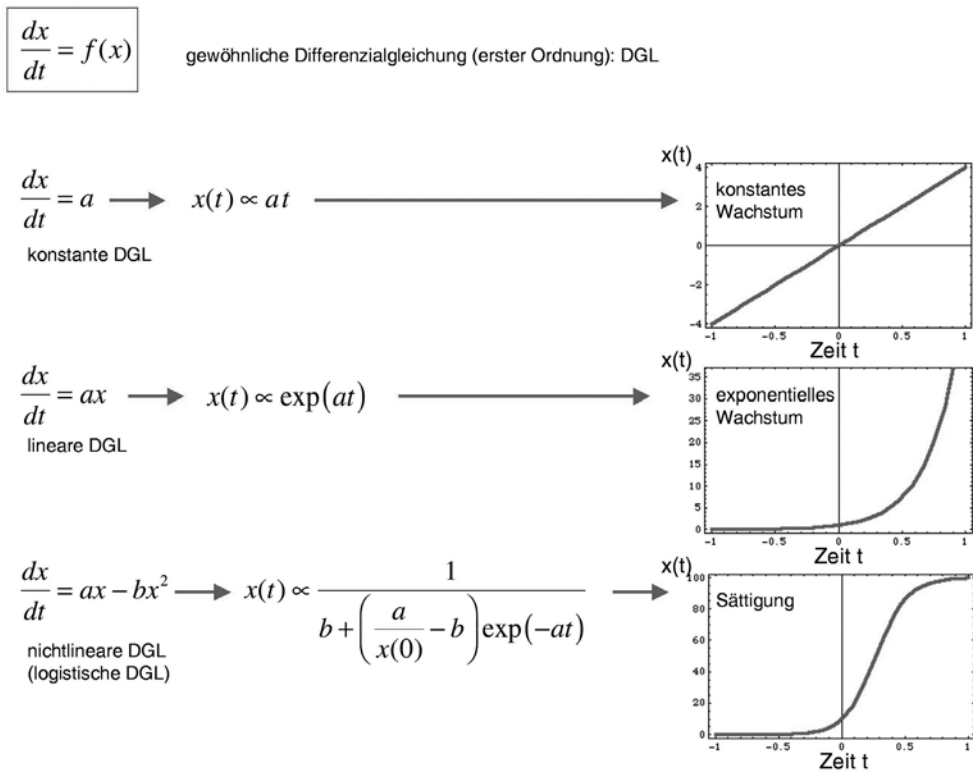


Abbildung 1: Gewöhnliche Differenzialgleichungen als Modell dynamischer Prozesse. Durch Ausgestaltung der rechten Seite der Differenzialgleichung (von oben nach unten: konstant, linear, nichtlinear) bestimmt man die durch das Modell beschriebene Dynamik.

¹ Für eine über diese Skizze hinausgehende Diskussion und weitere Beispiele siehe etwa: MARC-THORSTEN HÜTT und ULRICH LÜTTGE, Nonlinear dynamics as a tool for modeling in plant physiology, in: Plant Biol 4 (2002) 281–297; MARC-THORSTEN HÜTT, Datenanalyse in der Biologie, Berlin, Heidelberg 2001.

Zeitintervall dt in Verbindung gebracht wird. Wir diskutieren auf der linken Seite dieser Differenzialgleichung also die Änderung von x mit der Zeit anhand kleiner zeitlicher Schritte dt . Dieses allgemeine Vorhaben wird ausgestaltet durch die rechte Seite der Differenzialgleichung, der Funktion $f(x)$, in der alle denkbaren Ursachen einer zeitlichen Änderung von x in mathematischer Form platziert sind. Dies ist das Arbeitsprinzip einer gewöhnlichen Differenzialgleichung als mathematisches Modell: Die zeitliche Änderung einer dynamischen Variablen wird mit der in mathematischer Form abgebildeten Menge aller biologischen Ursachen für eine solche Änderung in Verbindung gebracht.

Die nächste Zeile in Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für eine solche Funktion von $f(x)$, nämlich eine konstante Funktion $f(x) = a$, wobei a ein Parameter des Modells ist. Nun ist mathematisch wie auch anschaulich vollkommen klar, dass eine konstante Änderung der Variablen x mit der Zeit einem linearen Anstieg oder (für negatives a) einem linearen Abfall entspricht. Damit haben wir die Struktur solcher auf Differenzialgleichungen basierenden mathematischen Modelle bereits im Kern verstanden: Mathematisch kodiert die Differenzialgleichung eine bestimmte Funktion $x(t)$, also den Zeitverlauf der dynamischen Variablen. In der nächsten Zeile von Abbildung 1 ist die nächst komplizierte Funktion $f(x)$ als rechte Seite der Differenzialgleichung diskutiert. Mit $f(x) = a/x$ betrachten wir nun also eine lineare Funktion. Dabei gibt die Größe a erneut einen Parameter an, für den man Zahlenwerte einsetzen kann. Eine solche lineare Differenzialgleichung ist oft eine erste Approximation an reales Systemverhalten. Ihre Anwendung reicht vom radioaktiven Zerfall bis hin zu rudimentären Beschreibungen einer Populationsdynamik.

Mathematisch, wie wir in Abbildung 1 sehen, kodiert eine solche lineare Differenzialgleichung einen exponentiellen Anstieg oder Abfall. Der Parameter a gibt auch hier die Stärke des Anstiegs an (oder erneut in Fall eines negativen Wertes von a des Abfalls).

Die letzte Zeile von Abbildung 1 ergänzt die lineare Funktion um einen nichtlinearen (nämlich quadratischen) Term. Löst man diese Differenzialgleichung, etwa durch explizite Berechnung der Funktion $x(t)$ oder durch eine numerische Simulation dieser Zeitabhängigkeit, so erhält man (für bestimmte Parameterwerte a und b) den in Abbildung 1 unten angegebenen zeitlichen Verlauf. Nach einem anfänglich exponentiellen Anstieg geht die dynamische Variable $x(t)$ langsam in einen Sättigungszustand über, der sich unmittelbar aus den Parameterwerten (nämlich a/b) ergibt. Diese Beobachtung, dass das dynamische Verhalten linearer Differenzialgleichungen auf exponentielles Verhalten beschränkt ist und für kompliziertere dynamische Abläufe Nichtlinearitäten in die Systembeschreibung einbezogen werden müssen, ist universell. Auch hier lässt sich jenseits der präzisen mathematischen Analyse die Gestalt der durch die Differenzialgleichung kodierten Funktion $x(t)$ anschaulich motivieren. Bei kleinem x dominiert der lineare Term die zeitliche Änderung und damit das Systemverhalten. Auf diese Weise wird der anfängliche exponentielle Anstieg produziert. Mit immer größerem $x(t)$ gewinnt der zweite Term an Bedeutung, der durch sein negatives Vorzeichen das exponentielle Anwachsen (in diesem Beispiel gehe ich von positiven Parameterwerten für a und b aus) begrenzt. Der Gleichgewichtszustand (oder Sättigungswert) ergibt sich aus der Balance zwischen den beiden Beiträgen. Gerüstet mit dieser Kenntnis, wie sich mathematische Modelle biologischer Systeme

grundsätzlich formulieren lassen und vor allem, wie man der rechten Seite der Differenzialgleichung in mathematischer Weise Mechanismen der Erhöhung und Verminderung dynamischer Variablen beifügt, können wir nun zu unserem Anfangsbeispiel glykolytischer Oszillationen zurückkehren. Aus einer genauen Analyse der biologischen Zusammenhänge ergibt sich eine relativ einfache mathematische Grundvorstellung des Mechanismus, der für das beobachtete komplizierte dynamische Verhalten, die Oszillationen, verantwortlich sein könnte.

In einer Kette von Prozessen, in der die Erhöhung einer Konzentration (also des Wertes einer der dynamischen Variablen) die Erhöhung einer folgenden Konzentration bedingt, hat man als zusätzliches regulatorisches Element die selbstverstärkende Wirkung einer Substanz auf ihre eigene Bildung, also eine autokatalytische Rückkopplung in dem ansonsten linear organisierten System. Eine mathematische Umsetzung dieser Vorstellung mit Blick auf die Glykolyse, eine Ausgestaltung der rechten Seite der Differenzialgleichung, wurde in den 1960er Jahren von E. Selkov vorgeschlagen.²

Abbildung 2 fasst dieses Modell, den Selkov-Oszillator, zusammen. Da wir nun ein kleines Segment aus einem Stoffwechselweg diskutieren wollen, kommen wir mit einer einzigen dynamischen Variablen (wie in den Modellen aus Abbildung 1) nicht mehr aus. Wir diskutieren nun ein System aus zwei verkoppelten Differenzialgleichungen, nämlich für die dynamischen Variablen x und y .

Trotz dieser etwas komplizierteren Modellgestalt lässt sich die mathematische Formulierung auch hier Term für Term mit den Bestandteilen des Prozesses, die im oberen Teil der Abbildung veranschaulicht sind, in Verbindung bringen. Die Konstante b etwa beschreibt den

konstanten Zufluss zur dynamischen Variablen x . Der nicht lineare Term $-xy^2$ in der Differenzialgleichung für x beschreibt die durch y verstärkte Umsetzung von x nach y . Dieser Term steht sowohl in der Differenzialgleichung für x als auch mit umgekehrtem Vorzeichen in der Differenzialgleichung für y . Der zweite Modellparameter, die Konstante, gibt die Stärke der linearen Umsetzung im Vergleich zu dieser Rückkopplung an. Für unsere Zielsetzung, die Zeitkonzepte in mathematischen Modellen biologischer Systeme besser zu verstehen, ist es notwendig, sich mit dem Prozess der mathematischen Modellierung und mit seinem zentralen Werkzeug, der Differenzialgleichung, auseinanderzusetzen.

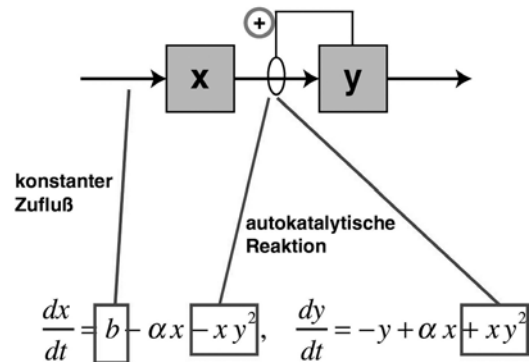


Abbildung 2: Der Selkov-Oszillator als einfaches Modell für Oszillationen.

Dieses Ziel haben wir eigentlich nun erreicht und könnten uns jetzt direkt dem ersten, mit dem Begriff »Willkür« überschriebenen Teil unseres eigentlichen Themas zuwenden. Zugleich wäre es unbefriedigend, nicht zumindest kurz nachzuschauen, ob das in der beschriebenen Weise ausgestaltete Modell glykolytischer Regulation,

² E. E. SELKOV, Self-oscillations in glycolysis. I. A simple kinetic model, in: Eur. J. Biochem. 4 (1968) 79.

der Selkov-Oszillator, tatsächlich in der Lage ist, das im Experiment beobachtete Verhalten zu reproduzieren, ob also die in Abbildung 2 dargestellten gekoppelten Differenzialgleichungen für angemessene Funktionen $x(t)$ und $y(t)$ kodieren.

Abbildung 3 zeigt in den üblichen Darstellungen der nichtlinearen Dynamik das Systemverhalten für zwei unterschiedliche Parameterkonstellationen p_1 und p_2 . Die Bildelemente in der oberen Zeile liest man folgendermaßen: Dort

sind die dynamischen Variablen gegeneinander aufgetragen, ein Punkt in dieser sogenannten Phasenebene charakterisiert also den Systemzustand zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Abfolge von Systemzuständen über ein Zeitintervall hinweg ist ein Kurvenzug in dieser Phasenebene. Im unteren Teil der Abbildung 3 ist eine der beiden dynamischen Variablen als Funktion der Zeit aufgetragen. Diese Zeitverläufe sind also die eindimensionale Projektion der oben dargestellten Phasenebene. Man erkennt, dass tatsächlich

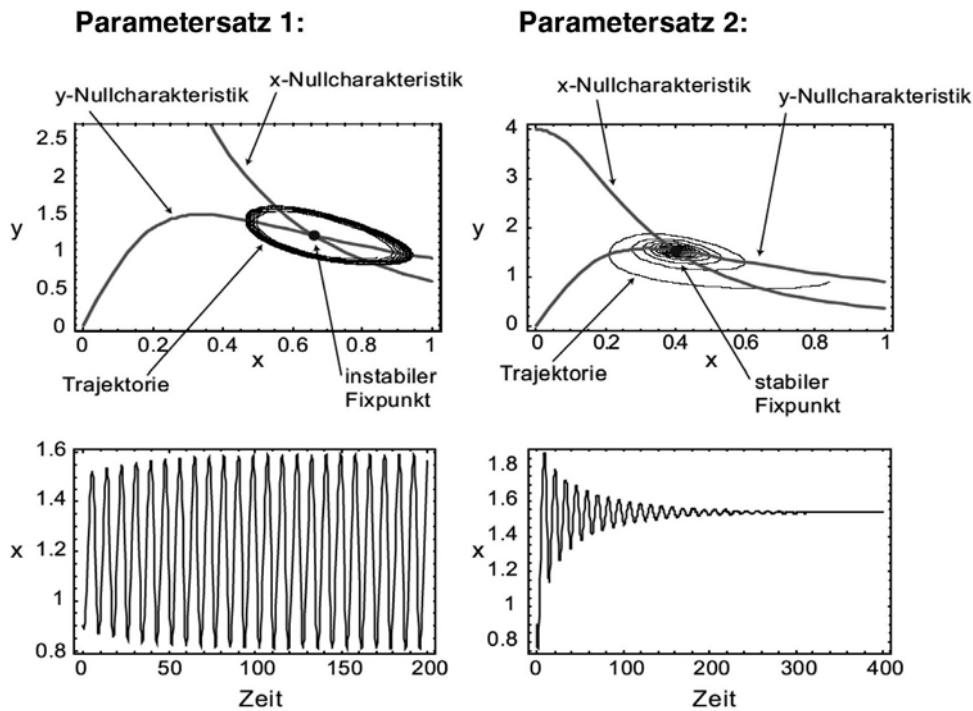


Abbildung 3: Beispiele für das dynamische Verhalten des Selkov-Oszillators: stabile Oszillationen (Parametersatz 1) und ein stabiler Fixpunkt (Parametersatz 2). Die Nullcharakteristiken sind die Kurven, auf denen eine der dynamischen Variablen konstant ist. Der Schnittpunkt der Nullcharakteristiken ist der Gleichgewichtszustand des Systems.

für den ersten Parametersatz das Selkov-System ein oszillatorisches Verhalten zeigt (geschlossene Bahnen in der Phasenebene), während für den anderen Parametersatz das System von dem willkürlich gewählten Anfangspunkt aus spiralförmig in einen Gleichgewichtszustand läuft. Beide in der Natur vorliegenden dynamischen Verhaltensformen der Glykolyse, stationäres Verhalten und oszillatorisches Verhalten, werden also durch das Selkov-System, das auf einer einfachen Rückkopplung basiert, reproduziert.³

Mit diesen Vorbemerkungen haben wir einen Einblick in die Arbeitsprinzipien der theoretischen Biologie erhalten und die Struktur mathematischer Modelle kurz diskutiert. Am Beispiel einer großen Klasse von Modellen, nämlich gewöhnlichen Differenzialgleichungen, haben wir gesehen, wie sich beobachtete Eigenschaften biologischer Systeme in Bestandteile mathematischer Modelle umsetzen lassen. Mit diesem Rüstzeug können wir nun Zeitkonzepte in mathematischen Modellen der Biologie diskutieren.

Willkür

Abbildung 4 (oben links) zeigt ein (fiktives) Signal $x(t)$ als Funktion der Zeit, das man in einem biologischen System messen könnte. Man erkennt auf den ersten Blick eine relativ schnelle Oszillation, die zudem auf einer etwas langsameren Zeitskala eine Amplitudenmodulation trägt. An dieser Stelle könnte die gedankliche Maschinerie der theoretischen Biologie einsetzen, man könnte Informationen über das biologische System sammeln, an dem diese Messung vorgenommen worden ist, und die so identifizierten Mechanismen in ein mathematisches Modell übersetzen, um zu überprüfen, ob das Modell die

beobachtete Dynamik zu reproduzieren vermag. Bei genauerem Hinsehen erweist sich die Situation jedoch als dramatisch komplizierter. Der Rest von Abbildung 4 zeigt Perspektivwechsel anhand dieses fiktiven Signals, die in realen biologischen Systemen zumeist experimentell oder konzeptionell nicht möglich sind: In mehreren Schritten, zuerst links unten, dann weiter auf der rechten Seite, wird die Zeitskala der Signalbeobachtung wie bei einem Zoom verändert. Man wechselt von Sekunden zu Minuten als charakteristische Zeiteinheit und dann (auf der rechten Seite von Abbildung 4) von Minuten auf Stunden und schließlich Tage. Sieht man in dieser Weise ein und dasselbe Signal auf sehr verschiedenen Zeitskalen, so unterscheiden sich die optischen Eindrücke, die dann Gegenstand einer Suche nach biologischen Ursachen und einer mathematischen Modellierung werden können, erheblich. Auf der Zeitskala von Minuten sieht man in diesem fiktiven Signal vor allem eine stark verrauschte, aber sehr regelmäßige Oszillation. Auf der Skala von Stunden erscheint die Dynamik eher als ein langsamer Drift und auf der Skala von Tagen schließlich überwiegt in unserem Beispiel noch deutlicher als zuvor der optische Eindruck einer verrauschten, regelmäßigen Oszillation.

Abbildung 5 formalisiert diese Zeitskalenabhängigkeit der dynamischen Klassifikation, die wir mit Abbildung 4 an dem Beispielsignal herausgearbeitet haben: Eine mathematische Modellbildung, mit der dynamisches Verhalten und biologische Mechanismen in Verbindung gebracht werden sollen, wählt in der Regel eine Zeitskala (also ein typisches Zeitintervall, in dem sich die dynamischen Variablen ändern) aus. Alle Prozesse, die Änderungen auf dieser Zeitskala verursachen können, werden in dem mathematischen Modell möglichst exakt ausformuliert.

³ Einige weitere Details werden diskutiert in MARC-THORSTEN HÜTT und MANUEL DEHNERT, Methoden der Bioinformatik. Eine Einführung, Berlin, Heidelberg 2006.

Typischerweise ist dies die Zeitskala (oder der Zeitbereich, das Zeitintervall), für die interessante dynamische Beobachtungen und Messdaten am realen System vorliegen. Ganz wie in unserem fiktiven Beispiel aus Abbildung 4 gibt es nun in biologischen Systemen fast immer eine Vielzahl weiterer Prozesse, die auf vielen anderen Zeitskalen zu dem Gesamtsystem beitragen. In die mathematische Modellierung fließen diese anderen Zeitskalen in zweierlei Weisen ein: Die schnellen Prozesse werden dem Modell als Rauschen beigelegt, während die langsameren Pro-

zesse einen *Drift*, eine graduelle langsame Veränderung der Systemparameter, bedeuten.

Diese Willkür der mathematischen Modellierung, das Auswählen einer Zeitskala, die exakt modelliert wird, und die damit einhergehende Unterordnung aller schnellen Prozesse (Rauschen) und aller langsamen Prozesse (Parameterdrift), hat Konsequenzen, die im unteren Teil von Abbildung 5 kurz benannt sind und die ich im Folgenden ausführlicher diskutieren möchte.

Der Drift von Parametern kann Verzweigungen im Systemverhalten, Bifurkationen, induzie-

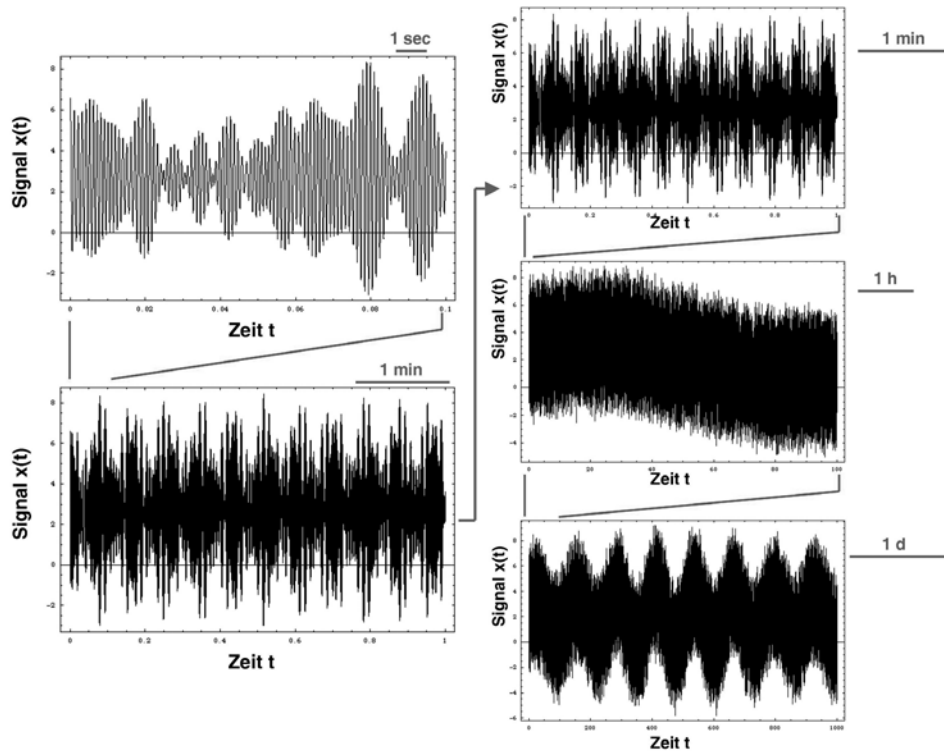


Abbildung 4: Betrachtung eines (fiktiven) Signals $x(t)$ auf verschiedenen Zeitskalen.

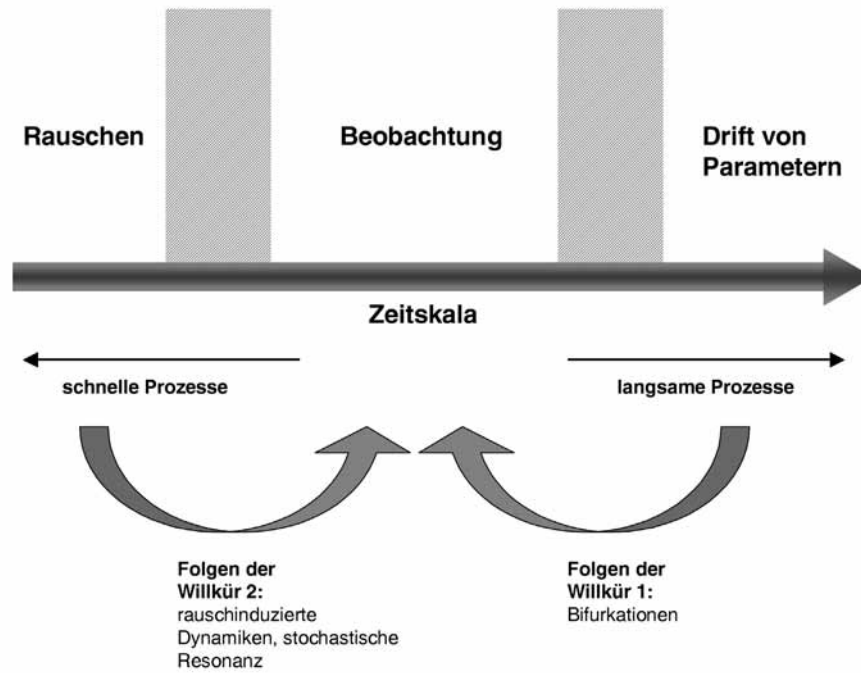


Abbildung 5: Konzept der Segmentierung von Zeitskalen durch mathematische Modellierung.

ren. Der Effekt von Rauschen auf das Verhalten nichtlinearer Systeme ist vielfältig und zum Teil äußerst gegenintuitiv. So vermag Rauschen ein bestimmtes dynamisches Verhalten zu induzieren, das ohne Rauschen nicht möglich wäre. Ebenso gibt es dynamische Leistungen eines nichtlinearen Systems, die bei einem mittleren Rauschen optimal möglich sind. Dieses Phänomen bezeichnet man als stochastische Resonanz.

Betrachten wir zuerst den Drift von Parametern. In Abbildung 6 ist für unser einführendes Modellierungsbeispiel, den Selkov-Oszillator, die dynamische Variable x als Funktion der Zeit aufgetragen für verschiedene Werte eines System-

parameters, der von oben links nach unten rechts in kleinen Schritten vermindert wird. Man erkennt, dass sich der Gleichgewichtszustand erst graduell destabilisiert (die ersten drei Zeitverläufe) und dann schließlich stabile Oszillationen das Systemverhalten bestimmen. Diesen (an einem ganz bestimmten, kritischen Parameterwert verorteten) spontanen Übergang von einem Fixpunkt oder Gleichgewichtszustand zu stabilen Oszillationen bezeichnet man als Hopf-Bifurkation. Die in Abbildung 6 dargestellte Bildfolge lässt sich auch durch einen graduellen Drift des Parameters erreichen. Mit Abbildung 7 betrachten wir also das folgende numerische Experiment.

Der Selkov-Oszillator soll das zu modellierende System in erster Näherung vollständig beschreiben. Da wir damit im Sinne von Abbildung 5 unter anderem langsame Prozesse ausgeblendet haben, könnte das reale System sich von dem reinen Selkov-Oszillator zum Beispiel dadurch unterscheiden, dass einer der Modellparameter eine sehr langsame Zeitabhängigkeit, einen Parameterdrift, besitzt. Dies ist im oberen Teil von Abbildung 7 dargestellt.

Im mittleren Teil der Abbildung ist das entsprechende Signal $x(t)$ als Funktion der Zeit aufgetragen. Man erkennt, dass über einen großen Zeitbereich dieser langsame Drift des Parameters fast keinen Einfluss auf das Systemverhalten hat. Sobald jedoch der kritische Wert dieses Parameters unterschritten wird, wechselt das System spontan sein dynamisches Verhalten und wie in Abbildung 6 bilden sich stabile Oszillationen aus.

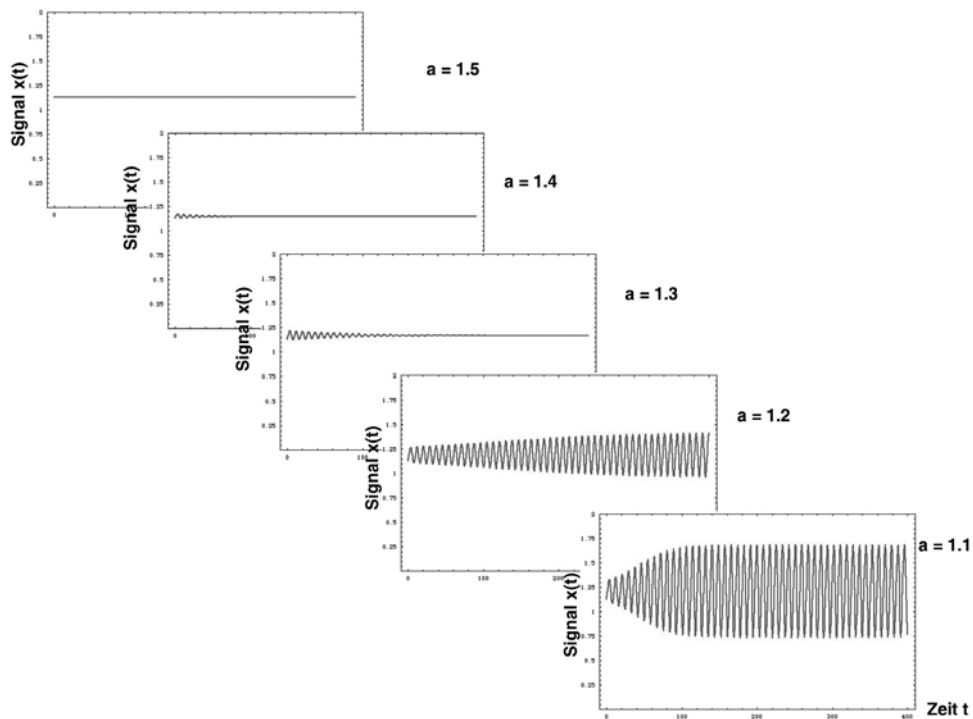


Abbildung 6: Abfolge von Zeitreihen zum Selkov-Oszillator für verschiedene Werte eines Modellparameters. Man erkennt den Wechsel von Fixpunktverhalten zur stabilen Oszillation beim Überschreiten des Bifurkationspunktes.

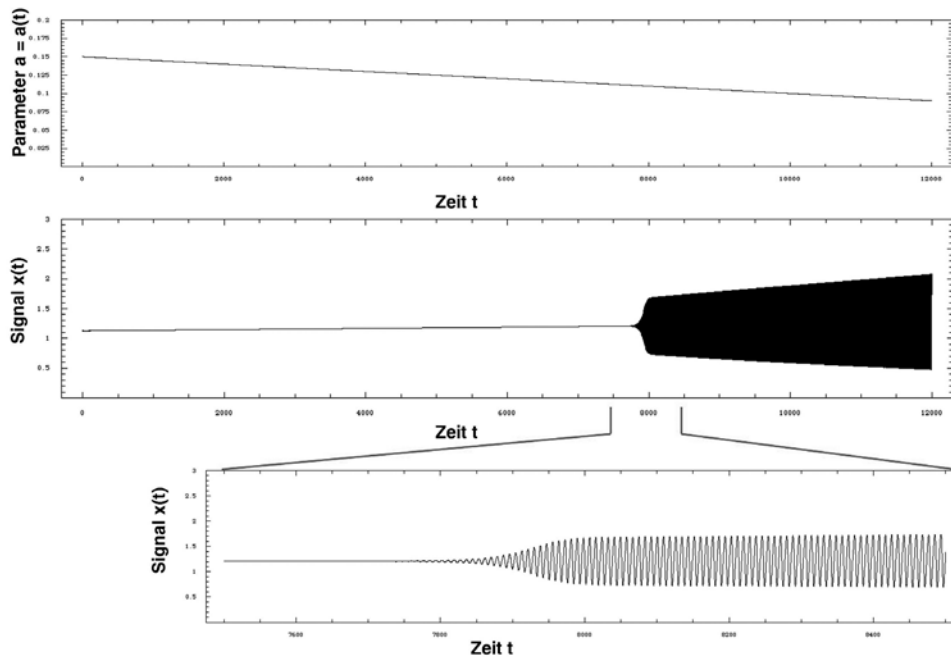


Abbildung 7: Numerisches Experiment zum Parameterdrift. Der Parameter a besitzt nun eine langsame Zeitabhängigkeit (oberes Bildsegment), die am kritischen Punkt das Signal destabilisiert und den Wechsel zum oszillatorischen Verhalten induziert.

Die im unteren Teil von Abbildung 7 dargestellte Vergrößerung des Übergangsbereichs zeigt, dass dieser Wechsel des Verhaltens tatsächlich auf einen sehr kleinen Zeitbereich beschränkt ist.

Die zweite Konsequenz der (in Abbildung 5 diskutierten) willkürlichen Segmentierung der Zeitskalen handelt von Rauschen. Abbildung 8 illustriert das Grundphänomen der stochastischen Resonanz. Das dynamische System ist in diesem Fall durch eine Schwelle gegeben, deren Aufgabe es ist, ein einkommendes Signal zu detektieren. Sobald das Signal die Schwelle über-

schreitet, produziert dieses System einen Puls, der das Detektionsereignis markiert. Tatsächlich ist eine solche Schwelle ein nichtlineares System, da eine kleine Änderung im Eingangssignal eine große Änderung im Ausgangssignal hervorrufen kann. Der Zusammenhang zwischen Eingangs- und Ausgangssignal ist damit nicht linear. Nun betrachten wir in diesem Beispiel für den Fall ohne Rauschen eine äußerst triviale dynamische Situation: Das Eingangssignal ist zu schwach, um die Schwelle zu erreichen (oberer Teil der linken Seite in Abbildung 8). Berücksichtigt man nun den Einfluss schneller Prozesse, also von

Rauschen, so ändert sich dieses sehr einfache Verhalten des dynamischen Systems dramatisch und in gegenintuitiver Weise. Bei schwachem Rauschen gelangt das Eingangssignal gelegentlich über die Schwelle. Bei mittlerem Rauschen wird das periodische Eingangssignal fast perfekt von unserem System, dem Detektor, reproduziert. Der Grund ist, dass Rauschen an den Maxima des Eingangssignals eine größere Wahrscheinlichkeit besitzt, das Signal über die Schwelle zu heben, als in den anderen Signalbereichen. Bei noch höherem Rauschen ist das Ausgangssignal vollkommen rauschdeterminiert und die Übereinstimmung zwischen eingehendem und

detektiertem Signal bricht wieder zusammen. Trägt man nun die Korrelation zwischen dem Eingangs- und dem Ausgangssignal als Funktion der Rauschintensität auf (rechte Seite von Abbildung 8), so erkennt man das resonante Verhalten mit der Rauschintensität, das Maximum bei mittlerer Rauschstärke, das diesem Phänomen seinen Namen verliehen hat: die stochastische Resonanz.

Dieses Phänomen ist tatsächlich in einer Reihe von natürlichen Systemen, vor allem auch in der Biologie, nachgewiesen worden. So benutzen Flusskrebse Rauschen, um Feinde früher bemerken zu können, und der Löffelstör verwen-

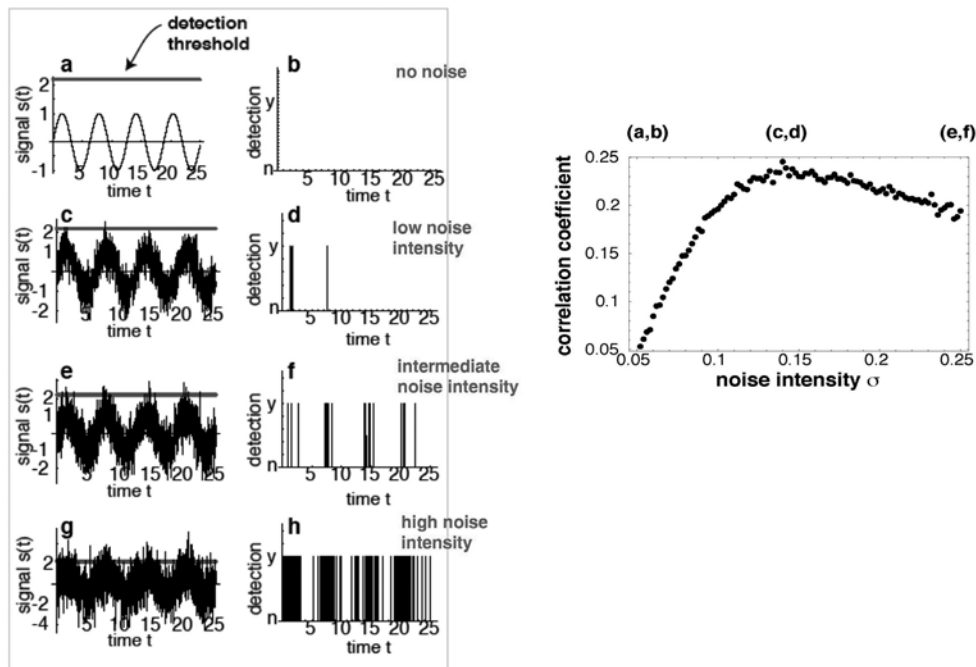


Abbildung 8: Prinzip der stochastischen Resonanz.

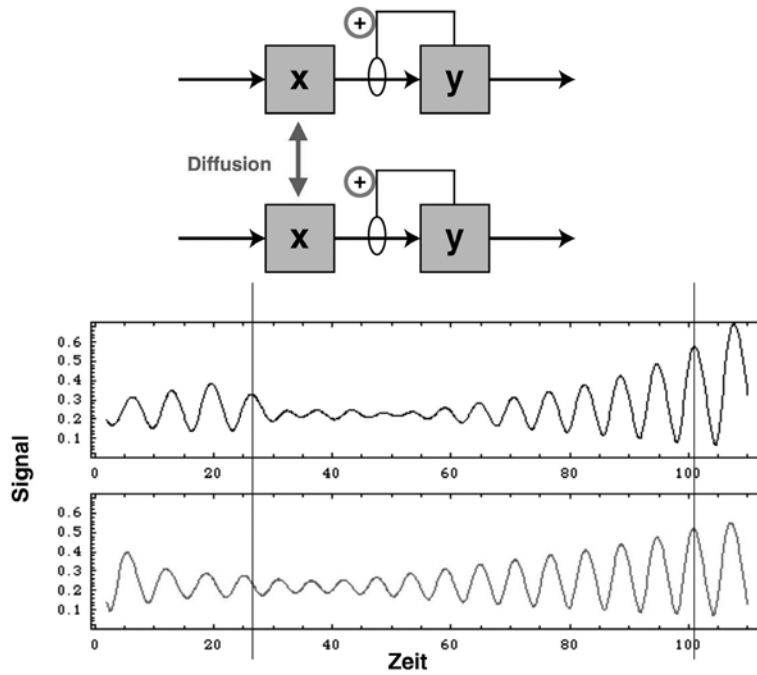


Abbildung 9: Synchronisation am Beispiel von zwei gekoppelten Selkov-Oszillatoren.

det elektrisches Rauschen, um seine Nahrung, Wasserflöhe, effizienter detektieren zu können. Eine ausführliche Diskussion der stochastischen Resonanz und ihrer Anwendungen in der Biologie findet sich zum Beispiel in den Aufsätzen von Peter Hänggi und Frank Moss.⁴

Wir haben gesehen, dass die Willkür, aus dem Spektrum der zu einem System beitragenden Zeitskalen einen Bereich als Beobachtungszeitskala herauszugreifen, für das auf Modellierung basierende Systemverständnis erhebliche Konsequenzen haben kann. Die langsame Veränderung eines Parameters (auf einer wesentlich längeren Zeitskala als der Beobachtung) kann über lange Zeit unbemerkt bleiben und dann plötzlich einen

spontanen Wechsel des Systemverhaltens hervorrufen. Ein System, und dies ist nun der Einfluss kürzerer Zeitskalen, kann unter Rauschen eine Funktion erfüllen, die ohne das Rauschen nicht möglich wäre.

Takt

Nachdem wir aus der Perspektive der mathematischen Modellierung und der konzeptionellen Sicht, die durch Zeitskalen gegeben ist, das allgemeine Phänomen oszillatorischer Dynamiken diskutiert haben, können wir uns der nächsten Ebene der Komplexität zuwenden:

⁴ Zu finden in: FRIEDRICH BECK, MARC-THORSTEN HÜTT und ULRICH LÜTTGE (Hg.), *Nonlinear dynamics and the spatiotemporal principles of biology*. Nova Acta Leopoldina, Halle/Saale 2003, 332.

dem Verhalten eines oszillatorischen Systems, wenn ein weiterer Zeitgeber, ein weiteres rhythmisches Signal, das mit diesem Oszillator in Wechselwirkung tritt, vorliegt. Zwei Grundtypen solcher Situationen möchte ich hier kurz diskutieren: ein Oszillator unter Einfluss eines anderen, ähnlich strukturierten Systems, auf das dieser Oszillator wiederum auch zurückwirkt, und schließlich ein Oszillator unter dem Einfluss eines starren, äußeren periodischen Signals.

Einen Oszillator sozusagen im Takt eines anderen zu diskutieren, führt durch die gegen-

seitige Einflussnahme der beiden Systeme aufeinander letztlich zu einer für biologische Systeme sehr wichtigen Grundform dynamischen Verhaltens: der Synchronisation.⁵

Synchronisation der Dynamik interagierender Elemente hat in der Natur eine Vielzahl von Beispielen: Glühwürmchen synchronisieren ihr Leuchten, was zu dramatischen optischen Eindrücken rhythmisch flackernder Bäume führt, Grillen synchronisieren ihr Zirpen, Konzertbesucher ihr Klatschen beim Schlussapplaus. Ein synchrones Feuern vieler Neuronen ist Grundlage für das Krankheitsbild der Epilepsie. Viele

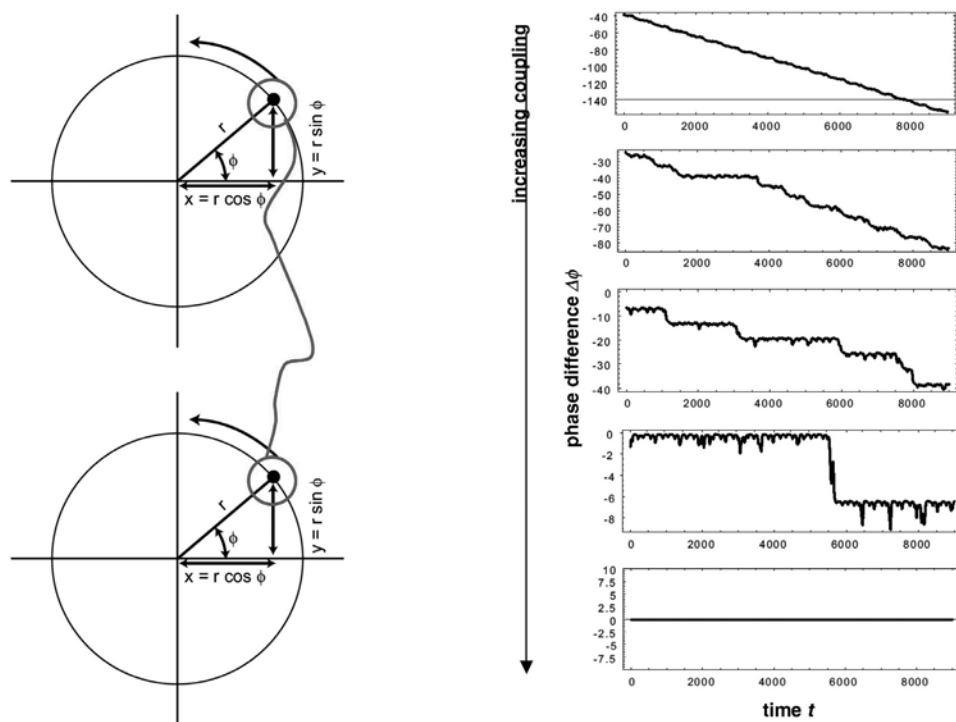


Abbildung 10: Synchronisation zweier Phasenzillatoren.

- ⁵ ARKADY PIKOVSKY, MICHAEL ROSENBLUM, JÜRGEN KURTHS, Synchronization, Cambridge 2003; STEVEN STROGATZ, Sync: The emerging science of spontaneous order, New York 2004.

Formen raumzeitlicher Musterbildung in der Biologie erfordern eine (räumlich lokale) Synchronisation der biologischen Einheiten, etwa um propagierende Wellenfronten zu ermöglichen. Doch wie unvermeidlich ist Synchronisation? Wie sehr hängt sie von den äußeren Einflüssen auf das System ab? Gibt es partielle Synchronisation, bei der nur ein Teil der Elemente synchronisiert ist, und falls ja, welche Eigenschaften zeichnen dann diese synchrone Gruppe im Vergleich zu den anderen Elementen des Systems aus?

Diese grundlegenden Fragen lassen sich mathematisch in ganz ähnlicher Weise behandeln, wie wir es bereits im vorangegangenen Teil kennengelernt haben. In Abbildung 9 sind zwei gekoppelte Selkov-Oszillatoren dargestellt (oberer Teil der Abbildung). Formal erfolgt diese Kopplung durch Diffusion in einer der beiden dynamischen Variablen. Liegt also x beim ersten Oszillator in sehr großer Menge vor, kann diese Menge nicht nur verwendet werden, um mehr y zu bilden, sondern auch, um den x -Pol des zweiten Oszillators zu erhöhen. Im unteren Teil der Abbildung sind die beiden x -Variablen (im oszillatorischen Regime) als Funktion der Zeit dargestellt. Der erste senkrechte Strich lässt erkennen, dass zu diesem Zeitpunkt die beiden Oszillatoren keinesfalls synchron schwingen: Es gibt keine erkennbare Abstimmung zwischen den Oszillatoren (zum Beispiel dass die Maxima und Minima der beiden Signale zusammenfallen). Im folgenden Zeitabschnitt geschieht etwas aus unseren Vorüberlegungen über stabile Oszillationen vollkommen Unerwartetes: Die Amplitude beider Oszillatoren wird geringer, um sich dann im Folgenden wieder deutlich zu verstärken und zu stabilisieren. Wie die zweite senkrechte Linie zeigt, ist das Verhalten der beiden Oszillatoren nun synchronisiert.

Betrachten wir dieses Phänomen der Synchronisation noch einmal aus einer formalen Perspektive, für die der Selkov-Oszillator eigentlich schon ein zu kompliziertes System ist. Abbildung 10 zeigt einen wesentlich einfacheren Generator eines periodischen Signals, den wir in den Mittelpunkt der folgenden Betrachtung stellen wollen: Ein Punkt bewegt sich mit konstanter Geschwindigkeit auf einem Kreis mit dem Radius r in der Ebene. Die Position dieses Punktes lässt sich sowohl in den üblichen (kartesischen) Koordinaten (x, y) als auch in Polarkoordinaten (r, φ) , also durch eine Amplitude r und eine Phase φ , beschreiben. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Koordinatensätzen, die Koordinatentransformation, ist in Abbildung 10 angegeben. Es ist klar, dass in unserem speziellen Fall die Polarkoordinaten eine sehr viel einfachere Beschreibung des dynamischen Prozesses liefern: Die Amplitude ist konstant und die Phase ändert sich mit konstanter Rate. Interessant werden solche Phasenoszillatoren jedoch erst, wenn man sie zu einem zusammengesetzten System koppelt. Dies ist auf der linken Seite von Abbildung 10 graphisch angedeutet.

Die einfachste quantitative Vorstellung von Synchronisation ist, dass die Phasendifferenz zwischen den beiden gekoppelten Oszillatoren über die Zeit konstant ist. Ändert sich die Phasendifferenz mit der Zeit, verhalten sich die Oszillatoren im Wesentlichen unabhängig voneinander und es liegt keine Synchronisation vor. Besteht eine konstante Phasendifferenz über die Zeit, so beobachten wir eine synchrone Oszillation. Im rechten Teil von Abbildung 10 ist nun diese Phasendifferenz als Funktion der Zeit für verschiedene Kopplungsstärken dargestellt, ansteigend von oben nach unten. Man erkennt deutlich die sich immer stärker herausbildenden Zeitfenster konstanter Phasendifferenz, bis hin

zu einer Phasendifferenz von π , bei noch größerer Kopplung, und damit dem Vorliegen von vollständiger Synchronisation.⁶

Abbildung 11 wiederholt dieses numerische Experiment mit fünf gekoppelten Oszillatoren. Statt der Phasendifferenz ist hier nun die effektive Frequenz, also die Menge an Phase, die pro Zeiteinheit durchschritten wird, aufgetragen, da sich so effizient in einer Abbildung für alle fünf Oszillatoren verfolgen lässt, wie sich die gegenseitige Einflussnahme und damit der Weg hin zur Synchronisation in Abhängigkeit der Kopplungskonstanten verändert. Das Ergebnis ist von beeindruckender Klarheit: Am linken Rand von Abbildung 11, bei einer Kopplungskonstanten von π , kann man die natürlichen Frequenzen der fünf Oszillatoren ablesen, also die Schwingungsfrequenz, die diese Oszillatoren im ungekoppelten (also ungestörten) Fall besitzen. Mit ansteigender Kopplung gleichen sich zuerst die Frequenzen der ähnlichsten Oszillatoren paarweise an, bis zu einem kritischen Übergang, ab dem die beiden Oszillatoren dann jeweils mit der gleichen effektiven Frequenz schwingen, also synchronisiert sind. Über mehrere Kaskaden vergrößern

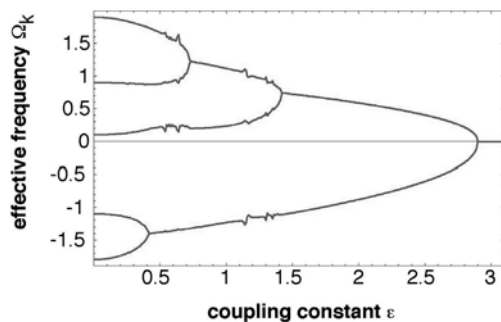


Abbildung 11: Synchronisation in einem Ensemble von Phasenoszillatoren.

sich dann die synchronen Cluster bis hin zur vollständigen Synchronisation des Systems, also dem Vorliegen nur einer einzigen effektiven Frequenz für alle Oszillatoren. Diese schrittweise Synchronisation und das Vorliegen kritischer Kopplungsstärken, die das Einsetzen des synchronen Verhaltens markieren, ist ein Prozess der Selbstorganisation.⁷

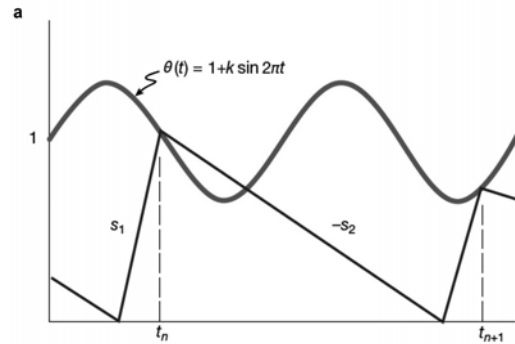


Abbildung 12: Einfaches Beispiel eines periodisch getriebenen Systems (aus: GLASS, 2001).

Das Verblüffende und für unsere Diskussion eines Zeitbegriffs in biologischen Modellen Verunsichernde dieses Phänomens liegt auf der Hand: Rhythmen, also die Grundgrößen einer praktischen Definition von Zeiteinheiten, beeinflussen sich gegenseitig und gleichen sich aneinander an. In einem Ensemble von Rhythmen bildet sich bei wachsender Kopplung zwischen den Systemeinheiten durch Selbstorganisation ein synchrones, kollektives Verhalten aus.

Das zweite Szenario, das ich unter dem großen Themenfeld äußerer Zeitgeber kurz diskutieren möchte, scheint auf den ersten Blick wesentlich einfacher: ein Oszillator unter einem externen periodischen Signal ohne – und hier liegt der Unterschied zu dem vorangegangenen

6 YOSHIKI KURAMOTO, *Chemical oscillations, waves and turbulence*, Berlin, Heidelberg, New York 1984; ARTHUR T. WINFREE, *Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators*, in: *J. Theor. Biol.* 16 (1967) 15–42.

7 Selbstorganisation. *Wissenschaftsmodelle für Natur und Gesellschaft*, hg. von MILOŠ VEČ, ALEXANDRA M. FREUND und

MARC-THORSTEN HÜTT, Köln, Weimar 2006.

Szenario – Möglichkeit, auf dieses externe Signal zurückzuwirken. Das elementare Modell, das ich zur Diskussion dieses Szenarios heranziehen möchte, geht auf Leon Glass zurück, einen Rhythmusforscher und theoretischen Biologen der McGill University in Montreal/Kanada. Das Interesse von Leon Glass gilt (neben einer Vielzahl von anderen Themen) Körperrhythmen in Organismen, die aus nichtlinearen biologischen Abläufen und Regelungsmechanismen entstehen und in komplizierter Weise untereinander und mit beständig fluktuierenden Umweltbedingungen interagieren. Krankheiten sind für ihn oft verbunden mit einem Wechsel von normalem zu pathologischem dynamischem Verhalten, der aus der Rhythmusfähigkeit und aus der Interaktion der Rhythmen entsteht. Jedoch ist die Situation schon im einfachsten Fall, dem eines fast passiven dynamischen Systems, das in wohl definierter deterministischer Weise einem externen Treiber folgt, äußerst kompliziert. Dies zu zeigen, ist das Anliegen von Leon Glass mit dem in Abbildung 12 skizzierten minimalen Modell.⁸

Die sinusförmig verlaufende Kurve stellt den äußeren Treiber dar, die Geradensegmente repräsentieren das auf den externen Treiber reagierende dynamische System: Von einem vorgegebenen Anfangspunkt aus geht dieses System linear mit der Steigung $-s_2$ gegen o , um dann von o an mit der (größeren) Steigung s_1 anzuwachsen, bis die Treiberkurve erreicht wird, was wiederum eine Phase des linearen Abfalls einleitet, und so fort. Es ist an-

schaulich klar, dass der Rhythmus der Auf- und Ab-Bewegung dieses dynamischen Systems durch die Amplitude und die Periodendauer (oder Frequenz) des externen Treibers bestimmt wird. Von besonderem Interesse sind dabei regelmäßige Antworten mit einem festen Zahlenverhältnis zwischen der Treiberperiode und der Periode des getriebenen Systems.

Ein Muster von 2:1 würde etwa bedeuten, dass zwei Treiberperioden zwischen zwei Nullstellen (oder alternativ: Auftreffpunkten auf den Treiber) des getriebenen Systems liegen. Das in Abhängigkeit von Treiberperiode und Treiberamplitude entstehende Muster solcher dynamischen Verhaltensformen (Abbildung 13) ist unerwartet kompliziert. Man erkennt große, häufig mit wachsender Amplitude größer werdende Fenster, in denen bestimmte Verhaltensformen dominieren. Die Bereiche überkreuzen sich zu Regionen, in denen die Anfangsbedingungen des Systems bestimmen, welches Verhalten tatsäch-

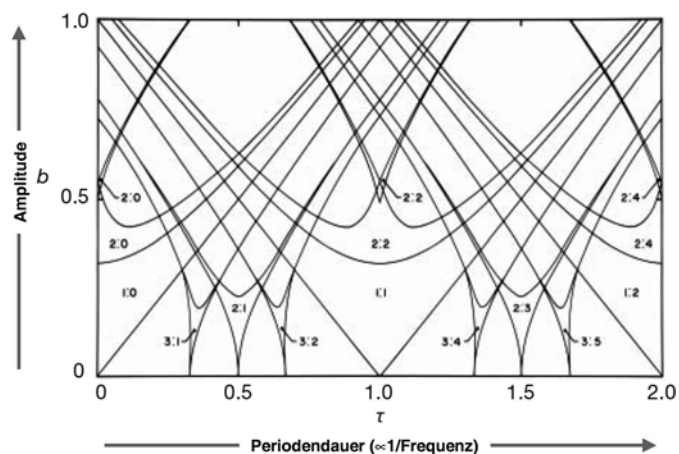


Abbildung 13: Antwortvielfalt des getriebenen Systems als Funktion der Treiberamplitude und der Treiberfrequenz (aus: GLASS, 2001).

⁸ LEON GLASS, Synchronization and rhythmic processes in physiology, in: Nature 410 (2001) 277–284.

lich realisiert wird. Die unmarkierten Bereiche sind oft durch eine chaotische Antwort des Systems geprägt. Selbst die einfachsten theoretischen Modelle, so fasst Leon Glass diese Situation zusammen, zeigen die enorme Komplexität, die durch die periodische Stimulation nichtlinearer Systeme entsteht.⁹

Chaos

Im Folgenden möchte ich vorführen, wie ein Wechsel des Zeitmodells unmittelbar und ohne weitere Beeinflussungen des Systems ein wesentlich komplizierteres Verhalten als zuvor induzieren kann. Dazu kehren wir noch einmal zum allerersten in der Einleitung diskutierten nichtlinearen Modell zurück, der logistischen Differenzialgleichung, die für uns den Schritt von exponentiellem Wachstum zu einem Sättigungsverhalten markierte. Es ist offensichtlich (und gewöhnlichen Differenzialgleichungen mathematisch eingeschrieben), dass dieses Modell auf einer kontinuierlichen Zeit basiert. Tatsächlich stellt die linke Seite der Differenzialgleichung ja die Änderung der dynamischen Variablen unter beliebig kleinen (infinitesimalen) Zeitänderungen dar.

Eine andere Vorstellung einer solchen modellhaften Zeit wäre eine diskrete Zeit, die in endlichen Schritten anwächst. Bei genauerem Hinsehen kann man übrigens erkennen, dass die meisten numerischen Behandlungen solcher Differenzialgleichungen (zum Beispiel das numerische Lösen mit entsprechenden Softwarepaketen) auf einer diskreten Zeit basiert, da das Wechselspiel von dynamischen Variablen, Differenzialgleichungen und zeitlicher Änderung der dynamischen Variablen in diskreten Zeitschritten abgearbeitet wird.

Anhand des Schemas, das in Abbildung 14 dargestellt ist, möchte ich eine Diskretisierung der logistischen Differenzialgleichung, einen Wechsel also von einer kontinuierlichen zu einer diskreten Zeit, kurz vorführen und seine dynamischen Konsequenzen diskutieren. Das obere Segment von Abbildung 14 fasst die bekannte Situation, die logistische Differenzialgleichung als Modell für Sättigungsverhalten, noch einmal zusammen. Im nächsten Schritt wechsele ich zu einer neuen dynamischen Variablen, die nun in Einheiten a/b gemessen wird, was die Gestalt der Differenzialgleichung vereinfacht. Der nun folgende Schritt (der den Wechsel des Zeitmodells einleitet) verwendet eine fast triviale, aus der Schulmathematik weitläufig bekannte Beziehung, nämlich die Approximation des Differenzialquotienten dx/dt durch einen Differenzenquotienten: Die dynamische Variable x zum Zeitpunkt $t + \Delta t$ wird dabei verglichen mit der dynamischen Variablen zum Zeitpunkt t und diese Änderung $x(t + \Delta t) - x(t)$ wird in Beziehung gesetzt zu dem (nun endlichen) Zeitintervall Δt . Die ursprüngliche Differenzialgleichung ergibt sich aus dieser Näherung bekanntermaßen durch den Grenzübergang Δt gegen 0 . Setzt man nun dieses neue endliche Zeitintervall Δt auf 1 , so ist der Schritt von einer kontinuierlichen zu einer diskreten Zeit vollzogen und die neue Form dieses mathematischen Modells liegt vor. Dies ist die logistische Differenzengleichung, die im unteren Teil von Abbildung 14 aufgeführt ist.¹⁰ Das Signal $x(t)$ lässt sich nun im Gegensatz zu dem kontinuierlichen Kurvenverlauf zuvor nur noch an diskreten Zeitpunkten angeben. Der Wert zum Zeitpunkt $t + 1$ ergibt sich funktionell durch die rechte Seite der logistischen Differenzengleichung aus dem Wert zum Zeitpunkt t . Iterativ kann man somit den Zeitverlauf berechnen. Für einen bestimmten Wert des Parameters c

⁹ GLASS, Synchronization (Fn. 8).

¹⁰ ROBERT M. MAY, Simple mathematical models with very complicated dynamics, in: Nature 26 (1976) 459.

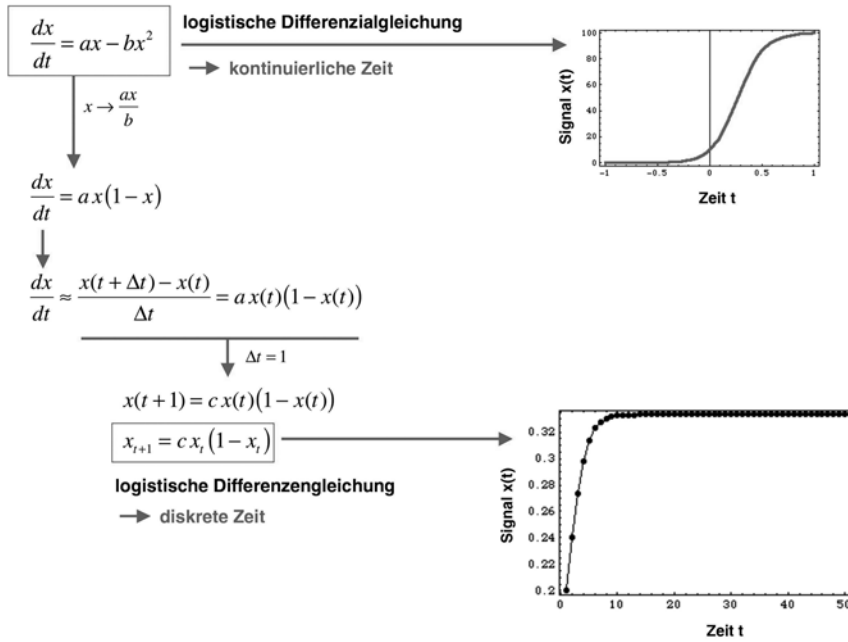


Abbildung 14: Übergang von der logistischen Differenzialgleichung zur logistischen Differenzengleichung.

ist dieser Verlauf in Abbildung 14 unten dargestellt.

Auf den ersten Blick wirkt es, als hätten die wesentlichen dynamischen Eigenschaften den Wechsel des Zeitmodells überlebt. Die in Abbildung 15 näher untersuchte Parameterabhängigkeit des durch die logistische Differenzengleichung gegebenen Zeitverhaltens enttarnt diese flüchtige Beobachtung jedoch als in dramatischer Weise unzutreffend. Eine Erhöhung des Parameters c destabilisiert das Sättigungsverhalten und es bilden sich stabile Oszillationen, dann schließlich Oszillationen höherer Ordnung (im vierten Bildsegment erkennt man deutlich eine Periode-4-Oszillation) und letztlich ein irregulä-

res, nicht periodisches Verhalten aus, das man als deterministisches Chaos bezeichnet. Abbildung 16 zeigt eine längere Zeitreihe dieses chaotischen Verhaltens, in der man die Irregularität noch deutlicher erkennt.

Der Wechsel des Zeitmodells hat hier also den dynamischen Möglichkeitsraum des Systems erheblich vergrößert. Stabile Oszillationen und chaotisches Verhalten, also irreguläre Strukturen trotz des einfachen, rein deterministischen Bildungsgesetzes, treten nun auf, die im Fall der auf einer kontinuierlichen Zeit basierenden logistischen Differenzialgleichung nicht realisierbar sind.¹¹

¹¹ Ebd.

Zusammenfassung

Unser Blick hinter die Kulissen der theoretischen Biologie, die Analyse von Zeitkonzepten in mathematischen Modellen biologischer Systeme, hat einige Überraschungen zu Tage gefördert, die deutlich zeigen, dass dieses quantitativ-analytische Feld, das seine Erklärungskraft aus der Mathematik bezieht, eigentlich mit jedem Arbeitsschritt interpretiert, schätzt, nach persönlichen Vorlieben ausgestaltet und Erwartungen über biologische Systeme mathematisch Ausdruck verleiht.

Mathematische Modelle sind für bestimmte Zeitskalen gemacht. Schnellere und langsamere

Zeitskalen können als Rauschen oder Drift von Parametern näherungsweise in die Modellierung einbezogen werden. Die Interferenz dieser Zeitskalen führt jedoch in vielen Fällen auf unerwartete dynamische Effekte. Rhythmen können sich beeinflussen. Ein Ensemble gekoppelter Oszillatoren bildet unter bestimmten Bedingungen ein kollektives Verhalten aus: Synchronisation als Phänomen der Selbstorganisation.

Ein durch externen Takt getriebener Rhythmus zeigt ein vielfältiges Spektrum von Anpassungen. Der Übergang von einer kontinuierlichen zu einer diskreten Zeit kann einfache Dynamiken in äußerst komplizierte Dynamiken

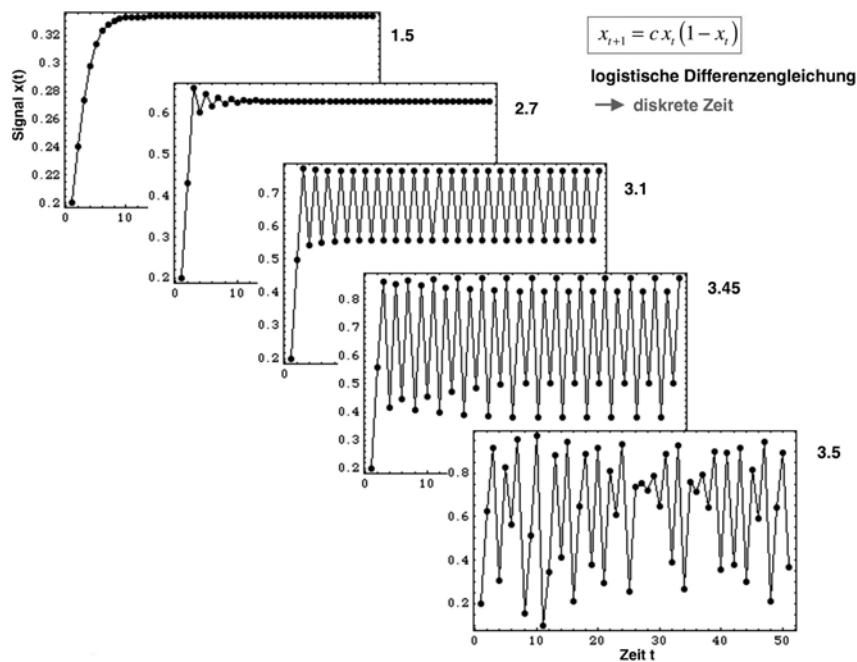


Abbildung 15: Dynamisches Verhalten der logistischen Differenzgleichung in Abhängigkeit des Parameters c ; Route ins deterministische Chaos.

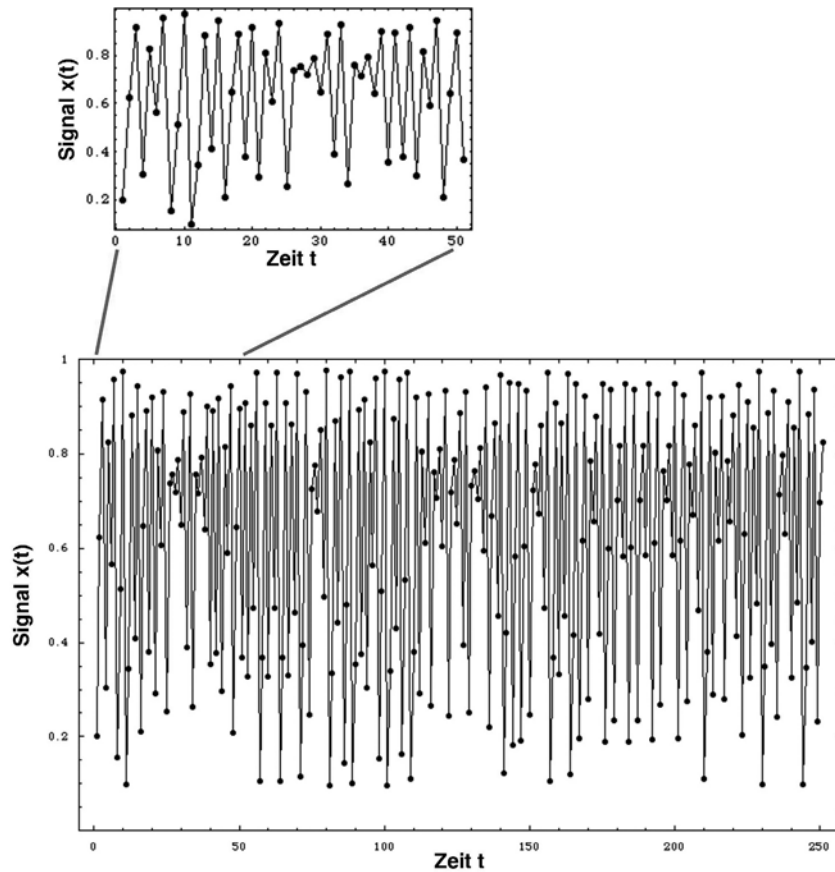


Abbildung 16: Beispiel für eine mit der logistischen Differenzgleichung erzeugte chaotische Zeitreihe.

verwandeln. Im Fall der logistischen Differenzgleichung wird die Parameterabhängigkeit zu einer Route ins deterministische Chaos.

Gerade die hier gewählte Perspektive, nämlich Zeitkonzepte in solchen Vorgängen mathematischer Modellierung zu diskutieren, erweist sich so als ein besonders produktiver Zugang zu den mathematischen und konzeptionellen Über-

raschungen dieses spannenden Arbeitsfeldes der theoretischen Biologie, aber auch zu den Ursprüngen biologischer Komplexität, die mit einfachen mathematischen Modellvorstellungen nachgebildet und an einigen Stellen im Kern verstanden werden können.

Marc-Thorsten Hütt