

ONKOLOGIE

Genauere Krebsdiagnose durch Fraktalanalyse

Die Bösartigkeit von Tumorzellen sicher und schnell zu erkennen, ist der Traum vieler Mediziner. Die fraktale Geometrie könnte helfen, ihn zu erfüllen.

VON VERA HIRSCHFELD-WARNEKEN UND JOACHIM SPATZ

Laut einer aktuellen Studie im »British Journal of Cancer« leidet die Hälfte der Prostatakrebspatienten, denen die Biopsie eine langsam wachsende Tumorvariante bescheinigt hat, in Wahrheit doch an einer gefährlichen aggressiven Form. Diese Menschen könnten schon bald von einem neuen Diagnoseverfahren mit höherer Trefferquote profitieren. Es stützt sich auf den Zusammenhang zwischen der strukturellen Komplexität einer Geschwulst und ihrer Bösartigkeit.

Schon viele Forscher haben diesen Zusammenhang bemerkt. In unserer Arbeitsgruppe in der Abteilung für Biophysikalische Chemie der Universität Heidelberg untersuchen wir ihn auf der Ebene von Einzelzellen und verwenden dafür die Interferenzkontrastmikroskopie. Mit ihr lässt sich feststellen, wie uneben und zerklüftet die Oberfläche einer Tumorzelle ist. Über Fraktalanaly-

sen berechnen wir dann den Grad ihrer Komplexität und klassifizieren sie nach ihrem Metastasierungspotenzial. Letztlich soll das Verfahren mittels automatisierter Bilderkennung standardmäßig diagnostische und prognostische Aussagen zu einer Krebserkrankung liefern. Weil es ohne teure Markierungsmoleküle auskommt, ist es zudem ausgesprochen kostengünstig.

Von Küstenlinien zu Zellkonturen

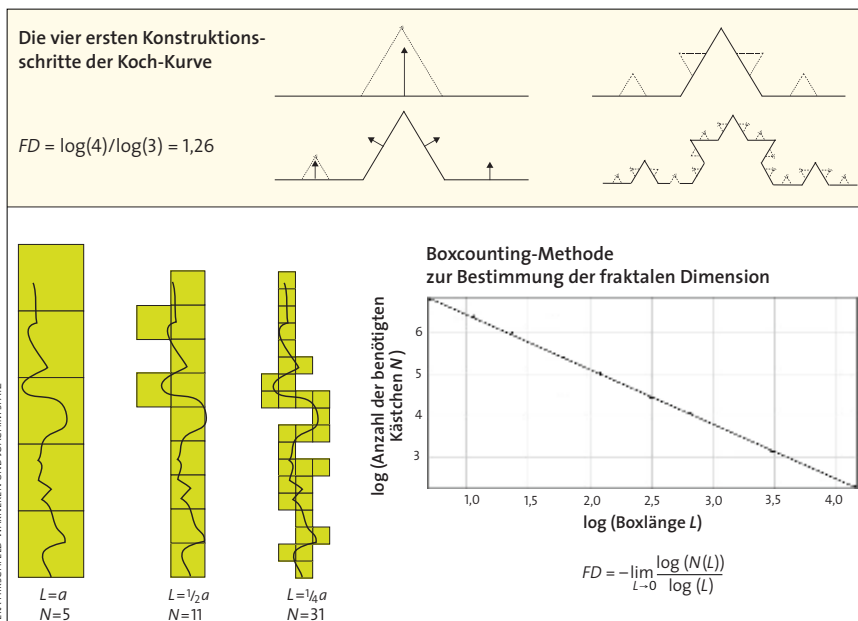
Unter Fraktalen versteht man Muster, die sich auf verschiedenen Größenebenen wiederholen und daher auch skaleninvariant oder selbstähnlich heißen. Je tiefer man in sie hineinzoomt, desto mehr Details kommen zum Vorschein.

Den Begriff Fraktal hat der Mathematiker Benoît Mandelbrot in den 1960er Jahren geprägt. Er bringt zum Ausdruck, dass sich solche Muster nur durch nicht ganzzahlige, also gebroche-

ne Dimensionen beschreiben lassen. Das klassische Beispiel stammt aus Mandelbrots Publikation »Wie lang ist die Küste Großbritanniens?«. Darin beschreibt der Forscher, dass man einen umso größeren Wert für die Länge einer Küstenlinie erhält, je kürzer das Maßband ist, mit dem man misst.

Die Länge lässt sich also nicht mehr durch eine einfache Zahl ausdrücken, sondern wird zu einem Prozess, der durch die fraktale Dimension (FD) gekennzeichnet ist. Diese quantifiziert im geschilderten Beispiel das Ausmaß der Zerklüftung einer Küste. Allgemein besagt sie, wie schnell strukturelle Details zunehmen, wenn man in ein Muster hineinzoomt.

Für mathematische Fraktale gibt es klare Konstruktionsregeln. So erhält man die bekannte Koch-Kurve, wenn man – im Prinzip unendlich oft – jede gerade Strecke jeweils durch eine mit



Die Koch-Kurve ist das Paradebeispiel eines mathematischen Fraktals (oben). Da ihr genau definierte Konstruktions-schritte zu Grunde liegen, lässt sich ihre gebrochene Dimension berechnen. Bei weniger regelmäßigen natürlichen Fraktalen wird diese Kenngröße meist mit der Boxcounting-Methode ermittelt (unten). Dabei überdeckt man das Muster mit immer kleineren Kästchen und trägt deren Zahl gegen ihre Größe doppelt logarithmisch auf. Die Steigung der resultierenden Kurve liefert die fraktale Dimension.

einem Zacken in der Mitte ersetzt (Bild links unten). In derartigen Fällen lässt sich die fraktale Dimension berechnen: Sie beträgt $\log(N)/\log(1/s)$, wobei N die Anzahl der Teilelemente des sich wiederholenden Musters und s der Skalierungsfaktor ist. Bei der Koch-Kurve wird jede Strecke jeweils durch vier ein Drittel so lange Strecken ersetzt. N beträgt daher vier und s ein Drittel, was eine fraktale Dimension von 1,26 ergibt.

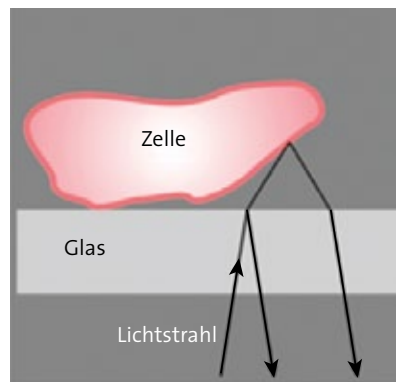
Bei natürlichen Fraktalen wiederholen sich die Muster auf den unterschiedlichen Größenskalen allerdings nicht exakt. Außerdem setzen sich die Wiederholungen nicht unendlich fort. Analog ist die Abbildung eines mathematischen Fraktals ja ebenfalls durch die Auflösung der Kamera begrenzt. Beispiele für natürliche Fraktale sind außer Küstenlinien auch Gebirgsketten, Schneeflocken und Farne sowie die Kapillarsysteme von Lunge und Niere. Dynamische Prozesse können ebenfalls fraktale Strukturen aufweisen – etwa die Rhythmik des Herzschlags oder Blutdrucks.

Es gibt eine ganze Reihe unterschiedlicher Verfahren zur Ermittlung der Dimension natürlicher Fraktale. Am weitesten verbreitet ist die Boxcounting-Methode (Bild links). Hierbei bedeckt man ein digitales Bild des Objekts mit Kästchen einer bestimmten Größe und ermittelt, wie viele davon nötig sind. Dieser Vorgang wird mit immer kleineren Kästchen mehrfach hintereinander ausgeführt. Trägt man Kästchengröße und -zahl in einem doppelt logarithmischen Koordinatensystem gegeneinander auf, ergibt sich eine Gerade, deren Steigung s gemäß der Gleichung $FD = 1 - s$ die gewünschte Dimension liefert. Bei natürlichen Fraktalen muss der Skalierungsbereich mehrere Zehnerpotenzen überspannen.

Krebs und Chaos

Die Entstehung von Krebs lässt sich als Abweichung vom Gleichgewichtszustand betrachten, was zu einem höheren Maß an Chaos und somit Komplexität führt. Das manifestiert sich auf allen Ebenen – von der äußeren Gestalt des Tumors, also seiner Morphologie,

Funktionsprinzip der Reflexionsinterferenzkontrastmikroskopie (RICM)

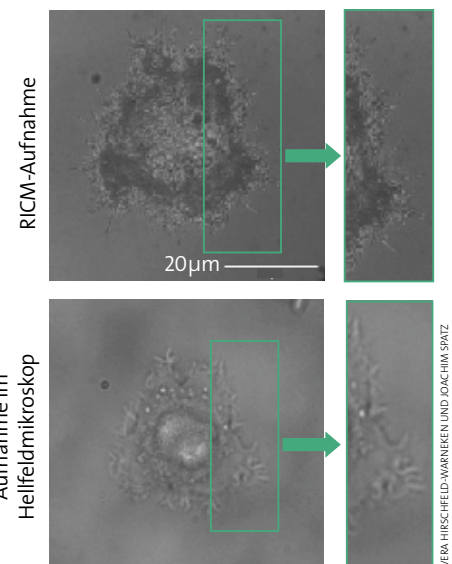


Mit der Reflexionsinterferenzkontrastmikroskopie (RICM), deren Funktionsweise hier schematisch gezeigt ist (links), lässt sich das Adhäsionsmuster einer Zelle am Deckglas hoch aufgelöst ermitteln. Dieses Muster, das die Rauigkeit der Zelloberfläche widerspiegelt, ist fraktal und erlaubt Rückschlüsse auf das Metastasierungspotenzial der Zelle. Dasselbe gilt für deren Konturlinie. Auch sie bildet das RICM-Verfahren sehr viel detaillierter ab als die herkömmliche Hellfeldmikroskopie (rechts).

bis hinunter zu abgeteilten Bezirken (Kompartimenten) im Zellinnern wie dem Zellkern. Der Grad der Komplexität korreliert dabei mit der Aggressivität des Tumors. Weil dieser Zusammenhang generell gilt, lässt sich eine darauf fußende Diagnosemethode auf die unterschiedlichsten Krebsarten anwenden, unabhängig von der Art der betroffenen Gewebe oder Zelltypen.

Ein charakteristisches Merkmal von Zellen ist ihr Adhäsionsvermögen: ihre Fähigkeit, an bestimmten Strukturen oder aneinander zu haften. Durch Betrachtung der genauen Adhäsionsmuster kann man daher bereits minimale Veränderungen feststellen, die von einer Fehlregulation herrühren. Generell gilt, dass ein Tumor mit zunehmender Bösartigkeit immer weniger Zelladhäsionsproteine herstellt – und stattdessen mehr Proteine, die eine Wanderung durch den Körper begünstigen.

Die Reflexionsinterferenzkontrastmikroskopie (RICM) bietet die einzigartige Möglichkeit, das Adhäsionsmuster von Zellen ohne vorherige Markierung mit einer Auflösung von rund einem Nanometer abzubilden (links im Bild oben). Der Kontrast des Bildes resultiert aus der Interferenz von monochromatischem, polarisiertem Licht, das an der Unterseite des Deckglases und an der



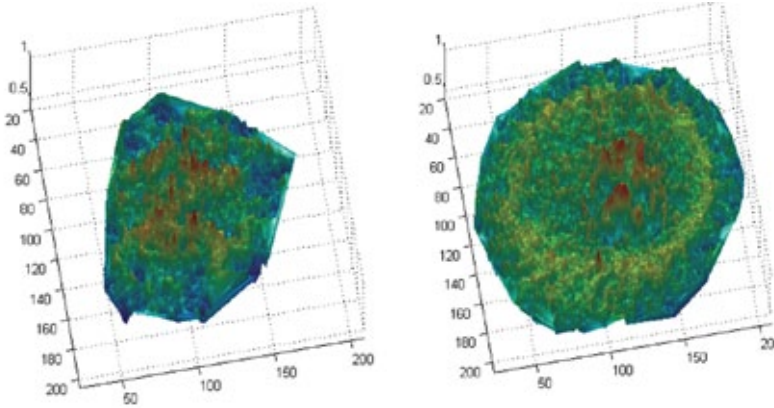
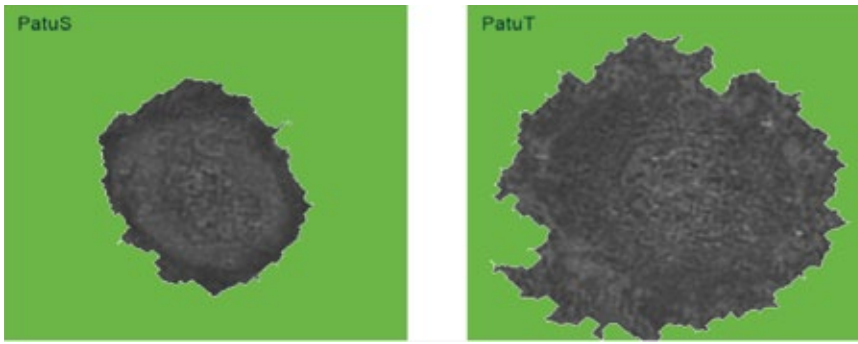
RICM-Aufnahme

Aufnahme im Hellfeldmikroskop

Zellmembran reflektiert wird. Wo die Zellmembran direkt an das Deckglas grenzt, weil sie fest daran haftet, überlagern sich die zurückgeworfenen Strahlen destruktiv und löschen sich aus, so dass an dieser Stelle ein schwarzer Punkt erscheint. Wo sich die Membran dagegen etwas weiter weg befindet, weil die Adhäsion weniger stark ist, erscheint der Punkt heller: Mit wachsendem Abstand vom Deckglas nimmt die Helligkeit wegen des allmählichen Übergangs zu konstruktiver Interferenz, bei der sich die Strahlen verstärken, immer weiter zu.

Außer der über das Adhäsionsmuster festgestellten Oberflächenrauigkeit lässt sich den RICM-Aufnahmen auch die äußere Kontur der Zellen entnehmen. Die Bilder machen selbst feinste Zellausläufer sichtbar, die in einem normalen Hellfeldmikroskop nicht zu erkennen sind (rechts im Bild oben). Adhäsionsmuster und Konturlinie bilden einen charakteristischen Fingerabdruck der Zelle und weisen beide eine fraktale Geometrie auf. Dabei steigt die Bösartigkeit mit der Höhe der fraktalen Dimension. Auf diese Weise konnten wir bei Tests unterschiedlich aggressive Zelllinien, die vom selben Gewebe abstammten, korrekt identifizieren. Als Beleg für die Genauigkeit der Methode

VERA HIRSCHFELD-WARNEKEN UND JOACHIM SPATZ



seien unsere Untersuchungen an den zwei Geschwisterzelllinien PaTuS (gutartig) und PaTuT (böartig) erwähnt (Bild oben). Wie sich erwies, betrug die Wahrscheinlichkeit, mit unserem Verfahren die böartige Form nicht zu erkennen, lediglich drei Prozent (*Nano Letters* 13, S. 5474, 2013). Das ist erheb-

lich besser als bei heute eingesetzten Standardmethoden.

Im nächsten Schritt möchten wir mit direkt aus Tumorgewebe entnommenen Zellen arbeiten und die erhaltenen Befunde mit den Ergebnissen aus einem Pathologielabor vergleichen sowie, wenn möglich, anhand des Krank-

RICM-Bilder einer gutartigen (links) und einer aggressiven Pankreastumorzelle (rechts) im Vergleich. Zur Ermittlung der fraktalen Dimension dient sowohl die Zellkontur als auch das Adhäsionsmuster, also die Zellrauigkeit. Böartige Krebszellen sind, wie die Konturlinien (oben) und Adhäsionshöhenprofile (unten) erkennen lassen, zerklüfteter als harmlose.

heitsverlaufs der Patienten überprüfen. Ferner wollen wir testen, ob unsere Methode auch bei fälschlich als gutartig eingestuften Tumoren eine korrekte Diagnose liefert. Langfristig schwebt uns ein computerassistiertes Diagnostiksystem vor, wie es bereits für Magnetresonanztomografien (MRTs) oder Computertomografien (CTs) existiert. Darin soll die aus RICM-Bildern abgeleitete fraktale Dimension von Krebszellen als neuer prognostischer Biomarker für die Aggressivität und das Metastasierungspotenzial des betreffenden Tumors dienen.

Vera Hirschfeld-Warneken ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme in Stuttgart und Dozentin an der Universität Heidelberg. **Joachim Spatz** ist Direktor am Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme in Stuttgart und Professor an der Universität Heidelberg.

ABELPREIS

Chaos auf dem Billardtisch

Die norwegische Akademie der Wissenschaften verleiht den hoch dotierten Abelpreis in diesem Jahr an den russischen Mathematiker Jakow Sinai, dessen Lebenswerk sich vor allem mit der mathematischen Durchdringung undurchschaubarer physikalischer Systeme befasst.

VON CHRISTOPH PÖPPE

Man versetze sich in die Situation eines Physikers, der mit einem ihm unbekanntem Objekt experimentiert und über sehr beschränkte Beobachtungsmöglichkeiten verfügt. Er kann nur in gewissen Zeitabständen den Zustand des Objekts messen, und das Messergebnis ist eine von zwei

Möglichkeiten, die man traditionell mit 0 und 1 bezeichnet. Auf die Dauer gewinnt er damit eine Folge von Nullen und Einsen und versucht, darin ein System zu erkennen – ein erster Schritt zur Vorhersage zukünftiger Messungen und vielleicht zum Verständnis des Objekts.

Dieser Versuch ist zum Scheitern verurteilt, wenn es sich bei der Messung um den Wurf einer fairen Münze handelt (0 steht für »Kopf« und 1 für »Zahl«). In diesem Fall kann man aus vergangenen Messungen nichts über die Zukunft erschließen, weil jeder einzelne Wurf unabhängig von den ande-

ren vom Zufall bestimmt ist. Bemerkenswerterweise gilt der Umkehrschluss nicht: Wenn die Folge der Messwerte keine Regelmäßigkeit erkennen lässt, schließt das nicht aus, dass der dahinterstehende physikalische Prozess ein deterministisches dynamisches System ist – das heißt eines, bei dem man nur einen Anfangszustand vollständig kennen muss, um sein Verhalten in alle Zukunft vorherzusagen zu können.

Entropie als Undurchschaubarkeit

Das problematische Wort ist »vollständig«. Eine sehr genaue, aber nicht erschöpfende Kenntnis des Anfangszustands kann nach einer gewissen Zeit völlig wertlos werden. Diese Tatsache hat unter dem Schlagwort »deterministisches Chaos« erhebliche Aufmerksamkeit erregt. Zufälligkeit ist also etwas anderes als Undurchschaubarkeit.

Letztere ist zumindest im Prinzip mathematisch bestimmbar. Man nennt

DEPARTMENT OF MATHEMATICS, PRINCETON UNIVERSITY



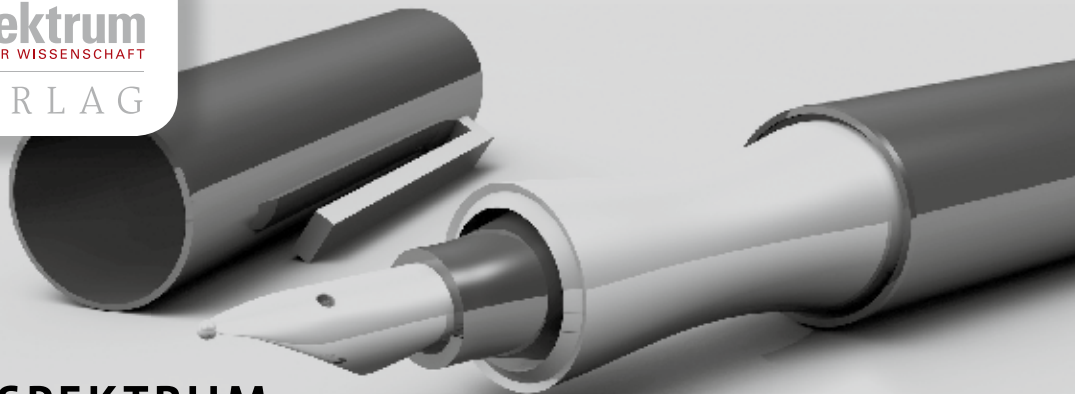
Jakow Grigorjewitsch Sinai, geboren am 21. September 1935 in Moskau, promovierte bei Andrej Kolmogorow und war lange Jahre Professor an der Moskauer Staatsuniversität sowie Chefwissenschaftler am Landau-Institut für theoretische Physik der sowjetischen Akademie der Wissenschaften. Seit 1993 ist er Professor für Mathematik an der Princeton University; zugleich hat er seine Stelle am Landau-Institut behalten. Die norwegische Akademie der Wissenschaften verleiht ihm den Abelpreis »für seine grundlegenden Beiträge zur Theorie der dynamischen Systeme, zur Ergodentheorie und zur mathematischen Physik«.

sie »Entropie«; der Name stammt ursprünglich aus der Theorie der klassischen chaotischen Systeme – Ensembles aus sehr vielen Gasmolekülen –, der statistischen Thermodynamik. Deren Schöpfer Ludwig Boltzmann (1844–1906) hat auch den Begriff »ergodisch« für ein System geprägt, das so wild in der Menge der ihm verfügbaren Zustände hin- und herspringt, dass es auf

die Dauer jedem Punkt des Zustandsraums beliebig nahe kommt.

Für ein System, bei dem man nur wenige Zustände unterscheiden kann, lässt sich die Entropie ohne größere Mühe berechnen. Unsere Unwissenheit ist maximal, wenn alle Zustände gleich wahrscheinlich sind, und gleich null, wenn wir den nächsten Zustand perfekt vorhersagen können, dieser also die

Spektrum
DER WISSENSCHAFT
VERLAG



DIE SPEKTRUM-SCHREIBWERKSTATT

Möchten Sie mehr darüber erfahren, wie ein wissenschaftlicher Verlag arbeitet, und die Grundregeln fachjournalistischen Schreibens erlernen?

Dann profitieren Sie als Teilnehmer des Spektrum-Workshops »Wissenschaftsjournalismus« vom Praxiswissen unserer Redakteure.

Termine:
Samstag, 20. September 2014 oder
Samstag, 8. November 2014

Ort: Heidelberg

Preis: € 139,- pro Person;
Sonderpreis für Abonnenten € 129,-

Weitere Informationen und Anmelde-möglichkeit:

Telefon: 06221 9126-743
spektrum.de/schreibwerkstatt

Fax: 06221 9126-751 | E-Mail: service@spektrum.com

Hier QR-Code
per Smartphone
scannen.



Wahrscheinlichkeit 1 für sich hat (und alle anderen die Wahrscheinlichkeit 0). Daraus ergibt sich eine Formel, in die nur die Wahrscheinlichkeiten aller Zustände eingehen (Kasten S. 20).

Den so definierten Entropiebegriff lernte der junge Jakow Sinai in den

1950er Jahren bei seinem Lehrer Andrej Kolmogorow (1903–1987), dem Begründer der modernen Wahrscheinlichkeitstheorie, kennen und lieferte alsbald sein erstes Meisterstück ab: Er verallgemeinerte den Entropiebegriff auf dynamische Systeme aller Art –

auch auf solche, bei denen die Zeit kontinuierlich statt in diskreten Schritten verläuft und obendrein die Messwerte nicht nur gleich 0 oder 1 sein, sondern aus einem Kontinuum stammen können. In der Folge avancierte die »Kolmogorow-Sinai-Entropie« zu

KOMMENTAR

Eine Milliarde Euro für ein Hirngespinst?

Das ambitionierte Human-Brain-Projekt der Europäischen Union steht zunehmend in der Kritik von Hirnforschern.

Von Nils Brose



MIT FRIEDRICH VON NILS BROSE

Nils Brose ist Direktor der Abteilung Molekulare Neurobiologie am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen und lehrt als Professor an der Universität Göttingen. Sein Arbeitsgebiet ist die Funktion von Synapsen, der Kontaktstellen zwischen Nervenzellen.

Ein Großprojekt, das die Hirnforschung in völlig neue Dimensionen führen wird, kündigten die Protagonisten an. »Radikal unreif«, »zum Scheitern verurteilt« und »reine Geldverschwendung«, urteilen nun die Skeptiker. Weniger als ein Jahr nach seinem Stapellauf ist das Human-Brain-Projekt, ein so genanntes Flaggschiff der europäischen Wissenschaftsförderung, in schwere See geraten. In einem Offenen Brief an die Europäische Kommission haben im Juli mehrere hundert Forscher das Management des eine Milliarde Euro teuren Vorzeigeprojekts kritisiert und eine stärkere Kontrolle eingefordert (www.spektrum.de/hbp).

Zweifel am Human-Brain-Projekt sind nichts Neues. Dessen in vielen Vorträgen und PR-Auftritten der Projektleiter formulierte Kernidee, das menschliche Gehirn mit Hilfe von Supercomputern zu simulieren, hat schon während des umfangreichen Lobbyings dafür zahlreiche Kritiker auf den Plan gerufen. Und auch das Flaggschiff-Förderprinzip der Europäischen Kommission, milliardenschwere Megaprojekte mit dutzenden Instituten und Laboren an Stelle einzelner exzellenter Wissenschaftler zu unterstützen, wurde von Anfang an grundsätzlich in Frage gestellt.

Doch die Kritik der wissenschaftlichen Welt in Europa und anderswo verhallte ungehört. Seit 2013 fließen die EU-Millionen in das von Henry Markram an der Schweizer École polytechnique fédérale in Lausanne koordinierte Projekt – und werden in den Sand gesetzt, wie viele Neurowissenschaftler meinen. Ihnen geht der Offene Brief an die Europäische Kommission mit seinem Fokus auf das Management des Großvorhabens, die zu eng gefasste thematische Ausrichtung auf die Informationstechnologie und

die fehlende Transparenz und Kontrolle bei strategischen Entscheidungen über die genaue Projektausrichtung noch nicht weit genug. Die Kritik der Hirnforscher ist viel fundamentaler.

Das menschliche Gehirn ist ein extrem komplexes Netzwerk aus 100 Milliarden Nervenzellen hunderter verschiedener Typen. Diese Nervenzellen kommunizieren miteinander über insgesamt 100 Billionen Kontaktstellen, so genannte Synapsen, die ihrerseits höchst heterogene Eigenschaften haben. Ein solches Netzwerk durch Reverse Engineering, also mittels Nachbildung in Supercomputern, simulieren zu wollen, wie die Protagonisten des Human-Brain-Projekts es immer wieder propagieren, erscheint aus heutiger Sicht vollkommen illusorisch.

Das Modell hat allein schon deswegen zu wenig Detailtiefe, weil die genauen synaptischen Verschaltungen und die spezifischen Eigenschaften verschiedener Synapsentypen, welche die eigentliche Informationsübertragung im Gehirn ausführen, nicht bekannt sind. Und es ist aus der Sicht vieler Theoretiker unter den Neurowissenschaftlern einfach zu komplex und unreif, um sinnvolle Ergebnisse zu liefern. Dass ein solches Computermodell also an Stelle von echten Experimenten dazu dienen könnte, beispielsweise Funktionsprinzipien des menschlichen Gehirns zu erforschen oder die Mechanismen neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen verlässlich aufzuklären, ist höchst zweifelhaft. Die Ergebnisse entsprechender Simulationen ließen sich zumindest mittelfristig noch nicht einmal experimentell überprüfen, weil die verfügbaren Methoden und der neurobiologische Erkenntnisstand dies gar nicht erlauben.

einem wertvollen Hilfsmittel für die Erforschung dynamischer Systeme.

Mit einer besonderen Art dieser Systeme setzte sich Sinai später intensiv auseinander. Man nennt sie Billardspiele, weil es um einen Punkt geht, der sich mit konstanter Geschwindigkeit in ei-

nem begrenzten Gebiet bewegt und an dessen Rändern nach dem Gesetz »Einfallswinkel gleich Ausfallswinkel« reflektiert wird. Die Reibung und die komplizierte Mischung aus Gleit- und Rollbewegung einer echten Billardkugel fallen der Abstraktion zum Opfer.

Billardspiele sind der mathematischen Behandlung besonders gut zugänglich, weil man mit einem eleganten Kunstgriff (der »Poincaré-Abbildung«) aus einem eigentlich kontinuierlichen System ein (zeitlich) diskretes machen kann: Man beschränkt sich auf die Zeit-

In einem derart von einer wissenschaftlichen Überprüfung entkoppelten Szenario versuchen die Hauptakteure des Projekts nun, der massiven Kritik durch vage Formulierungen ihrer Ziele auszuweichen – und durch den eleganten Hinweis, dass es ihnen im Wesentlichen gar nicht um die Hirnforschung als solche gehe, sondern vielmehr um die Entwicklung von Informations- und Kommunikationstechnologien. Diese sollten dann allen Neurowissenschaftlern als Werkzeuge und Computerplattformen zur Verfügung gestellt werden, um in dem weltweit erzeugten neurowissenschaftlichen Datenwust Sinn zu entdecken. Ein solches, zugegebenermaßen ehrenwertes Ziel stimmt allerdings nicht mehr mit den vielfach öffentlich propagierten Zielen des Human-Brain-Projekts überein: das menschliche Gehirn zu simulieren und so die Mechanismen von neurologischen oder psychiatrischen Hirnerkrankungen zu entschlüsseln und entsprechende Therapien zu entwickeln (siehe SdW 9/2012, S. 82).

Von dieser Umdeutung des Projekts abgesehen, führt die zu Grunde liegende Argumentation bei genauer Betrachtung in einen hypothesenfreien Raum, von wo aus es nicht möglich ist, den angestrebten Abstraktionsgrad eines Hirnmodells und dessen Gültigkeitsbereich abzuleiten. Modelle werden üblicherweise auf der Basis ihrer Gültigkeit für das konkrete Problem oder Phänomen beurteilt, das modelliert werden soll. Wenn das Human-Brain-Projekt zunächst also Methoden, Werkzeuge und Computerplattformen entwickeln soll, ohne konkrete wissenschaftliche Fragen im Blick zu haben, wird dabei ignoriert, dass die wissenschaftliche Hauptleistung beim Modellieren gerade in der Operationalisierung einer wissenschaftlichen Fragestellung und in der Auswahl des entsprechenden Abstraktionsniveaus liegt.

Ein ähnliches Problem ergibt sich bei den Plänen, mit denen die Leiter des Projekts die medizinische Forschung im Bereich der Neurologie und Psychiatrie revolutionieren wollen. Hier ist vorgesehen, eine medizininformatische Computerplattform aufzubauen, um Patientendaten aus der ganzen Welt zu sammeln und zu analysieren. Die Forscher wollen biologische Kennzeichen von Erkrankungen aufdecken, frühere Diagnosen ermöglichen und auf den individuellen Patienten zugeschnittene Therapien auf den Weg bringen. Dieses Vorhaben mag auf den ersten Blick interessant erscheinen – und würde definitiv erhebliche Investitionen erfordern –, aber es ist mit einem gewaltigen Problem verbunden, das sich am besten mit dem Motto »Garbage-in – Garbage-out« umschreiben lässt.

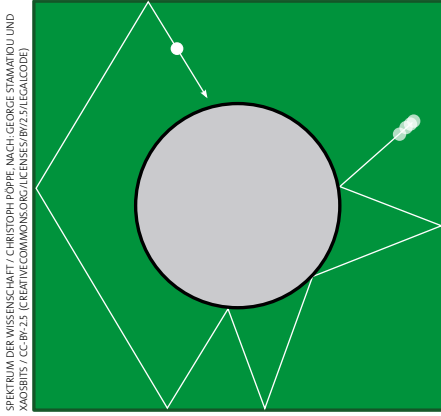
Die weltweit verfügbaren Patientendaten sind nämlich extrem heterogen, weil sie von verschiedenen Ärzten an einer Vielzahl von Einrichtungen nach unterschiedlichen Kriterien erhoben wurden. Diese Heterogenität der Daten, die zudem zahlreiche Fehldiagnosen einschließt, ist schon bei kleineren klinischen Studien eine bekannte, fundamentale Erschwernis. Im Human-Brain-Projekt würde sie sich zu einem kaum überwindbaren Hindernis auswachsen. Denn selbst die beste Computerplattform kann inkonsistente und inhomogene Daten allenfalls zu wenig aufschlussreichen Resultaten verrechnen.

Außerdem leidet der medizininformatische Fokus des Projekts ebenfalls unter dem Fehlen einer konkreten Fragestellung oder Anwendung. Die ersten – und vielleicht wichtigsten – wissenschaftlichen Leistungen bei der Erstellung und Analyse einer Patientendatenbank liegen nämlich nicht im Aufbau der entsprechenden Informationstechnologie, sondern in der Definition des zu erforschenden Problems, im Design der klinischen Analyse, in der Auswahl der Diagnosemethoden und der zu messenden klinischen Parameter sowie in der Standardisierung der Untersuchungen. Ohne konkrete Fragestellung ist es unmöglich zu entscheiden, welche Daten in welcher Qualität für die Erstellung und sinnvolle Analyse einer Patientendatenbank benötigt werden.

Und nicht zuletzt geht es auch ums Geld: Die zahlreichen geplanten Partnerprojekte des Human-Brain-Projekts müssen von den nationalen neurowissenschaftlichen Förderinstitutionen der beteiligten EU-Mitglieder und EU-Beitragsstaaten mitfinanziert werden. Hier könnte der notorische Geldmangel dieser Einrichtungen dazu führen, dass bevorzugt mit dem Human-Brain-Projekt kompatible Forschungsvorhaben gefördert werden. Dieses Geld würde neurowissenschaftlichen Projekten mit anderen – und vielleicht aussichtsreicheren – Schwerpunkten fehlen.

Schon angesichts der drastischen Kritik, die zahlreiche führende europäische Neurowissenschaftler gegenüber dem Human-Brain-Projekt bereits in der Lobbyingphase geäußert haben, hätte die Europäische Kommission das Vorhaben nie fördern dürfen. Die neuesten Entwicklungen und der Medienrummel um den Offenen Brief zahlreicher Kritiker bestätigen dies jetzt.

Die Besorgnis in der Forscherszene ist groß, dass das Projekt sich als zum Scheitern verurteiltes Geldvernichtungsprogramm herausstellt und keinen wirklich wichtigen oder gar dem finanziellen Aufwand entsprechenden wissenschaftlichen Fortschritt erzielen kann.



Der Sinai-Billardtisch, bestehend aus einem Rechteck mit kreisförmiger Aussparung, dient als hochabstraktes Modell eines idealen Gases. Die Billardkugel zeigt chaotisches Verhalten.

punkte, zu denen die Kugel die Bande berührt. Aus Ort und Richtung zu diesen Zeitpunkten lassen sich dann Ort und Richtung des nächsten Aufpralls leicht berechnen.

Darüber hinaus erlaubt die mathematische Abstraktion Anwendungen, die einem auf dem grün bespannten Tisch nicht in den Sinn kommen würden – Gasmoleküle zum Beispiel. Wenn zwei von ihnen aufeinanderprallen, kommt es nur auf ihre Relativgeschwindigkeit an; also darf man eines von ihnen als ruhend ansehen und nur die Bewegung des anderen studieren. Und da alle Gasmoleküle im Prinzip gleich

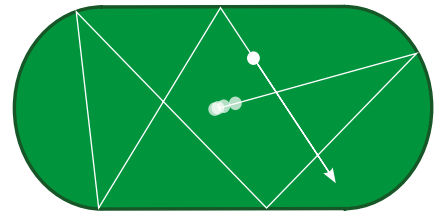
sind, genügt es, ein kreisförmiges ruhendes und ein punktförmiges bewegtes Molekül in einer rechteckigen Kiste miteinander spielen zu lassen. Das Sinai-Billardspiel (Bild links) verfügt über alle chaotischen Eigenschaften eines echten Gases und wird daher auch Lorentz-Gas genannt. (Hendrik Antoon Lorentz, 1853–1928, besser bekannt für seine Beiträge zur Relativitätstheorie, hat auch zur statistischen Thermodynamik gearbeitet.)

Allgemein bieten Billardspiele die ganze Palette des Systemverhaltens. Billard auf einem Rechteck ist geradezu langweilig regulär, schon weil man den Billardtisch an seinen Kanten spiegeln und mit den Spiegelbildern die ganze Ebene bedecken kann, woraufhin der Weg der Kugel als Gerade erscheint. Aber die Entropie eines Billardtischs bleibt auch dann null, wenn er ein unregelmäßiges Vieleck ist – oder etwas Entsprechendes in einem höherdimensionalen Raum. Letzteres ist interessant für das Studium von Vielteilchensystemen. Die Koordinaten mehrerer Teilchen, einfach hintereinandergeschrieben, sind zusammen die Koordinaten eines fiktiven Teilchens in höheren Dimensionen, und wenn zwei echte Teilchen zusammenprallen, stößt das fiktive gegen eine Wand.

Echtes Chaos, das heißt Entropie größer als null, tritt erst auf, wenn man wie beim Sinai-Billard ein kreisförmiges

Hindernis auf den Tisch setzt. Viertelkreise in den Ecken haben einen ähnlichen Effekt. Das leuchtet auf den ersten Blick ein: Bei einer Reflexion an einer konvexen Kurve macht ein kleiner Unterschied im Auftreffpunkt einen großen Unterschied im Ausfallswinkel; aus demselben Grund wirkt ein nach außen gewölbter Spiegel wie eine Zerstreuungslinse. Diese Verstärkung kleiner Unterschiede erzeugt die empfindliche Abhängigkeit von den Anfangsdaten, die wiederum ein charakteristisches Kennzeichen für Chaos ist.

Sinai konnte auch beweisen, dass auf einem ellipsenförmigen Billardtisch das Chaos ausbleibt. Allgemein glaubte man, ein nach innen gewölbtes Stück Rand sei eine notwendige Bedingung für Chaos. Aber das stimmt nicht: Sinais Schüler Leonid Abramowitsch Bu-



Der Bunimowitsch-Billardtisch (das »Stadion«) besteht aus einem Rechteck mit zwei angesetzten Halbkreisen. Entgegen der bis 1974 allgemeinen Überzeugung handelt es sich um ein chaotisches dynamisches System.

Die Entropieformel

Ein Ereignis liefert umso mehr Überraschung – und damit Information –, je unwahrscheinlicher es ist. Ein vernünftiges Maß für diese Information ist der Logarithmus der Wahrscheinlichkeit des Ereignisses – mit Minuszeichen, denn Wahrscheinlichkeiten liegen zwischen 0 und 1, und die Logarithmen solcher Zahlen sind negativ. Für eine Wahrscheinlichkeit p ist $-\log p$ positiv und umso größer, je kleiner p ist.

Wenn in einer langen Kette von Beobachtungen viele verschiedene Ereignisse mit den Wahrscheinlichkeiten p_1, p_2, p_3, \dots vorkommen können, dann ist der durchschnittliche Informationswert eines Ereignisses der Mittelwert aus den entsprechenden Werten der Einzelereignisse, gewichtet mit deren Wahrscheinlichkeiten. So kommt die Formel

$$H = - \sum_j p_j \log p_j$$

zu Stande. Der Index j läuft über alle Ereignisse, die eine positive Wahrscheinlichkeit p_j für sich haben.

Das gilt für die Beobachtung eines physikalischen Systems ebenso wie für das jeweils letzte aus einer Kette von Zeichen, die als Nachricht übermittelt wird. In der Tat hat Claude Shannon (1916–2001) im Rahmen seiner Informationstheorie eine praktisch identische Formel für den Informationsgehalt eines Zeichens hergeleitet.

Auch die physikalische Größe Entropie aus der statistischen Physik wird nach derselben Formel berechnet.

Mehr sehen. Mehr erfahren.
Mehr GEO.



Auch als eMagazine.



Trügerische Sensationen

Versagen bei spektakulären Entdeckungen die Kontrollmechanismen?

Wer »Stammzellen« googelt, findet zuoberst kommerzielle Anzeigen, die das Blaue vom Himmel versprechen: wundersame kosmetische Verwandlungen, Regeneration ganzer Organe, traumhafte Verjüngung. Auf der Stammzellmedizin lastet ein enormer Erwartungsdruck; weltweit suchen Forscherteams nach Verfahren, um spezialisierte Körperzellen wieder in ihre vielseitigeren Vorläufer zurückzuverwandeln und daraus dann gezielt neues Gewebe zu züchten, das geschädigtes ersetzen kann.

Anfang 2014 verkündeten zwei Artikel in der angesehenen Fachzeitschrift »Nature« einen sensationellen Durchbruch: Die junge Biochemikerin Haruko Obokata vom Riken Center for Developmental Biology in Kobe (Japan) berichtete, sie und ihr Team hätten Mäusezellen durch bloßes Quetschen oder Beträufeln mit Zitronensäure in den embryonalen Urzustand zurückversetzt. Davor war das nur durch Einführen bestimmter Gene gelungen. Da die Publikation international renommierte Stammzellforscher als Koautoren vorweisen konnte und im üblichen Peer-Review-Prozess von Fachgutachtern geprüft worden war, regten sich zunächst nur hier und da leise staunende Zweifel (siehe Spektrum der Wissenschaft 4/2014, S. 15).

Interessanterweise kamen die ersten substanziellen Kritikpunkte – ähnlich wie in den notorischen Plagiatsaffären an deutschen Universitäten – nicht von prominenten Koryphäen, sondern aus der Anonymität des Internets. Dort haben Computereeks offenbar Programme entwickelt, die manipulierte Diagramme und plagierte Texte besser aufzuspüren vermögen als Fachredakteure und Gutachter. Erst nach den anonymen Hinweisen wuchs in der Fachwelt die Skepsis, und binnen eines halben Jahres löste sich die vermeintliche Stammzellrevolution in Luft auf. Kein anderer Forscher konnte Obokatas Kunststück reproduzieren; inzwischen glaubt kaum noch jemand, dass das allzu simple Verfahren funktioniert. Am 2. Juli 2014 zog »Nature« die beiden Artikel offiziell zurück, und die Redaktion fragte sich, wie das Malheur passieren konnte (*Nature* 511, S. 140, 2014).

Offenbar waren die Koautoren zu vertrauensselig. Erst hieß es, die beteiligten Teams hätten unabhängig voneinander das Aufsehen erregende Resultat bestätigt, doch dann stellte sich heraus, dass sie in wichtigen Punkten den Aussagen der Kollegen ohne eigene strenge Nachprüfung geglaubt hatten. Natürlich trifft auch die »Nature«-Redaktion und die Gutachter eine Mitschuld, über deren Ausmaß noch gestritten wird.

Bei einer ganz anderen – kosmologischen – Sensation kam der Peer-Review-Prozess erst gar nicht ins Spiel, denn das BICEP2-Team vom Harvard-Smithsonian Center for Astrophysics in Cambridge (Massachusetts) ging per Pressekonferenz direkt an die Öffentlichkeit: Man habe in der kosmischen Hintergrundstrahlung Spuren von Gravitationswellen aus der Entstehungsphase des Universums entdeckt und könne damit die Hypothese der kosmischen Inflation – ein besonders rapides Aufblähen kurz nach dem Urknall – erstmals bestätigen (Spektrum der Wissenschaft 5/2014, S. 14). Auch dieser Befund war wohl zu schön, um wahr zu sein: Anscheinend lassen sich die BICEP2-Daten ebenso gut durch Effekte des kosmischen Staubs in der Milchstraße erklären.

In beiden Fällen hat die Kontrolle funktioniert, wenn auch erst nach der Sensationsmeldung. Das ist die gute Nachricht. Doch wie die Beispiele zeigen, leidet immer dann, wenn besonders spektakuläre Resultate verkündet werden, die kritische Distanz im Vorfeld; und dabei wäre gerade in solchen Fällen die größte Skepsis angebracht.



Michael Springer

nimowitsch fand 1974, dass ein stadionförmiger Billardtisch chaotisches Verhalten aufweist (Bild S. 20 rechts).

Mathematiker und Physiker – wie Hund und Katze?

In den letzten 50 Jahren hat Sinai mehr als 250 wissenschaftliche Arbeiten und etliche Bücher verfasst, dazu mehr als 50 Doktoranden betreut. Und da der Abelpreis stets ein Lebenswerk krönt, kommt er auch bei Sinai als Sahnehäubchen zu einer imposanten Liste von Preisen, Mitgliedschaften in renommierten Gesellschaften und Hauptvorträgen bei internationalen Kongressen hinzu.

In der wissenschaftlichen Szene wird er vor allem als Brückenbauer zwischen den Disziplinen Mathematik und Physik gerühmt. Über deren Feindschaft, die er maßgeblich abzubauen half, weiß er in seinem viel zitierten Artikel »Mathematicians and Physicists = Cats and Dogs?« (*Bulletin of the American Mathematical Society* 43, S. 563, 2006) köstliche Sprüche zu zitieren: Physiker bräuchten keine Mathematik jenseits der quadratischen Gleichungen, lästerte der prominente Physiker Lew Landau, und sein amerikanischer Fachkollege Richard Feynman streute ähnliche Sprüche in seine berühmten »Lectures«. Daraufhin entgegnete der Mathematiker Israel M. Gelfand, die Physiker nutzten die Mathematik wie die Kriminellen das Strafgesetzbuch: als Sammlung von Dingen, die man besser nicht tut (oder bei denen man sich wenigstens nicht erwischen lässt).

Es ehrt den Mathematiker Sinai, dass er eine Begegnung mit Jewgenij Michailowitsch Lifschitz, dem neben Landau zweiten König der sowjetischen Physik, nicht verschweigt: Ihm trägt er seine neuesten Arbeiten vor, woraufhin Lifschitz brummt »Ist doch alles völlig einfach und offensichtlich« und eine Formel an die Tafel wirft. Hinterher stellt sich heraus, dass das tiefste und schwierigste Resultat von Sinais Arbeit auf ebendiese Formel hinausläuft.

Christoph Pöppe ist Redakteur bei »Spektrum der Wissenschaft«.

Fields-Medaillen 2014

Die Auszeichnung wird ähnlich hoch geschätzt wie der Nobelpreis, wird aber satzungsgemäß nur an »junge« Mathematiker vergeben. Vier Forscher durften zur Eröffnung des Internationalen Mathematiker-Kongresses in Seoul am 13. August ihre Medaillen in Empfang nehmen.

VON CHRISTOPH PÖPPE

Artur Ávila, geboren am 29. Juni 1979 in Rio de Janeiro, heute Professor an der Université Paris 7, gilt als der führende Forscher in der Theorie der dynamischen Systeme (»Chaostheorie«). Neben zahlreichen anderen Errungenschaften hat er für zwei klassische, intensiv studierte Systeme die Theorie zu einem Abschluss gebracht: die Iteration von Funktionen auf einem reellen Intervall mit genau einem Maximum (»unimodale Funktionen«), an denen Phänomene wie die Feigenbaum-Konstante entdeckt wurden, und die Iteration von Funktionen der Form $f(z) = z^d + c$ in der komplexen Ebene, deren Spezialfall $d=2$ auf die berühmte Mandelbrot-Menge führt. In der Theorie der Billardspiele (siehe den vorstehenden Artikel) bewies er mehrere ungelöste Vermutungen. Ausdrücklich rühmt das Preiskomitee seine kollaborative Vorgehensweise als beispielhaft. In der Tat hat die weit überwiegende Mehrheit der Arbeiten in seiner Veröffentlichungsliste noch einen weiteren Autor.

Manjul Bhargava, geboren am 8. August 1974 in Hamilton (Ontario, Kanada) und damit gerade noch unter der offiziellen Altersgrenze von 40 Jahren, überraschte 2001 die Fachwelt, indem er einem längst abgeschlossen geglaubten Feld noch etwas Neues hinzufügte.

Kein Geringerer als Carl Friedrich Gauß (1777–1855) hatte in seinen »Disquisitiones Arithmeticae« von 1801 die Zahlentheorie in ihrer heutigen Form begründet. Den Großteil des Werks nimmt die Theorie von Ausdrücken der Form $ax^2 + bxy + cy^2$ (»quadratische Formen«) ein, wobei alle Variablen ganze Zahlen sein sollen. Zu den von Gauß bewiesenen Sätzen über eine spezielle Zusammensetzung (»Komposition«) quadratischer Formen fand Bhargava eine weit reichende Verallgemeinerung: Er entwickelte 13 neue Kompositionsgesetze und eine übergreifende Theorie dazu.

Gemeinsam mit Arul Shankar erzielte Bhargava einen Teilerfolg zu einem der Millennium-Probleme: Die beiden Zahlentheoretiker konnten zeigen, dass die Vermutung von Birch und Swinnerton-Dyer (Spektrum der Wissenschaft 1/2009, S. 62) für einen erheblichen Teil der elliptischen Kurven, auf die sie sich bezieht, tatsächlich zutrifft.

Der Österreicher **Martin Hairer**, geboren am 14. November 1975, erarbeitete eine Theorie der Regularitätsstrukturen für stochastische partielle Differenzialgleichungen. Es handelt sich um

eine Verschärfung des Problems, die brownische Molekularbewegung mathematisch korrekt zu erfassen. Diese ist abstrakt gesehen der Weg eines einzelnen Punkts, der von einer Vielzahl zufälliger Einflüsse gestört wird. Für die mathematische Theorie dazu erhielt Kiyoshi Itô 2006 die erste je verliehene Gauß-Medaille (Spektrum der Wissenschaft 9/2006, S. 106).

In Hairers Werk tritt an die Stelle eines einzelnen Punkts eine Funktion, die zum Beispiel Bewegung und Druck eines Gases in einem ganzen Raumbereich beschreibt. Das Problem wird dadurch so viel schwieriger, dass befriedigende Ergebnisse bislang nur für wenige einfache Spezialfälle vorlagen. Hairer schuf eine Theorie für den prominentesten nichttrivialen Vertreter dieser Problemklasse, die Navier-Stokes-Gleichung, die das Verhalten von Flüssigkeiten und Gasen beschreibt (Spektrum der Wissenschaft 4/2009, S. 78).

Maryam Mirzakhani, geboren im Mai 1977 in Teheran und seit 2008 Professorin an der Stanford University, ist die erste Frau, der je eine Fields-Medaille verliehen wurde.

Ihr Weg über immer höhere Stufen der Abstraktion beginnt mit kompakten riemannschen Flächen; das sind Gebilde, die für einen kurzsichtigen Betrachter an jeder Stelle so aussehen wie die komplexe Zahlenebene, aber nicht bis ins Unendliche ausgedehnt sind wie diese, sondern eine geschlossene Form mit mehr oder weniger Löchern (Kugeloberfläche, Torus, Brezel, ...) annehmen. Eine Stufe höher ist jede solche Fläche nichts weiter als ein Punkt in einem noch abstrakteren »Modulraum«. Seiner Abstraktheit zum Trotz verfügt der Modulraum über geometrische Eigenschaften; so gibt es in ihm Kurven, die zwischen je zweien ihrer Punkte die kürzeste Verbindung bilden (»Geodätische«). Das sind auf der Kugeloberfläche Kreise, deren Mittelpunkt im Kugelmittelpunkt liegt; hat der abstrakte Raum jedoch Löcher, so kann es viele Klassen von Geodätischen geben, die sich auf die verschiedenste Weise um die Löcher winden.

Mirzakhani fand Formeln für die Anzahl dieser Klassen; mit deren Hilfe erreichte sie weitere Resultate, darunter einen neuen Beweis einer Vermutung von Edward Witten, dem bisher einzigen Physiker, der (1990) mit der Fields-Medaille geehrt wurde. Witten hatte zutreffend vermutet, dass zwei verschiedene theoretische Modelle für die zweidimensionale Gravitation auf dasselbe hinauslaufen; der erste, kompliziertere Beweis dafür stammt von Maxim Kontsevich (Fields-Medaille 1998).

JAHRESABO

- + **ERSPARNIS:**
12 x im Jahr **Spektrum der Wissenschaft** für nur € 89,- (ermäßigt auf Nachweis € 69,90), fast 10 % günstiger.
- + **WUNSCHGESCHENK:**
Wählen Sie Ihren persönlichen Favoriten.
- + **PÜNKTLICHE LIEFERUNG:**
Sie erhalten die Hefte noch vor dem Erscheinen im Handel.
- + **KEINE MINDESTLAUFZEIT:**
Sie können das Abonnement jederzeit kündigen.

12 x



GESCHENKABO

- + **ERSPARNIS:**
12 Ausgaben für nur € 89,- inkl. Inlandsversand (ermäßigt auf Nachweis € 69,90)
- + **WUNSCHGESCHENK:**
Als Dankeschön für Ihre Geschenkabobestellung können Sie sich Ihren persönlichen Favoriten aussuchen!
- + **GRUSSKARTE:**
Auf Wunsch verschicken wir das erste Heft an den Beschenkten mit einer Grußkarte.

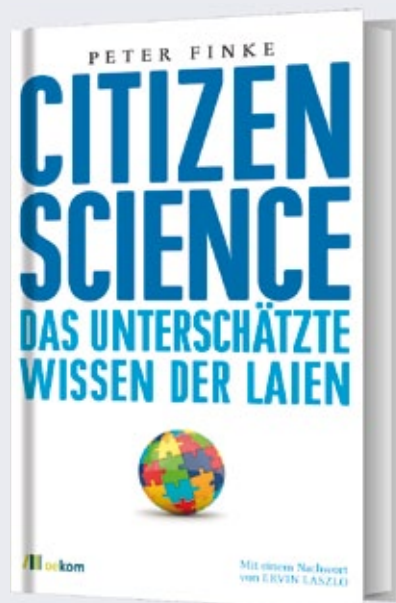
12 x



SICHERN SIE SICH ALLE VORTEILE IM ABO

»CITIZEN SCIENCE« VON PETER FINKE

Ein Buch über Hobbywissenschaftler,
Laienforscher, Wikipedia, Wutbürger
und die Wissensgesellschaft – und
ein Plädoyer für deren Ansehen!



Spektrum-Jahrgangs-CD-ROM

Die CD-ROM bietet Ihnen alle Artikel
des Jahrgangs 2013 (inklusive Bilder)
im PDF-Format.

WÄHLEN
SIE IHR
GESCHENK!



Diese Grußkarte verschicken
wir in Ihrem Namen.

So einfach erreichen Sie uns:

Telefon: 06221 9126-743

www.spektrum.de/abo

Fax: 06221 9126-751 | E-Mail: service@spektrum.com

Hier QR-Code
per Smartphone
scannen und
Angebot sichern!

