HEIDELBERGER
JAHRBÜCHER
ONLINE
Band 6 (2021)

Gesellschaft der Freunde
Universität Heidelberg e.V.

Intelligenz: Theoretische Grundlagen und praktische Anwendungen

Rainer M. Holm-Hadulla, Joachim Funke & Michael Wink (Hrsg.)

HEIDELBERG
UNIVERSITY PUBLISHING

Intelligente Algorithmen und Gleichungen? – Eine Annäherung an die Intelligenz mathematischer Konzepte

THOMAS STIEHL[1] & ANNA MARCINIAK-CZOCHRA[2]

[1]Institute for Computational Biomedicine, RWTH Aachen &
[2]Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen, Universität Heidelberg

Zusammenfassung

Dieser Text befasst sich mit der Frage, ob es mathematische Intelligenz gibt und was diese sein könnte. Anhand von einfachen Lehrbuch-Beispielen und Anwendungen aus der aktuellen Forschung begibt er sich auf die Suche nach Parallelen und Unterschieden zwischen der mathematischen Intelligenz und ihrem menschlichen Gegenstück. Der Fokus liegt hierbei auf der sog. mechanistischen Modellierung. Sie erlaubt es, komplexe Sachverhalte mit Hilfe mathematischer und computergestützter Verfahren zu untersuchen und trägt auf diese Weise zu einem tieferen, quantitativen Verständnis verschiedenster Begebenheiten bei.

1 Was ist Intelligenz?

Intelligenz ist ein häufig verwendeter, aber selten definierter Begriff. Verschiedene Bereiche der Psychologie und der Neurowissenschaften haben unterschiedlich fokussierte Definition der Intelligenz hervorgebracht, die sich teils deutlich voneinander unterscheiden. Als kleinster gemeinsamer Nenner kann möglicherweise der operationalistische Ansatz gesehen werden, der Intelligenz als das definiert, was ein Intelligenztest misst [1]. Diese, wenn auch durch definitorische Gleichsetzung von Konstrukt und erhebbarem Indikator zirkuläre Begriffsbestimmung hat nicht nur breiten Eingang in die angewandte Literatur gefunden [2], sondern gibt uns auch wichtige Hinweise, was unter Intelligenz zu verstehen sei. Gängige Intelligenztest, wie z. B. der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE/HAWIK bzw. WAIS-IV [3]), bestehen aus Fragen zu verschiedenen Bereichen, die ein Proband zu beantworten hat. Intelligenz kann also als die *Fähigkeit* gesehen werden, Fragen aus verschiedenen Bereichen „korrekt" zu beantworten. Diese Sichtweise ist in gutem Einklang mit der eher summatorischen Definition, die Intelligenz als eine „sehr allgemeine geistige Fähigkeit, die unter anderem die Fähigkeiten zum schlussfolgernden Denken, zum Planen, zum Problemlösen, zum abstrakten Denken, zum Verstehen komplexer Ideen, zum raschen Auffassen und zum Lernen aus Erfahrung einschließt", ansieht [4] (deutsche Version nach [5]).

Als *mathematische Intelligenz* werden wir im Folgenden die Eigenschaft mathematischer oder algorithmischer Strukturen bezeichnen, eine oder mehrere der oben aufgezählten Fähigkeiten zu realisieren (also Fragen korrekt zu beantworten, Probleme zu lösen, Erfahrungen zu verwerten, komplexe Sachverhalte zu erfassen etc.). In der vorliegenden Abhandlung werden wir uns vor allem der sogenannten *mechanistischen mathematischen Modellierung* zuwenden und ein paar Aspekte der *künstlichen Intelligenz* betrachten.

Die in letzter Zeit so beliebte Verwendung des Begriffs der Intelligenz in Bezug auf Algorithmen und Modelle stellt einen Antropomorphismus dar, d. h. etwas nicht Menschlichem werden menschliche Eigenschaften zugeschrieben. Auch wenn eine solche Zuschreibung durch gewisse Analogiebetrachtungen motiviert werden kann, liegt, wie es Anthropomorphismen inhärent ist, keine Vergleichbarkeit im engeren Sinne vor. Wohlwissend, dass zwischen der menschlichen und der derzeitigen mathematischen bzw. künstlichen Intelligenz deutliche Unterschiede bestehen, begibt sich dieser Text auf die Suche nach Parallelen zwischen beiden. Diese Inbezugsetzung bringt natürlicherweise mit sich, dass weitere Begriffe aus den Humanwissenschaften auf abstrakte Konstrukte übertragen werden, ohne dass es für diese eine umfassende oder eindeutige Definition in dem neuen Kontext geben muss.

2 Wofür brauchen wir mathematische Intelligenz?

Mathematische Intelligenz spielt vor allem bei Prozessen eine Rolle, die sich einem intuitiven Verständnis entziehen. Hierfür kann es verschiedene Ursachen geben. Oft liegt mindestens einer der folgenden Gründe vor:

1. Ein Prozess ist von hoher Komplexität, d. h. seine Dynamik wird durch die Interaktion einer Vielzahl von Einflussgrößen bestimmt, die oft nichtlinear miteinander interagieren. *Beispiel*: Die Eigenschaften von Blutstammzellen nach einer Knochenmarktransplantation hängen von patientenspezifischen und transplantatspezifischen Faktoren ab. Sie werden durch eine Vielzahl verschiedener hormoneller Signale reguliert, daher ist es schwierig zu verstehen, wie genau sich die Stammzellen verhalten. Mathematische Modelle ermöglichen es, die beobachteten Prozesse quantitativ mit den spezifischen Eigenschaften von Zellen und Signalen zu verknüpfen [6–9].

2. Das genaue Zusammenwirken wesentlicher Einflussgrößen ist (noch) nicht im Einzelnen bekannt oder es ist (noch) nicht bekannt, welche Einflussgrößen überhaupt eine Rolle spielen könnten. *Beispiel*: Es ist unklar, welche chemischen, physikalischen und biologischen Prozesse die Strukturbildung in der Embryonalentwicklung oder in der Entwicklungsbiologie gewährleisten. Mathematische Modelle liefern Hinweise darauf, welche Komponenten der intra- und interzellulären Signalübertragung für eine bestimmte Strukturierung verantwortlich sein können, die auf einer makroskopischen Skala des Gewebes beobachtet wird. Dies erlaubt es, Experimente zu verstehen und zu planen [10–12].

3. Es fehlt wünschenswerte Information, weil z. B. wesentliche Größen nicht oder nicht direkt gemessen werden können bzw. weil eine geringe zeitliche oder räumliche Auflösung vorliegen. *Beispiel*: Bei vielen Krebsarten ist es nicht möglich Krebs-Stammzellen *in vivo* im Patienten zu charakterisieren bzw. zu beobachten, wichtige anderweitige Verlaufsparameter können nur während der relativ selten stattfindenden Nachsorgeuntersuchung erhoben werden. Das Lösen inverser Probleme für mathematische Modelle (sog. Parameterschätzung) ermöglicht das Quantifizieren unbekannter Parameter und nicht beobachtbarer Prozesse [13–16].

4. Es sollen aus sehr vielen verschiedenen Messgrößen bestehende Datensätze untersucht werden. Da die Datenmenge das menschliche Auffassungsvermögen überschreitet, ist es durch konventionelles Betrachten nicht möglich, einen Überblick über die im Datensatz enthaltenen Zusammenhänge zu erlangen. *Beispiel*: Welche in Genexpressionsstudien gemessenen Veränderungen sind relevant für einen beobachteten biologischen Prozess? Solche Fragen können durch Berechnungsalgorithmen beantwortet werden, die es ermöglichen, das wahrscheinlichste Szenario zu identifizieren [17].

5. Es gibt verschiedene konkurrierende Hypothesen, aus denen die am besten zur Realität passende ausgewählt werden soll. *Beispiel*: Es ist unklar, wie sich die Eigenschaften neuronaler Stammzellen im Gehirn während der Alterung verändern, es könnte sein, dass sich die Sterberate, die Aktivierungsrate, die Teilungsrate oder die Differenzierung verändern. Unterschiedliche Hypothesen können mit einem Modellauswahlansatz (sog. Modellselektion) untersucht werden [18,19].

Verfahren der mathematischen Intelligenz kommen meistens dort zum Einsatz, wo aufgrund der oben genannten oder anderer Gründe die Alltagsintelligenz bzw. die Intuition nicht ausreichen, um Interpretation zu erlangen oder Schlüsse zu ziehen. Bei mathematischer Intelligenz handelt es sich also im Wesentlichen um Werkzeuge, die die menschliche Schlussfähigkeit, Entscheidungs- bzw. Vorhersagekompetenz sowie Wissensaneignung unterstützen und erweitern. Der unterstützende Charakter wird vor allem deutlich, wenn man sich vor Augen führt, dass selbst wenn die Techniken der mathematischen Intelligenz perfekt funktionierten, die zu untersuchenden Fragestellungen, die Zielsetzungen, auf welche die mathematischen Verfahren angewendet werden, sowie die Auswahl der zur Klärung der Fragestellung verwendeten Daten eine Leistung der menschlichen Intelligenz darstellen.

3 Was ist mechanistische Modellierung und auf welchen Grundgedanken basiert sie?

Unter *mechanistischer Modellierung* bzw. *Prozessmodellierung* verstehen wir die Übersetzung der einem System bzw. Sachverhalt zugrunde liegenden Mechanismen und Prozesse in formale Objekte, die mit Hilfe mathematischer oder computergestützter Techniken untersucht werden können (Abb. 1). Die jeweiligen Prozesse werden hierbei durch sogenannte Prozessparameter quantifiziert, die festlegen, wie bzw. wie schnell der jeweilige Prozess abläuft. Die resultierenden formalen Objekte können z. B. mathematische Gleichungen, Algorithmen oder Computerprogramme sein. Ein klassisches Beispiel für ein mechanistisches Modell ist die mathematische Formulierung der Newtonschen Axiome und ihre Anwendung auf Probleme aus der klassischen Mechanik.

Der Vorteil der formalen Repräsentation besteht darin, dass mathematische und informatische Techniken angewendet werden können, um die Auswirkung der modellierten Prozesse auf das betrachtete System systematisch zu untersuchen und vorherzusagen. Durch die Modellierung wird ein praktisches Problem also der inhärenten Logik mathematischer Theorien sowie der Effizienz computergestützter Berechnungen zugänglich gemacht. Mathematische Schlussfolgerungen können auf diese Weise auf das untersuchte System angewendet werden und geben Aufschluss über dessen Verhalten. Bereits vorhandenes Wissen fließt in die mechanistische Modellierung in Form der zugrunde gelegten Prozesse bzw. der bekannten Prozessparameter ein und kann somit zwanglos mit verwendet werden.

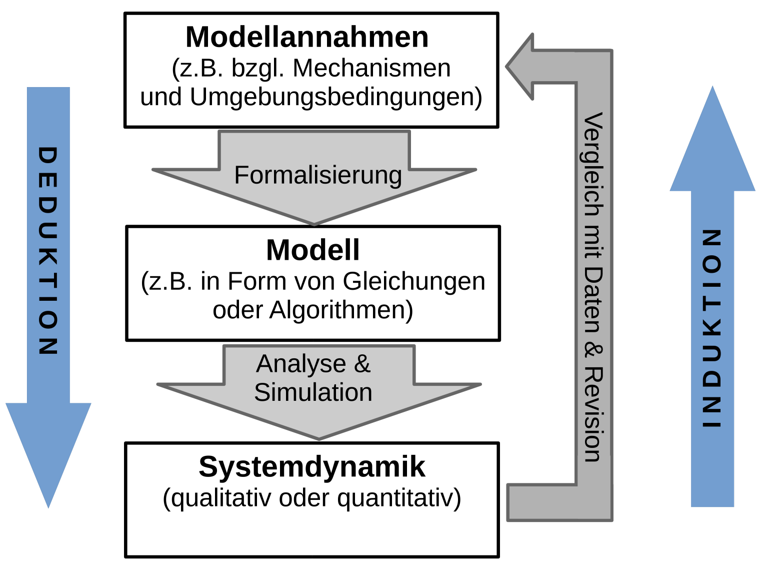

Abbildung 1: Prinzip der mechanistischen Modellierung. Quelle: Eigene Darstellung.

Durch Computersimulation oder mathematische Analyse erlaubt die Prozessmodellierung systematisch zu erforschen, wie die einem System zugrunde liegenden Mechanismen, das heißt die Modellannahmen, seine messbare Dynamik bestimmen. Während der sogenannten *Modellvalidierung* wird die von einem Modell vorhergesagte Dynamik mit Daten verglichen. Dieser Schritt erlaubt einzuschätzen, wie gut ein Modell mit der Realität übereinstimmt. Im Idealfall wird das jeweilige Modell zusätzlich dadurch validiert, dass das Ergebnis noch nicht durchgeführter Experimente vorausgesagt und durch entsprechende neue Messungen bestätigt wird.

Aus erkenntnistheoretischer Sicht ist es wesentlich sich zu verdeutlichen, dass ein mechanistisches Modell, selbst wenn es gut zu allen verfügbaren Daten passt, keinen Beweis für die Richtigkeit der zugrunde gelegten Annahmen darstellt. Es kann lediglich die Aussage getroffen werden, dass die beobachtete Systemdynamik mit den mechanistischen Modellannahmen *kompatibel* ist, alternative Modellannahmen könnten jedoch zu einer genauso guten oder auch noch besseren Übereinstimmung mit der Realität führen. Auch falsche Modellannahmen können in bestimmten Kontexten zu korrekten Vorhersagen führen, man denke hier etwa an den Lichtäther, dessen Existenz erst Jahre nach seiner Postulierung widerlegt werden konnte [20]. Die Tatsache, dass die Korrektheit eines Modells nicht bewiesen werden kann, ist nicht ein Problem, das spezifisch bei der mathematischen Modellierung auftritt, vielmehr ist es eine Eigenschaft, die allen auf Kausalität abzielenden empirisch validierten Ansätzen gemein ist. Es gilt also bei der mathematischen Modellierung, wie auch in den anderen Naturwissenschaften, dass ein Modell nur solange als gültig angesehen werden kann, bis es zu einer inkorrekten Vorhersage führt. Diese Tatsache bedingt eine Evolution von Modellen, die mit der Zunahme bzw. Weiterentwicklung unseres Wissens einhergeht, wie wir sie z. B. von der Einsteinschen Verallgemeinerung der Newtonschen Mechanik kennen.

Umgekehrt, wenn die von einem Modell vorhergesagte Systemdynamik nicht mit Beobachtungen übereinstimmt, kann die Schlussfolgerung getroffen werden, dass mindestens eine der zugrunde gelegten Modellannahmen falsch ist. Das heißt, dass die betrachteten Mechanismen nicht in der Lage sind, das beobachtete Verhalten zu erklären. Oft liegt dies daran, dass wesentliche Interaktionen nicht oder nicht korrekt berücksichtigt wurden. In diesem Falle muss ein Modell entsprechend revidiert werden.

Insbesondere im Rahmen der Forschung können Modelle, die nicht zu Daten passen, sehr fruchtbar sein, da sie belegen, dass ein Prozess noch nicht vollständig verstanden ist und dass nach weiteren Mechanismen zu suchen ist. Oft kann dann die vom Modell inkorrekt vorhergesagte Dynamik durch quantitativen Vergleich mit Daten Aufschluss darüber geben, wie sich der zu suchende Mechanismus qualitativ verhalten müsste, ob er also z. B. einen anderen Prozess aktiviert oder hemmt.

Zusammenfassend kann man ein mechanistisches Modell als eine *Deduktionsmaschine* betrachten, die Modellannahmen, das heißt die dem Modell zugrunde gelegten Mechanismen, durch mathematische oder computergestützte Methoden in ein hypothetisches Systemverhalten überführt, das mit beobachteten Daten verglichen werden kann. Oft ist es besonders interessant, die Dynamik verschiedener Modelle, die auf unterschiedlichen Annahmen basieren, miteinander zu vergleichen und zu Daten in Beziehung zu setzen. Ein solcher Vergleich erlaubt Aufschlüsse darüber, welche Mechanismen für welche Phänomene verantwortlich sein könnten und kann somit induktiv zur Bildung neuer Theorien beitragen, das Design neuer Experimente unterstützen und neue Hypothesen hervorbringen.

4 Wofür kann man mechanistische Modellierung anwenden?

Die Anwendungsgebiete der mechanistischen Modellierung sind sehr weitläufig, sie umfassen unter anderem Bereiche der Biologie, der Physik, der Medizin, der Pharmazie, der Chemie und der Ökonomie. Um die Prinzipien der mechanistischen Modellierung, deren Anwendungen sowie deren Beziehung zur Definition der Intelligenz zu verdeutlichen, werden wir im Folgenden ein einfaches Lehrbuch-Beispiel betrachten. Danach werden wir auf die Techniken sowie auf Anwendungsbeispiele der mechanistischen Modellierung aus unserer aktuellen Forschung eingehen.

4.1 Ein einfaches Beispiel

Ein sehr frühes und instruktives Beispiel für die mechanistische Modellierung ist das exponentielle Wachstum einer Bakterienpopulation in einem gut durchmischten Medium. Setzt man voraus, dass sich alle Bakterien gleich verhalten, nicht sterben und eine im Verlauf des Experimentes konstante Anzahl von Teilungen pro Zeiteinheit durchlaufen, ergibt sich das wohlbekannte exponentielle Wachstumsgesetz, das die Anzahl der Bakterien pro Milliliter Medium im zeitlichen Verlauf beschreibt. Ferner werde angenommen, dass sich zu Beginn des Experimentes mindestens ein Bakterium im Nährmedium befinde.

Die exponentielle Wachstumskurve ist also ein sehr einfaches Beispiel für ein mechanistisches mathematisches Modell. Wichtige Parameter dieses Modells sind zum einen die Anzahl der Bakterien pro Milliliter Nährmedium zu Beginn des Experimentes, auch Anfangsbedingung genannt, sowie die Wachstumsrate, die ein Beispiel für einen sogenannten Prozessparameter ist und im Wesentlichen beschreibt, wie häufig sich die Bakterien teilen. Das Modell erlaubt, die Wachstumsdynamik der Bakterienpopulation in Abhängigkeit von Anfangsbedingungen und Prozessparametern zu *charakterisieren* und zu *quantifizieren*. Das erhaltene Modell kann in verschiedenen Zusammenhängen angewendet werden.

4.2 Quantifizierung und Parameterschätzung

Angenommen, wir verfügen über experimentelle Daten, die das exponentielle Wachstum einer Bakterienkonzentration zeigen. Anhand solcher Daten wird es uns dann möglich, mit Hilfe des Modells die Teilungsrate der Bakterienpopulation abzuschätzen. Zu diesem Zweck würde man die Wachstumsrate im Modell solange variieren, bis sie möglichst gut zu den gemessenen Daten passt. Ein solchen Ansatz bezeichnet man als *Parameterschätzung* [21] (Abb. 2A). Parameterschätzung erlaubt es, aus einem mathematischen Prozessmodell und einem vorhandenen Datensatz nicht direkt gemessene Größen, wie in diesem Fall die Teilungsrate der Bakterienpopulation, zu *quantifizieren*. Das Modell ist also in der Lage, unter Einbezug vorhandenen Wissens (in diesem Fall in Form von biologischen Prozessen d. h. Zellteilung, und experimentellen Daten) Fragen zu beantworten bzw. Quantifizierungsprobleme zu lösen – nämlich im vorliegenden Beispiel die Frage, wie hoch die Teilungsrate der beobachteten Bakterienpopulation ist. Man könnte auch sagen: Das Modell kann die unbekannte Teilungsrate aus den angenommenen Prozessen und den gegebenen Daten schlussfolgern. Oder: Das Modell „lernt“ die Wachstumsrate basierend auf der Erfahrung der zugrunde gelegten biologischen Prozesse und der experimentellen Messungen. Problemlösen, Schlussfolgern und Lernen aus Erfahrung sind nach der eingangs angeführten Definition Merkmale von Intelligenz.

Bei der Parameterschätzung muss beachtet werden, dass man mit einem vorliegenden Datensatz nicht beliebig viele Modellparameter zuverlässig abschätzen kann. Aus diesem Grund sollte die Komplexität des Modells immer an die verfügbare Datenlage und die bearbeitete Fragestellung angepasst werden. Grundsätzlich ist abzuwägen, welche Prozesse wie detailliert modelliert werden sollen und wel-

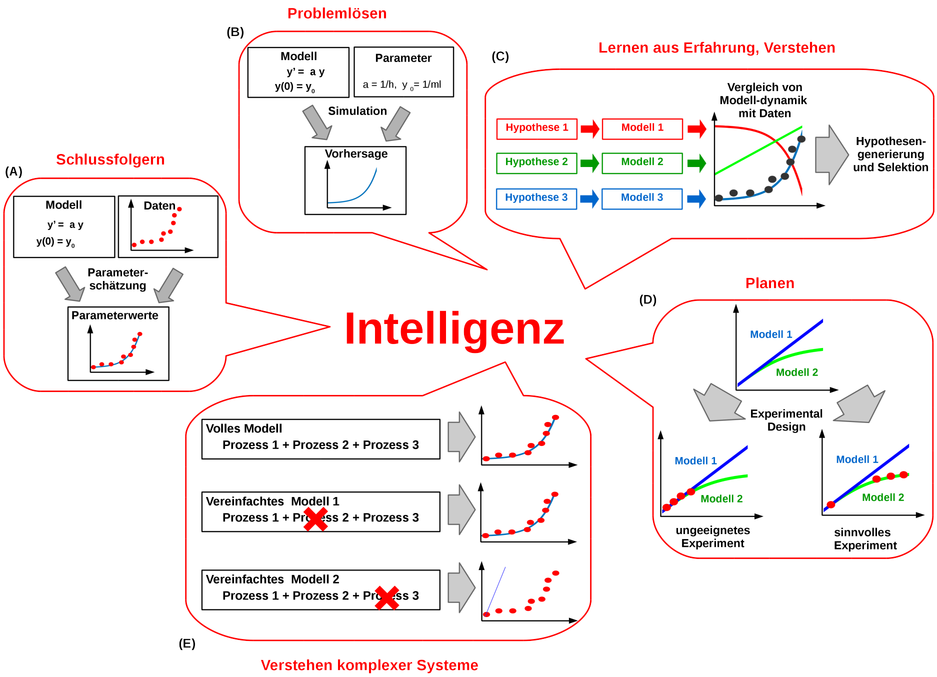

Abbildung 2: Merkmale der Intelligenz verglichen mit Eigenschaften mechanistischer Modellierung. (A) Ziehen logisch fundierter Schlussfolgerungen, hier am Beispiel der Parameterschätzung. Bei der Parameterschätzung werden aus Modell und Daten Parameterwerte geschlussfolgert. (B) Problemlösen, hier am Beispiel eines Vorhersageproblems. Validierte und parametrisierte mechanistische Modelle können das Verhalten eines Systems prognostizieren. (C) Lernen aus Erfahrung. Basierend auf der Erfahrung (hier in der Form von Daten) kann durch Modellselektion „gelernt" werden, welches Modell am wahrscheinlichsten zur Realität passt. (D) Planen, hier am Beispiel des experimentellen Designs. Mit Hilfe von Modellen kann geplant werden, zu welchen Zeitpunkten Messungen erfolgen müssen, um eine vorgegebene Frage so gut wie möglich zu beantworten. Im gezeigten Beispiel geht es darum, ein Experiment zu planen, das erlaubt, ein Modell zu bestätigen und das andere zu verwerfen. Messwerte sind als rote Punkte dargestellt. (E) Verstehen komplexer Systeme, hier am Beispiel der Modellreduktion. Systematische und rigorose Vereinfachungen eines komplexen Modells erlauben zu verstehen, welche Prozesse für welche beobachteten Phänomene verantwortlich sind.

che Einflussgrößen von Relevanz sind. Im Kontext vieler Anwendungen sind spezifische einfache Modelle einem komplexen allgemeinen Modell vorzuziehen.

4.3 Vorhersagen

Das betrachtete Modell des Wachstums einer Bakterienpopulation kann bei bekannter Teilungsrate und Anfangspopulation *vorhersagen*, wie lange es dauern wird, um eine vorgegebene Bakterienkonzentration experimentell zu erzeugen. Es kann also mit Hilfe des Modells und bekannter Parameter ein Experiment geplant werden (Abb. 2B). Planen basierend auf Erfahrung ist ebenfalls ein Merkmal von Intelligenz im Sinne der obigen Definition. In medizinischen Anwendungen kann es sehr hilfreich sein, Modellparameter anhand vorliegender Patientendaten zu schätzen und unter Benutzung des parametrisierten Modells den zukünftigen Krankheitsverlauf zu prognostizieren [13–16].

Allgemeiner kann man festhalten, dass mechanistische mathematische Modelle ein nützliches Werkzeug sind, um zu untersuchen, wie sich Anfangsbedingungen und Systemparameter auf eine zu beobachtende Dynamik auswirken. Eine derartige *quantitative Vorhersage* von Systemverhalten ist im Kontext vieler Anwendungen relevant. Man denke etwa an Probleme aus der Epidemiologie und der Planung von Impfstrategien [22].

Wichtig ist es, sich darüber im Klaren zu sein, dass die auf einem Modell basierenden Schlussfolgerungen und Vorhersagen nur dann zutreffen, wenn die Modellannahmen die Realität adäquat beschreiben. Andernfalls kann das Modell zu falschen Schlussfolgerungen führen. Aus diesem Grund sollte man sich stets der einem Modell zugrunde liegenden Annahmen gewahr sein, und diese, soweit wie möglich, vor der Anwendung des Modells verifizieren.

Eine wünschenswerte Eigenschaft von Modellen ist in diesem Zusammenhang die sogenannte *Robustheit*. Ein robustes Modell liefert auch dann, wenn die Annahmen nicht exakt, sondern nur näherungsweise erfüllt sind, eine im Sinne der Anwendung hinreichend exakte Vorhersage. In unserem Beispiel würde das z. B. bedeuten, dass auch wenn Bakterien sterben, die Sterberate jedoch im Vergleich zur Teilungsrate klein ist, unser Modell eine gute Annäherung an die Realität darstellt und für gewisse Fragestellung verwendet werden kann.

4.4 Modell- und Hypothesenselektion, Hypothesengenerierung

Mathematische Modelle, deren Vorhersagen deutlich von der Realität abweichen, können zur Bildung neuer Hypothesen beitragen. Wenn man beispielsweise eine Bakterienkultur lange genug beobachtet, wird man feststellen, dass die vom exponentiellen Wachstumsmodell vorhergesagte Populationsdynamik nicht beliebig lange anhält. Dieses Missverhältnis zwischen Daten und Modell lässt darauf schließen, dass ein wichtiger Prozess in dem Modell nicht berücksichtigt wurde. In unserem Beispiel könnte die Ursache sein, dass eine wachsende Bakterienpopulation zu einer Ressourcenknappheit führt, die ihrerseits ein langsameres Teilen der Zellen induziert. Diese Modellannahme führt zum sogenannten logistischen Wachstum. Wenn man die Dynamik von verschiedenen Modellen mit Daten vergleicht, um herauszufinden, welches der betrachteten Modelle der Realität am nächsten kommt, spricht man von *Modellselektion* [19] (Abb. 2C). Die Modellselektion ist ein formaler, statistisch untermauerter Prozess, der es erlaubt, gewisse Modelle anhand der vorhandenen Datenlage auszuschließen. Auch dies erinnert in einem gewissen Sinne an Lernen aus Erfahrung: Basierend auf den vorhandenen Daten wird durch Modellselektion „gelernt“, welche Modellannahmen nicht mit der Realität vereinbar sind.

Anhand von Modellselektion können konkurrierende mechanistische Hypothesen miteinander verglichen werden, indem jede Hypothese als ein Modell formuliert, und die Dynamik der jeweiligen Modelle mit der Realität verglichen wird. Hypothesen, die zu Modellen führen, die der Realität sehr nahe kommen, können anschließend experimentell überprüft werden. Auf diese Weise kann mathematische Modellierung Hypothesen für die experimentelle Wissenschaft generieren. Die *Hypothesengenerierung* durch Modellierung und Simulation findet z. B. in den Biowissenschaften zunehmende Verbreitung [9, 13–16, 18, 23]. Auf diese Weise können mathematische Modelle zum mechanistischen Verständnis komplexer Sachverhalte beitragen. Auch das Verständnis komplexer Konzepte ist ein Kennzeichen der Intelligenz im Sinne der obigen Definition.

4.5 Optimal Experimental Design

Häufig ist es so, dass verschiedene Modelle im Vergleich mit der Realität etwa gleich gut abschneiden. Dies kann daran liegen, dass sich die Modelle in den getesteten experimentellen Szenarien sehr ähnlich verhalten. Systematische Modellanalyse und Simulation kann in diesem Fall helfen experimentelle Bedingungen zu finden, unter denen sich konkurrierende Hypothesen und somit konkurrierende Modelle unterschiedlich voneinander verhalten (Abb. 2D). Auf diese Weise wird es möglich, durch entsprechende Experimente Modelle bzw. Hypothesen zu widerlegen. Mechanistische Modelle können also dazu verwendet werden, Experimente optimal zu planen, die es erlauben, zwischen verschiedenen Mechanismen bzw. Hypothesen zu unterscheiden. Dies bezeichnet man als *Optimal Experimental Design*. Allgemeiner betrachtet ist Optimal Experimental Design ein Beispiel für eine systematische Planung, die die Erreichung eines vorgegebenen Ziels erleichtert [24]. Ein derartiges Vorgehen ist ebenfalls ein Merkmal von Intelligenz.

4.6 Datenanalyse und Interpretation

In ähnlicher Weise können mechanistische Modelle bei der Analyse und Interpretation komplexer Datensätze helfen. Durch systematische Modellanalyse bzw. Simulation wird es möglich, Systemeigenschaften zu identifizieren, die charakteristisch für bestimmte Prozesse sind. Aufgrund solcher Simulationen kann man erfahren, auf welche Tendenzen in Datensätzen besonderes Augenmerk gerichtet werden soll. In diesem Sinne sind mechanistische Modelle ein wichtiges Werkzeug zur gezielten *Datenanalyse* und können helfen, den Blick auf das für eine bestimmte Fragestellung Wesentliche zu lenken. Basierend auf der Erfahrung von Modellsimulation können Muster in Daten erkannt und erklärt werden. Dies ist ein Beispiel für effizientes Erkennen („rasches Auffassen“) von Zusammenhängen und erinnert an Lernen aus Erfahrung. Beides sind Merkmale von Intelligenz.

4.7 Komplexitätsreduktion

Komplexe mechanistische Modelle können durch Techniken der sogenannten *Modellreduktion* unter gewissen Annahmen in einfachere Modelle mit einem sehr ähnlichen Verhalten überführt werden [25]. Dies bedeutet nicht nur eine *Komplexitätsreduktion*, die praktische Anwendungen des jeweiligen Modells vereinfacht, sondern es wird auch eine Aussage darüber getroffen, welche Prozesse für ein bestimmtes beobachtetes Phänomen relevant sind und welche Prozesse unter welchen Bedingungen vernachlässigt werden können (Abb. 2E). Dies erlaubt es, die wichtigsten Komponenten eines Systems zu identifizieren und trägt auf diese Weise zum Verständnis komplexer Phänomene sowie zu deren Einordnung in den

Kontext bisherigen Wissens bei. Identifikation wesentlicher Prozesse, Zuordnung von Beobachtungen zu zugrunde liegenden Prozessen, Verwerfen unnötiger Information, alles dieses sind Merkmale von Intelligenz. Das Herausfiltern wesentlicher und verwerfen unnötiger Information findet permanent in unserem Gehirn statt und ist möglicherweise eine wichtige Voraussetzung für das Überleben in einer komplexen Umwelt [26].

5 Welche Techniken und Werkzeuge verwendet die mechanistische Modellierung?

Mechanistische Modellierung greift auf eine Vielzahl von mathematischen und informatischen Herangehensweisen zurück [27]. Besonders nützlich sind Differentialgleichungen, da sie erlauben, die Veränderung einer Größe (d. h. deren Ableitung) mit ablaufenden Prozessen in Verbindung zu bringen. Differentialgleichungen, die nur Ableitungen nach einer Variable enthalten, werden auch als *gewöhnliche Differentialgleichungen* bezeichnet. Sie kommen z. B. dann zum Einsatz, wenn die zeitliche Veränderung einer Variable modelliert wird. Sobald die zeitliche und räumliche Veränderung einer Variable gemeinsam untersucht werden, werden sogenannte *partielle Differentialgleichungen* verwendet. Differentialgleichungen, die zufällige Schwankungen einbeziehen, werden als *stochastische Differentialgleichungen* bezeichnet [28]. Auch sie spielen eine Rolle in der mechanistischen Modellierung. Ein großer Vorteil der Verwendung von Differentialgleichungen liegt darin, dass mit analytischen Methoden die Systemdynamik systematisch untersucht und im besten Falle vollständig charakterisiert werden kann. Differentialgleichungsmodelle können vor allem dann angewendet werden, wenn eine Population, die aus sehr vielen ähnlichen Individuen besteht, untersucht wird. Entsprechende Variablen sind daher z. B. Konzentrationen oder Populationsdichten. In gewissem Sinne beschreiben sie durchschnittliche Größen. Einen Gegenpol hierzu bilden die sogenannten Individuums-basierten Modelle, die dazu genutzt werden, die Dynamik einer Population aus der Perspektive des Verhaltens individueller Einheiten (z. B. einzelner Zellen, einzelner Moleküle, einzelner Menschen etc.) basierend auf bestimmten Regeln zu beschreiben [29]. Hierbei können die einzelnen Individuen sehr unterschiedlich agieren. Solche Modelle sind meistens einer systematischen mathematischen Untersuchung nicht zugänglich und müssen am Computer simuliert werden. Die Charakterisierung des Verhaltens eines derartigen Modells ist herausfordernd, da die benötigten Rechenzeiten sehr lang sein können, und eine Vielzahl von Parametern variiert werden muss. Auch komplexe Differentialgleichungsmodelle sind oft nicht mehr allein mit mathematischen Techniken zu untersuchen. Hier kommen dann numerische Verfahren zum Einsatz, die die Dynamik einer Differentialgleichung approximieren. Auch in diesem Falle ist eine systematische Charakterisierung der Systemdynamik zeitaufwendig und herausfordernd. Effiziente numerische Algorithmen werden im Grenzbereich zwischen Mathematik und Informatik entwickelt. Bei der Modellselektion und Parameterschätzung kommen häufig Verfahren aus der Statistik und Optimierung zum Einsatz. Insgesamt greift die mechanistische Modellierung auf ein interdisziplinäres Arsenal von Methoden zurück.

6 Beispiele für mechanistische mathematische Modellierung in der aktuellen Forschung

Im Folgenden werden wir zwei Beispiele der mechanistischen Modellierung aus unserer aktuellen Forschung skizzieren um zu verdeutlichen, wie mathematische Modelle auf aktuelle Fragestellung angewendet werden können.

6.1 Beispiel 1: Alterung neuronaler Stammzellen

Die lebenslange Bildung von Neuronen (Neurogenese) ist wesentlich für die kognitive Funktion des Gehirns. Bei der Neurogenese entstehen in einem mehrstufigen Prozess Neuronen aus sogenannten neuronalen Stammzellen. Die Existenz von neuronalen Stammzellen wurde im Wesentlichen an zwei Lokalisationen des adulten Mäusegehirns nachgewiesen. Dies sind der Hippocampus und die subventrikuläre Zone. Messungen zeigen, dass die Anzahl der neuronalen Stammzellen mit steigendem Lebensalter abnimmt. Die Geschwindigkeit, mit der die Stammzellpopulation abfällt, reduziert sich im Laufe der Alterung. Dies deutet auf einen Mechanismus hin, der dem kompletten Verbrauch der neuronalen Stammzellen im hohen Alter entgegenwirken soll. Die diesem Phänomen zugrunde liegenden Mechanismen sind Gegenstand der aktuellen Forschung.

Neuronale Stammzellen sind zum größten Teil ruhende (quieszente) Zellen. Wird eine neuronale Stammzellen aktiviert, teilt sie sich in zwei Tochterzellen. Die sogenannte Selbsterneuerungswahrscheinlichkeit gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit jede der aus einer Teilung hervorgehenden Tochterzellen wieder eine Stammzelle ist. Grundsätzlich können drei Szenarien unterschieden werden: entweder sind beide Tochterzellen wieder neuronale Stammzellen oder beide Tochterzellen sind sogenannte Progenitorzellen, also reifer als ihre Mutterzelle, oder je eine Tochterzelle ist Stammzelle und eine ist Progenitorzelle. Stammzellen, die aus der Teilung hervorgehen, gehen wieder in den ruhenden Zustand über. Experimentelle Daten zeigen, dass mit zunehmendem Alter ein immer geringerer Anteil der neuronalen Stammzellpopulation aktiv ist. Anhand der experimentellen Daten ergibt sich die Frage, ob sich die Eigenschaften neuronaler Stammzellen mit zunehmender Alterung verändern.

Grundsätzlich sind verschiedene Veränderungen denkbar, z. B. eine verzögerte Teilung von aktivierten Zellen, eine Veränderung der Selbsterneuerungswahrscheinlichkeit oder eine geringere Aktivierungswahrscheinlichkeit. Aufgrund experimenteller Limitierungen ist es nicht möglich, einzelne Stammzellen im zeitlichen Verlauf *in vivo* zu beobachten. Aus diesem Grund haben wir die Frage, ob und wenn ja wie sich neuronale Stammzellen mit zunehmendem Alterungsprozess verändern, mit Hilfe der Modellselektion untersucht. Zu diesem Zweck wurden verschiedene mathematische Modelle aufgestellt. Das erste Modell geht davon aus, dass alle Stammzell-Parameter zeitlich konstant sind (also die Aktivierungswahrscheinlichkeit, die Selbsterneuerungswahrscheinlichkeit sowie das Zeitintervall zwischen Aktivierung und Teilung). Das zweite Modell geht davon aus, dass die Selbsterneuerungswahrscheinlichkeit im Alter zunimmt. Das dritte Modell basiert auf der Annahme, dass das Intervall zwischen Aktivierung und Zellteilung im Alter verändert ist, das vierte Modell nimmt an, dass die Aktivierungswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter abnimmt.

Die Modellselektion legt nahe, dass das Modell, das eine reduzierte Aktivierungswahrscheinlichkeit annimmt, am besten zu den experimentellen Daten passt (s. Abb. 3) [18]. Biologisch ergibt sich daraus, dass die altersbedingte Reduktion der Aktivierungswahrscheinlichkeit einen wesentlichen Mechanismus darstellen könnte um die Depletion der Stammzellpopulation zu verlangsamen. Von allen betrachtet Modellen ist dies der einzige Mechanismus, der sowohl den zeitlichen Verlauf der gesamten Stammzellanzahl als auch die veränderte Proportion der aktiven Stammzellen erklären kann. Genexpressionsstudien und Knockout-Experimente bestätigen diese Sichtweise [18]. Dies ist ein Beispiel wie die Kombination von mathematischen Modellen mit experimentellen Daten Einblick in biologische Mechanismen geben kann. Basierend auf den zugrunde gelegten mechanistischen

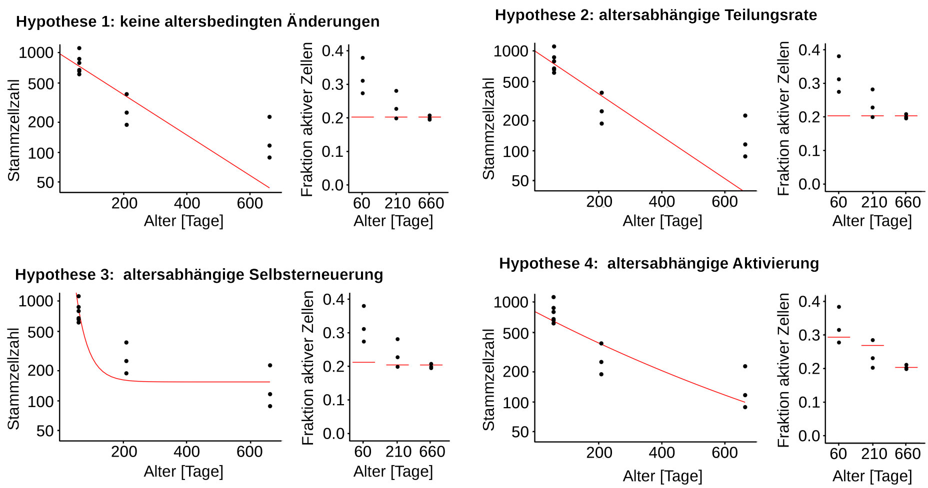

Abbildung 3: Modellselektion angewendet auf Fragestellungen der adulten Neurogenese. Modelle, die auf unterschiedlichen Annahmen beruhen, werden mit experimentellen Daten (dargestellt als schwarze Punkte) verglichen. Das Modell, das die Daten am besten wiedergibt, geht davon aus, dass sich die Aktivierungsrate ruhender neuronaler Stammzellen mit zunehmendem Alter verringert. Dieses Phänomen wird durch experimentelle Befunde untermauert.

Annahmen und den gemessenen Daten schlussfolgert bzw. entscheidet das Modell, welche mechanistischen Hypothesen zu den Daten passen und welche nicht mit der Realität übereinstimmen. Die Modellselektion trifft also logische Entscheidungen, anhand von Daten und Hypothesen. Aufgrund der komplizierten Dynamik der einzelnen Modelle kann diese Entscheidung nicht ohne Weiteres intuitiv getroffen werden. Dieses Beispiel zeigt die Interaktion zwischen menschlicher Intelligenz, die sich in der Formulierung der mechanistischen Hypothesen und der Auswahl geeigneter Experimente manifestiert, und mathematischer Intelligenz, die aus diesen Zutaten logische Schlussfolgerungen trifft.

6.2 Beispiel 2: Einfluss von Leukämie-Stammzellen auf den Krankheitsverlauf

Die sogenannte akute myeloische Leukämie gehört zu den aggressivsten bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems. Im Verlauf der Erkrankung reichern sich mutierte Zellen mit einer spezifischen Morphologie, sogenannte Blasten, im

Knochenmark an und verdrängen die gesunde Blutbildung. Die Blasten leiten sich in einem mehrschrittigen Prozess aus sogenannten Leukämie-Stammzellen (Krebs-Stammzellen) ab. Die Krebs-Stammzellen sind dadurch charakterisiert, dass sie sich beliebig oft teilen können und dass ihre Population im Verlauf der Erkrankung erhalten bleibt. Aus den Leukämie-Stammzellen gehen sogenannte leukämische Progenitorzellen hervor, die ihrerseits Blasten bilden. Anders als die Leukämie-Stammzellen können leukämische Progenitorzellen und Blasten nur eine beschränkte Anzahl von Teilungen durchlaufen. Dies bedeutet, dass die Erkrankung theoretisch durch Eradikation der Leukämie-Stammzellpopulation geheilt werden könnte, da in Abwesenheit der Leukämie-Stammzellen der Nachschub an leukämischen Progenitorzellen und Blasten versiegen würde. Aus diesem Grund stehen Leukämie-Stammzellen im Zentrum des Interesses der klinischen Forschung. Auch die gesunde Blutbildung (Hämatopoese) wird durch eine Stammzellpopulation, die sogenannten hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen, aufrechterhalten.

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass Stammzellen einer spezifischen Mikroumgebung bedürfen, um ihre Funktion aufrechtzuerhalten. Diese Mikroumgebung wird auch als Stammzellnische bezeichnet. Es gibt Hinweise, dass im Verlauf der akuten myeloischen Leukämie die hämatopoetischen Stammzellen durch Leukämie-Stammzellen aus der Nische verdrängt werden und dass auf diese Weise die gesunde Blutbildung zum Erliegen kommt.

In Ermangelung geeigneter experimenteller Daten, aufgrund der Unzugänglichkeit des menschlichen Knochenmarks für die zeitaufgelöste *in vivo* Beobachtungen einzelner Zellen, haben wir die Frage, wie die Eigenschaften von Leukämie-Stammzellen den Krankheitsverlauf beeinflussen, mit Hilfe mathematischer Modelle untersucht. Die mathematischen Modelle deuten nicht nur darauf hin, dass tatsächlich hämatopoetische und Leukämie-Stammzellen um eine gemeinsame Nische konkurrieren und eine Verdrängung der hämatopoetischen Stammzellen aus der Nische aufgrund der Expansion der Leukämie-Stammzellen stattfindet, sondern sie vermitteln auch Einblicke, welche Eigenschaften der Leukämie-Stammzellen einen besonders ausgeprägten Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben [13, 23]. Die Modellsimulationen implizieren, dass nicht nur die Teilungsrate der Leukämie-Stammzellen eine wichtige Rolle spielt, sondern dass auch die Wahrscheinlichkeit, mit der eine durch Teilung neu entstandene Leukämie-Stammzelle eine hämatopoetische Stammzelle aus der Nische verdrängt, einen wesentlichen Einfluss haben könnte [13]. Dem Modell nach zu urteilen ist der Zusammenhang zwischen diesen beiden Zelleigenschaften und der Geschwindigkeit, mit der die Erkrankung fortschreitet, nichtlinear.

Basierend auf simultanen Messungen der hämatopoetischen Stammzellzahl und der Blastenfrequenz zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erlaubt das Modell, Eigenschaften der Leukämie-Stammzellen zu quantifizieren. Das Modell sagt voraus, dass die Eigenschaften der Leukämie-Stammzellen Einfluss auf die Prognose haben und dass eine modellbasierte Quantifizierung dieser Zellparameter zusätzliche Informationen im Vergleich zur etablierten klinischen Risiko-Einteilungen bieten könnte. Die Anwendung der modellbasierten Risikostratifizierung auf die Patientenkohorte einer klinischen Studie bestätigt, dass sich die klinische Risikoeinteilung tatsächlich mit Hilfe des Modells verbessern lässt (Abb. 4) [13].

Dieses Beispiel zeigt, dass mechanistische Modelle Einblick in den Verlauf einer malignen Erkrankung geben können und dass sie zusätzliche prognostische Anhaltspunkte liefern. Aufgrund der komplexen und nichtlinearen Prozesse, die der Krankheitsprogression zugrunde liegen, liefert die modellbasierte Risikoeinteilung mehr Informationen als die klinische Einteilung, die auf Analogiebetrachtungen, intuitiven Argumenten und empirischer Erfahrung beruht.

Die mathematischen Verfahren haben hier dazu beigetragen, wesentliche Prozessparameter zu identifizieren und diese anhand individueller Patientendaten zu quantifizieren. Dies führt zu einer computergestützten Maschinerie, die Patienten unterschiedlichen Prognose-Gruppen zuweist. Hier wird also mathematische Intelligenz verwendet, um Entscheidungen (Gruppenzuweisungen) und Vorhersagen (Prognose) zu ermöglichen. Der Anteil der menschlichen Intelligenz an diesem prognostischen Verfahren liegt in der Aufstellung der dem Modell zugrunde liegenden Hypothesen und in der Identifizierung messbarer Größen, hier in Form von Zelloberflächenmarkern, die zur individualisierten Parameterschätzung verwendet werden können.

7 Datengetriebene Verfahren

Mechanistische Modelle basieren auf Modellannahmen, die auf Hypothesen bezüglich der einem Phänomen zugrunde liegenden Prozesse beruhen. Aus diesem Grund wird die mechanistische Modellierung auch als ein *hypothesengetriebenes* Verfahren bezeichnet. Dem gegenüberzustellen sind die sogenannten *datengetrie-*

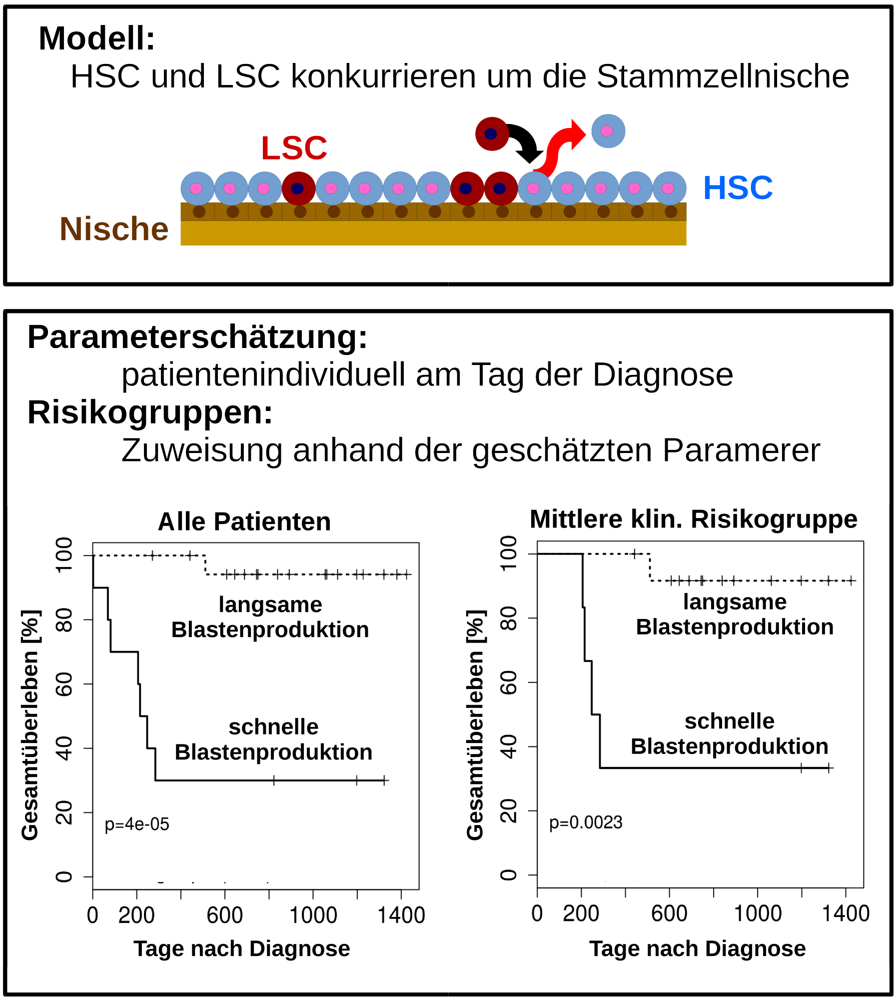

Abbildung 4: Parameterschätzung und Simulation angewendet auf Fragestellungen der personalisierten Medizin. Basierend auf einem Modell, das die Konkurrenz hämatopoetischer (HSC) und leukämischer Stammzellen (LSC) um Plätze in der Stammzellnische beschreibt, werden für den Krankheitsprogress wichtige Prozesse identifiziert. Unter Nutzung von Daten zum Zeitpunkt der Diagnose werden Modellparameter abgeschätzt, die es erlauben, Patienten verschiedenen Risikogruppen zuzuweisen. Mit diesem Verfahren können Patienten der sog. mittleren Risikogruppe genauer unterteilt werden.

benen Verfahren. Datengetriebene Verfahren, ein wesentlicher Teil der Ansätze des sogenannten maschinellen Lernens gehört hierzu, greifen nicht auf mechanistische Hypothesen zurück, sondern versuchen, Gesetzmäßigkeiten anhand von Datensätzen „unvoreingenommen" abzuleiten. Dies bedeutet, dass ein Algorithmus basierend auf einem sogenannten Trainingsdatensatz Gesetzmäßigkeiten sucht, die die Beantwortung einer bestimmten Frage ermöglichen sollen. Im einfachsten Fall, dem sogenannten supervidierten Lernen, ist die Antwort auf die gestellte Frage für die Daten aus Trainingssatz bekannt. Der Algorithmus versucht dann Merkmale der Trainingsdaten zu extrahieren, die eine korrekte Beantwortung der Frage erlauben. Hierbei werden oft Ansätze aus der Statistik und Optimierung angewendet [30]. Werden dem Algorithmus nun weitere, nicht in dem Trainingsdatensatz enthaltene Daten vorgelegt, versucht er anhand der extrahierten Merkmale die gestellte Frage für den neuen Datensatz zu beantworten. Dies ist ein Beispiel für Lernen aus Erfahrung, denn basierend auf der Erfahrung innerhalb des Trainingsdatensatzes wird der Algorithmus in die Lage versetzt, Aussagen über neue, unbekannte Datensätze zu treffen.

Datengetriebene Verfahren sind besonders dann vielversprechend, wenn ein hypothesengetriebener Ansatz nicht gewählt werden kann. Dies kommt beispielsweise vor, wenn zu wenig Wissen über die einem Phänomen zugrunde liegenden Prozesse vorhanden ist oder wenn die zugrunde liegenden Prozesse zu komplex sind, um sie sinnvoll mechanistisch zu modellieren. Ein Vorteil vieler datengetriebener Verfahren ist, dass sie 'out-of-the-box' auf Daten angewendet werden können, ohne sich vorher ausführlich mit möglichen mechanistischen Hypothesen auseinandersetzen zu müssen.

In vielen Fällen sind für datengetriebene Verfahren im Vergleich zur mechanistischen Modellierung relativ große Trainingsdatensätze notwendig. Dies liegt unter anderem daran, dass dem Algorithmus das Wissen über mögliche Mechanismen fehlt und sämtliche Informationen direkt aus Daten extrahiert werden müssen. Dies kann natürlicherweise dann zu Problemen führen, wenn ein Trainingsdatensatz nicht repräsentativ ausgewählt wurde bzw. nicht den gesamten Raum der vorkommenden Möglichkeiten abdeckt. Datengetriebene Verfahren finden eine sehr breite Anwendung in der Bildverarbeitung und Bildanalyse. Eine medizinische Anwendung hiervon ist z. B. die Auswertung von Röntgenbildern.

8 Ausblick

Die aktuelle Forschung ist bemüht, hypothesengetriebene und datengetriebene Ansätze miteinander zu verbinden. Im günstigsten Falle resultiert daraus eine Kombination der Stärken der jeweiligen Herangehensweisen. Hier sind verschiedene Möglichkeiten denkbar. Zum einen ist es möglich, gut verstandene Prozesse mechanistisch zu modellieren und Einflussfaktoren, deren Wirkung nicht im Einzelnen bekannt ist, mit Hilfe von datengetriebenen Verfahren in die Modellierung einzubeziehen. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob mechanistische Modelle verwendet werden können, um Datensätze zu generieren, mit denen datengetriebene Verfahren trainiert werden.

Dies könnte z. B. im Rahmen der Modellselektion eine Rolle spielen. Ein Lernalgorithmus könnte mit Daten trainiert werden, die von verschiedenen Modellen generiert wurden und dann dabei helfen zu erkennen, welches der verschiedenen Modelle am besten zu experimentellen Daten passt. Bei der Anwendung von mechanistischen Modellen zur Vorhersage des individuellen Krankheitsverlaufs kann der Fall eintreten, dass es verschiedene validierte Modelle gibt, die im Durchschnitt etwa gleich gut zur Realität passen, die jedoch, wenn man sie auf einen einzelnen Patienten anwendet, zu deutlich unterschiedlichen Vorhersagen führen. In diesem Fall ist es notwendig, eine Herangehensweise zu etablieren, die es ermöglicht, basierend auf individuellen Patientenmerkmalen möglichst früh in der Behandlung herauszufinden, welches Modell für einen gegebenen Patienten am geeignetsten ist. Auch hier könnten datengetriebene Verfahren helfen.

9 Schlussfolgerung

Zusammenfassend können mechanistische Modelle als problemspezifische Approximationen der Realität angesehen werden, deren Komplexität mit den vorhandenen mathematischen und computergestützten Werkzeugen handhabbar ist. Auch wenn Modelle Vereinfachungen der Wirklichkeit darstellen, stimmen sie im Hinblick auf bestimmte Eigenschaften gut genug mit der Realität überein, um sich in Forschung und Anwendung als nützlich zu erweisen. Mechanistische Modelle ermöglichen zu verstehen, wie die quantitative und qualitative Dynamik eines Systems von Modellannahmen, Anfangsbedingungen, und Prozessparametern abhängt. Falls die Modellannahmen gut zur Realität passen, können mechanistische

Modelle verwendet werden, um wichtige Prozessparameter anhand von Daten zu quantifizieren.

Wenn alle wichtigen Prozessparameter bereits bekannt sind, erlauben mechanistische Modelle, die Dynamik eines Systems quantitativ vorherzusagen. Die fehlende Übereinstimmung von Modell und Realität deutet auf Lücken in unserem Verständnis hin und führt zur Bildung neuer Hypothesen. Mechanistische Modelle verfügen über Eigenschaften, die häufig als Merkmale von Intelligenz angesehen werden, dazu zählen z. B. die Vorhersage von Ereignissen, das Ableiten von Schlussfolgerungen basierend auf Erfahrung, das Treffen von Entscheidungen, das Lösen von Problemen, das Planen von Strategien (z. B. Experimenten), die Reduktion eines komplexen Problems auf wesentliche Einflussgrößen, die Rückführung komplexer Dynamik auf mögliche Mechanismen oder das Treffen einer Auswahl aus mehreren konkurrierenden Hypothesen. Die Kombination von mechanistischen Modellen mit datengetriebenen Verfahren kann helfen, Einflussgrößen und Phänomene in die Modellierung einzubeziehen, deren Wirkweise (noch) im Dunkeln liegt.

Mathematische Modelle und trainierte maschinelle Algorithmen sind auf spezifische Fragestellungen zugeschnittene Konstrukte. Beide können zu fragwürdigen Ergebnissen führen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn Modellannahmen verletzt werden oder verwendete Daten nicht repräsentativ bzw. anderweitig nicht valide sind. Auch wenn die menschliche Intelligenz flexibler ist als diese Konstrukte, ist es ihr nicht fremd, fragwürdige Schlussfolgerungen zu ziehen. Man denke etwa an Pareidolien und optische Täuschungen. Mathematischer, maschineller und menschlicher Intelligenz ist wahrscheinlich gemein, dass eine auf begrenzten Ressourcen basierende Interaktion mit einer komplexen Umwelt eine Komplexitätsreduktion erfordert. Eine solche ist jedoch inhärent fehlbar und neigt mitunter dazu, beobachtete Veränderungen zu Unrecht mit ihr bekannten Phänomenen zu identifizieren.

Referenzen

[1] Boring EG. Intelligence as the tests test it. New Republic 36:35–37, 1923.

[2] Faller H, Lang H. Medizinische Psychologie und Soziologie. 2. Aufl. 2006, Kap. 1.4.3.

[3] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition, Pearson, 2008.

[4] Gottfredson LS. Mainstream science on intelligence. Intelligence 24(1):13–23, 1997.

[5] Zimbardo PG, Gerrig RJ. Psychologie, 18. Aufl., Pearson Studium, 2008. S. 331.

[6] Østby I, Rusten LS, Kvalheim G, Grøttum P. A mathematical model for reconstitution of granulopoiesis after high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. J Math Biol. 47(2):101–136, 2003.

[7] Marciniak-Czochra A, Stiehl T, Ho AD, Jäger W, Wagner W. Modeling of asymmetric cell division in hematopoietic stem cells–regulation of self-renewal is essential for efficient repopulation. Stem Cells Dev. 18(3):377–85, 2009.

[8] Stiehl T, Ho AD, Marciniak-Czochra A. The impact of CD34+ cell dose on engraftment after SCTs: personalized estimates based on mathematical modeling. Bone Marrow Transplant. 49(1):30–37, 2014.

[9] Manesso E, Teles J, Bryder D, Peterson C. Dynamical modelling of haematopoiesis: an integrated view over the system in homeostasis and under perturbation. J R Soc Interface. 10(80):20120817, 2013.

[10] Mercker M, Lengfeld T, Höger S, Tursch A, Lommel M, Holstein TW, Marciniak-Czochra A. β-Catenin and canonical Wnts control two separate pattern formation systems in Hydra: Insights from mathematical modelling. BioRxiv 2021, https://doi.org/10.1101/2021.02.05.429954.

[11] Turing A. The chemical basis of morphogenesis. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B. 237(641):37–72, 1952.

[12] Hiscock TW, Megason SG. Mathematically guided approaches to distinguish models of periodic patterning. Development. 142(3):409–19, 2015.

[13] Stiehl T, Wang W, Lutz C, Marciniak-Czochra A. Mathematical Modeling Provides Evidence for Niche Competition in Human AML and Serves as a Tool to Improve Risk Stratification. Cancer Res. 80(18):3983–3992, 2020.

[14] Stiehl T, Baran N, Ho AD, Marciniak-Czochra A. Cell division patterns in acute myeloid leukemia stem-like cells determine clinical course: a model to predict patient survival. Cancer Res. 75(6):940–9, 2015.

[15] Kather JN, Poleszczuk J, Suarez-Carmona M, Krisam J, Charoentong P, Valous NA, Weis CA, Tavernar L, Leiss F, Herpel E, Klupp F, Ulrich A, Schneider M, Marx A, Jäger D, Halama N. In Silico Modeling of Immunotherapy and Stroma-Targeting Therapies in Human Colorectal Cancer. Cancer Res. 77(22):6442–6452, 2017.

[16] Kather JN, Charoentong P, Suarez-Carmona M, Herpel E, Klupp F, Ulrich A, Schneider M, Zoernig I, Luedde T, Jaeger D, Poleszczuk J, Halama N. High-Throughput Screening of Combinatorial Immunotherapies with Patient-Specific In Silico Models of Metastatic Colorectal Cancer. Cancer Res. 78(17):5155–5163, 2018.

[17] Ravichandran S, Del Sol A. Identifying niche-mediated regulatory factors of stem cell phenotypic state: a systems biology approach. FEBS Lett. 591(3):560–569, 2017.

[18] Kalamakis G, Brüne D, Ravichandran S, Bolz J, Fan W, Ziebell F, Stiehl T, Catalá-Martinez F, Kupke J, Zhao S, Llorens-Bobadilla E, Bauer K, Limpert S, Berger B, Christen U, Schmezer P, Mallm JP, Berninger B, Anders S, Del Sol A, Marciniak-Czochra A, Martin-Villalba A. Quiescence Modulates Stem Cell Maintenance and Regenerative Capacity in the Aging Brain. Cell. 176(6):1407–1419.e14, 2019.

[19] Burnham KP, Anderson, DR. Model Selection and Multimodel Inference: a Practical Information-Theoretic Approach, Springer 2002.

[20] Shankland RS. Michelson-Morley Experiment. American Journal of Physics 32:16–35, 1964.

[21] Nieman RE, Fisher DG, Seborg DE. A review of process identification and parameter estimation techniques. International Journal of Control 13(2):209–264, 1971.

[22] STIKO. Modelling methods for predicting epidemiological and health economic effects of vaccinations – Guidance for analyses to be presented to the German Standing Committee on Vaccination (STIKO), 2016.

[23] Wang W, Stiehl T, Raffel S, Hoang VT, Hoffmann I, Poisa-Beiro L, Saeed BR, Blume R, Manta L, Eckstein V, Bochtler T, Wuchter P, Essers M, Jauch A, Trumpp A, Marciniak-Czochra A, Ho AD, Lutz C. Reduced hematopoietic stem cell frequency predicts outcome in acute myeloid leukemia. Haematologica. 102(9):1567–1577, 2017.

[24] Kitsos CP. Optimal Experimental Design for Non-Linear Models - Theory and Applications. Springer 2013

[25] Banasiak J, Lachowicz M. Methods of Small Parameter in Mathematical Biology, Birkhäuser 2014.

[26] Cromwell HC, Mears RP, Wan L, Boutros NN. Sensory gating: a translational effort from basic to clinical science. Clin EEG Neurosci. 39(2):69–72, 2008.

[27] Rutherford A. Mathematical Modelling Techniques, Dover Books on Computer Science, 1995.

[28] Daun S, Rubin J, Vodovotz Y, Clermont G. Equation-based models of dynamic biological systems. J Crit Care. 23(4):585–594, 2008.

[29] Breckling B. Individual-based modelling: potentials and limitations. ScientificWorld-Journal. 2:1044–62, 2002.

[30] Ertel W. Grundkurs Künstliche Intelligenz. Eine praxisorientierte Einführung, 4. Aufl., Springer Vieweg, 2016.

Über die Autoren

Thomas Stiehl studierte Mathematik und Medizin an der Universität Heidelberg, wo er auch in Mathematik promovierte. Seit 2021 ist er Professor für „Disease Modeling“ am Universitätsklinikum Aachen und an der RWTH Aachen. Seine Forschung befasst sich mit der Entwicklung mechanistischer mathematischer und computergestützter Modelle von stammzellgetriebenen Prozessen, wie z. B. Geweberegeneration und Krebs. Einen Schwerpunkt stellt hierbei die auf klinischen Routinedaten basierende Modellierung maligner Erkrankungen des blutbildenden Systems - v.a. der akuten myeloischen Leukämie - dar. Vorrangiges Ziel der Modellierung ist ein enger Bezug zu klinischen Fragestellungen sowie zu Aspekten der personalisierten Medizin und Systemmedizin. Andere Forschungsthemen von Herrn Stiehl umfassen die adulte Neurogenese, die Regulation von Pflanzenstammzellen sowie Fragen der Stammzellalterung.

Anna Marciniak-Czochra ist Professorin der angewandten Mathematik an der Universität Heidelberg und Leiterin der Forschungsgruppe „Applied Analysis and Modeling in Biosciences“ am Institut für angewandte Mathematik, IWR und Bioquant. Sie studierte Mathematik an der Warschauer Universität, Polen, und promovierte in Heidelberg. Die interdisziplinäre Expertise von Anna Marciniak-Czochra liegt in den Bereichen der angewandten Mathematik, Biomathematik und Systembiologie. Ihr Forschungsschwerpunkt ist die Dynamik der Selbstorganisation und Strukturbildung bei Entwicklungs- und Regenerationsprozessen sowie bei Krebs. Ziel ihrer Forschung ist die Entwicklung und Analyse mehrskaliger mathematischer Modelle zur Dynamik der Strukturbildung in vielzelligen Systemen. Zu diesem Zweck leitet sie neue mathematische Methoden zur Modellierung solch komplexer Prozesse her. Ihre mathematischen Schwerpunkte sind partielle Differentialgleichungen, dynamische Systeme und Mehrskalenanalysis. Die in der Gruppe von Anna Marciniak-Czochra entwickelten mathematischen Modelle und Methoden werden in Zusammenarbeit mit Experimentatoren und Medizinern auf Probleme der Entwicklungs- und Zellbiologie sowie Medizin angewendet.

Korrespondenzadressen:
Prof. Dr. Thomas Stiehl
Institute for Computational Biomedicine – Disease Modeling
RWTH Aachen

Pauwelsstr. 19
52074 Aachen

E-Mail: tstiehl@ukaachen.de
Homepage: http://www.thomas-stiehl.de/

Prof. Dr. Anna Marciniak-Czochra
IWR & Bioquant
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 205
69120 Heidelberg

E-Mail: anna.marciniak@iwr.uni-heidelberg.de
Homepage: http://wwwagmarciniak.iwr.uni-heidelberg.de/folder_people/Anna.Marciniak/index.html