

Zwischen milieu intérieur und medical decision making – Aspekte einer medizinischen Kybernetik

J. W. Dietrich

Eine erweiterte und überarbeitete Fassung dieses Manuskripts wird voraussichtlich im Herbst 2005 als Buchbeitrag in dem Band "Biokybernetik - Bioinformatik und Bioethik" (Hrsg. Siegfried Piotrowski und Klaus Fuchs-Kittowski, trafo-Verlag Berlin) erscheinen.

Tous les mécanismes vitaux, aussi différents qu'ils soient, ont pour unique but de maintenir constantes les conditions de la vie dans le milieu intérieur. [Bernard 1859]

Seit wenigen Jahren erfreuen sich in den Lebenswissenschaften mehrere Theorien eines immer weitergehenden Einflusses, die unter Etikettierungen wie Systembiologie [Kitano 2001], Netzwerktheorie [Barabási und Oltvai 2004] oder Signalomics nur scheinbar unabhängige Herangehensweisen an komplexe Zusammenhänge darstellen. *Navigation* ist der übergreifende Gedanke, der so unterschiedliche Gebiete wie Regelungstheorie, Entscheidungstheorie und Systemwissenschaft verbindet. *Navigation* als Lage- und Kursbestimmung nebst den zugehörigen Signalverarbeitungsprozessen und Steuerkommandos ist die Grundlage dessen, was lebende Organismen von der bloßen Ansammlung materieller Ingredienzien unterscheidet – von der molekularen Ebene bis zum Sozialverhalten. Denn stets stellen sich Prozesse des Lebens als solche des Suchens, Kommunizierens, Disponierens und Vervollkommnens dar, ob es sich nun um die Regulation der Sauerstoffspannung im Blut oder die Organisation eines Ameisenvolkes handelt. Navigationsaufgaben sind damit schließlich auch Fragestellungen ärztlicher Entscheidungsfindung, die sich in einem komplexen Raum aus individuellen, sozialen und ethischen Anforderungen entfalten.

Übertragung, Verarbeitung und Speicherung von Information, Regelung und Steuerung sowie Entscheidungsprozesse gehören wesentlich zusammen, weshalb es nicht wunder nimmt, wenn das der Nautik entlehnte Konzept der Kybernetik zu einer Wissenschaft mit weitreichenden Implikationen werden sollte, die angetreten war, das Verständnis komplexer Systeme und Handlungsräume zu erschließen.

Trotz bemerkenswerter Anfangserfolge und weitreichender Hoffnungen für die Zukunft darf allerdings nicht verschwiegen werden, daß die klassische Kybernetik, die bereits in ihren Anfängen auch auf medizinische Fragestellungen ausgerichtet war, sehr bald auf Grenzen der Machbarkeit stieß. Auf inhaltlicher Ebene dürften hierfür insbesondere zu naive Annahmen über die Struktur lebender Systeme ursächlich sein. An vorderster Stelle wäre die häufig geübte Praxis der Linearisierung von Wirkungsgefügen zu nennen, die – vorausgesetzt, daß die Parameter geeignet angepaßt werden – im Regelfalle zwar zu einem realistischen Verhalten des simulierten Systems führt, dann aber im Studium pathologischer Situationen, wie sie Erkrankungen ebenso wie etwa ökologische Krisen darstellen, versagen muß. Gerade hier aber müßte sich die Modellierung dynamischer

Systeme bewähren, wenn sie auch zu praktisch anwendbaren Erkenntnisgewinnen führen sollte. Die Folge dieser immanenten Beliebigkeit der naiven Modellierung sollte es dann sein, daß sich der wissenschaftliche Mainstream zunächst wieder der reduktionistischen Konzentration auf molekulare Mechanismen des Lebens zuwandte.

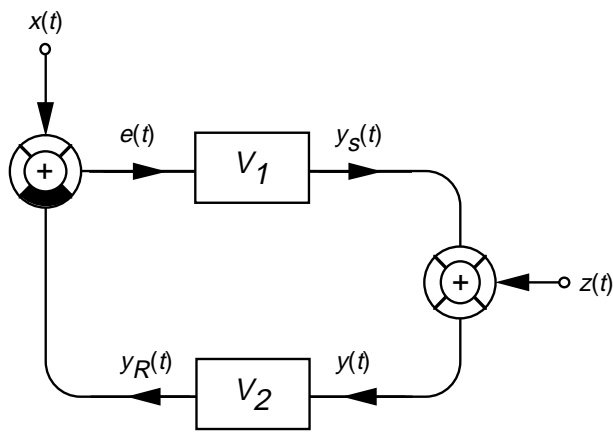
Wenn heute im Sinne einer *neueren Kybernetik* holistische und integrative Sichtweisen auf hohem wissenschaftlichem Niveau wiederbelebt werden, dann nicht aus der nostalgischen Neugier nach dem Vergangenen heraus, sondern kraft der Erkenntnis, daß sich komplexe, vielfach vernetzte und rückgekoppelte Systeme, wie sie dem Leben zugrunde liegen, nicht befriedigend allein auf biochemischer, genetischer oder anatomischer Ebene abbilden lassen. Diesen Bemühungen kommen zugleich außerordentliche Fortschritte der Modellierungsmethoden und der Simulations- und Rechnertechnik in den vergangenen Jahren zugute.

Medizinische Systemwissenschaft

In seinem berühmt gewordenen Satz "*La fixité du milieu interieur est la condition de la vie libre, indépendante*" faßte Claude Bernard die Konsequenzen aus der Beobachtung zusammen, daß lebende Zellen in Abwesenheit einer konstanten und zuträglichen Umgebung zugrundegehen [Bernard 1878]. Wenn ihm auch die rückgekoppelte Natur dieses Zusammenhanges wohl bewußt war, blieb es Walter B. Cannon vorbehalten, für diese Konstanzleistung den Begriff "Homöostase" zu prägen [Cannon 1926].

Auf diese fundamentalen Vorarbeiten aufbauend befaßte sich die Systemtheorie in den Lebenswissenschaften zunächst vornehmlich mit Regulationsprozessen – so weitgehend, daß die Begriffe Regelungstheorie und Kybernetik gelegentlich unvorsichtigerweise gleichgesetzt wurden. Entscheidende Durchbrüche gelangen dabei im „Midcentury“ des 20. Jahrhunderts der *Cybernetics Group* um Norbert Wiener [Heims 1991, Wiener 1999], aber auch Hermann Schmidt, Ilya Prigogine, Pëtr Anochin und anderen.

Wie oben bereits angedeutet, konzentrierte sich die Forschung in dieser Zeit zunächst auf lineare Systeme (Abb. 1) [Röhler 1973, Cruse 1981].



$$e(t) = x(t) - y_R(t) \quad (1.1)$$

$$y_S(t) = V_1 e(t) \quad (1.2)$$

$$y(t) = y_S(t) + z(t) \quad (1.3)$$

$$y_R(t) = V_2 y(t) \quad (1.4)$$

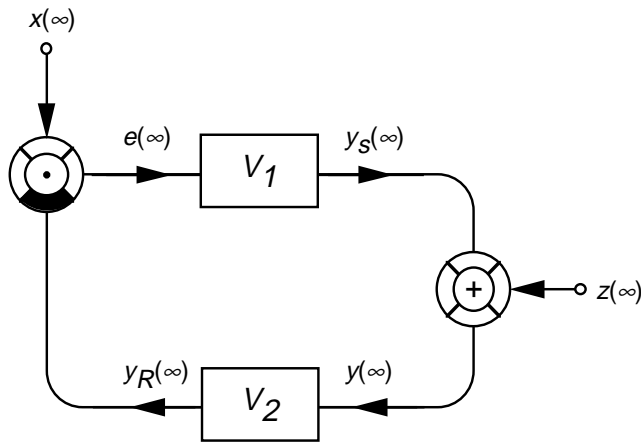
$$y(t) = \frac{V_1 x(t) + z(t)}{1 + V_1 V_2} \quad (1.5)$$

Abb. 1: Einfacher linearer Regelreis nullter Ordnung (P-Regler)
 $x(t)$: Sollwert, $z(t)$: Störgröße

Es gelingt, einfache Systeme – etwa die Bindung mancher Hormone und Elektrolyte an gewisse Plasmaeiweiße – als lineare Regelkreise zu modellieren. Vielfach wurde versucht, dieses Modell auf weitere biologische Systeme anzuwenden, teils unter Hinzunahme von Integral- (I-) und Differential- (D-) Elementen oder von Verzögerungsgliedern höherer Ordnung. Freilich mußten die meisten dieser Ansätze scheitern, da sie die wirklichen Ein-Ausgangs-Beziehungen der Subsysteme nicht korrekt abbildeten. Wie einleitend bereits angedeutet behalf man sich dabei mit „Linearisierungen“ dergestalt, daß man die Parameter der modellierten Übertragungsfunktionen (im Beispiel der Abb. 1 etwa die Verstärkungsfaktoren V_1 und V_2) so anpaßte, daß das Modell im Gleichgewicht realistische Ergebnisse produzierte – freilich ohne daß damit realistische Hypothesen über die Pathogenese von Krankheitsbildern gewonnen werden konnten.

Für Anwendungen, die über triviale Feststellungen von Verhaltensähnlichkeiten hinausgehen, ist es daher unerlässlich, sog. *parametrisch isomorphe* Modelle zu entwickeln, die auf empirisch ermittelten Eigenschaften der Übertragungsglieder basieren [Dietrich et al. 2002].

Der erste Schritt in diese Richtung ist der Ersatz des additiv arbeitenden Reglers im Modell durch ein multiplikatives Glied (Abb. 2). Denn es ist völlig klar, daß etwa ein Hormonspiegel oder die Entladungsrate einer Nervenzelle nicht negativ werden können – was aber im Falle des Proportionalreglers aufgrund der subtraktiven Verrechnung für die Größe $e(t)$ in bestimmten Fällen zutreffen müßte.



$$e(t) = \frac{x(t)}{y_R(t)} \quad (1.6)$$

$$y_S(t) = V_1 e(t) = \frac{V_1 x(t)}{y_R(t)} \quad (1.7)$$

$$y(t) = z(t) + y_S(t) = z(t) + \frac{V_1 x(t)}{y_R(t)} \quad (1.8)$$

$$y_R(t) = V_2 y(t) \quad (1.9)$$

$$y(t) = z(t) + \frac{V_1 x(t)}{V_2 y(t)} \quad (1.10)$$

$$y_{1,2} = \frac{z}{2} \pm \frac{\sqrt{V_2^2 z^2 + 4V_1 V_2 x}}{2V_2} \quad (1.11)$$

Abb. 2: Quotientenregelkreis (Divisiver Regelkreis) nullter Ordnung

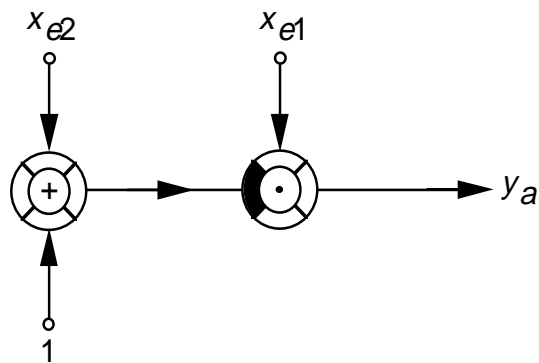
Dieses multiplikative Modell zeigt noch Linearitäten in den beiden Verstärkungsfaktoren V_1 und V_2 . Auch dies ist allerdings eine unrealistische Annahme, da in lebenden Organismen ein Subsystem auch auf exzessive Steigerung seiner Anregung nicht im gleichen Maße antwortet, da das Superpositionsprinzip [Röhler 1973, Varjú 1977]

$$\begin{aligned} x_{e1}(t) &\rightarrow y_{a1}(t) \\ x_{e2}(t) &\rightarrow y_{a2}(t) \\ &\Rightarrow \\ \gamma x_{e1}(t) + \delta x_{e2}(t) &\rightarrow \gamma y_{a1}(t) + \delta y_{a2}(t) \end{aligned} \quad (1.12)$$

nicht gilt. Im nächsten Schritt geht es daher darum, die linearen Verstärkungsfaktoren durch empirisch ermittelte Relationen zu ersetzen, als deren wichtigste die Michaelis-Menten-Kinetik gelten kann, die mit

$$y_a = \frac{G x_e}{D + x_e} \quad (1.13)$$

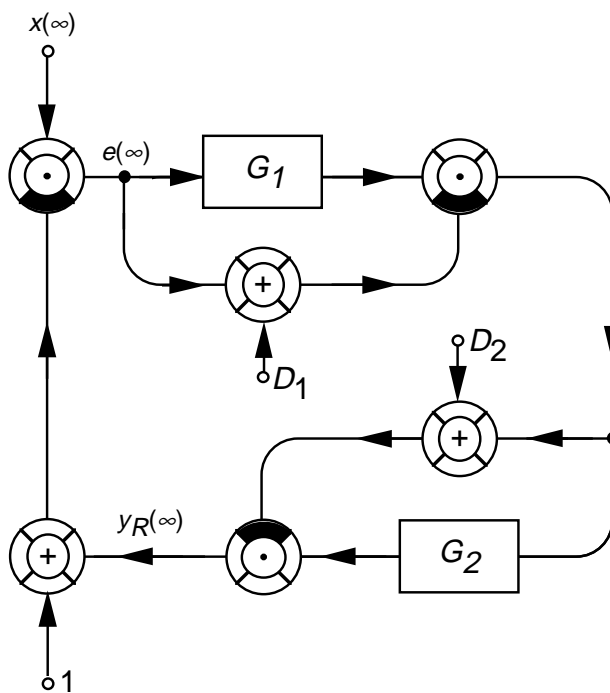
als Funktion der Maximalleistung G , der Halbmaximalitätskonstante D und des Eingangssignals x_e definiert ist.



$$y_a = \frac{x_{e1}}{1 + x_{e2}} \quad (1.14)$$

Abb. 3: Nicht-kompetitive Hemmung durch V-Allosterie

Ein Beispiel eines Regelkreises, der sowohl im direkten als auch im rückführenden Zweig mit Michaelis-Menten-Kinetiken arbeitet, ist in Abbildung 4 dargestellt. Der Regler ist dort, wie in Abb. 3 veranschaulicht, als nicht-kompetitive Gegenkoppelung im Sinne einer Allosterie vom V-Typ modelliert (MMH-N-Regelkreis [Dietrich 2002]).



$$e(t) = \frac{x(t)}{1 + y_R(t)} \quad (1.15)$$

$$y_c(t) = \frac{G_2 y(t)}{D_2 + y(t)} \quad (1.16)$$

$$y(t) = \frac{G_1 e(t)}{D_1 + e(t)} \quad (1.17)$$

Abb. 4: Quotientenregelkreis mit Michaelis-Menten-Hill-Kinetiken, nichtkompetitiv gegengekoppelt durch Allosterie vom V-Typ (MMH-N-Regelkreis)

Bei dem Versuch, das entsprechende Gleichungssystem analytisch zu lösen, kommen wir über die rekursive Gleichung

$$y(t) = \frac{G_1 x(t)}{D_1 + \frac{D_1 G_2 y(t)}{D_2 + y(t)} + x(t)} \quad (1.18)$$

für $t \rightarrow \infty$ auf die drei Variablen

$$a = D_1 + D_1 G_2 + x(t) , \quad (1.19)$$

$$b = D_1 D_2 + D_2 x(t) - G_1 x(t) \quad (1.20)$$

und

$$c = -G_1 D_2 x(t) , \quad (1.21)$$

die in die quadratische Gleichung zweiten Grades

$$ay^2 + by + c = 0 \quad (1.22)$$

eingehen. Bekanntlich hat diese Gleichung die beiden Lösungen

$$y_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} . \quad (1.23)$$

Da alle Parameter des Regelkreises positiv sind, gilt, wie man leicht nachrechnen kann,

$$b < b^2 - 4ac > 0 , \quad (1.24)$$

so daß eine der beiden verschiedenen Lösungen positiv, die andere aber negativ ist. Die positive dieser Lösungen ist der Gleichgewichtswert, den der Regelkreis anstrebt.

Obwohl dieser Ansatz komplexer als die Annäherung durch lineare Modelle ist und sich aufgrund der Nichtlinearität die klassischen Stabilitätsmaße der Regelungstechnik nicht anwenden lassen, hat er den Vorteil, daß er zu begründeteren Ergebnissen führt, da die Parameter eineindeutig auf experimentell ermittelte Werte wie Dissoziationskonstanten an Rezeptoren und Maximalaktivitäten von Enzymen abgebildet werden können (parametrische Isomorphie).

MMH-N-Regelkreise finden insbesondere in der Modellierung endokriner und enzymatischer Steuerungsmechanismen fruchtbare Anwendung. So konnte ein nichtlineares Modell des Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreises (Abb. 5) die Existenz eines Ultrashort-Feedback-Mechanismus im Hypophysenvorderlappen voraussagen und auf diese Weise eine neue Erklärung für die pulsatile Ausschüttung des Peptidhormons TSH

liefern [Dietrich 2002, Dietrich et al. 2004].

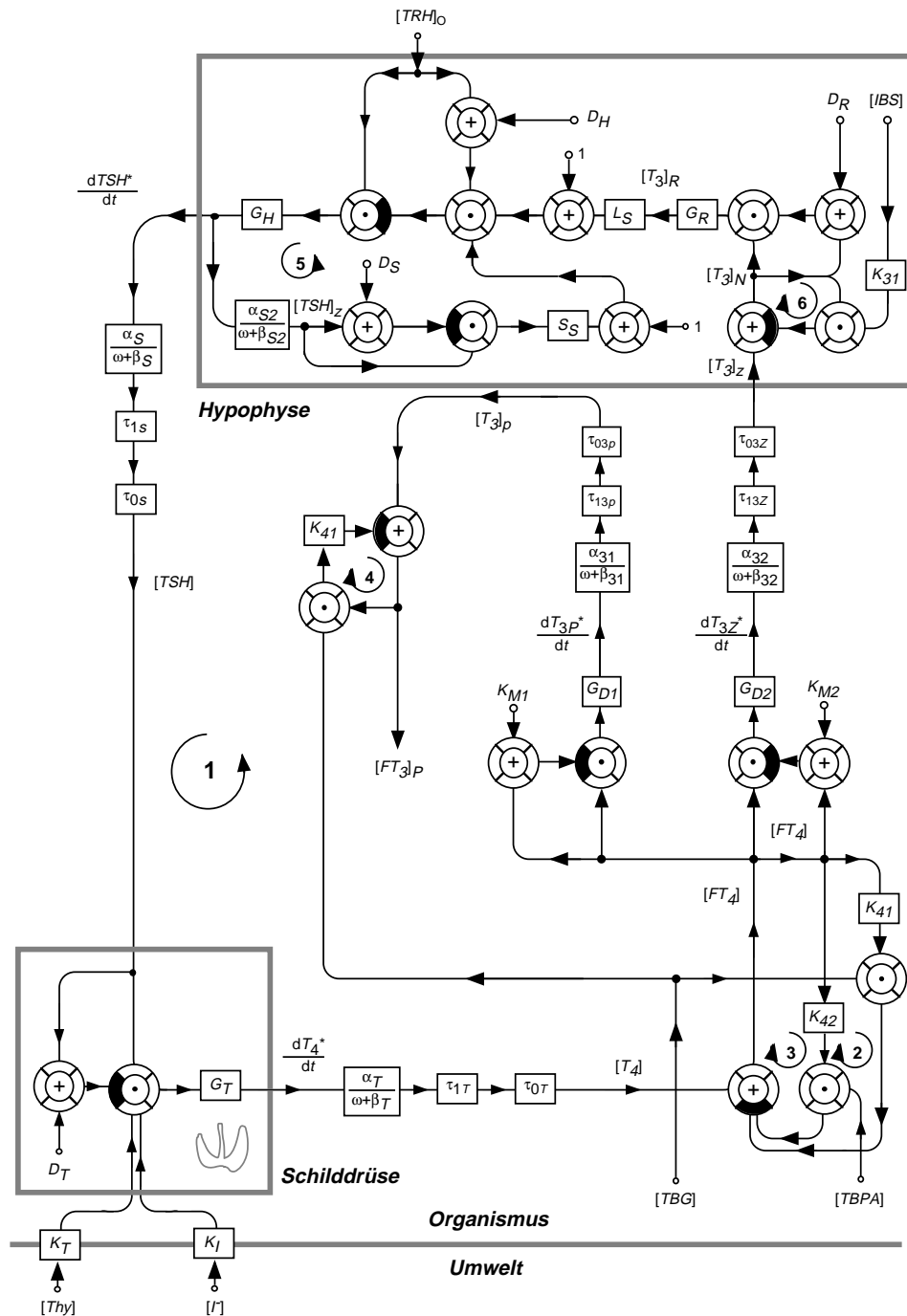


Abb. 5: Parametrisch isomorphes Modell des thyreotropen Regelkreises (mit freundlicher Genehmigung des Verlages entnommen aus [Dietrich 2002]).

Auch auf zellulärer Ebene konnten systemtheoretische Konzepte erfolgreich angewandt werden. So zeigten etwa Shvartsman et al. [2002] die oft überaus bedeutsamen Auswirkungen lokaler autokriner Regulationsmechanismen auf die Wachstumssteuerung von Zellen (Abb. 6).

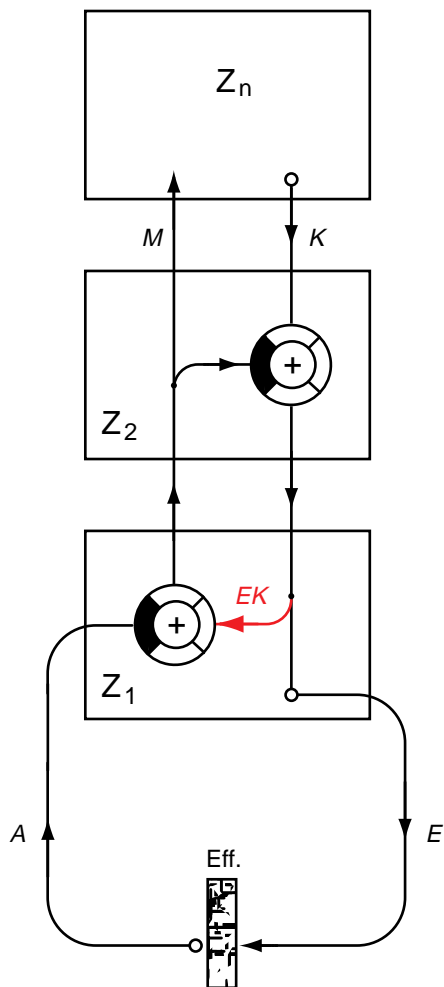


Abb. 7: Das Reafferenzprinzip.

Kraft der (Re-) Afferenz A würde die über die Efferenz E gesteuerte Reaktion des Effektors zu einer irrtümlichen Wahrnehmung etwa einer Umweltbewegung (und damit z. B. zu Schwindel) führen. Dies kann im peripheren Zentrum Z_1 durch die Efferenzkopie EK verhindert werden [v. Holst und Mittelstaedt 1950]

Aufgrund vielfältiger externer Einflüsse und der intra- und interindividuellen Variabilität von Kompartimenten und Subsystemen sind Störsignale oft so erheblich, daß sie in der selben Größenordnung wie das zu übertragende Signal liegen. Für eine zuverlässige Signalübertragung ist daher ein effizientes Rauschunterdrückungsverfahren notwendig, wie es im Prinzip der antagonistischen Redundanz [Dietrich und Boehm 2004] realisiert ist. Hierbei liegen parallel geschaltete Übertragungskanäle vor, die vom Eingangssignal gegenläufig gesteuert werden und ihrerseits am Ausgang antagonistisch wirken (Abb. 8).

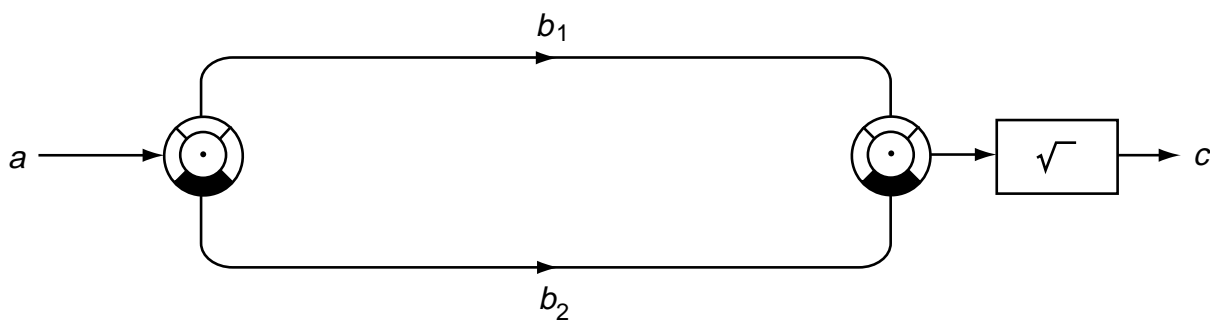


Abb. 8: Multiplikativ-divisive antagonistische Redundanz

Wenn *einer* dieser Kanäle durch ein Störsignal z *multiplikativ* beeinflusst wird, dann antwortet das System über die Vermittlungssignale

$$b_1 = az \tag{1.25}$$

und

$$b_2 = \frac{1}{a} \tag{1.26}$$

mit dem Ausgangssignal

$$c = a\sqrt{z} \ , \tag{1.27}$$

in dem das Störsignal auf seine Wurzel reduziert wurde. In dem tatsächlich realistischeren Falle, daß *beide* Vermittlungssignale simultan und gleichartig gestört werden (bei hormonellen oder enzymatischen Kanälen etwa durch Schwankungen im Flüssigkeitsgehalt des Organismus oder durch Temperatureinflüsse), kann über

$$b_1 = az; b_2 = \frac{z}{a} \tag{1.28}$$

das Störsignal ganz ausgeschaltet werden:

$$c = \sqrt{\frac{az}{\frac{z}{a}}} = a \ . \tag{1.29}$$

Bei *additiver* Überlagerung der Störung gelingt es zwar nicht mehr, die Störung zur Gänze auszugleichen, immerhin kann sie aber mit

$$c = \sqrt{\frac{a(a+z)}{1+az}} \tag{1.30}$$

in ihrer Wirkung erheblich eingeschränkt werden (Abb. 9 und Abb. 10).

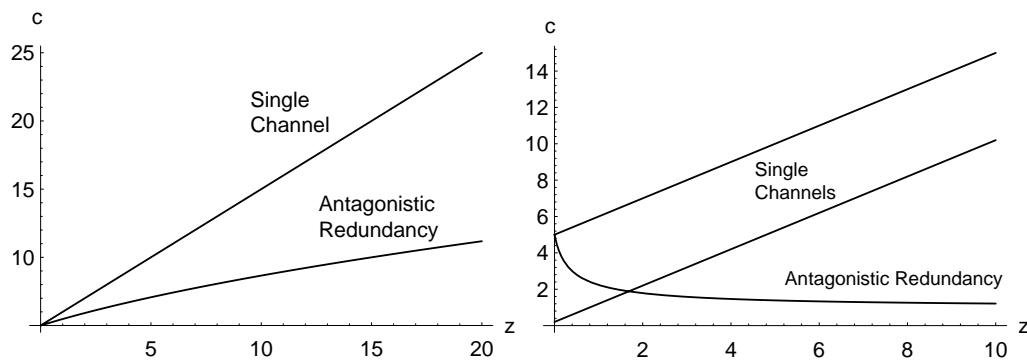


Abb. 9: Additive Wirkung des Störsignals z auf ein Vermittlungssignal (links) bzw. beide Vermittlungskanäle (rechts) und das Ausgangssignal eines Systems mit multiplikativ-divisiver antagonistischer Redundanz [Dietrich und Boehm 2004].

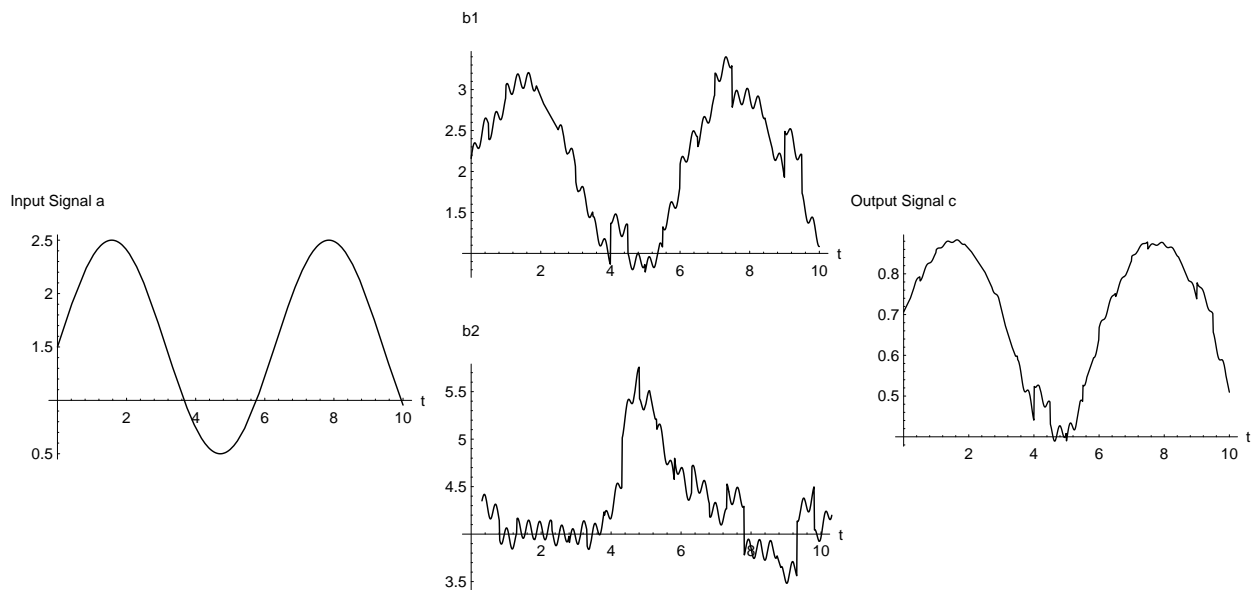


Abb. 10: Reduktion eines Störsignals, das additiv auf die einzelnen Kanäle $b1$ und $b2$ wirkt (Mitte), durch multiplikativ-divisive antagonistische Redundanz.

Auch in einem realistischeren nichtlinearen System, das ähnlich wie der MMH-N-Regelkreis auf antagonistischer Redundanz mit nichtkompetitiver Hemmung und Michaelis-Menten-Kinetiken beruht (Abb. 11), werden Störungen erheblich reduziert. In Simulationsrechnungen zeigte sich, daß durch die antagonistische Redundanz etwa der Rauschabstand eines solchen Systems von 3,1 dB bzw. 3,6 dB auf 10,5 dB erhöht wird (Abb. 12).

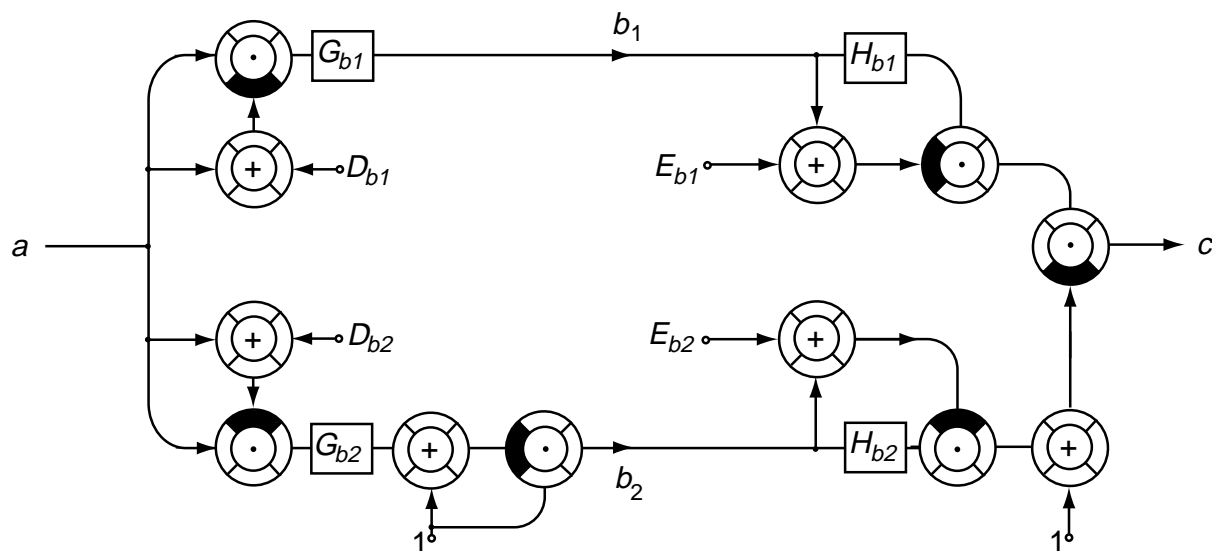


Abb. 11: Antagonistische Redundanz auf der Basis von Michaelis-Menten-Hill-Kinetiken und nicht-kompetitiver Hemmung.

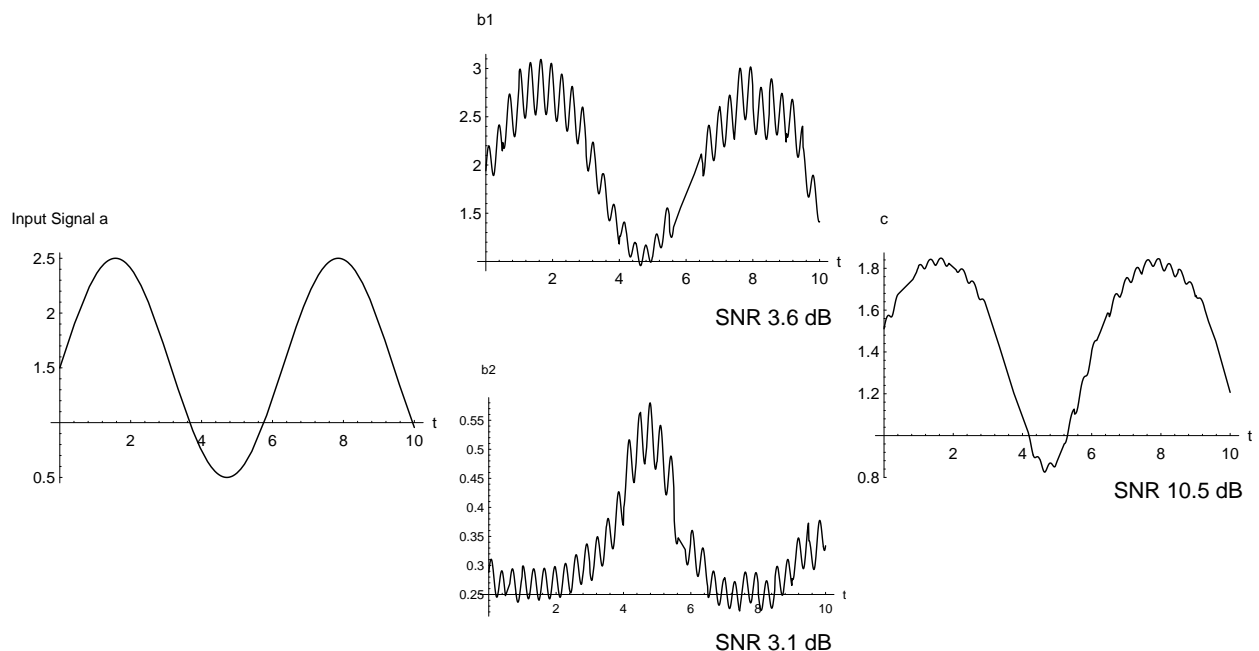


Abb. 12: Die Wirkung des Systems in Abb. 10 auf ein Nutz- und ein Störsignal.

In der Tat finden sich antagonistisch organisierte Strukturen im menschlichen Organismus sehr häufig. Das Spektrum reicht von der Signalübertragung durch antagonistische Hormone (vgl. etwa das Paar Leptin und Ghrelin sowie Insulin mit seinen vielen Gegenspielern wie Glukagon, Adrenalin und Noradrenalin, Abb. 13) bis hin zum Aufbau des vegetativen Nervensystems aus zwei gegeneinanderwirkenden Komponenten.

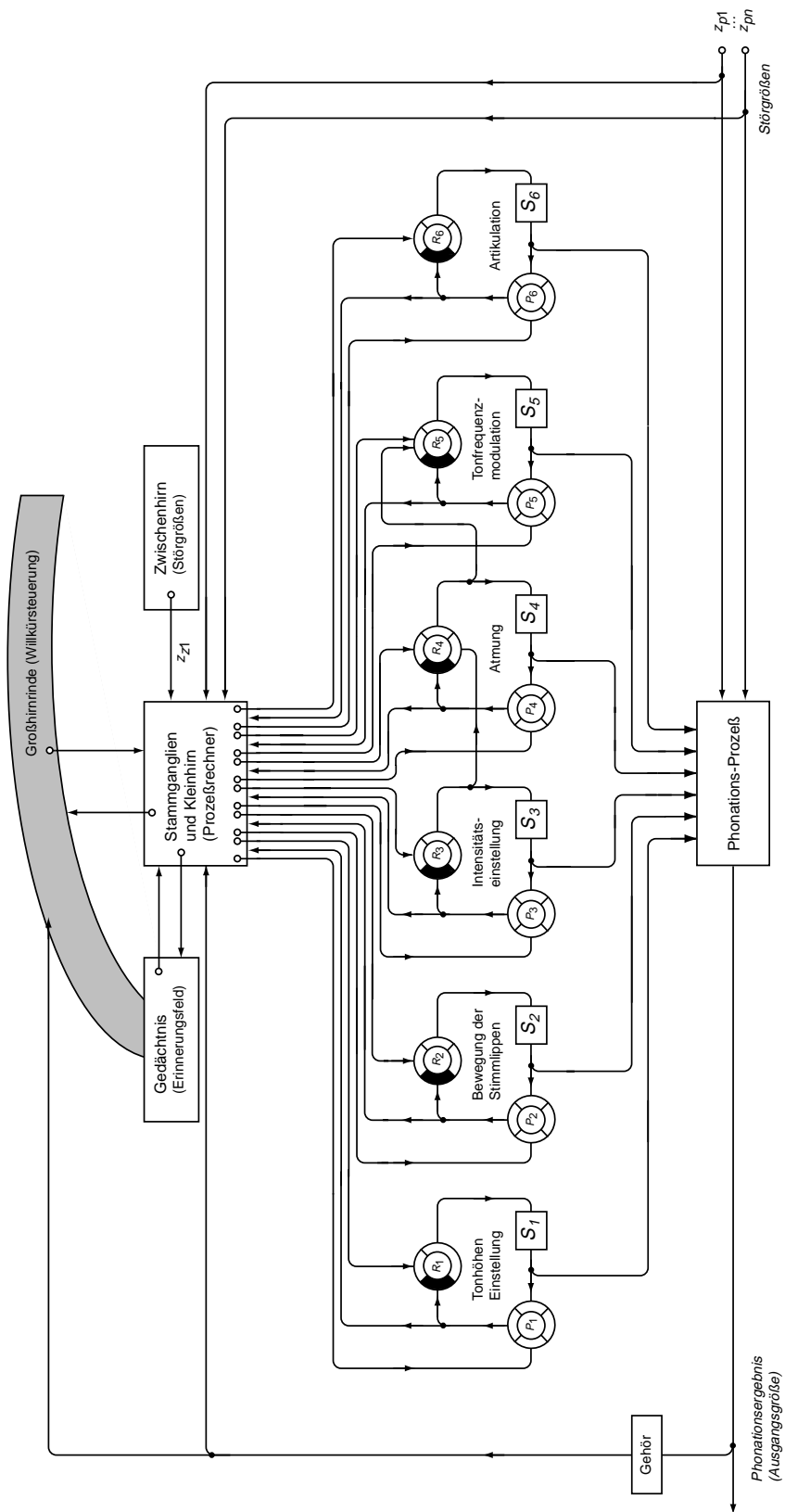


Abb. 14: Regelung der Phonation durch Servosteuerungen und biologische Prozessrechner [nach Früh 1965].

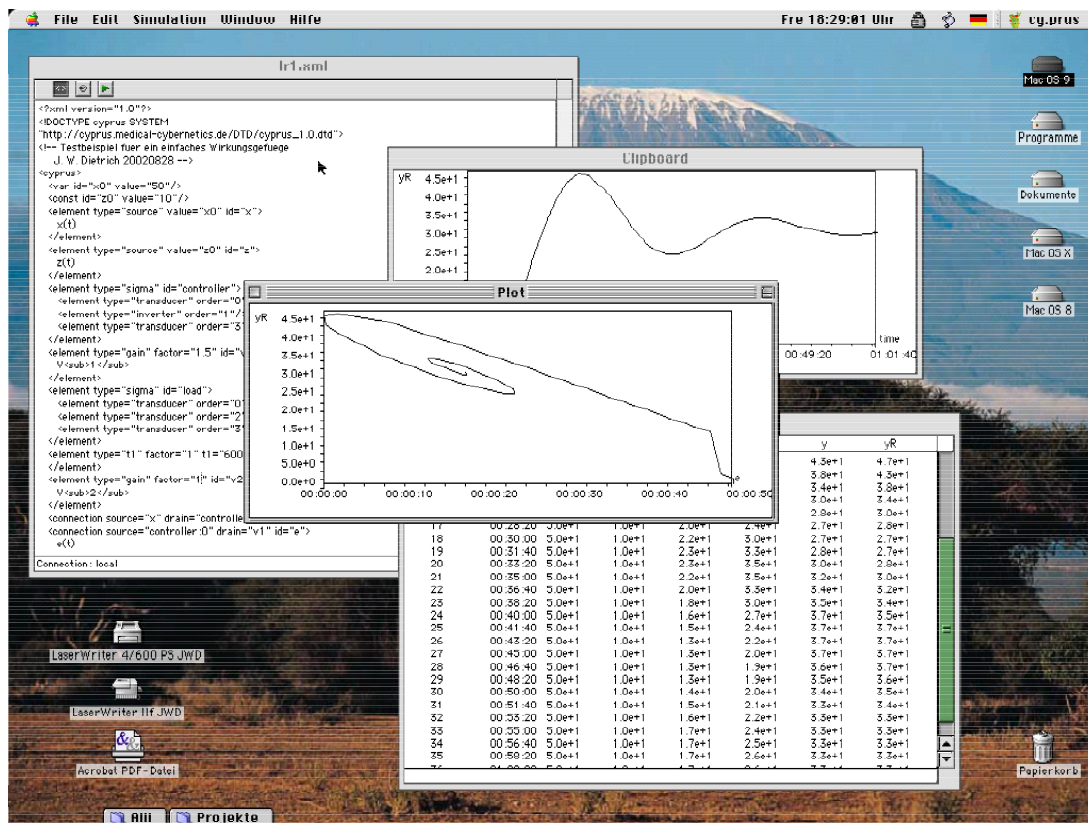


Abb. 16: Das XML-basierte biokybernetische Simulationssystem cy.prus

Klinische Anwendungen der medizinischen Systemwissenschaft reichen vom Schwindeltraining (in dem Efferenzkopien und Störgrößenaufschaltungen „erlernt“ werden) bis zur systemischen Therapie auf psychosozialer Ebene [Tretter 1989]. Ein Verfahren zur Diagnostik endokriner Funktionsstörungen ist der *Struktur-Parameter-Inferenz-Ansatz (SPINA)*, eine nichtlineare Methode zur Berechnung konstanter Strukturparameter endokriner Regelkreise aus gemessenen Hormonspiegeln, die in ersten Pilotanwendungen bei Störungen des Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreises eine höhere diagnostische Leistung als die konventionelle isolierte Interpretation der beteiligten Hormone erbrachte [Dietrich et al. 1999, Dietrich 2002]. Dabei geht es darum, aus den im Patienten simultan gemessenen Hormonen TSH, T₄ und T₃ Strukturparameter des Wirkungsgefüges wie die Sekretionsleistung der Schilddrüse

$$G_T = \frac{\beta_T (D_T + [TSH])(1 + K_{41}[TBG] + K_{42}[TBPA])[FT_4]}{\alpha_T [TSH]} = \frac{\beta_T (D_T + [TSH])[T_4]}{\alpha_T [TSH]} \quad (1.31)$$

und die Summenaktivität der peripheren 5'-Dejodinase

$$G_D = \frac{\beta_{31} (K_{M1} + [FT_4]) (1 + K_{30}[TBG]) [FT_3]}{\alpha_{31} [FT_4]} = \frac{\beta_{31} (K_{M1} + [FT_4]) [T_3]}{\alpha_{31} [FT_4]} \quad (1.32)$$

zu errechnen. Voraussetzung dieses Ansatzes ist, daß sich das System im Gleichgewicht befindet und daß die Hormonspiegel aus gleichzeitig entnommenen Blutproben bestimmt werden.

Biologische Informationstheorie

Die Navigationsleistungen, welche die Systemtheorie beschreibt und näher untersucht, sind natürlich nur in ihrer Eigenschaft als Informationsverarbeitungsprozesse sinnvoll zu analysieren. Dies wird bereits daraus klar, daß bei jedem der oben illustrierten Wirkungsgefüge der Träger des jeweiligen Signals mehrmals wechselt. Dieser Träger freilich kann von sehr verschiedenartiger stofflicher oder energetischer Natur sein. So kann das selbe Signal energetisch durch nervale elektrotonische Potentiale oder frequenzmodulierte Abfolgen von Aktionspotentialen oder aber stofflich, etwa durch Zytokine, Hormone oder Intrazellulärtransmitter (second und third messenger, Transkriptionsfaktoren etc.) übertragen werden. Im Hinblick auf Steuerungs- und Regelungsprozesse übertragen auch so unterschiedliche Größen wie die Aktivität von Enzymen, die Spannung von Muskeln, die Energie des trachealen Luftstroms oder der arterielle Blutdruck Information, die anschließend von Rezeptoren aufgenommen und weiterverarbeitet wird.

Ohne zu sehr auf Details einzugehen, für die auf R. Löthers Beitrag „Der Informationsbegriff in der Biologie“ im selben Bande verwiesen sei, soll hier allerdings angedeutet werden, daß Information im menschlichen Organismus auf drei verschiedene Weisen übertragen und gespeichert werden kann:

Das für die Digitaltechnik so entscheidende Shannonsche Informationsmaß

$$h(p) = \log_2 \frac{1}{p} \text{ bit}, \quad (2.1)$$

das beim Übergang zu einer Zeichenfolge durch die Entropie

$$H = - \sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i \quad (2.2)$$

gekennzeichnet ist [Shannon und Weaver 1949, 1998], bildet im biologischen Kontext die Grundlage für die informationstheoretische Beschreibung der Speicherung im genetischen Code, dessen fehlertolerantes 6-bit-System in den rasch wachsenden Gebieten der molekularen Informationstheorie [Schneider 1997], der Delila-Initiative [Schneider und Lewis 2004] und der Theorie molekularer Maschinen [Schneider 1991] untersucht wird. Nur angespielt sei auf die multiplen Krankheitsbilder, die durch Störungen in diesem Bereich verursacht und mitbedingt sind und auf die neuen technischen und therapeutischen Möglichkeiten, die den großen Fortschritten der letzten Jahre

entspringen, zugleich aber mit verschiedenartigen immanenten ethischen Problemen einhergehen. Für Einzelheiten soll auf die Beiträge „Die Arbeit des Nationalen Ethikrats“ von S. Piotrowski, „Synergieeffekte der Bioinformatik und die Ehrfurcht vor dem Leben“ von K. Fuchs-Kittowski und S. Piotrowski und „Extrauterines Klonen - Eine Einschätzung aus Sicht biomedizinischer Ethik“ von J. Clausen in diesem Band verwiesen sein.

Als zweite Form der biologischen Informationsspeicherung und -verarbeitung spielt die parallel verteilte Organisation für die Funktion neuronaler Netzwerke im Zentralnervensystem eine entscheidende Rolle, der vom Konnektionismus (s. u.) Rechnung getragen wird.

Die Nachrichtenübertragung und -verarbeitung in peripheren Subsystemen, die meist durch Enzymnetze, Zytokine, Hormone oder andere Mediatoren verwirklicht sind, erfolgt schließlich auf eine dritte Weise in Form analog codierter Signale wie im Abschnitt „Medizinische Systemwissenschaft“ beschrieben. Die informationelle Beschreibung dieser analogen Signale S sollte zweckmäßigerweise als Pegelmaß

$$L = 20 \log \frac{S}{S_0} \text{ dB} \quad (2.3)$$

in Relation zu einer Bezugsgröße S_0 erfolgen. Mit Hilfe von Leckintegratoren (Leaky integrate-subsystem oder ASIA Element [Dietrich 2000]) können analoge Signale für eine begrenzte Zeit gespeichert werden. Für die physiologische, diagnostische und therapeutische Bedeutung dieser Modelle sei auf den vorangehenden Abschnitt verwiesen.

Anwendungen des Konnektionismus

Konnektionistische Modelle, die ihren Ursprung in den Vorarbeiten von McCulloch und Pitts [1943] haben, beschreiben das Informationsverhaltensverhalten von Neuronennetzen in Form massiv paralleler Systeme, die aus einfachen Grundkomponenten aufgebaut sind.

Es konnte bereits früh gezeigt werden, daß solche Wirkungsgefüge jede übliche Rechenoperation durchführen können und nach entsprechender Erweiterung [Hebb 1949] auch lernfähig sind.

Lag die Motivation der konnektionistischen Modellierung zu Beginn auch in der Erklärung des biologischen Verhaltens natürlicher neuraler Netze, verschob sich der Schwerpunkt im letzten Drittel des 20. Jahrhunderts zu Gunsten technischer Anwendungen, konnte doch gezeigt werden, daß simulierte Neuronennetze gerade bei Aufgaben der Mustererkennung entscheidende Leistungsvorteile gegenüber klassischen Algorithmen der künstlichen Intelligenz besitzen. Das Spektrum ihres erfolgreichen Einsatzes reicht dabei von der Zeichenerkennung (OCR) bis zu Robotik und militärischen Anwendungen.

Angetrieben von der nach wie vor bestehenden Lücke zwischen neurophysiologischen und psychologischen Erklärungsebenen wird freilich gegenwärtig versucht, Modelle der parallel verteilten Verarbeitung wieder in breitem Rahmen auf die Lebenswissenschaften anzuwenden. Hier seien insbesondere die Arbeiten von Stephen Grossberg hervorgehoben, dessen Theorien Erklärungsansätze für so unterschiedliche Phänomene wie visuelle Wahrnehmung [Grossberg 2001], Populationsbiologie [Grossberg 1980] und zirkadiane Rhythmen [Grossberg 1983] liefern. Grossbergs Theorie der adaptiven Resonanz [Grossberg 2002] erzeugt Szenarien zur Lösung des Stabilitäts-Plastizitäts-Dilemmas bei Lernprozessen [Grossberg 1991] und zur theoretischen Beschreibung von Krankheitsbildern, etwa der Schizophrenie [Grossberg 2003].

Wenn mit der Modellierung neuraler Netze auch entscheidende Einblicke in die Physiologie und Pathophysiologie des Zentralnervensystems gewonnen werden konnten, so muß doch darauf hingewiesen werden, daß es bisher kaum gelang, konnektionistische Theorien für die Diagnostik oder Therapie von Erkrankungen fruchtbar zu machen – vornehmlich wohl deshalb, weil die interne Struktur funktionsfähiger Netzwerke mit der gegenwärtigen Technologie für Interventionen nur schwerlich zugänglich gemacht werden kann.

Medizinische Entscheidungstheorie

Seit jeher bewegen sich ärztliche Entscheidungen in dem Spannungsfeld zwischen der Unsicherheit der zugrundeliegenden Information und dem Folgenreichtum und oft der Endgültigkeit des Entscheidungsergebnisses. Schon Hippokrates sprach in seinem oft zitierten Satz von der Kürze des Lebens, der Länge der Kunst, der Flüchtigkeit der Gelegenheit, dem trügerischen Charakter der Erfahrung und der Schwierigkeit des Urteils auch von dieser Problematik.

Trotz aller Fortschritte der Medizin sind diese Dilemmata gleich geblieben. Auch heute sind wir damit konfrontiert, daß therapeutische Entscheidungen zwar einer großen Verantwortung geschuldet sind aber auf dem Boden des Risikos und ungewisser Prämissen gefällt werden müssen. Dabei sind die Diagnosen ebenso unsicher wie die Prognose des mutmaßlichen Krankheitsbildes und das Ergebnis der vorgesehenen oder auch nur möglichen Maßnahme. Eine weitere und noch größere Schwierigkeit erwächst der Aufgabe, Ergebnisse in verschiedenen Dimensionen gegeneinander abzuwägen, etwa einen Gewinn an Lebenserwartung gegen die subjektive Lebensqualität.

Nun genügt es nicht, anhand dieser unüberwindlich erscheinenden Probleme die Hände in den Schoß zu legen und – wie dies leider allzu oft geschieht – ohne Rücksicht auf die individuelle Situation der Patienten starre Entscheidungen nach vorgegebenen Mustern zu treffen oder gar in nihilistischer Weise keinen Entschluß zu fällen. Von einer angemessenen medizinischen Praxis ist heute zu fordern, daß sie Entscheidungen unter Maximierung der

Autonomie der Patientin bzw. des Patienten in begründeter und nachprüfbarer Weise trifft. Entsprechend den Prinzipien der evidenzbegründeten Medizin muß dies durch Integration der besten wissenschaftlichen Evidenz mit klinischer Erfahrung und der Wertsetzung der Patientin bzw. des Patienten erfolgen [Fischer und Bartens 1999, Sackett 2000].

Die eingangs geschilderte diagnostische Problematik ist insbesondere dadurch begründet, daß die Symptome des Patienten in der Regel zunächst mehrdeutig mit mehr als einer Diagnose vereinbar sind. Diese Diagnosen, für die zu Beginn des diagnostischen Prozesses der Begriff „Arbeitshypothese“ angemessener erscheint, sind mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten verknüpft. Es ist Aufgabe der Diagnostik, diese Wahrscheinlichkeiten so zu modulieren, daß begründete Entscheidungen möglich sind (Abb. 17).

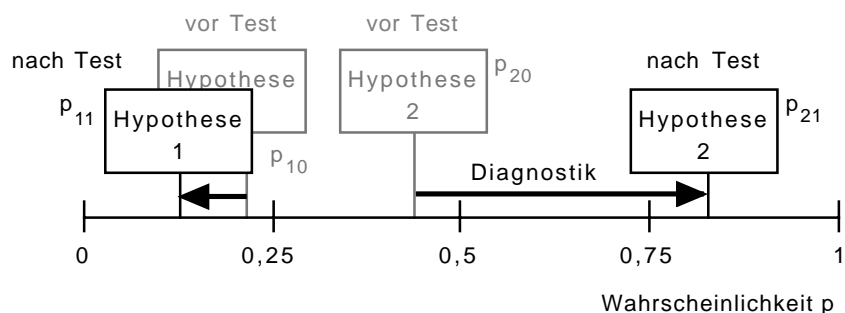


Abb. 17: Der diagnostische Prozeß

Entscheidend ist, daß die *a-priori*-Wahrscheinlichkeiten der Hypothesen von der jeweiligen Prävalenz abhängen, so daß ein seltenes Krankheitsbild etwa in einer Spezialambulanz wesentlich häufiger zu finden sein wird als in einer unselektionierten Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung.

Inwieweit die Diagnostik die Wahrscheinlichkeiten der Arbeitshypothesen zu modifizieren vermag, hängt von der diagnostischen Leistung des verwandten Testverfahrens ab. Diese Leistung läßt sich aus den in Studien ermittelten Anzahlen der richtig positiven (*a*), falsch positiven (*b*), falsch negativen (*c*) und richtig negativen (*d*) Diagnosen als Sensitivität

$$S = \frac{a}{a + c}, \quad (4.1)$$

Spezifität

$$Z = \frac{d}{b + d}, \quad (4.2)$$

Likelihood Ratio für positive Testergebnisse

$$LR^+ = \frac{S}{1 - Z} \quad (4.3)$$

und Likelihood Ratio für negative Testergebnisse

$$LR^- = \frac{1-S}{Z} \quad (4.4)$$

bemessen. Im Falle stetiger Werte, etwa bei Laboruntersuchungen, ergeben sich die Gütemaße in der Regel aus dem 95%-Toleranzbereich der Werte gesunder Probanden. Einen flexibleren Ansatz stellen ROC-Kurven dar (Abb. 18), welche mit

$$\frac{dS}{d(1-Z)} = \frac{C}{B} \frac{1-p[D]}{p[D]} \quad (4.5)$$

die Bestimmung eines optimalen Cut-Off-Punktes (der als der Punkt, an dem die Kurve die Steigung $ds/d(1-Z)$ besitzt, definiert ist) aus Sensitivität, Spezifität, Netto-Nutzen der Therapie für Erkrankte (B), Kosten der Therapie Nicht-Erkrankter (C) und der Krankheitsprävalenz ($p[D]$) erlauben [Sox et al. 1988].

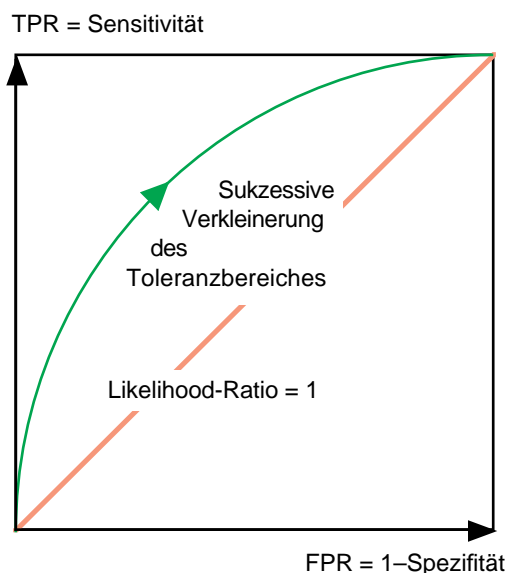


Abb. 18: ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) eines diagnostischen Tests

Mit den Bayesschen Gleichungen

$$p[D|T_+] = \frac{p[D] S}{(p[D] S) + ((1-p[D]) \{1-Z\})} \quad (4.6)$$

und

$$p[D|T-] = \frac{p[D] \{1 - S\}}{(p[D] \{1 - S\}) + (\{1 - p[D]\} Z)} \quad (4.7)$$

wird es möglich, aus diesen Maßzahlen die Wahrscheinlichkeit der fraglichen Diagnose unter der Bedingung eines positiven (Gl. 4.6) bzw. negativen (Gl. 4.7) Testergebnisses zu berechnen und damit die Wahrscheinlichkeiten gemäß Abb. 17 zu akzentuieren.

Alternativ können nach Umrechnung der Wahrscheinlichkeiten in die Odds-Ratio-Form

$$O = \frac{p}{1 - p} \quad (4.8)$$

die *a-posteriori*-Odds (O_2) mit

$$O_2 = O_1 LR \quad (4.9)$$

sehr einfach aus den *a-priori*-Odds (O_1) errechnet werden.

Diese aus den Ergebnissen und der diagnostischen Leistung der angewandten Untersuchungsverfahren errechneten Diagnosewahrscheinlichkeiten bilden eine unentbehrliche Grundlage des therapeutischen Entscheidungsprozesses.

In komplexen Fällen können Entscheidungen über die Therapieplanung, die in einem breitgefächerten Spektrum verschiedener Behandlungsergebnisse vermitteln, dann mit Hilfe von Entscheidungsbäumen, die aus Zufalls- und Entscheidungsknoten aufgebaut sind (Abb. 19), unterstützt werden.

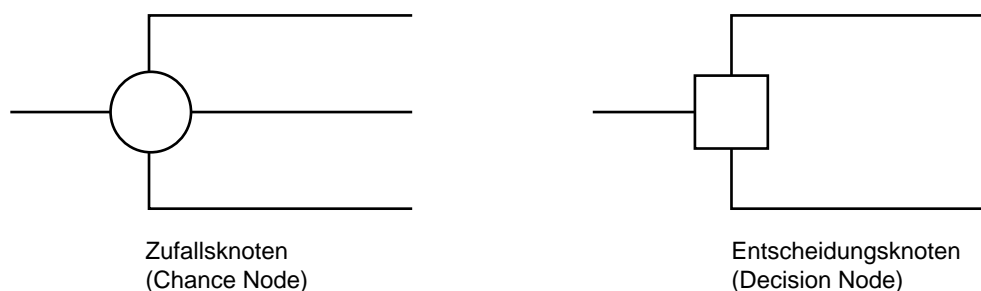


Abb. 19: Grundelemente eines Entscheidungsbaums

Zufallsknoten (chance nodes) geben dabei mögliche Ergebnisse des Behandlungsprozesses, Entscheidungsknoten (decision nodes) verschiedene therapeutische oder ggf. auch diagnostische Optionen wieder. Nach Auflistung der verschiedenen denkbaren Ergebnisse kann sukzessive ein Entscheidungsbaum aufgebaut werden, der in der gegenwärtigen Situation entspringt und sich bis zu den möglichen Endpunkten verzweigt. Nach der Bewertung der Endpunkte, die in der Regel interaktiv in Zusammenarbeit mit der Patientin bzw. dem Patienten geschieht (s. u.), wird durch eine Technik, die mit *Averaging Out and Folding Back* bezeichnet wird, der zu erwartende

Nutzen (expected utility, EU) durch Multiplikation des Nutzens der einzelnen Teilpfade mit deren Auftretenswahrscheinlichkeit und anschließende Aufsummierung am gemeinsamen Zufallsknoten errechnet (Abb. 20).

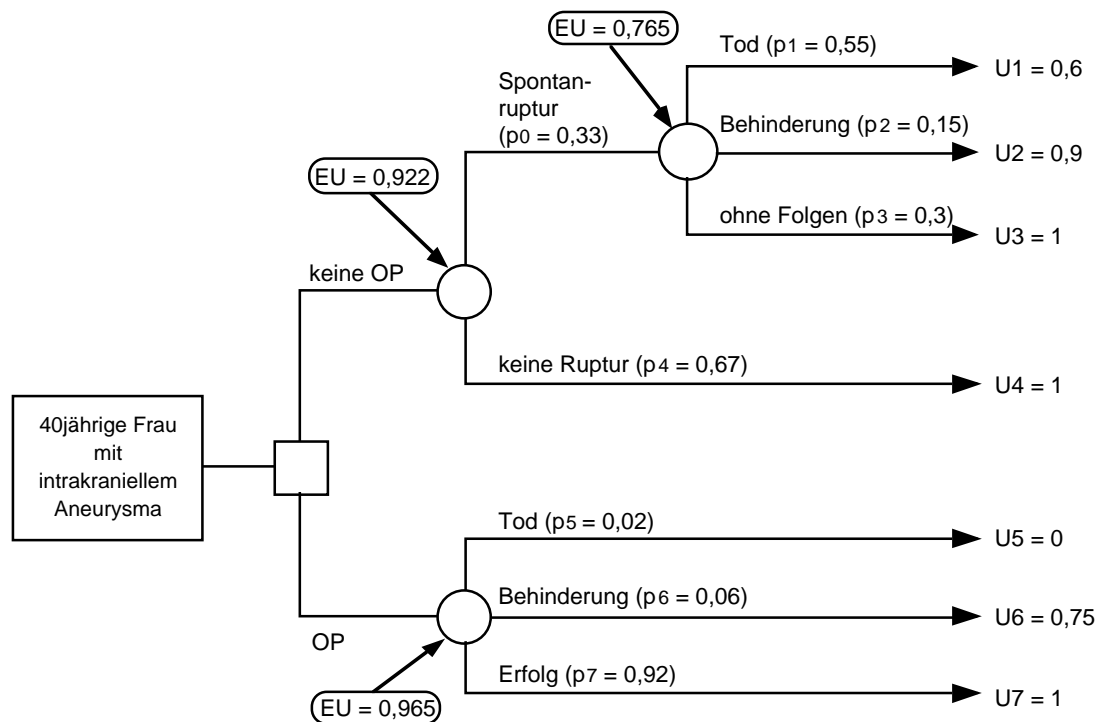


Abb. 20: Beispiel eines Entscheidungsbaumes (verändert nach [Gross und Löffler 1997])

Der Nutzwert der einzelnen Endpunkte kann direkt aus nicht zusammengesetzten Maßen, z. B. der zu erwartenden Überlebenszeit, bestimmt oder etwa von einer linearen Skala für die Vorlieben der Patientin oder des Patienten (Preference) oder für den zu erwartenden sozialen Funktionsstatus abgelesen werden.

Sehr viel komplexer wird die Bewertung, wenn es darum geht, zwischen Ergebnissen in verschiedenen Dimensionen zu vermitteln, etwa zwischen Lebenserwartung und Lebensqualität. Einen Ansatz dafür bietet das Standard Reference Gamble, eine ursprünglich aus der Spieltheorie stammende Methode, die den unbekanntem Nutzwert eines als sicher angenommen Ausgangs (sure thing) aus den bekannten Nutzwerten unsicherer Ergebnisse ermittelt (Abb. 21). In der Spieltheorie bezeichnet das Sure Thing etwa den Geldbetrag, der vor dem Spiel vorhanden ist. Gegenstand des individuellen Entscheidungsprozesses wäre dann, wie hoch für den Spieler die Wahrscheinlichkeit eines Gewinns sein muß, damit er auf die Sicherheit des vorhandenen und einzusetzenden Betrages verzichtet. Diese Minimalwahrscheinlichkeit ist dann mit dem Nutzwert des Sure Thing identisch.

Analog dazu läßt sich bei medizinischen Entscheidungen ermitteln, welche Eintretenswahrscheinlichkeit für das bestmögliche Ergebnis einer Maßnahme gefordert sein muß, soll das Wagnis eingegangen werden. Daraus läßt sich dann der Nutzen eines „mittleren Ergebnisses“, etwa einer Funktionseinschränkung oder eines Therapieverzichts,

abschätzen [Sox et al. 1988].

Diese Maße, die dann als Nutzen in den Entscheidungsbaum Eingang finden können, werden im Patientengespräch ermittelt, um zu einem individualisierten Ansatz zu kommen, der den Bedürfnissen der erkrankten Person entspricht.

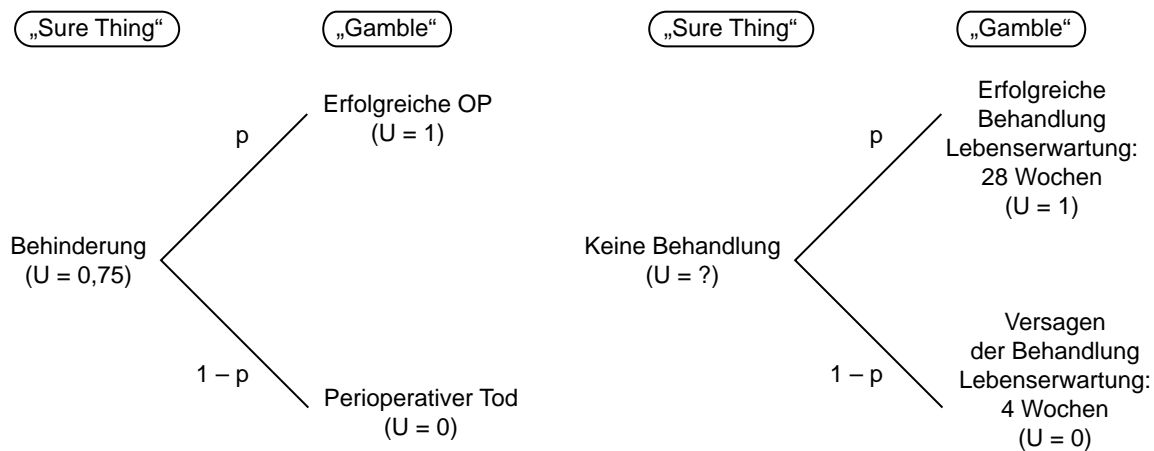


Abb. 21: Beispiele für Standard Reference Gambles

Alternative Ansätze, um verschiedene Ergebnisse für Überlebenszeit und Lebensqualität aufeinander abzubilden, sind etwa durch Zeithandel (time trade-off) und qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY = quality-adjusted life years) gegeben (Abb. 22).

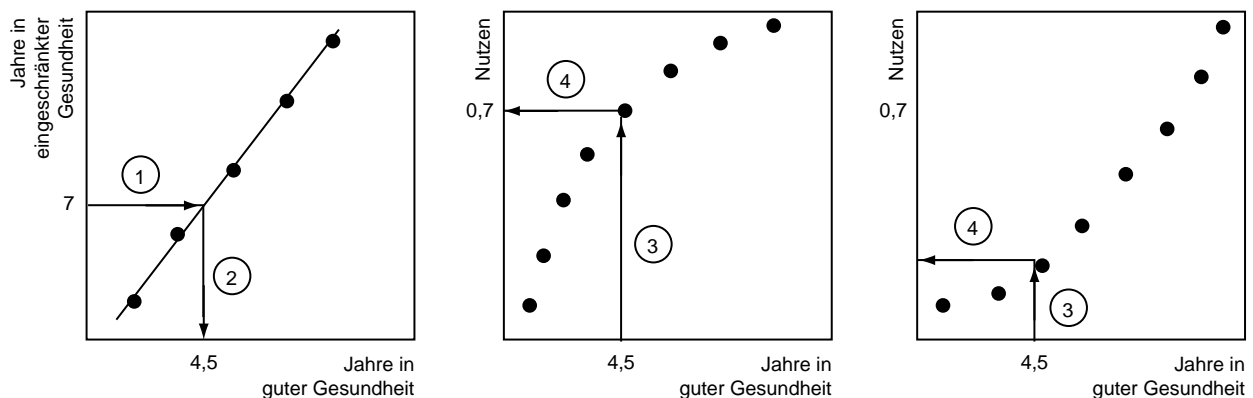


Abb. 22: Umrechnung von Krankheitsjahren in Jahre guter Gesundheit und Bestimmung der Utility (Mitte: Normales Risikoverhalten, Rechts: Person, die kurzfristige Risiken in Kauf nimmt)

All die genannten Verfahren sind patientengesteuert, d. h. daß die jeweiligen Nutzwerte und sonstigen Bewertungen von der Patientin bzw. dem Patienten vorgegeben werden. Sichergestellt muß freilich sein, daß die betroffene Person die zur Anwendung kommenden Begrifflichkeiten versteht. Vielen Erkrankten fällt es etwa schwer, sich Wahrscheinlichkeiten adäquat vorzustellen, insbesondere, wenn sie mit den emotional bedeutsamen Variablen der eigenen Gesundheit oder der Lebenszeit verbunden sind. Verbildlichungen helfen, numerische Angaben in eine adäquate Vorstellung zu übersetzen (Abb. 23).

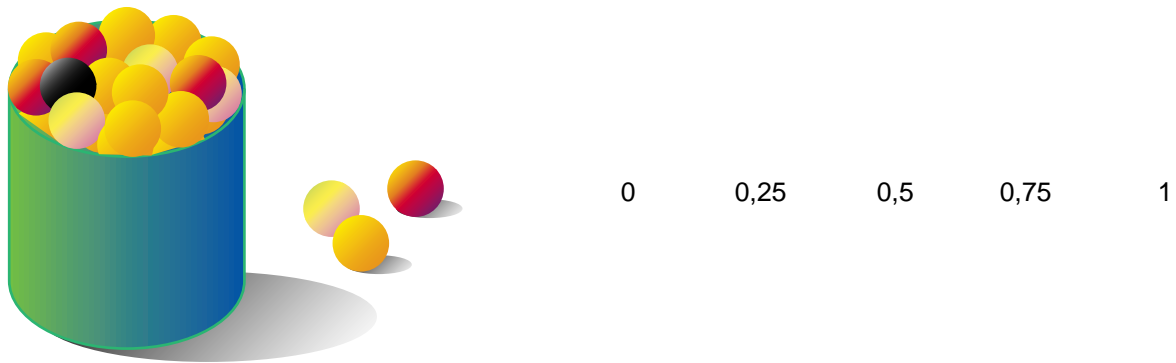


Abb. 23: Verbirdlichung von Wahrscheinlichkeiten durch verschiedenfarbene Kugeln (links) und eine visuelle Analogskala (rechts)

Unabhängig von dem oben geschilderten individualisierten Ansatz können entscheidungstheoretische Analysen auch in grundsätzlichen Fragen, etwa welche diagnostischen Strategien bei bestimmten Initialbefunden (Abb. 24) eingeschlagen werden sollen, angewandt werden. Hier kommen Sensitivitätsanalysen zum Tragen, welche die Konsequenzen eines breiteren Rahmens an Entscheidungsbedingungen untersuchen.

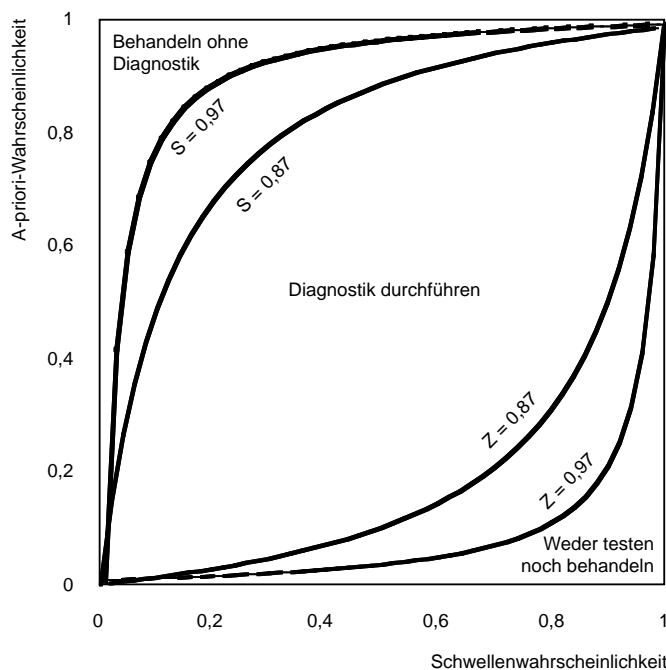


Abb. 24: Sensitivitätsanalyse zur Entscheidung über diagnostische Strategien.

Ob es sich nun um die Planung von Investitionen im Gesundheitswesen oder um das patientenorientierte Vorgehen im „Expected Value Decision Making“ handelt: Stets muß freilich ein Konsens über ein grundsätzliches rationales Vorgehen vorausgesetzt werden. Dies ist allerdings nicht immer der Fall: Gelegentlich und dann aus ganz verschiedenen Gründen besitzen Patienten etwa nicht die übliche Präferenzenordnung, in der die meisten

Personen gesunde Jahre Krankheitsjahren vorziehen und diese dem Tod. Ein klassisches Beispiel ist das Problem der zyklischen Präferenzen. Hier stoßen die gegenwärtigen Methoden der medizinischen Entscheidungstheorie an ihre Grenzen. Zugleich bilden diese Grenzen den Ausgangspunkt für sowohl zukunftssträchtige als auch notwendige Weiterentwicklungen der Methodik.

Ausblick

Zunehmend werden in dem einstigen Niemandsland an den Grenzlinien zwischen theoretischer und klinischer Medizin einerseits und Strukturwissenschaften wie Systemwissenschaft, Nachrichtentheorie, Konnektionismus und Entscheidungstheorie andererseits Überlappungsgebiete erschlossen, die als Kristallisationskeime für vielversprechende Entwicklungen wirken.

Im Bereiche der medizinischen Systemwissenschaft entstehen insbesondere durch die Etablierung nichtlinearer Methoden neue Ansätze, die durch Identifikation und Modellierung physiologischer Dynamiken sowohl im gesunden als auch im erkrankten Organismus tiefere Einblicke in die organisatorischen Navigationsprinzipien des Lebens und seiner Störungen verschaffen. Sie erweitern aber nicht nur das physiologische Verständnis, vielmehr werden jetzt auch Anwendungen für die Diagnostik und Therapie von Krankheitsbildern entwickelt, die in der Zukunft klinisch bedeutsam sein könnten.

Auch informationstheoretische Konzepte, die sich der Bedeutung der Information als einer wesentlichen Grundlagen des Lebens bewußt sind und auf diesem Unterbau versuchen, Signalübertragungsprozesse in verschiedenen physiologischen Ebenen mathematisch zu beschreiben, tragen zu wichtigen Erkenntnissen insbesondere über die molekulare und genetische Struktur lebender Systeme bei. Ähnliches gilt für den biologischen Konnektionismus. Aktuell sind die Bezüge dieser Ansätze zu Gebieten wie Bioinformatik und künstlicher Intelligenz, während klinische Anwendungen hier derzeit noch eher zurücktreten.

Navigationsprozesse einer ganz anderen Ebene erschließt die medizinische Entscheidungstheorie, indem sie mathematische Algorithmen für eine vernunftgemäße und nachvollziehbare Willensbildung auf Seiten der betroffenen Erkrankten und des ärztlichen Personals ebenso wie rationale Grundlagen für die Allokation von Ressourcen entwickelt. Entscheidungstheoretische Methoden könnten unmittelbar zu einer Verbesserung der Patientenversorgung beitragen, wenn sie auch derzeit noch in weiten Kreisen nahezu unbekannt sind. Aufgabe der näheren Zukunft wird es sein, einerseits für eine entsprechende Aus- und Weiterbildung zu sorgen und andererseits z. B. mit rechnergestützten Hilfen die Anwendung der neuen Methoden zu erleichtern.

Insgesamt führen die unter dem übergeordneten Begriff *Medizinische Kybernetik* zusammenfaßbaren und aufeinander bezogenen Teildisziplinen zu einer erheblichen Erweiterung unseres Verständnisses der orthologischen und pathologischen Physiologie

ebenso wie psychosozialer Strukturen und Prozesse. Dies ist von dem Versprechen einer verbesserten Diagnostik und Therapie verschiedenster Krankheitsbilder begleitet, einem Versprechen, das vermutlich eingelöst werden kann, freilich aber auch noch muß.

Wird die medizinische Kybernetik also insgesamt die in sie gelegten Erwartungen erfüllen? Wird sie nützen oder schaden? A priori wird sie als Wissenschaft und Technologie unsere Entscheidungsfreiheit nicht beeinträchtigen, was bedeutet, daß sie uns ebenso wie der Mensch selbst mit sittlich guter oder niederträchtiger Motivation entgegentreten kann.

Andererseits könnte die Auseinandersetzung mit medizin- und bioethischen Fragestellungen wohl direkt von entscheidungstheoretischen Ansätzen profitieren. Ethische Probleme sind in aller Regel dadurch gekennzeichnet, daß es soziale und sittliche Ziele in verschiedenen Dimensionen zu vereinbaren gilt. So rivalisieren im Rahmen des ärztlichen Trilemmas die Rollen „Patientenadvokat“, „Mitglied der Gesellschaft“ und „Unternehmer“ [Sox et al. 1988]. Doch auch in dem Falle, in dem es ausschließlich darum geht, Patienteninteressen zu berücksichtigen, kommt die Polyporie verschiedener ethischer Maßstäbe, die in der medizinischen Tradition durch im Einzelnen berechnete aber dennoch oft widersprüchliche Leitsätze wie „nil nocere“, „salus aegroti suprema lex“ und „informed consent“ und heute durch den sechsdimensionalen Werteraum aus Nutzen (*beneficence*), Schadensvermeidung (*non-maleficence*), Autonomie (*autonomy*), Gerechtigkeit (*justice*), Würde (*dignity*) und Tugend (*virtue*) sowie schließlich noch verschiedene Berufsethiken von Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Standesorganisationen aufgespannt ist, zum Tragen. Die oben geschilderten Methoden zur Zusammenfassung verschiedendimensionaler Größen könnten hier Modellcharakter entfalten und so möglicherweise wegweisende Beiträge leisten.

Trotz dieser unterstützenden Wirkung auf den Abwägungsprozeß verbleibt uns freilich die schwierigste Aufgabe, nämlich die der Wertsetzung, mit der die einzelnen Prinzipien gewichtet werden.

Vor der Naivität, unbequeme und schwierige Entscheidungen mit Hilfe mathematischer Methoden zur Gänze umschiffen zu wollen, müssen wir uns daher hüten. Verantwortung für den eingeschlagenen Weg zu übernehmen gehört zu den Verpflichtungen ärztlichen Handelns, zumal sich die Szenarien der klinischen Medizin allzuoft dem simplifizierenden modellhaften Charakter des Lehrbuchwissens entziehen. Es ist unsere Schuldigkeit, die neuen Technologien angemessen einzusetzen und im Lichte des anthropoökologischen Imperativs des ärztlichen Berufsstandes zu werten – „Eine humane Medizin braucht eine humane Kybernetik“ [Tretter 1989].

Literatur

Barabási, A. L. und Z. N. Oltvai (2004). „Network Biology: Understanding the Cell's Functional Organization.“ *Nature Reviews Genetics* 5 : 101-13.

- Bernard, C. (1859). *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*. Paris, Librairie J.B. Baillière et fils.
- Bernard, C. (1878). *Les phénomènes de la vie*. Paris, éditions Baillière.
- Cannon, W. B. (1926). "Physiological regulation of normal states: some tentative postulates concerning biological homeostatics." Jubilee volume for Charles Richet : 91-3.
- Clynes, M. (1969). "Cybernetic Implications of Rein Control in Perceptual and Conceptual Organization." *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 156 : 629-70.
- Cruse, H. (1981). *Biologische Kybernetik*. Weinheim, Deerfield Beach (Fl.), Basel, Verlag Chemie.
- Dietrich, J. W. (2000). "Signal Storage in Metabolic Pathways: The ASIA Element." *kybernetiknet* 1 (3, 2000): 1-9.
- Dietrich, J. W. (2002). *Der Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis. Entwicklung und klinische Anwendung eines nichtlinearen Modells*. Berlin, Logos-Verlag.
- Dietrich, J. W. und B. O. Boehm (2004). *Antagonistic Redundancy – A Theory of Error-Correcting Information Transfer in Organisms*. In: *Cybernetics and Systems 2004*. R. Trappl (Hrsg). Vienna, Austrian Society for Cybernetic Studies. 1: 225-30.
- Dietrich, J. W., M. R. Fischer, J. Jauch, E. Pantke, R. Gärtner, et al. (1999). "SPINA-THYR: A novel systems theoretic approach to determine the secretion capacity of the thyroid gland." *European Journal of Internal Medicine* 10 (Suppl. 1) (May 1999): S34.
- Dietrich, J. W., A. Tesche, C. R. Pickardt und U. Mitzdorf (2002). *Fractal Properties of the Thyrotropic Feedback Control: Implications of a Nonlinear Model Compared with Empirical Data*. In: *Cybernetics and Systems 2002*. R. Trappl (Hrsg). Vienna, Austrian Society for Cybernetic Studies: 329-34.
- Dietrich, J. W., A. Tesche, C. R. Pickardt und U. Mitzdorf (2004). "Thyrotropic Feedback Control: Evidence for an Additional Ultrashort Feedback Loop from Fractal Analysis." *Cybernetics and Systems* 35 (4): 315-31.
- Fischer, M. R. und W. Bartens (1999). *Zwischen Erfahrung und Beweis - medizinische Entscheidungen und Evidence-based Medicine*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Verlag Hans Huber.
- Früh, K. F. (1965). *Kybernetik der Stimmgebung und des Stotterns*. Erlenbach-Zürich, Stuttgart, Eugen Rentsch Verlag.
- Gross, R. und M. Löffler (1997). *Prinzipien der Medizin*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Grossberg, S. (1980). "Biological competition: Decision rules, pattern formation, and oscillations." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 (4): 2338-42.
- Grossberg, S. (1983). "A Neural Theory of Circadian Rhythms: The Gated Pacemaker."

Biological Cybernetics 48 : 35-59.

Grossberg, S. (1991). "ART 2-A: An Adaptive Resonance Algorithm for Rapid Category Learning and Recognition." *Neural Networks* 4 : 493-504.

Grossberg, S. (2001). "Linking the laminar circuits of visual cortex to visual perception: Development, grouping, and attention." *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* 25 : 513-26.

Grossberg, S. (2002). Adaptive Resonance Theory. In: *Encyclopedia of Cognitive Science*. L. Nadel (Hrsg). London, Macmillan Publishers.

Grossberg, S. (2003). "From normal brain and behavior to schizophrenia." *Psychopathology Research* 13 : 5-10.

Hebb, D. O. (1949). *The organization of behaviour: A neuropsychological theory*. New York, Wiley.

Heims, S. J. (Hrsg.) (1991). *The Cybernetics Group*. Cambridge (Massachusetts), London, MIT Press.

Jimerson, D. C., C. Mantzoros, B. E. Wolfe und E. D. Metzger (2000). "Decreased Serum Leptin in Bulimia Nervosa." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85 (12): 4511-14.

Kitano, H. (Hrsg.) (2001). *Foundations of Systems Biology*. Cambridge (Massachusetts), London, MIT Press.

McCulloch, W. S. und W. H. Pitts (1943). "A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity." *Bulletin of Mathematical Biophysics* 5 : 115-133.

Mittelstaedt, H. (1988). *The Information Processing Structure of the Subjective Vertical. A Cybernetic Bridge between its Psychophysics and its Neurobiology*. In: *Processing Structures for Perception and Action: Final Report of the Sonderforschungsbereich "Kybernetik" 1969-1983/DFG*. H. Marko, G. Hauske und A. Struppler (Hrsg). Weinheim, New York, Cambridge, Basel, VCH: 217-63.

Röhler, R. (1973). *Biologische Kybernetik*. Stuttgart, B. G. Teubner.

Sackett, D. L., S. E. Straus, W. S. Richardson, W. Rosenberg und R. B. Haynes (2000). *Evidence-based Medicine*. Edinburgh, Churchill Livingstone.

Sachsse, H. (1971). *Einführung in die Kybernetik*. Braunschweig, Friedr. Vieweg + Sohn.

Schneider, T. D. (1991). "Theory of Molecular Machines. I. Channel Capacity of Molecular Machines." *Journal of Theoretical Biology* 148 : 83-123.

Schneider, T. D. (1997). "Information Content of Individual Genetic Sequences." *Journal of Theoretical Biology* 189 (4): 427-41.

Schneider, T. D. und K. Lewis (2004). "Glossary for Molecular Information Theory and the Delila System." *Lab of Computational and Experimental Biology*.

<http://www.lecb.ncifcrf.gov/~toms/glossary.html> (Gesehen am 05.02.2005).

Shannon, C. E. und W. Weaver (1949, 1998). The Mathematical Theory of Communication. Urbana and Chicago, University of Illinois Press.

Shvartsman, S. Y., M. P. Hagan, A. Yacoub, P. Dent, H. S. Wiley und D. A. Lauffenburger (2002). "Autocrine loops with positive feedback enable context-dependent cell signaling." Am J Physiol Cell Physiol 282 : C545-59.

Sox, H. C., M. A. Blatt, M. C. Higgins und K. I. Marton (1988). Medical Decision Making. Boston, Butterworths.

Tretter, F. (1989). "Systemwissenschaft in der Medizin." Dt. Ärzteblatt 86 : A3198.

Tretter, F. (1998). Ökologie der Sucht. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe.

v. Holst, E. und H. Mittelstaedt (1950). "Das Reafferenzprinzip." Naturwissenschaften 37 : 464-76.

Varjú, D. (1977). Systemtheorie für Biologen und Mediziner. Berlin, Heidelberg, New York, Springer.

Watzlawick, P., J. H. Beavin und J. D. D. (2000). Menschliche Kommunikation. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Verlag Hans Huber.

Wiener, N. (1999). Cybernetics. Cambridge, Ma., MIT Press.

Anschrift des Verfassers

Dr. med. Johannes W. Dietrich, Sektion Endokrinologie, Abteilung Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik, Robert-Koch-Str. 8, D-89081 Ulm.

eMail: johannes.dietrich@medizin.uni-ulm.de