

Oliver Werner

Dr. sc. hum.

Virtuelles Experimentieren – Eine grafische Simulationsumgebung für komplexe biologische Systeme

Geboren am 22.04.1966 in Offenbach am Main

Reifeprüfung am 12.06.1985 in Wiesbaden

Studiengang der Fachrichtung Medizinische Informatik vom SS 1987 bis zum WS 1992/93

Vordiplom am 01.06.1989 an der Universität Heidelberg

Diplom am 03.09.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizinische Informatik

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. H.P. Meinzer

Ziel dieser Arbeit ist es, ein allgemeines Konzept zur Repräsentation biologischer Hypothesen und Modelle vorzustellen. Das allgemeine Konzept wird formal spezifiziert und geeignet erweitert, so daß eine anwendbare Simulationsmethodik entsteht, die sowohl die dynamischen Aspekte der Biologie als auch den Kontext des Laborexperiments berücksichtigt. Diese Methodik sollte

- Hypothesen, welche die unterschiedlichsten funktionalen und strukturellen Aspekte der Biologie berühren können, auf einem einheitlichen Abstraktionsniveau beschreibbar machen, welches die Vergleichbarkeit erlaubt,
- die flexible Erweiterbarkeit und Variation von Hypothesen zulassen,
- ein Durchspielen von Hypothesen, das heißt die Exploration ihrer dynamischen Aspekte im Rahmen eines Experimentierkontextes, gestatten,
- eine intuitive und schnelle Verfügbarkeit und Handhabung der Methodik gewährleisten.

Auf Grundlage dieser Methodik wird der Entwurf und die Implementierung einer Intranet- bzw. Internet-basierten Entwicklungsumgebung zum visuellen Design und zur Exploration von Modellen der Biomedizin realisiert. Diese „Laborumgebung“ soll die oben genannten Merkmale integrieren und helfen, mit biomedizinischen Modellen zu experimentieren, Ideen für Wirkungs- und Kontrollmechanismen zu realisieren und deren Zusammenhänge erfahrbar zu machen.

Dazu werden Beispiele angeführt, welche die Anwendung dieser Umgebung dokumentieren und Einsatzmöglichkeiten zur Planung realer Laborvorhaben diskutiert, so daß es möglich wird, die Rahmenbedingungen für „sinnvolle“ Experimente genauer zu definieren und „unsinnige“ Experimente oder Vorgehensweisen zu identifizieren.

Um zu einer geeigneten Repräsentation biomedizinischer Modelle zu kommen, werden zunächst einige Bemerkungen über den allgemeinen Modellbegriff und dessen Verwendung in der vorliegenden Arbeit vorangeschickt. Eine problemangepaßte Modellierung biomedizinischer Befunde unter Berücksichtigung einer eingeschränkten Generalität erweist

sich hierbei am geeignetsten und wird getragen durch den in der Biologie sehr engen Zusammenhang von Hypothese - Modell - Experiment.

Anhand allgemeiner biomedizinischer Modelle werden übliche beziehungsweise mögliche Vorgehensweisen zur Beschreibung und typische Merkmale dieser Beschreibungen näher untersucht. Es werden für lebende Systeme spezifische Eigenschaften identifiziert, die Eingang in eine Repräsentationsmethodik solcher Systeme finden müssen: Dynamische Vorgänge (Leben und Sterben), Interaktion und Parallelismus, beeinflussende Faktoren und (lokale) Kontrollprozesse, Aggregation bzw. Hierarchien, Autonome strukturelle Komponenten, Selbstorganisation bzw. Autopoiesis.

Um dann einem biologischen Modell Leben „einzuhauchen“, wird dargestellt, wie anhand einer Beschreibung eines biologischen Systems ein dynamisches, die zeitlichen Vorgänge berücksichtigendes Modellgeschehen mit Hilfe von Simulationsmethoden spezifiziert werden kann. Hierzu wird ein kleiner Überblick über etablierte und aktuelle Methoden der Modellierung und Simulation sowohl im generellen als auch im biomedizinischen Umfeld geboten.

Das allgemeine, prozeßorientierte Repräsentationskonzept AML wird vorgestellt, welches sich für die Beschreibung und Erklärung biologischer Systeme und deren Kontrollmechanismen besonders eignet, da es erlaubt, oben genannte Merkmale bei der Systembeschreibung zu berücksichtigen. Damit es sich als Simulationskonzept einsetzen läßt, sind Erweiterungen und zusätzliche Spezifikationen notwendig, die wichtige Aspekte der Simulation realisieren, wie etwa die Transformation vom Modell zum Simulationsmodell oder die Definition von Meßgrößen und deren Erhebungsmechanismus. Hierzu wird eine formale Sprache entwickelt, die sich als Präprozessorsprache eignet, um Simulationsmodelle in verschiedenen Zielsprachen (z.B. Java, C++, Simula) zu erzeugen.

Um auch den mit Programmiersprachen Unerfahrenen ein Modellieren und Simulieren zu erlauben, wird eine auf dem Client/Server Prinzip aufbauende, sehr flexible, offene und erweiterbare Umgebung, amlsim, zum visuellen Modellieren und Simulieren präsentiert, die durch ihre vollständige, objektorientierte Realisierung in der Programmiersprache Java in hohem Maße portabel, erweiterbar und netzwerktauglich ist, wodurch sie für den Einsatz in einem heterogenen Internet bzw. Intranet prädestiniert ist. Hierdurch wird ein kooperatives Arbeiten von Benutzern mit unterschiedlichem Domänenwissen (Modellierung, Biomedizin) ermöglicht, so daß komplexe Modelle in interdisziplinärer Zusammenarbeit entstehen können.

Weiterhin wird demonstriert, wie mit Hilfe dieser Umgebung Wachstumshypothesen aus der Zellbiologie epithelialer Gewebe vom Steady-State Modell zum zytotoxischen Experiment repräsentiert und unter Wiederverwendung des Basismodells schrittweise verfeinert werden.

Der Einsatz dieser „virtuellen Laborumgebung“ erweist sich in der präexperimentellen Phase bei der Planung eines Experimentes sinnvoll, wo Fragestellungen wie etwa: „Ist die dem Experiment zugrundeliegende Hypothese hinreichend genau formuliert bzw. dient das Experiment zur Falsifikation / Bestätigung der Hypothese?“, die Auskunft über die Sinnhaftigkeit eines geplanten biologischen Experiments geben können, ohne größeren experimentellen Aufwand zu erzeugen, ethisch unbedenklich (es sterben lediglich „Computer-Zellen“) und kostengünstig (der Computerzeitaufwand unterschreitet bei weitem den realen Zeitaufwand des biologischen Experiments) untersucht werden können. Hier kann die virtuelle Laborumgebung einen entscheidenden Beitrag zur Vermeidung von in der Zellbiologie üblichen Tierexperimenten leisten. Aber auch in der postexperimentellen Phase können in einer Analyse verschiedener Experimente nicht nur neuartige Konzepte ausprobiert werden, sondern auch störende, die experimentelle Beobachtung verzerrende Parameter oder Methoden identifiziert werden, so daß geplante Folgeexperimente solche Befunde berücksichtigen können.

Somit stellt die beschriebene Umgebung einen sinnvollen Ansatz im Methodenrepertoire der modernen Biomedizin dar, der die Exploration und Entwicklung neuartiger Hypothesen zu Gesundheit und Krankheit von Zellgeweben unterstützt und einen Beitrag zum ethisch bedenkenlosen Ausprobieren erfolversprechender Therapieformen leisten kann.