Wie neues Wissen entstehen kann

Patrick Cramer, 18. März 2015

Festrede im Rahmen der Verleihung des Arthur-Burkhardt-Preises 2015

Verehrte Festversammlung!

Ich möchte mich sehr herzlich bedanken für die große Anerkennung, die mir durch die Verleihung des Arthur-Burkhardt-Preises zuteil wird. Ich danke insbesondere der Stifterfamilie und den Kollegen am Max-Planck-Institut für die herzliche Aufnahme hier in meinem Geburtsort. Mein besonderer Dank gilt auch meiner Frau und unseren beiden Kindern für alle Unterstützung. Ich danke auch meiner weiteren Familie für die stimulierenden Gespräche über die Jahre. Ich danke meinem langjährigen Kollegen Peter Becker für die wunderbare Laudatio und dem Vorsitzenden das Stiftungsrats Professor Hacker. Besonderer Dank gilt allen derzeitigen und ehemaligen Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe für ihren großen Einsatz.

Es freut mich, daß dieser Preis auch mein gesellschaftliches Engagement und ein Eintreten für die Bioethik würdigt. Ethik stellt ja die Frage, was wir tun sollen. Die Naturwissenschaft hingegen zeigt auf, was wir überhaupt tun können. Sie schafft Handlungsoptionen, um etwa die medizinische Versorgung zu verbessern.

Dazu muß neues Wissen generiert werden, was beileibe nicht trivial ist. Denn für Innovation gibt es kein Rezept. Deshalb ist die Frage, wie neues Wissen entstehen kann, besonders wichtig. Auf diese Frage gibt es keine einfache Antwort, auch weil sie zwischen Natur- und Geisteswissenschaften angesiedelt ist. Aber Ziel der Arthur-Burkhardt-Stiftung ist es ja genau, dieses Grenzgebiet zu erkunden und Brücken zwischen den Disziplinen zu bauen.

Und gibt es einen besseren Ort, um darüber nachzudenken, als das Schwabenland? Hier sind nicht nur Dichter und Denker zu Hause. Hier haben Biologen auch bereits im Jahr 1869 die Substanz entdeckt, aus der unser Erbgut besteht, die DNA. In einem Labor im Tübinger Schloß hoch über dem Neckar isolierte damals Friedrich Miescher die DNA aus eitrigen Verbänden, die er von einem benachbarten Krankenhaus bezog.[1] Dazu nutzte er einen Extrakt aus Schweinemägen. Auf diese unappetittliche Weise erhielt er eine mysteriöse Substanz, die er *Nuclein* nannte. Jahre später entpuppte sich das Nuclein als die Trägersubstanz des Erbguts in allen Lebewesen. Wahrlich ein Jahrhundertfund!

Was Miescher fand, hatte er aber gar nicht gesucht. Genau darum geht es mir heute. Wirklich Neues läßt sich nicht suchen. Wie können wir es dann finden? Was sind die Bedingungen für wissenschaftliche Durchbrüche?

---

[1] Ralf Dahm. Die Entdeckung der DNA. Biospektrum 07/2008.

Mit neuem Wissen meine ich Einsichten, die für den weltweiten Kreis der Experten, die *scientific community*, konzeptionell neu sind. Neues Wissen unterscheidet sich somit grundlegend von dem ständig anwachsenden technischen Detailwissen, das aus unseren Labors heraussprudelt. Neues Wissen verändert unser Verständnis der Natur. Es beeinflußt sogar manches mal den Weg, auf dem wir uns ins Unbekannte vortasten.

Mir geht es nicht um die Frage, was grundsätzlich wissbar ist. Ich gehe ohnehin davon aus, dass wir die objektive Wirklichkeit gar nicht kennen können, sondern sie nur wahrnehmen. Neues Wissen ist vielleicht nicht wahr im erkenntnistheoretischen Sinne. Es ist aber insofern wahr, als es unsere Wahrnehmung korrekt beschreibt und richtige Vorhersagen ermöglicht. Carl-Friedrich von Weizsäcker hat das einmal so erklärt, daß wir die Naturgesetze offensichtlich gut kennen, wenn wir eine Kamera auf dem Mars landen lassen, ihre Bewegungen über hunderte Millionen Kilometer Entfernung aus steuern und die von ihr übertragenen Bilder empfangen können[2].

Nehmen wir als Beispiel die moderne Biologie. Hier gab es vor wenigen Jahren wieder eine kleine Revolution. Mit dem sogenannten CRISPR-System können wir nun das Erbgut gezielt ändern, um etwa den Ursachen von Krankheiten wie Krebs nachzugehen. Vor gut zwei Jahren konnten Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna zeigen, wie man Erbgut an beliebigen Stellen schneiden kann. Beide haben dafür vor wenigen Monaten den *Breakthrough Prize* erhalten, der unter anderem von Facebook-Gründer Marc Zuckerberg gestiftet wurde. Eine wichtige Grundlage dazu legte Emmanuelle übrigens in einer Kollaboration mit Jörg Vogel aus Würzburg.

Doch wie kam es zu dieser Entdeckung, über die Biologen nu weltweit sprechen? Das CRISPR-System ist eine Art primitives Immunsystem, mit dem sich Bakterien gegen Eindringlinge - sogenannte Phagen – wehren. Es wurde im Milchsäurebakterium *Streptococcus thermophilus* beschrieben, das für die Herstellung von Joghurt und Mozarella benötigt wird. Keiner konnte voraussehen, daß solche Forschung zu einem neuen Werkzeug der Biomedizin führen würde.

Wie so oft bei echten Durchbrüchen entstand dieses neue Wissen durch *serendipity*. Im Deutschen haben wir dafür leider kein Wort. *Seredipity* ist der glückliche Zufall, der denjenigen ereilt, der sich für ihn öffnet.

Neues Wissen kommt also aus der Grundlagenforschung. Allerdings nur dann, wenn sie mit der richtigen Geisteshaltung betrieben wird. Wozu neues Wissen einmal nutzen könnte, läßt sich nicht vorhersagen. Neues Wissen ermöglicht angewandte Forschung, die wiederum technische Lösungen für bestimmte Fragen sucht. Aber umgekehrt funktionert es leider nicht, so wünschenswert das auch wäre. Es bleibt so, wie Max Planck sagte: 'Dem Anwenden muß das Erkennen vorausgehen'.

---

[2] Carl Friedrich von Weizsäcker. Der Garten des Menschlichen. Fischer, Frankfurt am Main 1980, ISBN 3-596-26543-6.

In der Physik ist das nicht anders. Als 1960 der erste LASER gebaut wurde, wurde ein Prinzip angewandt, das bereits 1916 von Einstein beschrieben wurde. Die Entwicklung des LASER war also jahrzehntelang 'nur' Grundlagenforschung am Licht. Viele Jahre später erst ermöglichte der LASER die Herstellung optischer Speicher wie etwa DVDs. Heute gibt es wohl hierzulande nur noch wenige Haushalte, in denen kein LASER-basiertes Gerät steht. Niemand konnte das voraussehen.

Neue Technologieen wie der LASER ermöglichen neue Einsichten in die Natur. Insgesamt ist der Fortschritt der Biologie eng mit der Entwicklung neuer Technologien verbunden. Vor allem bildgebende Verfahren haben die Biologie vorangebracht und geprägt. Erst seit der Erfindung des Mikroskops wissen wir, daß alle Lebewesen aus kleinsten Einheiten bestehen, den Zellen.

Vor wenigen Monaten wurde ein Nobelpreis für Weiterentwicklungen des Mikroskops vergeben, die Details im Inneren von Zellen sichtbar machen. Einer der Preisträger, Stefan Hell aus Göttingen, erklärte, daß er zur Entwicklung seines Mikroskops das Gesetz von Abbé modifizierte, das seit 1873 galt. Der Aufbruch zum Neuen verlangt also auch Mut. Übrigens: diese Mikroskope nutzen auch LASER. Zudem müssen fluoreszierende Moleküle in der Zelle an- und abgeschaltet werden.

Neue Geräte liefern zwar bessere Meßdaten. Und es muß immer unser oberstes Ziel sein, die bestmöglichen Daten zu erhalten. Aber Daten allein sind noch kein neues Wissen. Neues Wissen entsteht erst durch die Interpretation von Daten. Um den Daten Sinn zu geben, müssen wir eine Hypothese aufstellen, die die Daten erklärt.

Hypothesenbildung beruht auf der uralten Fähigkeit unseres Geistes zur Induktion. Durch Induktion schließen wir aus dem Speziellen auf eine allgemeinere Regel. So können wir aus den Beobachtungen in Experimenten auf eine eventuell zugrunde liegende Gesetzmäßigkeit schlußfolgern. Nicht ohne Grund fragen Editoren von Fachzeitschriften ihre Fachgutachter, ob die Schlußfolgerungen in einem Manuskript durch die Beobachtungen gerechtfertigt sind. Es gilt hier: '*Publish stories, not data!*' Und Geschichten entstehen durch Induktion, also durch eine Geistesleistung und nicht allein durch Meßarbeit.

Genau genommen können wir aber überhaupt keine allgemeingültigen Schlüsse aus Experimenten ziehen. Warum? Weil die Zahl der Experimente immer endlich sein wird. Daher können Hypothesen nie endgültig bestätigt werden. Dieses sogenannte Induktionsproblem umgehen wir in der Praxis, indem wir eine Hypothese nur so lange aufrecht halten, bis neue Daten ihre vermeintliche Allgemeingültigkeit in Frage stellen. Dann nämlich muss die Hypothese modifiziert oder gar ganz verworfen werden. Das nannte Karl Popper das Falsifikationsprinzip[3].

---

[3] Karl Popper. Logik der Forschung. 1935.

Was folgt daraus für die Lehre? Wenn wir unterrichten, tun wir doch oft so, als sei Wissen sicher und der Ausbildungsstoff auf immer gültig. Das Gegenteil ist der Fall! Lehrbücher werden regelmäßig überarbeitet. Wir sollten also Nachwuchsforscher ermutigen, die Dinge stets kritisch zu hinterfragen. Das ist der Königsweg zu neuem Wissen. Neues Wissen entsteht oft, wenn altes Wissen in Frage gestellt wird.

Wissen ist also grundsätzlich unsicher. Benjamin Franklin, einer der Unterzeichner der amerikanischen Unabhängigkeitserklärung - und unter anderem auch einer der Erfinder des Blitzableiters - schrieb einmal an seinen französischen Kollegen Jean-Baptiste Le Roy[4]: "Nichts ist sicher, außer dem Tod und den Steuern."

Wegen dieser Unsicherheit verfolgen wir in den Lebenswissenschaften oft die klassische hypothesengetriebene Forschung. Wir gehen von einer Arbeitshypothese aus. Dieses sogenannte *working model* muß sich durch Experimente testen lassen. Sonst könnte man ja alles behaupten. Wenn die Experimente zu den vorhergesagten Ergebnissen führen, dann festigt das die Hypothese. Manchmal erheben wir eine Hypothese sogar zur Theorie, aber nur dann, wenn die Zahl der mit der Hypothese im Einklang stehenden Beobachtungen sehr groß wird. Dies ist beispielsweise bei der Evolutionstheorie geschehen.

Der klassische Forschungsansatz hat für mich einen Traum Wirklichkeit werden lassen. Seit den 90er Jahren träumte ich davon, einen Film zu drehen in der molekularen Welt der lebenden Zelle. Der Film sollte die Abschrift der Gene visualisieren, die Transkription. Unsere Gene sind für sich genommen eigentlich nur stumme Abschnitte in der DNA. Erst die Transkription verleiht dem Erbgut Sprache.

Eine erste Version dieses Films konnten wir in der Tat erhalten. Er zeigt, wie bei der Transkription der Botenstoff mRNA entsteht, der als Bauanleitung dient für Eiweiße, die Proteine. Proteine erfüllen viele Lebensfunktionen. Proteine können Nahrung verdauen, Gedächtnisinhalte festigen, Muskelfasern bilden, Viren abwehren und vieles mehr. Um den Film zu erhalten, mußten wir unsere Arbeitshypothese über die Jahre oft ändern, um bei den Dreharbeiten nicht steckenzubleiben.

Neues Wissen entsteht aber nicht nur durch hypothesengetriebene Forschung sondern auch durch systemische Forschung. Dieser zweite Forschungsansatz der Biologie beginnt damit, sehr viele Daten zu sammeln. Das geschieht nun vermehrt, weil wir durch neue Methoden enorm große Mengen an Meßdaten in überschaubarer Zeit erfassen und in Computern speichern können.

So wird die Gesamtheit aller Erbanlagen aus verschiedensten Arten erfaßt, von der Kartoffel bis zum tasmanischen Teufel. Zehntausende von Genprodukten werden

---

[4] Benjamin Franklin. Letter to Jean-Baptiste Le Roy, 13. November 1789

gleichzeitig gemessen. Tausende von Proteinen und Stoffwechselprodukten werden nachgewiesen. Der systemische Ansatz füllt unsere Datenbanken. Allerdings hoffen wir, in den Daten hin und wieder einen kleinen Schatz zu finden, ein neues Konzept, wie beim Goldwaschen in einem Fluß.

Auch der systemische Ansatz ist alt. So hat der schwedische Naturforscher Carl von Linné in seinem Buch *Systema Naturae* bereits 1735 die Tiere und Pflanzen anhand von fünf Rangstufen geordnet. Anders als damals aber bleibt die Biologie heute nicht qualitativ, sondern wird quantitativ. Wir bestimmen nicht nur, ob ein bestimmtes Stoffwechselprodukt gebildet wird, sondern auch in welcher Menge und zu welcher Zeit. Wir können sogar verfolgen, wie sich die Genaktivität während der Entwicklung eines Lebewesens ändert, um Merkmale auszuprägen.

Angesichts dieser Fülle an Daten wird es sie erstaunen, daß wir noch immer nicht genau wissen, was alles zu einem Gen gehört und schon gar nicht, wie genau ein Gen reguliert wird. Vor einigen Wochen sagte mir ein Mitarbeiter, seine Analyse der Genaktivität in menschlichen Krebszellen zeige bislang unbekannte aktive Bereiche des Erbguts. Wir sind also noch dabei, die funktionalen Elemente des Erbguts zu kartieren. Das Zusammenspiel dieser Elemente in Gesundheit und Krankheit ist oft noch rätselhaft. Wir leben in spannenden Zeiten.

Mit Hilfe des systemischen Ansatzes konnte unsere Arbeitsgruppe vor kurzem einen faszinierenden Mechanismus in der Zelle beschreiben, der sicherstellt, daß die Mengen der Genprodukte, der RNA, stabil bleiben, wenn es zu Störungen kommt[5]. Dieses Puffersystem hilft der Zelle, im Notfall zu überleben. Wir sind ganz zufällig auf dieses Phänomen gestoßen als wir systematisch untersuchten, wie sich tausende von Synthese- und Abbauraten der RNAs in der Zelle ändern. Wir hatten nach einer Sache gesucht, aber eine ganz andere gefunden. Wieder *serendipity*.

Wie am 22. Januar in der Zeitschrift *Nature* zu lesen war, ermöglichte der systemische Forschungsansatz gerade einen Durchbruch in der Antibiotikaforschung[6]. Antibiotika kennen wir seit 1928, als der schottische Bakteriologe Alexander Fleming zufällig das Penecillin in Schimmelpilzen entdeckte. Auch das war *seredipity*! Die heute verfügbaren Antibiotika werden aber zunehmend unwirksam, weil Bakterien Resistenzen entwickeln.

---

[5] Mai Sun, Björn Schwalb, Daniel Schulz, Nicole Pirkl, Stefanie Etzold, Laurent Larivière, Kerstin C. Maier, Martin Seizl, Achim Tresch, and Patrick Cramer. Genome Res. Comparative dynamic transcriptome analysis (cDTA) reveals mutual feedback between mRNA synthesis and degradation. 2012 Jul; 22(7): 1350–1359. doi: 10.1101/gr.130161.111; Sun M, Schwalb B, Pirkl N, Maier KC, Schenk A, Failmezger H, Tresch A, Cramer P. Global analysis of eukaryotic mRNA degradation reveals Xrn1-dependent buffering of transcript levels. Mol Cell. 2013 Oct 10;52(1):52-62. doi: 10.1016/j.molcel.2013.09.010.

[6] Ling et al. Nature 517, 455–459 (22 January 2015), doi:10.1038/nature14098

Um multiresistente Keime zu besiegen, werden neue Antibiotika benötigt. Die Gruppe um Kim Lewis konnte nun durch systematische Untersuchung von Mikroben aus dem Erdreich eine Substanz isolieren, die sie *Teixobactin* nannte. Dieser Wirkstoff tötet Bakterien ganz anders, als klassische Antibiotika das tun, nämlich durch Schädigung ihrer Zellhülle. Das birgt die Hoffnung auf ein Mittel gegen tödliche resistente Krankenhauskeime wie *Staphylococcus aureus*.

Die enormen Datenmengen aus der systemischen Forschung werden erst später ihr volles Potential entfalten. Viele Antworten sind bereits da, aber noch in den Daten verborgen. Erst in der Zukunft werden wir die richtigen Fragen dazu kennen.

Neues Wissen kann also auf mindestens zwei Wegen in die Welt kommen. Während hypothesengetriebene Forscher betonen, dass man dann etwas Neues finde, wenn man eine gezielte Frage an die Natur stellt, sagen die systemischen Forscher, daß man so doch nur immer das fände, was man bereits suchte. Der systemische Ansatz hingegen sei unvoreingenommen und ermögliche Entdeckungen. So begegnen sich also heute in der Biologie zwei Forschungskulturen.

Leichter wäre es nun, sich auf das vertraute Fachgebiet zurückzuziehen. Das birgt aber die Gefahr, mehr vom Gleichen zu tun, was das Ende guter Forschung bedeutet. Ich stelle mir vor, dass auch in der bildenden Kunst, in der Musik und Literatur wirklich Neues nur durch fortwährenden Aufbruch entsteht. Der Kunsthistoriker und Verleger Hubert Burda sagte dazu vor einigen Wochen in einem Interview anläßlich seines 75. Geburtstags[7]: 'Der größte Feind des Lebendigen ist die Routine…Die Welt muß immer wieder fremd werden für dich.'

Ich bin daher überzeugt, daß wir die beiden Forschungsansätze kombinieren sollten. Das erfordert, daß wir noch interdisziplinärer forschen. Wir haben in den letzten Jahren hart gearbeitet, um eine neue Denkatmosphäre zu schaffen. In Diskussionsrunden, die Genetikerinnen, Informatiker, Strukturbiologen und Mathematikerinnen zusammenführten, um komplexe Datensätze aus der Molekularbiologie zu analysieren, haben wir gelernt, eine gemeinsame Sprache zu finden und aufeinander zuzugehen, um am Ende einfache Schlüsse zu ziehen. Keiner von uns hätte das allein geschafft. Unser Lohn liegt in der Befriedigung, der Natur hin und wieder ein kleines Geheimnis abzuringen.

Vertraute Themen und akzeptierte Hypothesen stehen uns manches Mal im Weg. Leider gehen wir oft mit einer bestimmten Erwartungshaltung an die Forschungsarbeit, die Entdeckungen erschwert. Warum ist das nötige "*Think outside the box*" nur so schwierig? Eine Erklärung ist ein soziologisches Phänomen, das *social proof* genannt wird. Wir passen uns sehr leicht den Menschen an, die uns

---

[7] Süddeutsche Zeitung Magazin Nr. 6, 6. Februar 2015

umgeben. Ich erinnere mich an Konferenzen, auf denen einige führende Wissenschaftler Leitmotive vorgaben, denen die *community* folgte, obwohl unklar war, ob diese richtig und wichtig waren.

Unser Gehirn hat sich wohl nicht primär entwickelt, um neues Wissen zu schaffen. Der Physiker und Philosoph Gerhard Vollmer erklärt: "Unser Erkenntnisapparat ist ein Ergebnis der Evolution. Die subjektiven Erkenntnisstrukturen passen auf die Welt, weil sie sich im Laufe der Evolution in Anpassung an diese reale Welt herausgebildet haben."[8] Ich glaube, daß wir uns aus diesem Grund zwar auf der Welt gut zurecht finden, aber die unsichtbaren Objekte der Wissenschaft nur langsam besser verstehen.

Um trotzdem voranzukommen, ist die Freiheit der Forschung wichtig. Der Philosoph Wilhelm Vossenkuhl schrieb dazu[9]: "Dem menschlichen Wissensstreben können und sollten keine allgemeinen und festen Grenzen gezogen werden. Es wären Grenzen, die nicht nur Schlechtes, sondern auch Gutes, verhindern würden." Vossenkuhl setzt bei der Vermeidung von Mißbrauch auf die Verantwortung der einzelnen Wissenschaftler. Freiheit heißt eben nicht Beliebigkeit.

Die Verantwortung der Forschenden bezieht sich auch auf die Verausgabung der uns übertragenen Mittel. Ich gehe davon aus, daß die Steuerzahler von uns erwarten, daß wir möglichst viel neues Wissen aus den zur Verfügung stehenden Mitteln generieren. Ein Teil unserer Arbeit sollte es daher immer sein, aus den vielen Forschungsideen die wichtigen herauszufiltern. Steve Jobs, der Mitgründer von *Apple*, sagte auf einer Konferenz 1997[10]: "*Innovation is saying no to 1,000 things*." Er wollte wohl sagen, daß wir unsere vielen mittelmäßigen Ideen verwerfen sollten.

Am wichtigsten scheint es mir aber, daß wir uns öffnen für das Unerwartete in unseren Daten und so den erfüllenden Moment der *serendipity* ermöglichen, der für alle Mühen entschädigt.

Das Jahrhunderttalent Pablo Picasso soll es so gesagt haben: "Ich suche nicht – ich finde. Suchen – das ist Ausgehen von alten Beständen und ein Finden-Wollen von bereits Bekanntem im Neuen. Finden – das ist das völlig Neue!...Es ist ein Wagnis, ein heiliges Abenteuer!"

Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit.

---

[8] Gerhard Vollmer: Evolutionäre Erkenntnistheorie. S. Hirzel. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1990 (ISBN 3-7776-0476-3)
[9] Hans Zehetmair, Hrsg. Wissens-Werte. Ethik und Wissenschaft, R.S.Schulz, Starnber 1995, ISBN 3-7962-0547-X.
[10] Steve Jobs. Apple Worldwide Developers Conference, May 13–16, 1997