

Bulletin

Hirnforschung Neuroscience

La contribution incontournable du modèle du primate non-humain pour les neurosciences : aspects scientifiques et éthiques

Nouvelles approches thérapeutiques pour atteindre le cerveau

Constructing the Enchanted Loom

Neuroscience of Bodily Self-Consciousness

**Wie bewegt der Geist den Körper?
Das Problem der mentalen Verursachung**

**Gehirn, Geist und Gott.
Die Entdeckungen der Neurowissenschaften als
Herausforderung für die Theologie**

**Neuroscience and the law: concerns, questions
and promises**



Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

Professor of Public Finance and Social Security Economics

The Department of Management, Technology, and Economics at ETH Zurich (www.mtec.ethz.ch) invites applications for the above mentioned position.

The new Chair will be an integral part of KOF Swiss Economic Institute, the leading economic research institute of Switzerland. It focuses on the empirical analysis of public finance in a federal, open economy like Switzerland. The increased mobility of firms and high-skilled workers forces governments to continuously adapt policy instruments such as taxes and public expenditures to rapidly changing economic and demographic environments. Research activities include the empirical analysis of public finance such as budgetary issues, optimal tax rates, tax competition, fiscal federalism, sustainability of public expenditures (e.g. for health), evaluation of labour market policies, the returns to education from a fiscal perspective, impact of globalisation on taxes and expenditures, employment and human capital formation. The research fields of the Chair therefore cover areas such as the economics of taxation and public expenditures, the economics of the social security system, pension economics, and health economics. In addition to teaching graduate level courses (English), the successful candidate is expected to head a research division at KOF Swiss Economic Institute and to coordinate, supervise, and actively participate in research activities of this division.

The ideal candidate has an outstanding international research record in one or more of the above fields and a general interest in heading a research group. This implies a habilitation or equivalent academic qualification and strong leadership skills. He or she can document the ability to successfully develop this research area on a high international level with relevant research projects and has a demonstrated interest in economic policy. Knowledge of German is an advantage.

Please apply online at www.facultyaffairs.ethz.ch. Your application should include your curriculum vitae, a list of publications, and a list of projects. The letter of application should be addressed to **the President of ETH Zurich, Prof. Dr. Ralph Eichler. The closing date for applications is 31 August 2011.** With a view towards increasing the number of women in leading academic positions, ETH Zurich specifically encourages women to apply.



Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

Professor of Sustainable Agroecosystems

The future Department of Environmental Systems Science at ETH Zurich invites applications for a Professor to develop and lead a research group in Sustainable Agroecosystems. The new Professor will be expected to develop an internationally recognized research program in agroecosystem science. His or her research will lead to new tools and concepts to assess and manage agroecosystems at the farm to landscape scale. The overall goal in this professorship will be to increase the resource efficiency of food production while minimizing the negative impacts of agricultural production on the environment.

The new colleague will be expected to engage in extensive research and teaching collaborations with other professorships sharing similar interests at ETH Zurich, within the ETH domain and with relevant institutions. The new professor will be expected to teach undergraduate level courses (German or English) and graduate level courses (English) in the field of agroecosystems science.

Please apply online at www.facultyaffairs.ethz.ch. Your application should include your curriculum vitae, a list of publications, a statement of your research and teaching interests, and the names and contact information of three possible referees. The letter of application should be addressed to **the President of ETH Zurich, Prof. Dr. Ralph Eichler. The closing date for applications is 31 August 2011.** With a view towards increasing the number of women in leading academic positions, ETH Zurich specifically encourages women to apply.

Inhaltsverzeichnis – Table des matières

Editorial	2
Einführung	3
Wolfgang Lienemann	

Hirnforschung Neuroscience

La contribution incontournable du modèle du primate non-humain pour les neurosciences : aspects scientifiques et éthiques	8
Eric M. Rouiller	
Nouvelles approches thérapeutiques pour atteindre le cerveau	13
Florence Delie	
Constructing the Enchanted Loom	19
Rodney J. Douglas and Kevan A.C. Martin	
Neuroscience of Bodily Self-Consciousness	25
Christian Pfeiffer, Estelle Palluel, Olaf Blanke	
Wie bewegt der Geist den Körper? Das Problem der mentalen Verursachung	30
Michael Esfeld	
Gehirn, Geist und Gott. Die Entdeckungen der Neurowissenschaften als Herausforderung für die Theologie	38
Christina Aus der Au	
Neuroscience and the law: concerns, questions and promises	44
Matthias Mahlmann	

Stellenangebote	ii, 37, 43
------------------------	------------

Anzeige - Annonce	iii
--------------------------	-----

Invitation à l'Assemblée générale ordinaire Einladung zur ordentlichen Mitgliederversammlung	18
---	----

Editorial



Mit dieser Ausgabe des Bulletins beginnt das Wirken unseres neuen Redaktors, Wolfgang Lienemann. Als langjähriges Mitglied der VSH hat er sich nach kürzlich erfolgter Emeritierung entschlossen, unserer Vereinigung für diese wichtige Aufgabe mit seinen reichen Erfahrungen und Fähigkeiten zu dienen.

Wolfgang Lienemann stammt aus Deutschland und ist deutscher und schweizerischer Staatsbürger. Er ist mit Christine Lienemann-Perrin verheiratet und hat eine erwachsene Tochter.

Wolfgang Lienemann wurde am 8.11.1944 in Bad Essen, Niedersachsen, geboren, besuchte die Schulen in Osnabrück und studierte Evangelische Theologie und Philosophie in Göttingen und Heidelberg. Er war Stipendiat des Evangelischen Studienwerks Villigst. Das Erste (1969) und Zweite (1976) Theologische Examen legte er in der Ev.-Luth. Landeskirche Hannovers ab. Nach einem Vikariat in Mannheim (1974-1976) erfolgten Promotion und Habilitation an der Theologischen Fakultät der Universität Heidelberg (1981 und 1983), wo er als Privatdozent für Systematische Theologie wirkte.

Von 1976 bis 1986 war Wolfgang Lienemann Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Forschungsstätte der Evangelischen Studiengemeinschaft (FEST) mit den Arbeitsschwerpunkten Ethik, Theologie und Friedensforschung, Energiepolitik, Ekklesiologie und Religionsrecht. Ab 1986 war er Professor für Sozialethik am Fachbereich Evangelische Theologie der Universität Marburg. Im Jahre 1992 wurde er als Professor für Ethik an die Theologische Fakultät der Universität Bern berufen, wo er im Jahre 2010 auch emeritiert wurde. Er war Gastprofessor in Pietermaritzburg (Südafrika), Venedig und Sao Leopoldo (Brasilien).

Wolfgang Lienemann nimmt weiterhin an den Entwicklungen in einer Reihe von Forschungsgebieten teil, darunter Religionswechsel/Konversionen in religiös pluralen Gesellschaften; politische Ethik/Friedensethik; Karl Barth und Immanuel Kant. Unter seinen zahlreichen Buchveröffentlichungen als Autor und Herausgeber sind auch für einen breiten Leserkreis besonders geeignet:

- Mathias Tanner/Felix Müller/Frank Mathwig/Wolfgang Lienemann (Hg.), Streit um das Minarett. Zusammenleben in der religiös pluralistischen Gesellschaft, Zürich: TVZ 2009
- Grundinformation Theologische Ethik, Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 2008
- Wolfgang Lienemann/Frank Mathwig (Hg.), Schweizer Ethiker im 20. Jahrhundert. Der Beitrag theologischer Denker, Zürich: TVZ 2005

Es ist mir eine Freude, Wolfgang Lienemann als Redaktor zu begrüssen und ihm für seine Tätigkeit alles Gute zu wünschen. Das vorliegende Heft entstand ganz unter seiner Leitung und widmet sich einem hochaktuellen interdisziplinären Thema. Unseren Lesern wünsche ich eine erbauliche Lektüre während der – so gilt zu hoffen – schönen Sommerzeit.

Mit den besten Wünschen

Ihr Gernot Kostorz

Generalsekretär

Vereinigung der
Schweizerischen Hochschuldozierenden



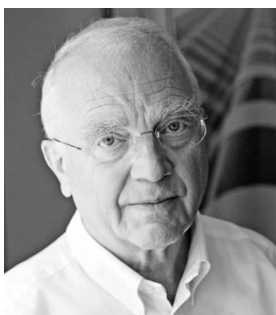
Association Suisse
des Enseignant-e-s d'Université

Unseren Mitgliedern sei mitgeteilt, dass in diesem Jahr gemäss Statuten eine ordentliche Mitgliederversammlung stattfinden wird. Der Anlass findet statt am Montag, den 21. November 2011 in Freiburg. Weitere Einzelheiten finden Sie auf Seite 18. Es erfolgen keine weiteren Einladungen.

Nous signalons à nos membres, que suivant les statuts, une session ordinaire de l'assemblée générale aura lieu cette année. Elle sera organisée à Fribourg pour la date du 21 novembre 2011. Des informations détaillées se trouvent sur la page 18. Il n'y aura pas d'autres invitations.

Einführung

Wolfgang Lienemann



Wenn ich diese Einführung zum vorliegenden «VSH-Bulletin» schreibe, um die primär naturwissenschaftliche Thematik «Hirnforschung/Neuroscience» in einem weiteren Feld zu situieren, dann tue ich das, weil ich nach meiner Emeritierung vor einiger Zeit dem Generalsekretär der VSH, Gernot Kostorz, angeboten habe, bei der Redaktion der Hefte mitzutun, weil ich mir Gedanken zur Wahl des Themas und der Autorinnen und Autoren gemacht habe, weil ich das dem Vorstand der VSH zur Zustimmung vorgelegt habe, weil mich die Fragen nach dem GG-Verhältnis (Geist–Gehirn) seit langem beschäftigen und weil ich die vorliegenden Beiträge eingehend studiert habe. Ich war mir natürlich bewusst, dass eine Einführung zu schreiben sein wird, dass es dafür ganz unterschiedliche Optionen gibt, dass ich mich darüber mit anderen beraten kann, dass ich heute und morgen diesen kleinen Text abfassen will und dass ich dies alles weiss. Mir ist also der Zusammenhang meiner Absichten und Handlungen bewusst.

So viele «ich»-Sätze! Aber klänge es nicht überaus komisch, wenn ich sagen würde: Das Gehirn, das im Kopf des emeritierten Professors NN lokalisiert ist, hat aufgrund bestimmter Vorgaben anderer Gehirne a,b,c..., der chemischen kortikalen Reaktionen x mit Hilfe bestimmter Körperfunktionen y und eines Computers z die n Buchstaben des vorliegenden Textes zusammengestellt, so dass wiederum andere Gehirne diese Zeichenmenge und die damit vermittelten Informationen und Expressionen aufnehmen und verarbeiten können? Wenn ich hingegen von mir als Schreibendem in der ersten Person spreche, dann wende ich mich an mir weitgehend unbekanntes Lesersinnen und Leser, also an eine oder mehrere «zweite Personen», mit denen ich kommuniziere und von denen ich unterschiedliche Reaktionen erwarte – auf der ganzen Spannweite von Unverständnis, Einspruch und Zustimmung. Diese Kommunikation hat ihrerseits Beobachtungen, Äusserungen, Texte oder

Theorien anderer, «dritter Personen», zum Gegenstand, welche sich wie «ich» (Ego) und meine Adressaten (Alter Ego) auf Sachverhalte beziehen, welche wiederum empirisch-phänomenal oder logisch-abstract gegeben sind. Wer redet oder schreibt, ist Teil einer Kommunikationsgemeinschaft, ist sich dessen bewusst und weiss, dass die relevanten Anderen sich dessen auch bewusst sind.

Oder ist es lediglich eine alte, lieb gewonnene, aber irreführende und illusionistische Tradition beziehungsweise eine blosser *façon de parler*, von sich selbst in der ersten Person Singularis zu reden? Während und nach der zurückliegenden «Dekade der Hirnforschung» (*decade of the brain*, 1990–1999), seinerzeit proklamiert von US-Präsident George Bush (sen.)¹, konnte man jedenfalls Behauptungen wie diese lesen:

«Aus neurobiologischer Sicht liegt somit der Schluss nahe, dass auch die höheren Konnotationen von Bewusstsein, die wir mit unseren Konzepten von Freiheit, Identität und Verantwortlichkeit verbinden, Produkt eines evolutionären Prozesses sind, der zunächst Gehirne hervorgebracht hat, die in der Lage waren, eine Theorie des Geistes zu erstellen und mentale Modelle der Befindlichkeit des je anderen zu entwerfen. [...] Im Bezugssystem neurobiologischer Beschreibungen gibt es keinen Raum für objektive Freiheit, weil je die nächste Handlung, der je nächste Zustand des Gehirns immer determiniert wäre durch das je unmittelbar Vorausgegangene. Variationen wären allenfalls denkbar als Folge zufälliger Fluktuationen.»²

Dass diese Sätze leicht missverstanden werden können, ist offenkundig. So bleibt unklar, was «unsere Konzepte von...» sind, was unter «objektive Freiheit» verstanden werden soll, und vor allem haben viele Kritiker Singers überlesen, dass hier einschränkend lediglich von «neurobiologischen Beschreibungen» die Rede ist. Auf der anderen Seite ist jedoch die Rede von Gehirnen, die in der Lage waren, eine Theorie des Geistes zu erstellen, zumindest missverständlich. Und was unter der «Folge zufälliger Fluktuationen» verstanden werden kann, wird in dem Aufsatz nicht erläutert. Unerachtet solcher Einzelheiten ist eine

¹ Siehe die offizielle Homepage: <http://www.loc.gov/loc/brain> (diese und die weiteren Internetangaben zuletzt geprüft am 10.07.2011).

² Wolf Singer, Vom Gehirn zum Bewusstsein (2000), in: ders., Der Beobachter im Gehirn. Essays zur Hirnforschung, Frankfurt/M. 2002, 60–76 (75)

bestimmte Tendenz bei Singer und weiteren Gehirnforschern unübersehbar, die sich dahingehend charakterisieren lässt, dass es sinnvoll, ja geboten sei, in vielen Sätzen, in denen früher von Menschen («Personen»), ihrer Bestimmung und – vor allem – ihrem Willen, ihrer Verantwortlichkeit und ihrer Schuld bzw. Schuldfähigkeit die Rede war und ist, statt dessen vom Gehirn im Rahmen massgeblicher physischer oder materieller Bedingungen zu sprechen. Ein sich selbst dem «Naturalismus» zurechnender Philosoph hat das in folgenden zwei Thesen formuliert:³

«(1) Menschliches Verhalten ist ausschliesslich ein durch das Gehirn gesteuertes physisches Geschehen im Organismus.

(2) Es ist im Prinzip widerspruchsfrei möglich, beobachtbares menschliches Verhalten als gehirngesteuertes Geschehen darzustellen und zu erklären.»⁴

Allerdings muss man die folgende einschränkende These hinzunehmen, welche freilich den ontologischen Anspruch von (1) und (2) grundsätzlich nicht zurücknimmt:

«(3) In vielen Fällen ist es uns aber aus empirisch-pragmatischen Gründen unmöglich, die sensorisch-neuronalen Ursachen menschlichen Verhaltens im Detail zu erkennen und explizit darzustellen.»

Mit den Worten eines in der allgemeinen Öffentlichkeit recht bekannten heutigen deutschsprachigen Neurobiologen, Gerhard Roth, zu sprechen:

«Das Gehirn konstruiert, so drücken wir Neurobiologen es aus, Ich-Zustände. Der Mensch empfindet dies in diesem Moment als Bewusstseinszustand.»⁵

Die Dekade der Gehirnforschung liegt inzwischen mehr als zehn Jahre zurück, aber ihre Fragestellungen und Herausforderungen sind unvermindert aktuell. Die öffentlichen Debatten schwanken zwischen gewaltigen Erwartungen, Versprechungen und bisweilen auch gezielten Provokationen einerseits, bescheidenen Ansprüchen und reflektierten erkenntniskritischen Positionen andererseits. Neue Zeitschriften wie «Gehirn & Geist» popularisieren die jeweils neuesten Trends bis hin zur «Neurotheologie» (dazu wichtige Anmerkungen in dem Beitrag von Chr. Aus der Au in diesem Heft). Mir scheint, dass inzwischen eine Art realistische Nüchternheit mancher anfänglichen Euphorie gewichen ist. Otto D. Creutzfeldt

(1927–1992)⁶, einer der wichtigsten Wegbereiter der modernen Gehirnforschung und Lehrer zahlreicher bedeutender Physiologen, Psychiater und Neurobiologen, hat immer wieder erkenntniskritisch zwischen den Leistungen und den Grenzen naturwissenschaftlicher Objektivierung des Gehirns unterschieden. So hat er schon 1989 in ausdrücklicher Anknüpfung an Immanuel Kant ein vorläufiges Résumé seiner Überlegungen formuliert:

«Die Vernunft aber stellt fest, dass die Gehirnprozesse selbst, die die Grundlage und Voraussetzung unserer Erfahrungs-, Wahrnehmungs-, Erlebnis- und Handlungsfähigkeit sind, nicht identisch mit diesen sind. Mit dieser Feststellung verweist die von Gehirnprozessen abhängige menschliche Vernunft aber auch die Frage nach den Beziehungen zwischen Gehirn und Geist und damit die Frage nach der Natur von Geist und nach der Bestimmung des mit Geist begabten Menschen in den Bereich jenseits der Physik, also der Metaphysik.»⁷

Diese unaufgeregt-programmatische Positionsbestimmung enthält mehrere entscheidende Behauptungen:

- Erfahrung, Wahrnehmung, Erleben und Handeln von Menschen sind an erforschbare Gehirnprozesse gekoppelt, aber nicht mit diesen identisch oder auf sie reduzierbar.
- Menschliche Vernunft ist von Gehirnprozessen abhängig, geht in diesen indes nicht auf.
- Die Fragen nach der Natur des menschlichen Geistes und nach der Bestimmung des geist- und vernunftbegabten Menschen führen in einen Bereich, dessen physische Voraussetzungen physikalischer Beobachtung und Theoriebildung offen und bedürftig sind, der jedoch selbst jenseits der Physik liegt und den man in der europäischen Tradition als Metaphysik bezeichnet hat.⁸

Vor allem die Nicht-Identitätsthese von Gehirn und Geist, von physikalisch beschreibbaren Vorgängen – Strukturen und Prozessen – einerseits, wahrnehmenden, deutenden, darstellenden, verstehenden und mitteilenden integrativen Leistungen menschlicher

³ Holm Tetens, Geist, Gehirn, Maschine. Philosophische Versuche über ihren Zusammenhang, Stuttgart 1994, 77f (dort auch die folgende These 3).

⁴ Bei dieser These muss man natürlich das Wort «beobachtbar(es)» bedenken: ist es möglich, die Entstehung einer personal-willentlichen Entscheidung und ihren mentalen Vollzug zu «beobachten»? Schon hier stösst man auf die Unterschiede von «beobachten», «verstehen» und «erklären».

⁵ Spiegel-Streitgespräch: «Das Hirn trickst das Ich aus»: Der Spiegel 52, 2004, 116–120 (118).

⁶ Sein Lehrbuch «Cortex Cerebri» (zuerst 1984, englisch Oxford 1995) ist ein nach wie vor wichtiges Grundlagenwerk.

⁷ Die wissenschaftliche Erforschung des Gehirns: Das Ganze und seine Teile (Rheinisch-Westfälische Akademie der Wissenschaften, Vortrag N 389), Opladen 1991, 30. Siehe auch schon ders., Gehirn und Geist (Bursfelder Universitätsreden, Heft 5), Göttingen 1986. Zur Geschichte der Hirnforschung siehe ferner Olaf Breidbach, Die Materialisierung des Ichs. Zur Geschichte der Hirnforschung im 19. und 20. Jahrhundert, Frankfurt/M. 1997; Pietro Corsi (ed.), The Enchanted Loom. Chapters in the History of Neuroscience, Oxford 1991; Michael Hagner, Homo cerebialis. Der Wandel vom Seelenorgan zum Hirn, Berlin 1997, Neuausgabe Frankfurt/M. 2008.

⁸ Siehe Michael Esfeld, Naturphilosophie als Metaphysik der Natur, Frankfurt/M. 2007.

Vernunft, die zweifelsohne an die Existenz natürlicher, leibhafter Personen gebunden ist, andererseits, dürfte für jedes Gespräch zwischen empirisch forschenden Naturwissenschaftlern und Philosophen wie Theologen wegweisend sein.

Gleichwohl begegnen vielfältige Versuche, diese fundamentale Differenzierung beziehungsweise Nicht-Identität zugunsten einer monistischen und sehr oft reduktionistischen Anschauung einzuziehen. Solche Positionen stehen oft in einer unterschiedenen Frontstellung gegen dualistische Auffassungen, die immateriellen, nicht physikalisch beschreibbaren Vorgängen eine eigenständige «Kraft» oder «Wirkung» zuschreiben. Diese Frontstellung hat in der europäischen Natur- wie Geistphilosophie eine lange Tradition. Während die antike und mittelalterliche Philosophie und Theologie von der Unterscheidung von Leib und Seele oder Leib/Seele/Geist mehr oder weniger unbefangenen Gebrauch machen und damit bleibend wichtige Einsichten in die *conditio humana* und die Natur insgesamt formulieren konnten, sind diese Fragen seit Descartes (1596–1650) in neuer Weise gestellt worden (wobei man, wie immer, natürlich «Vorläufer» namhaft machen kann). Michael Esfeld hat diese cartesische Wendung zur Empirie einerseits, zu einem bestimmten Dualismus von Natur und Geist in diesem Heft zum Ausgangspunkt seiner naturphilosophischen Überlegungen genommen.

Spätestens seit Darwin wird man nicht bestreiten können, dass eine konsequent evolutionstheoretische Betrachtung des Hervorgehens von Gehirn und Geist legitim ist.⁹ Stammesgeschichtlich und individuell-entwicklungsgeschichtlich betrachtet ist nicht gut bestreitbar, dass auch das menschliche Hirn einer Genese beziehungsweise Evolution unterliegt. Es ist sinnvoll, anzunehmen, dass das für die Gattung *homo sapiens* charakteristische Gehirn sich allmählich zur heute bekannten Gestalt gebildet hat und dass dabei die «Gesetze» der Evolution, also die von Menschen im Rahmen einer Theorie formulierten wahrscheinlichen Regelmässigkeiten derartiger Prozesse, die beobachtbaren oder rekonstruierbaren Übergänge und Entwicklungen erklären. Ebenso ist unbestreitbar, dass in der individuellen Entwicklung der Aufbau des Gehirns einerseits einem genetisch determinierten Bauplan folgt, und dass andererseits die Ausbildung der Funktionen des Gehirns das

Ergebnis äusserst komplexer externer und interner Einflüsse und Wechselwirkungen ist.

Die Analyse von Verletzungen des Gehirns, die Möglichkeiten der gezielten, experimentellen Beeinflussung des Gehirns sowie komplexe Modellsimulationen in Verbindung mit bestimmten Tests und den avancierten bildgebenden Verfahren zeigen, dass auch bezüglich des Aufbaus, der Wirkungsweise, der Funktionen und Leistungen des menschlichen Gehirns die kausale Erklärung von Gehirnprozessen und von Wechselwirkungen zwischen Gehirn und den vielfältigsten Körperfunktionen wie mentalen Ereignissen sinnvoll ist. Auch im Gehirn gelten die Gesetze der Physik, sofern sie annäherungsweise zutreffend formuliert sind, wenngleich es aus Gründen der begrenzten Kapazität von konstruierten Rechnern wahrscheinlich prinzipiell unmöglich ist, jede künftige Gehirnleistung (Funktion) aufgrund eines gewählten Ausgangszustandes vorauszusagen.¹⁰ Das ändert aber nichts daran, dass es möglich und wegweisend ist, auch das Gehirn wie eine *res extensa*, d.h. als eine beobachtbare und experimentell manipulierbare «Denkmaschine» betrachten zu können.

Vielleicht kann man sinnvoll folgende nachcartesische Positionen unterscheiden:

- Reduktionistischer/eliminatischer Naturalismus/Monismus: der menschliche «Geist» <ist> nichts anderes als der Ablauf physikalisch-chemischer Prozesse. Eine emergente Entität «Geist» gibt es nicht; wir sind lediglich gewohnt, in unserer Sprache Formulierungen zu verwenden, die uns gleichsam schmeicheln.¹¹
- Idealistischer Monismus: die Existenz der Aussenwelt ist ungewiss; es gibt – für uns – nur Bewusstseinsgehalte: *esse est percipi*.¹²
- Prästabilisierte Harmonie/psycho-physischer Parallelismus: die durchgehende Naturkausalität steht vollkommen neben den ebenfalls autonom ablaufenden entsprechenden mentalen Prozessen; beide sind vom «grossen Baumeister» ursprünglich und für alle Zeiten synchronisiert.¹³
- Monismus der Selbstorganisation: Autopoiesis der Natur und Konstruktivismus in der Erkenntnistheorie durch Selbstdifferenzierung und Hervorbringung «emergenter» Eigenschaften. Mentale

⁹ So hat Jürgen Habermas programmatisch formuliert, dass es darauf ankomme, «das, was wir von Kant über die transzendentalen Bedingungen unserer Erkenntnis gelernt haben, mit dem, was uns Darwin über die natürliche Evolution gelehrt hat, in Einklang (zu) bringen»: Freiheit und Determinismus (2004), in ders., Zwischen Naturalismus und Religion, Frankfurt/M. 2005, 155-186 (157).

¹⁰ Siehe dazu Alfred Gierer, Die Physik, das Leben und die Seele. Anspruch und Grenzen der Naturwissenschaft, München-Zürich 1985.

¹¹ Siehe Tetens, a.a.O.

¹² Beispiel: George Berkeley (1685–1753), Treatise Concerning the Principles of Human Knowledge, 1710, deutsche Ausgabe von Arend Kullenkampff, Hamburg 2005.

¹³ Beispiel: Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716), Theodizee, 1710, zweisprachig in: Leibniz, Philosophische Schriften, Darmstadt 1985, Bd. II/1 und II/2, bes. Teil I, §§ 60-67.

Ereignisse sind dann «Epiphänomene» physischer Strukturen und Prozesse.¹⁴

- Irreduzibilität der zwei Aspekte von Naturkausalität und Kausalität aus Freiheit bei gleichzeitigem unterschiedlichen Status der je erreichbaren Erkenntnisgewissheit: bei allen empirischen Erscheinungen gelten die Regeln der Naturkausalität, aber die Vernunft hat das Vermögen, nach einer Idee des Gesollten selbst etwas Neues spontan hervorzubringen.¹⁵

Für eine breitere Öffentlichkeit waren und sind es vor allem zwei Fragenkreise, die enorme Resonanz gefunden haben: die Frage nach Illusion und Wirklichkeit eines freien Willens oder menschlicher Willensfreiheit sowie, damit natürlich eng verbunden, die Frage nach der Verantwortlichkeit und Schuldfähigkeit eines Menschen beziehungsweise die Frage nach der individuellen Zurechenbarkeit von Freiheit und – möglicherweise – Schuld und damit die Frage nach der Legitimität eines staatlichen Strafanspruchs. Auch und besonders diese Fragen haben eine ehrwürdige Tradition, und mir scheint, dass viele aktuelle Aufgeregtheiten und Missverständnisse in den Diskussionen zwischen Philosophen und Gehirnforschern auch Folgen begrifflicher Unklarheiten sind.¹⁶ Klar ist jedenfalls, dass niemand die vielfältigen Voraussetzungen und Bedingtheiten von menschlichen Handlungen und Verhaltensweisen ernsthaft leugnen kann, dass man immer wieder versucht hat, die Grenzen der Zurechenbarkeit von Handlungen und Unterlassungen sorgfältig zu bestimmen bis hin zu den Grenzfällen völliger Unzurechnungsfähigkeit, dass man natürlich darum weiss, dass und wie leicht Gehirne und Geist von Menschen manipulierbar und verführbar sind. Dies alles und mehr ändert freilich nichts daran, dass die meisten Menschen intuitiv und reflexiv fühlen und denken, dass es in allem, was sie tun und unter-

lassen, *um sie selbst geht, dass es – irgendwie – auf einen selbst ankommt.*¹⁷

Wie eng die Grenzen menschlicher und das heisst immer: vielfach bedingter Freiheit sind, sollte freilich nicht und muss auch nicht dazu veranlassen, menschliche Freiheit grundsätzlich als eine Illusion im Sinne des eliminatorischen Monismus anzusehen. Allerdings ist sogleich hinzuzufügen, dass es sinnvoll ist, zwischen einzelnen willentlich und nicht unter Zwang ausgeführten Akten einerseits, der weiteren und beständigen Ausrichtung des Willens überhaupt auf der anderen Seite zu unterscheiden. Welche Art von Willen und welche willentlichen Handlungen ein Mensch hat, haben oder ausführen mag, hat etwas mit dem individuellen Charakter zu tun. Wie dieser sich ausprägt, ist von unübersehbar vielen Faktoren abhängig, von denen sich einige durchaus experimentell erforschen und neurobiologisch beschreiben lassen. Aber – in gewissen, individuell höchst unterschiedlich zurechenbaren – Grenzen sind Menschen für die Ausprägung ihrer charakteristischen Handlungen mitverantwortlich. Es liegen dem ja Sozialisations- und Bildungsprozesse zugrunde, die zwar in unserer leiblichen Verfasstheit ein Fundament haben, aber dadurch nicht voll und durchgehend determiniert sind. Unter den Voraussetzungen bedingter Freiheit und zurechenbarer Handlungen wird man dann durchaus unterschiedliche Theorien von Verbrechen, Schuld und Strafe diskutieren können, bei denen die Ergebnisse der Hirnforschung systematisch einbezogen werden.¹⁸

Nicht das Auge sieht etwas, sondern wir sehen etwas; nicht unser Gehirn lenkt das Fahrrad in diese oder jene Richtung, sondern wir selbst – als Menschen mit Leib *und* Geist – fahren Rad; nicht unser Gehirn denkt etwas oder erfindet eine komplizierte Versuchsanordnung, sondern wir denken etwas Bestimmtes und wählen unter geeigneten Forschungsmethoden und -techniken. Das Gehirn

¹⁴ Siehe als Beispiele: Niklas Luhmann, Die Autopoiesis des Bewusstseins, in: Soziale Welt 36, 1985, 402–446 Siegfried J. Schmidt (Hg.), Der Diskurs des radikalen Konstruktivismus, Frankfurt/M. 1987; Heinz von Foerster, Wissen und Gewissen. Versuch einer Brücke, hg. v. Siegfried J. Schmidt, Frankfurt/M. 1993.

¹⁵ Immanuel Kant (1724–1804) hat in der transzendentalen Dialektik der «Kritik der reinen Vernunft» (1781, 21787) diese fundamentale (dritte) Antinomie als unhintergebar und unüberwindlich exponiert (2. Aufl. 566–587). Dazu eingehend Jochen Bojanowski, Kants Theorie der Freiheit, Berlin-New York 2006, sowie zur aktuellen Relevanz dieser Position Stephan Zimmermann, In Sachen Willensfreiheit. Kant und die Grenzstreitigkeiten zwischen Philosophie und Neurowissenschaft, in: Philosophische Rundschau 57, 2010, 272–290.

¹⁶ Vgl. das Themaheft: Freier oder unfreier Wille? Handlungsfreiheit und Schuldfähigkeit im Dialog der Wissenschaften, hg. v. Christof Gestrinch und Thomas Wabel, Bb. 2005 zur Berliner Theologischen Zeitschrift. Sehr umsichtige begriffliche Differenzierungen findet man bei Gottfried Seebaß, Die konditionale Analyse des menschlichen Könnens, in: Grazer Philosophische Studien. Internationale Zeitschrift für Analytische Philosophie 48, 1994, 201–228, sowie in dessen Buch: Wollen, Frankfurt/M. 1993.

¹⁷ Siehe dazu die Argumente von Ernst Tugendhat, Willensfreiheit und Determinismus / Nachtrag 2006, in: ders., Anthropologie statt Metaphysik, München 2007, 57–84.

¹⁸ Siehe den Beitrag von Matthias Mahlmann in diesem Heft. Wenn freilich Gerhard Roth einerseits der Meinung ist, dass aus den Erkenntnissen der Hirnforschung folge, dass das «Schuldprinzip insgesamt ins Wanken gerate» (Crischa Merkel/Gerhard Roth, Langzeitverwahrung von Gewalttätern. Rechts- und neurowissenschaftliche Kritik am Straf- und Maßregelrecht, in: Humboldt-Forum Recht 17/2010, 250–280, hier 250), andererseits aber behauptet, dass die Entscheidung über Handlungsgründe sehr wohl von «meinem Charakter» abhängen (Gerhard Roth, Willensfreiheit und Schuldfähigkeit aus der Sicht der Hirnforschung, in: Beiheft 5 der Berliner Theologischen Zeitschrift, a.a.O., 37–47, hier 45), und dabei diesen Charakter einerseits als bedingt, andererseits aber durchaus als Gegenstand meiner Verantwortlichkeit versteht, dann sehe ich hier einen schwer auflösbaren Widerspruch.

ist kein Instrument wie Kreide, Papier, Federhalter oder der Computer, wohl aber ist sind es physiologische Bedingungen des Gehirns und unserer Körper überhaupt mit allen Funktionen in ihren komplexen Wechselwirkungen, die es ermöglichen, zu denken. Sprechen und Denken kann man als Weisen unseres Handelns auffassen, als Weisen, wie wir uns aus «unvordenklicher» Freiheit (Schelling¹⁹) zu bestimmten Handlungen oder Nicht-Handlungen aufgrund einer bestimmten Idee von dem, was wir als intelligible Wesen wollen und sollen, entschliessen können. Freiheit und Wollen gehören insofern untrennbar zusammen²⁰ und konstituieren den Menschen – im Unterschied zu allen anderen Lebewesen – als denjenigen, welcher aus begrenzter Freiheit sich für sein Handeln und die Wirkungen seines Handelns selbst verantwortlich machen kann. Dieses «Privilegium der Verantwortlichkeit» kann freilich immer wieder verfehlt und verspielt werden.²¹

Dass die Gespräche zwischen den Vertreterinnen und Vertretern naturwissenschaftlicher Gehirnforschung, philosophischer Theorien des Geistes, juristischer Rechtstheorie und theologischer Anthropologie einen hohen Klärungsbedarf wie eine umfassende Verständigungsaufgabe einschliessen, soll mit dem vorliegenden Heft ansatzweise illustriert werden. Dazu gibt es in der heutigen akademischen Landschaft der Schweiz vielversprechende Ansätze. ■

Die naturwissenschaftlichen Beiträge in diesem «Bulletin» zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass sie sich überwiegend nicht in missverständlichen metaphysischen Erwägungen oder Spekulationen ergehen. Sie sind vielmehr aktuelle Berichte über einige exemplarische Fragestellungen und Forschungen im überaus weiten Feld der heutigen Hirnforschung. Demgegenüber öffnen die übrigen Beiträge dieses Heftes andere Fragehorizonte, die im Blick auf die Voraussetzungen, die Tragweite und die Bedeutung naturwissenschaftlicher Forschung weiterer Klärungen und Erläuterungen fähig, aber auch bedürftig sind.

¹⁹ Siehe den Beitrag von Matthias Mahlmann in diesem Heft. Wenn freilich Gerhard Roth einerseits der Meinung ist, dass aus den Erkenntnissen der Hirnforschung folge, dass das «Schuldprinzip insgesamt ins Wanken gerate» (Grischa Merkel/Gerhard Roth, Langzeitverwahrung von Gewalttätern. Rechts- und neurowissenschaftliche Kritik am Straf- und Maßregelrecht, in: Humboldt-Forum Recht 17/2010, 250–280, hier 250), andererseits aber behauptet, dass die Entscheidung über Handlungsgründe sehr wohl von «meinem Charakter» abhängen (Gerhard Roth, Willensfreiheit und Schuldfähigkeit aus der Sicht der Hirnforschung, in: Beiheft 5 der Berliner Theologischen Zeitschrift, a.a.O., 37–47, hier 45), und dabei diesen Charakter einerseits als bedingt, andererseits aber durchaus als Gegenstand meiner Verantwortlichkeit versteht, dann sehe ich hier einen schwer auflösbaren Widerspruch.

²⁰ Vom Problem der Willensfreiheit im Bezug auf Gott – *liberum/seruum arbitrium* – sehe ich hier ab, weil damit eine qualitativ andere Ebene betreten wird. Siehe dazu aber Wilfried Härle, Der (un-)freie Wille aus reformatorischer und neurobiologischer Sicht, in: ders., Menschsein in Beziehungen, Tübingen 2005, 253–303; Ernstpeter Maurer, Der unverfügbare Wille – jenseits von freier Entscheidung und Determination, ebenfalls in Bh. 5 der Berliner Theologischen Zeitschrift, 94–109.

²¹ Den Ausdruck prägte Nietzsche, der den Menschen auch bezeichnet als ein Tier, «das versprechen darf»; Genealogie der Moral 2,2 – Kritische Studienausgabe 5, 293f.

La contribution incontournable du modèle du primate non-humain pour les neurosciences : aspects scientifiques et éthiques

Eric M. Rouiller*

Abstract

The still highly valuable contribution of the non-human primate model to neurosciences: scientific and ethical aspects.

In the history of biomedical sciences, several key knowledge and clinical developments derived from work conducted on the model of non-human primates. Due to its proximity with humans, it is a highly valuable model as biological mechanisms are very similar. However, the same proximity raises ethical issues regarding the use of non-human primates in biomedical experiments. The present article presents an approach to such ethical concern by performing a careful balance of interests, on one side the gain of knowledge and potential clinical application versus the constraints imposed to the animal in the course of the experiment. The article also describes some facets of the conditions/guidelines applied in Switzerland to guarantee a responsible research using non-human primates. Furthermore, arguments against a separation between fundamental and applied research are provided, to be replaced by a concept of continuum in which fundamental research and applied research are not dissociable.

Dans l'histoire des sciences biomédicales, le modèle du primate non-humain a apporté des contributions importantes en termes de gain de connaissance fondamentale et d'application clinique. Parmi les exemples les plus marquants, on peut citer entre autres le développement de différents vaccins (diphtérie, polio, fièvre jaune, rougeole, hépatite B), découverte des facteurs Rhésus, développement de la dialyse rénale, chimiothérapie contre le cancer, greffe de cornée, développement de la cyclosporine pour combattre le rejet d'organes transplantés, modèle animal du diabète et encore plus récemment médi-

caments contre le SIDA. Dans le domaine des neurosciences, le primate non-humain a été utilisé, entre autres, dans le développement d'un modèle de la maladie de Parkinson, sur des singes traités au MPTP, neurotoxique qui engendre une dégénérescence des cellules nerveuses dopaminergiques.

Depuis 2-3 décennies, une sensibilité plus accentuée s'est peu à peu développée dans le public relativement au statut de l'animal. Rappelons les 2 initiatives populaires dans les années 1980 à 1990, qui avaient pour but d'interdire ou de fortement réduire l'expérimentation animale, toutes deux finalement rejetées (par respectivement 73 et 56% des votants). Plus récemment (mars 2010), une initiative visant à l'introduction d'un avocat pour les animaux a été rejetée par 70% des suffrages exprimés. Dans ce contexte, la loi sur la protection des animaux, révisée en 2008, a mis en place des directives qui renforcent l'obligation pour les chercheurs de justifier de manière plus approfondie le recours à un modèle animal. En effet, toute demande d'autorisation pour entreprendre une expérience ayant recours à un modèle animal vertébré requiert une « pesée des intérêts », qui confronte d'une part les contraintes imposées à l'animal (sous la forme de degrés de sévérité ou gravité, allant de 0 à 3) et, d'autre part, les gains de connaissance et les éventuelles applications cliniques. Chaque expérimentateur est tenu de présenter les arguments sur les deux plateaux de la balance, qui seront évalués par une commission d'éthique, en l'occurrence les commissions cantonales de surveillance de l'expérimentation animale.

« Cette » notion de pesée des intérêts se révèle particulièrement sensible dans le cas du modèle du primate non-humain. En effet, considérant la proximité des singes avec l'être humain, c'est un modèle très pertinent du fait de la grande parenté physiologique, mais en même temps cette proximité invite à utiliser ce modèle avec retenue. Nous sommes donc placés ici devant un dilemme, qui justifie une pesée des intérêts approfondie lors de la planification d'une expérience basée sur le modèle du primate non-humain. Il est à relever que les grands singes, dits humains (babouins, orang-outans, chimpanzés, gorilles, etc), ne sont pas utilisés en recherche biomédicale en Suisse. Seules des espèces telles que les macaques (singes d'environ 3–10 kg) ou encore les marmousets

* University of Fribourg, Institute of Physiology
Rue du Musée 5, 1700 Fribourg

E-mail: eric.rouiller@unifr.ch

Eric M. Rouiller, Ph. D. in Physiologie (Lausanne). PD (Privat Docent) 1987 Faculty of Medicine Lausanne, PD 1990 Faculty of Sciences Fribourg. Seit 2003 Professor of Neurophysiology, Division of Physiology, Department of Medicine, University of Fribourg. Robert Bing Prize for Neurology (Swiss Academy of Medical Sciences).
<http://www.unifr.ch/neuro/rouiller/collaborators/eric.php>

(moins de 1 kg) sont impliqués dans les recherches biomédicales en Suisse. Est-il encore justifié d'utiliser le modèle du primate non-humain pour la recherche biomédicale? Cette question fondamentale et délicate a été abordée de manière très approfondie par un groupe d'experts indépendants en Grande-Bretagne, qui a publié les résultats de son étude sous la forme d'un rapport (Weatherall Report, 2006, voir bibliographie). Ce groupe d'experts, sur la base d'un survol très exhaustif de la littérature scientifique (plus de 370 articles cités), a conclu que le recours à ce modèle animal reste indispensable, pour le futur prévisible (de l'ordre de 15–20 ans) dans au moins trois domaines, qui sont la biologie du développement et de la reproduction, les maladies infectieuses et, enfin, les neurosciences. Dans ce dernier domaine, c'est bien entendu l'infinie complexité de certaines fonctions cognitives propres à l'homme (aux primates) qui justifie le recours à un modèle animal suffisamment proche de l'être humain. Sur le plan anatomique, il ne fait pas de doute que le cerveau d'une souris ou d'un rat est fort différent de celui de l'être humain, tandis que le cerveau du singe s'en approche de manière frappante. Un exemple de la grande similitude entre singe et homme, contrastant avec une grande différence par rapport aux rongeurs, est celui du système de contrôle des mouvements, le système moteur (voir par exemple Courtine et al., 2007). C'est pourquoi d'ailleurs (grande similitude), le modèle du primate non-humain a contribué de manière significative à de nombreuses avancées dans le domaine des neurosciences (voir par exemple Capitanio and Emborg, 2008). Ces auteurs discutent la contribution du modèle du primate non-humain en neurosciences (domaine qui représente 19% des travaux publiés qui utilisent le primate non-humain comme sujet de recherche), tant pour la recherche fondamentale que translationnelle, en considérant 4 exemples emblématiques, la maladie d'Alzheimer, les symptômes neurologiques liés aux SIDA (NeuroAIDS), la maladie de Parkinson, et les maladies psychosomatiques liées au stress. Ces 4 exemples illustrent l'importance de ce modèle animal pour l'étude de questions neurobiologiques cruciales sur le plan de la santé publique, considérant les énormes impacts de ces pathologies pour les patients atteints et, de manière plus large, pour la société.

Il n'en demeure pas moins qu'il serait inapproprié de déconnecter la recherche conduite sur les rongeurs (souris, rat) de celle conduite sur les primates non-humains. En effet, ces modèles s'inscrivent dans une continuité logique. En effet, pour aborder une question biomédicale, y compris dans le domaine des neurosciences, le plus souvent des investigations préliminaires sont conduites sur le modèle du rongeur

qui, pour des raisons éthiques, permet d'inclure un plus grand nombre d'animaux, une exigence souvent incontournable lorsqu'un système peu connu est étudié. A un certain stade, par exemple lorsqu'une éventuelle application clinique peut être entrevue, alors le recours au modèle du primate non-humain peut représenter une étape indispensable, pour s'assurer de la validité d'une hypothèse sur un système plus proche de l'être humain ou encore pour s'assurer de la sécurité d'une approche thérapeutique, avant un transfert à des patients.

Ce dernier point est illustré de manière représentative dans l'exemple des recherches conduites par le Professeur Martin Schwab de l'Université de Zürich. Suite à des expériences pionnières conduites in-vitro, ayant démontré que, dans le système nerveux central adulte, les fibres nerveuses ne peuvent pas repousser du fait d'un milieu non permissif (molécules inhibitrices, telle que Nogo-A), ce collègue a élaboré sur le modèle du rat et de la souris une approche thérapeutique visant à neutraliser ce type de molécule inhibitrice en utilisant un anticorps. Il a été montré que des rats, ayant subi une lésion incomplète de la moelle épinière, traités avec cet anticorps présentent une meilleure récupération post-lésionnelle que des rats lésés non traités (voir par exemple Gonzenbach and Schwab, 2008). Cette récupération fonctionnelle augmentée est accompagnée d'une repousse ainsi stimulée de fibres nerveuses interrompues par la lésion. Vers la fin des années 1990, ces résultats ont bien entendu suscité de grands espoirs pour traiter des patients ayant subi une lésion de la moelle épinière (para- ou tétra-plégiques). Toutefois, à l'époque, les comités d'éthique devant décider du transfert direct de cette approche du rongeur à l'homme ont émis l'avis selon lequel, une vérification du principe sur un modèle plus proche de l'homme serait souhaitable, également pour s'assurer de la sécurité du traitement pour les patients. Débutées vers 1998, des études conduites sur le modèle du primate non-humain (marmouset et macaque) ont confirmés les résultats obtenus sur les rats (Fouad et al., 2004; Freund et al., 2006, 2007, 2009). De plus, le modèle du primate non-humain permet une meilleure évaluation d'effets secondaires indésirés (par exemple douleurs), ce qui a permis d'établir que le traitement avec les anticorps dirigés contre Nogo-A sont bien tolérés. On peut remarquer que de telles études sont longues et délicates à conduire vu la complexité du modèle du primate non-humain, ainsi que du fait des enjeux éthiques qui sont liés. En effet, le modèle du macaque choisi imposait de pratiquer des lésions de la moelle épinière restreintes, de manière à ne pas imposer une contrainte trop délétère à l'animal, mais cependant suffisante pour être en mesure de détecter un effet

bénéfique de la thérapie testée. Ce compromis se caractérise ainsi par une marge de manœuvre très étroite, qui impose une prise en charge des singes particulièrement soigneuse et rigoureuse. A cela s'ajoute le respect de directives strictes, en particulier celle introduite en septembre 2010 concernant la détention des animaux par groupe de 2 à 5 singes macaques, dans un espace de 45 m³. Il s'agit ici de concilier les impératifs expérimentaux avec les caractéristiques propres de la vie en groupe de cette espèce de singes. La détention en groupe (devenue obligatoire en Suisse, au contraire de nombreux autres pays) a par ailleurs considérablement amélioré le bien être des animaux, ce qui s'avère très bénéfique également pour l'expérience elle-même et l'interprétation de ses résultats. En Suisse, les expériences qui sont conduites sur les primates non-humains, se font dans le respect des recommandations (16 en tout) émises par le même groupe d'experts anglais (Weatherall report, 2006), qui assurent un standard de très haute qualité, garanti également par une formation irréprochable des collaborateurs qui conduisent ces expériences exigeantes.

Suite aux résultats encourageants obtenus tant sur le rongeur que sur le primate non-humain, la stratégie anti-Nogo-A est actuellement testée cliniquement sur des patients ayant subis une lésion de la moelle épinière. Il faut relever que les études cliniques sont infiniment longues (probablement 5-10 ans dans le cas présent) et incertaines. En effet, l'avantage du modèle animal en général, et du primate non-humain en particulier, est que le même individu peut être comparé avant et après la lésion du système nerveux par exemple (moelle épinière, ou écorce cérébrale). Il est ainsi possible d'établir pour chaque individu une capacité (pourcentage) de récupération fonctionnelle, soit en présence ou en absence d'un traitement. Cette comparaison pré- et post-lésionnelle pour un même individu permet de réduire la variabilité individuelle, ce qui rend plus probable la mise en évidence d'une différence statistiquement significative entre un groupe de singes traités et un groupe de singes non-traités. Bien entendu, dans le cadre d'essais cliniques sur des patients ayant subis une lésion du système nerveux central (moelle épinière ou écorce cérébrale), on n'a pas accès aux performances des patients (par exemples motrices) avant l'accident. Il n'est donc pas possible d'établir pour le même individu un pourcentage de récupération fonctionnelle propre. L'étude clinique est donc basée sur une comparaison uniquement post-lésionnelle d'un groupe de patients non-traité (le plus souvent d'anciennes données) avec un nouveau groupe de patients ayant reçu le traitement. La variabilité individuelle des sujets est telle que la probabi-

lité d'obtenir une différence significative entre les 2 groupes est beaucoup plus réduite que si l'on avait les données pré-lésionnelles de chaque individu. Une récente étude sur le primate non-humain (Kaesler et al., 2010), qui a montré un résultat statistiquement significatif en relation avec le degré de récupération suite à une lésion du cortex moteur lorsque les données pré- et post-lésion sont comparées pour chaque individu, a aussi démontré que si l'analyse est effectuée comme lors d'un essai clinique en comparant deux groupes séparés, alors l'effet observé disparaît, noyé par la grande variabilité individuelle. Ceci explique en partie l'échec de nombreuses études cliniques, qui ne remettent pas forcément en cause un principe thérapeutique, mais résulte des contraintes propres aux études cliniques.

Dans le domaine de la réparation du système nerveux suite à une lésion, la ligne de recherche basée sur l'implantation de cellules souches, bien que fort complexe, est porteuse de grands espoirs. Dans ce contexte, le modèle du primate non-humain est aussi appelé à jouer un rôle crucial (Capitanio and Emborg, 2008), tant pour vérifier des principes élaborés préalablement chez le rongeur que pour tester la sécurité de la stratégie thérapeutique. En effet, l'implantation de cellules souches peut se révéler risquée, par exemple le risque que les cellules implantées puissent donner naissance à des tératomes ou des tumeurs. Ces risques se doivent d'être évalués, à un certain stade avant l'application clinique, sur un modèle le plus proche de l'être humain, de manière à prendre en compte le plus possible les spécificités biologiques du primate. Dans ce contexte, une récente étude pilote sur le singe macaque a fourni un résultat encourageant pour l'application d'un tel traitement, basé sur l'implantation autologue de cellules progénitrices adultes, suite à une lésion du cortex cérébral (Kaesler et al., 2011). L'avantage de cette approche est que le sujet (atteint de la lésion) est son propre donneur de cellules implantées, ce qui ne nécessite pas un traitement parallèle immunosuppresseur pour éviter le rejet de la greffe.

Il est pertinent de s'interroger sur le nombre de primates non-humains impliqués dans la recherche biomédicale en Suisse. Le nombre est d'un peu plus de 300 singes par année, à mettre en perspective avec un peu plus de 600'000 animaux ayant été utilisés dans des expériences soumis à autorisation ou annonce auprès des services vétérinaires cantonaux. La grande majorité des animaux utilisés sont bien entendu des souris et des rats. Il est à relever que ce nombre de primates non-humains d'environ 300 par année (par exemple en 2008) a diminué de plus de 50% entre 2000 et 2008 (voir la figure). La

vaste majorité des singes impliqués dans la recherche biomédicale (90 à 95%) le sont dans l'industrie pharmaceutique, principalement pour des études pharmacologiques (par exemple tests de médicaments, souvent imposés par la loi). Ainsi, ce n'est qu'une petite proportion de singes qui sont enrôlés dans des expériences conduites dans le milieu académique, sur 2 sites (UniZh/ETHZ et UniFr) dont les recherches relèvent principalement du domaine des neurosciences. Outre le respect des recommandations propres aux primates non-humains émises par le groupe d'experts anglais (Weatherall report, 2006), la recherche conduite en Suisse sur les primates non-humains adhère sans réserve aux principes élaborés récemment dans l'initiative intitulée « Déclaration de Bâle » (www.basel-declaration.org), qui pose les principes généraux d'une recherche responsable et transparente faisant appel aux modèles animaux, y compris la promotion de l'initiative des 3R. Dans cette optique, un renforcement de la communication et du dialogue avec le grand public est indispensable, pour mieux expliquer les enjeux de la recherche biomédicale.

Primates-CH-1999-2008

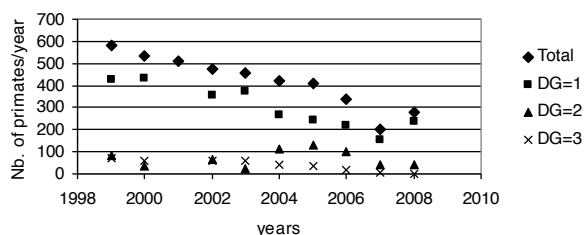


Figure: Nombre de primates non-humains inclus dans des expériences soumises à autorisations en Suisse pour les années 1999 à 2008. Le nombre total est indiqué par les losanges. Les 3 autres symboles indiquent les nombres respectifs lorsque l'on prend en compte les 3 degrés de gravité (DG) prévus par la loi sur la protection des animaux. Il est à relever que la majorité des animaux font partie de la catégorie du degré de gravité le moins contraignant (DG=1). Ces expériences sont souvent étalées sur plusieurs années pour le même animal, ce qui implique qu'un même animal peut apparaître dans cette statistique sur plusieurs années consécutives.

Bien que les quelques études citées plus haut relèvent de la recherche translationnelle, il faut relever que l'un des points forts du modèle du primate non-humain est d'offrir la possibilité d'étudier des aspects plus fondamentaux des neurosciences modernes, s'agissant en particulier de fonctions cognitives supérieures, telle que par exemple des processus attentionnels (Rossi et al., 2007). Bien que pour des tâches cognitives complexes, un relativement long apprentissage soit nécessaire, le modèle du singe macaque se révèle précieux, du fait de la capacité du singe de réaliser des paradigmes comportementaux sophis-

tiqués, telle que des tâches conditionnelles avec délai, ce qui permet de corréliser le comportement avec l'activité de neurones individuels dans diverses régions du cerveau. Ce même modèle du singe macaque a aussi permis de découvrir le célèbre système de « neurones miroir », qui représente un circuit neural commun pour le contrôle des mouvements volontaires du sujet lui-même, mais également de la reconnaissance des actions (voire des intentions) d'autrui, ce dernier interagissant avec le sujet dans un contexte social, pouvant aller jusqu'à couvrir des fonctions relevant de l'empathie et, peut-être, sur le versant pathologique de l'autisme (Rizzolatti et Fabri-Destro, 2008; Cataneo and Rizzolatti, 2009; Rizzolatti and Sinigaglia, 2010; Nelissen et al., 2011). En dépit des progrès de l'imagerie, non seulement fonctionnelle mais aussi structurale pour l'étude de la connectivité cérébrale chez l'homme (par exemple DTI, tract-tracing technique), une résolution cellulaire ne peut à ce stade être obtenue que sur le modèle du singe macaque pour l'étude de réseaux neuronaux qui sont pertinents pour des fonctions cognitives propres à l'être humain (voir par exemple Cappe et al., 2009; Anderson and Martin, 2009 pour de récentes études connexionnelles conduites en Suisse). Il est essentiel de relever à ce stade qu'une distinction entre recherche fondamentale et recherche appliquée (dans le cas présent orientation clinique) serait totalement contreproductive. En effet, cette distinction arbitraire, voulue par certains milieux pour tolérer des expériences sur les primates non-humains que lorsqu'une application clinique est prévisible, est en effet dangereuse. De nombreux exemples montrent que des expériences ayant pour but d'étudier des mécanismes fondamentaux ont conduit, de manière inattendue et bien plus tard, à des applications pratiques: les études pionnières d'enregistrement de neurones isolés sur la préparation chronique du singe macaque effectuant différentes tâches motrices vers les années 1950 et 1960 ont tracé la voie, de manière imprévisible à l'époque, pour des développements tels que des bras robotiques commandés en déchiffrant « la pensée de singes » (Vargas-Irwin et al., 2010) ou d'êtres humains (Truccolo et al., 2008; Simeral et al., 2011), ou encore pour le concept de stimulations électriques profondes du cerveau utilisées chez des malades parkinsonniens. Toute recherche de qualité est appelée à fournir, tôt ou tard, des applications utiles. La recherche dite fondamentale et la recherche dite appliquée sont indissociables, formant un continuum, constitué de va-et-vient entre tentatives de percer les mystères du cerveau et celles visant à traiter les maladies nerveuses. ■

Bibliographie

- Anderson, J.C., and K.A. Martin (2009). The synaptic connections between cortical areas V1 and V2 in macaque monkey. *J Neurosci.* **29**:11283–11293.
- Capitanio, J.P. and M.E. Emborg (2008). Contributions of non-human primates to neuroscience research. *Lancet* **371**: 1126–1135.
- Cappe C., Morel A., Barone C. and Rouiller E.M. (2009). The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multisensory and sensorimotor interplay. *Cerebral Cortex* **19**: 2025–2037.
- Cattaneo, L., and G. Rizzolatti (2009). The mirror neuron system. *Arch Neurol.* **66**:557–560
- Courtine, G., M.B. Bunge, J.W. Fawcett, R.G. Grossman, J.H. Kaas, R. Lemon, I. Maier, J. Martin, R.J. Nudo, A. Ramon-Cueto, E.M. Rouiller, L. Schnell, T. Wannier, M.E. Schwab, and V.R. Edgerton (2007). Can experiments in nonhuman primates expedite the translation of treatments for spinal cord injury in humans? *Nat.Med.* **13**:561–566.
- Fouad, K., Klusman, I., and Schwab, M.E. (2004). Regenerating corticospinal fibers in the Marmoset (*Callitrix jacchus*) after spinal cord lesion and treatment with the anti-Nogo-A antibody IN-1. *Eur. J. Neurosci.* **20**: 2479–2482.
- Freund, P., Schmidlin, E., Wannier, T., Bloch, J., Mir, A., Schwab, M.E., and Rouiller, E.M. (2006). Nogo-A-specific antibody treatment enhances sprouting and functional recovery after cervical lesion in adult primates. *Nature Med.* **12**: 790–792.
- Freund, P., Wannier, T., Schmidlin, E., Bloch, J., Mir, A., Schwab, M.E., and Rouiller, E.M (2007). Anti-Nogo-A antibody treatment enhances sprouting of corticospinal axons rostral to a unilateral cervical spinal cord lesion in adult macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* **502**: 644–659.
- Freund, P., Schmidlin, E., Wannier, T., Bloch, J., Mir, A., Schwab, M.E., and Rouiller, E.M (2009). Anti-Nogo-A antibody treatment promotes recovery of manual dexterity after unilateral cervical lesion in adult primates-re-examination and extension of behavioral data. *Eur. J. Neurosci.* **29**: 983–996.
- Gonzenbach, R.R., and Schwab, M.E. (2008). Disinhibition of neurite growth to repair the injured adult CNS: Focusing on Nogo. *Cell Mol. Life Sci.* **65**: 161–176.
- Kaesler, M., Wyss, A.F., Bashir, S., Hamadjida, A., Liu, Y., Bloch, J., Brunet, J.F., Belhaj-Saif, A., Rouiller, E.M. (2010) Effects of Unilateral Motor Cortex Lesion on Ipsilesional Hand's Reach and Grasp Performance in Monkeys: Relationship With Recovery in the Contralesional Hand. *J Neurophysiol* **103**:1630–1645.
- Kaesler, M., Brunet, J.F., Wyss, A., Belhaj-Saif, A., Liu, Y., Hamadjida, A., Rouiller, E.M., Bloch, J. (2011). Autologous adult cortical cell transplantation enhances functional recovery following unilateral lesion of motor cortex in primates: a pilot study. *Neurosurgery* (in press).
- Nelissen, K., Borra, E., Gerbella, M., Rozzi, S., Luppino, G., Vanduffel, W., Rizzolatti, G., Orban, G.A. (2011). Action observation circuits in the macaque monkey cortex. *J. Neurosci.* **31**:3743–3756.
- Rizzolatti, G., and Fabbri-Destro, M. (2008). The mirror system and its role in social cognition. *Curr Opin Neurobiol.* **18**:179–184.
- Rizzolatti, G., and Sinigaglia, C. (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci.* **11**:264–274.
- Rossi, A.F., Bichot, N.P., Desimone, R., and Ungerleider, L.G (2007). Top-Down Attentional Deficits in Macaques with Lesions of Lateral Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* **27**: 11306–11314.
- Simeral, J.D., Kim, S.P., Black, M.J., Donoghue, J.P., and Hochberg, L.R. (2011). Neural control of cursor trajectory and click by a human with tetraplegia 1000 days after implant of an intracortical microelectrode array. *J. Neural. Eng.* 2011 Apr. **8**(2):025027. Epub 2011 Mar 24.
- Truccolo, W., Friehs, G.M., Donoghue, J.P., and Hochberg, L.R. (2008). Primary motor cortex tuning to intended movement kinematics in humans with tetraplegia. *J. Neurosci* **28**: 1163–1178.
- Vargas-Irwin, C.E., Shakhnarovich, G., Yadollahpour, P., Mislow, J.M., Black, M.J., and Donoghue, J.P. (2010) Decoding complete reach and grasp actions from local primary motor cortex populations. *J. Neurosci.* **30**: 9659–9669.
- Weatherall report (2006). *The use of non-human primates in research.*
<http://royalsociety.org/The-Weatherall-report-on-the-use-of-non-human-primates-in-research/>

Nouvelles approches thérapeutiques pour atteindre le cerveau Reaching the brain: new pharmaceutical approaches

Florence Delie*

Résumé

La barrière hémato-encéphalique (BHE) protège le système nerveux central de façon unique vis-à-vis des effets toxiques de nombreux xénobiotiques y compris les médicaments utilisés pour le traitement des affections neurologiques. Malgré les progrès récents des neurosciences, il n'existe aujourd'hui aucune stratégie efficace pour cibler le cerveau, en dehors de méthodes invasives qui pourraient induire des effets indésirables sévères pour les patients. Le développement de nouvelles stratégies pour surmonter la BHE est indispensable pour aborder le traitement des troubles neurologiques dont la fréquence augmente avec le vieillissement de la population. Cet article présente différentes stratégies déjà mises en œuvre en clinique et de nouvelles approches pour la vectorisation de médicaments vers le cerveau avec une attention particulière pour les vecteurs colloïdaux. Ces systèmes sont très prometteurs, car ils peuvent protéger les médicaments de la dégradation, prolongeant ainsi le temps de circulation sanguine, et assurant la promotion du transport à travers la BHE. En outre, des modèles cellulaires comme outils de screening sont rapidement décrits.

Abstract

The blood-brain-barrier (BBB) provides to the central nervous system (CNS) a unique protection against toxic effects of many xenobiotics including drugs needed for treating neurological pathologies. Despite recent advances regarding the physiology, there is nowadays no effective strategy to target the CNS compartment except by using invasive routes which potentially induce serious adverse effects in patients. The development of new strategies to overcome the BBB is mandatory to treat neurological disorders. This article presents different strategies already in use in clinics and new approaches for the delivery of drugs to the brain with a special interest to colloidal carriers. These drug delivery systems hold great promise as they can protect drugs from degradation, therefore prolonging blood-circulation time, as well as promoting transport through the BBB. Furthermore, cellular models as screening tools are also briefly described.

Bien que protégé de l'environnement extérieur, le cerveau peut être le terrain de nombreuses maladies qu'elles soient d'origines infectieuses, tumorales ou

dégénératives. Malgré de nombreuses avancées dans la connaissance en neurosciences et sur le développement des pathologies, le cerveau demeure un organe isolé et une cible quasi-inatteignable pour les principes actifs qui pourraient soulager, voire guérir les patients souffrants de ces affections. L'accès au cerveau reste pour l'industrie pharmaceutique et les pharmacologues un défi majeur.

La protection du cerveau est assurée par la présence d'une barrière extrêmement imperméable, la barrière hémato-encéphalique (BHE), localisée à l'interface entre le sang et le tissu cérébral. Cette barrière unique et sélective se compose d'une couche de cellules endothéliales polarisées étroitement liées entre elles par des jonctions serrées séparant le cerveau du système vasculaire. La qualité et les spécificités de cette couche cellulaire sont en directe relation avec l'étroite proximité d'autres cellules formant le complexe neurovasculaire, les astrocytes, les neurones et les péricytes ainsi que la lame basale sur laquelle repose les cellules endothéliales. Cet ensemble contrôle de façon dynamique l'homéostasie de la BHE. L'ensemble de ce réseau s'étend sur 600 km de longueur soit 20 m² en surface. Cette barrière régule la diffusion de substance que ce soit vers le cerveau ou à partir de celui-ci. Elle participe ainsi activement à la neuroprotection et le maintien d'un équilibre intracérébral constant. Cependant, quelques molécules de faible poids moléculaire et liposolubles peuvent diffuser passivement à travers les membranes cellulaires. L'approvisionnement du système nerveux central en nutriments et le passage des messagers biologiques se fait principalement par voie transcellulaire. Les cellules endothéliales cérébrales expriment de nombreuses protéines de transport à leur membrane afin de faciliter la pénétration de molécules essentielles telles que le glucose, la transferrine, l'insuline, les vitamines, les ions, les acides aminés et certains peptides. Par ailleurs, on trouve aussi à la surface

*Université de Genève Section des sciences pharmaceutiques, Technologie pharmaceutique, Quai Ernest-Ansermet 30, 1211 Genève 4

E-mail: florence.delie@unige.ch

Florence Delie, Docteur de l' Université Paris XI (mention Sciences Pharmaceutiques); Maître d'enseignement et de recherche, Section des sciences pharmaceutiques Université de Genève.

<http://www.unige.ch/sciences/pharm/fagal/page-perso/delie.php?id=12>

de ces cellules des pompes d'efflux, c'est-à-dire des transporteurs chargés d'excréter les produits du métabolisme cérébral, les molécules exogènes potentiellement toxiques. Ces pompes d'efflux sont aussi impliquées dans l'excrétion de certaines substances actives comme des agents anticancéreux, certains antiviraux, des analgésiques ou des antiépileptiques ; elles participent ainsi, entre autres, aux phénomènes de résistance aux traitements chimiothérapeutiques.

Par le rôle essentiel qu'il joue dans le corps et le maintien de l'homéostasie, le cerveau est l'organe le plus isolé et le mieux protégé du corps humain. Cependant, cette protection s'applique aussi aux molécules thérapeutiques destinées à guérir les affections cérébrales et aussi à soulager certains symptômes tels que la douleur. Cet article présente quelques unes des stratégies utilisées pour contourner cet obstacle au traitement de pathologies cérébrales avec une attention particulière pour les nanovecteurs colloïdaux. Cette revue succincte décrit les différentes approches développées, il ne s'agit en aucun cas d'une revue exhaustive de ce domaine.

On peut contourner la BHE en administrant les médicaments directement en intracérébral, en fin d'opération lors de l'ablation d'une tumeur par exemple. Cette méthode, très invasive, ne permet d'administrer que très localement la substance. Elle peut endommager les structures cérébrales adjacentes et faire courir le risque du développement d'une infection. Enfin, le médicament est éliminé rapidement en raison d'un drainage du fluide extracellulaire très efficace ; déterminant ainsi une durée d'action relativement brève.

Une autre voie alternative est de rompre temporairement la BHE. Différentes méthodes peuvent être appliquées, comme l'utilisation de solutions hyperosmotiques, de molécules vasoactives, ou encore les méthodes physiques par l'application d'ultrasons ou de champs électromagnétiques. Ces procédés peu spécifiques peuvent avoir de nombreux effets secondaires, en particulier, permettre l'accès au cerveau de molécules ou de pathogènes indésirables, des modifications de la pression intracrânienne et un stress important.

Le passage des molécules actives du sang vers le cerveau est corrélé à leurs propriétés physico-chimiques comme une lipophilie élevée, un faible poids moléculaire ou une similitude structurale avec un récepteur ou un transporteur nécessaire au passage de la BHE. Il est donc possible de favoriser la pénétration des médicaments dans le cerveau en modifiant leur structure chimique pour les rendre plus appropriés

au passage transendothélial sans pour autant supprimer leur activité pharmacologique. Ces changements structuraux ne sont pas possibles pour toutes les molécules et s'accompagnent souvent de diminution de l'activité et/ou de l'augmentation de la toxicité. C'est ce qui se fait avec la dopamine, utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, qui ne franchit pas la barrière et pour laquelle on utilise son analogue, la L-DOPA.

L'amélioration de la pénétration des médicaments dans le compartiment cérébral peut aussi être obtenue en intervenant sur la formulation des molécules. Dans ce cas, l'approche vise à changer la façon dont la molécule est présentée aux cellules endothéliales pour en favoriser la pénétration. On utilise volontiers l'image du cheval de Troie. Cependant, les formulations galéniques conventionnelles ayant échoué, des formes plus modernes ont été proposées, en particulier, les vecteurs colloïdaux.

Les nanovecteurs colloïdaux sont des structures de différentes natures chimiques dont la taille est inférieure à 500 nm ayant la capacité d'encapsuler ou d'adsorber une quantité significative de principe actif avec la propriété de pouvoir modifier la biodisponibilité des substances qui leur sont associées. Ces vecteurs présentent de nombreux avantages parmi lesquels l'amélioration de la stabilité de la molécule au contact des milieux biologiques, la possibilité de formuler des suspensions pour les produits de faible solubilité en milieu biologique, l'amélioration de la biodisponibilité, un meilleur franchissement des barrières physiologiques, la restriction de la distribution de la substance à certains organes (donc moins d'effet secondaire), le retard de l'élimination ou du métabolisme, la prolongation de la durée d'action grâce au contrôle de la libération et un effet réservoir. Différents types de vecteurs ont été développés. Ils se distinguent par la nature de leurs constituants principaux (voir la figure). La nature des composants et les différentes méthodes de préparation de ces vecteurs permettent de s'adapter à la nature physico-chimique des principes actifs et permettent aussi de faire varier les propriétés de surface des nanovecteurs eux-mêmes : taille, charge électrique, morphologie qui vont influencer leur devenir après administration.

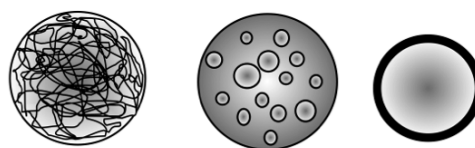
Pour atteindre l'organe ciblé, les vecteurs colloïdaux doivent être stables dans le sang et au contact des milieux biologiques, éviter les voies d'élimination en particulier le foie, les reins, le système réticulo-endothélial (SRE), responsable de l'élimination. *In vivo*, la présence de particules va stimuler les défenses immunitaires et provoquer leur élimination rapide par

le SRE ce qui explique le tropisme des nanovecteurs vers les organes riches en macrophages comme le foie, la rate ou les poumons. Les propriétés physico-chimiques des particules (taille, charge électrique et propriétés de surface) dictent leur interaction avec les cellules et les tissus biologiques. La modification chimique comme l'hydrophilisation de la surface permet d'éviter partiellement l'élimination par le SRE et ainsi prolonge le temps de circulation, favorisant ainsi l'interaction avec la cible. Ceci est décrit comme le ciblage passif car il est basé sur la seule contribution des propriétés physico-chimiques des vecteurs. Le ciblage peut être rendu spécifique par le greffage à la surface d'éléments de reconnaissance ayant une affinité particulière avec un composant de la cellule ou de l'organe cible que l'on cherche à atteindre. On parle alors de ciblage actif. La reconnaissance ligand-récepteur permet d'augmenter la concentration en substance active dans la proximité des cellules ciblées et dans certains cas, permet aussi leur internalisation cellulaire. Le plus souvent, les ligands sont des anticorps (Ac), des fragments d'Ac, des peptides ou des protéines ayant une affinité particulière pour un récepteur ou une protéine exprimés ou surexprimés par la cellule ou l'organe ciblé. Dans le cas du ciblage des cellules endothéliales de la BHE plusieurs stratégies ont été testées. En particulier, avec des anticorps reconnaissant la transferrine abondamment exprimée sur les cellules endothéliales, peptide RGD reconnaissant les intégrines leucocytaires, la glucosamine, des analogues des opiacées ou encore le peptide Tat du VIH.

Les liposomes ont été parmi les premiers vecteurs médicamenteux utilisés. Ce sont des vésicules sphériques composées de bicouches phospholipidiques. Par leur structure, ils peuvent encapsuler des molécules hydrophobes ou hydrophiles. Ils présentent une faible stabilité en milieu biologique qui peut être améliorée par la présence de polymères hydrophiles. Certains sont déjà sur le marché, bien que dans des domaines différents des neurosciences (Doxyl®, Caelyx®, Ambisome®, Visudyne®). L'efficacité des liposomes pour le passage de la BHE a été étudiée par plusieurs équipes principalement pour l'amélioration des traitements anticancéreux. Pour augmenter encore la spécificité et le passage transmembranaire, des éléments de reconnaissance ont été greffés à ces liposomes, en particulier des anticorps contre le récepteur à la transferrine. Le peptide Tat, peptide de pénétration du virus du VIH a aussi été investigué avec succès dans ce but. Une étude intéressante a été menée en ciblant non pas les cellules de la BHE mais les leucocytes qui sont capable de traverser l'endothélium cérébral intact. Pour ce faire, un petit peptide permettant de reconnaître des molécules ex-

primées par les leucocytes a été associé aux liposomes et a permis d'augmenter la concentration intracérébrale par six par rapport à la substance libre et par trois par rapport aux liposomes non fonctionnalisés.

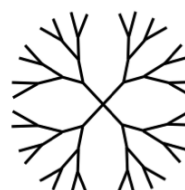
Les nanoparticules polymériques présentent l'avantage d'être plus stables et de nombreux polymères sont disponibles pour leur préparation offrant un large choix adapté aux différents types de molécules à encapsuler. On distingue les nanocapsules qui sont faites d'un film polymérique entourant une cavité liquide le plus souvent de nature lipidique (huile) et les nanosphères constituées d'une matrice de polymère solide. Le principe actif peut être présent dans la matrice ou le liquide composant les nanoparticules ou être adsorbé physiquement à leur surface. Ces particules peuvent être fabriquées à partir de polymères naturels (chitosan, gélatine, albumine...) ou synthétiques (acides polylactique et co-glycolique, polycyanoacrylates...). De nombreuses études ont été consacrées à l'évaluation de ces systèmes pour l'administration intracérébrale. Une grande partie de ces travaux a été conduite par une équipe de Francfort et a montré l'efficacité de particules préparées à partir d'un dérivé de cyanoacrylate dont l'augmentation de perméabilité serait en relation avec le tensioactif utilisé pour leur préparation, le polysorbate 80. Ces particules, ayant démontré leur efficacité avec différents principes actifs tels que des analgésiques (lopéramide, dalargine) ou la rivastigmine (pour le traitement de la maladie d'Alzheimer), ont la particularité de se lier au contact du sang avec un constituant les lipoprotéines, l'apolipoprotéine-E, qui favoriserait leur pénétration intracérébrale par



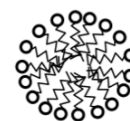
Nanoparticules: nanosphères et nanocapsules



Liposomes



Dendrimères



Micelles polymériques

Représentation schématique des différents types de nanovecteurs proposés pour l'administration à visée cérébrale

l'intermédiaire des récepteurs aux LDL (low density lipoprotein). Ces travaux ont été controversés et une étude a montré que l'effet observé était corrélé à une certaine toxicité sur la barrière endothéliale ! Des particules de chitosan fonctionnalisées avec des anticorps anti-amyloïde ont pu atteindre le compartiment cérébral et plus spécifiquement les plaques amyloïdes que l'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer et l'angiopathie amyloïde cérébrale. D'autres cible pour entrer dans le cerveau ont été testées. Par exemple, des peptides ayant une analogie structurale avec les opiacés montrant une meilleure activité lorsqu'un analgésique est associé aux particules par rapport à la substance libre.

Parmi les autres vecteurs colloïdaux, les particules lipidiques solides se composent de lipides et cires solides à température physiologique. Des résultats encourageants ont été obtenus par différentes équipes. En particulier, des particules préparées à partir de Solutol permettent d'allonger les temps de circulation et d'inhiber des pompes d'efflux. Ces mêmes particules lorsqu'elles sont conjuguées avec des Ac reconnaissant le récepteur à la transferrine permettent d'atteindre des concentrations en substance deux fois supérieures à celles obtenues avec les particules non fonctionnalisées. Ces particules ont aussi été étudiées pour l'administration d'anticancéreux et se sont révélées efficaces même après administration par voie orale.

Les micelles polymériques se composent de polymères amphiphiles. En milieu aqueux, à des concentrations supérieures à la concentration micellaire critique, les molécules amphiphiles s'orientent spontanément avec la partie hydrophile vers l'extérieur définissant une poche hydrophobe interne où les principes actifs peuvent se solubiliser. Les micelles sont thermodynamiquement stables et conservent leur structure au contact des milieux biologiques. Ces vecteurs ont été récemment étudiés comme transporteurs d'antibiotiques au niveau intracérébral. L'utilité de ces vecteurs a été mise en évidence grâce à un marqueur, la peroxydase du raifort, dont la trace a été retrouvée au niveau cérébral après administration chez le rat. Ces vecteurs peuvent aussi être modifiés par association et liaison avec le motif Tat du VIH. Une étude utilisant la fluorescéine comme agent marqueur a montré que de la fluorescence était observée uniquement après administration sous forme vectorisée et non sous forme libre.

Les dendrimères sont aussi des constructions intéressantes pour l'administration de médicaments. Ce sont des structures macromoléculaires dont les monomères s'associent selon un processus arborescent

pouvant présenter plusieurs fonctionnalités. Ces nanovecteurs ont été utilisés pour transporter des acides nucléiques au niveau intracérébral et l'expression de l'ADN a été deux fois plus importante que lorsque l'ADN était administré sous forme de simple complexe. De même, des dendrimères fonctionnalisés avec de la glucosamine et chargés en méthotrexate ont démontré une plus forte concentration en principe actif mais aussi une plus forte affinité pour les cellules cancéreuses implantées chez l'animal avec une concentration tumorale trois à cinq fois supérieure que dans les cellules non tumorales.

Donc, différentes stratégies ont été développées pour contourner l'efficacité de la barrière hémato-encéphalique. Les vecteurs colloïdaux représentent une piste intéressante avec de grandes promesses. Cependant, le vecteur idéal n'a pas encore été mis au point alors que de nombreuses approches ont été proposées par les chercheurs. La modélisation de la BHE comme outil de screening pour les vecteurs colloïdaux est une étape essentielle pour pouvoir tester rapidement un grand nombre de vecteurs et identifier le plus pertinent. Les modèles *in silico*, basés par exemple sur des coefficients de partage ou le potentiel de liaison hydrogène sont peu applicables aux vecteurs. Les modèles *in vivo*, bien que permettant d'attester l'efficacité des systèmes étudiés, sont très consommateurs en animaux, requièrent des manipulations délicates et demandent aussi beaucoup de temps avant de pouvoir affirmer l'intérêt d'un système par rapport à un autre. De ce fait, l'utilisation de modèles *in vitro* sur culture cellulaire apparaît comme une alternative séduisante. Ces méthodes consomment moins de préparation pour un test et se programment sur de courtes périodes de temps. Les substances peuvent être analysées dans des milieux moins complexes et à des concentrations plus favorables pour des méthodes développées en laboratoire. Par ailleurs, ces modèles permettent aussi de mieux appréhender les mécanismes par lesquels les systèmes favorisent le passage des molécules à travers la membrane biologique. Evidemment, aucun modèle ne peut mimer la barrière physiologique, certainement en raison de sa complexité résultant des relations privilégiées de plusieurs types cellulaires. Cependant, quelques modèles s'avèrent dignes d'intérêt et sont régulièrement utilisés pour comparer différentes molécules.

Idéalement, un modèle cellulaire pour la BHE doit présenter des jonctions serrées efficaces mais il doit aussi exprimer les récepteurs, les transporteurs, le potentiel enzymatique des cellules endothéliales cérébrales ainsi que les pompes d'efflux. Différents types de culture ont été mis au point pour permettre

d'étudier la physiologie ou la pathologie de la BHE mais aussi pour pouvoir anticiper le passage d'une substance ou d'une série de molécules à travers les cellules endothéliales.

Les premiers essais ont été réalisés avec des capillaires isolés à partir de cerveaux humains ou animaux. Cette approche est très similaire à la situation *in vivo* car les capillaires restent métaboliquement actifs. Si ce modèle présente des avantages pour l'étude de la physiologie de la BHE il reste peu performant pour le screening de molécules ou de formulations.

L'isolement et la culture de cellules à partir de capillaires endothéliaux permet d'obtenir des cellules proches de cellules *in vivo*. Cependant, après culture, les cellules perdent leur spécificité, ce qui a permis de mettre en évidence le rôle primordial de l'interaction des autres types cellulaires (astrocytes, neurones, pericytes) dans le développement d'une BHE fonctionnelle. Pour recréer cet environnement, des co-cultures en présence d'astrocytes ont été mises au point. D'autres ont proposé de cultiver les cellules endothéliales en présence de milieu de culture conditionné par des astrocytes. Utilisant les propriétés d'immortalisation conférée aux cellules cancéreuses, un modèle basé sur des cellules extraites de gliome a aussi été proposé. Ce modèle suscite des controverses dans la mesure où il a été décrit comme étant plus sélectif que les cellules normales par certains et au contraire moins sélectif par d'autres. L'adjonction de certains adjuvants dans le milieu de culture permet de développer des propriétés voisines de celle de la BHE. Par ailleurs, ces techniques restent très délicates avec la nécessité de séparer les éléments vasculaires des éléments neuronaux puis l'isolement des cellules sans les endommager. De ce fait, des variations inter- et intra-préparation peuvent être observées et il est difficile d'établir des standards.

Des cellules immortalisées obtenues à partir de cellules primaires humaines ou animales ont aussi été développées après transformation, transfection et transduction. Ces lignées cellulaires sont stables et expriment bon nombre des transporteurs et marqueurs spécifiques des cellules endothéliales cérébrales. Par contre, les jonctions intercellulaires ne sont pas aussi serrées que dans le modèle physiologique.

Enfin, des modèles plus sophistiqués en trois dimensions existent. Ils offrent l'avantage d'être dynamiques en recréant la structure 3D d'un vaisseau au sein duquel la solution à étudier circule. Ces modélisations très innovantes et proches de la physiologie

présentent néanmoins le désavantage majeur d'être très délicates à mettre au point et à transférer d'un laboratoire à l'autre.

Jusqu'à présent, les modèles cellulaires ont surtout été utilisés pour étudier les conditions physiologiques et le passage de molécules en solution. Peu d'études mentionnent leur emploi pour comparer ou étudier le passage de nanovecteurs. Ces modèles sont pourtant d'un grand support non seulement pour attester l'intérêt d'un vecteur mais aussi pour en démontrer le mécanisme d'action et la spécificité d'interaction lorsque l'on pense aux vecteurs ciblés. Ces outils permettent aussi de pouvoir anticiper la toxicité de certaines molécules sur la barrière endothéliale.

En conclusion, le traitement des maladies cérébrales est grandement limité par la distribution défavorable des principes actifs dans cet organe en raison principalement de la présence de la BHE, élément de protection du cerveau lui-même. Si les connaissances récemment acquises sur l'anatomie et le fonctionnement de la BHE permettent de mieux comprendre comment la physiopathologie de certaines maladies touchant cet organe s'opère, il n'en est pas de même dans la mise au point d'approches permettant de contourner cet obstacle.

Le challenge reste d'obtenir *in situ* une concentration en principe suffisamment active pour engendrer une activité pharmacologique. Les progrès de la vectorologie moderne apportent des éléments séduisants. Dans les modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, les vecteurs colloïdaux ont montré leur efficacité. Ces nouvelles approches apparaissent comme très prometteuses pour le développement d'une alternative aux méthodes actuelles qui restent très invasives pour les patients. La mise au point d'une méthode permettant de franchir cette barrière nécessitera la collaboration d'experts provenant de plusieurs disciplines.

Enfin, l'aboutissement de la mise au point de méthodes validées pour le traitement pourront par la suite être adoptées pour l'imagerie médicale ouvrant ainsi les portes à de nouvelles avancées dans le domaine du diagnostic et la compréhension des atteintes cérébrales. ■

Voir p. 18 pour une bibliographie.

Pour en savoir plus

Craparo E. F., Bondi M. L., Pitarresi G., Cavallaro G., Nanoparticulate systems for drug delivery and targeting to the central nervous system. *CNS Neurosci Ther*, 16: 1–8, 2010.

de Boer A. G., Gaillard P. J., Drug targeting to the brain. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 47: 323–355, 2007

Garcel A., Martel S., Carrupt P.-A., Doelker E., Delie F. In vitro blood brain barrier models as a screening tool for drug delivery colloidal systems. *Int. J. Biomedical Nanoscience and Nanotechnology*, 1 (2/3/4): 133–163, 2010.

Pasha S., Gupta K., Various drug delivery approaches to the central nervous system. *Expert Opin Drug Deliv*, 7 (1): 113–35, 2010

Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P. O., [Part I: Biology of the blood-brain barrier.]. *Rev Neurol.(Paris)*, 165 (11): 863–874, 2009.

Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P. O., [Part II: Implication of the blood-brain barrier in neurological diseases.]. *Rev Neurol.(Paris)*, 165 (12): 1010–1022, 2009.

Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P. O., The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1788 (4): 842–857, 2009.

Vereinigung der
Schweizerischen Hochschuldozierenden



Association Suisse
des Enseignant-e-s d'Université

Invitation Einladung
à l'Assemblée générale ordinaire zur ordentlichen Mitgliederversammlung
lundi 21 novembre 2011 à Fribourg Montag, den 21. November 2011 in Freiburg

15:00–16:00

Grand Auditoire de chimie, Université de Fribourg, site de Pérolles

Événements publics Öffentliche Veranstaltungen

16:15–18.00

Grand Auditoire de chimie, Université de Fribourg, site de Pérolles

Conférences, dont le Prof. Carl Djerassi, Vorträge, u.a. von Prof. Carl Djerassi,
inventeur de la pilule contraceptive Erfinder der «Antibabypille»
et écrivain und Schriftsteller

«What can the theatre do for science and vice versa? »

18:00

Apéritif

20:00

Theateraufführung / Représentation de théâtre (in English)
Aula Magna de l'université de Fribourg, site de Miséricorde,

« Oxygen »

de /von Carl Djerassi et Roald Hoffmann

For free tickets, VSH-AEU members should register with
the General Secretary by Friday, 11 November 2011.

Constructing the Enchanted Loom

Rodney J. Douglas* and Kevan A.C. Martin**

Zusammenfassung

Der grosse englische Neurophysiologe Sir Charles Sherrington nannte das Gehirn einen «verzauberten Webstuhl», der Gedankenmuster webt. Er versuchte die Frage zu beantworten, wie das Gehirn funktioniert, aber auf diese Frage gibt es bis heute keine Antwort. Wir versuchen gegenwärtig, die damit eng verbundene Frage zu beantworten, wie das Gehirn sich selbst konstruiert, um funktionieren zu können. Schon vor der Geburt muss das Nervensystem aller Tiere zu einem hohen Grad funktionsfähig sein, um die Verhaltensweisen zu organisieren, mit denen das Tier überleben und aufwachsen kann. Wir wissen noch nicht, wie dies genau geschieht. Aber es ist bereits klar, dass der Prozess, mit dem ein biologischer Organismus sich selbst konstruiert, sehr verschieden von dem ist, den wir und andere Tiere benutzen, um gebräuchliche Artefakte, wie Werkzeuge, Maschinen und Wohnungen, zu konstruieren. Dieser Artikel beschreibt, worin sich diese Konstruktionsmethoden unterscheiden.

Summary

Sir Charles Sherrington, the great English neurophysiologist, described the brain as the «enchanted loom» that wove patterns of thought. His quest was to answer the question, «How does the brain work?» but to this deep question there is as yet no answer. The closely related question that we are currently trying to answer is, «How does the brain construct itself so that it can work?» Even before birth the nervous system of all animals has to function to such a high degree that it can organise the behaviours that will allow the animal to survive and develop into an adult. How exactly this happens we don't yet know. But already it is clear that the process by which the biological organism constructs itself is a very different one to the process we and other animals use in constructing the artefacts we use, like tools, machines, and our habitation. This essay describes how these construction methods differ.

Introduction

If a stranger came up to you and said he knew the whereabouts on earth of a machine that could construct itself, calibrate itself, and whose power needs were no more than 30 watts, you would wonder what they were talking about. If they went on to tell you that this extraordinary machine could teach itself – and others like it – to perform complex tasks

that no other machine on earth could, you would probably think they were pulling your leg. But if they went on to tell you with great conviction that the machine they were talking about had created every other technology on earth, then you would be certain that you were talking to a lunatic. Yet such a machine does exist. Our relationship to this machine is very intimate – in a real sense we are it, it is us.

Natural and Artificial Machines

It is a feature of our modern existence that most of us never actually construct a machine. Thus, although we all use machines, we are largely ignorant of their inner workings. Yet we use the technologies – machines – with confidence because we sincerely believe that the machine does what its manufacturers claim it does, that there is someone on earth who really does know how the machine works, and perhaps yet others who really do know how to build and to repair them. Indeed, we are absolutely sure that these technologies were built according to the original blueprints designed and drawn by another human. Our faith in the constancy of the inanimate compared to the animate, is indeed touching.

We spend even less time worrying about the inner workings of the technologies or machines we encounter in nature, although we use many of them throughout our lives. These natural machines, which are found through all of biology, exploit the working of devices whose dimensions may be as small as a

*Institut für Neuroinformatik, ETH Zürich,
Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich

E-mail: rodney.douglas@ini.phys.ethz.ch

Rodney J. Douglas, Diplom und Doktorat in Medizin (Kapstadt). Seit 1995 Professor für theoretische Neuroinformatik, Universität und ETH, Zürich. Mitglied der SATW. Doppel-Proffessor an der Universität und ETH Zürich und Auswärtiges Mitglied der Royal Society, Südafrika.
<http://www.ini.uzh.ch/~rjd>

**Institut für Neuroinformatik, ETH Zürich,
Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich

E-mail: kevan@ini.phys.ethz.ch

Kevan A. C. Martin, M.Sc. in Civil Engineering, University of Cape Town, Dr. phil. in Neurobiologie, Wolfson College, Oxford. Doppel-Proffessor für Systeme Neurophysiologie an der Universität und ETH Zürich seit 1995. Ao. Auswärtiges Mitglied der Royal Society, Südafrika.
<http://www.biol.ethz.ch/>

macromolecule or as large as an elephant. If we were to think of natural systems in the same way as we do artificial systems – cars, telephones, power stations and the like – then we would include in our thoughts a Designer who sits at the drawing board (or in modern studios, at CAD-Computer Aided Design-systems) and who imposes the same constraints on the natural machines as we humans do when we design an artificial machine. This is an awkward thought for a secular science and even the few who believe, as the 17th-century English writer Thomas Browne (1645) did, that, «all things are artificial, for nature is the art of God», are unlikely to wait for divine intervention to explain the inner workings of cells, organs or organisms.

Springtime is traditionally the time of new life, but even when we see it arriving, we give little thought to the singular ability of biological systems to self-replicate and self-assemble and survive and evolve without the intervention of a designer. We ignore this awkward fact of our own existence: that each of us only breathes earth's air as an autonomous agent after a lengthy process of dependent development during which – unbelievably – our parents were not asked to add one mark to our blueprint or add one letter to the manual required for our construction. Our nervous system is one essential part of that development program; yet quite unbeknown to our parents were the divisions of the neurons between 7 and 17 weeks of our gestation that created all the neurons – 15'000 million – we will ever possess. Similarly, our parents knew nothing of the nomadic travels taken by these neurons through our developing brain and nothing of their intended destinations, where our neurons began to differentiate into their recognizable adult forms. And who was the chaperone that introduced each neuron to their multiple life-partners, who told them how firmly they were to clasp those partners? This process, silent, invisible, yet immaculate in conception, is seemingly magically carried out by the micro machinery embedded in the organism itself. When we look, we see no visible scaffolding, no architect, and no master builder. How can we really believe that each child knows how to build itself in a way that it resembles all other children ever born, yet has never ever seen?

Design without a Designer?

A design without a designer violates the basic principles of making any artefact. This is the teleological argument for the existence of God made by William Paley (1802), amongst others. For Paley, Nature was a mechanism far more complicated than that of a watch, so why, he thought, should we suppose that nature is any different to the watch and does not also

require a Designer? Charles Darwin countered Paley's argument in the following way: «The old argument of design in nature, as given by Paley, which formerly seemed to me so conclusive, fails, now that the law of natural selection has been discovered. We can no longer argue that, for instance, the beautiful hinge of a bivalve shell must have been made by an intelligent being, like the hinge of a door by man. There seems to be no more design in the variability of organic beings and in the action of natural selection, than in the course, which the wind blows. Everything in nature is the result of fixed laws.» (Darwin, 1958). Yet this paradox enacted through evolution has produced not simply the spellbinding complexity of a single cell, but also something as astonishing as the neural networks of the brain.

The English neurophysiologist Charles Sherrington (1940) imagined the brain as, «an enchanted loom, where millions of flashing spindles weave a dissolving pattern» (see Figure 1). What is it about these biological processes that allow such stupendous skills at do-it-yourself (DIY) construction to be performed? The answer probably lies in the interaction of two processes: one that grows complexity and the other that uses Darwinian selection to prune away branches that have grown in ways that are not well-adapted to the prevailing environment.

Tools and Machines

We generally define a machine as consisting of a number of interacting parts. Our ancestor, *Homo habilis* («Handy man») first started making tools in the Olduvai Gorge 2.6 million years ago, but it is only relatively recently – perhaps in the last 100 000 years – that hominims have constructed multipart machines. Clearly, even species with high intelligence have difficulty in constructing machines. Biology by contrast, constructs multipart machines with ease and at multiple scales, from the nanoscale machines like ion gates and pumps embedded in membranes to huge organisms like the Blue Whale. What indeed, as Sydney Brenner has asked, is the «grammar» of biological systems that allows such sophisticated designs to be achieved through self-construction? The Spanish neuroanatomist Ramon y Cajal (1938) wondered much the same when he saw down his light microscope the myriad connections formed by millions of nerve cells: «What mysterious forces precede the appearances of these [neural] processes? Promote their growth and ramification? And finally establish those protoplasmic kisses which seem to constitute the final ecstasy of an epic love story?» (See Figure 1). We ourselves continue to ask these questions, using a combination of experiment and computer simulation (e.g. Zubler and Douglas, 2009).

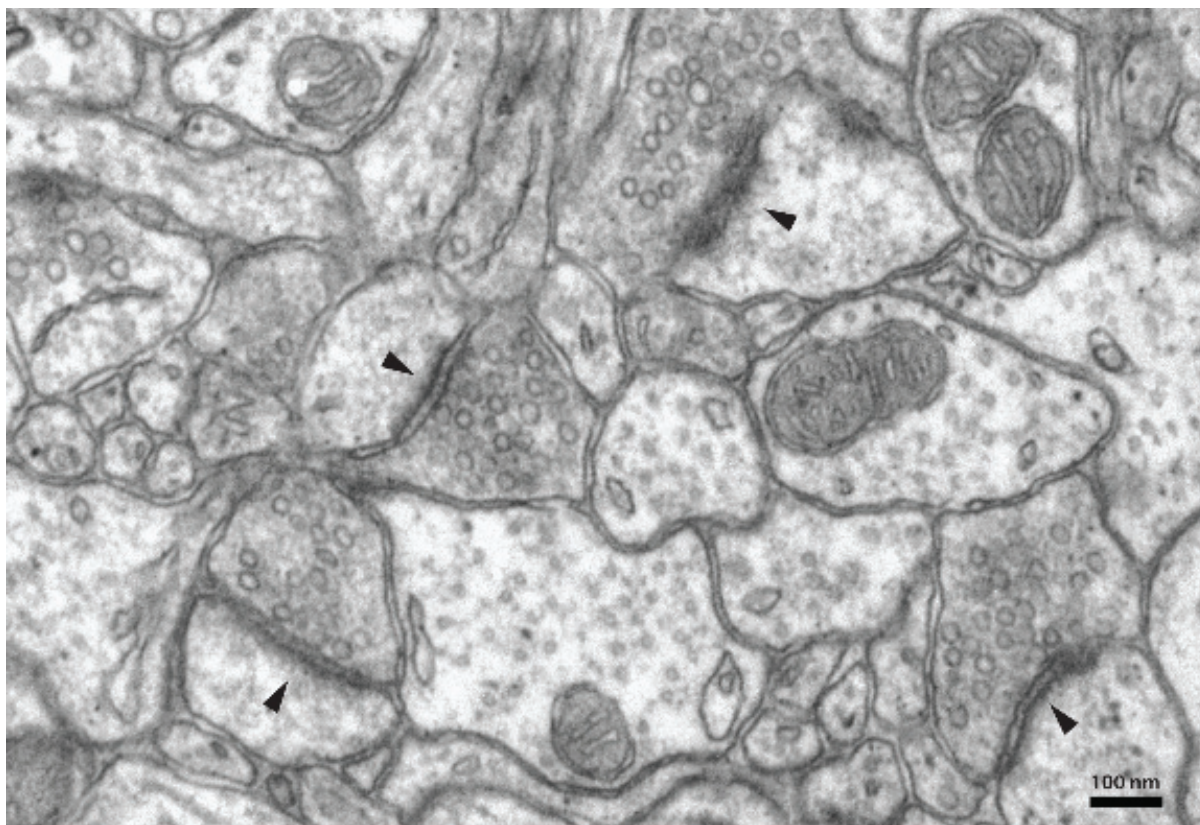


Figure 1. A tiny piece of Sherrington's «enchanted loom» – seen at very high magnification. This is an ultrathin section of the neocortex of a mouse viewed under the electron microscope. Most of the structures in view are cross-sections of the «threads» of Sherrington's loom, which conduct the nerve impulses. There are 4 km of «thread» in every cubic mm. of the neocortex. The structures indicated by the arrowheads are the points of transmission of the nerve impulses from one neuron to another, which Sherrington named «synapses» after the Greek word meaning «to clasp». Ramon y Cajal imagined that during brain self-construction these threads extend and ramify, and finally, as if in «the final ecstasy of an epic love story», establish these «protoplasmic kisses» (synapses). At the peak of our own brain construction we have to make 2 million synapses per second and all these synapses have to be in the correct place and at the correct strength if the brain is to function properly. Discovering how we do this by self-construction is our great challenge. (Electron micrograph made in the Institute of Neuroinformatics by Rita Bopp and Nuno da Costa).

It is here that we begin to discern more clearly another essential difference between the constructivist method, in which the designer intends to make a particular tool or machine for a particular function, and the DIY of biology. Those wonderful pieces of equipment that we use daily – the refrigerator, bicycle, and cell phone, are inherently fragile. They are difficult to construct to the tolerances necessary to make them functional, and they are easily broken. The earliest artificial machines were very individual in their design and construction, often being built entirely by one individual, much as animals build their tools today – the chimpanzee uses a stick to fish termites out of a nest, elephants use a branch to scratch themselves, and the sea otter uses a rock to crack open a shellfish. Most of the artefacts we would consider to be tools used by animals are rudimentary, usually consisting of just one element. For example, amongst birds, the New Caledonian Crows excel in tool use, but the tools they construct are simple, consisting typically of one part (e.g. a stick or a bent wire if they are urban), and are usually a means to acquiring or preparing food,

as indeed were the early hominim stone tools. These are not what we would call «machines». (Unless, at a stretch, you consider the nests that various animals build are, «machines for living in» - the polemic description of the Swiss architect «Le Corbusier» for the houses he designed). By contrast, as human production methods have become more sophisticated and automated, our machines have become more modular and hierarchical in design and construction and usually involve many builders. These methods produce Swiss watches, Smart cars and even Space Shuttles (of course not all «Made in Switzerland»), but it is all too clear that in all these cases, that the principles involved are not those that are easily applied to natural engineering. Human intelligence in each case has to provide the key ingredient that makes these artificial machines work and be useful.

Adaptive Systems

Biological processes differ from those of artificially engineered systems in many ways, perhaps most obviously in being adaptive. They do not fail catastrophically

ically, they show a graceful degradation as individual components are damaged or destroyed. They can compensate for losses by increasing production of components elsewhere. When that is not possible, the animal tries other strategies of problem solving. The nervous systems of animals seem to contain belts and braces and a few other redundancies to yet to be discovered, which allow the nervous system to avoid embarrassment when challenged with new situations. Does this imply that biology has discovered a more flexible organization for construction than the sequential, modular, hierarchical design and construction methods we have developed for artificial systems? When it comes to it, how do we specify in engineering terms what it means to be «adaptive»? If one engine fails on an aircraft, who adapts to the changed circumstances – the aircraft or the pilot? We have designed our machines to be extensions of ourselves and so while we try to make some of them «fail-safe», we have generally not been able to make them intelligent or adaptive, and those are the ingredients we supply. It is why we refer to human actions that seem involuntary or repetitive, as «machine-like», i.e. without intelligence or adaptability. It is the human operators, not the machines themselves, who find the work-around when machines go wrong, it is the reason why humans, not robots, drive cars, fly aircraft and build space stations.

Self-assembling nanomachines

Molecules are formed by atoms that bond together because they are attracted to each other by forces far stronger than the pull of gravity. The history of 20th-century physics has largely been concerned with the discovery of the forces that bind together our universe, such as nuclear forces, weak Van der Waals forces and gravitational forces. Mysterious until our own lifetime, physicists' theories and experiments have now provided us with an extraordinarily rich picture of the particles and forces that make up the fabric of our universe. Molecules are not exempt from laws of physics, even when they are as large and complex as biological molecules such as DNA, which codes our genetic information and contains the sequence of bases necessary to build all our proteins. Proteins are particularly large and beautiful molecules. They are built from linear strings of amino acids, which then fold into the intricate three-dimensional shapes that are essential for their correct function. Neural diseases such as Jacob-Creutzfeldt disease are thought to be primarily due to incorrect folding of the prion proteins, which results in defective functioning of this nanomachine.

Proteins are employed as molecular-scale machines, working in breathtakingly rapid movements in an

enormous variety of tasks, such as enzymes, channels, switches and molecular motors. The shapes of molecules and their movements are dictated by the bonds between their atoms and their interactions with the other molecules and ions that surround them. They are controlled by the forces of nature, not the forces of the supernatural. Although they are individually relatively large, biological molecules do not act alone, but in networks that show highly coordinated and organized behaviours. The products of long evolution, biological molecules are the acme of nanotechnology, yet they do seem, well, so purposeful. The important discovery of molecular biologists, like Crick and Watson, was that this coordinated behaviour is not due to someone or something telling the molecules where to be and what to do, but instead each individual atom, each individual molecule, acts under the constraints determined by the laws of physics. That is why DNA forms a double helix and proteins coil and form sheets in the way they do. They exist like members of an ant colony, where each individual does only what they are able without orders from some dictator, yet the sum of their activities is more like a single purposeful, intelligent organism.

Nonetheless, when we look at the almost unbelievable micro-machinery of even a single cell, like a bacterium, we have to wonder how it can «know» how to do what it does. It is easy to imagine that there must be some unknown external intelligent force, operating outside the laws of physics that controls all the intricate machinery within the cell. But the truth is, the harder we look, the less we find the need for an external intelligence. All the bacterium has inside it are molecules, dynamically going about their work as predicted by the laws of physics. It is fortunate it is so, because unlike engineers, the processes of evolution have provided cells and organisms with incredibly robust mechanisms. These biological structures often can continue to function in the face of extensive damage. They show the property of graceful degradation, where the remaining functionality is in proportion to the extent of the damage, rather than the catastrophic failure that your personal computer suffers when one bit goes astray. Biological systems frequently have belts, braces, air bags, parachutes, and may other fail-safe devices to ensure that life still goes on even if one part of the system is incapacitated. This flexibility of use and plasticity of the system is what allows us endlessly to survive accidents, to adapt to new circumstances, and indeed, to learn throughout our lives.

Genes and Brains

Francis Crick, co-discoverer with Rosalind Franklin, Maurice Wilkins, and James Watson of the structure

of DNA and the genetic code was a key figure in driving the application of physics to biology, which led to a whole new field now called molecular biology. Crick once said, «if you cannot making headway understanding the function of a complex system, then study its structure and knowledge of its function will follow automatically». When he burst into the Eagle Pub in Cambridge England on 28th February 1953 and announced to the bemused customers that he and Jim Watson had discovered the secret of life, he was perhaps the first to see really how the DNA molecule could copy itself and also provide the code for making the proteins that determine what sort of organism – bacterium, flower, or human – will be constructed. The insight was that the gene provided information, and this information was not in the form of a blueprint of how to construct a virus, bacterium, or a human, but in the form of a linear combination of chemical bases - guanine and cytosine, adenine and thymine. These 4 bases form the triplet code that defined the linear sequence of amino acid molecules that could be used to make a protein. The proteins assemble themselves into the constituent parts of a cell, which in turn assemble themselves with other cells to form the organism that – seemingly miraculously – interacts intelligently with the world. The amount of information in the gene is insufficient to create a detailed blueprint, let alone the construction and operating and trouble-shooting manual and this is why biology, uniquely, has evolved the means for self-construction.

Self-construction is the method by which organisms (and brains) construct themselves. It depends on a collection rules that are encoded in the genome of the first cell that will give rise to the target organism. Then, by successive replication and specialization of this first cell, various families of construction elements are formed. The replicated cells are frequently motile and move to particular locations with respect to their neighbours. When they arrive at their final destination they differentiate into their adult form and carry out the function for which they are specialized. In concert with other differentiated cells they contribute to ability of the whole animal to perform some competent behaviour that allows them to survive in the world.

In conventional construction we need an external explicit blueprint that can be read by an external constructor who then performs an external and predominantly forward fabrication process. By contrast, biology installs exactly the same inactive and implicit instruction code (its genome) in each cell of the target organism (animal or vegetable). Then, under cell replication and message-passing between cells, which

activates some ever-shifting subset of their available instruction code, these cells multiply, differentiate, and self-organize. Through this developmental process the whole organism is finally constructed. Note that the actual blueprint of the organism is nowhere to be found (see Zubler and Douglas, 2009). Each cell knows nothing of the form or function of the final organ or organism. The information as to what the final outcome should be is only implicit in the instruction code of each cell. This is a completely different way of construction to any that humans or animals have devised and there is no machine we have built that can yet emulate biological self-construction, although already before the discovery of the coding properties of DNA, John von Neumann (1966) developed a seminal theory of self-replicating automata, which allows self-replication and guarantees the possibility of the open-ended growth of complexity we observe in biological organisms. While his theory shows that a self-replicating machine is logically possible, however, his theory does not show how it is possible in practice. Biology provides the only existence proof that such machines are indeed possible.

Consciousness

The effectiveness and efficiency of these principles of biological self-construction are especially impressive in the development of nervous systems, where in our case the organization of the final structure – our brain – must promote the complex abstract information processing that will enable us to learn and adapt useful behaviours. It is easy to see how relevant it would be if we could discover how to apply this biological style of construction to building a new generation of computers, but would such a self-constructed brain-like machine also exhibit consciousness?

After his revolutionary discoveries in molecular biology, Francis Crick turned his attention to the brain and proposed his «astonishing hypothesis», which he explained in a book of the same name (Crick, 1994). His astonishing hypothesis is that our minds can be explained by the interactions of nerve cells and the other cells and molecules associated with them. Thus, the unique, conscious, «I» that each of us is, arises from complex physical structures, like brains and muscles, skin and bone, that are made up of billions of molecules. Crick called his hypothesis «astonishing» because people are still so reluctant to accept that a complex system like a brain can be explained by the properties of the parts and their interactions. Yet the revolution in molecular biology that Crick helped bring about, happened precisely because the replication and inheritance of genes could be understood and explained by the very structures and functions of biological molecules themselves. Crick's point is

that our bodies are not simply machines that are controlled, puppet-like, by some separate, non-physical, «mind», but that our minds arise from the very physical substance of our bodies and brains, which, in turn, arise from the atoms and molecules that are the basis of everything in the universe.

Can this remarkable self-construction really produce the state we call consciousness? Can we ever hope to understand how the assemblage of ever-changing atoms we call humans come to have this astonishing quality? This question of the relation of spirit, or mind, to the physical matter of the universe has occupied philosophers for centuries and any answer we could contrive in these few lines would be hopelessly inadequate: it is one of the most demanding questions facing neuroscientists in the 21st Century. At the moment it is an open question of whether assemblages of molecules are solely responsible for «mind» for we lack a scientific theory of what physical requirements are essential for the construction of a machine that is conscious.

However, it is perhaps worth noting that this question of the origin of consciousness bears a close resemblance to another question, «What is life?» which was asked by the physicist Erwin Schrödinger in 1944 (Schrödinger, 1992). Part of Schrödinger's question was answered in 1953 by Francis Crick and James Watson, whose model of the structure of DNA revealed that the «secret of life» was that there were «just» molecules. i.e., there was no «vital force», no mysterious non-physical spirit, but simply the interactions of complex molecules governed by the laws of physics. The half of century of molecular biology that has followed their discovery (perhaps one of the most significant for humankind) has not changed this

view. Instead it has revealed more and more of the extraordinary abilities of the molecules that make up the living world.

This seems a long and roundabout way of posing the question, «Can a conscious machine be constructed by humans?» To begin to answer this question, however, we have to develop a new theoretical foundation, for at present we have no idea what physical property of brains it is that allows them to be conscious, let alone how we might build it. Surprisingly however, what is emerging is that the modern scientific quest for the origins of consciousness has begun to connect many practitioners of meditation and religion who seek a «psychophysical unity», which is a shorthand way of saying that mind and body are one. How to understand how the one merges or emerges from the other is the challenge that faces scientists, philosophers, and artists. Emily Dickinson (1976) is one artist who found in her imagination this metaphor:

*«The Brain is just the weight of God -
For - Heft them - Pound for Pound -
And they will differ - if they do -
As Syllable from Sound -»*

For brain scientists, a rather more earthbound, but no less imaginative group of people, finding out how the brain constructs itself is proving to be one of the great voyages of discovery of 21st-century biology.

Acknowledgements

We thank all our colleagues in the SECO consortium sponsored by the European Union (SECO Grant number 216593) for their instructive and constructive contributions to our own thoughts. ■

References

- Brenner S. (<http://www.webofstories.com/play/13330>).
- Browne T (1645). *Religio Medici*. Section 16. Facsimile at: <http://www.luminarium.org/sevenlit/browne/brownebib.htm>
- Crick FHC (1994). *The astonishing hypothesis*. Simon & Schuster, London, pp. 318.
- Darwin, C. R. (1958). *The autobiography of Charles Darwin 1809–1882. With the original omissions restored*. Edited and with appendix and notes by his grand-daughter Nora Barlow. London: Collins, p. 87.
- Dickinson, E. (1976). *The complete poems*. Faber & Faber. London. Poem 126.
- Paley, W. (1802). *Natural Theology*. Republished with an introduction and notes by Matthew D. Eddy and David M. Knight, Oxford U.P., 2006.
- Ramon y Cajal, S. (1937). *Recollections of my life*. Translated by EH Craigie, J Cano 1989. Philadelphia PA Am. Philos. Soc., p. 373.
- Schrödinger, E. (1992). *What is life?* Cambridge U.P., pp. 194.
- Sherrington, C.S. (1940). *Man on his Nature*. Cambridge U.P., p. 225.
- Von Neumann, J. (1966). *Theory of self-reproducing automata*. Illinois U.P., pp. 388.
- Zubler, F., Douglas, R.J. (2009). A framework for modeling the growth and development of neurons and networks. *Front. Comput. Neurosci.* 3:25. Epub Nov 20.

Neuroscience of Bodily Self-Consciousness

Christian Pfeiffer*, Estelle Palluel**, Olaf Blanke***

Abstract

We review recent research about human subjectivity and self-consciousness that has focused on cognitive psychology and neuroimaging of bodily self-consciousness. Multidisciplinary research on the fields of neurology, cognitive neuroscience and virtual reality opens new avenues to investigate brain mechanisms underlying a fundamental sense of the bodily self. Clinical evidence for the implication of right temporo-parietal junction for bodily self-consciousness has received support by studies in which virtual-reality based own body illusions are evoked in healthy participants to study the underlying processes. A series of experiments will be reviewed in which it was shown that the experiences of self-location, self-identification and the first-person perspective can be manipulated experimentally and rely on the integration of multisensory stimuli (touch, vision, proprioception, vestibular information). Specific protocols are available to predictably influence the different aspects of bodily self-consciousness. We predict that the understanding of fundamental brain mechanisms of bodily self-consciousness will lead to unprecedented empirical insights that are of broad relevance for science, virtual reality, engineering, the humanities, as well as medicine and psychotherapy.

A Neuroscience Approach to Subjective Experience

«The body is always there» (James, 1891) has become a famous expression as it highlights the fact that the human brain continuously receives information from the body (as opposed to vision or sound) which is afferent to the brain. All human beings are confined to a biological container (i.e. their body) in which subjective experience originates. French philosopher René Descartes (1637) radically rejected the idea of unity between body and subjective experience when postulating his famous «Cogito ergo sum» (engl. «I think so I am»), which capitalized one of the major philosophical debates around the body-mind problem. Dualists, such as Descartes, claim that body and mind are very distinct substances of very distinct quality. Most present philosophers and neuroscientists reject such dualist models and study the brain mechanisms underlying the self and self-consciousness empirically or conceptually based on this data (for recent discussion see Metzinger, 2007).

Neuroscientists have always been fascinated by the scientific study of subjective experience and the related concepts of consciousness and awareness (e.g. Grüsser and Landis, 1991), but only recently a vast array of experimental procedures has become available to study the brain mechanisms of self-consciousness. Previous cognitive neuroscience research on the self has focused on high-level aspects such as language, conceptual knowledge or memory. In the present review we will highlight some recent discoveries related to low-level contributions to self-consciousness,

*Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne

E-mail: christian.pfeiffer@epfl.ch

Christian Pfeiffer, is doctoral student in the Laboratory of Cognitive Neuroscience at the Swiss Federal Institute of Technology (www.inco.epfl.ch). He was trained in cognitive neuroscience and psychology at the Radboud University Nijmegen (The Netherlands) and at the Free University of Berlin (Germany) where he received his MA degree in psychology. Pfeiffer is a certified practitioner of the Feldenkrais Method. His main research interest is the neuroscientific study of bodily self-consciousness, body representation and brain plasticity. Actual research focusses on multisensory contributions to a phenomenal first-person perspective and involve the use of functional neuroimaging and neuroscience robotics.

**Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne

E-mail: estelle.palluel@epfl.ch

Estelle Palluel, is post-doctoral fellow in the Laboratory of Cognitive Neuroscience. She obtained her MA and PhD degree in Kinesiology at the Joseph Fourier University of Grenoble (France). Palluel holds a Marie Curie grant for post-doctoral studies. Her main research interests are body representations, self-consciousness, somatosensation and virtual reality. She utilizes electrical neuroimaging, behavioral measures and virtual reality for the scientific study of proprioceptive contributions to bodily self-consciousness. <http://inco.epfl.ch>

***Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne

E-mail: olaf.blanke@epfl.ch

Olaf Blanke, Dr. med., is director of the Laboratory of Cognitive Neuroscience at EPFL (www.inco.epfl.ch) and consultant neurologist at the Department of Neurology (University Hospital of Geneva). He received a Medical degree from the Free University of Berlin University and a PhD in neurophysiology. Blanke pioneered the neuroscientific study of human self-consciousness and subjectivity by using a broad range of methods such as the neuropsychology and electrophysiology of self-consciousness in neurological disease as well as brain imaging in healthy subjects. His main interest at present is the development of a data-driven neuroscientific theory of self-consciousness and subjectivity. Another main line of research concerns balance and body perception, and their application to engineering-based technologies such as virtual reality, robotics, and neuro-rehabilitation.

such as the role of perception, multisensory and sensorimotor integration. Based on the reviewed findings Blanke and Metzinger (2009) proposed that a minimal phenomenal sense of self is based on the brain's integration of perceptual information from multiple senses, as for example from vision, touch and proprioception (i.e. information about the configuration of the body in space).

This was largely based on clinical data in patients that suffered from specific neurologic or psychiatric impairments which show common phenomenology of complex bodily hallucinations. One example is the out-of-body experience, for which Blanke and Mohr (2005) identified three major characteristics. First, a feeling of being located outside one's body in an elevated position a few meters above the physical body (disembodiment), secondly a feeling of identification with this elevated body and finally a feeling of seeing the environment including the physical body from this elevated location. Converging evidence suggests that out-of-body experiences are caused by interference with the right temporoparietal junction (Blanke et al., 2002, 2004; Ionta et al., 2011). These experiences of disembodiment differ from other autoscopic hallucinations, during which patients see a double in external space but locate the self and perceive the world from within bodily borders (Blanke and Mohr, 2005). Partly based on this clinical evidence Blanke and Metzinger (2009) hypothesized that bodily self-consciousness is fundamentally based on three aspects. First, experiencing the phenomenal self as being located in space – typically within bodily borders (self-location); secondly, attributing the self to the body as a whole – as opposed to body parts (self-identification); and finally, a spatial origin of subjective experience – which can be directed to the outside world (first-person perspective).

Experimentation with Self-Identification and Self-Location

A very fruitful approach for the scientific study of bodily self-consciousness and underlying mechanisms has been to elicit bodily illusions in healthy participants and to study the underlying factors that allow these illusions to be evoked, maintained or abolished. One of these illusions is the so-called full-body illusion (Ehrsson, 2007; Lenggenhager et al., 2007, 2009). In a typical full-body illusion experiment a participant is standing in the experimentation room and is filmed by a video camera located a few meters behind the participant. The camera recording is transmitted to a head-mounted display by means of which the participant sees a back view projection of his or her own body a few meters in front (virtual body). During the experiment

the researcher, unseen by the participant, touches the back of participant's body with a wooden stick. When the «felt stroking» on the back of the body is synchronous with the «seen stroking» on the virtual body most participants experience strong self-identification with the virtual body and report in questionnaires the sensation that the touch they felt was located where the touch was seen on the virtual body (illusory touch). After blindfolding participants, displacing them in the room and asking them to return to their initial position, most participants localized themselves about 25 cm closer to the virtual body (illusory self-location). Participants are also presented to a second period of stimulation in which a delay is introduced between the video projection they see (virtual body) and the touch they feel (physical body), such that visuo-tactile stimulation is asynchronous. In this condition, the subjective ratings and illusory self-location indicated by blind walking showed no bias towards the virtual body. These data show that synchrony of visual and tactile stimulation leads to an illusory self-identification with and errors in self-location towards the virtual body. In other words, this experiment demonstrates that two key aspects of bodily self-consciousness (i.e. self-location and self-identification) depend on visuo-tactile signal integration and that this integration can be predictably manipulated in participants that do not suffer of any neurological or psychiatric impairment. These data extend neurological data in providing further evidence for the idea that mechanisms of multisensory integration are important for bodily self-consciousness.

These findings were extended in other experiments by using the crossmodal congruency effect (CCE) during the full-body illusion paradigm (Aspell, Lenggenhager and Blanke, 2009). The CCE is a behavioral measure that indicates whether or not a visual and a touch stimulus are perceived to be at identical spatial locations (Spence, Pavani and Driver, 1998). In the experiment participants are asked to indicate where they perceived a single touch stimulus (i.e. short vibration) that could be applied just below the shoulder or at the lower back. Distracting visual stimuli (i.e. short light flashes) were also presented on the back and either presented at the same or at a different position. Under these conditions, participants are faster to detect a touch stimulus if the visual distractor was presented at the same location (i.e. congruent trial) compared to touches co-presented with a more distanced visual distractor (i.e. incongruent trial; the CCE is calculated as the difference between reaction times of incongruent versus congruent trials). In addition, the CCE is larger if the visual stimulus is closer in space to the

tactile stimulus. Importantly, if measured during the full-body illusion paradigm, it was found that the CCE magnitude reflects changes in bodily self-consciousness (self-identification and self-location) and may thus function as a behavioral proxy of such changes. Thus, the CCEs differed between periods of synchronous stroking (i.e. high CCE, more effect of visual distracters on tactile discrimination) and asynchronous stroking (i.e. low CCE, less effect of visual distracters on tactile discrimination) showing that the spatial perception of tactile cues applied to the human skin changes when self-identification and self-location are altered.

Up to now, the full-body illusion paradigm showed that in healthy humans there is the possibility to alter bodily self-consciousness by inducing states of illusory self-identification and self-location with a virtual body, and that this is associated with changes in touch perception. However, vision and touch are not the only senses that convey information about the position of the body to the brain. In a different study Palluel, Aspell and Blanke (2011) used the full-body illusion to demonstrate that bodily signals about the position of the limbs in space (often referred to as proprioceptive information) are relevant for bodily self-consciousness. The researchers applied constant vibration stimulation at the ankles of participants, which induced a perturbation of proprioceptive leg signals carrying information about the spatial location of the body. Under these conditions the full-body illusion was diminished with respect to the classical illusion-inducing conditions and synchronous visuo-tactile stimulation did not differ from asynchronous stimulation (this was reflected in CCE measures and subjective ratings, see figure 1). However, if the vibration was applied to a different body part (at the wrists) that was not relevant for spatial location of the body when standing, illusory changes in self-identification were successfully evoked. This experiment shows that – as predicted based on own body illusions of neurological origin – visual, tactile, and proprioceptive cues and their integration are relevant for bodily self-consciousness (Blanke et al., 2002, 2004).

These and other results suggest that vision, touch and proprioception are sensory signals that are highly relevant for the brain in order to rapidly update an online representation of the body in space (see also Maurer, Mergner and Peterka, 2006). Another important sensory signal from the body is pain, also because it is notoriously more than merely perceptual and pain is characterized by a high inter- and intra-individual variability. Can subjective changes of pain experience be modulated by subjective chang-

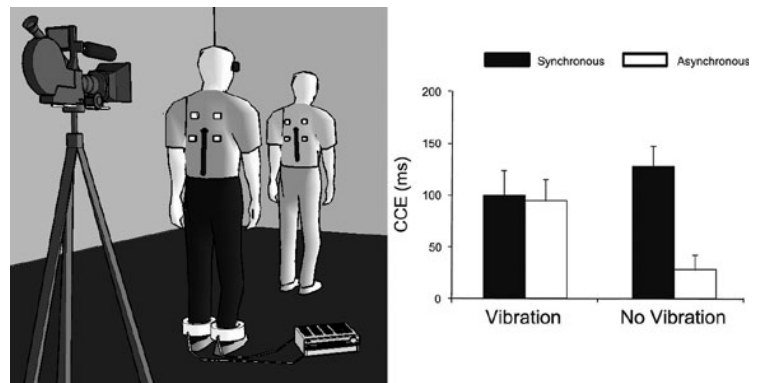


Figure 1 Ankle vibration experiment. Left panel shows experimental setup. A participant (black trousers) is filmed from a few meters behind and sees a video projection of this recording on a head-mounted display, resulting in seeing a virtual body (grey trousers) a few meters in front. Vibrators for continuous stimulation are attached to the ankles of the participant (white cuffs). Four light-attached vibrators for the crossmodal congruency task are attached to the back of the participant (white squares). Tactile stroking at the participant's back is manually applied by means of a wooden stick (black rod). Right panel shows experimental results. Crossmodal-congruency effect (CCE in ms) is plotted as a function of experimental condition. Note that there was no difference between synchronous and asynchronous back stroking conditions if continuous ankle vibration was applied. However, if no vibration was present, the typical illusion-related CCE-difference was found (see also Aspell et al., 2009).

es related to bodily self-consciousness? Combining experimentation using full-body illusions with subjective pain reports we found that changes in self-identification and self-location are associated with an elevation of pain thresholds. Hänsel and coworkers (2011) investigated whether pain thresholds for tactile pressure at the index finger are modulated during the full-body illusion. During synchronous or asynchronous backstroking participants received repeated touch pressure stimuli at the index fingers (with slowly increasing pressure levels) and were asked to report at which moment the stimulus felt painful. It was found that participants support more pain (increase in pain thresholds) during synchronous stroking as compared to the asynchronous condition. The perception of pain was therefore decreased when participants self-identified with the virtual body. These data show that subjective experience of pain is associated with bodily self-consciousness and is in line with reports of analgesic effects during anecdotal reports out-of-body experiences (Thonnard, 2008).

How can the third hypothesized aspect of bodily self-consciousness, the experienced direction of the first-person perspective, be studied experimentally (for a related but distinct approach see Vogele and Fink, 2003)? This was achieved in a recent study by Ionta and coworkers (2011) suggesting the relevance of vestibular (balance) signals. These authors involved participants in a full-body illusion experiment while lying on their backs (methods similar to Lenggenhag-

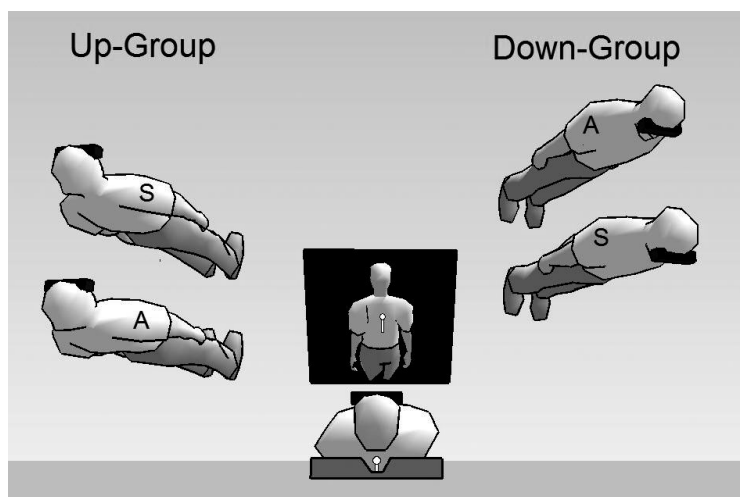


Figure 2 First-person perspective experiment. The central column shows the experimental setup. A participant is lying on a robotic device for tactile stroking on the back (grey rectangle). A pre-recorded video is presented on a head-mounted display showing visual stroking on a body from a few meters distance (within black square). Visuo-tactile stroking was presented in synchronous or asynchronous fashion. Left and right column represent results for experienced self-location of participants (Up-Group, Down-Group) for the different stroking conditions (S for synchronous, A for asynchronous), reflecting an upward drift for Up-Group participants and a downward drift for Down-Group participants. See main text and Ionta et al. (2011) for more information.

er, 2009). About half of the participants experienced a direction of the first-person perspective that was congruent with their physical up-looking perspective (Up-group), whereas the remaining half of the participants had the impression to be looking down in line with the visual perspective on the virtual body that was used to induce the full-body illusion (Down-group; thus the direction of gravity of the virtual body was different than the direction of gravity conveyed by vestibular information; visuo-vestibular conflict). Both groups showed higher self-identification towards the virtual body under conditions of visuo-tactile synchrony. An adapted self-location measure showed results that were compatible with these group differences in the experienced direction of the first-person perspective. Specifically, the direction of the drift in self-location was congruent with the experienced direction of the first-person perspective, but, in addition, participants in the Down-group had a generally higher level of self-location than the participants of the Up-group (see figure 2). Finally, both groups showed higher self-identification towards the virtual body under conditions of visuo-tactile synchrony, as compared to the asynchronous condition. This data showed that participants may experience self-location either predominantly based on signals from their own physical body (Up- group; based on vestibular and/or somatosensory cues) or based on visual signals from the seen virtual body (Down- group). Concurrent neuroimaging during the experiment revealed right and left temporo-pari-

etal junction (TPJ), that showed specific modulation of activity in line with the behavioral dissociation between Up- and Down-group and the specific direction of drift. This is the first study to show that activity in bilateral TPJ in healthy human beings reflects changes in experienced self-location and direction of the first-person perspective. It is also in line with earlier clinical research associating damage in right TPJ to such changes during out-of-body experiences (Blanke et al., 2002, 2004).

Conclusions and Beyond

In the present review we argue that the clinical findings of a causal link between damage to right temporo-parietal cortex and complex body illusions with their characteristic changes in self-identification, self-location and the first-person perspective, can be extended to the research laboratory. We reviewed empirical studies that systematically investigated similar mechanisms in healthy participants, and we suggest that this approach will allow the study of fundamental properties of bodily self-consciousness in a more fine-grained scientific manner. In utilizing variations of the full-body illusion paradigm in healthy participants, it is now clear that specific multisensory integration in the brain - relying on visual, tactile, proprioceptive, and vestibular cues - encodes key aspects of bodily self-consciousness. Predictable experimental control over bodily self-consciousness will enable scientists and engineers to extend their investigations to other aspects of consciousness (e.g. to the question: What are the consequences for visual consciousness if bodily self-consciousness is manipulated?) as well as to linguistic, conceptual, and mnemonic aspects of the self and consciousness. Importantly, such research can now be combined with all major brain imaging techniques (for example Ionta et al., 2011; Lenggenhager et al., 2011; Petkova et al., 2011) generating a new field within the cognitive neurosciences dedicated to study the neurobiology of self-consciousness. As there is a growing interest in virtual reality for education (i.e. of surgeons, firemen, pilots) or psychotherapy (i.e. for treating phobia, post-traumatic-stress-disorder) these findings on self-identification and embodiment of avatars is likely to be useful to further refine such applications for virtual education and treatments and may help improving the representation of the user in virtual-reality systems to increase efficacy of virtual reality use for its dedicated demand. The merger of these approaches may also lead to specific sensory treatment protocols that may help to diminish the suffering of chronic pain patients. ■

References

- Aspell, J.E., Lenggenhager, B., and Blanke, O. (2009). Keeping in touch with one's self: multisensory mechanisms of self-consciousness. *Public Library of Science (PLoS) One* 4: e6488.
- Blanke, O., Landis, T., Spinelli, L., and Seeck, M. (2004). Out-of-body experience and autoscopia of neurological origin. *Brain* 127(2): 243–258.
- Blanke, O., Metzinger, T. (2009). Full-body illusions and minimal phenomenal selfhood. *Trends Cogn. Sci.* 13(1):7–13.
- Blanke, O., and Mohr, C. (2005). Out-of-body experience, heautoscopy, and autoscopia of neurological origin. Implications for neurocognitive mechanisms of corporeal awareness and self-consciousness. *B Res. Rev.* 50(1):184–199.
- Blanke, O., Ortigue, S., Landis, T., and Seeck, M. (2002). Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature* 419(6904):269–270.
- Descartes, R. (1637). *Discourse on the method*. Cambridge University Press.
- Ehrsson, H.H. (2007). The experimental induction of out-of-body experiences. *Science* 317(5841):1048.
- Grüsser, O. J., and Landis, T. (1991). Visual agnosias and other disturbances of visual perception and cognition. In: *Vis Vis Dysf* 12. London: Macmillan Press.
- Hänzel, A., Lenggenhager, B., Känel, R., Curatolo, M., and Blanke, O. (2011). Seeing and identifying with a virtual body decreases pain perception. *Eur J Pain*. (in the press).
- Ionta, S., Heydrich, L., Lenggenhager, B., Mouthon, M., Fornari, E., Chapuis, D., Gassert, R., and Blanke, O. (2011). Multisensory mechanisms in temporo-parietal cortex support self-location and first-person perspective. *Neuron* 70: 363–374.
- James, W. (1890/1891). *The principles of psychology*. Cambridge, London: Harvard University Press.
- Lenggenhager, B., Halje, P., and Blanke, O. (2011). Alpha band oscillations correlate with illusory self-location induced by virtual reality. *Eur. J. Neurosci.* 33(10):1935–1943.
- Lenggenhager, B., Mouthon, M., and Blanke, O. (2009). Spatial aspects of bodily self-consciousness. *Conscious Cogn.* 18: 110–117.
- Lenggenhager, B., Tadi, T., Metzinger, T., and Blanke, O. (2007). Video ergo sum: manipulating bodily self-consciousness. *Science* 317: 1096–1099.
- Maurer, C., Mergner, T., and Peterka, R. (2006). Multisensory control of human upright stance. *Exp. Brain Res.* 171(2): 231–250.
- Metzinger, T. (2007). *Grundkurs Philosophie des Geistes – Band 2: Das Leib-Seele-Problem*. Paderborn: Mentis Verlag.
- Palluel, E., Aspell, J. E., and Blanke, O. (2011). Leg muscle vibration modulates bodily self-consciousness: Integration of proprioceptive, visual, and tactile signals. *J. Neurophysiol.* 105(5): 2239–47.
- Petkova, V.I., Björnsdotter, M., Gentile, G., Jonson, T., Li, T.Q., and Ehrsson, H.H. (2011). From part- to whole-body ownership in the multisensory brain. *Curr. Biol.* 21 (13): 1118–11122.
- Spence, C., Pavani, F., and Driver, J. (1998). What crossing the hands can reveal about crossmodal links in spatial attention. *Abstracts of the Psychonomic Society* 3: 13.
- Thonnard, M. (2008). Near-death experiences: fact and fancy. *Rev. Med. Liege* 63(5–6): 438–44.
- Vogeley, K., and Fink, G.R. (2003). Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends Cogn. Sci.* 7(1): 38–42.

Wie bewegt der Geist den Körper? Das Problem der mentalen Verursachung

Michael Esfeld*

Abstract

This paper sets out the problem of mental causation – that is, how mental states can cause behaviour – discusses four possibilities of solution and argues for a mind-brainidentity theory within the framework of functionalism.

Résumé

Cet article expose le problème de la causalité mentale – c'est-à-dire la question de savoir comment les états mentaux peuvent causer du comportement –, discute quatre possibilités de solution et argumente en faveur d'une théorie de l'identité entre l'esprit et le cerveau dans le cadre du fonctionnalisme.

1. Das Problem der mentalen Verursachung

Die Frage, wie mentale Zustände wie Wünsche, Überzeugungen und Absichten ursächlich für das Verhalten von Personen sein können, steht seit Descartes im Zentrum der Philosophie des Geistes. Dass mentale Zustände kausalen Einfluss auf unser Verhalten ausüben, ist offensichtlich: Jedes absichtliche Verhalten, wie zum Beispiel absichtlich seinen rechten Arm zu heben, oder einen Gedanken durch Sprech- oder Armbewegungen auszudrücken, ist ein Fall von mentaler Verursachung. Jemanden, der behauptet, dass seine Äusserungen nicht durch seine Gedanken und Absichten verursacht sind, kann man nicht als Gesprächspartner ernst nehmen. Das Problem ergibt sich nun daraus, dass für jede körperliche Veränderung – wie zum Beispiel die Ortsveränderung des Armes – vollständige physikalische Ursachen vorliegen und dass in den entsprechenden physikalischen Theorien nur die Rede von Parametern wie Ort, Geschwindigkeit, Masse und Ladung ist, Para-

meter wie Wünsche, Überzeugungen und Absichten in diesen Theorien hingegen nicht auftreten. Man kann dieses Problem wie folgt illustrieren, wobei m für einen mentalen Zustand – wie die Absicht, seinen Arm zu heben – steht, p_2 für die physikalische Auswirkung dieser Absicht, wie die Ortsveränderung der körperlichen Teile, aus denen der Arm besteht, und p_1 für die physikalische Ursache einer solchen Ortsveränderung:

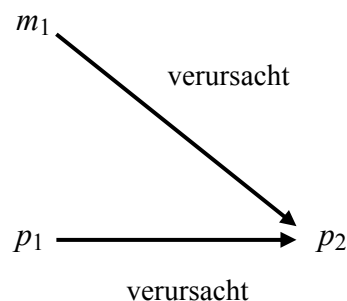


Abb. 1: Das Problem der mentalen Verursachung

Genauer gesagt ergibt sich ein Problem nur dann, wenn man die folgenden vier Prinzipien akzeptiert, von denen jedes für sich genommen plausibel erscheint, die jedoch nicht alle vier zusammen wahr sein können:

- 1) *Verschiedenheit*: Mentale Zustände sind keine physikalischen Zustände.
- 2) *Mentale Verursachung*: Mentale Zustände verursachen physikalische Zustände.
- 3) *Vollständigkeit des physikalischen Bereichs*: Für jeden physikalischen Zustand p gilt: Insofern p Ursachen hat, Gesetzen unterliegt und eine Erklärung zulässt, gibt es vollständige physikalische Ursachen für p , unterliegt p vollständig physikalischen Gesetzen und gibt es eine vollständige physikalische Erklärung für p .
- 4) *Keine systematische Überbestimmung*: Wenn mentale Zustände physikalische Zustände verursachen, dann gibt es für die betreffenden physikalischen Zustände nicht vollständige physikalische Ursachen und zusätzliche mentale Ursachen.

Wenn man beispielsweise vertritt, dass mentale Zustände keine physikalischen Zustände sind, aber dennoch physikalische Zustände verursachen, dann können die betreffenden physikalischen Zustände keine vollständigen physikalischen Ursachen haben

*Universität de Lausanne, Section de Philosophie, Quartier UNIL-Dorigny, Bâtiment Anthropole 4074, 1015 Lausanne

E-mail: michael-andreas.esfeld@unil.ch

Michael Esfeld, Dr. phil. (Münster). Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Habilitation Konstanz. Professor der Philosophie (Erkenntnistheorie und Wissenschaftsphilosophie) am philosophischen Department der Universität Lausanne. Preisträger der Cogito-Foundation (Zürich). Mitglied der Deutschen Akademie für Naturforscher Leopoldina.

<http://www.unil.ch/philo/page43600.html>

– es sei denn, man lässt in jedem Fall von mentaler Verursachung eine hinreichende physikalische und eine zusätzliche mentale Ursache für die betreffende physikalische Wirkung zu [(1) und (2) impliziert entweder (nicht 3) oder (nicht 4)].

Wir haben es hier also mit einem Problem in einem präzisen Sinne zu tun: mehrere Prinzipien, die je für sich genommen plausibel sind, deren Konjunktion aber inkonsistent ist. Man kann ein Problem in diesem präzisen Sinne nur dadurch lösen, dass man eines der betreffenden Prinzipien aufgibt. Es gibt also genau vier mögliche Lösungen für das Problem der mentalen Verursachung. Das Kunststück ist, herauszufinden, welches der vier Prinzipien das schwächste ist und zu zeigen, wie dessen Aufgabe zu einer überzeugenden Position führt (siehe dazu ausführlich das Einführungsbuch Esfeld 2005).

2. Vier Lösungsmöglichkeiten

Oben wurde erwähnt, dass das Problem der mentalen Verursachung seit Descartes im Zentrum der Philosophie des Geistes steht. Beginnen wir daher mit Descartes' Lösung. Diese besteht in einem *interaktionistischen Dualismus*. Das heisst, Descartes hält an den Prinzipien (1), (2) und (4) fest und lässt (3) fallen. Ihm zufolge verursachen mentale Zustände dadurch körperliche Bewegungen, dass sie an einer bestimmten Stelle im Gehirn – der Zirbeldrüse – die Bewegungsrichtung kleinster physikalischer Teilchen ändern, ohne diesen Teilchen Energie zuzuführen (siehe *Leidenschaften der Seele*, erster Teil, §31–32, und auch sechste Meditation, §20–22). Wenn also eine Person die Absicht hat, ihren rechten Arm zu heben, dann wirkt diese Absicht in der Zirbeldrüse auf mikrophysikalische Teilchen ein: Deren Bewegungsrichtung ändert sich so, dass sich infolgedessen die Bewegungsrichtung der Teilchen, die den Arm bilden, so ändert, dass der Arm sich anhebt. Diese Lösung wirft zwei Fragen auf:

- (a) Wenn mentale Zustände keine physikalischen Zustände sind [gemäss Prinzip (1)], dann sind mentale Zustände nicht an einer bestimmten Stelle im Raum lokalisiert. Wie können sie dennoch an einer bestimmten Stelle im Raum (der Zirbeldrüse) mit physikalischen Zuständen interagieren?
- (b) Wie können mentale Zustände die Bewegungsrichtung physikalischer Zustände verändern, ohne dass die Annahme einer solchen Veränderung physikalischem Wissen widerspricht?

Descartes hat keine Antwort auf Frage (a). Frage (b) beantwortet er so, dass nur die Gesamtsumme der Bewegung eines physikalischen Systems einem Erhaltungsgesetz unterliegt, nicht jedoch die Bewegungsrichtung (*Prinzipien*, Buch 2, §36 und 41). Die

se Antwort ist sachlich falsch, wie zwar noch nicht zur Zeit von Descartes, aber spätestens seit Leibniz bekannt ist: Leibniz widerlegt Descartes' Lösungsvorschlag mit dem Hinweis darauf, dass der Impuls als vektorielle Grösse erhalten bleibt – das heisst, auch die Bewegungsrichtung unterliegt physikalischen Gesetzen (*Theodizee*, erster Teil, §61; *Monadologie*, §80). Seit Leibniz ist klar, dass der interaktionistische Dualismus – die Aufgabe von Prinzip (3) – unausweichlich zu einem Konflikt mit der Physik führt. Für diesen Konflikt ist es ohne Bedeutung, ob die Gesetze der Physik deterministisch sind oder nicht. Die klassische Mechanik ist deterministisch, die Quantenmechanik ist dann indeterministisch, wenn man die Schrödinger-Gleichung um einen stochastischen Term ergänzt, welcher den Übergang von Quantenzuständen zu klassischen Zuständen beschreibt. In jedem Fall gibt es jedoch Wahrscheinlichkeitsgesetze, durch welche die Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten aller physikalischen Veränderungen vollständig festgelegt sind. Kurz gesagt, ebenso wie es mysteriös ist, wie mentale Zustände in deterministische physikalische Kausalketten eingreifen könnten, so ist mysteriös, wie mentale Zustände physikalische Wahrscheinlichkeiten manipulieren könnten (siehe Loewer 1996, Esfeld 2000).

Der interaktionistische Dualismus – die Aufgabe von Prinzip (3) – steht damit vor einem Dilemma. Entweder muss er behaupten, dass die physikalischen Gesetze – wie die Gesetze der Mechanik oder des Elektromagnetismus – falsch sind, weil sie nicht die korrekten Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten einiger physikalischer Veränderungen angeben; oder er muss behaupten, dass diese physikalischen Gesetze im Gehirn nicht anwendbar sind, weil das Gehirn kein geschlossenes physikalisches System ist, indem es mit dem Geist als einem nicht-physikalischen System interagiert (so Averill und Keating 1981). Dafür, dass die physikalischen Gesetze im Gehirn nicht anwendbar sind, gibt es jedoch keinerlei Anhaltspunkte. Ganz im Gegenteil, die neurobiologische Forschung basiert auf den Gesetzen der klassischen Physik.

Leibniz' eigene Position besteht darin, das Prinzip (2), das Prinzip der mentalen Verursachung aufzugeben und damit, wie Descartes, einen Dualismus zu vertreten, der jedoch – im Unterschied zu Descartes – nicht-interaktionistisch ist. Unsere Überzeugung, dass mentale Zustände physikalische Veränderungen bewirken, erklärt Leibniz dadurch, dass er einen psycho-physischen Parallelismus ansetzt: Jedem mentalen Zustand entspricht ein physikalischer Zustand, und umgekehrt. Wir interpretieren dieses Entsprechungsverhältnis fälschlicherweise als psycho-

physische Ursache-Wirkungsbeziehungen (siehe insbesondere Theodizee, erster Teil, § 59–62). Leibniz' Position ist vor allem den folgenden drei gravierenden Einwänden ausgesetzt:

- (i) Es ist völlig unklar, worin dieses Entsprechungsverhältnis besteht. Was soll es heissen, dass die Absicht, seinen rechten Arm zu heben, einem Gehirnzustand entspricht, der die physiologische Ursache dessen ist, dass der rechte Arm sich anhebt? Ferner: Wenn Maria die Absicht hat, ihren rechten Arm zu heben, und zur gleichen Zeit Anna die Absicht hat, ihren rechten Arm zu heben, dann sind Maria und Anna in einem mentalen Zustand des gleichen Typs, und entsprechend in einem physiologischen Zustand des gleichen Typs (deren jeweiliger rechter Arm hebt sich an). Aufgrund wovon ist Marias Absicht mit Marias Armbewegung und Annas Absicht mit Annas Armbewegung korreliert, statt mit Marias Armbewegung, angesichts dessen, dass mentale Zustände nicht im Raum lokalisiert sind?
- (ii) Gemäss dem psycho-physischen Parallelismus entspricht jedem mentalen Zustand ein physikalischer Zustand und jedem physikalischen Zustand ein mentaler Zustand. Alles Materielle ist also beseelt. Was sind jedoch die mentalen Zustände von Steinen, Wasserstoffatomen oder Quantenfeldern?
- (iii) Gemäss dem psycho-physischen Parallelismus gilt nicht nur ein Prinzip der Vollständigkeit des physikalischen Bereichs, sondern entsprechend auch ein Prinzip der Vollständigkeit des mentalen Bereichs. Wie die Physik nur auf physikalische Ursachen und Gesetze Bezug nimmt, um physikalische Zustände zu erklären, so müsste es also eine Psychologie geben, die nur auf mentale Ursachen und Gesetze Bezug nimmt, um mentale Zustände zu erklären. Es ist jedoch keine einzige psychologische Theorie bekannt, die nicht essentiell auf die Bezugnahme auf physikalische Zustände bzw. physikalische einschliesslich physiologischer Parameter angewiesen ist.

Angesichts dieser Einwände und der schweren metaphysischen Bürde, die der psycho-physikalische Parallelismus auf sich lädt, indem ihm zufolge jedem physikalischen Zustand auch ein mentaler Zustand entspricht, kann man eine Version eines nicht-interaktionistischen Dualismus vertreten, die das Prinzip (2) der mentalen Verursachung einfach fallenlässt. Das ist der *Epiphänomenalismus*. Gemäss dieser Position verursachen einige physikalische Zustände mentale Zustände oder sind zumindest mit mentalen Zuständen korreliert, mentale Zustände verursachen jedoch gar nichts, weder physikalische

Zustände noch andere mentale Zustände. Der Epiphänomenalismus ist kein Lösungsvorschlag für das Problem der mentalen Verursachung, der eine ernsthafte Diskussion verdient: Er lässt das Prinzip der mentalen Verursachung (2) einfach fallen, ohne irgend etwas an dessen Stelle zu setzen und gibt damit beispielsweise auch die Unterscheidung zwischen Handlungen und blossen körperlichen Bewegungen auf. Seit seiner Formulierung durch Thomas Huxley im 19. Jahrhundert (Huxley 1893, S. 240–246) wird der Epiphänomenalismus manchmal als eine Konsequenz der naturwissenschaftlichen Forschung dargestellt. Diese Behauptung ist jedoch schon allein aus naturwissenschaftlichen Gründen deshalb mehr als fraglich, weil dann, wenn mentale Zustände überhaupt nichts verursachen würden und damit keine biologische Funktion hätten, es unverständlich wäre, wieso solche Zustände in der biologischen Evolution überhaupt hervorgebracht wurden – wieso es also nicht so biologisch leistungsfähige Gehirne wie die unserigen ohne mentale Zustände gibt.

Man kann auch einen nicht-interaktionistischen Dualismus vertreten, indem man statt dem Prinzip der mentalen Verursachung (2) das Prinzip der Abwesenheit systematischer Überbestimmung (4) aufgibt. In diesem Fall akzeptiert man die Zeichnung in Abbildung 1, wie sie ist: In jedem Fall mentaler Verursachung gibt es für die physikalische Wirkung der mentalen Ursache ebenfalls eine physikalische Ursache, die eine vollständige Ursache ist. Es ist daher fraglich, ob diese Lösung dem Prinzip der mentalen Verursachung gerecht wird: Das Mentale bewirkt nichts, was nicht auch allein durch physikalische Ursachen bewirkt wird. Mit anderen Worten: Wenn die mentale Ursache abwesend wäre, träte die physikalische Wirkung dennoch ein – auch wenn die betreffenden mentalen Ursachen abwesend wären, würde mein rechter Arm sich dennoch anheben, ich dennoch diesen Text schreiben etc. Der Haupteinwand gegen die Lösung durch systematische Überbestimmung (nicht (4)) lautet daher, dass diese Lösung de facto in den Epiphänomenalismus kollabiert: Eine Welt mit systematischer Überbestimmung ist von einer epiphänomenalistischen Welt ununterscheidbar (Esfeld 2010).

Damit ergibt sich folgende Bilanz: Gegen alle dualistischen Lösungsvorschläge des Problems der mentalen Verursachung – das heisst, alle Lösungsvorschläge, die an (1) festhalten und dann entweder (3) oder (2) oder (4) aufgeben – sprechen gravierende Einwände. Von den genannten vier Prinzipien ist das zweite, das Prinzip der mentalen Verursachung, das am besten verankerte: Wenn mentale Zustände wie Wünsche, Gedanken und Absichten keine Aus-

wirkungen auf unser Verhalten hätten, wäre unser Selbstverständnis als denkende und handelnde Wesen in der Welt vollkommen falsch. Jerry Fodor drückt diesen Sachverhalt prägnant so aus:

«...wenn es nicht buchstäblich wahr ist, dass mein Wollen kausal verantwortlich ist für mein Erreichen des Gewollten und mein Jucken kausal verantwortlich ist für mein Kratzen und meine Überzeugungen kausal verantwortlich sind für meine Aussagen... wenn nichts von dem buchstäblich wahr ist, dann ist praktisch alles, was ich bezüglich irgendetwas glaube, falsch, und das ist das Ende der Welt.» (Fodor 1989, S. 77, Übersetzung gemäss Esfeld 2005, S. 38)

Prinzip (3) kann man aus empirischen Gründen nicht aufgeben: Man leistet der Philosophie im Sinne der Bemühung darum, uns als denkende und handelnde Wesen in der Welt zu verstehen, keinen Dienst, wenn man sich weigert, die Ergebnisse der neuzeitlichen Naturwissenschaft zur Kenntnis zu nehmen. Und Prinzip (4) aufzugeben, führt, wie gesagt, dazu, de facto Prinzip (2) fallen zu lassen. Damit steht Prinzip (1), die Verschiedenheit von Geist und Körper, als das schwächste Prinzip dar.

In der Tat kann man Prinzip (1) nicht allein dadurch als begründet ansehen, dass wir unsere mentalen Zustände anders erfahren als unsere körperlichen Zustände. Es ist trivial, dass man zu den eigenen mentalen Zuständen einen anderen kognitiven Zugang hat als zu körperlichen Zuständen und dass wir zur Beschreibung mentaler Zustände andere Begriffe als zur Beschreibung körperlicher Zustände verwenden. Daraus folgt nicht, dass mentale Zustände ontologisch verschieden von körperlichen Zuständen sind – ebensowenig wie daraus, dass die Begriffe „Wasser“ und «H₂O» verschiedenen Begriffssystemen angehören und in verschiedenen Erfahrungskontexten verwendet werden, folgt, dass «Wasser» ontologisch verschieden von «H₂O» ist. Schon Descartes stützt den Dualismus auf ein raffiniertes Argument, das von unserer Erfahrung mentaler Zustände – der unbezweifelbaren Tatsache des cogito («Ich denke») – in mehreren Schritten zu einem ontologischen Dualismus führen soll (erste und zweite Meditation). Dieses Cartesische Argument ist bis heute die Form aller Argumente für den Dualismus: Man geht von einem epistemischen Unterschied im kognitiven Zugang zu mentalen und physikalischen Zuständen aus, schliesst aus diesem kognitiven Unterschied (a) auf die metaphysische Möglichkeit, dass mentale und physikalische Zustände auseinanderfallen und aus (a) dann (b) auf einen realen Unterschied zwischen den mentalen und den körperlichen Zuständen von uns Menschen. Die Gültigkeit jeder dieser beiden Schlussfolgerungen ist jedoch höchst umstritten.

3. Der Funktionalismus

Es ist eine Sache, Prinzip (1) zurückzuweisen und dementsprechend eine Theorie der Identität aller mentalen mit bestimmten körperlichen Zuständen zu vertreten und eine andere Sache, verständlich zu machen, wie diese Identität bestehen kann. Insbesondere scheint sich dann, wenn man Prinzip (1) fallenlässt, dasselbe Problem zu ergeben, wie dann, wenn man Prinzip (4) zurückweist, nämlich darzulegen, wie sich die resultierende Position vom Epiphänomenalismus unterscheidet. Betrachten wir folgendes Beispiel: Eine Sopranosängerin singt «Das Leben ist schön», und ein Kristallglas in ihrer Nähe zerspringt (Dretske 1989, S. 1–2). Ursächlich für das Zerspringen des Glases ist die Tonhöhe des Gesangs, der begriffliche Inhalt dessen, was die Sängerin singt, ist epiphänomenal in Bezug auf diese Wirkung. Wenn die Sängerin stattdessen «Das Leben ist die Hölle» gesungen hätte, wäre das Glas ebenso zersprungen. Um nachzuweisen, dass mentale Zustände generell nicht epiphänomenal sind wie der begriffliche Inhalt in diesem Beispiel, muss man eine feingliedrige Identität vertreten: Jedes Vorkommen eines mentalen Zustands im Sinne einer mentalen Eigenschaft ist mit einem Vorkommen eines physikalischen Zustands im Sinne einer physikalischen Eigenschaft identisch. Dann stellt sich nicht mehr die Frage, ob die Ursache ihre Wirkung qua ihrer physikalischen Eigenschaften («Tonhöhe») oder qua ihrer mentalen Eigenschaften («begrifflicher Inhalt») hervorbringt.

Dennoch bleibt auch dann die Aufgabe bestehen, verständlich zu machen, wie alle Vorkommnisse mentaler Zustände mit Vorkommnissen physikalischer (bzw. (neuro)physiologischer) Zustände identisch sein können. Die seit den 1970er Jahren dominierende Antwort auf diese Frage ist der Funktionalismus (Lewis 1966; Fodor 1968, Kapitel 3 und 4; Putnam 1975). Man kann diese Position durch die folgenden fünf Schritte charakterisieren:

- Mentale Zustände sind funktionale Zustände.
- Ein funktionaler Zustand besteht in einer kausalen Rolle.
- Es folgt aus (1) und (2), dass mentale Zustände durch eine kausale Rolle definiert sind – das heisst durch ihre charakteristischen Ursachen und vor allem ihre charakteristischen Wirkungen.
- Jede kausale Rolle erfordert eine physikalische Realisierung, und sie lässt multiple physikalische Realisierungen zu. Es gehört zu den Aufgaben der naturwissenschaftlichen Forschung, die physikalischen Realisierungen eines gegebenen mentalen Zustandstyps zu entdecken.
- Der Inhalt der funktionalen, mentalen Begriffe ist verschieden vom Inhalt physikalischer Begriffe. Des Weiteren verhindert die Möglichkeit der multiplen

Realisierungen mentaler Zustände eines Typs M , dass der Begriff M koextensiv mit einem einzigen physikalischen Begriff P ist.

Es gibt somit zwei klar unterschiedene Etappen in der Idee des Funktionalismus: die Definition mentaler Zustände durch ihre kausale Rolle (3), und das Auffinden physikalischer Zustände, welche die betreffende Rolle ausführen (4).

Der Funktionalismus bietet eine klare Antwort auf die Frage, wie mentale Zustände physikalische Zustände verursachen können: Jeder mentale Zustandstyp M ist durch seine charakteristischen Ursachen und Wirkungen definiert (kausale Rolle). Es gibt in jedem Fall einen physikalischen Zustand, der mit anderen physikalischen Zuständen so angeordnet ist, dass diese Anordnung jene charakteristischen Ursachen und Wirkungen aufweist und *aus diesem Grund* M realisiert. Die Möglichkeit multipler Realisierungen besagt in diesem Zusammenhang Folgendes: Für jeden mentalen Zustandstyp M ist es möglich, dass die Vorkommnisse von M mit Anordnungen physikalischer Zustände verschiedener Typen identisch sind. Das Vorkommnis m_1 ist identisch mit einer Anordnung des Typs P_1 , das Vorkommnis m_2 ist identisch mit einer Anordnung des Typs P_2 usw. Multiple Realisierung in diesem Sinne ist möglich, weil der mentale Zustandstyp M durch eine bestimmte kausale Rolle definiert ist. Die Anordnungen physikalischer Zustände, welche M realisieren, sind hingegen durch ihre physikalische Zusammensetzung definiert. Anordnungen physikalischer Zustände, die auf verschiedene Weisen zusammengesetzt sind, können alle die gleichen relevanten makroskopischen Ursachen und Wirkungen in einer gegebenen Umwelt haben. Aus diesem Grund können sie alle trotz ihrer physikalischen Verschiedenheit denselben funktionalen mentalen Zustandstyp M realisieren. Der Funktionalismus ist auf diese Weise in der Lage, die Frage zu beantworten, warum es mentale Zustände in der Welt gibt: Diese gibt es deshalb, weil es bestimmte Anordnungen physikalischer Zustände gibt, welche die kausalen Beziehungen aufweisen, die einen mentalen Zustand eines gewissen Typs definieren. Das Konzept der physikalischen Realisation erklärt somit, warum es nicht nur physikalische Zustände im engen Sinn der Zustände gibt, die explizit von einer wissenschaftlichen Theorie der Physik behandelt werden, sondern auch biologische bis hin zu mentalen Zuständen.

Seit den Arbeiten von Jaegwon Kim aus den späten 1990er Jahren (Kim 1998, 2005) ist klar, dass eine Spannung zwischen der Lösung für das Problem der mentalen Verursachung, die der Funktionalismus bietet, und der These der multiplen Realisierbarkeit

mentaler Zustandstypen besteht. Das Problem der mentalen Verursachung wird dadurch gelöst, dass man alle Vorkommnisse mentaler Zustände mit bestimmten Anordnungen physikalischer Zustände identifiziert – denjenigen Anordnungen, welche als Ganze genommen unter Normalbedingungen minimal hinreichend sind, die Wirkungen hervorzubringen, welche den betreffenden mentalen Zustandstyp definieren. Die These der Identität der Vorkommnisse ist ein ontologischer Reduktionismus: Ihr zufolge besteht alles, was es in der Welt gibt, in physikalischen Zustände und deren Anordnungen. Einige dieser Anordnungen realisieren mentale Zustände. Mentale Zustandstypen sind zwar aufgrund der multiplen Realisierbarkeit nicht mit physikalischen Zustandstypen identisch, aber sie sind nicht etwas, das es zusätzlich zu den jeweiligen Vorkommnissen in der Welt geben könnte. Kim (2008) zieht aus dieser Sachlage folgende Konsequenz: Wenn alles in der Welt mit etwas Physikalischem identisch ist, dann ist das naturwissenschaftliche Vokabular hinreichend, um alles zu beschreiben, was es in der Welt gibt. Ein funktionales Vokabular der Psychologie, das sich aufgrund multipler Realisierbarkeit prinzipiell nicht auf ein physikalisches Vokabular reduzieren lässt, könnte gemäss Kim nichts zum Verständnis und zur Erklärung der Welt beitragen. Kurz gesagt, der ontologische Reduktionismus, der mit der These der Identität aller Vorkommnisse mentaler Zustände mit Vorkommnissen physikalischer Zustände gegeben ist, geht zusammen mit einem epistemologischen Reduktionismus, gemäss dem alle korrekten kognitiven Beschreibungen von etwas in der Welt letztlich im Prinzip auf naturwissenschaftliche Beschreibungen reduzierbar sind.

Diese Behauptung ist gut begründet. Aus ihr folgt jedoch nicht, dass die Beschreibungen in mentalem Vokabular keinen Erkenntniswert haben und durch naturwissenschaftliche Beschreibungen ersetzt werden können. Der Reduktionismus, auf den wir festgelegt sind, um mentale Verursachung verstehen zu können und der mit dem Funktionalismus gegeben ist, kann konservativ statt eliminativistisch sein. Die funktionalen Beschreibungen, gesetzesartigen Aussagen und Erklärungen im mentalen Vokabular stellen objektiv in der Welt bestehende, signifikante, spezies-übergreifende Gemeinsamkeiten heraus, die in keinem nicht-mentalen Vokabular erfasst werden können. Physiologisch ganz verschieden aufgebaute Organismen können Empfindungen und Erfahrungen der gleichen mentalen Typen haben; es spricht auch nichts prinzipiell dagegen, dass es intelligente Wesen geben könnte, mit denen wir Gedanken teilen könnten, obwohl diese physiologisch von uns vollkommen verschieden sind.

Aus diesem Grund haben die abstrakten, speziesübergreifenden Beschreibungen im mentalen Vokabular einerseits einen unverzichtbaren Erkenntniswert. Gerade um diesen Erkenntniswert zu sichern, ist es andererseits jedoch erforderlich, diese Beschreibungen an naturwissenschaftliche Beschreibungen anbinden zu können. Dieses ist folgendermassen möglich: Jede Beschreibung eines abstrakten, mentalen funktionalen Typs, der multipel realisierbar ist, in Begriffen hervorstechender, charakteristischer Wirkungen kann weiter präzisiert werden, indem man die Beschreibung dieser Wirkungen verfeinert – unter welchen Umständen in welcher Weise welche spezifischen Wirkungen auftreten –, bis man schliesslich zu so feingliedrigen funktionalen Beschreibungen gelangt – Beschreibungen so genannter funktionaler Subtypen –, die nicht mehr multipel realisiert sind. Diese letzteren Beschreibungen sind dementsprechend koextensional mit physikalischen (bzw. (neuro)physiologischen) Beschreibungen von Realisierertypen:

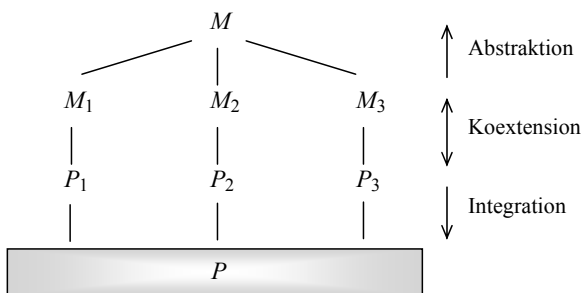


Abb. 2: Abstrakte mentale Typen (M) können in Form von Subtypen (M_1, M_2, M_3) funktional so präzisiert werden, dass sie mit physikalischen Realisierertypen (P_1, P_2, P_3) extensionsgleich sind; letztere sind in eine umfassende physikalische Theorie (P) eingebettet.

Auf diese Weise ist eine konservative Reduktion des mentalen auf ein physikalisches bzw. (neuro)physiologisches Vokabular prinzipiell möglich, die gerade den Erkenntniswert der abstrakten mentalen Klassifikationen sichert: Diese können nicht durch physikalische Klassifikationen ersetzt werden, sind aber dennoch durch die erwähnten Subtypen an diese angebunden (siehe dazu Esfeld und Sachse 2010 allgemein und Soom, Sachse und Esfeld 2010 spezifisch zur Psychologie).

4. Funktionalismus und phänomenales Bewusstsein

Das grösste Problem für den Funktionalismus ist, eine Theorie des phänomenalen Bewusstseins zu entwickeln, also derjenigen mentalen Zustände, die nicht durch einen begrifflichen Inhalt definiert sind, sondern durch eine bestimmte phänomenale oder empfindungsmässige Qualität. Aus diesem Grund bezeichnet man solche Zustände als Qualia. Beispiele

dieser Zustände sind der Sinneseindruck von Rot, der Geschmack eines guten Weines, das Hören des Tons einer Klarinette, die Empfindung von Schmerz, Freude oder Angst usw. Argumente, die von der Weise, wie wir diese Zustände erfahren, darauf schliessen, dass es sich um intrinsische Zustände handelt statt funktionaler Zustände, die durch bestimmte Wirkungen charakterisiert sind, sind nicht stichhaltig: Es gibt keinerlei schlüssigen Grund dafür, den qualitativen Aspekt eines Zustands von seinem kausal-funktionalen Aspekt zu trennen. Indem mentale Zustände bestimmte erlebnishaft Qualitäten aufweisen, haben sie bestimmte Auswirkungen auf unsere Gedanken, Wünsche und schliesslich unser Verhalten (siehe Heil 2003, Kapitel 11 und 19). Indem beispielsweise ein Schmerzzustand eine bestimmte erlebte Erfahrung ist, hat dieser Zustand Auswirkungen auf die Gedanken, Wünsche und das Verhalten der betreffenden Person. Wenn man den erlebnishaften Charakter dieser Zustände von ihrem kausa-funktionalen Charakter abtrennen wollte, ergäbe sich zudem die vollkommen kontraintuitive Konsequenz, dass Qualia epiphänomenal sind (diese Konsequenz macht schon Jackson 1982 in seinem Argument für nicht-funktionale Qualia klar; Jackson hat dieses Argument in Jackson 1998, Kapitel 7, zurückgezogen).

Es ist jedoch eine Sache, Argumente cartesianischen Stils, die von unserer Weise der Erfahrung von Qualia auf einen ontologischen Dualismus schliessen wollen, zurückzuweisen, und eine andere Sache, eine Theorie des phänomenalen Bewusstseins im Rahmen des Funktionalismus auszuarbeiten. Joseph Levine (1983 und 1993) spricht in diesem Zusammenhang von einer Kluft in der Erklärung («explanatory gap»): Indem angenommen wird, dass Zustände des phänomenalen Bewusstseins funktionale Zustandstypen sind, von denen jedes Vorkommnis physikalisch realisiert ist, fehlt uns eine Erklärung des Aspekts des phänomenalen Bewusstseins dieser Zustände. Anders gesagt: Die physikalistische und funktionalistische Auffassung mentaler Zustände kann nicht zeigen, warum ein gewisser mentaler Zustand in der Weise empfunden wird, wie wir ihn empfinden – warum zum Beispiel die Funktion, die der Schmerzzustand ist, in dieser besonderen Weise empfunden wird. Die neurobiologische Theorie, welche die Gehirnzustände beschreibt, die bei Menschen Schmerz realisieren, kann auch nicht erklären, weshalb der Schmerzzustand diese Empfindungsqualität besitzt, obwohl ontologisch jedes Vorkommnis eines Schmerzzustands mit einem Gehirnzustand identisch ist.

Levine zufolge erlauben wissenschaftliche Identifikationen in allen anderen Fällen hingegen eine Erklärung: Wenn man beispielsweise Wasser mit H_2O

identifiziert, erklärt die Molekularchemie die offensichtlichen Eigenschaften des Wassers – warum Wasser bei 100°C kocht, warum Wasser farblos ist usw. Hat man einmal diese Erklärung erfasst, ist es nicht mehr vorstellbar, dass H₂O nicht Wasser ist. Es gibt keine Eigenschaften von Wasser, welche die molekulare Theorie von H₂O nicht erklärt.

Es ist jedoch fragwürdig, ob es einen prinzipiellen Gegensatz gibt zwischen wissenschaftlichen Identifikationen wie jener von Wasser mit H₂O und Identifikationen von Zuständen des phänomenalen Bewusstseins mit funktionalen Zustandstypen, die eine physikalische Realisierung besitzen. Wenn man zum Beispiel Wasser mit H₂O identifiziert, muss man die Begriffe der Beschreibung von Wasser durch den Common Sense in wissenschaftliche Begriffe übersetzen in dem Sinne, dass man akzeptieren muss, dass chemische Begriffe dieselben Eigenschaften zum Gegenstand haben, wie die phänomenalen Begriffe des Common Sense. Dies impliziert einen Wandel auf der Ebene der Begriffe des Common Sense: Man kann den Begriff «Wasser» des Common Sense nicht mehr – wie in der Antike oder am Anfang der Moderne – als einen Begriff betrachten, der eine einfache Substanz bezeichnet, eine Art Urstoff. Es handelt sich im Gegenteil um einen funktionalen Begriff, der eine gewisse kausale Rolle bezeichnet. Diese Rolle ist durch H₂O realisiert.

Die Situation in der Philosophie des Geistes ist nicht mit den wichtigen Beispielen von Identifikationen in den Wissenschaften vergleichbar – wie der von Wasser mit H₂O oder der von Genen mit DNA-Sequenzen. Die Frage ist dennoch, ob es sich dabei um einen Mangel handelt, der eine prinzipielle Lücke in der Erklärung aufzeigt, oder ob man – indem man sich auf den Fortschritt der Neurowissenschaften stützt – eine funktionalistische Theorie in Betracht ziehen kann, die im Prinzip fähig ist, auf alle vernünftigen Fragen einer Erklärung von Zuständen des phänomenalen Bewusstseins antworten zu können. Die Frage ist, ob die Fortschritte, welche die Neurowissenschaften machen werden, erlauben werden, eine Entwicklung in Erwägung zu ziehen, die dem Fall der Erklärung von Wasser gleicht: In Folge der Fortschritte der Wissenschaften ändert sich der Inhalt der Begriffe des Common Sense, die sich auf Zustände des phänomenalen Bewusstseins beziehen, auf solche Weise, dass eine funktionale Definition dieser Begriffe akzeptabel wird und dass es als unvorstellbar anerkannt wird, dass gewisse Anordnungen physikalischer Zustände nicht Zustandstypen des phänomenalen Bewusstseins realisieren – wie es als unvorstellbar gilt, dass H₂O nicht die phänomenalen Eigenschaften von Wasser realisiert (siehe Pauen 2002). ■

Zitierte Literatur

- Dretske, Fred I. (1989). «Reasons and causes». In: J. E. Tomberlin (Hg.), *Philosophical Perspectives 3: Philosophy of mind and action theory*. Oxford: Blackwell. S. 1–15.
- Esfeld, Michael (2000). «Is quantum indeterminism relevant to free will?». *Philosophia Naturalis* 37, S. 177–187.
- Esfeld, Michael (2005). *Philosophie des Geistes. Eine Einführung*. Bern: Bern Studies in the History and Philosophy of Science – Educational Materials.
- Esfeld, Michael (2010). «Causal overdetermination for Humeans?», *Metaphysica* 11 (2010), S. 99–104.
- Esfeld, Michael und Sachse, Christian (2010). *Kausale Strukturen. Einheit und Vielfalt in der Natur und den Naturwissenschaften*. Berlin: Suhrkamp.
- Fodor, Jerry A. (1968). *Psychological explanation*. New York: Random House.
- Fodor, Jerry A. (1989). «Making mind matter more». *Philosophical Topics* 17, S. 59–79.
- Heil, John (2003). *From an ontological point of view*. Oxford: Oxford University Press.
- Huxley, Thomas Henry (1893). «On the hypothesis that animals are automata, and its history». In: T. H. Huxley (Hg.), *Collected essays. Volume 1: Method and results*. London: Macmillan. S. 199–250.
- Jackson, Frank (1982). «Epiphenomenal qualia». *Philosophical Quarterly* 32, S. 127–136.
- Jackson, Frank (1998). *Mind, method and conditionals. Selected essays*. London: Routledge.
- Kim, Jaegwon (2005). *Physicalism, or something near enough*. Princeton: Princeton University Press.
- Kim, Jaegwon (2008). «Reduction and reductive explanation: is one possible without the other?». In: J. Hohwy and J. Kallestrup (Hgg.), *Being reduced*. Oxford: Oxford University Press. Pp. 93–114.
- Levine, Joseph (1983). «Materialism and qualia: The explanatory gap». *Pacific Philosophical Quarterly* 64, S. 354–361.
- Levine, Joseph (1993). «On leaving out what it's like». In: M. Davies und G. W. Humphreys (Hgg.), *Consciousness. Psychological and philosophical essays*. Oxford: Blackwell. S. 121–136.

Lewis, David (1966). «An argument for the identity theory». *Journal of Philosophy* 63, S. 17–25.

Loewer, Barry (1996). «Freedom from physics: Quantum mechanics and free will». *Philosophical Topics* 24, S. 92–113.

Pauen, Michael (2002). «Invertierte Schmerzen. Funktionale Eigenschaften phänomenaler Zustände und das Erklärungslückenargument». In: M. Pauen und A. Stephan (Hgg.), *Phänomenales Bewußtsein – Rückkehr zur Identitätstheorie?* Paderborn: Mentis. S. 266–296.

Putnam, Hilary (1975). «The nature of mental states». In: H. Putnam (Hg.), *Mind, language and reality. Philosophical papers volume 2*. Cambridge: Cambridge University Press. S. 429–440.

Soom, Patrice, Sachse, Christian und Esfeld, Michael (2010). «Psycho-neural reduction through functional sub-types». *Journal of Consciousness Studies* 17, S. 7–26.

Stellenausschreibung – Poste à pourvoir



Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

Professor of Disease Genetics / Epigenetics

The Department of Biology (www.biol.ethz.ch) at ETH Zürich invites applications for a position of Associate or Full Professor in the area of Disease Genetics/Epigenetics.

Candidates are expected to build a strong and independent research program in molecular genetics or epigenetics aimed at studying the relationship between the genome/epigenome and mammalian organ function in health and disease. In his or her hypothesis-driven research the successful applicant should combine molecular/biochemical approaches and advanced genetics and functional genomics technologies with functional studies based on viral vectors, RNA interference, transgenesis or knockout technology using the mouse as a model system. He or she should complement the research in the area of Molecular Health Sciences performed at the Department of Biology, with a strong focus on the understanding of disease mechanisms and on the development of the scientific foundations for personalized medicine. Candidates integrating a translational research program are particularly welcome.

The new Professor will be a member of the Department of Biology of ETH Zurich and strengthen the research focus in Molecular Health Sciences. ETH Zurich offers state-of-the art technology platforms and outstanding opportunities to participate in interdisciplinary research programs. Involvement in the teaching programs in Biology and Molecular Health Sciences is expected. She or he will be expected to teach undergraduate level courses (German or English) and graduate level courses (English).

Please apply online at www.facultyaffairs.ethz.ch. Your application should include your curriculum vitae, a list of publications, and a detailed research plan. The letter of application should be addressed **to the President of ETH Zurich, Prof. Dr. Ralph Eichler. The closing date for applications is 31 August 2011.** With a view towards increasing the number of women in leading academic positions, ETH Zurich specifically encourages women to apply.

Gehirn, Geist und Gott. Die Entdeckungen der Neurowissenschaften als Herausforderung für die Theologie

Christina Aus der Au*

Abstract

Neuroscientists like Libet, Ramachandran, Persinger or Newberg/d'Aquili claim to have found neural correlates of hitherto mental phenomena like free will and religious experience. This has been proposed as a challenge to theology. Epistemological reflection however shows that science approaches its phenomena from an observer's perspective, whereas our access to religion can only be via the first person's, that is, the participants perspective. While the language of science is description, the language of religion is storytelling. There is no way of understanding stories by description.

Gehirn, Geist, Gott – das ist nicht nur eine Alliteration, sondern die Kurzform einer spannungsvollen Kombination von weltanschaulichen Fundierungen, wie sie unterschiedlicher nicht sein könnten. *Gott* steht dabei für den Glauben an eine transzendente Realität, die nicht abhängig ist von unserem Bewusstsein. *Geist* verweist auf die Überzeugung, dass unser Denkvermögen die unhintergehbare Grenze unserer Erkenntnis darstellt, und *Gehirn* ist das Schlüsselwort einer monistisch-materialistischen Auffassung, welche für alle Phänomene, seien sie nun körperlich, geistig oder seelisch, eine biophysikalische, in diesem Fall neuronale, Erklärung sucht.

Die Positionen scheiden sich dabei nicht entlang der Wissenschaftsgrenzen. Zu den Vertretern einer «Gott-Position» gehören auch Naturwissenschaftler wie Werner Arber und Philosophen wie Robert Spaemann und Charles Taylor, während Theologen wie Dietrich Korsch und Jörg Dierken durchaus auch eine «Geist-Position» einnehmen können. Und die

beredtesten und scharfsinnigsten Vertreter einer «Gehirn-Position» sind neben Neurowissenschaftlern wie Wolf Singer und Gerhard Roth Philosophen wie Thomas Metzinger.

Der freie Wille

Begonnen hat die moderne Auseinandersetzung zwischen diesen unterschiedlich begründeten Weltanschauungen mit der Frage nach dem freien Willen. Nicht erst seit Benjamin Libet in den 80-Jahren in seinen methodisch nicht unumstrittenen Experimenten beansprucht hat, ein neuronales Bereitschaftspotential entdeckt zu haben, welches unseren bewussten Entscheidungen vorausgeht,¹ streiten sich Vertreter eines freien Willens und solche, die einem wie auch immer gearteten Determinismus das Wort reden und daraus die Unmöglichkeit eines freien Willens ableiten. Letzterer kann materialistisch motiviert sein, aber auch theologisch, wie die Auseinandersetzung zwischen Martin Luther und Erasmus von Rotterdam zeigt.² Luther vertrat dabei in bestimmter Hinsicht dezidiert die These vom unfreien Willen, da letztlich alles von Gott abhinge.

Aber mit dem Renommee und dem Gewicht einer exakten Naturwissenschaft daherkommend, haben Libets Experimente die Frage nach dem Willen nochmals auf eine neue Art zugespitzt. Die meisten Philosophen reagierten darauf mit einer Analyse des Freiheitsbegriffs, um zu zeigen, dass dieser mindestens seit Kant nicht mehr einen voraussetzungslosen Anfang meine, sondern eine Einbettung in Gründe und nicht in Ursachen. Gründe zu haben für eine Handlung heisst, in Kontinuität mit der handelnden Person, ihrem Charakter und ihrer Überzeugungen zu stehen. Fehlt ein solcher Zusammenhang, bleibt nur die Willkür, die sich nicht vom Zufall unterscheiden lässt.³

*Universität Zürich, Theologische Fakultät,
Zentrum für Kirchenentwicklung, Blaufahnenstrasse 10, 8001 Zürich

E-mail: ch.au@unibas.ch

Christina Aus der Au, Dr. theol. (Zürich); Habilitation Basel. Privatdozentin für Systematische Theologie an der theologischen Fakultät der Universität Basel. Theologische Geschäftsführerin des Zentrums für Kirchenentwicklung der theologischen Fakultät der Universität Zürich
<http://www.theologie.uzh.ch/faecher/praktisch/kirchenentwicklung/personen/AusderAu.html>

¹ Libet, Benjamin, Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential), *Brain* 106 (1983): 623–642.

² Rotterdam, Erasmus von, Gespräch oder Unterredung über den freien Willen, Darmstadt 1969 (orig. 1524), Luther, Martin, Vom unfreien Willen, deutsche Fassung in: Kurt Aland (Hg.), *Luther Deutsch*. Stuttgart 1961 (orig. 1525), 151–334.

³ So z.B. Bieri, Peter, *Das Handwerk der Freiheit*, München/Wien 2001, und ders., *Untergräbt die Regie des Gehirns die Freiheit des Willens?*, *Berliner Theologische Zeitschrift*, Beiheft 2005 (2005), 20–31.

Vor allem Vertreterinnen und Vertreter der katholischen Theologie argumentieren in der Linie eines solchen Gedankengangs,⁴ während einige eigensinnige Protestanten wie Ernstpeter Maurer⁵ versuchten, der neuronal begründeten Unfreiheit eine reformatorisch begründete Unfreiheit des Willens gegenüberzustellen. Tatsächlich kann die Frage nämlich auch weiter zurückgeführt werden: Wenn man zwar nicht von einzelnen Entscheidungen sagen kann, sie seien determiniert, weil sie im Charakter der Person begründet sind – wie steht es denn aber um diesen Charakter selber?

Konsequente Materialisten lassen sich vom Hinweis auf den Unterschied zwischen Gründen und Ursachen nicht beirren und verweisen ihrerseits darauf, dass auch die (oft nachträgliche) Rationalisierung und Begründung von Handlungen mitsamt dem Charakter des handelnden Subjekts ihren Grund in neuronalen Verknüpfungen habe. Letztlich sind, so die These, auch Gründe neuronal repräsentiert und damit, so die erste Implikation, neuronal verursacht.⁶ Das heisst, so die zweite Implikation, auch Gründe, Entscheidungen und moralische Verantwortlichkeit sind nicht in einer eigenen, geistigen Realität angesiedelt, sondern sind Epiphänomene unserer körperlichen, und damit materiellen, auf Ursache-Wirkungszusammenhänge rückführbaren Realität.

Es zeigt sich schon hier, dass die Diskussion um die Implikationen neurowissenschaftlicher Forschung mehrere Ebenen mit einschliesst. Das eine sind die konkreten Forschungsfelder, in denen zunehmend geistige und soziale Phänomene erforscht und auf ihre neuronalen Korrelate hin untersucht werden. Das andere sind die jeweils zugrunde liegenden Paradigmen oder Denkstile⁷, welche die Wahrnehmung und den Bereich möglicher wahrheitsfähiger Antworten definieren.

Die religiöse Erfahrung

Zu den konkreten Forschungsfeldern, die in der Theologie einiges an Aufsehen erregt haben, gehören auch die Forschungen im Bereich der religiösen

Erfahrung. Dazu zählen die Untersuchungen von Vilayanur Ramachandran⁸ zum Zusammenhang von Schläfenlappenepilepsie und spirituellen Erlebnissen oder von Michael Persinger,⁹ der behauptete, durch elektromagnetische Stimulierung der Schläfenlappen eine übernatürliche Erfahrung hervorgerufen zu haben.

Für die beiden Religionswissenschaftler Andrew Newberg und Eugene d'Aquili sind solche und vor allem auch ihre eigenen Forschungen über mystische Erfahrungen und Gehirnströme der Beweis, dass mystische Erfahrungen nicht einfach emotionale Irrwege oder Wunschdenken sind, sondern mit einer Reihe realer und beobachtbarer neurologischer Ereignisse zusammenhängen.¹⁰ Sie hoffen damit, die Theologie auf naturwissenschaftliche Grundlagen zu stellen und eine «Neurotheologie» zu skizzieren, welche letztlich als Basis für eine biologisch fundierte Universaltheologie dienen kann.¹¹

Es erstaunt nicht, dass solche Ansätze in der Theologie und der Religionswissenschaft wenig Resonanz fanden.¹² Wer wie Newberg und d'Aquili beansprucht, normative oder ontologische Schlussfolgerungen aus empirischer Beobachtung ziehen zu wollen, macht sich schon deswegen unglaubwürdig. Eine beschreibende Wissenschaft sagt uns nur, wie die Welt ist, nicht aber, wie sie sein sollte. Und so spannend die Forschungen Persingers und Ramachandrans für kognitive Neurowissenschaftler sein mögen, so wenig aussagekräftig sind sie für Theologen. Zum einen sind die Suchbegriffe «Spiritualität» und «religiöse Erfahrung» so verschwommen, dass sie vom ozeanischen Gefühl Freuds¹³ über die tiefe Gottversunkenheit einer Nonne bis hin zur atheistischen Lebensfreude¹⁴ alles umfassen können. Zum anderen zeigen sich hier die unterschiedlichen Ebenen der neurowissenschaftlichen Herausforderung an die Theologie besonders deutlich: Einerseits kommt diese Herausforderung wie beschrieben in

⁴ So z.B. Schockenhoff, Eberhard, *Theologie der Freiheit*, Freiburg i.Br. 2007.

⁵ Maurer, Ernstpeter. *Der unverfügbare Wille – jenseits von freier Entscheidung und Determination*, Berliner Theologische Zeitschrift, Beiheft 2005 (2005), 94–109.

⁶ Die philosophischen Überlegungen dafür hat der analytische Philosoph Davidson geliefert, vgl. Donald Davidson, *Actions, Reasons and Causes*, *Journal of Philosophy* 60/1963, 685–700; deutsch in ders., *Handlung und Ereignis*, Frankfurt a. M. 1985, 19–42.

⁷ Vgl. zu diesem Begriff Fleck, Ludwik, *Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache. Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv*, Basel 1935.

⁸ Ramachandran, Vilayanur S./Blakeslee, Sandra, *Die blinde Frau, die sehen kann. Rätselhafte Phänomene unseres Bewusstseins*. Reinbek bei Hamburg 2001; Ramachandran, Vilayanur S. et al., *The Neural Basis of Religious Experience*, *Society for Neuroscience: Abstracts* 23 (1998), 519.511.

⁹ Persinger, Michael A., *Religious and mystical experiences as artifacts of temporal lobe function: a general hypothesis*, *Perceptual and Motor Skills* 57 (1983): 1255–1262; Persinger, Michael A., *Neuropsychological Bases of God Beliefs*. New York 1999.

¹⁰ Newberg, Andrew B./ d'Aquili, Eugene, *Why God Won't Go Away*. New York 2001.

¹¹ d'Aquili, Eugene/Newberg, Andrew B., *The Mystical Mind. Probing the Biology of Religious Experience*, Minneapolis 1999.

¹² Zur kritischen und ausführlichen Auseinandersetzung siehe Runehov, Anne L.C., *Sacred or Neural? The Potential of Neuroscience to Explain Religious Experience*, Göttingen 2007.

¹³ Freud, Sigmund, *Das Unbehagen in der Kultur*, Wien 1930, 6.

¹⁴ Vgl. dazu Levine, George, *The Joy of Secularism*, Princeton NJ 2011.

der Gestalt einzelner Experimente oder Aussagen zu spezifischen Fragen daher, andererseits aber basieren diese Experimente meist auf monistisch-materialistischen Hintergrundannahmen, welche per se schon die Prämisse beinhalten, dass prinzipiell nach materialen, d.h. biophysischen Ursachen gesucht werden muss.

Die unterschiedlichen Perspektiven

Die Auseinandersetzung zwischen den Neurowissenschaften und den Geisteswissenschaften (und der Theologie im Besonderen) ist meines Erachtens fruchtbarer, wenn sie nicht auf der experimentellen, sondern auf der erkenntnistheoretischen Ebene geführt wird. In der Frage nach der Reduzierbarkeit der so genannten Qualia, des «Wie sich für mich etwas anfühlt» oder der phänomenalen Qualität von Erlebnissen wie Schokoladeessen oder Farbsehen, hat sich die Rede von unterschiedlichen Perspektiven bewährt. Dabei ist im Auge zu behalten, dass die Unterscheidung zwischen zwei vollständig unvereinbaren Perspektiven eine erkenntnistheoretische Abstraktion darstellt und wir uns im täglichen Leben immer zwischen beiden Extremen und diversen Mischformen hin und herbewegen.

Die Dritte-Person-Perspektive (3PP)

Die eine Perspektive ist diejenige der Forscherin im Labor. Sie richtet ihren wissenschaftlichen Blick auf das Gehirn und untersucht dort Neuronen, Spannungszustände und Hormonkonzentrationen, mit dem Ziel, theoretische Einsicht oder praktische Verfügung darüber zu gewinnen.¹⁵ Was diese Perspektive charakterisiert, ist die Trennung zwischen dem wahrnehmenden Subjekt und dem wahrgenommenen Objekt. Das Subjekt beobachtet, beschreibt, misst. Die Wissenschaftlichkeit des Vorgehens ist dabei wesentlich durch seine Reproduzierbarkeit definiert, d.h. dadurch, dass diese Beobachtungen und Messungen von anderen Subjekten zu irgendeiner anderen Zeit irgendwo auf der Welt mit demselben Resultat wiederholt werden können. Der dabei gewonnene Informationsgehalt ist so nicht an den konkreten Messvorgang eines konkreten Subjekts gebunden, sondern es geht darum, diese Messdaten von Objekten und Geschehnissen möglichst unabhängig vom beobachtenden Subjekt festzuhalten. Diese Perspektive hat als «Dritte-Person-Perspektive» (3PP) in die Diskussion Eingang gefunden.¹⁶ Der Standpunkt der Beobachterin ist derjenige einer aus-

senstehenden Sie bzw. eines Er, die als Subjekte austauschbar sind, und von welchem aus das Phänomen öffentlich, d.h. allen gleichermassen zugänglich, beschrieben werden kann. Bestimmte Phänomene präsentieren sich aus dieser Perspektive z.B. als neuronale Spannungszustände, Hormonkonzentrationen, synchrone Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen oder als Sauerstoffgehalt des Blutes, aber auch als protokollierte Aussagen von Versuchspersonen oder als Beschreibungen ihres Verhaltens oder ihres Aussehens. Die Beobachterin kann dann Hypothesen über kausale Beziehungen zwischen so beschriebenen Inputs und Outputs aufstellen, sie überprüfen und die bestätigten Hypothesen zu Theorien mit noch grösserer Reichweite ausarbeiten.

Die Erste-Person-Perspektive (1PP)

Die andere Perspektive ist diejenige des teilnehmenden und empfindenden Ich, das unmittelbar in die Beziehung zum Phänomen verstrickt ist, die «Erste-Person-Perspektive» (1PP). Hervorstechendes Charakteristikum ist hier, dass es keine Trennung gibt zwischen Subjekt und Objekt. In dieser Perspektive begegnet das «Wie sich etwas für mich anfühlt», wie ein Schluck Wein auf der Zunge und im Gaumen schmeckt, wie es ist, wenn ein Stück schwarze Schokolade im Mund schmilzt, wie sich bohrende Kopfschmerzen anfühlen, wie es ist, sich die Hand an der heißen Herdplatte zu verbrennen. Solche subjektiven Phänomene existieren nur in ihrem Bezug auf mich, nur *in* meiner Wahrnehmung und nur *als* meine Wahrnehmung. Ich unterscheide dabei nicht zwischen mir, die ich wahrnehme, und demjenigen, was ich wahrnehme. So gibt es nicht mich, die ich Schokolade esse, und getrennt davon die Empfindung von Schokolade in meinem Mund. Ich bin in diesem Moment dieses Ich, das Schokolade isst, und dieses So-Sein fühlt sich für mich so an. Qualia werden insofern durch das wahrnehmende Subjekt konstituiert. Das heisst freilich nicht, dass Schokolade, Wein oder heiße Herdplatten nur in meiner Wahrnehmung existieren würden. Die 1PP bestreitet nicht, dass es wahrnehmungsunabhängige Objekte gibt. Aber in der 1PP empfinde ich hier und jetzt diese Objekte als Qualia, als ein «Sich-für-mich-irgendwie-Anfühlen». Damit sind Qualia auch *singulär*, d.h. sie existieren nur im Hier und Jetzt und lassen sich als solche nicht einander gegenüberstellen.

Sprachformen

Die beiden Perspektiven haben unterschiedliche Sprachformen, in denen das Wahrgenommene ausgedrückt werden kann. Die Sprache der 3PP ist das Beschreiben. Neurowissenschaftler beobachten die Vorgänge im Gehirn und versuchen diese möglichst genau zu messen und zu beschreiben. Beschreiben

¹⁵ Diese Wahrnehmung ist ihr zudem durch komplizierte Apparaturen vermittelt, welche die dazu nötigen voraussetzungsreichen Messungen möglich gemacht haben.

¹⁶ Der Begriff «Person» bezieht sich dabei auf das grammatische Subjekt und hat hier keinerlei ethische oder anthropologische Konnotation.

heisst dabei, diejenigen Eigenschaften der Dinge festzuhalten, die Locke die primären Qualitäten nennt, nämlich dasjenige, was wir alle an körperlichen Objekten wahrnehmen können. Das Schlüsselwort hier ist «alle»: Die Eigenschaften müssen von allen Beobachtern zu jeder Zeit gleichermassen mit ihren Sinnesorganen wahrgenommen werden können. Diese Form der Universalität spiegelt sich in der Form naturwissenschaftlicher Artikel. Diese sind meist einheitlich gegliedert, sie beginnen mit den Methoden, die sie für ihre Versuche eingesetzt haben und gehen zu den Resultaten über, die sie damit erzielt haben. Jeder einzelne Schritt muss genau dokumentiert sein, damit ihn ein anderes Subjekt nachvollziehen kann. Mit Hilfe eines solchen Rezeptes löst sich der Beobachtungsprozess vom konkreten Vorgang ab und lässt sich – im Idealfall verlustfrei – in unzähligen anderen konkreten Vorgängen reproduzieren.

Dies ist allerdings nicht alles. Wissenschaftler wollen meistens nicht nur dokumentieren, sondern sie wollen weiterführende Hypothesen und Theorien aufstellen. Deswegen hat ein naturwissenschaftlicher Artikel meist noch einen letzten Absatz: die Diskussion bzw. Schlussfolgerung. Darin ziehen die Autoren oder Autorinnen Schlüsse aus ihren Beobachtungen oder stellen Vermutungen an – sie machen also Aussagen über Sachverhalte und Zusammenhänge, die sie selber nicht direkt beobachten können. Auch dies geschieht noch im Modus des Beschreibens, denn nicht nur Wirkliches, sondern auch Mögliches ist beschreibbar. Hypothesen und Theorien müssen testbar sein, d.h. sie müssen Voraussagen beinhalten, die man mit entsprechenden Methoden untersuchen kann und die zu Resultaten führen, die die Theorie stützen oder widerlegen. Theorien sind also ihrerseits in bestimmter Hinsicht Rezepte für zukünftige Beobachtungen. Sie beschreiben im Futur, was künftige Wissenschaftler hoffentlich im Perfekt beschreiben können.

Die Versprachlichung in der 3PP geschieht also zum Zweck der Informationsweitergabe. Je besser die Sprache dies erfüllt, desto angemessener ist sie der 3PP. So kommt sie zu einer möglichst standardisierten Beschreibung, die möglichst wenig Spuren des Subjekts beinhaltet. Das «wissenschaftliche Passiv» («es wurde gezeigt, dass ...») veranschaulicht dies bis in die Grammatik hinein.

Demgegenüber ist die 1PP zunächst sprachlos. Das pure Erleben kann nicht versprachlicht werden, ohne dass es seine Unmittelbarkeit verliert. Etwas benennen zu können, es «als Freude», «als Glück» oder auch «als Schmerz» zu bezeichnen, setzt schon eine Distanzierung voraus. Ich muss meine Empfindung

erst einmal als solche betrachten, damit ich sie einer Kategorie zuordnen kann. Dies bestätigt sich auch im Entwicklungsprozess des Kleinkindes, das im Kontext des Erlebens lernt, seine Affekte zu benennen.

Aber wie kann man lernen, Empfindungen zu benennen und für unsere inneren Affekte öffentliche Bezeichnungen zu finden? Wie weiss ich, dass der Andere dasselbe meint wie ich, wenn er «Liebe» (oder «Mitleid» oder «Abscheu» oder «Schmerz») sagt? Als biologisch verfasste und evolutionär geprägte Lebewesen reagieren wir in gewissen Konstellationen auf eine bestimmte Art und Weise. Ich gehe alleine durch einen dunklen Wald, und plötzlich höre ich hinter mir ein Knacken. Ich bleibe stocksteif stehen, kriege eine Gänsehaut, meine Härchen stellen sich auf, im Hypothalamus werden Stresshormone ausgeschüttet; all dies empfinde ich als eine Einheit, es «ist» mir irgendwie¹⁷ – ich habe Angst. Dieselben körperlichen Symptome hätte auch ein Tier in derselben Situation, und auch für ein Tier fühlt es sich wahrscheinlich irgendwie an, Angst zu haben. Als Mensch kann ich aber – wengleich vielleicht erst im Nachhinein – diesen subjektiv empfundenen Affekt in den Blick nehmen und sagen, das war Angst. Wenn nun jemand angibt, nicht zu wissen, was das ist, Angst, dann nehme ich ihn mit in den dunklen Wald und Sorge dafür, dass auf halbem Wege jemand hinter uns Geräusche macht. Dann kann ich meinem Gefährten, der stocksteif neben mir stehen geblieben ist, sagen: Siehst Du, das war Angst.¹⁸

Dieses Beispiel zeigt zweierlei: zum einen, dass die Empfindung und die Benennung zwei unterschiedliche Ebenen sind. Der Affekt, pures Empfinden, wird erst im Nachhinein, in der Reflexion auf dieses pure Empfinden «als Angst» klassifiziert. Ich kann empfinden, ohne dass ich einen Namen dafür habe, aber wenn ich nachher darüber nachdenke, dann versuche ich unwillkürlich, dafür Begriffe zu finden. Wenn es ein erstmalig empfundener Affekt war, dann suche ich nach Ähnlichkeiten zu schon bekannten (und benannten) Gefühlen.¹⁹ Und es kann sein, dass die Empfindung noch intensiver wird, nachdem ich eine Bezeichnung dafür gefunden habe, weil darin alle dazugehörigen Situationen mitschwingen, in denen ich mein Empfinden auch so benannt habe.

¹⁷ Natürlich kann man sich auch hier wieder die Frage stellen, wie es von der körperlichen Reaktion zu diesem «Wie-es-mir-ist» kommen kann. Aber in der Perspektive, in der es mir irgendwie «ist», frage ich nicht danach, wie sich die körperliche Reaktion abspielt.

¹⁸ Das Märchen «Von einem, der auszog, das Fürchten zu lernen» erzählt davon.

¹⁹ So beginnt z.B. das wunderbare Buch von C.S. Lewis über die Trauer mit dem Satz: «No one ever told me grief felt so much like fear.» (Lewis, Clive S., *A Grief Observed*, New York 1961).

Zum andern zeigt es uns, dass wir in der Situation lernen, unser Empfinden zu benennen. Im gemeinsamen Erleben der Situation empfinden wir gemeinsam. Dies unterstellen wir jedenfalls in unserem Verständnis. Nicht ein Blick in das Innere des anderen also, sondern eine geteilte Situation lässt Verstehen entstehen. Dies braucht nicht in actu stattzufinden. Wenn ich meinem Gegenüber mein Abenteuer im Wald so lebendig schildern kann, dass sie meine Gänsehaut nachfühlen kann oder sich an ähnliche Situationen erinnert fühlt, in denen sie Angst hatte, dann verstehen wir uns. Wir verständigen uns über unsere Gefühle, indem wir gemeinsame Situationen bewohnen.

Dies ermöglicht es uns auf eine mittelbare Art und Weise, für unsere Empfindungen eine Sprache zu finden. Während des Empfindens selber sind wir sprachlos, aber wir können mit Sprache Situationen schaffen, in denen die Zuhörenden die Empfindungen, von denen wir reden wollen, auch selber spüren.²⁰ Dabei sind wir selber nicht mehr in der ursprünglichen Situation des Empfindens, insofern ist es nur mittelbar die Sprachform der 1PP. Sie entspringt dem Nacherleben der 1PP, aber sie stellt bei den Zuhörenden eine Empfindung in der 1PP her. Die 1PP steht nur insofern am Anfang, als die Erzählerin die Empfindungen aus eigener Anschauung kennen muss (jedenfalls muss sie so tun, als ob), von denen sie erzählt. Dann kann sie erzählen, wie es war und dabei hoffen, dass die Zuhörenden dies nachfühlen können. Diese fühlen dabei nicht die Gefühle der Erzählerin, sondern ihre eigenen. Aber weil beide dabei gemeinsam eine Situation bewohnen, sind es Gefühle, bei denen wir unterstellen dürfen, dass es, wengleich nicht dieselben, so doch ähnliche Gefühle sind.

Die mittelbare Sprachform der 1PP ist also das Erzählen, nicht bloss weil wir damit Empfindungen ausdrücken, sondern weil wir sie damit hervorrufen können. Wenn wir in unserem Erleben verstanden werden wollen, müssen wir dafür sorgen, dass der andere es auch erlebt. Wir haben gewisse Anhaltspunkte dafür, ob es dann tatsächlich so ist, weil sich Erleben auch immer körperlich ausdrückt. Wenn ich erzähle, wie ich im dunklen Wald zusammengefahren bin, und der andere will sich ausschütten vor Lachen, dann sind die Chancen auf ein gemeinsames Empfinden gering. Dann muss ich eine andere Erzählung finden, um ihm meine Angst nahe zu bringen. Aber umgekehrt genügt es mir auch nicht,

wenn meine Zuhörer:in Gänsehaut kriegt, wenn dies dadurch verursacht ist, dass die Heizung ausgefallen ist. Sie muss teilnehmen, sie muss Anteil nehmen an meinem Erleben.

Gelingendes Erzählen umschliesst sowohl das erzählende Ich als auch den Zuhörer. Es gibt keine formalisierte Sprache, die sicherstellen könnte, dass meine Empfindung auch wirklich vermittelt werden kann – weil es nicht meine Empfindung ist, die ich damit vermitteln, sondern die Empfindung des anderen, die ich damit wecken will. Im Gegensatz zum Beschreiben ist hier nicht der propositionale Inhalt wichtig, nicht der von der konkreten Formulierungssituation ablösbare Informationsgehalt, sondern dasjenige, was die Erzählung mit dem Zuhörenden bewirkt. Das durch Erzählungen hergestellte gemeinsame Bewohnen einer Situation schliesst die beteiligten Subjekte in je ihrer 1PP in einer Gemeinschaft zusammen, in welcher sie sich in ihrer 1PP von anderen in der ihrigen verstanden wissen.

Sich und die Welt im Rahmen einer bestimmten Erzählung verstehen

Die Aufgabe der Theologie ist es, den christlichen Glauben, wie er sich in Geschichte und Gegenwart manifestiert, systematisch zu reflektieren und mit anderen Denkweisen in ein Verhältnis zu bringen. Christlicher Glaube bezieht sich auf die Erzählungen des Alten und Neuen Testaments und bekennt sich – im Wissen um all deren kulturelle und historische Abhängigkeiten – zur Relevanz dieser Erzählungen für das Selbst- und das Weltverständnis der Menschen.

Diese Erzählungen schaffen eine Situation, welche Christinnen und Christen in aller Welt gemeinsam bewohnen können. Sie prägen – indem sie, wie oben ausgeführt, Empfindungen benennen helfen – die Selbst- und Weltwahrnehmung. Allerdings geschieht dies je länger je mehr in einer Pluralität, die u.a. von Kultur, Milieu und Biographie geprägt ist. Die Bibel stellt jedenfalls im westlichen Europa nicht mehr eine einheitliche und konzise Metaerzählung dar, sondern ihre Texte werden zum Steinbruch für kreatives Weiterdenken.

Damit werden Glaube, Spiritualität oder Religiosität zu ausgesprochen facettenreichen Phänomenen, ohne aber dabei ihren unabdingbaren und konstitutiven Bezug zur 1PP zu verlieren. Sie können damit niemals so genau definiert werden, dass sie in einem Experiment präzise erfasst werden könnten. Und sie entziehen sich prinzipiell einer hinreichenden oder gar erschöpfenden Beschreibung in der 3PP. Was die Neurowissenschaftler in ihren Untersuchungen be-

²⁰ Zwar nicht genau dieselben Empfindungen, wohl aber solche, die für die Zuhörenden in der hier miterlebten oder einer eigenen erinnerten Situation eine ähnliche Rolle spielen.

obachten, ist immer nur die Aussenseite dessen, was die Versuchspersonen in Erzählungen dem Versuchsleiter nahebringen – und das heisst, an eigene Empfindungen anknüpfbar – versuchen. Diese Aussenseite hängt also paradoxerweise in ihrer Verstehbarkeit doppelt von einer 1PP ab.

Quintessenz

Sie konnten zusammen nicht kommen. Es geht ihnen wie den beiden Königskinder im alten Lied, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in den Neurowissenschaften und der Theologie arbeiten und denken im Rahmen unterschiedlicher Perspektiven. Eine Brücke bildet lediglich die Erkenntnistheorie, in der sich beide Disziplinen über die Reichweite ihrer Aussagen und ihrer blinden Flecke verständigen können.

Wenn dies allerdings dazu führt, dass ideologische Ansprüche von Seiten der Neurowissenschaften und welterklärende (und eben nicht -erzählende) Ansprüche von Seiten der Theologie durchschaut werden, dann ist damit den Wissenschaften und der Gesellschaft kein geringer Dienst geleistet. ■

Stellenausschreibung – Poste à pourvoir



Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

Professor of Magnetic Materials

The Department of Materials of ETH Zurich (www.mat.ethz.ch) invites applications for a professorship in the area of functional properties of magnetic and electronic materials.

Areas of interest include, among others, novel interfacial magnetic coupling and spin-transport phenomena, data storage materials, magnetic electronic architectures, hierarchical assembly by chemical methods, and possibly biomagnetic systems. The candidate should have a strong background in the development of new magnetic materials, and should be familiar with using experimental and numerical methods to analyze and model the corresponding properties. Close collaborative relationships with other members of the department (both theoretical and experimental) will be expected. Persons working in the theory of magnetic and electronic materials are also encouraged to apply. The new professor will be expected to teach undergraduate level courses (German or English) and graduate level courses (English), as well as to offer specialized courses to students of other disciplines (e.g. Physics, Chemistry, and Mechanical or Electrical Engineering).

Please apply online at www.facultyaffairs.ethz.ch. Your application should include your curriculum vitae, a list of publications, and a statement of your research and teaching interests. The letter of application should be addressed **to the President of ETH Zurich, Prof. Dr. Ralph Eichler. The closing date for applications is 15 September 2011.** With a view towards increasing the number of women in leading academic positions, ETH Zurich specifically encourages women to apply.

Neuroscience and the law: concerns, questions and promises

Matthias Mahlmann*

Abstract

In recent years there has been increasing interest in the relation of neuroscience and the law. Far reaching questions are asked about the forensic use of neuroscientific insights. Fundamental conceptions of the law have been questioned as well in the light of what appears to be known in cognitive science. Debates have focused on freedom and responsibility but are in no way limited to these issues. The article explores what appear to be central topics in this field.

1. Some problems

There is considerable interest concerning the impact of cognitive and neuroscience on human self-understanding¹ and on the law in particular.² This interest has to do with the generally increased importance of an empirical study of the human mind – from cognitive science to behavioural economics or neuroeconomics and ethics.³ In addition, in recent years matters that are of importance for the law have been the object of many forms of enquiry – psychological, neurophysiological, philosophical, etc.

There are three main areas where important and far-reaching questions are asked, that merit special attention:

First, there is the area of practical – potentially systematic – forensic use of neuroscientific research. Most actors in the judicial arena are the object of such

enquiry. An example is the question, which principles are actually, in the real world beyond textbook conceptions of judicial decision making, guiding judges or laymen entrusted with judicial functions like juries when they decide about the facts or the law in a concrete case. In this context, questions of bias are asked, e.g., as to social or racial profiling. Mental heuristics play an important role in this respect, too. Other investigation concerns witnesses, their biases or the structure of their memory, or possibilities of cognitive enhancement. Defendants are of special interest: A classical problem concerns limits of culpability because of some kind of mental illness or impairment that makes it impossible to act responsibly. The question of lie detection is another example reframed through modern brain imaging techniques. A last matter of discussion is the prediction of behaviour because of insight in neural structures of human beings or genetics. The possible use of such techniques for sentencing and questions of crime prevention, perhaps even before the committing of an illegal act, stirs the interest of some commentators.

The second area of interest is theoretical and conceptual. It concerns a rather grand and wide topic, the understanding of the foundations of law. In this context, neuroscience is used to account for the material content of the law. Three strands of enquiry are of particular importance for these conceptual questions. The first approach is what one may want to call varieties of neuroethical emotivism. The second approach of evolutionary psychology is often connected with this kind of new emotivism, though not necessarily so. Finally, there is the attempt of formulating a mentalist theory of ethics and law.

Apart from the material content of law, the question of the origin and nature of human action and thus the classical problem of free will is another important issue for the foundations of law. If one looks at many discussions, this problem is at the forefront of the interests of many lawyers. In addition, it has certainly reached the debates of the wider public.

The third and final area of relevance of neuroscience for the law are the social, cultural and political consequences of our understanding of the architecture of the human mind. These consequences are potentially far reaching. It is widely perceived that neuroscience has renewed old questions about the nature of hu-

¹ Cf. e.g. the reflections on the limits of human self-objectivation by L. Wingert, Grenzen der naturalistischen Selbstobjektivierung, in: D. Sturma (ed.), Philosophie und Neurowissenschaften, 2006, p. 240 et seq.

² Cf. e.g. the report B. Garland (ed.), Neuroscience and the Law, 2004, or S. Schleim/T. M. Spranger/H. Walter (ed.), Von der Neuroethik zum Neurorecht?, 2009.

³ On the new interest of psychology for ethics e.g. K. A. Appiah, Experiments in Ethics, 2008.

*Universität Zürich, Rechtswissenschaftliches Institut,
Treichlerstrasse 10, 8032 Zürich

E-mail: matthias.mahlmann-at-rwi.uzh.ch

Matthias Mahlmann, Dr. iur. (Berlin); Habilitation Berlin.
Gastprofessuren in Budapest, Jerusalem und Washington. Prof. für
Rechtstheorie, Rechtssoziologie und Internationales Öffentliches Recht
an der Universität Zürich.
<http://www.rwi.uzh.ch/lehreforschung/alphabetisch/mahlmann/person.html>

man beings. Cognitive science forces human beings to ask questions about their mind and will and thus about the very core of their humanity. At least some forms of research seem to provide uncomfortable answers, challenging dearly held convictions about human reasonableness and autonomy. Any of these answers are not only important for the self-image of human beings, but for the social structure at large, because the social structure is evidently dependent on the picture we have of our own nature. This is particularly true for the law, which is a central instrument to create a civilised architecture of human individual and social life. The concept of law depends on our vision of human existence. It is important to notice that this impact on the law is not limited to the criminal law that tends to be the focus of attention, wrongly so. The questions asked are relevant for all branches of the law, the civil law not less than public law. They are relevant as well for the material, substantive core of the modern civilisation of law, the culture of human rights. If there are any reasons to change our conceptions of human beings as autonomous beings, the whole intricate fabric of human rights has to be reconsidered, that evidently relies on this conception and thus the core of modern law.

It should be noted at the outset that to tackle these far reaching problems, not only the insights of neuroscience are important to assess the impact of neuroscience on the law. Equally important are the false claims of some neuroscientific research. If such false claims are widely believed to be true, social consequences may be drawn that have the double disadvantage of being possibly detrimental to the legal system and of being based on scientific error.

The following remarks will shortly address some of these problems.

2. Forensic use

From a certain perspective, the forensic use of neuroscientific research should not be contentious in principle. Any new insights for example about pathologies or other forms of impairment of legal responsibility foster a humane legal order that does not want to impose legal consequences on people who cannot be held responsible for what they do.

The same is true for research in biased judgements or operative heuristics. It is a piece of welcome enlightenment to learn about such mechanisms. Any insight in this matter is the precondition to avoid the influence of such mechanisms in practice, to reach for example judicial or jury verdicts unbiased by racial profiling. There are many questions to be asked about the concrete content of the research on these

matters, about what we really know about psychopaths, for example, or which biases and heuristics are in place. But any insight in this area does not pose any problem of any fundamental nature. To the contrary, neuroscience adds potentially something important to traditional fields of research like forensic psychiatry or critical views on judicial decision making that are familiar parts of any developed conception of the law.

Other aspects of the wide and heterogeneous debates in cognitive science pose more severe problems. The use of neuroscience for lie detection is a good example. There are many studies on deception and even commercial interests connected with it. There are two short things to say about this matter. The first concerns the fact that lie detection in any kind of reliable form for a concrete individual is beyond the scope of current research and poses questions that will not be easily overcome. Such questions include particular problems of the artificial experimental setting, e.g., paradigms without spontaneous decisions to lie or serious sanctions and the familiar general problems of neuroimaging studies, including the impossibility of reverse inferences about mental processes from brain activity. Lie detection seems to be therefore a first (though not most important) example of the dangers of false claims of some neuroscientific research and its applications in the fields of law. If believed, one may consider relying on lie detection through, e.g., fMRI⁴ though in fact one might be led astray. Secondly, we should bear in mind that even if lie detection were feasible, the question about its normative admissibility has not been answered yet. One reason why, e.g., European jurisdictions are reluctant to admit lie detection is the lack of its reliability. A more important reason is, however, a normative one: The normative prohibition to use somebody as a witness against herself is firmly rooted in central rights of the human person.

3. Conceptual questions

3.1. The neo-emotivist challenge

A central perspective of some studies on material contents of normative orientation is what one may wish to call neuroethical emotivism.⁵ This in recent years quite widely discussed strand of research forms a somewhat heterogeneous, but identifiable cluster of ideas.

⁴ Functional magnetic resonance imaging.

⁵ E.g. as a much discussed example Greene, J. D., Sommerville, R. B., Nyström, L. E., Darley, J.M. & Cohen, J. D., An fMRI Investigation of Emotional Engagement in Moral Judgment, 293 *Science* 2005 (2001) and subsequent work in the same direction. In a similar vein: J. Haidt, The Emotional Dog and its Rational Tail: A Social Intuitionist Approach to Moral Judgment, 108 *Psychological Review*, 814 (2001).

The leading research hypothesis is that what appears to traditional views to be manifestations of processes of rationally controlled reasoning about normative matters are in fact hard-wired emotional reaction patterns. People are emotionally averse to certain forms of personally encountered harm and feel empathy. This view is often based on considerations of evolutionary psychology. The emotional patterns are explained in an adaptationist framework: Reactions of empathy against harm that is up close and personal are interpreted as increasing reproductive success in small groups in which human ancestors lived. There are other material contents of the law that are explained in the context of evolutionary psychology, but this is for the topic pursued the perhaps most relevant one.

The first step to assess such claims⁶ is an analytically convincing concept of morality. It is indispensable to develop a descriptively adequate account of moral judgement. This is a complicated task, but central elements of any system of ethics are certainly principles of altruism and principles of justice. With some simplification one can say that the basic principle of altruism is, that it is morally good to foster the interest of another person without regard to the interest of the agent. The basic principles of justice are connected with proportional equality maintained between the reason of an act and the act that is the object of moral judgement or between persons. The first principle accounts for cases like good evaluations for good performance, the latter for default principles of equal distribution if no criteria for differentiation are of relevance. The details of these principles are the object of differentiated discussions dating back to the very beginnings of the history of ideas.⁷ But these statements catch certainly some core elements of moral judgement. If that is the case, an interesting observation can be made: Moral judgements generated by such principles depend on more than an emotional appraisal of a situation. They depend on a complex structural analysis of the evaluated objects, for example human volitions, an assessment of the content of intentions, aspects of agency, consequences of acts and the subjective attitude of agents to these consequences or relations of equality. Such structural analysis constitutes a clear cognitive content of moral judgement. The establishment of the content of intentions or of relations of equality is – if anything is – a cognitive component, not an emotional act. This cognitive component is an element

⁶ Some more remarks in M. Mahlmann, *Ethics and Law, and the Challenge of Cognitive Science*, German Law Journal vol. 8 (2007), p. 577 et seq.

⁷ Cf. e.g. on these matters M. Mahlmann, *Rechtsphilosophie und Rechtstheorie* 2010, p. 240 et seq., 283 et seq.

of what is called reasonable moral deliberation. This concerns for example questions about the subject of agency, or whether entities regarded as equal or unequal are in fact equal or unequal and the like.

A second observation is worth mentioning in this respect. Moral judgement is not just about empathy and harm avoidance. This is rather obvious if one thinks about cases of inflicted harm that is morally justified, say through a system of lawfully administered sanctions.

These observations show that moral judgements have cognitive content. Neuroethical emotivism can consequently not be on the right track. Neuroimaging studies used to buttress emotivist claims do not change this conclusion. The interpretation of these data is itself theory-dependent, as the interpretation of any data. If the analytical theory of moral judgements makes their cognitive content plausible, these studies have to be re-interpreted accordingly, leading to quite different results than those of the emotivist theoretical preconceptions.

Another problem in this context concerns evolutionary explanations.⁸ There is certainly a tendency to wed certain kinds of cognitive science approaches to ethics and law with evolutionary psychology, as the example of neuroethical emotivism illustrates. This is unfortunate because the adaptationism domineering most of evolutionary psychology is not the best theory of evolution available today. A more plausible account takes other factors than reproductive success like non-adaptive mutations or architectural constraints, and further factors into account, that make any substantive theory about the evolution of the higher cognitive faculties of human beings much more difficult.⁹

3.2. The mentalist paradigm

These findings do by no means imply that an approach to the foundations of ethics and law that is informed by cognitive science and the current theory of the mind is not promising, to the contrary. A possible way ahead is the mentalist research paradigm, as pioneered among others in the study of language.¹⁰ The

⁸ Cf. for an example S. Pinker, *The Planke Slate*, 2002, p. 241 et seq., M. D. Hauser, *Moral Minds*, 2005, p. 307 et seq. on the discussion M. Mahlmann, *Naturgeschichte, Ethik und die Theorie des Rechts*, in: *Nach Feierabend* 4, 2008, p. 107 et seq.

⁹ Cf. the sceptical and still quite relevant assessment of R. Lewontin, *The Evolution of Cognition: Questions We Will Never Answer*, in: D. Scarborough/S. Sternberg (eds.), *An Invitation to Cognitive Science*, Vol. 4, 1998, p. 107 et seq.

¹⁰ Cf. on the linguistic analogy e.g.: G. Harman, *Using a Linguistic Analogy to Study Morality*, W. Sinnott-Armstrong (ed.), *Moral Psychology*, Vol. 1, 2008, p. 345 et seq.

basic assumption is that among the higher human mental faculties there is an inborn moral faculty.¹¹ This moral faculty generates moral judgements according to principles of what one may metaphorically call a universal moral grammar. The properties of this universal moral grammar are a matter of further research. There are good reasons, however, to think, that these principles include those of altruism and equality, agency, intention, consequence mentioned above, among others. These principles are the way to explain the phenomenon of morality, the content of a descriptively adequate account of moral judgement. Of core interest are judgements which one may call *Grundurteile*, foundational judgements at the heart of normative constructions. These judgements have emotional and volitional consequences, like obligations, permissions or prohibitions. These foundational judgements are not full and thick ethical codes. They are however at the very base of the constructive processes that lead together with other factors to plausible ethical systems, say an egalitarian, liberal humanism. These foundational judgements constitute even less a developed legal system. Legal systems are evidently artificial constructs highly influenced by historical, political, religious, economical and social factors. Any theory of the legitimacy of law and the ethical standards guiding the interpretation of law, however, will not convincingly be established without recourse to such judgements. A mentalist theory of ethics and law does consequently not substitute normative ethics and legal deliberations. It may, however, be helpful to clarify the cognitive preconditions of the possibility of practical thought.

4. A note on autonomy and free will

Human autonomy is a classic concern of human culture. It is an assumption underlying much of the fabric of ethics and the law. Not surprisingly, the question whether neuroscience has done away with free will has caught the imagination of many, even the general public¹² sometimes leading to quite robust statements as to the end of human freedom. The problem, it seems to some, is only how to deal with these findings, not to question the foundations of these assertions.¹³ The debate on free will is as old as human thought and this is not the place to attempt a

remark doing justice to the complexities of the struggles of determinists, indeterminists and compatibilists with their many sub-theories and side-branches. Three remarks, however, may be useful: First, there is no *a priori* constraint on the possible structure of the world, including human nature. This structure may be “deterministic” in the sense this term is used in the respective debates, but not necessarily so. What is the case in this respect can only be answered by the best explanatory theory at hand. Second, human freedom may be a strange phenomenon to swallow. This kind of experience is, however, the daily bread of science which is full of ideas that challenge folk conceptions about the real – from the structure of matter to the origin of the universe. Thirdly, there has been no deterministic theory formulated yet of human volition and acting, despite many studies and self-confident assertions in this area, that satisfies necessary standards of explanatory and predictive power. There is therefore no reason to shelf the problem of self-determination, e.g., by declaring the subjective experience of self-determination to be an epiphenomenon, an illusion of folk-theories that covers for the agent the reality of prior determination and the like. Accordingly, ethics and the institutions of the law have good reasons to base their normative edifices on human responsibility and protect the autonomy of human beings.¹⁴

5. A mixed balance sheet

In consequence, there is a mixed balance sheet as to the impact of neuroscience on the law. Many interesting and challenging questions have been formulated and more is certainly to come. Any progress should be welcomed in this respect. It is, however, a misperception to regard neuroscientific perspectives on the law to be homogeneous and to tell a simple, irrefutable, depending on taste pleasant or unpleasant story of the end of practical rationality and human autonomy. Perhaps, as more than one time in the history of human thought, these concepts may turn out to be more durable than it seems to some, not despite but because modern research in the structure of the human mind. ■

¹¹ Cf. M. Mahlmann, *Rationalismus in der praktischen Theorie*, 2nd ed. 2009; *ibid.*, *Ethics and Law, and the Challenge of Cognitive Science*, *German Law Journal* vol. 8 (2007), p. 577ff; J. Mikhail, *Universal Moral Grammar: Theory, Evidence and the Future*, *11 Trends in Cognitive Science* 143 (2007); *ibid.*, *Elements of Moral Cognition*, 2011.

¹² Cf. the public debate around the Libet-experiments some years ago, in: C. Geyer, *Hirnforschung und Willensfreiheit*, 2004, followed by others of that kind.

¹³ For an example to base the system of criminal sanctions on norm protection, R. Merkel, *Willensfreiheit und rechtliche Schuld*, 2008.

¹⁴ Cf. for a more detailed reconstruction with further references M. Mahlmann, *Rechtsphilosophie und Rechtstheorie*, 2010.

Herausgeber und Verlag/Editeur: Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden
 Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université
 Associazione Svizzera dei Docenti Universitari
 Buchhalden 5, CH-8127 Forch
 Tel.: 044 980 09 49 oder/ou 044 633 33 99 (ETHZ)
 Fax: 044 633 11 05
 E-mail: vsh-sekretariat@ethz.ch
 Homepage: www.hsl.ethz.ch
 PC-Konto / ccp 80-47274-7

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet

Redaktion/Rédaction: Wolfgang Lienemann, Manuelstrasse 116, 3006 Bern
 E-Mail: wolfgang.lienemann@theol.unibe.ch

Layout: Grafikbüro ETH, Rämistrasse 101, HG E 39, 8092 Zürich, E-Mail: grafik@ethz.ch

Druck/Imprimerie: Reprozentrale ETH Zürich, 8092 Zürich

Anzeigen/Annonces: Generalsekretariat VSH-AEU, Buchhalden 5, 8127 Forch, E-Mail: vsh-sekretariat@ethz.ch

– Preise: Stellenanzeigen/Postes à pourvoir: CHF 250 (1/2 Seite/page), CHF 500 (1 Seite/page),
 andere Annoncen/autres annonces: CHF 500/1000

**Mitgliederbetreuung, Adressen/
 Service membres, adresses:** Generalsekretariat

Das Bulletin erscheint drei- bis viermal im Jahr und wird gratis an die Mitglieder versandt. Abonnements (CHF 65 pro Jahr inkl. Versand Schweiz) können beim Verlag bestellt werden.
 Le Bulletin apparaît trois à quatre fois par an et est distribué gratuitement aux membres. Des abonnements sont disponibles auprès de l'éditeur (CHF 65 par an, frais de port compris en Suisse).

Vorstand/Comité directeur am 1. August / au 1^{er} août 2011

Präsident/Président: Prof. Dr. sc. nat. Christian Bochet, Université de Fribourg, Département de Chimie,
 Chemin du musée 9, 1700 Fribourg, Tel.: 026 300 8758, E-Mail: christian.bochet@unifr.ch

Vorstandsmitglieder/Membres du comité: Prof. Dr. iur. Robert Danon, Université de Neuchâtel, Faculté de droit, Avenue du 1er Mars 26,
 2000 Neuchâtel, Tél.: 032 718 1247, E-Mail: robert.danon@unine.ch
 Prof. (em.) Dr. phil. Hans Eppenberger, Wiesenweg 5, 5436 Würenlos,
 Tel.: 056 424 3256, E-Mail: hans.eppenberger@cell.biol.ethz.ch
 Prof. Dr. ès Sc. Robert Gurny, Université de Genève, Pharmacie galénique,
 Quai Ernest-Ansermet 30, 1211 Genève 4, Tél.: 022 379 61 46, E-Mail: robert.gurny@unige.ch
 Prof. Dr. (Ph.D.) Stephan Morgenthaler, Ecole Polytechnique de Lausanne (EPFL),
 Fac. Sciences de base (SB), Inst. de mathématiques (IMA), MAB 1473 (Bâtiment MA),
 Station 8, 1015 Lausanne, Tél.: 021 6934232, E-mail: stephan.morgenthaler@epfl.ch
 Prof. Dr. Eric Nowak, Università della Svizzera italiana, Swiss Finance Institute,
 Via Buffi 13, 6904 Lugano, Tel.: 058 666 46 37, E-Mail: nowake@lu.unisi.ch
 Prof. Dr. iur. utr. Brigitte Tag, Universität Zürich, Rechtswissenschaftliches Institut,
 Freiestrasse 15, 8032 Zürich, Tel.: 044 634 39 39, E-Mail: Lst.tag@rwi.uzh.ch

Herausgegeben mit Unterstützung der Schweizerischen Akademie der Geistes- und Sozialwissenschaften (SAGW)
 Publié avec le soutien de l'Académie suisse des sciences humaines et sociales (ASSH)



LIOBA WERTH KLAUS SEDLBAUER

IN FORSCHUNG UND LEHRE PROFESSIONELL AGIEREN

STIMMEN ZUM BUCH

„Das vorliegende Buch eröffnet thematisches Neuland. Es fasst profunde Kenntnisse und Erfahrungen in der Forschungsorganisation zusammen und bringt hilfreiche Botschaften auf den Punkt.“

PROF. DR. WOLFGANG A. HERRMANN,
PRÄSIDENT DER TU MÜNCHEN

„Daher kann ich dieses Buch jeder ambitionierten Führungskraft in Forschungseinrichtungen zur regelmäßigen Nutzung empfehlen.“

PROF. DR. HANS-JÖRG BULLINGER,
PRÄSIDENT DER FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT

„Durch den kurzweiligen Schreibstil macht es zudem Spaß, sich der Welt des Forschungsmanagements zu nähern. Das Buch ist eine praktische Hilfe für die Arbeit jeder Forschungs- und Entwicklungsabteilung.“

PETER ZÜRN, SPRECHER DER KONZERNFÜHRUNG
DER WÜRTH-GRUPPE



Gebunden, 100 Abb., 844 Seiten,
79,- € (D) inkl. Porto; für Mitglieder
des DHV zum Sonderpreis von 70,00 €
inkl. Porto. ISBN: 978-3-924066-97-0

INHALT UND AUTOREN

Ihr Arbeitsbereich funktioniert, doch Sie hegen die stille Hoffnung, dass noch mehr Professionalität mit weniger Aufwand möglich wäre? Hilfsmittel sind gefragt! Im vorliegenden Buch finden Sie in komprimierter Form eine Übersicht und Struktur Ihrer alltäglichen Abläufe und Aufgaben zur Optimierung einer Forschungs- und Lehreinheit. Einfach nachschlagen und schnell wissen, worauf es ankommt!

Als Leiter eines Lehrstuhls oder einer F&E-Abteilung haben Sie einen unglaublich vielfältigen Beruf und die Anforderungen an Sie sind hoch – Sie sollen eine zukunftsorientierte Forschung etablieren, die sich auf dem internationalen Parkett bewähren kann, Drittmittel akquirieren und entsprechende Forschungsprojekte koordinieren, Mitarbeiter fördern und ihnen ein kompetenter Ansprechpartner sein, Konferenzen besuchen oder gar veranstalten, Gremien bekleiden, Dissertationen betreuen, der alltäglichen Informationsflut mit einem überlegenen Arbeits- und Selbstmanagement entgegenzutreten und im Falle einer Professur schließlich auch noch eine Lehre sicherstellen, die sich anspruchsvoll in den Hochschulrankings beweisen kann – und all das mit einer Stringenz/Ausrichtung, die eine aktiv verfolgte Vision in Ihrem Lehrstuhlgeschehen erkennen lässt. Das vorliegende Handbuch adressiert unter anderem diese Themen und zeigt Ihnen mit vielerlei in der Praxis bewährten Checklisten, Vorlagen, Leitfäden und Beispielen auf, wie Sie souverän, kompetent, professionell und zufriedenstellend mit den an Sie gerichteten Anforderungen umgehen und zudem Ihre ganz persönlichen Lehrstuhlziele verwirklichen können.

Wer schreibt ein Buch über professionelles Agieren in Forschung und Lehre? Zwei Betroffene: Prof. Dr. Lioba Werth und Prof. Dr. Klaus Sedlbauer, beide Lehrstuhlinhaber an verschiedenen Universitäten, in völlig unterschiedlichen Fachbereichen. Lioba Werth ist habilitierte Diplom-Psychologin, hat an der TU Chemnitz den Lehrstuhl für Wirtschafts-, Organisations- und Sozialpsychologie inne und leitet ein Unternehmen für Beratung, Coaching und Training (auch im wissenschaftlichen Bereich). Klaus Sedlbauer studierte Physik, promovierte in Bau- und Umweltingenieurwissenschaften, hat den Lehrstuhl für Bauphysik an der Universität Stuttgart inne und leitet das Fraunhofer-Institut für Bauphysik. In seinem Ingenieurbüro und seiner Firma beschäftigt er sich mit Aufgaben aus der Baupraxis. Beide sind in ihren Forschungseinrichtungen tagtäglich mit Fragen des Managements diverser Aufgaben befasst und stellen Ihnen mit diesem Buch ihren didaktisch wertvoll aufbereiteten und ausgeweiteten Wissens- und Erfahrungsschatz zur Verfügung.

Ihre Bestellung richten Sie bitte an:

Deutscher Hochschulverband
Rheinallee 18-20, 53173 Bonn
oder per E-Mail:
dhv@hochschulverband.de
oder per Fax: 0228-90 266 80

**DEUTSCHER
HOCHSCHUL
VERBAND**

Köpfe die Wissen schaffen

***Die Stimme
der Hochschuldozierenden***



***La voix
des enseignant-e-s d'université***