

Tallenes tale

AF SUSANNE DITLEVSEN

Forskningens skønhed

Matematik har altid draget mig, siden jeg var helt lille elskede jeg at få opgaver, og der var ingen større fryd end at kæmpe med en gåde, angribe den fra alle mulige og umulige vinkler, indtil, endelig, løsningen røbede sig. Da jeg gik i gymnasiet og min storebror allerede gik på universitetet og skrev gådefuldt uforståelige udregninger på papir, som jeg drømte om en dag at kunne aftvinge mening, beviste han for mig, hvorfor kvadratroden af to nødvendigvis måtte være irrationel. Det var et simpelt og elegant bevis af en helt anden slags, end jeg havde set før. Det var en frydefuld følelse af en hemmelig samhørighed, som kun vi forstod, selv om det jo stod lige der på papiret tilgængeligt for alle. Denne oplevelse af, at noget dunkelt og uforståeligt med ét åbner sig og står lysende klart, har jeg senere været så privilegeret at kunne kalde en del af mit arbejde. Forskning er hårdt arbejde, timer, dage, måneder går med at prøve at få diffuse ideer til samle sig til solide argumenter, frustrationer, små sejre, og meget kedeligt rugbrødsarbejde, og så, lejlighedsvis, denne pludselige indsigt og dybere forståelse, der er det hele værd.

Da jeg var ved at være færdig med min ph.d., skrev jeg en ansøgning til forskningsrådet for at finansiere et forskningsprojekt i de næste par år. Min mentor, Niels Keiding, som lærte mig at respektere og elske dataanalyse, læste min ansøgning igennem. Et sted havde jeg skrevet, at dette var et 'spændende problem'. Han rettede mig og sagde, at det er lige meget, om det er spændende, det skal være vigtigt! Det har jeg tænkt en del over siden, og han har jo sådan set ret. Selvfølgelig skal de forskningsproblemer, vi kaster os over, være vigtige i et samfundsmæssigt perspektiv. På den anden side – og det antager jeg gælder de fleste forskere – vælger vi, hvad vi fordyber os i, ud fra hvad der tænder en gnist inden i os, det, som arbejder videre i os, efter vi har forladt kontoret, på cyklen hjem, når vi falder i staver i køen i supermarkedet, eller glemmer at høre efter, hvad der bliver sagt over aftensmaden (undskyld!). Heldigvis behøver de to ikke at være modstridende. Vores forskning bliver kun bedre – eller kan måske endda kun fungere – af at blive styret af vores selvoptagede trang til at begejstres. Man får heller

ikke børn for samfundets skyld, men af egoistiske grunde – og det er nok også det bedste for børnene!

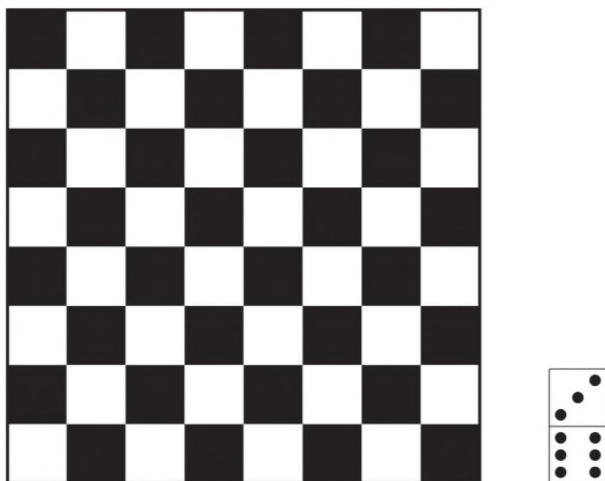
Det er en svær opgave at sætte ord på, hvad forskningens skønhed er. Hvorfor kaster jeg mig netop over et bestemt problem og ikke et andet, hvor kommer drivkraften fra, og hvad er denne sjældne tilfredsstillelse, der kan opveje den besværlige og smertefulde vej dertil? Lad mig alligevel prøve.

Et smukt matematisk bevis

Godfrey Harold Hardy (1877-1947) var en engelsk matematiker, der i 1940 skrev et essay om matematikens æstetik, *A Mathematician's Apology*. Her skriver han bl.a. følgende om skønheden i matematik:

Matematikerens konstruktioner skal, som malerens eller digterens, være smukke. Ideerne skal, som farver eller ord, være harmoniske. Skønhed er det første krav: Der er ikke plads i verden til grim matematik ... Det er svært at definere matematisk skønhed, men det er jo sandt for enhver slags skønhed – vi ved ikke præcis, hvad vi mener med et smukt digt, men derfor kan vi alligevel genkende et, når vi læser det (Hardy 1940 s. 14; min oversættelse).

Men hvad er matematisk skønhed eller et smukt bevis? Det er svært at definere, hvad et elegant og smukt bevis er modsat et grimt eller kedeligt eller teknisk bevis i matematik. Alligevel er der en forbløffende konsensus blandt matematikere om, hvornår et bevis eller et teorem er smukt. For mig er et smukt bevis et, der er simpelt og straks giver større indsigt, et, der åbner hele problemstillingen op, modsat et teknisk bevis, der kan følges linje for linje, men som er svært at overskue som et hele. Et smukt bevis er også et bevis, som benytter et uventet argument, der forvandler et ellers indviklet problem til et problem, som med ét står lysende klart. Vi udskiller dopamin, hver gang vi får en sådan aha-oplevelse. Det kan være løsningen af en gåde, en pirouette, der endelig lykkes, pointen i en vittighed eller en dunkel sammenhæng, der pludselig bliver åbenlys. Forskning – vellykket forskning – er aha-oplevelser i stor skala. Jeg vil nu forsøge at give Dem, læseren, en matematisk aha-oplevelse.

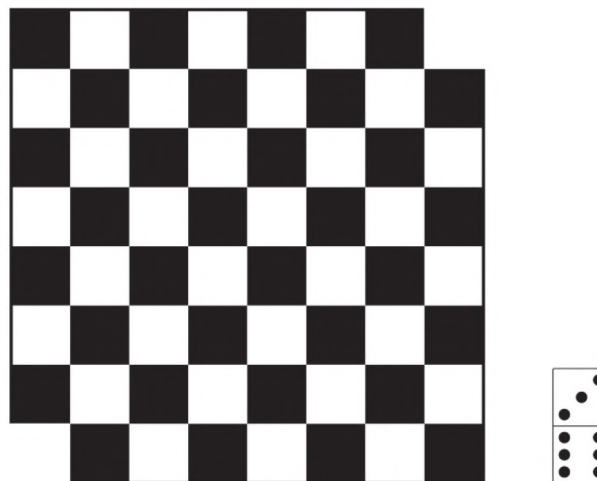


FIGUR 1. Et skakbræt og en dominobrik.

Se på skakbrættet og dominobrikken i figur 1. Dominobrikken har samme størrelse som to felter på skakbrættet. Antag, at 32 dominobrikker skal dække hele skakbrættet. Er det muligt? Ja, det er åbenlyst, man kan bare lægge fire dominobrikker efter hinanden i hver række. Det er således bevist, at det kan gøres.

Lad os nu antage, at vi fjerner to hjørner på skakbrættet som i figur 2. Kan vi nu dække dette skakbræt med 31 dominobrikker? Vent med at læse videre, kig godt på figuren, og prøv at finde en løsning.

Var der en løsning? Det første, vi bemærker, er, at vi ikke længere kan dække den nederste række med fire brikker, og tre brikker er ikke nok. Men det kan vi løse! Når vi har lagt de første tre brikker, dækker vi det sidste felt ved at sætte en brik på højkant og dermed dække det første felt i næste række. Så kan vi jo bare fortsætte på samme måde, indtil hele brættet er dækket! Kan det lade sig gøre? Nej, det går galt (prøv selv!). Vi kan blive ved med at prøve os frem, men der lader ikke til at være en løsning – man ender altid op med to tomme felter, der ikke er ved siden af hinanden, og en dominobrik, man ikke kan placere. Efterhånden kan man overbevise sig selv om, at der nok ikke er en løsning. Spørgsmålet er nu, hvordan man kan bevise det? Et matematisk bevis betyder, at udsagnet er sandt udover enhver tvivl, det er ikke nok at sandsynliggøre, at det er sandt ved at påstå, at man har prøvet længe uden held. Lad os først lave et bevis, som ikke er hverken smukt eller elegant – men det virker. Der er et endeligt antal dominobrikker og et endeligt antal felter på skakbrættet. Derfor er der også et endeligt antal måder at lægge den første brik på skakbrættet, nemlig 108 måder (tæl selv efter!). Når den første brik er lagt er der et endeligt antal måder at lægge den næste brik på, og sådan kan vi blive ved med at opremse



FIGUR 2. Et skakbræt med to modstående hjørner fjernet og en dominobrik.

alle de mulige måder, man kan lægge brikkerne på. Der ender med at være rigtig mange måder. Ved hver eneste af disse måder ser vi, om vi ender med at dække hele skakbrættet eller ender med kun at have ledige enkeltfelter på skakbrættet, der ikke kan dækkes af den eller de dominobrikker, vi har tilbage. Hvis vi viser, at ikke en eneste af de mange mulige måder at lægge brikkerne på ender med at dække hele skakbrættet, har vi bevist, at der ikke findes en løsning. Det kan gøres, tro mig, men jeg springer det over her. Det er et eksempel på et noget klodset bevis: Vi opremser simpelthen alle muligheder og viser, at de alle fører til, at brættet ikke dækkes. Bemærk en interessant krølle: Det er nok at finde én løsning for at have bevist, at det kan gøres, men man skal igennem *alle* måder at lægge brikkerne på for at bevise, at der *ikke* eksisterer en løsning.

Er der virkelig ikke en mere elegant måde at vise det på? Lad os se på problemet igen. Når vi lægger en dominobrik, dækker den altid to tilstødende felter, et sort og et hvidt felt. Kan vi bruge det til at bevise, at der ikke findes en løsning? Læs ikke videre endnu, tænk først over det!

Lad os se på skakbrættet igen. Det har 32 hvide og 32 sorte felter. Når vi fjerner de to modstående hjørner, har vi 30 hvide og 32 sorte felter. Antag nu, at vi har lagt 30 af de 31 dominobrikker. Vi har altså dækket 30 hvide og 30 sorte felter, og der må derfor være 2 sorte felter tilbage. Kan vi dække dem med den sidste dominobrik? Nej, for de kan jo ikke være nabofelter, når de har samme farve! Vi har hermed bevist, at der ikke findes en løsning. Vi har endda vist meget mere, for nu kan vi umiddelbart give et utvetydigt svar på, om der eksisterer en løsning, ligegyldigt hvilke to felter der fjernes fra skakbrættet, så længe de er af samme farve,

uden at behøve at lægge en eneste dominobrik. Vi kan endda generalisere til at fjerne et vilkårligt antal felter: En løsning kræver, at der er lige mange sorte og hvide felter tilbage. Forhåbentlig giver det en tilfredsstillende følelse af, hvad et elegant bevis er, modsat det første bevis, der var noget gumpetungt.

En matematiker er god til abstraktion, til at se fælles strukturer og lovmæssigheder, til logiske følgeslutninger og til at løse problemer og overveje alle de mulige scenarier, der kan forekomme i en given problemstilling. At arbejde med matematik er en kreativ proces, man finder løsninger uventede steder, bruger værktøjer på nye måder eller opfinder helt nye metoder til at løse et givent problem. Det kan være en meget smertefuld proces, hvor alt ser tåget og umuligt ud, og man kæmper og prøver, indser, at det ikke fører nogen vegne, begynder forfra. Dette beskrev den amerikanske matematiker Howard Whitley Eves meget rammende: »En ekspert i problemløsning skal være udstyret med to uforenelige kvaliteter, en rastløs fantasi og en tålmodig stædighed« (Eves 1969, citeret efter Singh 1997 s. 225; min oversættelse). Meget ofte kommer løsningen ikke, mens man sidder med albuerne boret ned i bordet, men når man slipper det og laver noget helt andet, hvor det kommer uventet, bagfra – hjernen har arbejdet videre af sig selv. Men det sker kun, hvis man har arbejdet hårdt inden, gødet jorden, kæmpet med stoffet. Det er en fantastisk følelse, når det så sker. Det bedste er en indsigt, der generaliserer udover det specifikke problem, man sidder med. Når man indser, at det værktøj, man har opfundet til lejligheden, kan bruges til en langt større klasse af problemer.

Matematiske modeller i biologi

Matematik kan bruges til meget andet end at løse gåder eller lege med et skakbræt og nogle dominobrikker. Matematik er et kraftfuldt værktøj til at få en større forståelse af virkelige systemer, ved at opstille matematiske ligninger for et givent fænomen. De beskriver på en meget præcis måde, hvordan vi tror systemet fungerer. For eksempel ved vi, at strømningsmodstanden i et blodkar stiger, hvis radius af blodkarret falder, og at det sker på en helt bestemt måde: Strømningsmodstanden er lig med en konstant divideret med radius ganget med sig selv fire gange. Rent matematisk kan det skrives på følgende formel:

$$R = \frac{C}{r^4},$$

hvor R er strømningsmodstanden, C er en konstant,

og r er radius. Pointen er, at det fortæller på en meget præcis måde, hvordan strømningsmodstand og radius spiller sammen, ikke bare, at når den ene går op, går den anden ned, men præcis hvordan denne sammenhæng er, det hjælper os til at forstå dynamikken i blodkarrene bedre, og vi kan lave mere præcise forudsigelser og computersimulationer af systemet.

Når matematiske strukturer eller konstruktioner er gode modeller for virkelige fænomener, da kan den matematiske analyse eller det matematiske ræsonnement hjælpe til at forstå eller forudsige det system, vi studerer. Som Joel E. Cohen, en amerikansk biomatematiker, skrev i et essay med samme titel: »Mathematics is biology's next microscope, only better« (Cohen 2004). Vi har mulighed for at efterprøve teorier ved at simulere modellerne på en computer og måske endda teste scenarier, der ville være umulige at efterprøve i virkeligheden – fx store naturkatastrofer eller høje niveauer af farlige påvirkninger, som vi af etiske årsager ikke vil udsætte forsøgspersoner for.

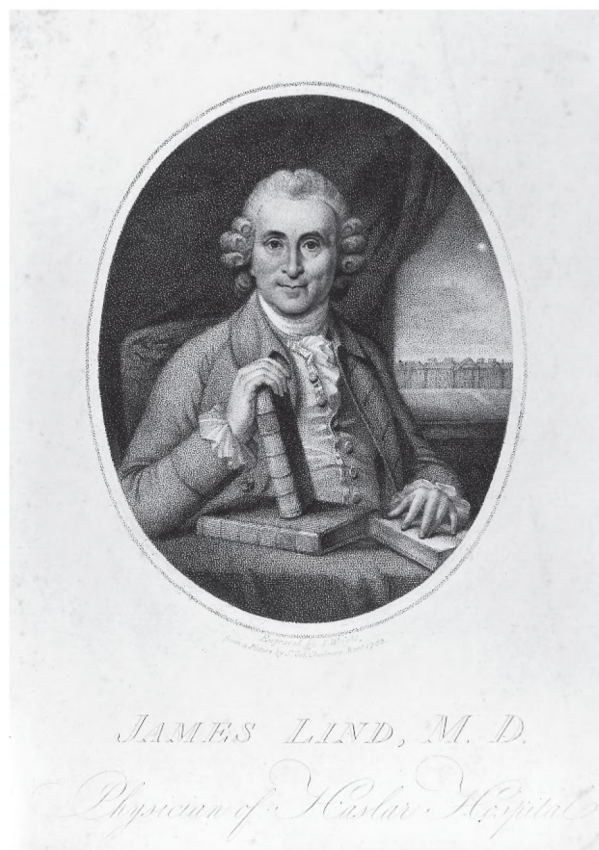
Matematiske modeller af biologiske fænomener bliver først rigtig interessante, når vi kan efterprøve modellerne overfor data. Det er her, statistikken kommer ind. Det prestigefyldte videnskabelige tidsskrift *New England Journal of Medicine* gav i forbindelse med årtusindskiftet i 2000 et bud på de 11 vigtigste medicinske fremskridt i det forrige årtusind (Anonymous 2000). Et af disse var anvendelsen af statistik i medicin. Det stod nævnt side om side med fx afdækningen af den menneskelige anatomi og fysiologi. Statistiske metoder er blevet et essentielt værktøj i al medicinsk forskning, og mange medicinske opdagelser er i første omgang opnået med rent statistiske metoder, og først senere er de biologiske mekanismer blevet fundet. I naturvidenskaben spiller statistik en nøglerolle til at generere hypoteser, dvs. opstille teorier, som efterfølgende kan efterprøves. Måske er den teknologiske udvikling eller den teoretiske viden ikke klar til at kunne udføre de eksperimenter, der skal til for at eftervise en given teori, og statistik er så det eneste værktøj, man har til rådighed på et givent tidspunkt.

Et tidligt eksempel

James Lind (1716-94) var en skotsk læge i den engelske flåde i 1700-tallet. På den tid var sømandslivet uhumsk, hårdt arbejde, halvfordærvet mad og med livet som indsats. Det var et kæmpe problem for flåden, at så mange sømænd døde af skørbug, og man anede ikke hvorfor. Skørbug er en forfærdelig sygdom, hvor man først bliver meget træt, begynder at bløde fra huden,

tandkødet og knoglernes yderside, man mister appetitten, tænderne begynder at falde ud, og i sidste ende dør man. Besætningen begyndte typisk at blive syge, når de havde været til søs en måneds tid, og omkring to millioner søfolk antages at være døde af skørbug mellem 1500 og 1800. Vores egen Vitus Bering, en opdagelsesrejsende af dansk herkomst og marineofficer i den russiske flåde, drog i 1733 ud på den 2. Kamtjatkaekspedition for at udforske og kortlægge Sibiriens ishavskyst. Næsten halvdelen af besætningen døde af skørbug, herunder Vitus Bering selv. For andre ekspeditioner var det gået endnu værre, i 1499 mistede Vasco da Gama 116 sømænd ud af en besætning på 170 på turen hjem fra sin ekspedition til Indien syd om Afrika, og i 1520 sejlede Ferdinand Magellan syd om Sydamerika, men mistede 208 mand ud af 230, næsten alle til skørbugen.

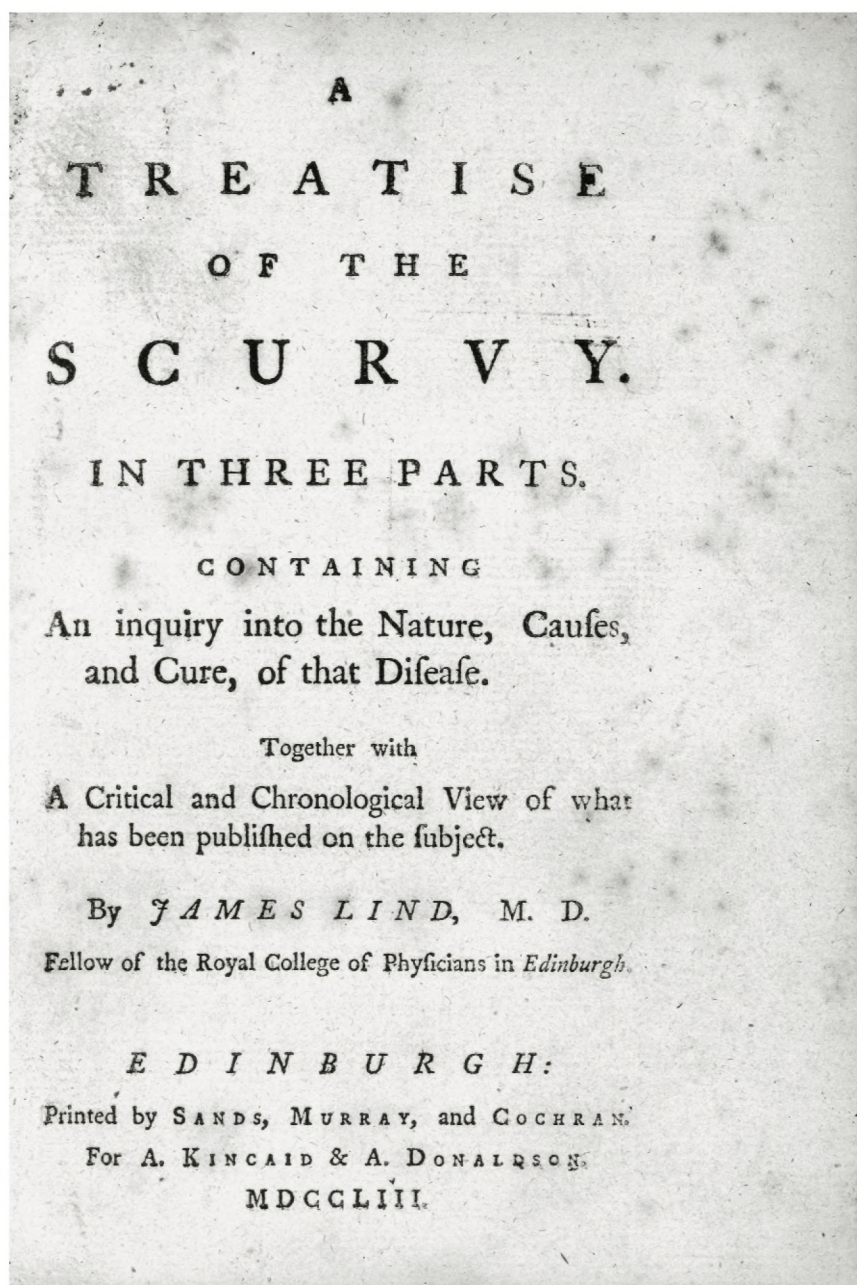
James Lind dedikerede sit liv til at finde årsagen til skørbug. Han var overbevist om, at det var en sygdom, der skyldtes problemer med fordøjelsen. I 1747 var han ombord på skibet Salisbury, og efter en god tid på havet begyndte søfolkene ikke uventet at få skørbug. Han fandt så på at lave et eksperiment, der var helt revolutionerende på den tid. Det er det, man i dag kalder et randomiseret forsøg. Han udvalgte 12 skørbugspatienter og gjorde meget ud af, at disse patienter skulle ligne hinanden; skørbugen skulle være på nogenlunde samme stadie i dem alle, og de skulle være af nogenlunde samme konstitution og helbred. Han ville så efterprøve forskellige kure, men udover kurene skulle alle patienterne have nøjagtig samme kost og behandling. Det var denne ide, der var så revolutionerende: Hvis man undervejs kunne observere forskelle i, hvordan skørbugen udviklede sig, ville det skyldes den kur, de havde fået, og ikke andre ting i deres kost, omgivelser eller individuelle forskelle. Han opdelte de 12 patienter parvis i 6 grupper, og hvert par fik en af følgende 6 kure udover deres almindelige kost: æblevin, fortyndet svovlsyre, eddike, havvand, to appelsiner og en citron om dagen eller en eliksir af bl.a. muskatnød, hvidløg, sennep og myrra. Alle disse kure havde været nævnt som mulige behandlingsformer, og James Lind kendte sin litteratur! Han var selv af den overbevisning, at svovlsyren ville løse problemet med skørbug, han forestillede sig, at sygdommen skyldtes forrådnelse i fordøjelsessystemet. Resultaterne viste dog noget andet, og de var meget klare: I løbet af ganske få dage begyndte de to, der havde fået citrusfrugter, at komme sig. Den ene nåede at blive så rask, at han blev sendt tilbage til arbejdet, og det til trods for, at de kun fik behandlingen i knap en uge, da appelsiner og citroner



FIGUR 3. James Lind (1716-1794). Kobberstik af I. Wright efter G. Chalmers portræt (1783). Wellcome Library, London, <https://wellcomecollection.org/works/nsuuqdpq/items>.

var luksusmad, man ikke bare kunne bruge på den almindelige besætning. Der var derimod ingen ændring hos de resterende 10 patienter. Da skibet den 16. juni 1747 vendte tilbage til land, var det kun de to, der havde indtaget citrusfrugter, der ikke længere havde skørbug.

I dag ved vi, at skørbug skyldes mangel på C-vitamin, og at man kan kureres på blot nogle dage med den rette kost, men vitaminer blev først opdaget 100 år efter Linds død. Desværre var James Lind ikke i stand til virkelig at forstå den fantastiske opdagelse, han havde gjort. I 1753 publicerede han den første udgave af afhandlingen *Treatise of the scurvy*, et digert værk, hvoraf kun nogle få sider omhandlede hans banebrydende eksperiment (Bartholomew 2002). Der gik mange år, før man forstod, at skørbug var en mangelsygdom, og først i 1795, 42 år efter at resultaterne fra forsøget blev publiceret, blev det besluttet, at alle sømænd i den engelske flåde skulle have en daglig ration af citronsaft, og skørbugen forsvandt fuldstændigt. Bemærk, at det er en rent statistisk metode, der hjalp til at finde løsningen på skørbugens kvaler, lang tid før man forstod den underliggende biologi.



FIGUR 4. Titelsiden på originaludgaven af James Linds afhandling om skørbug. Wellcome Library, London, <https://catalogue.wellcomelibrary.org/record=b1063122>.

Hvad er statistik?

Statistik er videnskaben om, hvordan man indsamler, organiserer, analyserer, fortolker og præsenterer numeriske data, som fx kan komme fra eksperimenter, målinger, spørgeskemaer eller registre, til at konkludere noget om virkeligheden. Moderne statistik handler om at drage konklusioner om det generelle tilfælde (hele populationen, det, vi er interesserede i) ud fra det enkelte tilfælde (en stikprøve, det, vi måler). Her kan en population fx være en befolkning, motorcykelulykker eller neuroner i hjernen. En statistiker

analyserer data, trækker information ud af data, undersøger sammenhænge, der ikke umiddelbart kan ses med det blotte øje. Som en kirurg kan statistikerens skære med en skalpel ned i datamaterialet for at finde den vigtige information frem og identificere faldgruber, der måske ellers kunne få os til at drage forkerte konklusioner.

Statistikere benytter matematiske eller statistiske modeller sammen med data til at beskrive og forklare fænomener i den virkelige verden, til at undersøge vigtige spørgsmål om den observerede verden, til at teste ideer eller teorier og til at lave forudsigelser om den virkelige verden. Bemærk, at det er forskellige ting! Måske ønsker vi at lave forudsigelser, men er i øvrigt ligeglade med, hvordan mekanismerne fungerer. Det kan fx være, at vi ønsker et effektivt spamfilter på vores emails. Vi er i princippet ligeglade med, hvordan de genereres, eller hvordan de adskiller sig fra vores 'rigtige' emails - vi ønsker bare, at de ikke skal dukke op i vores inbox, samtidig med at relevante emails ikke forsvinder. Det er et typisk prædiktionsproblem - vi vil prædiktere, om en given email er spam, eller om den er relevant, på en automatisk måde uden at behøve selv at se på den. Et andet problem er, hvis vi ønsker at beskrive fænomener for bedre at forstå underliggende mekanismer, fx hvordan opstår brystkræft, eller er den globale opvarmning (delvist) menneskeskabt? Her vil vi forstå årsagssammenhænge, altså forstå, om et fænomen er direkte påvirket af en anden faktor, eller om der blot er en sammenhæng mellem dem, fx på grund af at de begge er forårsaget af noget helt tredje. Det kræver typisk forskellige modeller afhængigt af, hvad spørgsmålet er, og det kræver indsigt at forstå, hvilke typer spørgsmål man kan svare på med en given metode og et givent datasæt. Som et yndet citat blandt statistikere udtrykker det: »All models are wrong but some are useful«, der tilskrives statistiker George E. P. Box.

Når tilfældigheder hjælper på forståelsen

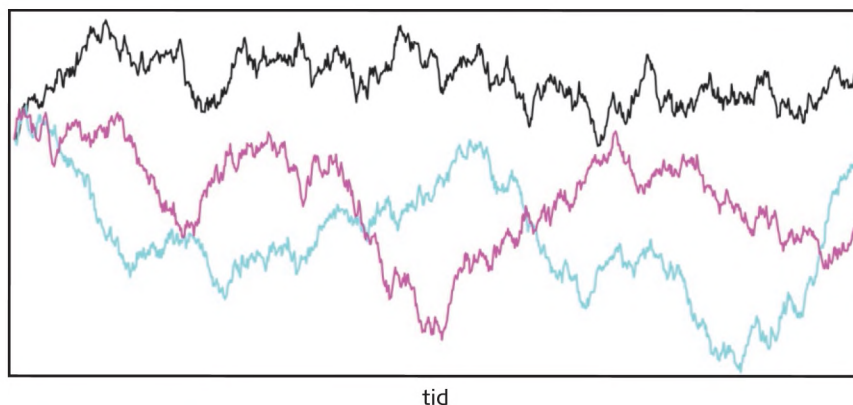
Stokastiske processer er en speciel klasse af modeller, der har vist sig egnet til at beskrive mange virkelige fænomener. 'Processer' betyder noget, der udvikler sig over tid, og 'stokastik' beskriver fænomener, der styres af en eller anden form for tilfældighed, men som det er muligt at beregne sandsynligheder for og analysere statistisk. Vi kan også kalde det variabilitet eller tilfældige fluktuationer. Dette står i modsætning til deterministiske fænomener, hvor man i princippet ved alt og ud fra en given tilstand nu vil kunne forudsige al

fremtid helt eksakt. Stokastiske processer beskriver således sandsynlighedsfordelinger i stedet for eksakte værdier, der udvikler sig over tid.

Hvorfor er man så interesseret i det? Først og fremmest, fordi mange af de fænomener, vi studerer, er meget variable, dvs. at hver gang et forsøg eller en måling gentages, fås et lidt forskelligt resultat. Der er muligvis en vis struktur, der gentager sig, og som vi forsøger at beskrive og forstå, men også en variabilitet omkring denne struktur, som er nødvendig at tage med ind i analysen for at få retvisende resultater. Et interessant spørgsmål er derfor, hvorfor denne variabilitet er der, hvordan den opfører sig, og de forskellige kilder til denne variabilitet. Fx er biologiske systemer meget variable. Hvis vi måler på elektrisk aktivitet i hjernen gentagne gange, lad os sige på den samme forsøgsperson og under helt identiske omstændigheder, vil data være forskelligt fra forsøg til forsøg, også langt udover, hvad der kan tilskrives måleusikkerhed. Det er da mærkeligt, at hjerneaktiviteten på et mikroskopisk niveau, fx på celleniveau, er så stokastisk, mens vi er meget præcise på et makroskopisk niveau, fx hvis vi griber en bold eller tager et skridt. Hvordan kan hjernen navigere i en så stokastisk verden og stadig være helt stabil i det overordnede output? Er denne tilfældighed, som hjernen navigerer i, blot et af naturens luner, som vores biologiske system bare må lære at leve med? Eller er der en mening med galskaben, altså, kan det være, at systemet bliver BEDRE til at kommunikere signalet videre, hvis der er en vis grad af tilfældighed? Er hjernen simpelthen udviklet igennem evolutionen til at operere i en vis grad af tilfældighed, fordi det er mere effektivt og indimellem hjælper til en mere sikker overførsel af information, som jo basalt set er det, hjernen gør? Det lader faktisk til, at det i mange sammenhænge er tilfældet! En åbenlys fordel kan være, at hjernen da vil være bedre til at tilpasse sig under skiftende omstændigheder, den er mere robust. Hvis miljøet pludselig ændrer sig, skal hjernen kunne tilpasse sine aktiviteter tilsvarende, helst hurtigt og smidigt, og det er den bedre til, hvis den i forvejen er i bevægelse. Man kan lidt forsimplet illustrere det med en cykle. Hvis man står stille med cyklen, og der kommer en bil, vil det tage længere tid at komme i bevægelse og flytte sig, end hvis man allerede har fart på cyklen og blot skal justere lidt på styret for at undgå bilen.

Stokastisk resonans

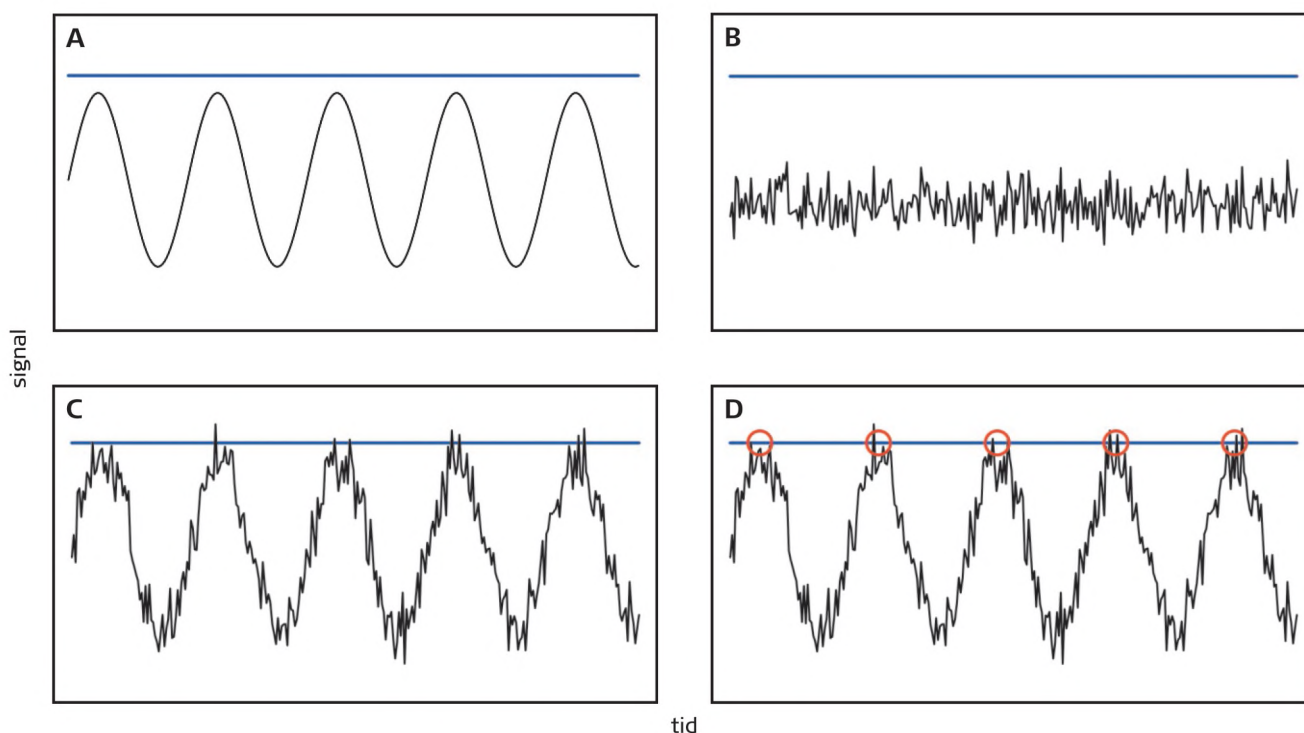
Der findes subtile mekanismer, hvor det viser sig, at det er nemmere at detektere et signal, hvis der er til-



FIGUR 5. Eksempler på stokastiske processer. Her ses tre udfaldsstier af en stokastisk proces. De følger alle den samme sandsynlighedsfordeling, men falder forskelligt ud på grund af tilfældige fluktuationer.

fældige fluktuationer omkring signalet. Der vil typisk være et optimalt niveau af de tilfældige fluktuationer: Hvis de er for små eller helt mangler, vil signalet ikke kunne detekteres, hvis de er for store, drukner signalet. Dette kaldes *stokastisk resonans*. Denne mekanisme blev foreslået i 1982 som en forklaring på periodiske ændringer i klimaet under istiderne (Benzi et al. 1982). Man har sidenhen opdaget samme eller lignende mekanismer i mange forskellige systemer. Fx har man fundet stokastisk resonans i nervevævet omkring vores sanser, som man har kunnet bruge til nye medicinske behandlingsformer. Et eksempel er skosåler, der afgiver små umærkelige og tilfældige vibrationer til fodsålerne på personer, der har problemer med balancen. Vibrationerne forbedrer den feedback, der kommer fra følesansen, og derfor forbedrer de også balancen (Sejdić & Lipsitz 2013).

Et klassisk eksempel er, når et signal kun kan detekteres, hvis det har en vis styrke, der skal være højere end en given tærskel, i figur 6 markeret med den vandrette blå streg. Antag, at der er et svagt periodisk signal, der er under tærsklen og derfor ikke kan detekteres. Det er illustreret i figur 6A. Antag nu, at signalet ikke opfanges rent, men sendes videre i systemet med nogle tilfældige fluktuationer oveni. Et eksempel på tilfældige fluktuationer er illustreret i figur 6B, hvor den specifikke måde, hvorpå de går op og ned er tilfældig; hvis det samme signal sendes afsted flere gange, vil de tilfældige fluktuationer falde lige anderledes ud fra gang til gang. I figur 6C ses summen af det oprindelige signal og de tilfældige fluktuationer, som er det signal, systemet modtager. Vi ser nu, at signalet indimellem krydser tærsklen, og det sker typisk, når det oprindelige signal er stærkere, som vist i figur 6D. Det endelige resultat er, at perioden i det oprindelige



FIGUR 6. Stokastisk resonans. Tid er angivet på x-aksen, og styrken af et signal er angivet på y-aksen. Den blå linje er en tærskel; signalet kan kun detekteres hvis det er over den blå linje. A: Et periodisk signal, der er for svagt til at blive detekteret. B: Tilfældige fluktuationer, der ikke kan detekteres alene. C: Summen af det periodiske signal og de tilfældige fluktuationer. D: De røde cirkler angiver, hvor signalet nu kan detekteres. Perioden i signalet bliver transmitteret takket være de tilfældige fluktuationer omkring signalet.

signal nu kan detekteres takket være de tilfældige fluktuationer!

Komplekse mekanismer

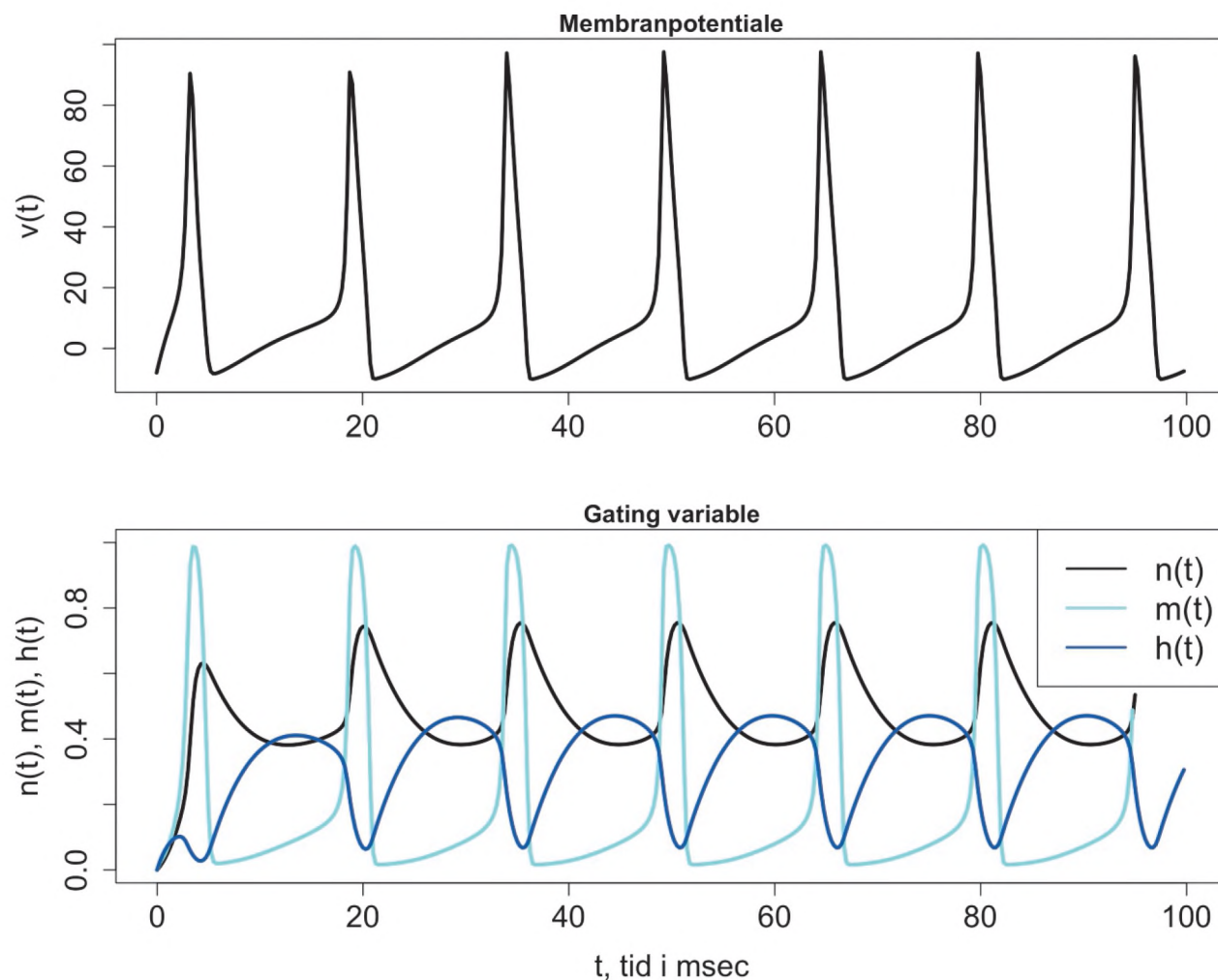
Tilfældige fluktuationer i eksperimentelle målinger betragtes ofte som en irriterende faktor, der blot skal filtreres væk, typisk ved at tage gennemsnittet over mange målinger. Men hvad nu, hvis disse fluktuationer er en del af signalet? Da risikerer vi at tilsløre eller helt at fjerne væsentlige egenskaber og mekanismer, som er grundlæggende for at forstå det biologiske problem. Hjernen skal jo fortolke et enkelt signal, om det er stokastisk eller ej, og kan ikke tage gennemsnittet på samme måde, som vi kan, når vi måler gentagne gange. Hvis vi vil forstå, hvordan hjernen fungerer, må vi analysere data, som hjernen ser det. Avancerede statistiske metoder og stokastiske modeller er af afgørende betydning for at adskille de finere mekanismer, fordi enkeltforsøg indeholder information, som forsvinder i den gennemsnitlige opførsel. For eksempel kan vi studere, hvordan den visuelle verden, vi sanser med vores øjne, fortolkes i vores hjerne. Hvordan reagerer en celle i den del af hjernen, der behandler synsindtryk, hvis der er mere end et objekt i den del af syns-

feltet, som den skal fortolke? For nylig fandt vi, at celler, der præsenteres for to objekter, overvejende reagerer på et objekt ad gangen, og at dette er stokastisk; der er en vis sandsynlighed for, at cellen repræsenterer det ene objekt fremfor det andet på et givent tidspunkt. Cellen kan så skifte mellem, hvilket objekt den repræsenterer. Dette står i modsætning til, at cellen reagerer på begge objekter med en form for vægtet gennemsnit af, hvordan den ville reagere på de enkelte objekter. Bemærk, hvordan det er selve hjernefunktionen, der er stokastisk: Hvis forsøget gentages, reagerer hjernen muligvis ikke på samme måde.

Der er en anden pointe i at prøve at forstå variabilitet. Vi hører tit om forskningsresultater ved et enkelt tal: Der er dobbelt så stor risiko for at få en given sygdom, hvis du ikke får motion, end hvis du får motion, eller elever i 5. klasse i Danmark ligger nummer et eller andet i læsefærdigheder blandt alle verdens lande. Men problemstillinger er ofte mere komplicerede, end hvad man kan opsummere med et enkelt tal. Antag fx en dødbringende sygdom, hvor man har to behandlingsmuligheder, lad os sige et standard- og et nyt kirurgisk indgreb. En måde at måle, om den ene eller den anden operation er bedst, er overlevelsestiden efter indgrebet. Med hvilket indgreb overlever patienten

længst? Lad os sige, at med standardoperationsmetoden overlever patienter i gennemsnit 5 år, men med den nye metode overlever de i gennemsnit 7 år. Voila, vi vælger selvfølgelig den nye metode. Hov, vent lige! Hvad nu, hvis man med standardmetoden altid overlever i hvert fald nogle år (medmindre man dør af noget andet), mens man med den nye metode altid slår 5% af patienterne ihjel under operationen, men de, der overlever, vil så typisk leve længere end med standardmetoden? Da har den nye metode langt større variabi-

litet end standarden. Er det så givet, at vi helst vil have den nye metode og så blot acceptere, at 5% dør? Det bedste ville selvfølgelig være, hvis vi på forhånd kunne prædikere, hvem der ville have bedst af den ene eller den anden behandling, men lad os sige, at det ikke er muligt. Pointen er, at gennemsnittet – 5 eller 7 år – ikke er information nok til at forstå forskellen mellem behandlingerne, vi er nødt til også at forstå variabiliteten.



FIGUR 7. Dynamikken i Hodgkin-Huxley-modellen. Nerveceller (neuroner) er ligesom alle andre celler omgivet af en cellemembran. Inde i cellen er koncentrationen af ladede ioner anderledes end uden for cellen. Denne koncentrationsforskel skaber et elektrisk potentiale, kaldet membranpotentialet. Øverst ses udviklingen over tid af membranpotentialet $v(t)$; de pludseligt høje værdier svarer til elektriske signaler, der sendes videre til andre neuroner. Man kan måle membranpotentialet. Nederst ses udviklingen af tre variable, der bestemmer egenskaber ved ionkanaler i cellemembranen. Når disse egenskaber ændrer sig over tid, påvirker det dynamikken for membranpotentialet. Hodgkin og Huxley fandt tre forskellige typer af ionstrømme, nemlig to for K^+ og Na^+ , der ændrer sig over tid, og en generel strøm med konstant konduktans. Specifikke spændingsafhængige ionkanaler, en slags for K^+ og en for Na^+ , kontrollerer strømmen af disse ioner hen over cellemembranen. Hodgkin og Huxley antog, at ionkanalerne havde en række gates (porte), og at hver gate åbnede med en vis sandsynlighed afhængigt af membranpotentialet. Sandsynligheden for, at en gate i en K^+ -kanal er åben, kaldte de for $n(t)$. De fandt også, at ligningerne passede med fire gates i en Na^+ -kanal, men her fandt de to forskellige slags: en aktiveringsgate som i en K^+ -kanal, beskrevet ved $m(t)$, og en inaktiveringsgate, beskrevet ved $h(t)$.

Forskning i krydsfeltet mellem matematik, dataanalyse og biologi

Matematisk modellering i samspil med dataanalyse af eksperimentelle målinger kan i de biomedicinske videnskaber belyse og afdække underliggende biologiske processer, der ellers ikke kan observeres. Et exceptionelt vellykket eksempel på dette samspil er Hodgkin-Huxley-modellen for, hvordan nervecellers elektriske aktivitet opstår (Hodgkin & Huxley 1952). De to fysiologer Hodgkin og Huxley havde i årene op til 1952 en genial ide til, hvordan man kunne måle den elektriske aktivitet på en stor nervecelle i en blæksprutte, og de var i stand til at formulere en elegant matematisk model, der ikke alene kunne reproducere de målte data, men som også gav en fysiologisk forklaring på, hvordan nerveceller fungerer, ud over hvad de kunne observere direkte. Det fik de Nobelprisen for i 1963. Modellen var kompliceret, og uden at have computere til rådighed løste de ligningerne i hånden. Hvad der i dag kan løses på sekunder på en computer, tog dem flere uger.

Hodgkin og Huxleys matematiske model var den første kvantitative beskrivelse af de elektriske egenskaber i nerveceller. Men det var meget mere end det; modellen indarbejdede en generel fysisk forklaringsmodel for den underliggende biologi, som først senere blev påvist eksperimentelt. Det er et af de bedste eksempler på, hvordan en matematisk model afledt af eksperimentelle målinger kan afdække de underliggende mekanismer, før der er teknologi til rådighed til at observere dem direkte.

Forskningsens skønhed

De fleste komplekse systemer, som fx hjernen, er stærkt ikke-lineære og fungerer på ikke-intuitive måder. Dynamikken er ofte bestemt af et enormt antal funktionelle elementer, der udviser stokastiske og ikke-lineære egenskaber på mange rumlige og tidsmæssige skalaer. Årsagssammenhænge er svære at gennemskue

og kan ikke forstås uden matematiske modeller og statistisk analyse i samspil med allerede etableret viden om det, man studerer. Således kan mange spørgsmål i biologi ikke besvares fra et specifikt fagfelt alene, der er brug for et dybtgående samarbejde mellem matematikere, statistikere og videnskabsfolk, der arbejder med anvendt forskning. Det er et fantastisk privilegie at kunne arbejde i dette krydsfelt. Man får glæden af at nørkle med matematiske problemer, samtidig med at man opdager og udforsker den virkelige verden. En berømt statistiker, John Tukey, sagde engang: »The best thing about being a statistician is that you get to play in everyone's backyard«. Det er lige akkurat det, jeg gør.

Litteratur

- Anonymous 2000: »Looking back on the millennium in medicine«, i: *New England Journal of Medicine* 342(1), s. 42-49.
- Bartholomew, M. 2002: »James Lind's Treatise of the Scurvy (1753)«, i: *Postgraduate Medical Journal* 78(925), s. 695-696.
- Benzi, Roberto, Giorgio Parisi, Alfonso Suter & Angelo Vulpiani 1982: »Stochastic resonance in climatic change«, i: *Tellus* 34(1): s. 10-16.
- Cohen, Joel E. 2004: »Mathematics Is Biology's Next Microscope, Only Better; Biology Is Mathematics' Next Physics, Only Better«, i: *PLoS Computational Biology* 2(12): e439.
- Eves, Howard Whitley 1969: *Mathematical Circles*. Boston: Prindle, Weber & Schmidt.
- Hardy, Godfrey Harold 1940: *A Mathematician's Apology*. Cambridge: University Press.
- Hodgkin, Alan Lloyd & Andrew Fielding Huxley 1952: »A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve«, i: *The Journal of Physiology* 117(4), s. 500-544.
- Sejdić, Ervin & Lewis A. Lipsitz 2013: »Necessity of noise in physiology and medicine«, i: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 111(2), s. 459-470.
- Singh, Simon 1997: *Fermat's last theorem: the story of a riddle that confounded the world's greatest minds for 358 years*. London: Fourth Estate.