

Funktionsprinzipien der Entscheidungsfindung auf zellulärer, neuronaler und sozialer Ebene

Unter Entscheidung verstehen wir eine bewusste oder unbewusste Wahl zwischen verschiedenen Optionen bzw. eine Reaktion auf Alternativen, die durch Informationen und deren Verarbeitung bestimmt ist. Solche Entscheidungen werden in der Zelle, zwischen Zellen, im Nervensystem (Gehirn) und in Gruppen von Organismen getroffen, die miteinander kommunizieren können. Als Beispiele für die verschiedenen Entscheidungssysteme werden für die Zelle der Transkriptionsfaktor p53 und dessen Entscheidung zwischen Überleben und Apoptose, für das Nervensystem die Entscheidung zwischen verschiedenen sensorisch bedingten Verhaltensweisen und für Gruppenentscheidungen die Wahl von Nestorten in einer Ameisenkolonie genauer dargestellt. Bei der Verarbeitung von entscheidungsrelevanten Informationen bis zur Entscheidung spielen Intentionen eine Rolle, ein bestimmtes Ziel zu erreichen und auch gewisse „Vorstellungen“ darüber, auf welchem Wege es am besten zu erreichen ist. Bei einer Entscheidung greift ein Organismus also auf gewisse Vorinformationen zurück, die er über seine Vorfahren (evolutiv) oder/und in seiner eigenen Lebensgeschichte erworben und in einem Gedächtnis (Gene, Nervensystem, Immunsystem u.ä.) gespeichert hat. Entscheidungsrelevant sind darüber hinaus Faktoren wie innere Stimmung, Signalstärke, Signalwiederholung und Signalkonkurrenz.

Die in den letzten Jahren vorgebrachten Zweifel an der Möglichkeit freier Willensentscheidungen [1–3], die auf Versuche von Libet zurückgehen [4], aber auch durch neue Befunde bestärkt wurden (z.B. [5]), haben die Frage neu angeregt, wie Entscheidungen in biologischen Systemen überhaupt zustande kommen. Deshalb sei es hier unternommen, die Frage in einen größeren Kontext zu stellen und Reaktionsmöglichkeiten, also potentielle Antworten auf bestimmte äußere und/oder innere Reize, auf den verschiedenen Niveaus lebender Systeme zu analysieren.

Entscheidungsfindung als Kennzeichen des Lebendigen

Gut untersucht sind Entscheidungen, die Zellen und die in ihnen existierenden Nachrichten verarbeitenden Systeme treffen, wenn sie sich unter bestimmten äußeren und inneren Signalkonstellationen für die eine oder andere (Re)Aktion entscheiden. Das gilt beispielsweise für Hefezellen, deren Rezeptoren unterschiedliche Signale wie Pheromone, Nahrungsbedingungen oder osmotischen Stress wahrnehmen und sie über drei intrazelluläre Signalketten an Effektoren leiten, das heißt an Enzyme, Transkriptions-

faktoren, Gene und Genprodukte. Bei gleichzeitiger Aktivierung der drei Signalketten kommt es zwischen ihnen zu einem Entscheidungsprozess, der von den genetisch determinierten Signalketteninteraktionen, den Signalstärken und den Vorerfahrungen der Zelle wesentlich bestimmt ist [6].

Intensiv analysiert wurden auch Entscheidungen von Zellen unter Stress. Eine Schlüsselrolle spielt der Transkriptionsfaktor p53, der vor allem nach Einwirkung mutagener UV- oder γ -Strahlen und daraus folgenden DNA-Schäden aktiviert wird. Im Zusammenspiel mit einem überaus komplexen Entscheidungsnetzwerk leitet p53 bei starken DNA-Schäden den programmierten Zelltod (Apoptose) ein, bei geringeren Schäden werden hingegen DNA-Reparaturenzyme aktiviert und die Zelle in ihrem Zellzyklus arretiert, d.h. sie teilt sich nicht weiter [7–9].

Die Entscheidungen des p53-Systems haben auch mit der Entstehung von Krebs zu tun: Das Gen für p53 ist ein Tumorsuppressorgen, dessen Mutation und die damit verbundenen Fehlentscheidungen in Bezug auf Apoptose die Cancerogenese fördert [10]. Mutationen des p53-Gens sind in über 50% der menschlichen Tumoren vertreten.

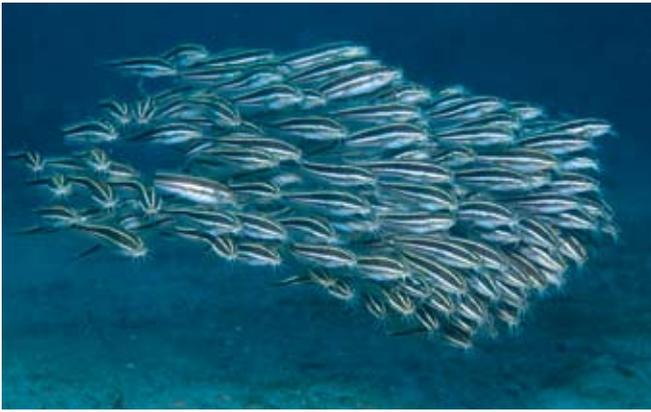


Abb. 1. Ein Schwarm Gestreifter Korallenwelse (Mindoro/Philippinen). [Naturfoto-Online/Kai Velling]

Ein anderes, gut untersuchtes Teilgebiet der Entscheidungsthematik sind die neuronalen Entscheidungen bei Tier und Mensch. An neuronalen Entscheidungen etwa über sensorisch ausgelöste Verhaltensweisen sind zahlreiche Areale im Gehirn beteiligt. Die Signale können diese Areale und die zuständigen Netzwerke mehrfach (iterativ, bzw. wenn zeitlich regelmäßig: periodisch) durchlaufen, bis die Entscheidung für die eine oder andere Option gefallen ist [3, 11, 12]. Hierbei spielen Schwellenwerte eine wichtige Rolle, die bei einer Entscheidung für eine bestimmte Option überschritten werden müssen. Auch zufällige Veränderungen in der Signalstärke (Rauschen) können die Entscheidung beeinflussen [13, 14].

Schließlich gibt es Entscheidungen auf überindividueller Ebene. Besonders interessant sind Organismen, die in Schwärmen bzw. Gruppen leben wie Bakterien, Einzeller, Fische (Abb. 1), Vögel und vor allem soziale Insekten wie Ameisen und Bienen [15]. Dabei werden adaptive Entscheidungen von Ameisenkolonien z.B. über das erreichbare beste neue Nest unter mehreren Alternativen nach Mehrheiten in der Gruppe sozusagen „demokratisch“ getroffen.

Im Folgenden diskutieren wir Beispiele für Entscheidungen auf molekularer, neuronaler und interindividueller Ebene. Dabei halten wir es für wichtig, zunächst den Begriff „Entscheidung“ genauer zu definieren und die Frage zu stellen, welche lebenden und nichtbelebten Systeme sich entscheiden können und welche nicht.

Zum Begriff Entscheidung

Was ist eine Entscheidung? Eine unumstrittene lexikalische Antwort darauf ist „Wahl zwischen zwei oder mehreren Optionen“, wobei offen bleibt, ob diese Wahl bewusst getroffen wird, oder ob nur ein äußerer Beobachter Handlungsalternativen kennt. So lesen wir in Meyers Großem Taschenlexikon: „Entscheidung ist das Ergebnis der Reaktion auf eine Alternative“. Im Internetlexikon Wikipedia (2009) wird hingegen die Beteiligung bewusster Überlegungen angesprochen: „Eine Entscheidung ist eine bewusste Wahl zwischen Alternativen“. Allerdings folgt die Ergänzung: „Im weiten Sinn setzt ein Entscheid nicht notwendig ein Bewusstsein voraus, so wie die entscheidende Entität nicht notwendig

ein Mensch sein muss. So kann ein Lebewesen oder auch eine Maschine, ein technisches Gerät bzw. eine Anlage Entscheidungen treffen. So entscheidet sich eine Amöbe, ob sie sich auf eine Reizquelle hin oder von ihr weg bewegt, und eine Heizungsregelung stellt den Brenner an, wenn der Thermostat eine Temperatur unterhalb des unteren Schwellenwertes misst. Auch menschliche Entscheide sind oft unbewusst und instinktartig automatisiert“.

Diese letzte Definition entspricht derjenigen, die auch in den Naturwissenschaften und speziell in der Biologie benutzt wird. In diesem Sinne sind auch vom Menschen entsprechend programmierte Computer entscheidungsfähig, wie Schachcomputer demonstrieren, gegen die auch gute Spieler verlieren können.

Wenn also lebende und nicht-lebende Systeme Entscheidungen treffen können, gibt es dann überhaupt Systeme, die es prinzipiell *nicht* können? Wie verhält es sich beispielsweise mit einem nicht-linearen chemischen System, das je nach Bedingungen sowohl in einer oszillierenden wie in einer nicht-oszillierenden Form auftreten kann, wie man es von der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion (Abb. 2). kennt? Entschieden sich dieses System bei den Übergängen zwischen zwei verschiedenen Zuständen (Bifurkationen)?

Das ist nicht leicht zu beantworten. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den genannten Systemen besteht darin, dass lebende Systeme – und Computer – die Fähigkeit haben, Informationen aufzunehmen und zu verarbeiten. Als Ergebnis dieser Informationsverarbeitung können sie eine Wahl treffen, während chemische und physikalische Systeme je nach den gegebenen physikochemischen Konditionen, den Reaktionsgesetzmäßigkeiten und gegebenenfalls den selbstorganisierenden Interaktionen sowie zufälligen Ereignissen diesen oder jenen Zustand einnehmen, ohne daraus zu lernen und für ähnliche zukünftige Übergänge Informationen speichern zu können.



Abb. 2. Belousov-Zhabotinsky-Reaktion: In der Petrischale kommt es zu selbstorganisierten Reaktionszentren, die (durch einen Redoxindikator angezeigt) blaue Oxidationswellen von autokatalytisch erzeugten HBrO_2 spontan aussenden. Reaktionszentren können auch durch Einstechen eines Silberdrahtes willkürlich erzeugt werden. Spiralen entstehen, wenn die Wellenfront an einer Stelle mechanisch (z. B. durch einen leichten Luftstrom oder eine dünne Glasnadel) unterbrochen wird. Über Ort und Zeit der Reaktion wird nicht auf der Grundlage von „Gedächtnisinhalten“ (Information) entschieden. Es handelt sich um keine Entscheidungen in dem hier verwendeten Sinne. [Photo P. Ruoff]

Informationen und die Fähigkeit zur Informationsverarbeitung sind unserer Meinung nach die entscheidenden Eigenschaften, die ein System in die Lage versetzen, sich entscheiden zu können. Um ein Beispiel zu geben: Beim Menschen kann ein Signal aus zwei gesprochenen Worten oder zwei sichtbaren geschriebenen Zeichen (Signal, Träger der Information) bestehen wie „Steh auf“. Sie können nur wahrgenommen und verstanden werden, wenn entsprechende Sinnesorgane vorhanden sind (Sensorik) und der Empfänger Deutsch kann und diese Worte gelernt (gespeichert) hat. Dagegen ist die materielle Form und Energie des Signals (Schallwellen bzw. Lichtwellen) belanglos. Verarbeitet werden die „verstandenen“ Informationen im Gehirn im Abgleich etwa mit inneren Signalen und Informationen, die besagen könnten: „Ich bin müde, ich möchte nicht aufstehen“, solange, bis eine dieser Informationen dominiert und damit eine Entscheidung getroffen ist. Entsprechend werden äußere und innere Situationen in Signale und Informationen umgesetzt, die aufgrund von evolutionärer oder neuronaler Erfahrung verstanden werden. Das Gedächtnis von zellulären Signalketten, Hormonen und anderen Signalmolekülen, neuronalen Signalen u.a. ist vor allem in der DNA und im Nervensystem lokalisiert (evolutionäres bzw. neuronales Gedächtnis, vgl. [16]) sowie in einigen Fällen auch im immunologischen Gedächtnis [17]. Bei Computern sind die zur Entscheidungsfindung nötigen Informationen in der Software niedergelegt, doch werden sie durch einlaufende und neu gespeicherte Informationen ergänzt, auf die etwa beim Schachspiel zurückgegriffen wird.

Entscheidungen auf zellulärer Ebene

Zellen entscheiden sich aufgrund von äußeren oder inneren Signalen und daraus gewonnenen Informationen für die eine oder andere (Re)Aktion. Gut untersucht sind die Signalketten in der Hefezelle, die durch Andocken von Pheromonsignalen an ihre Rezeptoren, durch Wahrnehmung einer Hungersituation und von hohen Salzkonzentrationen (osmotischer Stress) in der Umgebung aktiviert werden [18]. Eine gleichzeitige und gleich intensive Stimulation aller drei Signalketten, die man im Modell simulieren kann [6], aber auch annähernd im Experiment erzeugt hat [19], zwingen die Hefezelle zu der Entscheidung, welche der Signalketten an erster und welche an zweiter und dritter Stelle beantwortet werden soll. Im Modell und im Experiment ist das meist die Reaktion auf osmotischen Stress als der bedrohlichsten Situation. Unter bestimmten Bedingungen können aber sowohl im Modell und im Experiment kurzfristig auch andere Entscheidungen getroffen werden.

Die Entscheidungen basieren auf genetisch vorgegebenen Mechanismen der Informationsverarbeitung, d.h. auf der Art der Nachricht (osmotischer Stress), sowie ihrer spezifischen Signalkette, die einen bestimmten Transkriptionsfaktor (Hog1) als wesentlichen Effektor einschließt und die starke Hemmungssignale an die anderen Signalkaskaden aussendet. Die Entscheidungen werden durch eventuell vorher aktivierte konkurrierende Signalketten (z.B. Pheromone)

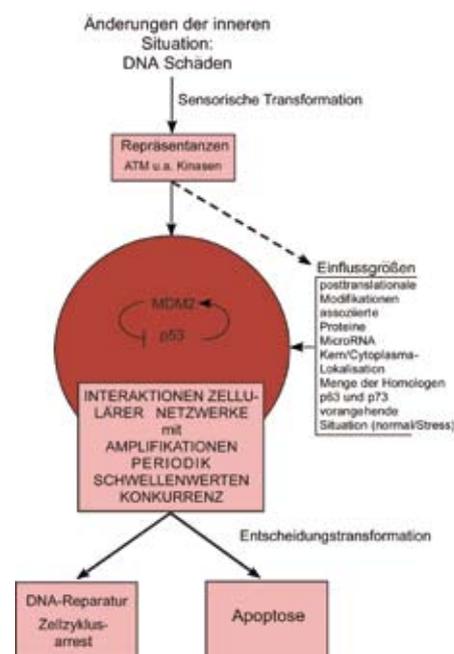


Abb. 3. Schema der Entscheidungsprozesse des p53/MDM2-Systems. DNA-Schäden (z.B. durch UV- oder γ -Strahlen) werden durch einen Proteinkomplex wahrgenommen und in die Aktivität von Proteinkinasen (ATM = *ataxia telangiectasia mutated* u. a.) transformiert (sensorische Transformation). Diese Vorgänge repräsentieren die Information u.a. über das Ausmaß der DNA-Schädigung. Sie beeinflussen das p53/MDM2-System und erhöhen die Menge und Aktivität von p53. Indirekt beeinflussen

die Kinasen die Aktivität und Entscheidung von p53 über zahlreiche Einflussgrößen. Die Interaktion aller dieser Komponenten enthält Amplifikationsschritte, zum Teil periodische Veränderungen, Schwellenwerte bei der Aktivierung der Effektoren (Gene) und Konkurrenz zwischen den Optionen. Bei geringen DNA-Schäden entscheidet sich das System für die Aktivierung von DNA-Reparaturgenen und Zellzyklusarrest, bei stärkeren Schäden für die Aktivierung von pro-apoptischen Genen (Entscheidungstransformation).

beeinflusst [6]. Die biologische Bedeutung der jeweiligen Signalkette ist aufgrund früherer evolutionärer Erfahrungen in den Genen gespeichert, was bedeutet, dass Zellen, die nicht zuerst auf das existentiell wichtigste Signal reagierten, sich weniger lang am Leben halten und replizieren konnten.

Ein besonders intensiv untersuchtes zelluläres Entscheidungssystem ist das p53-System (Übersichten: [7, 9, 10]). p53 ist ein Transkriptionsfaktor, der bei verschiedenen zellulären Stresssituationen wie DNA-Schäden, oxidativem Stress, aber auch bei Überexpression von Onkogenen aktiviert wird (Abb. 3).

Diese Aktivierung ist sehr komplex geregelt und läuft über zahlreiche Signalketten. Eine der bei DNA-Schäden wichtigsten Signalketten bewirkt den Abbau des Enzyms (MDM2, mouse double minute 2), das p53 normalerweise schnell mit kleinen Proteinen (Ubiquitin) verbindet. Durch diese Ubiquitinierung wird p53 den Eiweiß abbauenden Multienzymkomplexen (Proteasomen) zugeführt (die normale Halbwertszeit von p53 beträgt etwa 6–30 min). Durch Abbau des Enzyms MDM2 kann sich der Transkriptionsfaktor p53 daher anreichern und eine große Zahl von Genen stimulieren, aber auch Gene in ihrer Expression hemmen [20]. Liegen DNA-Schäden vor, so kann p53 zwei alternative Vorgänge auslösen: Entweder fördert es die Aktivität von Reparaturgenen und hemmt zugleich die Teilung (Proliferation) der betroffenen Zellen, oder aber es aktiviert Gene, die den programmierten Zelltod (Apoptose) fördern.

Diese „Entscheidung zwischen Leben und Tod“ erfolgt wesentlich aufgrund der Menge von p53, die durch höhere Dosen von γ - oder UV-Strahlung und die dadurch bewirkten DNA-Schäden zunimmt [21]. Hinzu kommen zahlreiche Einflussgrößen in Form von Enzymen, die p53 an bestimmten Stellen phosphorylieren, methylieren, sumoylieren oder acetylieren, in Form von Proteinen, die an p53 binden und dadurch die Affinität von p53 für bestimmte Promotoren erhöhen oder erniedrigen oder die Lokalisation im Kern und Cytoplasma beeinflussen, sowie in Form der Anwesenheit und Aktivität von p53-Homologen (p63 und p73) [8].

Insgesamt beeinflussen die Signalketten und Faktoren p53 dahingehend, entweder eine Apoptose einzuleiten oder die Zellen in ihrer Vermehrung zu arretieren und die DNA zu reparieren. Bei starken DNA-Schäden und daraus folgender hoher eigener Konzentration bzw. aufgrund der durch die Faktoren beeinflussten höheren Aktivität entscheidet sich p53 überwiegend zur Aktivierung der Expression proapoptotischer Gene wie *bax* und verändert so das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-apoptotischen Faktoren. Die dadurch induzierte Apoptose ist eine Entscheidung gegen die Zelle, aber für das Überleben des vielzelligen Organismus, weil eine Zelle mit DNA-Schäden unter Umständen zu einer Krebszelle werden kann. Bei niedrigeren DNA-Schäden und entsprechend geringerer eigener Konzentration bzw. Aktivität bewirkt p53 die Aktivierung von Genen, die den Zellzyklus hemmen (wie p21) und DNA-Schäden reparieren [22], so dass die Zelle überlebt.

Bei der Entscheidung zwischen Überleben der Zelle und programmiertem Zelltod sind Schwellenwerte beteiligt, in Form der Affinität von p53 für bestimmte Gencluster (hohe Affinität bei Genen für DNA-Reparatur und Arretierung des Zellzyklus, niedrigere Affinität bei Genen für Apoptose [23]). Außerdem kommt es bei höheren DNA-Schäden zu Oszillationen von p53 [24], die dazu beitragen könnten, die Apoptose zu fördern.

Die hier vereinfacht dargestellten Entscheidungsmechanismen des p53-Systems sind in Wirklichkeit sehr viel komplexer. Die zahlreichen beteiligten Signale und ihre Informationen werden – wie bei der Hefe – nach einem genetisch vorgegebenen Programm bewertet und verarbeitet und führen dann zu einer Entscheidung, die von außerordentlicher Bedeutung für den Organismus ist, weil nach mutativen Veränderungen sowohl im Gen für p53 als auch im Gen seines Inhibitors (MDM2) die Zelle – unter dem Einfluss auch anderer Mutationen – zu einer Krebszelle werden kann.

Derartige Entscheidungssysteme gibt es in jeder Zelle in großer Zahl. Sie kommen jeweils bei sich ändernden Bedingungen ins Spiel und entscheiden nach vorliegenden Informationen und genetisch vorgegebenen Programmen, wobei wegen ihrer komplexen Netzwerkstruktur das Ergebnis oft nicht voraussagbar ist. Bei einer Reihe solcher intrazellulären Entscheidungssysteme treten Oszillationen auf, deren Funktion noch nicht geklärt ist. Das gilt nicht nur für das p53-System, sondern auch für den Transkriptionsfaktor NF κ B [25] und für MAP-Kinasen [26]. Als Basis für Oszilla-

tionen dienen meist negative Rückkopplungssysteme – oft verbunden mit Verstärkermechanismen –, die mehrfach in mathematischen Modellen simuliert worden sind [27, 28].

Oszillationen könnten die Funktion haben, den Entscheidungsprozess zu optimieren, indem sie eine genauere Bewertung einer Situation ermöglichen [29]; diskutiert wird auch, dass die Zahl der Schwingungen bewertet wird und so die Signaltransduktion effektiver macht.

Entscheidungen auf neuronaler Ebene

Im Unterschied zu intrazellulären Entscheidungen beruhen neuronale Entscheidungen auf interzellulären Wechselwirkungen zwischen Nervenzellen und Nervenzellgruppen. Derartige Entscheidungen finden bei Tier und Mensch in großer Zahl statt: Sie betreffen Entscheidungen über Reaktionen auf äußere und innere Signale, über Bewegungsformen und Bewegungsrichtungen (Orientierung) und zahllose weitere Verhaltensweisen wie Lautäußerungen (Sprache), Entscheidungen über emotionale Zustände, hormonelle Aktionen und Reaktionen, über Interaktionen mit Artgenossen und Feinden, über Futter- oder Nistplätze sowie beim Menschen Entscheidungen auch unter Einbeziehung von gesellschaftlichen und religiösen Normen, um nur einige wichtige Bereiche zu nennen. Wir beziehen uns im Folgenden auf die Situation bei Säugetieren und speziell Primaten.

Als Instanzen bei solchen Entscheidungen werden zahlreiche neuronale Netzwerke in verschiedenen Hirnarealen tätig. Sie verarbeiten neue und frühere Informationen und sind oft in einem größeren Ensemble (circuits, loops) dynamisch miteinander verbunden [1, 11, 12]. Solche Netzwerke sind bereits bei der Verarbeitung von sensorischen Informationen und daraus resultierenden Entscheidungen über die Lenkung der Aufmerksamkeit auf bestimmte wahrgenommene Objekte tätig (sensorische Transformation [13, 30], Abb. 4). Die wahrgenommene sensorische Information muss dann interpretiert und gegebenenfalls in eine Verhaltensoption umgesetzt werden [31]. Dazu werden weitere wichtige Informationen herangezogen, wie solche von früheren Erfahrungen mit gleichen oder ähnlichen Situationen und den dazu gewählten Reaktionen. Diese Erfahrungen sind in verschiedenen Bereichen des Gehirns gespeichert. Im orbitofrontalen Cortex (OFC) wird dann oft geprüft, wie lohnend eine Handlungsoption ist [32]. Diese Bewertung kann im Arbeitsgedächtnis gespeichert werden und steht damit Netzwerken im lateralen präfrontalen Cortex zur Verfügung, um Handlungsoptionen zu planen und zu organisieren. Auch der dorsale anteriore cinguläre Cortex (dACC), das ventrale Striatum und Strukturen wie der Nucleus accumbens (NAc) sowie die basolaterale Amygdala sind bei der Entscheidung über die effektivste Handlungsoption tätig. Das Dopaminsystem gibt der Entscheidung eine emotionale Tönung und beeinflusst diese Strukturen in Richtung auf Belohnungserwartungen [33]. Viele neuronale Entscheidungen werden unter Mitwirkung dieser Netzwerke unbewusst oder unter Einbeziehung bewusster Anteile getroffen [34]. Die genaue Rolle bewusster Überlegungen („freier Wille“) ist dabei noch offen.

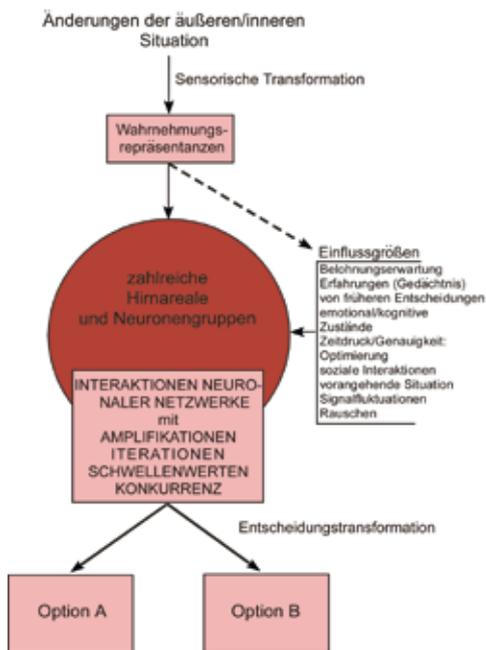


Abb. 4. Schema neuronaler Entscheidungen. Änderungen der äußeren (z.B. Veränderungen im Gesichtsfeld eines Primaten) oder inneren Situation werden durch Rezeptoren und Neuronengruppen wahrgenommen und in neuronale Repräsentanzen transformiert (sensorische Transformation). Wenn die Änderungen Entscheidungen erfordern, initiieren diese Repräsentanzen im Gehirn je nach senso-

rischen Informationen und Entscheidungsoptionen Interaktionen zwischen verschiedenen Hirnarealen. Dabei spielen Einflussgrößen eine wichtige Rolle. Bei den Interaktionen von Hirnarealen sind Amplifikationen bestimmter Neuronenaktivitäten über deren Synapsen, auch wiederholtes Durchlaufen von Erregungen, das Überschreiten von Schwellenwerten und Konkurrenz zwischen verschiedenen Entscheidungsoptionen zu beobachten. Für Entscheidungen sind oft frontale Cortexareale wesentlich (Entscheidungstransformation).

Die Informationen und (Vor-)Entscheidungen zu Handlungsoptionen werden von den Netzwerken des präfrontalen und auch des posterioren parietalen Cortex über verschiedene motorische und andere Cortexareale zu den Basalganglien geleitet, von dort werden sie zum Thalamus und von dort wieder zurück zu präfrontalen sowie zu den motorischen, prämotorischen und supplementärmotorischen Cortexarealen weitergegeben (dorsale Schleife). Von dort gelangen die Signale über die Pyramidenbahn zu den Motorzentren im Rückenmark, die die Bewegungen und Handlungen steuern – unter der Voraussetzung, dass die Basalganglien diese Signale „freigeschaltet“ haben. Die Basalganglien werden ihrerseits noch von Zentren des limbischen Systems (Amygdala, Hippocampus, mesolimbisches System) beeinflusst, die individuelle Lebenserfahrungen zur Entscheidungsfindung beisteuern (Übersicht: [1]).

Bei sensorisch bedingten Handlungen (z.B. Augen- und Kopfbewegung zum Empfang von Seh- und Hörreizen) fallen Entscheidungen schon im sensorischen Bereich und dazu gehörigen Hirnarealen [35]: Die Relevanz der wahrgenommenen Informationen wird durch Abgleich mit früheren Erfahrungen bestimmt und die Aufmerksamkeit über eine Selektion von Subpopulationen afferenter Neuronen und deren synaptischen Verbindungen – möglicherweise über eine Synchronisation ihrer oszillatorischen Aktivität – eingeregelt [36].

Gut untersucht ist die Wahrnehmung von sich bewegenden Objekten im Gesichtsfeld von Makaken, die darauf

mit Entscheidungen über ihre Augenbewegungen (Sakkaden) reagieren. Dabei kann im Versuch die Richtung von drei nacheinander sich bewegenden Punkten so variiert werden, dass die Richtungsinformation zweideutig wird. Die Affen reagieren darauf mit Entscheidungen, die quasi auf Wahrscheinlichkeitsannahmen basieren und die sich dann an ihren Augenbewegungen beobachten lassen.

Die Entscheidung und spezifische Ausführung der sakkadischen Augenbewegungen ist Ergebnis von Interaktionen zwischen Retina und verschiedenen Hirnregionen, nämlich dem Kerngebiet des CGL (corpus geniculatum laterale), corticalen Arealen wie V1 und MT (middle temporal areal, in dem richtungsselektive Neuronen aktiviert werden) sowie dem lateralen intraparietalen (LIP) Areal. In dem letztgenannten Areal wird offenbar der Input von MT-Neuronen über die Zeit integriert. Die daraus resultierenden motorischen Reaktionen müssen dann wiederum von den Basalganglien freigeschaltet werden [14].

Auch bei der Richtungsentscheidung der Augenbewegung spielen Belohnungserwartungen und Gedächtnis eine wichtige Rolle. Sie führen in manchen Fällen auch zu Richtungsentscheidungen ohne sensorischen Input [37].

Im Alltag muss das Gehirn optimale Entscheidungen in Hinblick auf Geschwindigkeit und Genauigkeit treffen [38], was unmittelbar zur Fitness beiträgt. Die Balance zwischen Geschwindigkeit und Genauigkeit einer Entscheidung wird moduliert durch eine Veränderung der Reaktionsschwelle auf die eingehenden Informationen – wobei die Schwellenwerte bei Entscheidungen unter Zeitdruck (wie sie gerade beim Menschen unter Termindruck häufig vorkommen) herabgesetzt werden [39]. Darüber hinaus haben Versuche an Ratten gezeigt, dass chronischer Stress die Fähigkeit, richtige Entscheidungen zu treffen, beeinträchtigt [40]. Allgemein wird bei neuronalen Entscheidungen das Überschreiten von Schwellenwerten in der Aktivität von Neuronen und Synapsen für wesentlich erachtet [30, 38, 41, 42]. Das wiederholte Durchlaufen von Erregung durch die genannten Areale führt z.B. zum Aufbau von hinreichend hohen Bereitschaftspotentialen in den motorischen Zentren, die nach Überschreiten einer Schwelle die Ausführung der Handlung in Gang setzen können.

Elektrophysiologische Analysen haben inzwischen zu Hypothesen und Modellen der zellulären neuronalen Prozesse bei der Entscheidungsfindung geführt: Wiederholte synaptische Aktivierung scheint die Stärke der synaptischen Verbindungen so zu beeinflussen, dass selbsterhaltende stabile Attraktor-Zustände in bestimmten neuronalen Netzwerken entstehen, die dann eine Entscheidung herbeiführen. Daran sind auch schnelle negative Rückkopplungen beteiligt. Mögliche konkurrierende Netzwerke werden dabei oft unterdrückt: „Winner takes it all“ [30]. Das wiederholte Durchlaufen könnte funktionell den bei intrazellulären Entscheidungen beobachteten periodischen Prozessen entsprechen. Eine Ratensynchronisierung, d.h. der Aufbau synchroner neuronaler Aktivität wurde bei der Richtungs Wahl für die Augenbewegung der Makaken beobachtet [37],

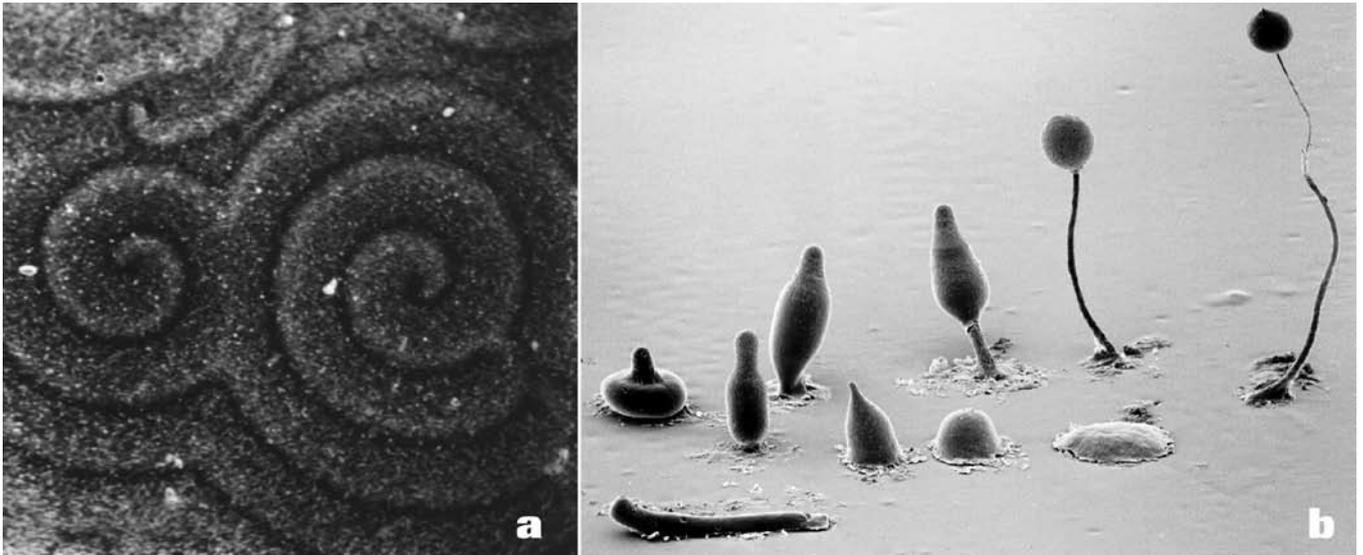


Abb. 5. *Dictyostelium discoideum* als Modellorganismus zur Untersuchung von Interaktionen von Einzelzellen. – **a.** Blick auf eine Kultur von *Dictyostelium*. Vor dem gleichmäßigen Auftragen auf eine Agarplatte wurden die Zellen ausgehungert, wodurch der Entwicklungszyklus (der zur Fruchtkörperbildung führt) induziert wurde, verbunden mit der Ausschüttung von cAMP. Zunächst scheiden nur einzelne Zellen diesen Transmitter aus – Nachbarzellen nehmen ihn auf und werden ihrerseits zur Produzenten des Transmitters, der in die Umgebung diffundiert. Gleichzeitig beginnen sich die anfangs kugeligen „Hunger-Zellen“ zu strecken und in Richtung des ansteigenden Gradienten zu wandern. Dabei entsteht ein Spiralmuster, das demjenigen der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion (Abb. 2) sehr ähnlich ist. Das Photo zeigt die Momentaufnahme der Reaktion vieler Hunderttausender Zellen auf das cAMP im Dunkelfeld-Mikroskop. Nur das gestreute Licht – hervorgerufen durch lang gestreckte Zellen, die zum ansteigenden cAMP (Spiralzentrum) wandern – ist hell sichtbar. Dunkle Bereiche entsprechen Zellen, die abgerundet sind und (noch) nicht wandern. [Photo C. Hilgardt, Inst. für Biophysik Universität Magdeburg]. – **b.** Verschiedene Stadien auf dem Weg zur Fruchtkörperbildung; sie wurden für die Aufnahme aus der Kultur entnommen und nach ihrem Entwicklungszustand arrangiert. Unten links ein nacktschneckenähnliches Aggregat aus Amöben, das sich koordiniert fortbewegen kann. Darüber im Uhrzeigersinn verschiedene Stadien der Aggregation mit immer deutlicherer Differenzierung. Nach 24 Std. ist der Fruchtkörper differenziert in Basalscheibe, Stiel und Sporenmasse. [Photo M. Grimson, R. Blanton, Texas Tech University].

ebenso wie eine Synchronität der periodischen Aktivität von Neuronen bei der Fokussierung der Aufmerksamkeit auf bestimmte Gestalteeigenschaften [43]. Beides könnte Signale aufsummieren und damit zum Überschreiten von Schwellenwerten in der Aktivität von Neuronennetzwerken beitragen.

Bei den hier besprochenen neuronalen Entscheidungen handelt es sich um relativ einfache Entscheidungssysteme, die sich auch im Tierversuch analysieren lassen und zu neuen Einsichten in den Mechanismus geführt haben, die jedoch noch keineswegs zu einer umfassenden Vorstellung von neuronalen Entscheidungen ausreichen. Entscheidungen bei Menschen – etwa bei ethischen Konflikten und anderen komplexen Situationen – sind dagegen in ihrem Zustandekommen noch weit weniger bekannt.

Entscheidungen in sozialen Systemen

Gruppenentscheidungen sind bei zahlreichen Bakterien, Pilzen und Einzellern wie auch insbesondere bei sozial lebenden Insekten, Wirbeltieren (Fische, Vögel, Säuger) und beim Menschen zu beobachten. Bei Gram-negativen und -positiven Bakterien kennt man seit längerem ein Gruppenverhalten, das wesentlich die Zelldichte der Population wahrnimmt (*quorum sensing*), aber auch eine interspezifische Kommunikation darstellt. Die Bakterien geben dabei Signalmoleküle (Autoinducer) ab, die von den Bakterien derselben oder auch einer anderen Art wahrgenommen und oberhalb einer bestimmten Konzentrationsschwelle

in Entscheidungen über zahlreiche physiologische Anpassungsmechanismen einbezogen werden. Sie beeinflussen z.B. die Bildung von Sporen und Biofilm, die Beweglichkeit oder die Virulenz oft über die Aktivierung spezifischer Gene (Übersichten: [44, 45]).

Ein besonders gut untersuchtes Beispiel für periodische interzelluläre Signale und deren Einfluss auf Entscheidungen einer Gruppe von Individuen ist die kollektive Amöbe *Dictyostelium discoideum* (Abb. 5a, b): Periodische cAMP-Signale werden von einzelnen Zellzentren, die sich unter bestimmten Bedingungen (Hunger) und gegenseitiger Konkurrenz gebildet haben, in einem Feld von einzeln lebenden Amöben ausgesendet. Die in der Nähe der Zentren befindlichen Zellen perzipieren diese cAMP-Signale und reagieren ihrerseits mit der periodischen Produktion und Ausschüttung von cAMP an weiter entfernt liegende Zellen (Abb. 5a). Jede Zelle, die cAMP mit Hilfe von Rezeptoren wahrgenommen hat, trifft eine Bewegungsentscheidung in Richtung auf die Herkunft der Signale, so dass alle Zellen im Umkreis um das Zentrum auf dieses zuwandern. An der Grenze zwischen zwei Zentren und ihrem Umfeld mag es auch bei dort sich befindenden Amöben zu Konflikten in der Richtungsentscheidung kommen. Die Anhäufung der Zellen im Zentrum führt später zu einem länglichen Gebilde von Zellen, das horizontal wandert und sich in Zonen differenziert (Abb. 5b), sich dann aufrichtet und zu einem Quasivielzeller mit Stiel- und Sporenzellen entwickelt [46, 47]. Auch bei der unterschiedlichen Differenzierung der Zellen (Stiel- oder

Sporenzelle) kommt es – je nach Schwellenwert – zu zellulären Entscheidungen. Insgesamt gibt es im Lebenszyklus von *Dictyostelium* sowohl Einzelzellentscheidungen – wie bei der Hefe – als auch Gruppenentscheidungen, bei der sich Zellen, wechselseitig beeinflussen. Diese Interaktionen und Entscheidungsfindungen zwischen Zellen, wie man sie bei *Dictyostelium* antrifft, werden auch als evolutionäre „Module“ (im Sinne von Bausteinen, die für andere Systeme genutzt werden) für die Entwicklung von vielzelligen Organismen diskutiert, bei denen es ja in vielfältiger Weise um Beeinflussung zellulärer Entscheidungen z.B. über Hormone bzw. neuronale Transmitter geht.

Die komplexesten Gruppenentscheidungen sind bei gruppenlebenden Tieren und beim Menschen zu finden. Eindrucksvoll sind zum Beispiel Filmaufnahmen von Fischschwärmen, die koordiniert schnelle Richtungsänderungen durchführen. Entscheidend dafür sind offenbar Richtungsentscheidungen einzelner Individuen, wie aus Versuchen mit Roboterfischen hervorgeht.

Am besten bekannt sind die individuellen Interaktionen bei sozialen Insekten: Bei Bienen wirbt eine Arbeiterin für eine Futterquelle, indem sie auf der senkrechten Wabe immer wieder einen Schwänzeltanz aufführt. Dabei gibt sie die Richtung zur Sonne, die zur Futterquelle führt, durch die Richtung der Achse ihres Tanzes auf der senkrechten Wabe, d.h. zur Schwerkraft an, die Nähe zur Futterquelle durch die Intensität (Geschwindigkeit) des Schwänzeltanzes. Dadurch werden weitere Arbeitsbienen „angeworben“, die dem Tanz nachfolgen und sich so für diese Futterquelle entscheiden.

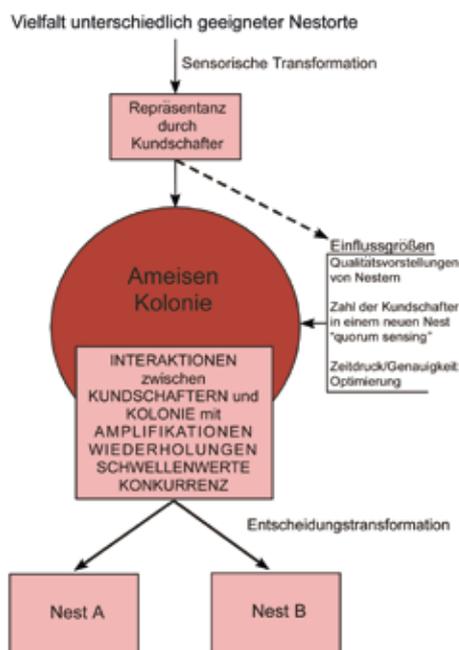


Abb. 6. Schema von Gruppenentscheidungen einer Ameisenkolonie bei der Suche nach einem neuen Nest. Die Eigenschaften von Nestorten werden von Kundschafterameisen wahrgenommen (sensorische Transformation). Sie vermitteln ihre Wahrnehmung (Informationen über die Eigenschaften eines möglichen Nestplatzes) an die Kolonie und rekrutieren weitere Kundschafter (Interaktionen) zu den verschiedenen Nestorten. Je nach Qualität kommen mehr Ameisen zu einem Ort durch sog. Tandem-Läufe (Amplifikation), bis ein Schwellenwert erreicht ist (Quorum sensing), bei dem die Kolonie sich nach wiederholtem Informationsaustausch insgesamt zu dem besten Nestort bewegt (Entscheidungstransformation).

Auch hierbei spielen Einflussgrößen eine wichtige Rolle, ebenso die Konkurrenz zwischen Nestorten mit unterschiedlichen Eigenschaftsprofilen.

Auch bei dem Auffinden neuer Nester werden Kundschafterinnen mobilisiert, die ebenfalls über die Zahl der Schwänzeltänze Informationen über die Eignung eines neuen Nistortes mitteilen und die Entscheidung des Schwarms zu einer dieser Möglichkeiten herbeiführen. Die Bienen in der Kolonie, die diese Tänze perzipieren, bilden eine Repräsentation der verschiedenen Nestorte in einer Art kollektivem Gedächtnis, das sich im Laufe des Entscheidungsprozesses langsam verändert. Das schützt sie unter anderem vor der Wahl eines wenig geeigneten Platzes bei zu schnellen Entscheidungen [48].

Ähnliche Entscheidungsprozesse gibt es bei Ameisen (Abb. 6). Bevor ein neues Quartier bezogen wird, werden Kundschafter in die Umgebung geschickt. Die verschiedenen möglichen Nestorte unterscheiden sich in ihren positiven und negativen Eigenschaften und konkurrieren miteinander in der Gunst der Kundschafter. Dabei werden Eigenschaften wie Höhe und Breite der Höhle, ihr Eingangsdurchmesser und ihre Helligkeit sowie die eventuelle Anwesenheit von toten Ameisen berücksichtigt [15]. Wenn die Kundschafter zu dem Rest der Gruppe zurückgekehrt sind, rekrutieren sie – je nach Qualität der Höhle – eine Anzahl weiterer Gruppenangehöriger, die ihnen in einem „Tandem-Lauf“ folgen und die sie dann ebenso zurück zur Gruppe bringen [49]. Diese rekrutieren wiederum weitere Gruppenmitglieder bis zu einer bestimmten Anzahl („quorum“) von Ameisen, bei der die Entscheidung der Gruppe getroffen wird und alle restlichen Mitglieder, die Königin und die Brut, zu der neuen Höhle transportiert werden. Die Massenbewegung der Ameisenkolonie aufgrund der Gruppenentscheidung wird somit ausgelöst durch einen schon oben so genannten „Quorum sensing“-Mechanismus, bei dem eine Schwelle, d.h. in diesem Fall eine bestimmte Anzahl von „Scouts“ für eine der Nestalternativen erreicht werden muss, um die Entscheidung herbeizuführen [50]. Diese Entscheidungen in sozialen Systemen ähneln denen von neuronalen Netzwerken, die ja ihrerseits an diesen sozialen Entscheidungen beteiligt sind [42].

Auf welchen Prinzipien und Mechanismen beruhen Entscheidungssysteme?

Die beobachtbaren und experimentell zugänglichen Entscheidungen von Lebewesen sind das Ergebnis von interaktiven informationsverarbeitenden Netzwerken, die auf molekularer, neuronaler, individueller sowie überindividueller Ebene angetroffen werden. Die Fähigkeit, zwischen verschiedenen Optionen zu entscheiden und eine der jeweiligen Situation angemessene Wahl zu treffen, die lebensförderlich ist und Schäden minimiert, ist das Ergebnis der Evolution und des individuellen Lernens. Mit anderen Worten: Das Handlungsziel stellt eine Anpassung dar, die der Selektion unterworfen ist. Die Wahl erfolgt auf der Grundlage von Bewertungskriterien für verschiedene Optionen, die entweder genetisch oder epigenetisch fixiert oder erworben und im Gedächtnis gespeichert sind. Bei der Bewertung spielt eine Reihe von Faktoren und Komponenten eine Rolle:

- Grundlage jeder Entscheidung sind **Signale** in der Umwelt oder im Inneren eines Organismus und entsprechend darauf eingestellte **Empfänger**, die über die Fähigkeit verfügen, einlaufende und in geeigneter Weise übersetzte Signale (z.B. Nervenimpulse, Transmitter u.a.) identifizieren zu können. Auf diese Weise werden Informationen über sich veränderte Bedingungen in der Außen- und Innenwelt generiert, die dem Entscheidungssystem zugeliefert werden. Diese Signale können physikalisch-chemische Veränderungen in der Umwelt sein, aber auch spezifische Moleküle (Pheromone, Hormone, Neurotransmitter), Verhaltensweisen (Bewegung, Gesten, Laute, Sprache) sowie beim Menschen Schriftzeichen und andere Signalmodalitäten.
- Ein wichtiger Mechanismus im Entscheidungsprozess sind **Schwellenwerte für bestimmte Optionen**. Diese Schwellenwerte sind genetisch fixiert oder aber individuell erworben und können gegebenenfalls durch Vorgeschichte und individuelles Lernen modifiziert werden. Welcher dieser Schwellenwerte zuerst überschritten wird, dessen Option wird in der Regel auch gewählt, so dass es zum Vollzug der Option kommt. Hierfür liefert das p53-System ein gutes Beispiel: Bei geringer DNA-Schädigung liegt p53 in leicht erhöhter Konzentration im Vergleich zur Norm vor und kann dann vorwiegend Gene für DNA-Reparatur und Zellzyklusarretierung anschalten, die eine hohe Affinität für p53 haben (niedriger Schwellenwert). Bei stärkeren DNA-Schäden liegt p53 hingegen in hoher Konzentration vor und aktiviert dann jene Gene, die eine niedrigere Affinität zu ihm haben. Die dadurch eingeleitete Reaktion (Apoptose) hat entsprechend einen hohen Schwellenwert für p53 [23]. Ähnlich unterschiedliche Schwellenwerte sind charakteristisch für eine Reihe weiterer Entscheidungsprozesse auf der Ebene einzelner Zellen wie auf der vielzelliger Organismen oder überindividueller Einheiten: Zu nennen sind die Cyclin-abhängigen Proteinkinasen (Cdk) und Transkriptionsfaktoren (E2F), die an der Entscheidung beteiligt sind, ob die Zelle eine weitere Replikationsrunde einleitet oder nicht [51], ferner Hormonkonzentrationen zur Auslösung der Ovulation und Geburt [52] und das beschriebene Quorum sensing. Vergleichbare, von unterschiedlichen Schwellenwerten abhängige Optionen gibt es auch bei technischen Systemen, z.B. bei der Temperierung von Räumen durch Ab- und Anschalten von Heizung und Kühlung, gegebenenfalls auch bei Auslösung von Alarm. Schwellenwerte dienen also dazu, die Wahl von Optionen je nach den Signalstärken zu steuern. Außerdem tragen sie dazu bei, rein stochastisch bedingte Entscheidungen für einzelne Optionen zu vermeiden, indem sie Signalfluktuationen niedriger Amplitude nicht wirksam werden lassen.
- **Wiederholungen (Iterationen, Periodizitäten)** von Signalen spielen im Entscheidungsprozess offenbar eine wichtige Rolle. Dies ist verständlich, denn die Qualität einer Entscheidung hängt von der Verlässlichkeit der Signale ab (die gegebenenfalls mit im Gedächtnis gespeicherten Erfahrungen mehrfach verglichen werden) und davon, ob sie in Konkurrenz zu anderen Signalen derselben oder einer anderen Modalität überhaupt von Relevanz sind. Wiederholte oder periodische Signale sind überdies – wegen der geringeren Adaptationsprozesse im sensorischen und effektorischen Bereich – leichter in der Lage, Schwellenwerte für bestimmte Entscheidungsoptionen nachhaltig zu überschreiten. Auch eine über positive Rückkopplungsschleifen verstärkte Generierung organischer Signale scheint ein durchgängiges Prinzip zu sein, um eine Entscheidung vorzubereiten. Zahlreiche Hormone werden beispielsweise periodisch produziert – vermutlich mit dem Ziel, Zellen möglichst effektiv in Richtung auf gewünschte Entscheidungen (bestimmte Genexpressionsmuster und/oder Aktivitäten von Enzymen u.a. Effektoren) zu beeinflussen. Die erhöhte Effektivität der periodischen Signale kann, wie am Beispiel des periodisch ausgeschütteten Wachstumshormons gezeigt wurde, darauf beruhen, dass auf eine periodische überschwellige Aktivierung nur jeweils eine kurzfristige Adaptation der Hormonrezeptoren und der nachfolgenden Signalkette folgt, während bei kontinuierlich präsenten Hormonsignalen eine permanente Gewöhnung (Adaptation) eintritt, mit der Folge, dass die Wachstumssignale nicht mehr wirken [53]. – Das Prinzip der Wiederholung scheint auch in den Oszillationen des p53-Systems verwirklicht zu sein. In diesem Fall sind die Dauer und Amplituden der Oszillationen anscheinend gute Indikatoren für die Höhe der DNA-Schäden [54]. Vergleichbares findet sich in der Technik: Periodische akustische und optische Signale lenken die Aufmerksamkeit auf sich und sind geeignet, gewünschte Verhaltensentscheidungen herbeizuführen (Pfeif-, Rauchsignale, Telefon-, Handysignale, Warnsignale wie Blinken, Polizeisirenen, Alarm u.a.). Die Werbung ist zudem fast immer mit einer wiederholten Präsentation von zu wünschenden Objekten verbunden, politische Propaganda ebenso. Wiederholte Abläufe wie Einschlafrituale bei Kindern oder religiöse Rituale wie tägliche Gebete, Feste, Glockenläuten sind geeignet, erwünschte Entscheidungen zu stabilisieren. Auch in der Wissenschaft ist die Entscheidung, ein Ergebnis als gesichert anzuerkennen, oft von wiederholten Untersuchungen mit gleichem Resultat abhängig.
- Entscheidungen gehen mit **Interaktionen** zwischen den an ihr beteiligten Komponenten von Signalketten, neuronalen Netzen und überindividueller Gemeinschaften einher. Sie führen letztlich zu einer **gegenseitigen oder einseitigen Unterdrückung konkurrierender Optionen**. Dies gilt auf zellulärer Ebene (z.B. die erwähnten Signalketten der Hefe [6]), wie auf der Ebene konkurrierender Neuronengruppen, ebenso bei sozialen Insekten, die verschiedene Nestoptionen bewerten. Beim Menschen ist Vergleichbares etwa bei der gegenseitigen Herabsetzung von Parteien während des Wahlkampfes zu beobachten, was Wirkungen zeitigt, da soziale Interaktionen zwischen Menschen die Entscheidungsfindung deutlich beeinflussen [55].

Ein besonderer Aspekt bei der Entscheidungsfindung ist die zur Verfügung stehende Zeit: In bedrohlichen Situationen, in denen es auf Sekunden ankommt, tauchen konkurrierende Optionen erst gar nicht auf, weil sie aus „evolutionärer Erfahrung“ ausgeblendet werden. Andere Entscheidungen (wie Berufs- und Partnerwahl des Menschen, Gewissensentscheidungen) sind eine ins Bewusstsein gelangende Wahl und erfordern längere Zeit.

Um solche Entscheidungen, die bewusste Anteile enthalten (wie Argumente, Ideen, Überzeugungen) und über einen Prozess des Abwägens getroffen werden, geht es im eigentlichen Sinne bei den aktuellen Diskussionen über die Willensfreiheit. In welchem Ausmaß dabei unbewusste Anteile die Wahl bestimmter Entscheidungsoptionen beeinflussen oder sogar bestimmen können, ist noch ein „weites Feld“ der Neurowissenschaften.

Prof. Dr. **Ludger Rensing** (Jahrgang 1932) promovierte 1960 an der Universität Göttingen, arbeitete danach zwei Jahre an der Universität Princeton (NJ/USA) und habilitierte sich 1966 in Göttingen für das Fach Zoologie. Von 1976 bis 1998 war er Inhaber des Lehrstuhls für Zellbiologie an der Universität Bremen. Arbeitsschwerpunkte sind molekulare Stressreaktionen, insbesondere von Stressgenen und -proteinen, und circadiane Rhythmen.

Institut für Zellbiologie, Biochemie und Biotechnologie der Universität Bremen, Postfach 33 04 40, 28334 Bremen

Prof. Dr. **Peter Ruoff** (Jahrgang 1953) promovierte 1987 an der Universität Oslo und ist seit 1993 Professor für Physikalische Chemie an der Universität Stavanger (Norwegen). Arbeitsschwerpunkte sind Kinetik von chemischen und biologischen Systemen/Oszillatoren und deren Modellierung.

Faculty of Science and Technology, University of Stavanger, 4036 Stavanger, Norwegen

Wir danken Prof. Dr. A. Kreiter für wichtige Anregungen und Frau Ulrike Nagler-Timm für ihre Beiträge bei der Bearbeitung des Manuskripts. Frau Dr. Christiane Hilgardt (Institut für Biophysik, Universität Magdeburg) und Herrn Prof. Dr. Richard L. Blanton (North Carolina State University, Raleigh NC/USA) danken wir für die Bilder der Abbildung 5.

Literatur

[1] G. Roth: Fühlen, Denken, Handeln. Suhrkamp Verlag, Frankfurt a. M. 2003. – [2] S. Pockett, *Behav. Sci. Law* **25**, 281 (2007). – [3] M. Pauen, G. Roth: Freiheit, Schuld und Verantwortung. Grundzüge einer naturalistischen Theorie der Willensfreiheit. Suhrkamp Verlag, Frankfurt a. M. 2008. – [4] B. Libet et al., *Brain* **106**, 623 (1983). – [5] C. S. Soon et al., *Nature Neuroscience* **11**, 543 (2008). – [6] L. Rensing, P. Ruoff, J. Theor.

Biol. **257**, 578 (2009). – [7] K. H. Vousden, X. Lu, *Nat. Rev. Cancer* **2**, 594 (2002). – [8] S. Das et al., *Cell Cycle* **7**, 154 (2008). – [9] E. C. Pietsch et al., *Oncogene* **27**, 6507 (2008). – [10] L. Römer et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 6440 (2006). – [11] I. Opris, C. J. Bruce, *Brain Res. Rev.* **48**, 509 (2005). – [12] S. B. Floresco et al., *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **8**, 375 (2008). – [13] L. P. Sugrue, G. S. Corrado, W. T. Newsome, *Nature Rev. Neurosciences* **6**, 363 (2005). – [14] S. Grossberg, P. K. Pilly, *Vision Research* **48**, 1345 (2008). – [15] P. K. Visscher, *Annu. Rev. Entomol.* **52**, 255 (2007). – [16] L. Rensing, M. Koch, A. Becker: A comparative approach to different memory systems. *Naturwissenschaften i. Dr.* (2009). – [17] L. Rensing, M. Koch, P. Ruoff, *Naturw. Rdsch.* **60**, 61 (2007). – [18] M. A. Schwartz, H. D. Madhani, *Annu. Rev. Genet.* **38**, 725 (2004). – [19] M. N. McClean et al., *Nat. Genet.* **39**, 409 (2007). – [20] T. Riley et al., *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **9**, 402 (2008). – [21] G. Li, V. C. Ho, *Br. J. Dermatol.* **139**, 3 (1998). – [22] L. Smeenk et al., *Nucl. Acid Res.* **36**, 3639 (2008). – [23] R. V. Sionov, Y. Haupt, *Oncogene* **18**, 6145 (1999). – [24] N. Geva-Zatorsky et al., *Molecular Systems Biology* **2**: 2006.0033, pp 1–13 (2006). – [25] A. E. C. Ihekweba et al., *IEE Proc. Syst. Biol.* **152**, 153 (2005). – [26] S.-Y. Shin et al., *J. Cell Sci.* **122**, 425 (2009). – [27] S. Pigolotti, S. Krishna, M. H. Jensen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 6533 (2007). – [28] I. W. Jolma, X. Y. Ni, L. Rensing, P. Ruoff: Harmonic oscillations in homeostatic controllers: Regulatory aspects of the p53 system. *Biophys. J. i. Dr.* – [29] G. Lahav, *Science's STKE* 264:pe55 (2004). – [30] X. J. Wang, *Neuron* **60**, 215 (2008). – [31] H. R. Heekeren, S. Marrett, L. G. Ungerleider, *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 467 (2008). – [32] J. D. Wallis, *Annu. Rev. Neurosci.* **30**, 31 (2007). – [33] S. M. Assadi, M. Yücel, C. Pantelis, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **33**, 383 (2009). – [34] H. C. Lau, R. E. Passingham, *J. Neurosci.* **27**, 5805 (2007). – [35] H. Nienborg, B. G. Cumming: Decision-related activity in sensory neurons reflects more than a neuron's causal effect. *Nature* (Epub ahead of print) (2009). – [36] A. K. Kreiter, *Neural Networks* **19**, 1443 (2006). – [37] A. Thiele, K. P. Hoffmann, *Exp. Brain Res.* **188**, 599 (2008). – [38] R. Bogacz, *Trends in Cognitive Sciences* **11**, 118 (2007). – [39] B. U. Forstmann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 17538 (2008). – [40] E. Dias-Ferreira et al., *Science* **325**, 621 (2009). – [41] E. Shea-Brown, M. S. Gilzenrat, J. D. Cohen, *Neural Comput.* **20**, 2863 (2008). – [42] J. A. R. Marshall et al., *JR Soc. Interface*, doi: 10.1098/rsif.2008.0511 (2009). – [43] K. Taylor et al., *Cereb. Cortex* **15**, 1424 (2005). – [44] M. B. Miller, B. L. Bassler, *Annu. Rev. Microbiol.* **55**, 165 (2001). – [45] S. Raina et al., *Biotechnol. Appl. Biochem.* **54**, 65 (2009). – [46] W. F. Loomis, *Adv. Exp. Med. Biol.* **641**, 39 (2008). – [47] V. C. McMains, X. H. Liao, A. R. Kimmel, *Ageing Res. Rev.* **7**, 234 (2008). – [48] T. D. Seeley, P. K. Visscher, *J. Exp. Biol.* **211**, 3691 (2008). – [49] R. Planqué et al., *Naturwissenschaften* **94**, 911 (2007). – [50] N. R. Franks et al., *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **364**, 845 (2009). – [51] L. L. Seville et al., *Curr. Cancer Drug Targets* **5**, 159 (2005). – [52] L. Rensing, U. Meyer-Grahlé, P. Ruoff, *Chronobiol. Internat.* **18**, 329 (2001). – [53] D. Waxman: Growth hormone pulse-activated STAT5 signalling: a unique regulatory mechanism governing sexual dimorphism of liver gene expression. In: Novartis Foundation Symposium 227 "Mechanisms and Biological Significance of Pulsatile Hormone Secretion". J Wiley, Weinheim 2000. – [54] K. B. Wee, U. Surana, B. D. Aguda, *PLoS ONE* **4** (2), e4407 (2009). – [55] A. Mojzisch, K. Krug, *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **8**, 498 (2008).