

Spektrum **SPEZIAL**

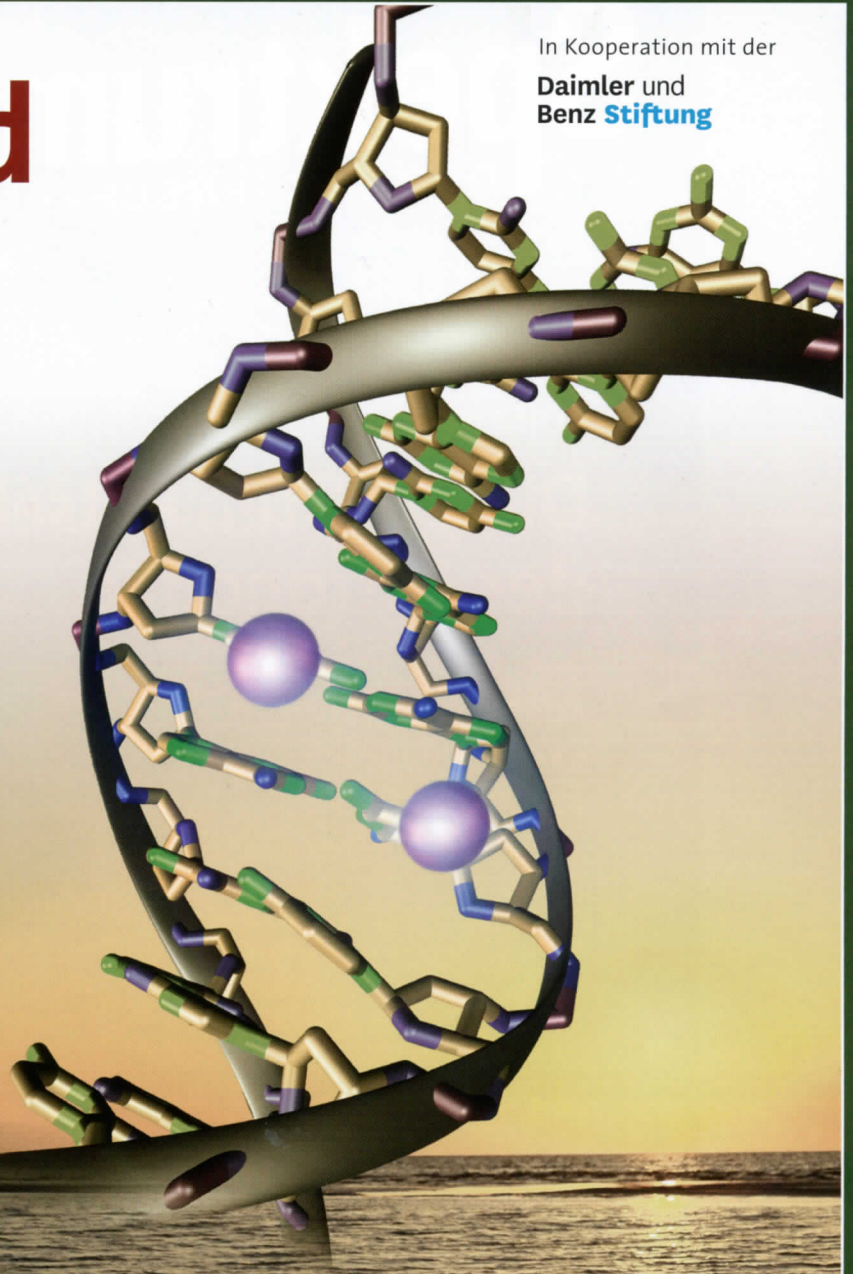
DER WISSENSCHAFT

BIOLOGIE • MEDIZIN • HIRNFORSCHUNG

In Kooperation mit der
Daimler und
Benz **Stiftung**

Gene und Umwelt

Wie wir werden,
was wir sind



DIE EPIGENETISCHE REVOLUTION
Wichtiger als die Gene ist ihre
umweltabhängige Regulation

VOLKSKRANKHEITEN
Welche Rolle die
Erbanlagen spielen

FOLGEN FRÜHER MISSHANDLUNG
Gewalt gegen Kinder
hinterlässt Spuren im Erbgut

www.spektrum.de

€ 8,90 (D) • € 9,70 (A) • € 10,- (L) • sFr. 17,40
24524



02

Gibt es ein Gen für Intelligenz?

Intelligenz ist größtenteils ererbt. Aber welche Gene sind dafür verantwortlich? Neue Studien zeigen: Sie beruht entweder auf einer bestimmten Kombination sehr vieler häufiger Genvarianten – oder auf wenigen seltenen Abwandlungen zahlreicher ganz unterschiedlicher Gene.

Von Lars Penke

Menschen unterscheiden sich in vielen geistigen Fähigkeiten: im Rechnen, im Wortschatz, im Drehen von Objekten im Kopf, im Erinnern, im Erkennen von systematischen Mustern oder Abweichungen davon, im schlussfolgernden Denken, im schnellen Reagieren auf Signale und so weiter. Mit diesen Unterschieden befasst sich schon seit Langem die differenzielle Psychologie. Entsprechend hat sie eine Vielzahl von so genannten psychometrischen Tests entwickelt, um zuverlässig zu ermitteln, wie gut jemand in den diversen kognitiven Bereichen im Vergleich zu anderen Menschen ist.

Seit über 100 Jahren zeigt sich dabei immer wieder ein ebenso simpler wie erstaunlicher Befund: Wer in einem sol-

chen Test besser abschneidet, erzielt auch in allen anderen im Mittel überdurchschnittliche Leistungen. Das ist höchst erstaunlich, weil die Prozesse der Informationsverarbeitung, die den jeweiligen Fähigkeiten zu Grunde liegen, sehr verschieden sein können. Natürlich gibt es Menschen, die zum Beispiel im sprachlichen Bereich besser sind als im mathematischen und deshalb bei jeder Art von verbalem Test besser abschneiden als bei allem, was mit Zahlen zu tun hat. Diese Unterschiede sind aber klein gegenüber denen, die herauskommen, wenn man bei sehr vielen Menschen die Leistungen in kognitiven Tests generell vergleicht. Daraus ergibt sich das Konstrukt der allgemeinen Intelligenz, das in der Praxis dem besser bekannten Intelligenzquotienten (IQ) sehr ähnlich ist.

Es handelt sich dabei zunächst einmal um eine statistische Abstraktion – ein Mittel, so knapp wie möglich auszudrücken, dass es testübergreifende Unterschiede in der mentalen Leistungsfähigkeit von Menschen gibt. Das hat bereits der britische Psychologe Charles Spearman (1863–1945) betont, der 1904 die allgemeine Intelligenz entdeckte. Doch wie aus einer Vielzahl von Studien seit damals hervorgeht, steckt mehr hinter dem Konstrukt. So hängt die allgemeine Intelligenz nicht von der Art der Messung ab: Legt man einer Gruppe von Menschen zwei völlig verschiedene Sets inhaltlich vielfältiger kognitiver Tests vor, so erhält man in der Regel ein sehr ähnliches Ergebnis. Die übergreifende Bedeutung der allgemeinen Intelligenz zeigt sich auch darin, dass sie es erlaubt, über Jahrzehnte hinweg wichtige Lebensaspekte wie Schulnoten, Berufserfolg, Einkommen, Gesundheitsverhalten, Krankheiten, Unfallwahrscheinlichkeiten, ja sogar die Lebenserwartung recht zuverlässig vorherzusagen.

Intelligentere Menschen lernen in der Regel nicht nur schneller und können sich neuen Umständen besser anpas-

AUF EINEN BLICK

GENETISCHE GRUNDLAGEN GEISTIGER FÄHIGKEITEN

1 Mehr als 100 Jahre Forschung haben gezeigt, dass **die allgemeine Intelligenz ein Persönlichkeitsmerkmal** ist, das sich verlässlich messen lässt, das gesamte Leben hindurch weit gehend konstant bleibt und eine ausgeprägte **genetische Komponente** hat.

2 Die genauen **biologischen Grundlagen der Intelligenz** sind aber noch ziemlich unklar. Anscheinend können viele verschiedene Gene unsere geistigen Fähigkeiten beeinflussen.

3 Hohe Intelligenz beruht offenbar darauf, dass die **Funktion des Gehirns** insgesamt nur wenig oder gar nicht beeinträchtigt ist. Eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Genvarianten kann diese Funktion jedoch stören und damit zu Einbußen bei der kognitiven Leistungsfähigkeit führen.

4 Wenn das zutrifft, wäre ein **genetischer Test auf Intelligenz** – etwa bei Ungeborenen – gar nicht oder allenfalls mit extrem hohem Aufwand möglich.

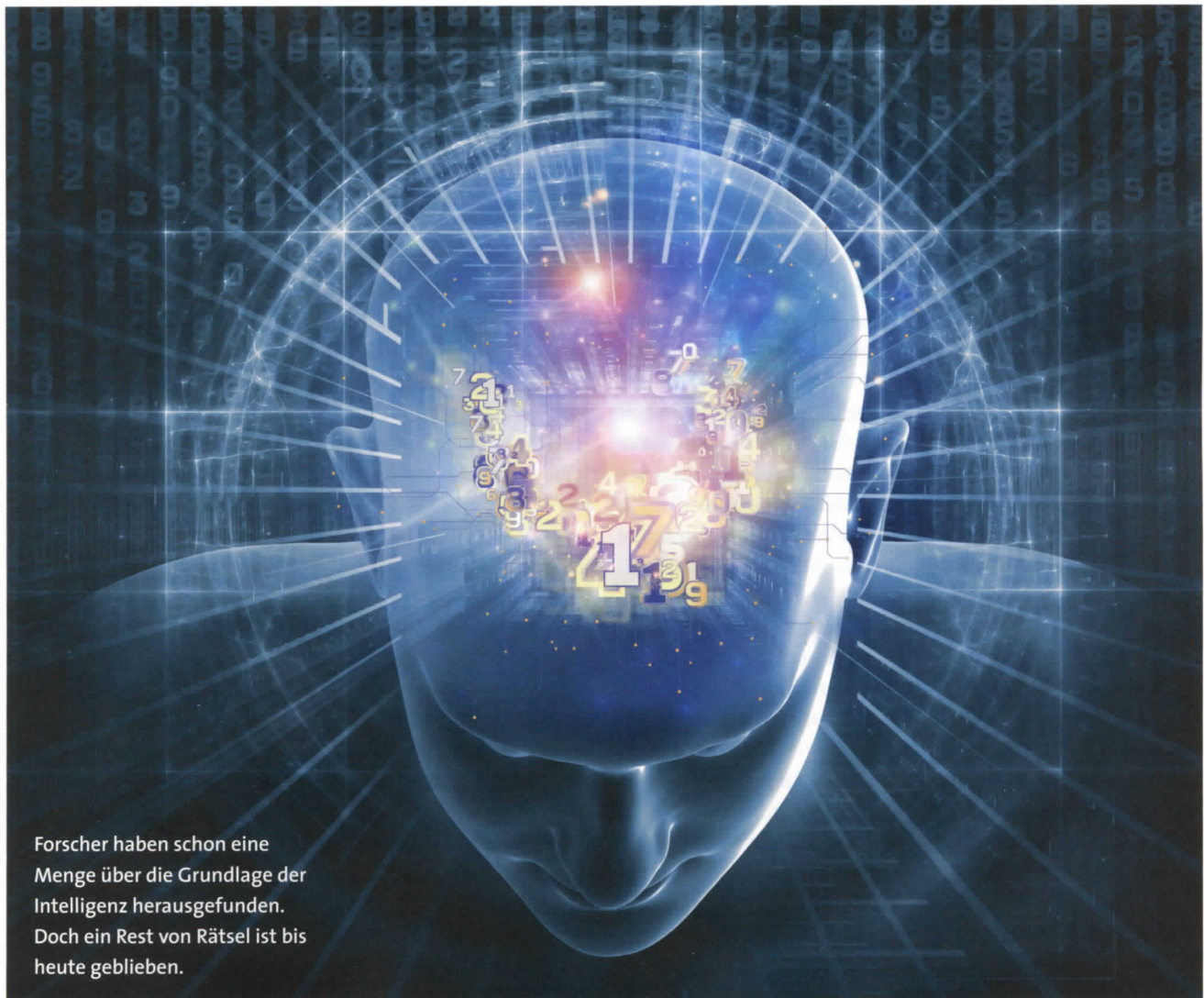
sen. Sie stellen sich meist auch geschickter an, wenn es darum geht, die vielen kleinen Herausforderungen des Alltags zu meistern – vom Verständnis von Fahrplänen bis hin zur korrekten Interpretation von Arzneimittelverschreibungen. Im Übrigen liegt es zu einem bedeutenden Teil am Rückgang der allgemeinen Intelligenz, wenn bei den meisten Menschen – aber keineswegs bei allen – die kognitiven Fähigkeiten im Alter nachlassen. Vom Ausmaß dieses Rückgangs hängt es ganz wesentlich ab, wie viel Unabhängigkeit und Lebensqualität sich jemand bis zum Tod bewahrt. In einer immer älter werdenden Gesellschaft ergibt sich damit für die Intelligenzforschung ein weites Feld mit enormer praktischer Bedeutung.

Hier möchte ich vor allem über die neuesten Erkenntnisse zu den molekulargenetischen und neuroanatomischen Grundlagen von Intelligenzunterschieden berichten. Wo im Gehirn manifestieren sie sich? Welche Genvarianten hängen mit ihnen zusammen? Auf diese Fragen gab es in letzter Zeit interessante Antworten.

In jedem Fall ist es sinnvoll, nach den biologischen Grundlagen der allgemeinen Intelligenz zu suchen. Schließlich hat

sie, wie zahlreiche Zwillings- und Familienstudien übereinstimmend belegen, eine maßgebliche erbliche Komponente. So ähneln sich eineiige Zwillinge, deren Erbgut identisch ist, in ihrer Intelligenz deutlich mehr als zweieiige, die genetisch nicht stärker übereinstimmen als normale Geschwister. Das gilt selbst dann, wenn sie kurz nach der Geburt getrennt und völlig unabhängig voneinander in verschiedenen Familien aufgezogen wurden. Ebenso gleichen angenommene Kinder ihren Adoptiveltern und -geschwistern, mit denen sie zwar die Umwelt teilen, aber nicht genetisch verwandt sind, hinsichtlich ihrer Intelligenz viel weniger als ihren biologischen Eltern. Auch wenn jede dieser Untersuchungsarten gewisse methodische Mängel aufweist, so sprechen die Befunde insgesamt doch klar für die Erbllichkeit von Intelligenz.

Hinzu kommt, dass Intelligenzunterschiede über die gesamte Lebensspanne sehr stabil sind. Am veränderlichsten scheinen sie in der Kindheit, in der das familiäre Umfeld die Testleistungen noch nachweislich beeinflusst. Aber schon mit elf Jahren haben sie sich so fest etabliert, dass die Rangfolge bis ins hohe Alter fast gleich bleibt: Wer in der Kindheit in



ISTOCKPHOTO / ANDREW OSTROVSKY

Forscher haben schon eine Menge über die Grundlage der Intelligenz herausgefunden. Doch ein Rest von Rätsel ist bis heute geblieben.

breiten Intelligenztests besonders gut abschnitt, wird auch noch mit 80 Jahren, also sieben Jahrzehnte später, zu den Besten gehören. Dies ergab eine von Ian Deary vom Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology der University of Edinburgh geleitete Nachfolgeuntersuchung des Scottish Mental Survey von 1932. Die seinerzeit von dem Psychologen Godfrey Thomson (1881–1955) organisierten Erhebungen, die 1947 wiederholt wurden, erfassen als bis heute weltweit einzige die Intelligenz in einem (fast) kompletten Geburtsjahrgang eines Landes. Das macht sie zu einer äußerst wertvollen Quelle repräsentativer Daten für die Intelligenzforschung.

Bedeutung der Gene für die Intelligenz nimmt mit dem Alter zu

Interessant ist dabei auch ein weiteres Ergebnis von Zwillings- und Familienstudien. Demnach nehmen genetische Einflüsse auf Intelligenzunterschiede mit den Lebensjahren stark zu, von etwa 40 Prozent in der Kindheit bis auf den doppelten Wert im hohen Erwachsenenalter. Dies läuft der verbreiteten Annahme völlig zuwider, wonach ererbte Eigenschaften im Lauf des Lebens an Bedeutung verlieren sollten, weil sie von mehr oder minder zufälligen Umwelteinflüssen wie Bildung oder sozialem Status verwässert werden.

An diesem Missverständnis zeigt sich, wie falsch die Vorstellung der meisten Menschen von Erblichkeit ist. Erblich bedeutet nur, dass ein Merkmal eine genetische Komponente hat; es muss deshalb nicht von Geburt an vorhanden oder das ganze Leben hindurch gleich stark ausgeprägt sein. De facto ist so ziemlich jede bisher untersuchte Eigenschaft, in der sich Menschen verlässlich messbar unterscheiden, zu einem gewissen Grad erblich, von der Intelligenz und der Körpergröße über die Persönlichkeit bis hin zu politischen Einstellungen, der Religiosität, dem Fernsehverhalten oder dem Ausmaß der Handynutzung.

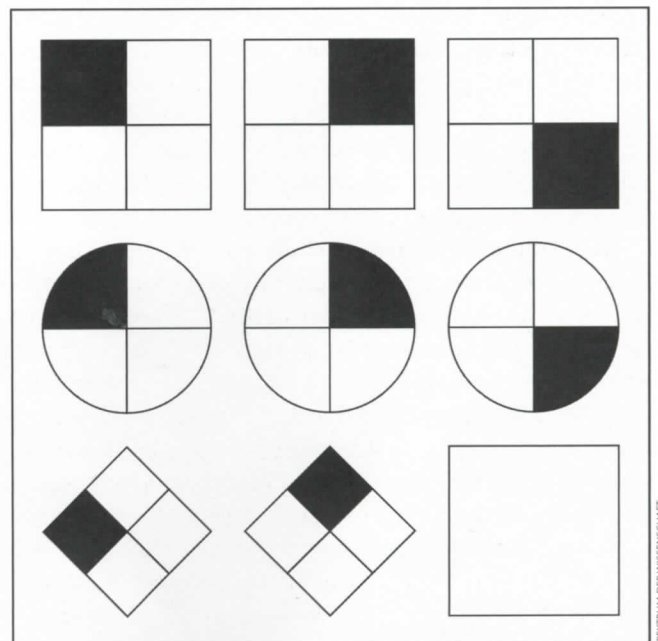
Dabei liegt es in der Natur des Erblichkeitskoeffizienten, dass verlässlichere Messungen – wie sie etwa für die Intelligenz möglich sind – tendenziell einen höheren genetischen Anteil ergeben. Dieser Koeffizient ist definiert als das Verhältnis zwischen den vererbten und den insgesamt erfassbaren Unterschieden in einer Eigenschaft, zufällige Messfehler eingeschlossen. Entwickelt hat ihn der englische Evolutionsgenetiker Ronald Fisher (1890–1962) als Hilfsmittel in der Agrarforschung. Er wollte damit erfassen, wie stark unterschiedliche Pflanzensorten, die auf demselben Feld (also in einer identischen Umwelt) angebaut werden, auf züchterische Maßnahmen ansprechen.

Der Kontrast zu Erblichkeitsschätzungen für menschliche Eigenschaften wie der Intelligenz könnte kaum größer sein. Menschen sind nicht fest und passiv irgendwo eingepflanzt, sondern suchen sich ihre Umwelt aktiv aus und formen sie. Welche Wahl sie dabei treffen und welchen Einfluss sie ausüben, hängt wiederum von ihren erblichen Potenzialen und Vorlieben ab; diese bestimmen zum Beispiel mit, in welchen Bereichen sich jemand aktiv weiterbildet und gezielt intel-

lektuellen Herausforderungen stellt. Zudem ist die Umwelt eines Menschen auch von anderen Personen geprägt, die auf ihn und seine teilweise erblichen Fähigkeiten reagieren, indem sie ihn zum Beispiel fördern, wenn sie eine besondere Begabung in ihm entdecken.

An solchen Mechanismen liegt es vermutlich, dass sich die vererbte Komponente von Intelligenzunterschieden über die Lebensspanne verstärkt: Während Kinder noch recht wehrlos den familiären Einflüssen ausgeliefert sind, können Menschen mit zunehmendem Alter durch Bildungswege, Berufswahl, soziale Kontakte und Freizeitgestaltung immer mehr Einfluss darauf nehmen, wie sehr sich ihr ererbtes Intelligenzpotenzial entfaltet. Dazu passt auch der Befund, dass die Erblichkeit von Intelligenz in ärmeren Bevölkerungsschichten, denen solche Möglichkeiten zur Selbstverwirklichung weniger offen stehen, geringer ist als in reicheren. Im Übrigen sind Gene nicht das ganze Leben hindurch gleich aktiv, sondern prägen sich teils erst in einem bestimmten Alter oder als Reaktion auf Umwelteinflüsse aus.

Aus diesen Gründen – und noch einigen anderen – geben Erblichkeitsschätzungen keinerlei Hinweis auf die genetische »Architektur« einer Eigenschaft. Sie erlauben also keine Rückschlüsse darauf, wie viele Genvarianten in welchem Ausmaß an einem Merkmal beteiligt sind, wie sehr die mitwirkenden Gene untereinander und mit der Umwelt interagieren oder wie häufig die jeweiligen Genvarianten in der Bevölkerung vorkommen. Erblichkeitsschätzungen wie die der Intelligenz belegen einzig und allein, dass genetische Unterschiede auf irgendeine Weise zu Unterschieden in der untersuchten Eigenschaft beitragen, es also eine biologische Grundlage dafür gibt. Für alle weiter gehenden Aussagen



Es gibt verlässliche Tests zur Messung der Intelligenz, in denen verschiedenste Aufgaben – hier ein Beispiel – mit Zeitlimit zu lösen sind.



Viele Erkenntnisse über die Erbllichkeit von Intelligenz stammen aus Untersuchungen an eineiigen Zwillingen, die in ihrem Erbgut übereinstimmen.

sind molekulargenetische Studien erforderlich. Bei diesen werden Unterschiede auf genetischer Ebene, also in der DNA, direkt erfasst und mit einer Eigenschaft wie der allgemeinen Intelligenz in Verbindung gebracht.

Solche Untersuchungen hängen sehr vom Stand der technischen Entwicklung ab: Die jeweils neueste Methode prägt die aktuelle Literatur. Die einfachste und schon am längsten genutzte Vorgehensweise sind Kandidatengestudien. In diesem Fall wählen Wissenschaftler bestimmte Gene anhand von Vorwissen über deren bekannte Funktionen aus – dieses Vorwissen kann etwa aus medizinischen oder mikrobiologischen Untersuchungen oder aus Experimenten mit Tieren stammen – und prüfen sie gezielt auf Zusammenhänge mit Intelligenz. Typische Kandidatengene sind dabei solche, die mit Neurotransmittern (Nervenbotenstoffen) und der chemischen Übertragung von Signalen zwischen Nervenzellen im Gehirn zu tun haben.

Nach Jahren derartiger Forschung sind die Ergebnisse allerdings eher ernüchternd: So gut wie keines der untersuchten Kandidatengene zeigt über mehrere Studien hinweg gleich bleibende Zusammenhänge mit Intelligenz. Der größte Erfolg ist da noch eine viel untersuchte Genvariante im *COMT*-Gen, das für die Catechol-O-Methyltransferase kodiert – ein Enzym, das bestimmte Botenstoffe im Gehirn deaktiviert. Doch selbst diese Genvariante erklärt gerade einmal 0,1 Prozent der Intelligenzunterschiede in der Bevölkerung.

Nur für das Nachlassen der mentalen Leistungsfähigkeit im Alter gibt es mit dem Gen für das Apolipoprotein E (*APOE*) einen etwas überzeugenderen Mitschuldigen. Varianten dieses Gens, das mit der Anpassungsfähigkeit von Nervenzellen im Gehirn und auch mit der Alzheimerkrankheit in Verbindung steht, erklären nach einhelligen Untersuchungsergebnissen zumindest drei Prozent der Unterschiede, die zwi-

schen gesunden Menschen beim altersbedingten Abbau der Intelligenz bestehen. Aber auch damit bleibt der ganz überwiegende Teil der genetischen Differenzen auf molekularer Ebene im Dunkeln.

Erkenntnisse aus genomweiten Assoziationsstudien

Diese enttäuschende Befundlage bestätigte sich in den letzten Jahren in einer für viele Forscher unerwartet deutlichen Weise, als rasante Fortschritte bei der DNA-Analyse so genannte genomweite Assoziationsstudien (GWAS) ermöglichten. Hier werden nicht mehr einzelne, auf der Basis von Hypothesen ausgewählte Genvarianten mit einer gemessenen Eigenschaft wie der Intelligenz in Beziehung gesetzt; vielmehr geschieht das mit einer riesigen Anzahl – in der Regel zwischen 500 000 und 1 000 000 – von genetischen Markern. Diese sind so gewählt, dass sie eine große Variation in der Allgemeinbevölkerung aufweisen. Somit kommt jede zugehörige Genvariante bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Menschen vor.

Die Marker einer GWAS sind zwar nicht repräsentativ für sämtliche rund drei Milliarden Basenpaare (»Buchstaben«) des menschlichen Genoms, aber immerhin für alle häufig in einer Population vorkommenden Genvarianten. Das liegt an dem Phänomen des Kopplungsungleichgewichts, wonach benachbarte Gene im Erbgut oft gemeinsam vererbt werden. Dadurch sollte jede häufige Genvariante mit merklichem Einfluss auf eine Eigenschaft zu einer statistisch nachweisbaren Assoziation zwischen einem GWAS-Genmarker und dieser Eigenschaft führen. Genomweite Assoziationsstudien sind also ein gutes Mittel, alle häufigen Genvarianten zu entdecken, die ein Merkmal beeinflussen.

Die Ergebnisse solcher Untersuchungen aus den letzten fünf Jahren sind jedoch durchwachsen. Für einige Krankhei-

ten wie die Makuladegeneration, bei der Netzhautzellen im Auge absterben, brachten sie den molekulargenetischen Durchbruch und für andere, zumeist medizinisch relevante Erscheinungen wie Stoffwechselanomalien einen beträchtlichen Erkenntnisgewinn. Bei psychischen Eigenschaften waren sie dagegen praktisch durchweg negativ: Weder für Intelligenz oder Persönlichkeitsmerkmale wie Extraversion oder emotionale Stabilität noch für psychische Störungen wie Schizophrenie, Autismus oder Depression fanden sich überzeugende Zusammenhänge mit GWAS-Markern.

Demnach gibt es in der Allgemeinbevölkerung keine einzelnen häufigen Genvarianten, die merkliche direkte Effekte auf psychische Eigenschaften wie Intelligenz haben. Zwar bestätigte sich der Effekt des *APOE*-Gens auf den altersbedingten Rückgang der mentalen Leistungsfähigkeit. Aber selbst für vermeintlich simple, hochgradig erbliche Eigenschaften wie die Körpergröße ließen sich in großen genomweiten Assoziationsstudien mit häufigen Genvarianten nur etwa zehn Prozent der Unterschiede zwischen Individuen erklären.

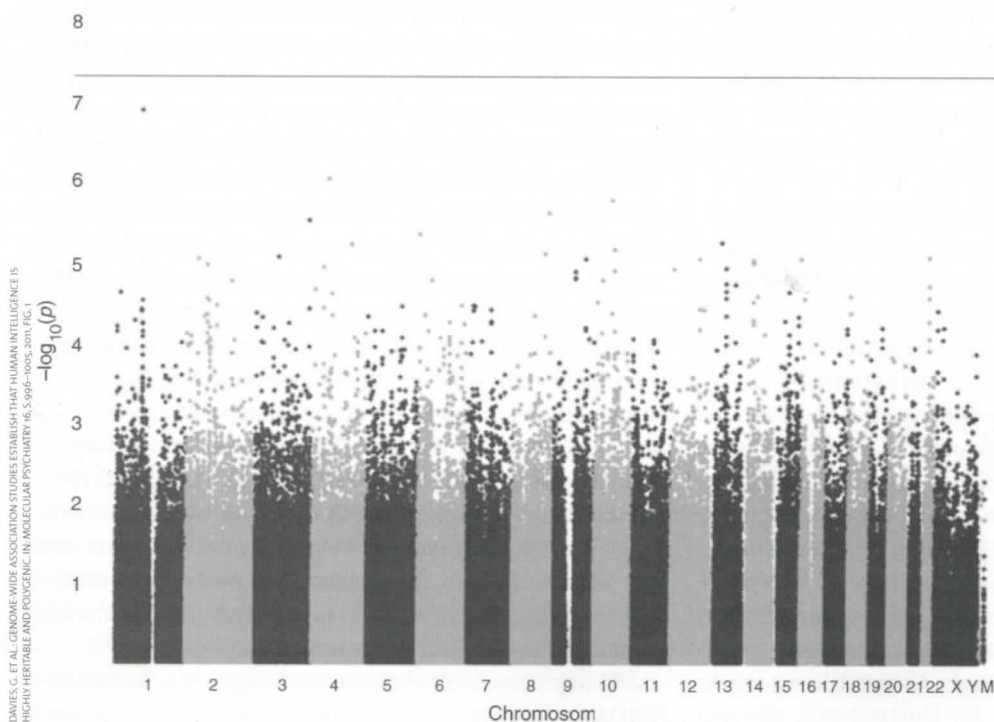
Rätselhafte genetische Basis

Für diese Befunde prägte der Redakteur Brendan Maher in der Fachzeitschrift »Nature« schon 2008 das Schlagwort von der »fehlenden Erblichkeit« (missing heritability) – eine etwas irreführende Bezeichnung; denn nicht die Erblichkeit fehlt, sondern ihre genetische Basis bleibt rätselhaft. Seitdem gab es verschiedenste Erklärungsversuche. So sah man die Schuld in der Vernachlässigung der Wechselwirkungen zwischen den Genvarianten oder Genen und der Umwelt oder in Problemen beim Messen der Eigenschaften, die das Ergebnis verzerren.

Eine der prominentesten Erklärungen bleibt bis heute, dass häufige Genvarianten komplexe Eigenschaften wie Intelligenz zum großen Teil erklären. Allerdings sollen jeweils Tausende davon zusammenwirken, wobei jede einzelne nur sehr kleine direkte Auswirkungen auf das betrachtete Merkmal hat. Das erscheint insofern plausibel, als Genvarianten, wie man weiß, oft viele verschiedene Eigenschaften beeinflussen. Umgekehrt könnte also auch eine bestimmte Eigenschaft von sehr vielen Genen abhängen.

Gemäß dieser Erklärung stehen Unterschiede von Menschen an sehr vielen Stellen des Genoms mit Eigenschaften wie Intelligenz in Verbindung. Über das angeborene Potenzial entscheidet letztlich die individuelle Kombination aller jeweils vorkommenden Genvarianten.

Passend zu dieser Theorie entwickelten die Genetiker Jian Yang und Peter Visscher vom Queensland Institute of Medical Research in Brisbane (Australien) 2010 das statistische Verfahren der genomweiten Analyse komplexer Eigenschaften (GCTA, nach englisch: genome-wide complex trait analysis). Dabei wird nicht der Zusammenhang einzelner Genvarianten mit einer Eigenschaft, sondern der einer Kombination aus vielen von ihnen analysiert. Zunächst gilt es, auf Basis der molekulargenetischen Daten subtile biologische Verwandtschaftsbeziehungen in der Bevölkerung zu ermitteln. Das ist möglich, weil selbst in einer durchmischten, repräsentativen Stichprobe der Bewohner eines großen Landes viele entfernte Verwandtschaften vorkommen: Im Durchschnitt sind zwei zufällig gewählte Menschen über sechs bis sieben Grade miteinander verwandt. Ähnlich wie in den bereits erwähnten Familien- und Zwillingsstudien dienen diese rein molekulargenetisch bestimmten Verwandtschaftsbezie-



Dieser so genannte Manhattan-Plot fasst die Ergebnisse einer genomweiten Assoziationsstudie für Intelligenz zusammen. Die Punkte entsprechen häufigen Genmarkern, gruppiert nach den Chromosomen, in denen sie vorkommen. Auf der y-Achse ist in logarithmischem Maßstab die statistische Signifikanz dafür abgetragen, dass der jeweilige Marker mit Intelligenz zusammenhängt. Die obere Linie kennzeichnet die Schwelle, ab der die Korrelation als nicht mehr zufällig gilt. Kein einziger Punkt liegt darüber. Demnach existieren keine häufigen Genvarianten, die nachweislich zur Intelligenz beitragen.

Viele Untersuchungen belegen einhellig einen Zusammenhang zwischen der Intelligenz eines Menschen und dem Ausmaß, in dem seine linke und rechte Körperhälfte übereinstimmen. Der Grad dieser Symmetrie lässt sich beispielsweise mit einem 3-D-Körperscanner ermitteln. Die Punkte in dem hier gezeigten Fall stellen Messdaten dar. Die Farben markieren automatisch erkannte Körperregionen und die Linien die ermittelten Körpermaße. Die plausibelste Erklärung für die Korrelation zwischen Links-rechts-Symmetrie und Intelligenz ist, dass beide Merkmale davon abhängen, wie einheitlich und damit ungestört sich der Organismus entwickelt hat.

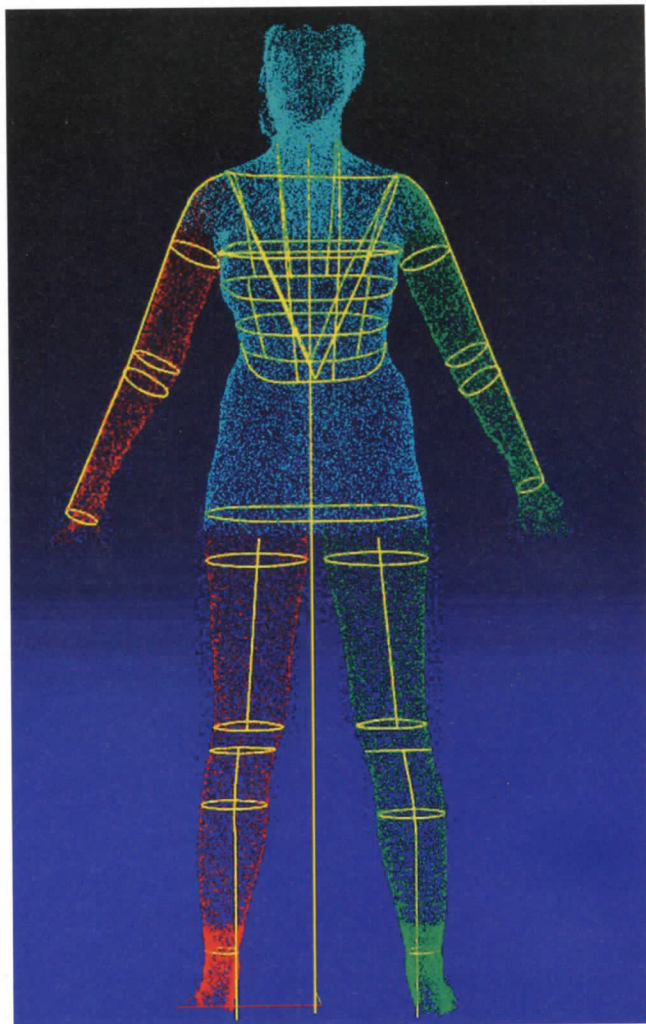
hungen dann dazu, den Grad der Erbllichkeit zu schätzen. Die GCTA erfasst dabei nur den Anteil, der mit häufigen Genvarianten zusammenhängt. Sie liefert daher eine Untergrenze der Erbllichkeit von Eigenschaften.

Interessanterweise ergeben GCTA-Analysen für die Intelligenz ebenso wie für die altersbedingte Abnahme mentaler Fähigkeiten hohe Erbllichkeitswerte, die mindestens zwei Drittel der Schätzungen von klassischen Zwillings- und Familienstudien entsprechen. Damit ist die Erbllichkeit der Intelligenz einwandfrei belegt. Dabei haben, wie diese Analysen nahelegen, alle Bereiche des Genoms einen ungefähr gleich großen Einfluss. Demnach sollten in der Tat sehr viele Gene an der Intelligenz beteiligt sein.

Mögliche Bedeutung seltener Genvarianten

Anders als zunächst behauptet, taugen die GCTA-Befunde aber nicht als endgültiger Beweis dafür, dass eine Eigenschaft auf einer Kombination vieler häufiger Genvarianten beruht. Sie passen nämlich auch zu einer Alternativerklärung für die »fehlende Erbllichkeit«, wonach die Intelligenz von seltenen Genvarianten abhängt. Diese sind dadurch definiert, dass sie bei weniger als fünf Prozent der Bevölkerung vorkommen. Sie können aber noch viel seltener sein und im Extremfall nur bei einzelnen Individuen auftreten. Wie alle genetischen Unterschiede entstehen sie durch Mutation. Wie man inzwischen weiß, haben Menschen im Vergleich zu anderen Spezies eine erstaunlich hohe Rate von Neumutationen. Jüngsten Schätzungen zufolge sind bei Neugeborenen im Durchschnitt 60 Basenpaare im Vergleich zum Genom ihrer Eltern verändert. Rund drei Viertel dieser Veränderungen kommen von den Samenzellen des Vaters, und je nach dessen Alter bei der Zeugung können es noch mehr sein.

Die meisten neuen Mutationen haben keine nachweisbaren Effekte. Nach Berechnungen des Evolutionsbiologen Peter Keightley von der University of Edinburgh beeinträchtigen durchschnittlich nur etwa 2,2 von ihnen die evolutionäre Fitness, also die Fortpflanzungschancen, ihres Trägers. Die anderen sind selektionsneutral, und es hängt vom Zufall ab, ob sie im Lauf der Zeit wieder aus der Population verschwinden oder zu häufigen Genvarianten werden. Mutationen mit negativem Effekt auf die Fitness vermögen sich je nach dem Grad ihrer Schädlichkeit dagegen nur über eine begrenzte



Zahl von Generationen zu halten, weil die natürliche Selektion ihnen entgegenwirkt. Sind sie nicht allzu nachteilig, können sie sich allerdings genauso schnell verbreiten, wie sie wieder entfernt werden. Das führt zu einer stationären Belastung der Bevölkerung mit seltenen ungünstigen Mutationen; Genetiker sprechen von einem Mutations-Selektions-Gleichgewicht. Schätzungsweise hat jeder Mensch etwa 200 bis 500 nachteilige Mutationen in seinem Genom.

Änderungen einzelner Gene mit starkem Effekt sind eine bekannte Ursache seltener Gehirnerkrankungen und spielen nach neueren Studien auch bei relativ häufig vorkommenden psychischen Störungen wie Schizophrenie und Autismus eine Rolle. Genauso gut denkbar wäre aber, dass nachteilige Mutationen die geistigen Fähigkeiten in ihrer vollen Bandbreite und somit die allgemeine Intelligenz in der breiten Bevölkerung mehr oder weniger beeinträchtigen. Eine besonders hohe Intelligenz entspräche dann dem »ungestörten« Idealfall mit einem optimal entwickelten Gehirn. Einzelne Neumutationen mit starken Auswirkungen oder angesammelte Belastungen durch mäßig schädliche genetische Veränderungen stören diesen Idealfall in unterschiedlichem Grad, woraus sich das volle Intelligenzspektrum ergibt. Eine

derartige Beteiligung seltener Genvarianten an einer Eigenschaft macht deren genetische Architektur sehr viel heterogener. Theoretisch können Menschen dann aus völlig unterschiedlichen genetischen Gründen einen bestimmten Wert in Intelligenztests erzielen.

Die beiden hier beschriebenen Erklärungen für die »fehlende Erblichkeit« der Intelligenz stehen derzeit als gleichberechtigte Hypothesen nebeneinander und werden in der Fachliteratur heiß diskutiert. Sie unterscheiden sich primär darin, dass häufige Genvarianten an einer begrenzten Zahl von Stellen im Genom vorkommen und in jeder Stichprobe zu finden sind, während seltene Abweichungen an praktisch jeder Stelle des Genoms auftreten können, die meisten Menschen an diesen Genorten aber übereinstimmen. Tatsächlich schließen die beiden Erklärungen einander aber keineswegs aus. Vielleicht treffen sie also auch beide zu. Seltene Mutationen könnten dann unter anderem für den Anteil der Erblichkeit verantwortlich sein, der sich mit den GCTA-Analysen nicht erklären lässt.

Letztlich bleibt somit festzuhalten, dass wir mit derzeit verfügbaren molekulargenetischen Daten nicht unterscheiden können, ob Kombinationen vieler häufiger oder einzelne seltene Genvarianten die genetische Basis der Intelligenz bilden. Dafür bedürfte es genomweiter Sequenzierungsstudien, die nicht nur mit repräsentativen Genmarkern arbeiten, sondern alle rund drei Milliarden Basenpaare des menschlichen Genoms einbeziehen. Solche Untersuchungen sind im Grunde bereits möglich, aber noch sehr kostspielig, äußerst aufwändig und analytisch höchst anspruchsvoll. Indem sie das komplette molekulargenetische Bild einschließlich aller seltenen Genvarianten liefern, versprechen sie jedoch eine endgültige Antwort auf die Frage, worauf die Erblichkeit von Eigenschaften wie der Intelligenz beruht. Die kommenden Jahre dürften in dieser Hinsicht sehr spannend werden.

Zusammenhänge mit der Körpersymmetrie ...

Vorerst bleibt nur, anhand von theoretischen Überlegungen und indirekten Hinweisen die Plausibilität beider Erklärungen abzuschätzen. Evolutionäre Betrachtungen legen nahe, dass eine Kombination vieler häufiger Genvarianten nicht die komplette genetische Grundlage von Intelligenz bilden kann; seltene Genvarianten müssen eine wesentliche Rolle spielen. Dies folgt beispielsweise aus der vielfach belegten Tatsache, dass hohe Intelligenz mit Erfolg in vielen wichtigen Lebensbereichen einhergeht, also beispielsweise mit höherer Lebenserwartung, höherem Einkommen und höherem sozialem Status. Selbst bei der romantischen Partnerwahl steht sie in der Regel weit oben auf der Liste der erwünschten Eigenschaften.

Aus evolutionärer Perspektive sind Einkommen und Sozialstatus Fitnessaspekte, welche die Intelligenz sichtbar für die natürliche Selektion machen. Vermutlich wirkten sie vor der Verbreitung effektiver Verhütungsmittel und dem demografischen Wandel hin zu kleineren Familien und längerer Lebenserwartung sogar noch wesentlich stärker. Wenn

aber Intelligenz durch natürliche Auslese begünstigt wurde und wird, dann sollten sich Genvarianten, die sie mindern, nicht in der Bevölkerung ausbreiten können, sondern schnell wieder verloren gehen und somit selten bleiben.

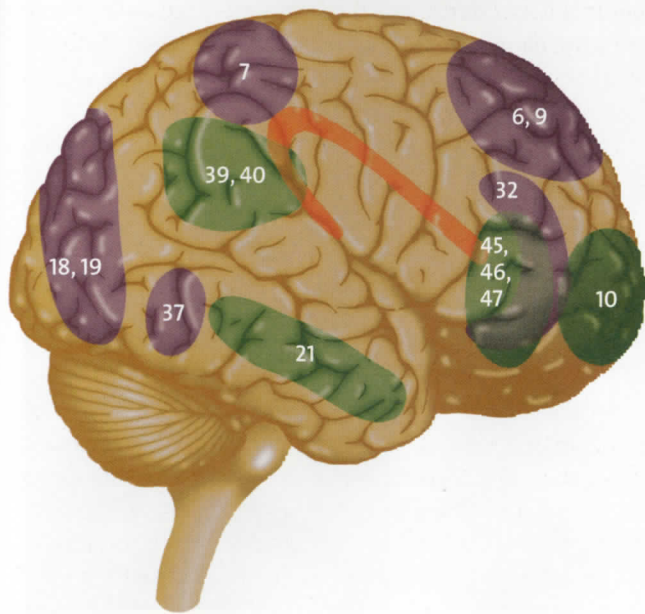
Eine indirekte Bestätigung dafür, dass seltene Genvarianten die Intelligenz verringern können, indem sie eine Abweichung vom Idealzustand bewirken, ergibt sich aus dem Nachweis merkwürdiger Verbindungen zwischen IQ und bestimmten physischen Merkmalen. So brachte eine ganze Reihe von Studien einen Zusammenhang mit der Körpersymmetrie ans Licht: Bei intelligenteren Menschen besteht eine größere Ähnlichkeit zwischen linker und rechter Körperhälfte.

Die Übereinstimmung von Körpermaßen, die im Bevölkerungsdurchschnitt auf beiden Seiten gleich groß sind – dazu gehört etwa die Länge der Ohren und Finger oder die Breite der Ellenbogen, Knie und Füße –, gilt als Indikator für Entwicklungsstabilität. Beim Menschen sollten beide Körperhälften, so die Annahme, von denselben Genen und Entwicklungsprogrammen beeinflusst werden. Abweichungen von der Symmetrie deuten daher auf Entwicklungsstörungen hin, die von ganz unterschiedlichen Umwelteinflüssen wie frühkindlichen Krankheiten oder Vergiftungen, aber auch von schädlichen Mutationen herrühren können. Da symmetrischer Körperbau und Intelligenz einander wohl kaum direkt beeinflussen, lässt sich der statistische Zusammenhang zwischen ihnen nur so deuten, dass beide von einer stabilen Entwicklung des gesamten Körpers, einschließlich des Gehirns, abhängen. Was immer diese Entwicklung stört, und da kommen höchst unterschiedliche Faktoren in Frage, kann negative Auswirkungen auf die Körpersymmetrie wie auch die Intelligenz haben. Beide Merkmale sind also indirekte Hinweise auf die »Systemintegrität« des gesamten Organismus.

In eine ähnliche Richtung deuten auch Befunde zum Sitz der Intelligenz im Gehirn, die unter anderem die Neuropsychologen Rex Jung von der University of New Mexico in Albuquerque und Richard Haier von der University of California in Irvine bereits 2007 veröffentlichten. Die beiden Forscher hatten alle bis dahin publizierten Studien über den Zusammenhang zwischen Gehirnstruktur und -funktion und einem hohen IQ gesichtet. Dabei stellte sich heraus, dass die Intelligenz keineswegs, wie früher angenommen, hauptsächlich im präfrontalen Kortex des Stirnlappens lokalisiert ist. Vielmehr beruht sie auf dem Zusammenspiel eines weiten Netzwerks von Gehirnarealen, das sich über die gesamte Großhirnrinde verteilt.

Dabei scheint kein einzelnes Hirnareal zwingend nötig für herausragende kognitive Leistungen zu sein. Am deutlichsten belegen dies Untersuchungen zu Geschlechtsunterschieden. Die Gehirne von Frauen sind nicht nur deutlich kleiner als die von Männern, sondern haben auch eine andere Struktur. Trotzdem ergaben repräsentative Studien für beide Geschlechter im Durchschnitt dieselbe Intelligenz.

Männliche Gehirne enthalten mehr graue und weibliche mehr weiße Substanz, wobei erstere aus Nervenzellen und letztere aus Nervenbahnen bestehen. Interessanterweise zei-



SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / ART FOR SCIENCE, NACH DEARY, I. J. ET AL.: THE NEUROSCIENCE OF HUMAN INTELLIGENCE DIFFERENCES IN NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE 11, 5: 207-211, 2010, FIG. 2

Für die in der Grafik markierten Hirnareale ergaben diverse Studien übereinstimmend einen Zusammenhang mit der Intelligenz. Die grün eingefärbten Regionen liegen in der linken, die roten in der rechten Hirnhälfte. Die Nummerierung entspricht der in den Neurowissenschaften üblichen Brodmann-Kartierung. Deutlich zu erkennen ist, dass die für Intelligenz bedeutsamen Areale weit verteilt sind. Das ockerfarbene Band symbolisiert eine der Nervenbahnen, die für das netzwerkartige Zusammenspiel der verschiedenen Regionen notwendig sind.

gen Studien, dass bei Männern die graue und bei Frauen die weiße Substanz stärker mit höherer Intelligenz zusammenhängt. Beide Geschlechter erreichen eine vergleichbare geistige Leistungsfähigkeit also anscheinend auf unterschiedlichem Weg.

Im Einklang damit fand ein Team um den Neuropsychologen Jan Willem Koenen von der Universität Aachen 2009 heraus, dass Menschen bei Intelligenztests dieselben Aufgaben mit unterschiedlichen Methoden lösen. Manche verbalisierten zum Beispiel ihre Überlegungen im Kopf, wenn sie ein Muster ergänzen sollten, während andere sich allein auf ihre bildliche Vorstellungskraft stützten. Diese Unterschiede in der Vorgehensweise waren auch im Kernspintomografen anhand der Aktivierung der entsprechenden Hirnareale nachweisbar. Da es sich bei den Versuchspersonen um eineiige und zweieiige Zwillingspaare handelte, wurde zugleich deutlich, dass die jeweiligen Strategien eine ausgeprägte genetische Komponente haben.

Zusammenfassend lässt sich also sagen: Viele neuronale Wege führen zur Intelligenz. Genau das aber passt zu der Hypothese einer heterogenen genetischen Basis, wie sie durch seltene Genvarianten entstehen würde.

Weit in der Großhirnrinde verteilte Netzwerke können allerdings nur dann zur Intelligenz beitragen, wenn die ver-

schiedenen Hirnareale effizient Informationen untereinander austauschen. Lange Nervenbahnen, die aus den Axonen von Nervenzellen bestehen und zusammen die weiße Substanz bilden, schaffen die nötigen Verbindungswege dafür. Ihr Zustand sollte also gleichfalls mit Intelligenz zusammenhängen. Wie gut er ist, lässt sich mit modernen kernspintomografischen Verfahren wie Diffusions-Tensor-Imaging und Magnetisierungstransfer-Imaging überprüfen.

... und der Integrität der Nervenbahnen im Gehirn

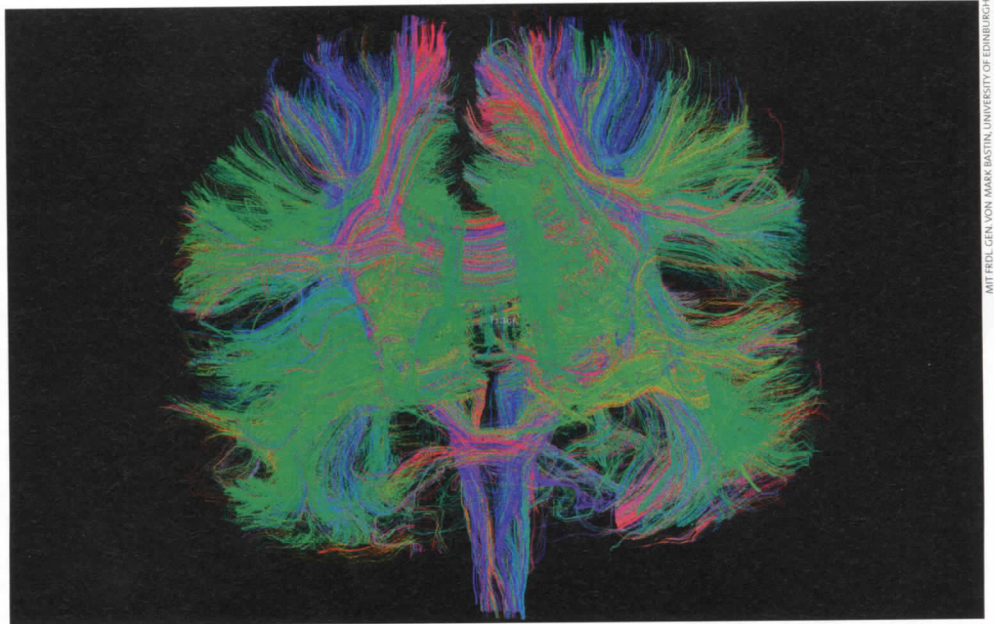
Solche Untersuchungen haben meine Mitarbeiter und ich kürzlich durchgeführt. Wenn wir aus dem Zustand vieler Nervenbahnen die Qualität der neuronalen Verbindungswege als gehirnweite Eigenschaft ableiteten, ergaben drei verschiedene kernspintomografische Methoden übereinstimmend deutliche Zusammenhänge mit der Intelligenz. Diese ist erwartungsgemäß umso höher, je mehr intakte neuronale Verbindungen existieren, die eine schnelle Informationsverarbeitung ermöglichen. Welche das im Einzelnen sind, spielt dabei keine Rolle. Es gibt also nicht etwa ganz bestimmte Nervenbahnen, die generell bei jedem Menschen für eine höhere Intelligenz wichtig sind; entscheidend ist vielmehr die Integrität des gesamten Systems neuronaler Verbindungswege. Somit gilt: Effiziente Gehirnnetzwerke bilden eine Voraussetzung für Intelligenz, aber sie können ganz unterschiedlich aussehen.

Unter reduktionistischem Blickwinkel wäre zu vermuten, dass ein relativ einfacher grundlegender Parameter wie die Integrität von Nervenbahnen im gesamten Gehirn eine einfachere genetische Architektur hat als Intelligenz. Eine erste genomweite Assoziationsstudie widerspricht dem aber. Wie bei der Intelligenz fanden sich keine häufigen Genvarianten mit starker Auswirkung auf den Zustand der Nervenbahnen. Deren genetische Architektur ist also gleichfalls komplex und vermutlich sogar heterogen.

Anderen Untersuchungen zufolge trägt eine gute langfristige Blutversorgung des Gehirns dazu bei, dass die weiße Substanz intakt bleibt. Diese ist beispielsweise bei älteren Menschen mit höheren Eiseneinlagerungen im Gehirn stärker geschädigt als bei anderen, was sich im IQ bemerkbar macht. Solche Einlagerungen häufen sich als Abbauprodukt von leichten Einblutungen durch Verletzungen feinsten Äderchen, die in der Regel unbemerkt bleiben, über Jahre hinweg an. Nun verkörpert eine ungestörte Blutversorgung ebenfalls einen sehr komplexen Aspekt der menschlichen Gesundheit. Man erkennt daran exemplarisch, wie Entwicklungsstabilität mit so unterschiedlichen Merkmalen wie der Intelligenz, der Körpersymmetrie und der organismenweiten Systemintegrität verquickt ist.

Als Resümee können wir demnach sagen, dass sich die allgemeine Intelligenz verlässlich messen lässt, lebenslang weitgehend unverändert bleibt und in hohem Maß genetisch beeinflusst ist. Für all das gibt es inzwischen viele überzeugende Belege. Dagegen liegen die genauen biologischen Grundlagen der Intelligenz noch ziemlich im Dunkeln. Vermutlich wer-

Diese anhand einer Diffusions-Tensor-Kernspintomografie erstellte Abbildung zeigt die gesamten Nervenbahnen im Gehirn eines Menschen. Solche neuronalen Verbindungswege erlauben die Übermittlung von Informationen zwischen den verschiedenen Hirnarealen. Die gehirnweite Integrität von Nervenbahnen hat sich als wichtige Grundlage der Intelligenz herausgestellt.



den sie sich als sehr heterogen erweisen. Klar ist, dass es nicht das eine »Intelligenzgen« gibt – und auch nicht eine Hand voll solcher Gene. Ebenso wenig existiert ein Ort im Gehirn, der über die Intelligenz entscheidet. Stattdessen bilden viele Gene die erbliche Grundlage unserer geistigen Fähigkeiten. Zudem deutet einiges darauf hin, dass es bei verschiedenen Menschen ganz andere Genvarianten sind, welche ihre jeweilige Intelligenz beeinflussen. Auch scheint das Gehirn auf viele verschiedene Arten intelligent reagieren zu können, indem es die vorhandene »neuronale Infrastruktur« geeignet nutzt. Intelligenz beruht deshalb höchstwahrscheinlich auf der allgemeinen Integrität unseres Denkkorgans. Das macht sie anfällig für seltene genetische Mutationen.

Aus alldem folgt schließlich, dass ein brauchbares genetisches Screening für Intelligenzunterschiede wohl eine Utopie bleiben wird. Bisher gibt es jedenfalls keine aussagekräftigen Genmarker für einen solchen Test. Auch wenn große Sequenzierungsstudien doch noch relevante Genvarianten zu Tage fördern und ähnlich umfangreiche Sequenzierungen des Genoms für ein Screening eingesetzt würden, ist es unwahrscheinlich, dass dabei im Einzelfall alle beteiligten seltenen Genvarianten entdeckt werden – ganz zu schweigen von den statistischen Problemen, aus einer so riesigen Datenmenge eine verlässliche Vorhersage zu extrahieren. Überdies könnte ein genetisches Screening selbst im Idealfall nur den erblichen Anteil der Intelligenz aufdecken und wäre damit einem simplen, herkömmlichen Intelligenztest unterlegen, der auch den Umwelteinfluss erfasst. Niemand braucht also zu befürchten, dass solche Informationen in Zukunft von Arbeitgebern, Versicherungen oder ehrgeizigen Eltern missbraucht werden könnten.

Ein tieferes Verständnis der genetischen und neuronalen Grundlagen von Intelligenz verspricht jedoch große Fortschritte im medizinischen Bereich. Auf seiner Basis sollten sich zum Beispiel Therapien für geistige Behinderungen,

schwere Lernstörungen oder den altersbedingten Abbau mentaler Fähigkeiten entwickeln lassen. Außerdem bahnen solche Erkenntnisse den Weg für personalisierte Behandlungen, die vor allem dann von Bedeutung sein werden, wenn sich die Heterogenität der biologischen Grundlagen von Intelligenz bestätigt. Und letztlich bleibt es in sich eine faszinierende Forschungsfrage, was genau dafür sorgt, dass wir Menschen unterschiedlich intelligent sind. ~

DER AUTOR



Lars Penke ist Dozent in der psychologischen Abteilung der University of Edinburgh (Großbritannien). Er hat bis 2003 an der Universität Bielefeld Psychologie studiert und 2007 an der Humboldt-Universität zu Berlin promoviert, wo er sich 2011 auch habilitierte.

QUELLEN

- Banks, G.C. et al.:** Smarter People are (a bit) More Symmetrical: A Meta-Analysis of the Relationship between Intelligence and Fluctuating Asymmetry. In: *Intelligence* 38, S. 393–401, 2010
- Davies, G. et al.:** Genome-Wide Association Studies Establish that Human Intelligence is Highly Heritable and Polygenic. In: *Molecular Psychiatry* 16, S. 996–1005, 2011
- Deary, I.J. et al.:** The Neuroscience of Human Intelligence Differences. In: *Nature Reviews Neuroscience* 11, S. 201–211, 2010
- Johnson, W. et al.:** Heritability in the Era of Molecular Genetics: Some Thoughts for Understanding Genetic Influences on Behavioral Traits (Target Article). In: *European Journal of Personality* 25, S. 254–266, 2011
- Penke, L. et al.:** Brain White Matter Tract Integrity as a Neural Foundation for General Intelligence. In: *Molecular Psychiatry* 17, S. 1026–1030, 2012

WEBLINK

Diesen Artikel sowie weiterführende Informationen finden Sie im Internet: www.spektrum.de/artikel/1188724