

EUROBRAIN D

Gene und Gehirn

GENE UND GEHIRN

- 1** EINLEITUNG
2, 3 & 4 DIABETES,
 PSYCHIATRIE UND
 NEUROWISSENSCHAFTEN:
 BESTEHT EIN GENETISCHER
 ZUSAMMENHANG?
5, 6, 7 & 8 NEUROLOGISCHE
 KRANKHEITEN UND
 ERBLICHE VERANLAGUNG

EINLEITUNG

Die Europäische Dana Alliance for the Brain (EDAB) organisiert jedes Jahr eine öffentliche Veranstaltung zu einem aktuellen Gebiet der Neurowissenschaften. Die erste Veranstaltung fand 1999 zu Ehren des Spezialisten für Parkinson-Krankheit Prof. D. Marsden in London statt. Die zweite folgte im Dezember 2000 an der Universität Bern zum Thema „Genom und Gehirn“; von ihr legen wir Ihnen im vorliegenden Heft einen Kurzbericht vor. Zu Wort kommen aus diesem Anlass die beiden Spezialisten Prof. Christian W. Hess, Leiter der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Inselspitals Bern, und Gérard Waeber von der Abteilung für Innere Medizin der Universitätsklinik des Kantons Waadt, CHUV, in Lausanne. Der eine behandelt die mit neurologischen Erkrankungen verbundenen genetischen Aspekte, der andere, ebenfalls vom genetischen Standpunkt aus, die möglichen Interaktionen zwischen der psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen sowie von Stoffwechsel-Krankheiten. Die im vergangenen Jahr erfolgte Entzifferung des menschlichen Genoms hat, ganz besonders was das

Nervensystem anbelangt, hinsichtlich der Diagnose als auch der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten bestimmter Störungen neue Perspektiven eröffnet.

Die öffentlichen Veranstaltungen der EDAB bieten dem interessierten Publikum (das sich im medizinischen Bereich nicht unbedingt auskennt) die Möglichkeit, etwas über die neusten Fortschritte der Grundlagenforschung im Bereich der Neurowissenschaften und ihre klinische Relevanz zu erfahren.

Die öffentliche Veranstaltung der EDAB wird jedes Jahr in einem anderen europäischen Land organisiert. Nach England und der Schweiz war am 6. Juni 2001 Deutschland an der Reihe, das die Veranstaltung anlässlich des Kongresses der Deutschen Neurowissenschaftler in Göttingen durchführte. Die nächste Veranstaltung wird im Juli 2002 im Rahmen des Forums der Europäischen Gesellschaften für Neurowissenschaften (FENS) in Paris stattfinden.

Béatrice Roth, PhD
 EDAB, Lausanne

CONTACT

Béatrice Roth, PhD
 Institut de Physiologie
 7, rue du Bugnon
 CH-1005 Lausanne
 Schweiz
 Tel./Fax: +41 21 692 55 25
 dana1997@iphysiolsg1.unil.ch
 www.unil.ch/edab

Elaine Snell
 Vicarage House
 58-60 Kensington Church Street
 London W8 4DB, U.K.
 Tel.: +44 207 937 7713
 Fax: +44 207 937 4314
 edab@which.net
 www.edab.net

Diabetes, Psychiatrie und Neurowissenschaften: Besteht ein genetischer Zusammenhang?

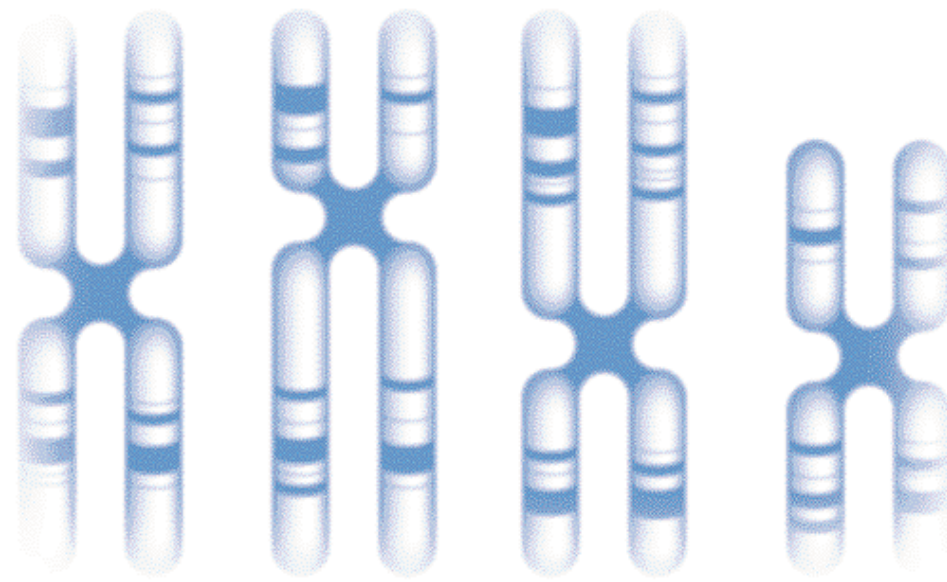
EPIDEMIOLOGISCH

Epidemiologisch weisen psychiatrische, neurologische und Stoffwechsel-Krankheiten viele Ähnlichkeiten auf. Viele Erkrankungen aus diesen medizinischen Gebieten sind polygenetisch bedingt und von hoher Prävalenz. Schätzungen zufolge leiden mehr als 15 Millionen Amerikaner an einer Abhängigkeit, einschliesslich Alkoholismus; mehr als 2,5 Millionen Amerikaner leiden unter Epilepsie und mehr als 350000 Personen unter Multipler Sklerose. Die neurologisch bedingte Schwerhörigkeit befällt beinahe 10% der amerikanischen Bevölkerung. Bezüglich Stoffwechsel-Krankheiten hat uns die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit ebenso beunruhigenden Zahlen aufgeschreckt: Etwa 6 bis 7% der Weltbevölkerung leiden unter Diabetes, also annähernd 16 Millionen in den Vereinigten Staaten. Jährlich werden in diesem Lande ungefähr 800000 neue Diabetes-Fälle festgestellt, so dass die Zahl Kranken in den nächsten 10 Jahren auf über 23 Millionen anwachsen dürfte. Diabetes ist damit die erste nicht infektiöse Erkrankung, welche die von der WHO erarbeiteten Kriterien einer epidemischen Verbreitung erfüllt. Während die Zahl der durch Krebs, Hirnschlag oder Herz-Kreislauf-Krankheiten bedingten Todesfälle rückläufig ist, hat die Sterblichkeit infolge Diabetes in den letzten 12 Jahren um 30% zugenommen. Weltweit stehen die psychiatrischen, neurologischen und Stoffwechsel-Krankheiten – sowohl was das menschliche Leid als auch was die Kosten anbelangt – an vorderster Stelle. Ausser den beunruhigenden Zahlen haben

alle diese Erkrankungen einen weiteren gemeinsamen Nenner. Es sind polygenetisch bedingte Krankheiten, deren Manifestation als Phänotyp als Ergebnis der Interaktion zwischen genetisch bedingter Anfälligkeit und Umweltfaktoren angesehen werden kann. Nachdem die Sequenzierung des menschlichen Genoms bereits abgeschlossen ist, gilt es nun die Möglichkeit auszuschliessen, dass bestimmte Gene auch für Stoffwechsel-Krankheiten sowie neurologische und psychiatrische Erkrankungen verantwortlich sind. Man geht heute davon aus, dass das menschliche Genom ungefähr 40000 Gene umfasst. Im Jahr 2001 ist erst die Struktur von 12000 Genen gut bekannt; sie kodieren Proteine, deren Funktion wir kennen. Aber nur 1129 dieser menschlichen Gene werden heute eindeutig mit einer Krankheit in Zusammenhang gebracht. Mit anderen Worten: Zwar sind die ersten Gene für monogenetische Erkrankungen des Menschen identifiziert worden, aber die an polygenetischen Erkrankungen massgeblich beteiligten Gene konnten noch nicht identifiziert werden.

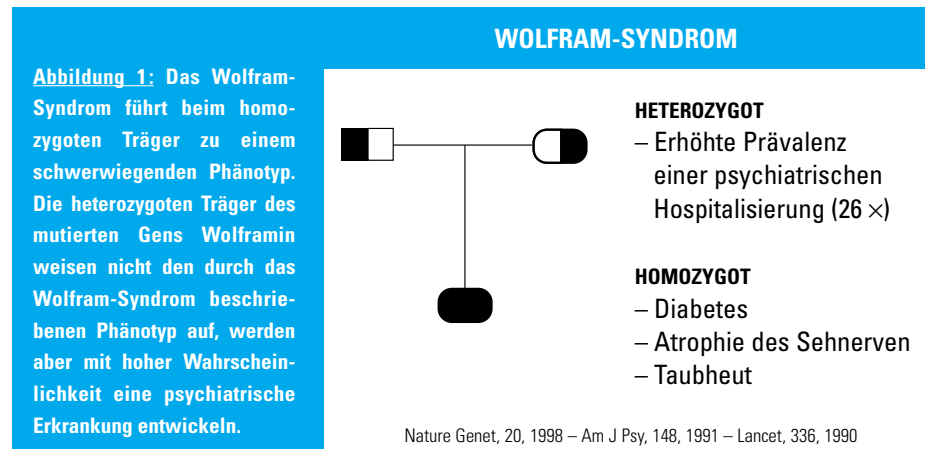
IST EIN GENETISCHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PSYCHIATRISCHEN, NEUROLOGISCHEN UND STOFFWECHSEL- KRANKHEITEN DENKBAR?

Epidemiologisch betrachtet sind bestimmte Zahlen der Prävalenz beunruhigend. Beispielsweise schätzt man die Prävalenz von Depressionen in den USA auf 4% der Gesamtbevölkerung und auf mehr als 17% der Diabetiker. Aus einer Reihe von Publikationen über manisch-depressive



Patienten geht hervor, dass bei ihnen die Prävalenz von Diabetes dreimal so hoch ist wie in einer gleichaltrigen Kontrollgruppe. Es ist nicht einfach, diese Zahlen zu interpretieren, da die hohe Prävalenz für Diabetes bei depressiven oder manisch-depressiven Patienten möglicherweise auf spezifische, durch die Grunderkrankung bedingte psychosoziale Faktoren zurückzuführen ist oder dass der Diabetes durch gewisse Medikamente verursacht wird. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anfälligkeit für beide Erkrankungen auf einer ihnen gemeinsamen organischen, insbesondere genetischen Veränderung beruht.

Einige Beispiele der medizinischen Genetik mögen dies illustrieren. Im Jahr 1998 gelang es dem Team von Prof. Allen Permutt auf Chromosom 4 das Gen Wolframin zu bestimmen, das in mutierter Form für das Wolfram-Syndrom verantwortlich ist. Es handelt sich dabei um eine seit 1938 bekannte degenerative Nervenerkrankung, die mit Diabetes, Degeneration des Sehnerven und Schwerhörigkeit einher geht. Das Gen Wolframin kodiert für ein Membranprotein, das sowohl im Zentralnervensystem als auch in den Insulin produzierenden Langerhans'schen Zellen vorkommt. Es ist nun interessant festzustellen, dass bei Kindern, die homozygote Träger einer Mutation des Wolframin-Gens sind, das Wolfram-Syndrom sehr ausgeprägt ist. Im Gegensatz dazu weisen ihre Eltern als heterozygote Träger der Mutation keinen Phänotyp des Wolfram-Syndroms auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese heterozygoten Träger des Gens Wolframin wegen einer manisch-depressiven Psychose stationär psychiatrisch behandelt werden müssen, ist jedoch um das 26fache



erhöht (Abb. 1). Diese Fakten lassen darauf schliessen, dass die völlige Haploinsuffizienz des Gens Wolframin zu einem ausgeprägten Syndrom, einschliesslich Diabetes führt, während eine teilweise (heterozygote) Haploinsuffizienz ein hohes Risiko für eine psychiatrische Krankheit darstellt. Dieses Beispiel zeigt, dass ein gewöhnliches Gen zu völlig unterschiedlichen, neurologischen, psychiatrischen und metabolischen Ausprägungen des Phänotyps führen kann.

EXPERIMENTELL

Experimentell finden sich Hinweise, dass bestimmte Gene entscheidend zu verschiedenen neurologischen Krankheiten sowie zu Erkrankungen des Stoffwechsels beitragen können. Die Entwicklung des endokrinen Pankreas erfordert das Vorhandensein einer Reihe von Transkriptionsfaktoren, welche die Vermehrung und Ausdifferenzierung von Stammzellen zu hoch spezialisierten, Insulin produzierenden Zellen ermöglichen. Wie in Abbildung 2 dargestellt, handelt es sich bei einem grossen Teil der von dieser Ausdifferenzierung

betroffenen Gene um Transkriptionsfaktoren, die im Zentralnervensystem, vor allem in den Nervenzellen vorhanden sind. In Tierexperimenten kann man diese Gene selektiv ausser Kraft setzen (Knock Out) und so einen kausalen Zusammenhang zwischen dem fehlenden Gen und einem Phänotyp nachweisen. Aufgrund solcher Versuche wissen wir, dass es sich bei NeuroD oder BETA2 um einen Transkriptionsfaktor handelt, der spezifisch im Zentralnervensystem und den Langerhans'schen Inselzellen exprimiert wird. *In vitro* induziert BETA2 eine Ausdifferenzierung von Nervenzellen. Das gezielte ausser Kraft setzen dieses Gens führt zu Diabetes sowie zu Anomalien in der Entwicklung des Zentralnervensystems. Wir sehen also einmal mehr, dass ein Transkriptionsfaktor mehrere Gene kontrolliert und zu unterschiedlichen phänotypischen Manifestationen im Zentralnervensystem und in der Entwicklung des endokrinen Pankreas führen kann. Als weiteres Beispiel erwähnen wir hier das Gen Islet-Brain-1 (IB1) oder JIP1. Das für dieses Protein kodierende Gen wird sowohl im Hippocampus und den Nervenzellen des

Cortex als auch in Langerhans'schen Inselzellen stark exprimiert. Dieses Protein nimmt eine Schlüsselstellung in der Schutzfunktion von Zellen ein. Es handelt sich um ein anti-apoptotisches Molekül, das im Rahmen der MAP Kinase bei der Signalübertragung von einer Zelle zur anderen beteiligt ist. Punktmutationen des für IB1/JIP1 kodierenden Gens wurden bei gewissen Arten des Diabetes beim Menschen beschrieben; experimentell wurde nachgewiesen, dass das Gen für die Funktion des Hippocampus eine entscheidende Rolle spielt. Damit kommt dieses Gen als Ursache für degenerative Nervenerkrankungen in Frage. Diese Beispiele illustrieren den möglichen genetischen Zusammenhang zwischen Diabetes sowie psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Der Glucose-Metabolismus ist kompliziert und basiert auf dem Zusammenwirken von verschiedenen Organen, Transportprozessen und Enzymen in unserem Organismus. Der Energie-Stoffwechsel des Gehirns beruht auf dem Zusammenspiel von Glia- und Nervenzellen.

Dies macht deutlich, wie entscheidend es ist, die molekulare Grundlage der Pathophysiologie der genannten Erkrankungen zu erforschen. Durch solche Untersuchungen lassen sich Gene bestimmen, die als mögliche gemeinsame Ursache dieser Erkrankungen in Frage kommen; zudem können so auch auf gemeinsame Signalmechanismen einwirkende therapeutische Verfahren entwickelt und pharmakogenetische Untersuchungen in die Wege geleitet werden. Die Forschungsrichtungen in diesen Disziplinen weisen zahlreiche Ähnlichkeiten auf. Die ersten Diabetes-Gene wurden als MODY identifiziert und sind für die monogenetischen Varianten des Diabetes verantwortlich. Die Bestimmung dieser Gene war sehr wichtig, denn sie machte es möglich, in die molekulare Pathophysiologie Einblicke zu gewinnen und eine Liste der für den Typ 2 - Diabetes in Frage kommenden Gene zu erstellen. IPF1 beispielsweise ist ein für die Ausdifferenzierung des endokrinen Pankreas verantwortlicher transkriptioneller Homeobox Faktor. Massive

Mutationen dieses Gens führen entweder zum Ausbleiben der Entwicklung des Pankreas oder zum Auftreten eines Diabetes mit dominant autosomaler Übertragung (MODY4). Weniger massive Punktmutationen von IPF1 gehen mit Spätformen des Diabetes vom Typ 2 einher, dessen Phänotyp weniger schwerwiegend ist als der bei MODY4 beobachtete. In ähnlicher Weise führen Anomalien des für das Wolfram-Syndrom verantwortlichen Gens zu ernsthaften monogenetischen Erkrankungen, während die heterozygoten Träger für eine manisch-depressive Psychose anfällig sind.

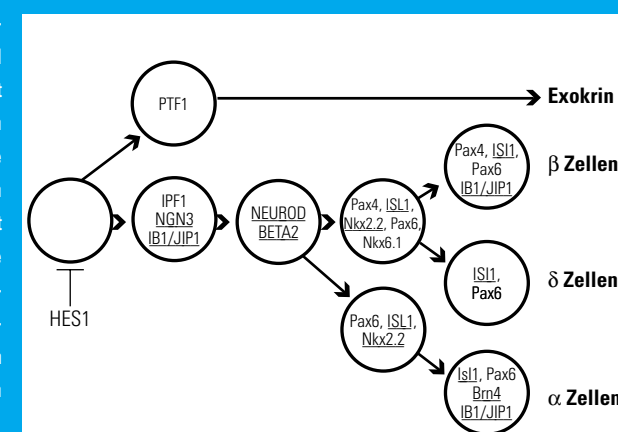
ZUSAMMENFASSEND

Zusammenfassend ist aufgrund epidemiologischer Untersuchungen zwar nicht bewiesen, aber doch anzunehmen, dass zwischen Stoffwechsel-Krankheiten sowie psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen ein genetischer Zusammenhang besteht. Es gibt einige Beispiele von genetisch bedingten seltenen Erkrankungen, die zu Stoffwechsel-Krankheiten sowie psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen führen. Die Kenntnis des menschlichen Genoms wird wohl dazu beitragen, jene Bereiche zu identifizieren, in denen der Hirnmetabolismus und der Glukosemetabolismus interagieren oder die gar beiden gemeinsam sind.

Von **Gérard WAEBER**
Professor Abteilung für innere Medizin
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Lausanne, Schweiz

NEURONALE FAKTOREN IN BETA-ZELLEN DES PANKREAS

Abbildung 2: Die Ausdifferenzierung des endokrinen und exokrinen Pankreas geht mit einer Kaskade von Prozessen einher, die durch eine Reihe von Transkriptionsfaktoren gesteuert werden. Absolut notwendig ist eine Reihe nuklearer Faktoren (unterstrichen), deren Expression besonders im Zentralnervensystem und den Zellen des endokrinen Pankreas wichtig ist.



Neurologische Krankheiten und erbliche Veranlagung



Christian W. Hess

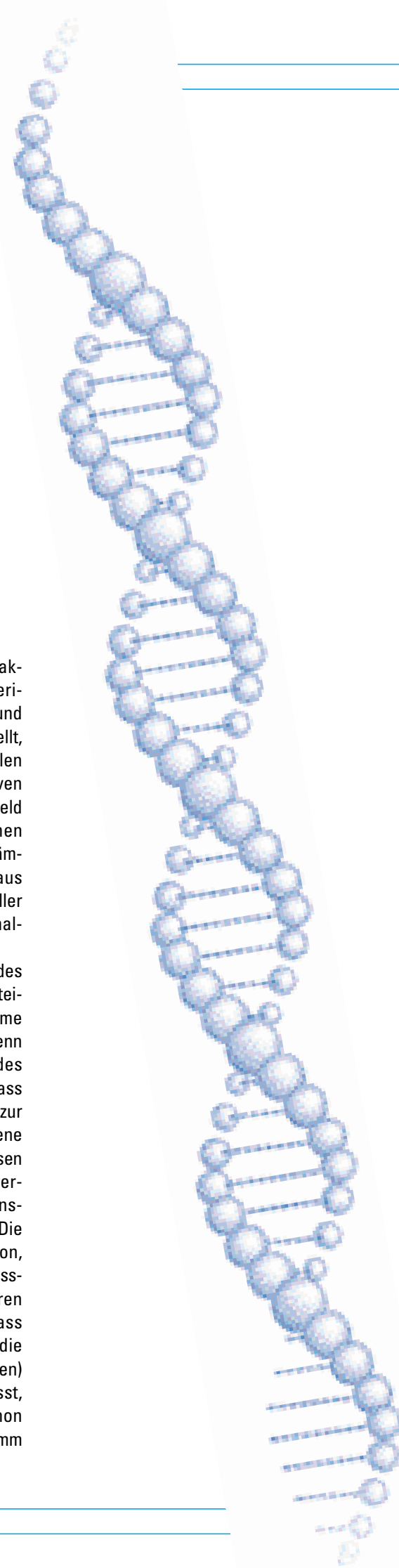
GEHIRNENTWICKLUNG ZWISCHEN GENETISCHER PRÄGUNG UND LERNEN

Jedes Kind lernt heute, dass Bauplan und Funktionsprogramme sämtlicher lebender Organismen und damit auch der Menschen genetisch festgelegt sind und dass die verantwortlichen Gene von den Eltern auf die Kinder vererbt werden. Das gilt in besonderem Masse auch für das Gehirn, welches die Mehrheit der gesamten genetischen Information (auch) für sich beansprucht. Darin widerspiegelt sich die enorme Komplexität des Gehirns mit seinen 100 Milliarden Nervenzellen, welche von keinem anderen Organ auch nur annähernd erreicht wird. Es verwundert deshalb nicht, dass wir von einer vollständigen Klärung der genetischen Mechanismen des Gehirns noch immer weit entfernt sind, obwohl die Fortschritte auf diesem Gebiete gerade in den letzten Jahrzehnten beträchtlich waren.

Während man nun im allgemeinen die Erbllichkeit von Körpergrösse, Physiognomie, Blutgruppen, Haut-, Augen- oder Haarfarbe problemlos akzeptiert, führt die naturwissenschaftlich selbstverständliche Annahme einer genetischen Prägung auch des Gehirns und damit der Vererbung dessen Eigenschaften immer wieder zu weltanschaulich gefärbten Kontroversen unter Wissenschaftlern und Laien. Die genetische Bestimmung des „Denk- und Fühlor-

gans“ wird bisweilen polemisch als inakzeptables Diktat der Gene den erzieherischen, schulischen, psychologischen und sozialen Bemühungen gegenüber gestellt, welche alle darauf abzielen, die mentalen und emotionalen Fähigkeiten im positiven Sinne zu beeinflussen. Das Spannungsfeld zwischen Genom und Umwelt, zwischen ererbt und erworben kristallisiert sich nämlich am meisten am Gehirn, welches aus naturwissenschaftlicher Sicht als Sitz aller Denkvorgänge und Gefühle unser Verhalten und Handeln steuert.

Die Gene steuern Aufbau und Funktion des Organismus über die Synthese von Proteinen (=Eiweissstoffe), welche als Enzyme oder direkt als Bausteine fungieren. Wenn man von der genetischen Prägung des Gehirns spricht, muss man bedenken, dass die Gene ihre Wirkung nicht andauernd zur Entfaltung bringen. Vielmehr sind die Gene die meiste Zeit inaktiv, d.h. gewissermassen schlummernd, „in Bereitschaft“ und werden nur in gewissen Phasen des Lebenszyklus exprimiert, d.h. „eingeschaltet“. Die Aktivierung der Gene zur Transkription, d.h. zum Ablesen des Codes für die Eiweiss-synthese, wird wiederum von anderen Genen gesteuert. Wichtig ist dabei, dass auch äussere Faktoren Einfluss auf die Aktivierung oder Deaktivierung (Stilllegen) der Gene nehmen können. Das heisst, dass die Gene nicht gänzlich autochthon und unbeirrt nach einem starren Programm



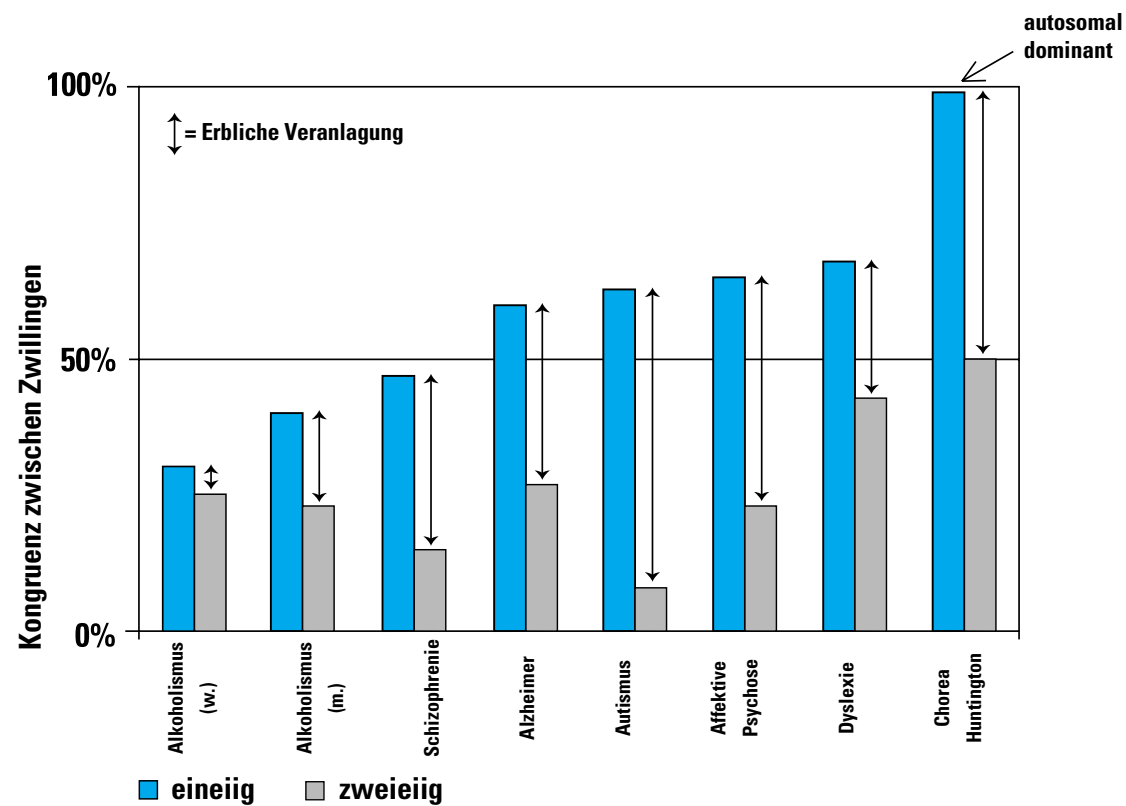
dirigieren und regulieren, sondern dass gewisse Lebensumstände, z.B. Lernvorgänge, indirekt modulierend einen Einfluss ausüben. Während folglich die Gene an sich (mit Ausnahme von seltenen Mutationen) durch die Umwelt nicht verändert werden können, ist deren Entfaltung etwas sehr dynamisches und äusseren Einflüssen zugängliches.

Es ist heute Allgemeingut, dass beides, die Gene und die Umwelt (= Milieu, Lebensbedingungen) ihren Einfluss auf Charakter und Verstand eines Individuums haben, und vergleichende psychometrische Untersuchungen von ein- und zweieiigen Zwillingen haben sogar das salomonische Resultat ergeben, dass manche Verhaltensmerkmale je etwa hälftig vererbt und erworben seien. Die Interaktionen genetischer Prägung und der Umwelt-einflüsse sind allerdings sehr kompliziert, und eine lineare, additive Betrachtungsweise kann dieser komplexen Interaktion nicht gerecht werden. Zudem ist das Verhältnis zwischen ererbt und erworben tatsächlich unterschiedlich, je nach untersuchter mentaler Eigenschaft und je nach Individuum. Am einen Ende des Spektrums finden wir die monogenetisch, d.h. durch ein einziges fehlerhaftes Gen vererbten Hirnleiden mit voller Penetranz (Auswirkung), was bedeutet: wer das Gen trägt, wird auch krank. Hier spielt die Umwelt folglich eine untergeordnete Rolle. Das kranke Gen bestimmt hier

tatsächlich in beträchtlichem Ausmasse das Schicksal. Am anderen Ende des Spektrums finden sich die vererbten Veranlagungen, welche durch die Umwelt stark geformt werden und nicht obligat zu einer Abnormität führen.

ERBKRAKHEITEN DES GEHIRNS

Die Chorea Huntington ist z.B. eine monogenetische Krankheit. Es handelt sich um eine schwerwiegende, progredient verlaufende Hirnkrankheit, welche im Erwachsenenalter mit unwillkürlichen Bewegungen und psychiatrischen Störungen beginnt und schliesslich zur Demenz führt. Die Auswirkungen des auf dem Chromosom 4 identifizierten und autosomal-dominant vererbten Gens erfolgt mit fast 100%iger Penetranz und Expressivität. Das bedeutet, dass die Hälfte der Kinder eines erkrankten Elternteils ebenfalls betroffen wird oder dass zwischen eineiigen Zwillingen (mit identischem Gensatz) diesbezüglich eine 100%ige Übereinstimmung besteht: entweder bleiben beide gesund oder beide werden krank. Die Erkrankung erfolgt bei den Nachkommen tendenziell immer früher, da das defekte Gen sogenannte Trinukleotid-Repetitionen bildet, welche mit jeder Generation leicht zunehmen, womit das Gen zunehmend abartiger wird. Da die Krankheit z.Z. nicht heilbar und auch nicht kausal sondern lediglich symptomatisch (d.h. lindernd)



Übereinstimmung einiger mentaler Störungen bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen im Vergleich, wobei der Unterschied ein Mass für die Erblichkeit abgibt. Die Chorea Huntington ist als einziges eine monogenetische Erbkrankheit; alle anderen entstehen multifaktoriell. Modifiziert nach Plomin et al. 1994.

behandelbar ist, stellt sich deshalb zu Recht die Frage, ob es überhaupt sinnvoll ist, diese schwerwiegende Diagnose vor dem Ausbruch der Krankheit zu stellen. Bei einem gefährdeten Menschen mit Kinderwunsch kann die Frage nach dem Gen allerdings sehr wichtig sein.

Eine weitere monogenetisch bedingte geistige Krankheit ist die häufige Fragiles-X-Debität, welche nur Knaben betrifft, und wo der Gendefekt auf dem X-Chromosom (= Geschlechtschromosom) liegt. Ein weiterer genetisch bestimmter Schwachsinn ist die Trisomie-21 (=Down-Syndrom=„Mongoloismus“), welche durch ein überzähliges Chromosom verursacht wird, wobei die Ausprägung (Expressivität) recht variabel ist. Hier liegen statt einem Autosomen-Paar drei Autosomen des Chromosoms Nr. 21 vor. Geistiger Entwicklungsrückstand und gewisse dysplastische äussere Merkmale (z.B. das typische Aus-

sehen) sind die bekannten Eigenschaften dieser häufigsten Chromosomenaberration.

VERERBUNG VON INTELLEKT, CHARAKTER UND GEMÜTSLAGE

Nun können aber auch abnorme Charaktereigenschaften ererbt sein, wie man z. B. bei der monogenetisch (meist dominant) vererbten pathologischen Schreckhaftigkeit, der sogenannten Hyperekplexie sieht. Bei vielen angeborenen Gehirnkrankheiten ist die Vererbung allerdings polygenetisch und damit komplexer, analog etwa der Augenfarbe, welche auch auf mehreren Genen basiert. So steht die Erblichkeit des kindlichen Autismus oder der Tic-Krankheit Gilles-de-la-Tourette ausser Zweifel, wenngleich ein einfacher monogenetischer Erbgang bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Zudem ist die Prägung (Penetranz und Expressivität) lange nicht immer derart hoch bzw. obligat,

wie bei den obengenannten monogenetischen Erbkrankheiten. Viel häufiger ist eben eine genetische Disposition, eine Veranlagung, welche unter ungünstigen Umweltbedingungen als Abnormität oder Krankheit manifest wird. Das lässt sich mittels Zwillingsstudien z.B. für die Schizophrenie, endogene (Major-) Depression oder Dyslexie/Legasthenie nachweisen. So findet sich beispielsweise für die Schizophrenie ein Erkrankungsrisiko von ca. 10% für ein Geschwister eines Kranken, was sich für einen zweieiigen (=dizygoten) Zwilling auf ca. 15% und für einen eineiigen (=monozygoten) Zwilling, mit identischem Gensatz wie sein krankes Geschwister, auf ca. 50% erhöht. Daraus ergeben sich zwei wichtige Rückschlüsse:

Der grosse Unterschied zwischen zweieiigen und eineiigen Zwillingen lässt auf eine bedeutsame erbliche Komponente schliessen.

Die Tatsache, dass bei eineiigen Zwillingen aber nur eine 50% Übereinstimmung besteht, spricht für ganz wichtige zusätzliche Umweltfaktoren in der Genese der Krankheit (v. a. wenn man noch bedenkt, dass die Zwillinge ja meist im gleichen Haushalt erzogen werden!).

In Anbetracht der zahlreichen vererbten Abnormitäten war es naheliegend anzunehmen, dass auch normale Persönlichkeitszüge und intellektuelle Begabungen eine erbliche Grundlage haben müssen, und dies konnte auch nachgewiesen werden. So konnte man zeigen, dass Charakterzüge wie Neugierde bzw. Neigung zu Scheu, oder man könnte sagen „das Temperament“, relativ stark erblich ist, während dies für Intelligenz (IQ) etwas weniger und für jugendliche Delinquenz hingegen kaum der Fall ist. Insgesamt liess sich allerdings mittels Zwillings- und Adoptionsstudien für die meisten Begabungen und Wesensarten viel leichter einen erblichen als einen Umwelt-bedingten Einfluss nachweisen, indem z. B. Adoptivkinder in vielerlei Hinsicht ihren echten Eltern mehr gleichen als ihren Pflegeeltern, auch wenn sie als Neugeborene adoptiert wurden. Dieses einigermassen überraschende Ergebnis hat verschiedene Erklärungen:

– offensichtlich ist der erbliche Einfluss für diese Eigenschaften relativ gross;

– muss man zur Kenntnis nehmen, dass sich das Kind schon ab dem Säuglingsalter seine individuelle Umwelt selbst gestaltet, wodurch sich der genetische Einfluss gewissermassen sekundär amplifiziert;

– entzieht sich die entwicklungs-physiologisch wichtige intra-uterine Umwelt weitgehend unserer Kontrolle;

– trifft die Annahme, dass Eltern Adoptiv- und eigene Kinder genau gleich behandeln wahrscheinlich nicht immer zu;

– wurden die Studien tendenziell mit Kindern aus einigermaßen geordneten Verhältnissen gemacht, wo negative Umwelteinflüsse eher gering sind. Umwelteinflüsse sind aber stärker wirksam, wenn sie extrem ausfallen. So weiss man aus Analogien vom Tierversuch, dass frühkindliche schwere Deprivation einer oder mehrerer Sinnesmodalitäten zu teilweise irreversiblen strukturellen Anpassungen im Gehirn führen können. Schwer vernachlässigte Kinder können z. B. eine bleibende Retardierung davontragen ungeachtet ihrer intakten Erbsubstanz. Möglicherweise gilt Analoges auch für die extreme Förderung einer Begabung (z. B. Musik), wie sie in der Durchschnittsfamilie selten vorkommt und deshalb in diesen Studien auch nicht zum Tragen kam.

Zusammenfassend muss man neben der überragenden Bedeutung der Gene für die Prägung des Gehirns und seiner Funktion die Wichtigkeit der Lebensumstände betonen, wobei es in erster Linie gilt, schädliche Einflüsse zu verhindern, vorhandene Begabungen zu fördern und Schwächen zu kompensieren.

Von **Christian W. Hess**
Professor Neurologische Universitätsklinik
Inselspital, Bern, Schweiz

Editorial Board:
Pierre J. Magistretti, Chairman,
Colin Blakemore, Leslie Iversen,
Wolf Singer, Piergiorgio Strata,
Jacques Glowinski, Norbert Herschkowitz
Production Manager:
Béatrice Roth
Contributing Editor:
Elaine Snell



The
European
Dana Alliance
for the Brain

Chairman
William Safire

Vice Chairmen
Colin Blakemore,
PhD, ScD, FRS
W. Maxwell Cowan,
BM, BCh, DPhil, FRS

Chief Executive
Colin Blakemore,
PhD, ScD, FRS

Executive Committee
Alain Berthoz, Dr ès Sci, Dr Ing
Albert Gjedde, Dr Med
Malgorzata Kossut, MSc, PhD
Pierre J. Magistretti, MD, PhD
Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS
Wolf Singer, MD, PhD
Piergiorgio Strata, MD

**Dana Alliance
for Brain Initiatives - US**

Executive Director
Barbara E. Gill

European Dana Alliance for the Brain Limited
Registered Office: 165 Queen Victoria Street,
London EC4V 4DD
Registered in England: 3532108