

HEIDELBERGER  
JAHRBÜCHER  
ONLINE  
Band 6 (2021)

Gesellschaft der Freunde  
Universität Heidelberg e.V.



# Intelligenz: Theoretische Grundlagen und praktische Anwendungen

Rainer M. Holm-Hadulla, Joachim Funke & Michael Wink (Hrsg.)

HEIDELBERG  
UNIVERSITY PUBLISHING

# Wenn die Intelligenz beeinträchtigt ist

GU DRUN A. RAPPOLD

Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

## Zusammenfassung

Das vergangene Jahrzehnt zeichnete sich durch eine Fülle von Entdeckungen aus, die zur Aufklärung und zum Verständnis von Neuroentwicklungsstörungen führten, darunter geistige Retardierung und Autismus-Spektrum-Störung. Diese Erfolge waren durch methodische Weiterentwicklungen in der Array-Diagnostik und durch Next-Generation-Sequenzierung möglich geworden. Über die Hälfte aller Neuroentwicklungsstörungen konnte dadurch ursächlich aufgeklärt werden. Eine Früherkennung dieser tiefgreifenden Entwicklungsstörungen in den frühen Stadien der Gehirnentwicklung ist von großer Bedeutung, um wirksame Behandlungsschritte einzuleiten. Ein vertieftes Verständnis der neurobiologischen Prozesse der identifizierten Gene und ihrer Stoffwechselwege ist auch notwendig, um die Entwicklung und Funktion der neuronalen Netzwerke und Verschaltungen besser zu verstehen.

## 1 David und das FOXP1-Syndrom

Die erste Nachricht kam per E-Mail. Ein Wissenschaftler-Ehepaar aus den Vereinigten Staaten berichtete über seinen Sohn David (Name geändert), bei dem gerade die Diagnose FOXP1-Syndrom gestellt wurde – eine Mutation c.1240delC in dem FOXP1-Gen auf Chromosom 3p14.1 des Jungen. Chromosom 3p14.1 und chr3:g.71027087delG, das sind Ortungsdaten, mit deren Hilfe sich Humangenetiker auf den Erbanlagen von Menschen zurechtfinden. Ein Verlust einer einzigen Base innerhalb des FOXP1-Gens war offensichtlich für die Erkrankung des Jungen verantwortlich. Diese kleine Veränderung an genau dieser Stelle des Genoms

musste *de novo* entstanden sein, da sie bei beiden Elternteilen und einer gesunden Schwester nicht nachgewiesen wurde. Mit dieser Information endete eine lange diagnostische Odyssee, in deren Verlauf die Eltern versucht hatten, etwas über die Ursachen der Krankheit ihres Kindes in Erfahrung zu bringen. Für die Familie war die Diagnose eine Erlösung. Hiermit war für die Eltern klar, dass sie nichts falsch gemacht hatten und alles, was bisher geschehen war, fand nun eine Erklärung.

Die Familie plante eine Europa-Reise und hatte über Google und PubMed alle Informationen, die sie finden konnte, gelesen. Sie wollte weitere Informationen über dieses Autismus-Syndrom mit geistiger Behinderung bekommen, welches wir im Jahre 2010 zum ersten Mal beschrieben hatten (Horn et al., 2010; Hamdan et al., 2010). Ich lud die ganze Familie und einen Mitarbeiter zu mir nach Hause ein. „Das ist David“ – die Eingangstüre war gerade erst geöffnet, als David ohne Blickkontakt hereinstürmte, seine Eltern und Schwester überholte und im nächstliegenden Zimmer verschwand, um es zu inspizieren. Sein Vater entschuldigte sich wegen dieser überstürzten Ankunft und fragte nach, ob es möglich sei, alle Räume des Hauses vom Keller bis zum Dach mit David zusammen anzusehen, damit er Sicherheit darüber bekäme, dass sich niemand sonst im Haus verberge, der ihm gefährlich werden könnte. Dies würde David sehr helfen, zur Ruhe zu kommen. Und so war es auch. Wir konnten an einem Tisch Platz nehmen und uns beim Teetrinken unterhalten. Für David war ein Stillsitzen allerdings immer nur für einige wenige Minuten möglich. David zeigte – wie viele der anderen Kinder mit einem FOXP1-Syndrom – mehrere der bekannten Autismussymptome: Angst vor anderen Menschen, Unfähigkeit zur Konzentration, innere Unruhe und Hyperaktivität und sehr beschränkte Kommunikations- und Ausdrucksfähigkeit aufgrund seiner geistigen Behinderung. Schwierigkeiten beim Aufbau persönlicher Beziehungen und stereotype Bewegungsabläufe erwecken zudem oft den Anschein, als lebte er in einer ganz eigenen Welt.

„David war schon immer ganz anders als seine Schwester. Das war schon ganz früh zu bemerken“; so die Aussage seiner Mutter. Alle Versuche, Blickkontakt zu ihrem kleinen Sohn aufzunehmen, scheiterten. Verzögert auch die ersten Entwicklungsschritte. Sehr spät begann er zu sprechen, und dann auch nur einzelne Worte. Auch die Ärzte waren zunächst ratlos. Viele Fachärzte wurden konsultiert. Eine erste Untersuchung der Chromosomen erbrachte kein Ergebnis. Schließlich führte eine Sequenzierung des Exoms zu einem eindeutigen Ergebnis. Bei einer Exom-Sequenzierung werden genau die 1,5 Prozent der genetischen Erbinforma-

tionen abgefragt, in denen die Anlage für die proteinkodierenden Bereiche steckt. Eine Deletion einer einzelnen Base an der Stelle c.1240 des FOXP1-Gens führte bei David zu einem Stopp innerhalb des Gens und zu einem Kettenabbruch an Position 414. Ein kleiner Fehler mit großer Wirkung. Gerade erst war bekannt geworden, dass Fehler im Bauplan für das FOXP1 Protein bei Autismus und geistiger Behinderung eine Rolle spielen. Doch welche Funktion übernimmt es im gesunden Gehirn, in welche Signalwege ist es eingebunden, und welche Schäden verursacht sein Fehlen genau? Wie wir nun wissen, ist ein intaktes FOXP1-Gen notwendig, um die richtigen neuronalen Verknüpfungen zur richtigen Zeit in der Entwicklung des Gehirns zu gewährleisten. Zum Zeitpunkt der Diagnose war David bereits 4 Jahre alt. Als Davids Gehirn getestet wurde, lag der ermittelte Wert bei einer leichten geistigen Behinderung. Sein Verhalten wurde dem autistischen Formenkreis zugeordnet.

## 2 Autismus-Spektrum-Störung

Autismus ist eine angeborene Störung der Wahrnehmungs- und Informationsverarbeitung im Gehirn, die sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Sie geht einher mit häufig verminderter, doch selten auch mit überdurchschnittlicher Intelligenz. Man spricht deshalb auch von einer Autismus-Spektrum-Störung. Diese Bezeichnung hat sich mittlerweile durchgesetzt, da sie beschreibt, dass ein ganzer Spektrumbogen von Phänotypen unter dieser Bezeichnung subsumiert werden kann. Man spricht auch von niedrigfunktionalem und hochfunktionalem Autismus. Der hochfunktionale Autismus zeichnet sich durch eine signifikant verzögerte Sprachentwicklung vor dem 3. Lebensjahr aus und unterscheidet sich damit vom Asperger-Syndrom, bei dem eine Sprachentwicklungsstörung nicht vorliegt. Autismus und das Savant Syndrom mit seinen Inselbegabungen sind seit dem Film „Rain Man“ einem breiteren Kinopublikum bekannt: Dustin Hoffman in der Hauptrolle spielt einen Menschen, der nicht nur in seiner eigenen Welt lebt, sondern auch spektakuläre Begabungen besitzt und sich zum Beispiel nach nur einmaligem Lesen ein ganzes Telefonbuch merken kann. Auch Greta Thunberg, die Klimaaktivistin, sprach schon offen über ihr Asperger-Syndrom (<https://www.watson.de/leben/gretathunberg>). Diese überdurchschnittlich intelligenten, oft technisch versierten, aber sozial in sich gekehrten Menschen zeigen auf, dass es sich bei dem hochfunktionalen Asperger-Syndrom sowohl um eine

Gabe, als auch um ein Defizit handeln kann. Allerdings muss gesagt werden, dass Menschen mit einem Asperger-Syndrom nur einen kleinen Prozentsatz unter den Autisten ausmachen und die weitaus meisten Menschen mit einer Autismus-Spektrum-Störung eine geistige Behinderung aufweisen. Autismus-Spektrum-Störung assoziiert mit geistiger Behinderung, das ist also eher die Regel.

### **3 Intelligenzquotient, Minderbegabung und geistige Behinderung**

Menschen mit einer Intelligenzminderung, sei es nun in Verbindung mit autistischen Merkmalen oder nicht, machen einen großen Anteil der Rat suchenden Familien in einer Genetischen Poliklinik aus. Neben den genetischen Ursachen, die zunehmend über Sequenzierung der Exome oder Genome der betroffenen Menschen aufgeklärt werden, können auch externe Faktoren, wie zum Beispiel Teratogene oder Alkoholmissbrauch während der Schwangerschaft zu einer geistigen Behinderung führen. Intelligenz wird über den Intelligenzquotienten (IQ) gemessen, der einer normalen Verteilung folgt und dessen Mitte mit 100 definiert wird. Ungefähr drei Prozent aller Menschen weisen eine geistige Behinderung auf. Zwei bis drei Prozent der Bevölkerung haben einen IQ, der zwischen 50 und 70 liegt und somit als mild retardiert eingestuft wird. In Forrest Gump, einer amerikanischen Literaturverfilmung mit Tom Hanks in der Hauptrolle, wird eine leichte geistige Behinderung unnachahmlich illustriert mit dem wunderbaren Satz des Hauptdarstellers „Life is like a box of chocolates; you never know what you are going to get.“ Bei circa 0,5 bis 1 Prozent der Bevölkerung hingegen liegt eine Intelligenzminderung vor, die moderat (IQ 35–49) oder schwer (IQ 20–34) bis zu schwerwiegend (IQ unter 20) ist und wo dann ganz andere Maßstäbe gelten.

Es gibt viele unterschiedliche genetische Formen der Intelligenzminderung, die oft in Syndromen zusammengefasst oder anderweitig klassifiziert werden. Die häufigsten Syndrome, die mit einer geistigen Behinderung einhergehen, sind das Down-Syndrom (Trisomie 21) und das Fragile-X Syndrom. In beiden Fällen wurden die Defekte bereits auf Chromosomenebene sichtbar und deshalb bereits vor allen anderen Syndromen identifiziert. Monogenetische Erkrankungsformen, bei denen nur ein bestimmtes Gen betroffen ist, sind sehr viel später aufgeklärt worden. Mehrere tausend unterschiedliche Gene sind in den letzten 30 Jahren bekannt geworden. Einen dramatischen Anstieg der Entdeckungen gab es innerhalb der letzten zehn Jahre aufgrund des Next-Generation-Sequencing (Rauch et

al., 2012). Eine extreme genetische Heterogenität wurde dabei festgestellt. Diese genetische Heterogenität eines vermeintlich ähnlichen Krankheitsbildes hat viele überrascht. Humangenetiker haben es daher mit einer äußerst vielgestaltigen Gruppe von Erkrankungen zu tun. Diese Gene, die meist in den corticalen, striatalen und hippokampalen Neuronen des Gehirns exprimiert werden, weisen ganz unterschiedliche Funktionen in der synaptischen Plastizität, transkriptionellen Regulation und bei dem Chromatin Remodelling auf. Wenn man dann weiterhin davon ausgeht, dass weit über die Hälfte aller 20.000 menschlichen Gene im Gehirn exprimiert werden, also dort gebraucht werden, ist es durchaus denkbar, dass auch Fehlfunktionen dieser Gene im Gehirn zu einer Retardierung führen könnten. Wenngleich auch die bekannten und häufigen Syndrome mittlerweile gut beschrieben sind, so ist ein Ende der genetischen Aufklärung der verschiedenen Formen von Intelligenzminderung damit noch lange nicht in Sicht.

Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome, bei denen mehrere Gene zu viel oder zu wenig vorhanden sind, konnten bereits schon relativ früh bei Menschen mit einer geistigen Behinderung nachgewiesen werden. Es mag ungewöhnlich klingen, aber sowohl Deletionen und Duplikationen eines bestimmten Chromosomenbereiches können in manchen Fällen zu einem sehr ähnlichen Phänotyp führen. Man erklärt sich das so, dass für bestimmte Gene, die für geistige Prozesse notwendig sind, chromosomale Imbalancen besonders starke Auswirkungen besitzen, d. h. wenn entweder zu viel oder zu wenig Protein vorhanden ist. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von neuronaler Homöostase.

Auch war es überraschend zu sehen, wie in anderen Fällen unterschiedliche Mutationen im selben Gen zu ganz unterschiedlichen Erscheinungsbildern und Ausprägungsformen führen können. Das phänotypische Spektrum eines einzelnen Gens stellte sich viel breiter dar als man dies erwartet hatte. Auch hier gibt es keinen allgemeingültigen Mechanismus oder eine allgemeingültige Regel. Wie in der gesamten belebten Natur steht auch in der Genetik eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Verfügung. Auch hier müssen Lehrbücher den neuen Erkenntnissen angeglichen und teilweise revidiert werden.

#### **4 Höheres Erkrankungsrisiko bei Jungen**

Von der Entwicklungsstörung Autismus sind rund ein bis drei Prozent der Kinder betroffen – Jungen viermal häufiger als Mädchen. Bei dem Asperger-Autismus ist

sogar nur jede zehnte Person weiblich (Baron-Cohen et al., 2005). Warum aber ist das männliche Geschlecht so viel anfälliger für diese Erkrankung? Untersuchungen an menschlichen Zellen und den Gehirnen von Mäusen haben gezeigt, dass das männliche Geschlechtshormon Testosteron in der Zeit vor und nach der Geburt bestimmte „Risikogene“ im Gehirn aktiviert oder hemmt (Stone et al., 2004). Ein geschlechtsspezifischer Hormoneinfluss auf bestimmte Gene scheint also dieser ungleichen Verteilung der Entwicklungsstörung zugrunde zu liegen. Da Jungen mehr Testosteron produzieren als Mädchen, führen diese Gendefekte bei ihnen häufiger zu einer Störung im Autismusspektrum.

Auch bei Menschen mit einer geistigen Behinderung sind Jungen weitaus häufiger betroffen. Eine der Ursachen liegt darin, dass die X-chromosomal gekoppelte geistige Behinderung ungefähr 10–20% aller Fälle ausmacht. Das erste Gen, das auf dem X-Chromosom in diesem Zusammenhang identifiziert wurde, war das FMR-Gen, das zu dem Fragilen X-Syndrom führt. Bei dem Fragilen X-Syndrom handelt es sich um die häufigste geistige Behinderung überhaupt, die durch den Defekt eines einzelnen Gens ausgelöst werden. Hier sind ausschließlich Jungen schwer betroffen, denn bei Mädchen kann das zweite X-Chromosom einen Ausgleich schaffen. Mädchen und Frauen haben hier also einen klaren Vorteil.

## 5 Das Lebensalter zählt

Das erstmalige Auftreten einer geistigen Behinderung in einer Familie ist bei älteren Paaren ab 40 Jahren doppelt so hoch im Vergleich zu jüngeren Paaren. Ein fortgeschrittenes Alter von Paaren mit Kinderwunsch spielt damit eine nicht zu vernachlässigende Rolle. In Familien mit einem an Trisomie 21 erkrankten Kind beispielsweise ist der maternale Alterseffekt schon seit langem bekannt. Aber auch Väter sind an einem erhöhten Risiko aufgrund eines erhöhten Lebensalters wesentlich beteiligt. Ein Großteil des erhöhten Risikos entsteht nämlich aufgrund von Mutationen während der Spermatogenese (D’Onofrio et al., 2014). Auch bei Autismus-Spektrum-Erkrankungen ist dieser Alterseffekt bekannt: Kinder von Vätern über 45 Jahren haben eine ungefähr drei Mal höhere Wahrscheinlichkeit, an Autismus zu erkranken, als Kinder von Vätern unter 25 Jahren.

## **6 Bauch- und Kopfhirn arbeiten zusammen**

Das Gehirn und der Darm – die beiden größten Nervenansammlungen im menschlichen Körper – sind über das Rückenmark und den Vagusnerv eng miteinander verbunden. Genveränderungen bei Autismus und geistiger Retardierung können auch für Störungen des Magen-Darm-Traktes verantwortlich sein (Niesler and Rappold, 2021). Viele der Gene, die mit Autismus in Verbindung stehen, sind sowohl im Gehirn als auch im Verdauungstrakt aktiv.

Die 100 Millionen Nervenzellen, die unseren Verdauungstrakt umgeben, gelten als eine Art „zweites Gehirn“. Dieses sogenannte Bauchgehirn kommuniziert mit dem Kopfgehirn und lässt uns die richtigen Entscheidungen „aus dem Bauch heraus“ treffen. Dieses „zweite Gehirn“, so haben Neurowissenschaftler herausgefunden, setzt sich aus teilweise den gleichen Zelltypen zusammen. Eine Verbindung von psychischen Prozessen wie dem Verhalten und dem Verdauungssystem mit seinem Bauchhirn sind vermutlich weitaus enger gekoppelt als bisher angenommen (Rao and Gershon, 2016). Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder Verdauungsprobleme treten nämlich bei Menschen mit einer geistigen Retardierung und Autismus-Spektrum-Störung überdurchschnittlich häufig auf. Systematisch erfasst wurden diese Beschwerden allerdings bislang noch nicht. Eine Schwierigkeit besteht auch darin, dass sich Betroffene durch die meist eingeschränkten kommunikativen und intellektuellen Fähigkeiten nur schwer mitteilen können, wenn z. B. Verdauungsprobleme Beschwerden verursachen.

Bei dem FOXP1-Syndrom, das zu den häufigeren Autismus-Erkrankungen zählt, ist schon recht gut belegt, dass bei vielen der Erkrankten Schluckbeschwerden und Magen-Darm-Probleme bestehen (Fröhlich et al., 2019). Mit einer angepassten Ernährung sowie medikamentösen Behandlung kann nun der eingeschränkten Speiseröhren- und Darmfunktionalität, die bei dem FOXP1-Syndrom beobachtet wurde, begegnet werden. Vor allem ist jetzt klar, dass die Magen-Darm-Problematik nicht nur – wie bisher häufig angenommen – von den Medikamenten, die Betroffene einnehmen müssen, oder ihrem abweichenden Essverhalten hervorgerufen wird, sondern aufgrund der Fehlfunktion des FOXP1-Gens selbst.



## **7 FOXP1 und sein nahe verwandtes „Sprachentwicklungsgen“ FOXP2**

Das Gen FOXP1 enthält den Bauplan eines Proteins, welches das An- und Ausschalten vieler anderer Gene steuert, um auf diese Weise neuronale Verbindungen auszubilden. Einige davon, die bereits während der Entwicklung des Gehirns notwendig sind, werden auch in anderen Bereichen, wie dem enterischen Nervensystem und den Muskelzellen durch FOXP1 reguliert. Im Striatum, der Gehirnregion, welche maßgeblich an der Sprachentwicklung beteiligt ist tritt FOXP1 meist interagierend zusammen mit dem FOXP2 Protein auf, um andere Gene zu steuern. Man nennt sie deshalb auch Transkriptionsfaktoren. FOXP2 wurde als erstes Gen identifiziert, das durch eine Mutation eine ganz spezifische Sprachstörung verursacht (Lai et al., 2001). Für Sprachforscher stellte dies eine Sensation dar: eine Mutation in einem einzigen Gen, welches in einer großen Familie mit dem Namen KE weitergegeben wurde. Allerdings liegen bei den weitaus meisten Familien mit einer genetisch bedingten Sprachstörung sehr viel komplexere Formen der Vererbung vor. Die Familie KE war daher ein Glücksfall in der wissenschaftlichen Forschung. Die ursprüngliche Hypothese, dass es sich bei FOXP2 um das Gen handeln könnte, das evolutionär für die Ausbildung menschlicher Sprache, also die feinmotorischen Kompetenzen im Kehlkopf notwendig ist, konnte jedoch in dieser Exklusivität nicht gehalten werden. Man kann aber festhalten, dass beide Gene, FOXP1 und FOXP2 etwas mit Sprache zu tun haben, wobei die Auswirkungen der Fehlfunktion von FOXP1 weit über die Sprache hinausgehen und viele andere Entwicklungsprozesse im Gehirn und anderen Geweben des Körpers mitbeeinflussen.

## **8 Intelligenz und geistige Behinderung – Zwei Seiten einer Medaille?**

Zwillingsstudien haben schon seit langem darauf hingewiesen, dass Gene eine wichtige Rolle bei der Intelligenz spielen. „Nature or nurture“, das war die große Frage und damit verbunden, in welchem Verhältnis beide zu einander stehen. Eine einfache Erklärung ist hier sicher nicht möglich, da es sich eher um den dynamischen Mix beider Einflüsse handelt. Bei der Erforschung geistiger Behinderung stehen auch weitere Fragen im Raum: Könnte es sein, dass in den Genbereichen, in welchen die zu einer geistigen Behinderung führenden Genvarianten vorkommen, auch andere Varianten möglich sind, die zu besonderen Intelligenzleistungen

führen? Sind Intelligenz und geistige Behinderung vielleicht das Ergebnis feiner Unterschiede in denselben Erbanlagen, also die zwei Seiten einer Medaille? Dass es nicht so einfach ist, zeigen die Daten: Bei Intelligenz handelt es sich um ein polygenes Merkmal, bei dem wahrscheinlich Hunderte oder Tausende von Genen beteiligt sind (Goriounova and Mansvelder, 2019). Bei einer ersten genetischen DNA-Analyse von fast 80.000 Menschen und einem Vergleich zu ihren IQ-Werten kristallisierten sich zunächst 52 Gene heraus, deren Biologie mit Intelligenz assoziiert war. Ihr Einfluss war jedoch klein: zusammen nur weniger als 5% in den IQ-Werten. Weitere Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) Studien an einer noch größeren Zahl von Menschen haben dann viele weitere Varianten in nicht-kodierenden Bereichen in der Nähe von den Genen identifiziert, die eine Rolle in den regulatorische Prozessen der Neuroentwicklung spielen. Mindestens tausend weitere Gene konnten damit bestimmt werden, die mit Intelligenz assoziiert sind (Savage et al., 2021).

Dies steht ganz im Gegensatz zu den Erkrankungen, bei denen eine einzige Mutation eine Erkrankung auslösen kann. Man geht also bei der Intelligenz von einer polygenen, multifaktoriellen Vererbung aus, während viele der Mutationen, die eine geistige Behinderung auslösen, monogener Natur sind und also nur ein bestimmtes Gen betreffen. Folglich gibt es auch DAS Intelligenzgen nicht, sondern viele über das Genom verteilte Genvariationen sind an der Intelligenz beteiligt, welche ihre Wirkung nur unter bestimmten Umweltbedingungen entfalten können. Komplizierte ethische Bedenken, wie diese Information genutzt werden könnte (Stichwort Designer-Babys mit besonders hohem IQ) können schon deshalb in den Bereich der Fiktion verlagert werden.

## 9 Die Plastizität des Gehirns

Eines der größten Errungenschaften unseres Gehirns ist seine Anpassung an sich ändernde Lebensbedingungen: die Plastizität des Gehirns. So fanden Wissenschaftler beispielsweise bei Taxifahrern in London heraus, dass in der grauen Substanz des posterioren Hippocampus ein Gehirnbereich vorhanden ist, der aufgrund ihres räumlichen Gedächtnisses dank ihres Navigierens durch die vielen Straßenzüge der Stadt besonders ausgebildet war (Maguire et al., 2000). Eine schwedische Studie fand heraus, dass beim Lernen einer neuen Sprache sich genau die Gehirnbereiche entwickeln, die für die Sprachentwicklung verantwortlich sind.

Fortwährendes Training und eine stimulierende, fördernde Umgebung hilft also dem Gedächtnis und kann damit Lernerfolge herstellen und sogar die Architektur des Gehirns verändern. Auch bei vielen Menschen mit einer geistigen Behinderung und Autismus ist ein Lernerfolg möglich, wenn damit frühzeitig begonnen wird. Aus diesem Grund sind diagnostische Früherkennung und nachfolgende Förderungsprogramme so wichtig.

## **10 Tiermodelle als wichtige Zwischenschritte zum Verständnis**

Anhand von Tiermodellen kann nachvollzogen werden, welche Defizite das Fehlen eines bestimmten Gens im sich entwickelnden Gehirn zur Folge hat. Mithilfe von Tiermodellen können auch therapeutische Optionen getestet werden. Kommen wir zurück zum FOXP1-Syndrom: Die Proteinversion der Maus und die des Menschen sind sich sehr ähnlich. Mäuse mit einem Kompletverlust des FOXP1-Gens im Nervensystem, kommen zunächst mit einem weitgehend normal entwickelten Gehirn zur Welt. Im Verlauf der ersten Lebenswoche verändert sich das für Wahrnehmung und Verhalten wichtige Striatum des Gehirns (Bacon et al., 2015). Auch in einer zentral gelegenen Hirnstruktur, dem Hippocampus, unverzichtbar für die Ausbildung von Langzeitgedächtnis und Erinnerung, treten Veränderungen auf, die Auswirkungen auf die Signalverarbeitung haben. Es konnte gezeigt werden, dass sich in den betroffenen Nervenzellen die Verästelung der Neuriten und die sogenannte Erregungsleitung, durch welche Signale zwischen Nervenzellen weitergegeben werden, verändert (Bacon et al., 2015). Zusätzlich zum degenerierten Striatum sind bei den Mäusen benachbarte Hirnstrukturen, die Ventrikel, vergrößert. Vergrößerte Ventrikel ließen sich auch bei Menschen mit einer FOXP1-Mutation nachweisen. Zudem lösen die Veränderungen Verhaltensauffälligkeiten aus, die mit den Symptomen bei autistischen Patienten vergleichbar sind: Die Mäuse nehmen kaum Notiz von ihren Artgenossen und versuchen auch nicht, mit diesen in Kontakt zu treten. Dazu kommen stereotype, repetitive Verhaltensweisen, verminderte Lernfähigkeit und Hyperaktivität. Auch die Lautkommunikation der FOXP1-Mäuse (Mäuse verständigen sich über Laute im Ultraschallbereich) zeigte sich beeinträchtigt und wies Parallelen zu den Störungen bei Patienten mit FOXP1-Mutation auf (Fröhlich et al., 2017). So ergeben sich wichtige Einblicke in das Verhalten und die neuronalen Netzwerke. Aufgrund dieser beobachteten

Ähnlichkeiten können nun therapeutische Ansätze ausgetestet werden, bevor man klinische Studien mit Patienten in Erwägung zieht.

## 11 Lebensperspektiven

Kinder mit einer geistigen Behinderung und/oder Autismus-Spektrum-Störung bestimmen den Alltag einer Familie und das meist bei Tag und Nacht. Ein unruhiger Schlaf in der Nacht kann nur eine der vielen Belastungen für eine Familie sein. Auf Sinnesreize reagieren diese Kinder meist besonders empfindlich, während das Schmerzempfinden reduziert sein kann. Beide Phänomene sind nicht einfach zu ertragen. Doch auch viele Kinder mit einer geistigen Behinderung, insbesondere diejenigen mit einer leichten und moderaten Beeinträchtigung, können vieles lernen, benötigen hierfür nur mehr Zeit und es bedarf größerer Anstrengungen für sie als für andere Kinder. Hier sind die Strategie der kleinen Schritte, kurze Lerneinheiten, visuelles Lernen, Musik und Sport von besonderer Bedeutung. Deshalb können gesicherte Diagnosen auch aufzeigen, in welchen Bereichen therapeutische Unterstützung besonders sinnvoll ist. Mithilfe der Diagnosen können den Familien unterstützende Maßnahmen und Hilfen angeboten werden. Die Ursache einer Krankheit zu kennen, erleichtert auch das Vorgehen bei ganz praktischen Dingen, wie zum Beispiel den Verhandlungen mit den Krankenkassen. Und nicht zuletzt, Familien mit einem ähnlichen Schicksal können sich in Selbsthilfegruppen gegenseitig wichtige praktische wie seelische Unterstützung geben.

Großes Glück haben Kinder, deren Eltern sich für ihre Bedürfnisse nach Förderung einsetzen und die richtigen Schulen oder Werkstätten für behinderte Menschen finden. David hat das Glück, ein Elternhaus zu haben, das alles Menschenmögliche für seine Förderung unternimmt. Er geht auf eine Förderschule für lernbehinderte Kinder und hat dort, nach Aussage seiner Eltern, schon große Fortschritte gemacht. Doch ein ganz normales, selbstbestimmtes Leben wird er vermutlich nie führen können. Auch jetzt noch spricht er nur halbe Sätze und ist für Außenstehende schwer zu verstehen. Er hat jedoch ein gutes Gedächtnis, ist liebenswert und gibt sich große Mühe, wie auch die anderen Kinder mit einem FOXP1-Syndrom, seine Einschränkungen zu überwinden. Sein berufliches Ziel jedenfalls hat er schon klar gesteckt: Fahrer eines Feuerwehrautos.

## Referenzen

- Bacon, C., Schneider, M., Le Magueresse, C., Froehlich, H., Sticht, C., Gluch, C., Tucker, P., Monyer, H., Rappold, G.: Brain-specific Foxp1 deletion impairs neuronal development and causes autistic-like behaviour. *Mol Psychiat*. 20(5) 632–9, 2015.
- Baron-Cohen S., Knickmeyer R.C., Belmonte M.K. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 310(5749):819–23, 2005.
- D’Onofrio B.M., Rickert M.E., Frans E., Kuja-Halkola R., Almqvist C., Sjölander A., Larsson H., Lichtenstein P. Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA Psychiatry*. Apr;71(4):432–8, 2014.
- Fröhlich H., Rafiullah R., Schmitt N., Abele S. and Rappold G.A.: Foxp1 expression is essential for sex-specific murine neonatal ultrasonic vocalization. *Hum Mol Genet*. 26(8): 1511–21, 2017.
- Fröhlich H., Kollmeyer M.L., Linz V.C., Stuhlinger M., Groneberg D., Reigl A., Zizer E., Friebe A., Niesler B., Rappold G.A.: Gastrointestinal dysfunction in autism displayed by altered motility and achalasia in Foxp1+/- mice. *PNAS* 116(44): 22237–45, 2019.
- Goriounova N.A., Mansvelter H.D.: Genes, Cells and Brain Areas of Intelligence. *Front Hum Neurosci*. 13:44. 2019.
- Hamdan, F.F., Daoud, H., Rochefort, D., Piton, A., Gauthier, J., Langlois, M., Foomani, G., Dobrzyniecka, S., Krebs, M.O., Joobar, R., Lafrenière, R.G., Lacaille, J.C., Mottron, L., Drapeau, P., Beauchamp, M.H., Phillips, M.S., Fombonne, E., Rouleau, G.A., Michaud, J.L. De novo mutations in FOXP1 in cases with intellectual disability, autism, and language impairment. *Am J Hum Genet*. 87(5):671–8, 2010.
- Horn, D., Kapeller, J., Rivera-Brugués, N. R., Moog, U., Lorenz-Depiereux, B., Eck, S., Hempel, M., Wagenstaller, J., Gawthorpe, A., Monaco, A. P., Bonin, M., Riess, O., Wohlleber, E., Illig, T., Bezzina, C.R., Franke, A., Spranger, S., Villavicencio-Lorini, P., Seifert, W., Rosenfeld, J., Klopocki, E., Rappold, G.A.\*, Strom, T. A.\* (\* equal contribution): Identification of FOXP1 deletions in three unrelated patients with mental retardation and significant speech and language deficits. *Hum Mutat*. 31(11): E1851–60, 2010.
- <https://www.watson.de/leben/gretathunberg/846867677>: Greta-Thunberg und das Asperger-Syndrom: [https://de.wikipedia.org/wiki/Greta\\_Thunberg](https://de.wikipedia.org/wiki/Greta_Thunberg)
- Lai C.S, Fisher S.E., Hurst J.A., Vargha-Khadem F., Monaco A.P.: A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 413(6855):519–23, 2001.

- Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburne, J., Frackowiak, R.S.J., and Frith, C.: Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS* 297(8):4398–4403, 2011.
- Niesler B., Rappold G.A.: Emerging evidence for gene mutations driving both brain and gut dysfunction in autism spectrum disorder. *Mol Psychiat.*: doi: 10.1038/s41380-020-0778-5, 2020.
- Rauch, A., Wieczorek, D., Graf, E., Wieland, T., Endeke, S., Schwarzmayr, T., Albrecht, B., Bartholdi, D., Beygo, J., Di Donato, N., Dufke, A., Hempel, M., Horn, D., Hoyer, J., Joset, T., Röpke, A., Moog, U., Riess, A., Thiel, C.T., Tzschach, A., Wiesener, A., Wohlleber, E., Zweier, C., Ekici, A.B., Zink, A.M., Rump, A., Meisinger, C., Grallert, H., Sticht, H., Schenck, A., Engels, H., Rappold, G., Schröck, E., Wieacker, P., Riess, O., Meitinger, T., Reis, A., Strom, T. M.: Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 380(9854): 1674–82, 2012.
- Rao M., Gershon M.D.: The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 13(9): 517–528, 2016.
- Savage J.E., Jansen P.R., Stringer S., Watanabe K., Bryois J., de Leeuw C.A., Nagel M., et al. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nat Genet.* 50(7):912–919, 2018.
- Stone J.L., Merriman, B., Cantor R.M., Yonan A.L., Conrad Gilliam, T., Geschwind D.H., Nelson, S.F.: Evidence for sex-specific risk alleles in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet:* Dec;75(6):1117–23, 2004

## Über die Autorin

**Gudrun A. Rappold** ist Ordinaria für Humangenetik an der Universität Heidelberg, wo sie seit 2003 die Abteilung Molekulare Humangenetik leitet. Nach dem Studium der Biologie, Chemie und Physik an der Universität Stanford, Heidelberg und Konstanz, arbeitete sie als Wissenschaftliche Mitarbeiterin am MRC Mammalian Genome Unit in Edinburgh, Schottland; European Molecular Biology Lab (EMBL), Heidelberg und Imperial Cancer Research Fund in London, England. Ihre Arbeitsschwerpunkte liegen auf den molekularen Grundlagen genetischer Erkrankungen, vor allem Neuroentwicklungsstörungen und endokriner Erkrankungen, wobei u. a. Tiermodelle, iPSCs sowie Genom-Editierung zum Einsatz kommen. Sie und ihre Arbeitsgruppe haben über 30 neue Gene identifiziert, welche Entwicklungsstörungen zugrunde liegen. Sie ist Gutachterin und Wissenschaftliche Beirätin bei nationalen und internationalen Organisationen und Gerichten, Patentinhaberin und Beraterin für die Biomedizinische Industrie, und arbeitet in Stiftungen und als Editorial Board Member wissenschaftlicher Zeitschriften. Sie ist Autorin von mehr als 300 Originalarbeiten, Reviews und Buchkapiteln und eines Buches im Fachbereich der Genetik, sowie Empfängerin mehrerer Auszeichnungen

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Gudrun A. Rappold  
Abteilung Molekulare Humangenetik, Institut für Humangenetik  
Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 366  
69120 Heidelberg

E-Mail: [Gudrun.Rappold@med.uni-heidelberg.de](mailto:Gudrun.Rappold@med.uni-heidelberg.de)  
Homepage: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/personen/prof-dr-rer-nat-gudrun-rappold-3324>