

Kognitive Leistungen

Genomweite polygene Werte revolutionieren die Intelligenzforschung

SOPHIE VON STUMM

DEPARTMENT OF PSYCHOLOGICAL AND BEHAVIOURAL SCIENCE, LONDON SCHOOL OF ECONOMICS AND POLITICAL SCIENCE, LONDON, UK

Intelligence – the ability to learn, reason and solve problems – predicts all important life outcomes and is highly heritable. Recent genome-wide association studies have identified inherited genome sequence differences that account for five percent of the variance in intelligence and thus, for ten percent of its heritability. These findings open new avenues for research into the causes and consequences of intelligence using genome-wide polygenic scores that aggregate the effects of thousands of DNA variants.

DOI: 10.1007/s12268-018-0928-3

© Die Autoren

■ Intelligenz beschreibt die Fähigkeit zu lernen, zu urteilen und Probleme zu lösen. Sie beeinflusst das Leben von Menschen maßgeblich, von der Ausbildung über den Beruf

bis hin zu Familie, Gesundheit und Lebenserwartung [1]. Ihre Ausprägung variiert individuell, und das hat weitreichende Folgen. Da Intelligenz wie alle psychologischen Eigen-

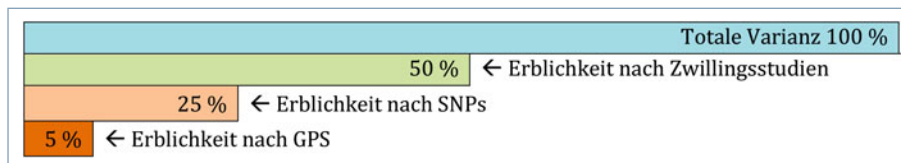
schaften nicht direkt messbar ist, wird sie von Verhaltensbeobachtungen abgeleitet, meistens von den Leistungen in kognitiven Tests, die auch als IQ-Tests bekannt sind. IQ-Testpunkte, die in verschiedenen kognitiven Tests erreicht wurden, sind positiv miteinander korreliert. Dies bedeutet, dass Leute, die in einem kognitiven Test relativ gut abschneiden, auch in anderen kognitiven Tests mehr richtige Antworten geben als andere Testteilnehmer. Die gemeinsame Varianz dieser positiven Korrelationen wird als Generalfaktor (g-Faktor) bezeichnet, der die generelle Natur von Intelligenz als komplexe Eigenschaft (*complex trait*) ausdrückt. Der g-Faktor sagt Verhalten in allen Lebensbereichen voraus [1].

Intelligenz ist erblich

Die Suche nach den Ursachen für die Unterschiede in der Intelligenz beschäftigt Wissenschaftler seit 150 Jahren und ist bis heute umstritten. Erste empirische Belege dafür, dass Gene die Intelligenz beeinflussen, wurden bereits in den 1920er-Jahren durch Vergleiche von ein- und zweieiigen Zwillingspaaren gesammelt. Im Jahr 2015 zeigte dann eine umfassende Metaanalyse von 2.748 Studien mit fast 15 Millionen Zwillingspaaren, dass Unterschiede in der Intelligenz, im Verhalten und in psychologischen und physischen Eigenschaften zu etwa 50 Prozent erblich sind [2]. Es ist daher davon auszugehen, dass es bestimmte DNA-Varianten gibt, die die Erblichkeit von 50 Prozent erklären und die 50 Prozent der Unterschiede in der Intelligenz verursachen (**Abb. 1**). Diese DNA-Varianten zu identifizieren, ist das Ziel von genomweiten Assoziationsstudien. Die andere Hälfte der Unterschiede in der Intelligenz zwischen Personen wird auf Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel die soziale Herkunft oder Schulqualität, zurückgeführt.

Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) konzentrieren sich auf Assoziationen zwischen Einzelnukleotidpolymorphismen (*sin-*



▲ **Abb. 1:** Erblichkeitsschätzungen für Intelligenz aus Zwillings- und genomweiten Assoziationsstudien. Erblichkeit beschreibt den Anteil von beobachteten phänotypischen Unterschieden zwischen Personen, die durch genetische Unterschiede in einer gegebenen Population erklärt werden können. Zwillingsstudien vergleichen die Ähnlichkeit von eineiigen Zwillingen, die sich 100 Prozent ihres Genoms teilen, mit der von zweieiigen Zwillingen, die sich im Schnitt nur 50 Prozent der genetischen Varianten, die sie von anderen Personen unterscheiden, teilen. Zwillingsstudien schätzen die Erblichkeit von Intelligenz auf 50 Prozent, was auch in anderen Verwandtschaftsstudien, z. B. in Adoptionsstudien, bestätigt wurde [2]. Die Erblichkeit eines Phänotyps kann auch durch die Analyse von Unterschieden in Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs), die zwischen Personen vorkommen, geschätzt werden. Diese Methode, die auch als SNP-Erblichkeit bekannt ist, vergleicht die genetische Ähnlichkeit von vielen Tausend Personen, die nicht miteinander verwandt sind, mit ihrer phänotypischen Ähnlichkeit. Für Intelligenz wird die SNP-Erblichkeit heute auf 25 Prozent geschätzt [7]. Mit alternativen Technologien, die auch seltene DNA-Varianten (weniger als ein Prozent der Population), Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen berücksichtigen, ist es wahrscheinlicher, dass die SNP-Erblichkeit zunimmt und sich die Lücke zu den 50 Prozent Erblichkeit aus den Zwillingsstudien verringert. Die Erblichkeit von GPS beschreibt den Anteil der phänotypischen Varianz, der durch GPS erklärt wird und dessen Obergrenze die SNP-Erblichkeit ist. Im Fall von Intelligenz ist die GPS-Erblichkeit nach den jüngsten Ergebnissen fünf Prozent [7]. Wir gehen davon aus, dass sich mit wachsenden Stichprobengrößen und der Berücksichtigung seltener DNA-Varianten die Unterschiede in den Erblichkeitsschätzungen von Zwillingen, SNPs und GPS verringern werden.

gle-nucleotide polymorphisms, SNPs), die ca. 90 Prozent aller genetischen Variation im menschlichen Genom darstellen, und einem bestimmten Phänotyp – in unserem Fall die Intelligenz. GWAS brauchen für die notwendige Teststärke (*power*) eine extrem große Stichprobe, um signifikante SNP-Assoziationen im Genom mit mehr als drei Milliarden Basenpaaren zuverlässig zu identifizieren.

Die ersten genomweiten Assoziationsstudien zur Intelligenz testeten bis zu 54.000 Probanden, aber die Resultate waren enttäuschend: Nur wenige Assoziationen zwischen SNPs und phänotypischer Intelligenz waren signifikant über das Genom hinweg, und selbst diese ließen sich nicht in anderen Stichproben replizieren. Das Problem lag in den Effektgrößen der Assoziationen von SNPs mit Intelligenz, die im besten Fall 0,05 Prozent, aber im Schnitt nur 0,005 Prozent der Varianz erklären. Das bedeutet, dass viele Tausend SNPs mit sehr kleinen Effekten für die Erbllichkeit von Intelligenz verantwortlich sind, und diese SNPs können nur in gigantischen Stichproben – weit größer als 54.000 – mit entsprechender Teststärke identifiziert werden. Diese Erkenntnis trifft im Übrigen nicht nur auf die Intelligenz, sondern auf alle genomweiten Assoziationsstudien komplexer Eigenschaften zu, wie z. B. Alkoholismus [3] und Depression [4]. Denn sie werden ebenfalls von vielen Tausend DNA-Varianten beeinflusst. Daher steigt die Größe von Stichproben in genomweiten Assoziationsstudien stetig an: Gegenwärtig umfasst die weltweit größte GWAS 1,3 Millionen Probanden, die ihre DNA und Informationen über ihr Schlafverhalten (Insomnie) mit den Forschern teilen [5]. Für Intelligenz, die schwieriger zu messen ist als Insomnie, wurde kürzlich eine Zahl von 280.000 Probanden erreicht [6].

Genomweite polygene Werte

GWAS ermöglichen die Identifizierung von genomweit signifikanten SNPs, die verschiedene biologische und molekulare Prozesse regulieren. Die Untersuchung dieser Regulationsfunktionen wird uns helfen, den Weg von DNA-Varianz zu phänotypischer Entwicklung nachzuvollziehen. Für den Fortschritt der Intelligenzforschung ist jedoch ein zweites GWAS-Ergebnis bis jetzt von größerer Bedeutung gewesen. Die statistische Zusammenfassung dieser Studien ermöglicht in einzelnen Personen die Schätzung von genomweiten polygenen Werten (*polygenic scores*, GPS), die Tausende von DNA-Varianten aggregieren, die mit Intelligenz assoziiert

Tab. 1: Genomweite polygene Werte (GPS). Die Tabelle zeigt, wie ein GPS aus fünf Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) für eine Person auf der Basis einer vorangegangenen genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) gebildet wird. Die GWAS-Zusammenfassung zeigt, welches der zwei Allele eines SNP positiv mit der Intelligenz assoziiert ist (effektives Allel). Der GPS entsteht, indem die effektiven Allele von den SNPs einer Person unter Berücksichtigung der Stärke ihrer Assoziation mit Intelligenz in der GWAS (das heißt gewichteter Wert) addiert werden. Dabei erhalten homozygote Träger des effektiven Allels den Wert 2, heterozygote den Wert 1 und homozygote Träger des nicht-effektiven Allels den Wert 0 (da nicht *a priori* offensichtlich ist, ob das nicht-effektive Allel der Wildtyp ist oder das Allel mit der größeren Allelfrequenz in der Bevölkerung, wird hier die funktionelle Unterscheidung „effektiv/nicht-effektiv“ verwendet). Der gewichtete Wert ergibt sich aus der Multiplikation des Genomwertes für einen SNP mit der GWAS-Assoziationsstärke. Die Tabelle stellt diesen Prozess für fünf SNPs als Beispiel dar, aber tatsächliche GPS für Intelligenz berücksichtigen Tausende von SNPs.

SNP	Effektives Allel	Allel 1	Allel 2	Genomwert	GWAS-Assoziationsstärke	Gewichteter Wert
SNP 1	T	A	T	1	0,005	0,005
SNP 2	C	G	G	0	0,004	0,000
SNP 3	A	A	A	2	0,003	0,006
SNP 4	G	C	C	0	0,006	0,000
SNP 5	T	A	T	1	0,004	0,004
Addierter polygener Wert				4		0,015

sind (Tab. 1). Um solche GPS zu bilden, werden alle SNPs, die in einer genomweiten Assoziationsstudie mit Intelligenz assoziiert sind, berücksichtigt, und zwar unabhängig von der Effektgröße der Assoziation – also nicht nur diejenigen, die genomweite Signifikanz erreichen. Die Methode ist vergleichbar mit der Schätzung von Intelligenz, für die korrekte Antworten in verschiedenen kognitiven Aufgaben addiert werden. Allerdings werden für GPS nicht Antworten, sondern DNA-Varianten addiert. GPS sind eine eher praktische Herangehensweise, die theoretische Erwägungen und molekulare Mechanismen zunächst zurückstellt. Allerdings ermöglichen sie zum ersten Mal die genetischen Stärken und Schwächen von Individuen zu schätzen. Dies ist ein erheblicher Vorteil gegenüber traditionellen verhaltensgenetischen Methoden, die die Erbllichkeit vom Grad der Verwandtschaft abgeleitet haben. Damit eröffnen GPS neue Möglichkeiten für die verhaltensgenetische Forschung. Tatsächlich haben sie bereits begonnen, Verständnis von Risiko und Resilienz zu revolutionieren.

GPS für Intelligenz

Heute können wir mit GPS bis zu fünf Prozent der Varianz in der Intelligenz anhand einer genomweiten Assoziationsstudie mit 280.000 Probanden erklären [6]. Für die Ausbildungsdauer wissen wir sogar noch mehr: So können bereits mehr als zehn Prozent der Varianz in der Ausbildungsdauer von Menschen durch GPS erklärt werden. Dies zeigt

eine genomweite Assoziationsstudie mit einer Stichprobe von einer Million Personen [7]. Die Effekte von fünf und zehn Prozent mögen vielen als bescheiden erscheinen, aber sie wirken sich deutlich aus: In einer Studie mit 5.825 britischen Schülern erklärten die GPS für die Ausbildungsdauer neun Prozent der Varianz in den Schulnoten im Alter von 16 Jahren [8]. In dem Dezil von Schülern mit den niedrigsten GPS für die Ausbildungsdauer schrieben sich 32 Prozent später an der Universität ein; in dem Dezil mit den höchsten GPS waren es 70 Prozent. Es ist wichtig zu betonen, dass GPS-Werte nicht deterministisch, sondern probabilistisch sind. Das heißt, ein niedriger GPS führt nicht zwingend zu schlechten Schulnoten, genauso wie ein hoher IQ nicht unbedingt gute Schulleistungen zur Folge hat. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, gute Schulnoten zu schreiben, für Kinder mit höheren IQs und höheren GPS größer.

Wir gehen davon aus, dass die Erklärungskraft von GPS weiter zunehmen wird, und zwar relativ zur Größe der Stichproben in zukünftigen genomweiten Assoziationsstudien [9]. Die GPS der ersten genomweiten Assoziationsstudie von 2015 mit einer Stichprobe von 54.000 erklärte ein Prozent der Varianz in der Intelligenz; die GPS der nächsten genomweiten Assoziationsstudie im Jahr 2017 mit 78.000 Probanden erklärte drei Prozent der Varianz; und die neueste genomweite Assoziationsstudie mit 280.000 produzierte GPS, die bis zu fünf Prozent der Varianz in der Intelligenz erklären.

GPS für Individuen und unsere Gesellschaft

Es ist heute für jeden möglich, durch diverse Direktkundenservices sein eigenes Genom entschlüsseln und analysieren zu lassen. Ein Beispiel ist das amerikanische Biotechnologieunternehmen 23andMe (www.23andme.com), dessen Dienstleistungen von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) genehmigt sind. Gegenwärtig konzentrieren sich diese DNA-Analysen auf Genealogie, genetische Gesundheitsrisiken und physiologische Eigenschaften, wie Laktoseintoleranz und Haarausfall. Allerdings ist es nur eine Frage der Zeit, bis GPS für psychologische Eigenschaften in das Repertoire der DNA-Berichte aufgenommen werden.

Wir gehen davon aus, dass genomweite polygene Werte mittelfristig eine Vielzahl von Chancen bieten werden, beispielsweise die frühzeitige Identifikation von Lernschwächen, was für den Erfolg von Interventionsprogrammen essenziell ist. Natürlich müssen wir uns hüten, genetische Veranlagung mit biologischem Determinismus zu verwechseln oder zu Zwecken der Diskriminierung und Stigmatisierung zu missbrauchen. Es ist daher höchste Zeit für eine breite, gesellschaftspolitische Diskussion über die verantwortungsvolle Nutzung von GPS zur Erklärung psychologischer Unterschiede.

Danksagung

Ich danke Robert Plomin, der eine längere Version dieses Artikels mitverfasst hat [9], für seine Expertise und Unterstützung. ■

Literatur

- [1] Deary IJ (2012) Intelligence. *Annu Rev Psychol* 63:453–482
- [2] Polderman TJC, Benyamin B, De Leeuw CA et al. (2015) Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 47:702–709
- [3] Clarke T-K, Adams MJ, Davies G et al. (2017) Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank (N = 112 117). *Mol Psychiatry* 22:1376–1384
- [4] Major Depressive Disorder Working Group of the PGC, Wray NR, Sullivan PF (2017) Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *bioRxiv*, doi: 10.1101/167577
- [5] Jansen KE, Watanabe K, Stringer S et al. (2017) Genome-wide analysis of insomnia (N = 1,331,010) identifies novel loci and functional pathways. *bioRxiv*, doi: 10.1101/214973
- [6] Savage JE, Jansen PR, Stringer S et al. (2017) GWAS meta-analysis (N = 279,930) identifies new genes and functional links to intelligence. *bioRxiv*, doi: 10.1101/184853
- [7] Okbay A, Wedow R, Kong E et al. (2017) GWAS of educational attainment – phase 3: main results. Paper, 47th

Behaviour Genetics Annual Meeting, Oslo, Norwegen, 29.06.2017

[8] Selzam S, Krapohl E, von Stumm S et al. (2017) Predicting educational achievement from DNA. *Mol Psychiatry* 22:267–272

[9] Plomin R, von Stumm S (2018) The new genetics of intelligence. *Nat Rev Genet* 19:148–159

Open Access:

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits use, duplication, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Open access funding provided by The London School of Economic and Political Science, London.

Korrespondenzadresse:

Dr. Sophie von Stumm

Department of Psychological and Behavioural Science

The London School of Economics and Political Science

Houghton Street

WC2A 2AE, London, UK

Tel.: +44-(0)20-7919-7594

S.Von-Stumm@lse.ac.uk

AUTORIN



Sophie von Stumm

2003–2006 Bachelorstudium Psychologie an der Royal Holloway University of London, UK. 2006–2007 Masterstudium Psychologie an der University of Edinburgh, UK. 2007–2010 Promotion an der Goldsmiths University of London, UK. Seit 2017 Associate Professor for Developmental Psychology an der London School of Economics and Political Science.