

Lateralisierung

Links- oder Rechtshänder? – Die molekularen Grundlagen der Händigkeit

JUDITH SCHMITZ, STEPHANIE LOR, ONUR GÜNTÜRKÜN, SEBASTIAN OCKLEBURG
BIOPSYCHOLOGIE, FAKULTÄT FÜR PSYCHOLOGIE, RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

Handedness is one of the most prominent functional hemispheric asymmetries. Initially thought to be determined by a single gene, molecular genetic studies have shown that it is influenced by multiple genes. Recent research indicates that epigenetic regulation induces asymmetrical gene expression in the embryonic spinal cord, potentially leading to motor asymmetries. An integration of multiple genetic, epigenetic, and environmental factors is essential to fully comprehend handedness ontogenesis.

DOI: 10.1007/s12268-018-0914-9
© Springer-Verlag 2018

■ Eines der auffälligsten Merkmale des menschlichen Gehirns ist seine Aufteilung in zwei Hemisphären. Die linke und rechte Hemisphäre sind dabei unterschiedlich organisiert – während die linke Hemisphäre bei den meisten Menschen dominant für Sprachfunktionen ist, ist die rechte Hemisphäre vermehrt für räumliche Aufmerksamkeit zuständig. Die bekannteste und am meisten untersuchte Form solcher hemisphärischer Asymmetrien ist die Händigkeit. Die Frage, warum ein Mensch rechts- oder linkshändig ist, beschäftigt die Neurowissenschaft seit einigen Jahrzehnten. Die Ausprägung der Händigkeit ist mit der Organisation verschiedener kognitiver Systeme wie Sprache und unterschiedlichen Entwicklungsstörungen und psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus und Schizophrenie assoziiert [1]. Diese Zusammenhänge machen die Erforschung der Ontogenese hemisphärischer Asymmetrien zu einem relevanten Thema in verschiedenen Wissenschaftszweigen.

Händigkeit als Phänotyp

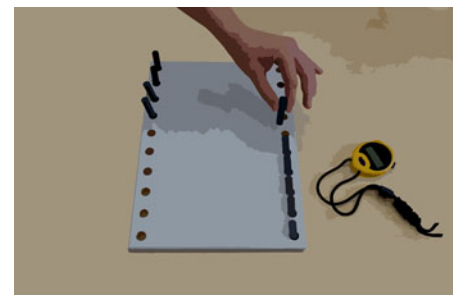
Während die Antwort auf die Frage nach der Händigkeit im Alltag in der Regel auf der Schreibhand basiert, wird im wissenschaftlichen Kontext zwischen Handpräferenz und Handgeschick unterschieden. Die Messung der Handpräferenz erfolgt mittels Fragebögen, die erheben, mit welcher Wahr-

rscheinlichkeit die linke oder rechte Hand für verschiedene Aktivitäten, etwa werfen, Zähne putzen oder schneiden, verwendet wird. Handgeschick wird hingegen über einen Vergleich der Leistung beider Hände bei feinmotorischen Aufgaben ermittelt. Beispielsweise wird im Steckbrett-Test die Zeit gemessen, in der ein Proband mit der rechten bzw. linken Hand eine Reihe von Stiften von einer oberen in eine untere Reihe von Löchern befördert (Abb. 1). Der Lateralisierungsquotient, $LQ = \frac{\text{Zeit linke Hand} - \text{Zeit rechte Hand}}{\text{Zeit linke Hand} + \text{Zeit rechte Hand}} \times 100$, setzt die Geschwindigkeit der beiden Hände miteinander ins Verhältnis. All diesen Messverfahren ist daher gemeinsam, dass die Ermittlung der Händigkeit nicht kategoriell erfolgt, sondern auf einem Kontinuum von stark linkshändig über beidhändig bis stark rechtshändig [2].

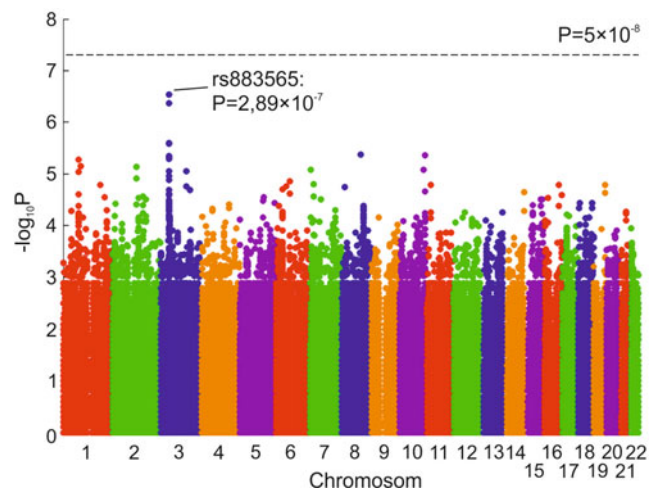
Genetische Faktoren

Die Beobachtung, dass die Wahrscheinlichkeit der Linkshändigkeit mit der Anzahl linkshändiger Elternteile ansteigt, führte seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts zur Entwicklung unterschiedlicher genetischer Theorien. Lange vorherrschende Theorien nahmen an, dass ein einzelnes „Händigkeitsgen“ mit zwei Allelen ohne jeglichen Einfluss von Umweltfaktoren die Wahrscheinlichkeit der Linkshändigkeit bestimmt. Diese monogenen Theorien

wurden nach der Sequenzierung des menschlichen Genoms im frühen 21. Jahrhundert durch die aufkommenden molekulargenetischen Methoden widerlegt. Keine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) führte zur Aufdeckung eines Einzelnukleotidpolymorphismus (*single nucleotide polymorphism*, SNP), der ausreichend phänotypische Varianz aufklärt, um monogene Theorien zu unterstützen (Abb. 2, [3, 4]). Eine Kopplungsanalyse in einer isolierten niederländischen Population konnte ebenfalls keine einzelne Genvariation ermitteln [5]. Die Evidenz spricht dafür, dass es sich bei der Händigkeit um einen komplexen Phänotyp handelt, auf den multiple Gene Einfluss nehmen. Hierunter fallen das Androgenrezeptor-Gen *AR*, das Apolipoprotein-E-Gen *APOE*, das Catechol-O-Methyltransferase-Gen *COMT* sowie *LRRTM1* (*leucine rich repeat transmembrane neuronal 1*), *SETDB2* (*SET domain bifurcated 2*) und das Proprotein-Konvertase-Gen *PCKSK6* [6]. Letzteres ist insofern interessant, als dass *PCKSK6* für eine Protease codiert, die NODAL spaltet, welches ein entscheidendes Protein für die Etablierung von Links-Rechts-Asymmetrien in der Körperentwicklung darstellt. Der Nodal-Signalweg spielt demnach eine wichtige Rolle für sowohl körperliche als auch hemisphärische Asymmetrien [7].



▲ **Abb. 1:** Steckbrett-Test zur Ermittlung des Handgeschicks der rechten bzw. der linken Hand. Der Proband wird instruiert, die Stifte schnellstmöglich von der oberen in die untere Reihe von Löchern zu befördern. Aus [3].



◀ **Abb. 2:** Ergebnisse der genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) von Armour und Kollegen [3]. Kein SNP erreicht das genomweite Signifikanzniveau (gestrichelte Linie).

Diese Ergebnisse zeigen, dass genetische Effekte zwar eine signifikante Rolle für die Ontogenese hemisphärischer Asymmetrien zeigen, diese jedoch nicht vollständig erklären können. Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass 20 bis 25 Prozent der eineiigen Zwillinge eine unterschiedliche Ausprägung der Händigkeit zeigen. Verschiedene Zwillingsstudien kommen zu dem Schluss, dass die Varianz in Händigkeitsdaten zu etwa 25 Prozent durch genetische Faktoren und 75 Prozent durch nicht-genetische Faktoren erklärt werden kann [8].

Ontogenese der Händigkeit

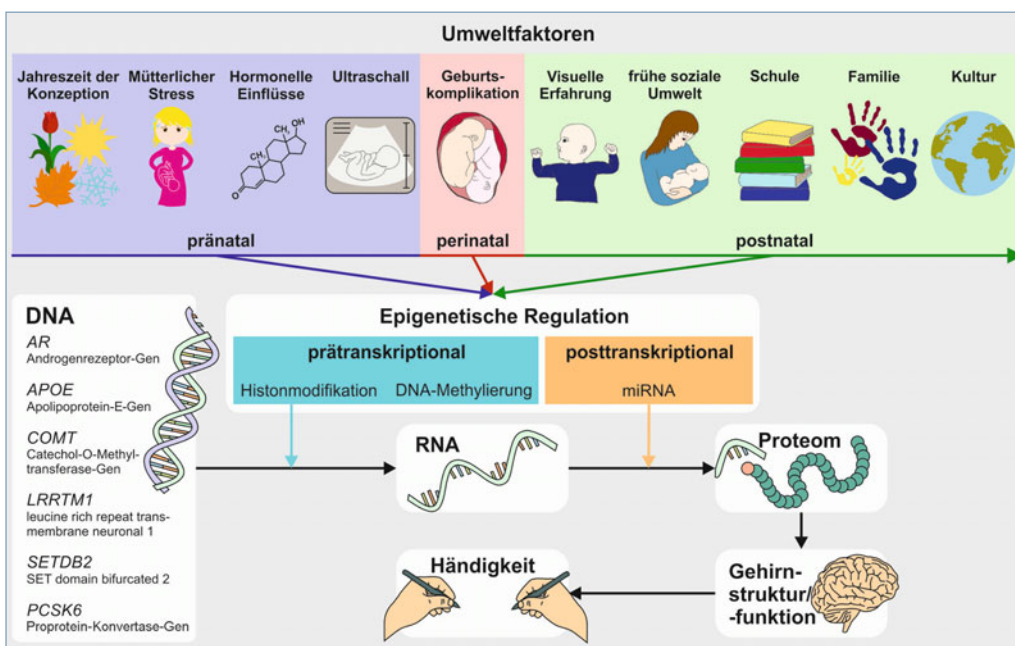
Schon während der Embryonalentwicklung lässt sich im Ultraschall ab der 8. Schwangerschaftswoche eine Handpräferenz identifizieren, die mit der Händigkeit im Schulalter stark korreliert. Die initiale Annahme bestand darin, dass die motorische Asymmetrie asymmetrischer Genexpression zwischen den

Hemisphären zugrunde liegt [9]. In diesem Stadium der Embryonalentwicklung ist der Motorcortex, der Bewegungen auf kortikaler Ebene steuert, jedoch noch nicht funktionell mit dem Rückenmark verbunden. Ocklenburg und Kollegen [10] verglichen daher Genexpression im linken und rechten embryonalen Rückenmark zwischen der 8. und 12. Schwangerschaftswoche. Der Fokus wurde auf zervikale und anteriore thorakale Rückenmarkssegmente gelegt, da diese Hände und Arme innervieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Expression zahlreicher Gene stark rechtsasymmetrisch ausgeprägt ist. Diese Asymmetrie beschränkt sich auf die 8. Schwangerschaftswoche, den Startpunkt motorischer Asymmetrien. Interessanterweise konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Asymmetrien in der Genexpression epigenetisch durch Mikro-RNA (miRNA) und DNA-Methylierung reguliert werden. Dabei erfolgte die miRNA-Regulation asymmetrischer

Genexpression hauptsächlich über den TGF(*transforming growth factor*)-β-Signalweg, der neben Nodal auch den *left-right determination factor* Lefty enthält [10].

Epigenetische Regulation der Händigkeit

Diese Ergebnisse deuten auf eine wichtige Rolle epigenetischer Regulation für motorische Asymmetrien hin. Eine entscheidende Rolle für ein molekular getriebenes Modell zur Ontogenese der Händigkeit spielt daher die Identifikation relevanter Einflussfaktoren. Während eine große Anzahl von Studien die Einflüsse pränataler, perinataler und postnataler Umweltfaktoren auf die Händigkeit hervorgehoben hat, fehlte lange Zeit jeglicher Versuch, die dahinterstehenden molekularen Mechanismen zu identifizieren [1]. Zwei Studien haben die DNA-Methylierung in gesunden Erwachsenen in Bezug auf ihre Händigkeit untersucht. Hierbei wurde zum einen ein Einfluss von DNA-Methylierung in der *LRRTM1*-Promotorregion [11] als auch in den Promotorregionen verschiedener asymmetrisch exprimierter Gene aus den Studien von Sun und Kollegen [9] sowie Ocklenburg und Kollegen [10] identifiziert [12]. Zum anderen deuten die Ergebnisse auf einen Einfluss pränataler Stressfaktoren auf die DNA-Methylierung und Händigkeit hin [12]. Obwohl beide Studien auf peripheres Gewebe als Grundlage zur Analyse der DNA-Methylierung zurückgegriffen haben, deren epigenetische Regulation von derjenigen in Gehirngewebe abweichen könnte, lassen die Ergebnisse ver-



◀ **Abb. 3:** Molekular getriebenes Modell der Händigkeitsontogenese. Multiple Kandidatengene sowie epigenetische Regulation (möglicherweise durch Umweltfaktoren, die mit Händigkeit assoziiert wurden) beeinflussen die Händigkeit indirekt über Genexpression, Proteinsynthese und Gehirnstruktur und/oder -funktion (aus [1], © Elsevier).

muten, dass nicht nur DNA-Variationen in Kandidatengenomen, sondern auch deren epigenetische Regulation einen Einfluss auf die Händigkeit haben. Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass ein molekular getriebenes Modell zur Ontogenese der Händigkeit Umweltfaktoren, prä- und posttranskriptionale epigenetische Regulation sowie DNA-Variationen in Betracht ziehen muss (Abb. 3). ■

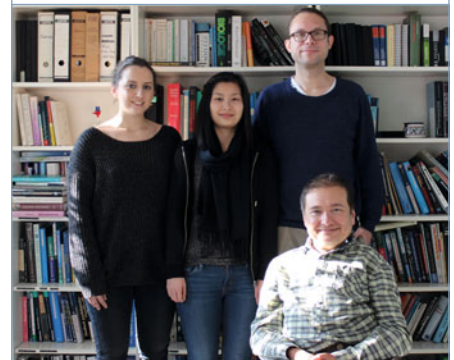
Literatur

- [1] Schmitz J, Metz GAS, Güntürkün O et al. (2017) Beyond the genome—Towards an epigenetic understanding of handedness ontogenesis. *Prog Neurobiol* 159:69–89
- [2] Ocklenburg S, Beste C, Arning L (2014) Handedness genetics. *Front Psychol* 5:1300
- [3] Armour JAL, Davison A, McManus IC (2014) Genome-wide association study of handedness excludes simple genetic models. *Heredity* 112:221–225
- [4] Eriksson N, Macpherson JM, Tung JY et al. (2010) Web-based, participant-driven studies yield novel genetic associations for common traits. *PLoS Genet* 6:e1000993
- [5] Somers M, Ophoff RA, Aukes MF et al. (2015) Linkage analysis in a Dutch population isolate shows no major gene for left-handedness or atypical language lateralization. *J Neurosci* 35:8730–8736
- [6] Ocklenburg S, Beste C, Güntürkün O (2013) Handedness: a neurogenetic shift of perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 37:2788–2793
- [7] Brandler WM, Paracchini S (2014) The genetic relationship between handedness and neurodevelopmental disorders. *Trends Mol Med* 20:83–90
- [8] Medland SE, Duffy DL, Wright MJ et al. (2006) Handedness in twins. *Twin Res Hum Genet* 9:46–53
- [9] Sun T, Patoine C, Abu-Khalil A et al. (2005) Early asymmetry of gene transcription in embryonic human left and right cerebral cortex. *Science* 308:1794–1798
- [10] Ocklenburg S, Schmitz J, Moinfar Z et al. (2017) Epigenetic regulation of lateralized fetal spinal gene expression underlies hemispheric asymmetries. *Elife* 6, doi: 10.7554/eLife.22784
- [11] Leach EL, Prefontaine G, Hurd PL et al. (2014) The imprinted gene *LRRTM1* mediates schizotypy and handedness in a nonclinical population. *J Hum Genet* 59:332–336
- [12] Schmitz J, Kumsta R, Moser D et al. (2017) DNA methylation in candidate genes for handedness predicts handedness direction. *Laterality* 23:441–461

Korrespondenzadresse:

Judith Schmitz
Abteilung Biopsychologie
Institut für Kognitive Neurowissenschaft
Fakultät für Psychologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
D-44801 Bochum
Tel.: 0234-32-21775
Fax: 0234-32-14377
Judith.Schmitz@rub.de

AUTOREN



Judith Schmitz, Stephanie Lor, Sebastian Ocklenburg und Onur Güntürkün (v. l. n. r.)

Wie funktioniert das Gehirn? Die Arbeitsgruppe Biopsychologie untersucht die neuronalen Grundlagen des Verhaltens und kognitiver Prozesse. Wir charakterisieren die Neurophysiologie psychologischer Phänomene anhand von Versuchspersonen, hirnerkrankten Patienten und im Tiermodell. Die Arbeitsschwerpunkte unserer Forschung sind die Entstehung und Physiologie funktioneller Hirnasymmetrien, die neuronalen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis sowie die Frage nach der Evolution von Gehirn und Denken.