

Redaktion

D. Reinhardt, München

G. Schulte-Körne

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und
 Psychotherapie, Ludwigs-Maximilians-Universität, München

Genetik der Lese- und Rechtschreib-Störung

Der Begriff Lese-Rechtschreib-Störung ist nicht einheitlich definiert. Im vorliegenden Beitrag wird er nach ICD-10 [10] verwendet. Im deutschen Sprachraum wird hierfür auch die Bezeichnung Legasthenie gebraucht. In der englischsprachigen Forschungsliteratur wird überwiegend der Begriff „dyslexia“ verwendet, jedoch sind die diagnostischen Kriterien sehr uneinheitlich.

Auch die Lese-Rechtschreib-Schwäche ist uneinheitlich definiert und wird z. B. für eine vorübergehende Beeinträchtigung im Lesen und Rechtschreiben gebraucht. Die Ursachenforschung der letzten 20 Jahre hat wesentlich zum Verständnis der Neurobiologie und Genetik der Lese-Rechtschreib-Störung beigetragen. Durch funktionelle Untersuchungen mittels MRT, EKP und PET konnten Gehirnregionen identifiziert werden, die zentral an der Verarbeitung von Buchstaben und Lauten beteiligt sind. Denn das Erkennen von Buchstaben, von Buchstabenkombinationen als Wörter und der schnelle Abruf von wortspezifischen Merkmalen aus dem Gedächtnis sind Fertigkeiten, die für ein erfolgreiches Lesen und Rechtschreiben notwendig sind [57]. An diesen Prozesse sind Netzwerke von Gehirnregionen überwiegend der linken Hemisphäre be-

teilt [9]. Neurobiologische Korrelate der LRS in Form verzögerter und geringerer Aktivierung Sprache verarbeitender Regionen sowie struktureller Veränderungen der Konnektivität relevanter Hirnregionen wurden beschrieben [34].

Neben diesen neurophysiologischen Korrelaten der LRS sind Umweltfaktoren, wie die Form der Unterrichtung, das familiäre Umfeld und die Förderung, Faktoren, die Einfluss auf die Entwicklung der LRS haben [57].

Ergebnisse von Familienuntersuchungen und Zwillingsstudien unterstützen die in der Praxis häufig gemachte Beobachtung, dass die LRS familiär gehäuft auftritt und dass genetische Faktoren von Bedeutung sind. Die kürzlich gelungene Identifizierung erster Kandidatengene ermöglicht erstmals, ein empirisch fundiertes pathogenetisches Modell der LRS zu entwickeln. Denn bisher ist der Zusammenhang zwischen den neurobiologischen Faktoren und den molekulargenetischen Befunden nicht untersucht. Aber erst durch das Verstehen der Funktion von Kandidatengenen und ihrer Bedeutung für die Hirnfunktionen und für das Verhalten wird es möglich sein, frühzeitig Risikofaktoren zu identifizieren und spezifische Therapien zu entwickeln.

Familiarität

Seit den frühesten Beschreibungen von Kindern mit einer Leseschwäche wurde bei Verwandten ersten Grades ebenfalls eine Schwäche im Lesen gefunden [54]. Durch systematische Untersuchungen an großen Stichproben von Familien wurde die familiäre Häufung quantifiziert. Bei etwa 50% der Geschwister eines betrof-

fenen Kindes und bei etwa 30% der Eltern liegt ebenfalls eine Lese- und/oder Rechtschreib-Störung vor [59]. In einer kürzlich in Deutschland durchgeführten Untersuchung von 287 Familien zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Geschwisterkind, eine Rechtschreibstörung zu entwickeln, etwa 3,5-fach erhöht ist [69]. Das Risiko für ein Geschwisterkind, eine LRS zu entwickeln, nahm mit dem Schweregrad der Störung des betroffenen Kindes deutlich zu.

Die Fähigkeiten, Laute zu unterscheiden und im Gedächtnis zu speichern und Laute mit Buchstaben zu verbinden, werden unter dem Begriff phonologische Bewusstheit zusammengefasst [54]. Deren Bedeutung für die LRS ist unbestritten. Sowohl eine familiäre Häufigkeit in Familien mit einer LRS als auch eine recht hohe Vererbbarkeit wurden wiederholt beschrieben [60]. In Familienuntersuchungen unter Einschluss von mit der LRS assoziierten kognitiven Fähigkeiten, wie schnelles Benennen von Buchstaben, Zahlen, Zeichen und Bildern, auditives Kurzzeitgedächtnis und orthographisches Wissen, wird zurzeit untersucht, ob es distinkte Subgruppen der LRS gibt und ob diesen genetische Ursachen zugrunde liegen [60].

Heritabilität

Anhand von Zwillingsstudien wurde der Anteil von genetischen und von Umweltfaktoren an der Lese- und Rechtschreib-Fähigkeit und der Lese-Rechtschreib-Störung geschätzt (■ **Abb. 1**).

Die Heritabilität der Lese- und der Rechtschreib-Störung variiert zwischen den Studien, abhängig von der Stichpro-

Abkürzungen

| | |
|------|----------------------------------|
| LRS | Lese-Rechtschreib-Störung |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| EKP | Ereigniskorrelierte Potenziale |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| SNP | „single nucleotide polymorphism“ |
| DYX1 | „dyslexia-susceptibility-1“ |

Hier steht eine Anzeige.



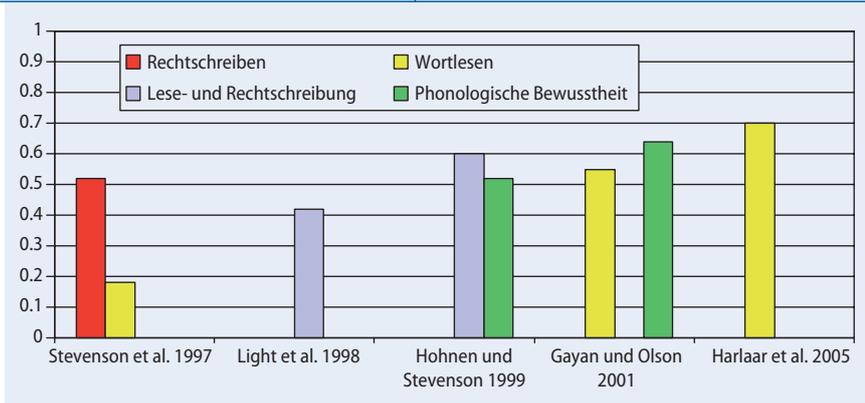


Abb. 1 ▲ Übersicht zu Zwillingsstudien zur Schätzung der Heritabilität von Lese- und Rechtschreibfähigkeit und phonologischer Bewusstheit, *Ordinate* Angabe der Heritabilität: 0=0%, 1=100%, *Abszisse* ausgewählte Zwillingsstudien

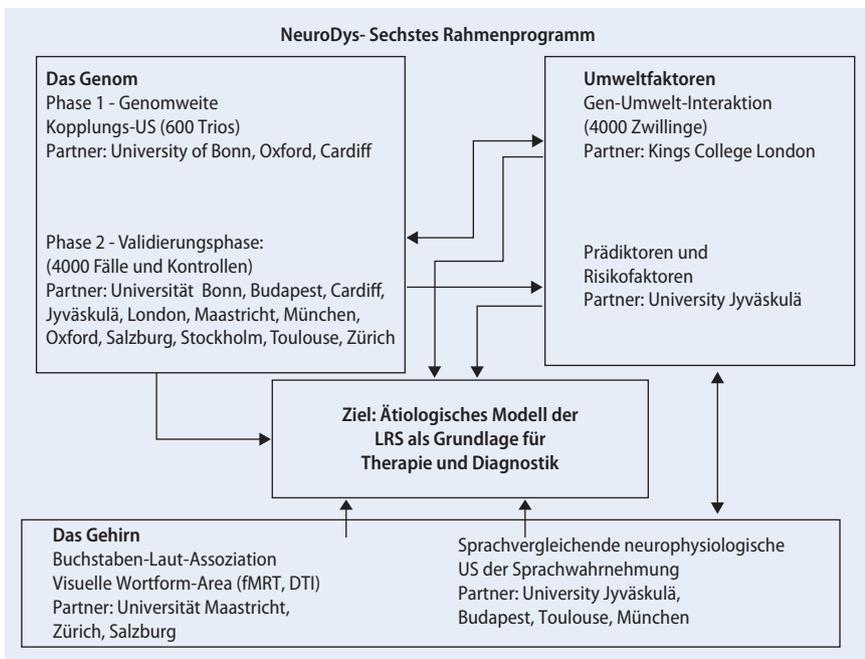


Abb. 2 ▲ Struktur und Programm des von der EU geförderten Forschungsprojekts „NeuroDys – dyslexia genes and neurobiological pathways“, *US* Untersuchung

bengröße, der Methode der Diagnostik der Lese- und Rechtschreib-Störung sowie der Selektion der Stichprobe (z. B. Alter und Geschlecht der Zwillinge). In der bisher weltweit größten epidemiologischen Stichprobe von etwa 1400 Zwillingen, die im Längsschnitt untersucht wurden, lag die Heritabilität für Wortlesen bei 70% [28], d. h. dass 70% der Varianz der Lesefähigkeit durch genetische Faktoren erklärt werden können. Für die Rechtschreibfähigkeit, die bisher seltener in Zwillingsstudien untersucht wurde, lag die Heritabilität in einer kleineren Stichprobe von etwa 100 lese- und rechtschreibschwachen Zwillingen bei 53% [61].

Zur Aufklärung der restlichen Varianz werden der Einfluss von „gemeinsamen Umweltfaktoren“ („shared environment“), wie häusliche Umgebung, Qualität einer Schule, die von beiden Zwillingen besucht wird, und von „nicht-gemeinsamen Umweltfaktoren“ („non-shared environment“), wie Hirnschädigung durch ein Trauma oder unterschiedliche Unterrichtung untersucht. Die Bedeutung von Umweltfaktoren ist insgesamt geringer, gemeinsame Umweltfaktoren erklären etwa 40% und nichtgemeinsame Umweltfaktoren etwa 6% der Varianz der Wortlesefähigkeit [20]. Größer ist die Bedeutung von Umweltfaktoren z. B. für den Wortschatz

(etwa 50%) und die Buchstabenkenntnis (etwa 50%) [3]. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass durch das familiäre Umfeld der Umfang und der Gebrauch von Wörtern stärker beeinflusst werden als der Erwerb der Wortlesefähigkeit. Allerdings fehlen bisher Zwillingsstudien, die Umweltfaktoren systematisch erfassen.

Kandidatengenregionen und -gene

Durch Kopplungsanalysen wurden bisher 9 chromosomale Regionen (DYX1–DYX9) identifiziert (■ Tab. 1), in denen Gene vermutet werden, die für die Lese-Rechtschreib-Störung und für die mit ihr korrelierten kognitiven Fähigkeiten eine Bedeutung haben. Obwohl es gerade bei komplexen Erkrankungen häufig schwierig ist, Kopplungsbefunde zu replizieren, gelang dies bei der LRS in eindrucksvoller Weise. Zu diesen Regionen gehören: 1p36–p38 (DYX8), 2p16–p15 (DYX3), 3p12–q13 (DYX5), 6p22.2 (DYX2), 15q21 (DYX1), 18p11.2 (DYX6) und Xq27.3 (DYX9). Nicht bestätigt wurde bisher der zweite Locus auf Chromosom 6, 6q11–q12 (DYX4).

Durch Assoziationsanalysen in den Kandidatengenregionen auf Chromosom 6 konnten kürzlich 2 Kandidatengene gefunden werden, *DCDC2* und *KIAA0319* (■ Tab. 2). Unterstützt durch balancierte Translokationen konnten außerdem 2 weitere Kandidatengene, *ROBO1* in der Region 3p12–q13 und *DYX1C1* in Region 15q21, detektiert werden (■ Tab. 2).

Das „dyslexia-susceptibility-1-candidate-1“-Gen (*DYX1C1*) wurde in einer finnischen Familien entdeckt, in der eine balancierte Translokation t(2;15)(q11;q21) mit einer Lesestörung kosegregiert. *DYX1C1* wird in verschiedenen Geweben exprimiert und wurde in kortikalen Neuronen und in Gliazellen gefunden. Die Funktion von *DYX1C1* ist weitgehend unbekannt, das Genprodukt spielt möglicherweise bei der Protein-Protein-Interaktion eine Rolle [63]. Durch Assoziationsuntersuchungen in finnischen Stichproben von Lesegestörten und Kontrollen konnten Assoziationen mit 2 SNP entdeckt werden [63] (■ Tab. 2). Die Bedeutung dieses Befunds ist jedoch unklar, da er in 6 Studien

(■ **Tab. 2**) an nichtfinnischen Kollektiven nicht repliziert werden konnte. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass der Risikohaplotyp nur bei finnischen Individuen mit einer Dyslexie von Bedeutung ist. Dies erscheint aber eher unwahrscheinlich. Obwohl die finnische Population genetisch als recht homogen betrachtet wird, ist ihr genetischer Hintergrund im Vergleich zu anderen Populationen vermutlich nicht so groß, dass dadurch die Bedeutung dieses Risikoallels für die Dyslexie nur in der finnischen Population zu erklären wäre [15]. Die Möglichkeit, dass hier ein falsch-positiver Befund vorliegt, wird durch eine Reihe von methodischen Kritikpunkten unterstützt [53]. Da *DYX1C1* auch recht weit von der am besten replizierten Kopplungsregion, 15q15, entfernt ist, erscheint es wahrscheinlich, dass es hinsichtlich der Ursache der LRS nur eine untergeordnete Rolle spielt.

► **Die Region 6p22 gehört zu den für die LRS aussichtsreichsten Kandidatengenregionen**

Durch bisher 11 positive Kopplungsbefunde in der Region 6p22 (■ **Tab. 1**) gehört diese zu den aussichtsreichsten Kandidatengenregionen für die LRS. Durch Assoziationsuntersuchungen konnten kürzlich 2 Kandidatengene (*DCDC2*, *KIAA0319*) identifiziert werden, ohne dass bisher funktionell relevante Risikoallele gefunden wurden. Diese Gene werden in kortikalen und subkortikalen Hirnregionen exprimiert [40, 44, 57] und spielen bei der neuronalen Migration eine Rolle. *KIAA0319* wird während der Entwicklungsphase des zerebralen Neokortex exprimiert, in der Neurogenese und neuronale Migration stattfinden [44]. Wird die Expression von *KIAA0319* unterdrückt, ist die Wanderung der Neuronen entlang der Gliafasern gestört [44]. *DCDC2* („doublecortin-domain-containing-protein-2“-Gen) beeinflusst die neuronale Migration über ein zytoplasmatisches Protein, das die Stabilität und Organisation von Mikrotubuli reguliert. Bisher bekannte Mutationen in diesem Gen führen zur X-chromosomalen Lissenzephalie und dem Double-cortex-Syndrom, die meist mit einer geistigen Behinderung

Monatsschr Kinderheilkd 2007 · 155:328–336 DOI 10.1007/s00112-007-1479-8
© Springer Medizin Verlag 2007

G. Schulte-Körne
Genetik der Lese- und Rechtschreib-Störung

Zusammenfassung

Die Lese-Rechtschreib-Störung (LRS) ist eine der häufigsten Entwicklungsstörungen, deren Ursachen bisher kaum verstanden sind. Laut Familienuntersuchungen tritt sie familiär gehäuft auf, und das Risiko für ein Geschwisterkind, eine LRS zu entwickeln, ist etwa 3,5-fach erhöht. Die Erbllichkeit (Heritabilität) für die Lesefähigkeit liegt zwischen 50 und 60%, für die Rechtschreibstörung zwischen 50 und 70%. Durch genomweite Kopplungsuntersuchungen wurden bisher 9 Kandidatengenregionen (DYX1–9) identifiziert, 2 davon, 6p22 und 15q21, wiederholt repliziert. Durch systematische Assoziationsuntersuchungen wurden 4 Kandidatengene, *DCDC2*, *KIAA0319*, *DYX1C1* und *ROBO1*, entdeckt, die die neuronale Migration beeinflussen. Al-

lerdings wurde bisher keine funktionell relevante Mutation gefunden. In einem europäischen, kollaborativen Forschungsvorhaben (<http://www.neurodys.com>) wird weltweit die größte Stichprobe von Kindern mit einer LRS gesammelt und untersucht, um durch ein verbessertes Ursachenverständnis unter Einschluss der Identifikation von genetischen Risikofaktoren die Komplexität des Störungsbildes besser zu verstehen und perspektivisch spezifische Therapien zu entwickeln.

Schlüsselwörter

Lese-Rechtschreib-Störung · Neurobiologie · Kandidatengen · Neuronale Migration · Heritabilität

The genetics of dyslexia

Abstract

Dyslexia is a very common developmental disorder. Until now, the aetiology of this complex disorder has not been clarified. Results from neurobiological research suggest that speech perception and the grapheme-phoneme association are relevant causal factors. Dyslexia segregates in families and the risk of a sibling being dyslexic is increased 3.5-fold. The heritability of word reading lies between 50% and 60%, for spelling between 50% and 70%. Based on genome wide linkage analyses, nine candidate gene regions (DYX1–9) have been identified. The most replicated are two regions, 6p22, and 15q21. More recently, four candidate genes, *DCDC2*, *KIAA0319*, *DYX1C1* and *ROBO1*, were identified by systematic association analyses. All of

these genes play a functional role in neuronal migration, making them promising candidates for dyslexia. However, a functionally relevant mutation has not yet been identified. The worldwide largest sample of children with dyslexia will be sampled and investigated in a recent project funded by the EC within its sixth framework (www.NeuroDys.com). The goal of this project is to investigate the biological basis of dyslexia in order to improve the basis for the development of successful diagnostics and therapies.

Keywords

Dyslexia · Neurobiology · Candidate gene · Neuronal migration · Heritability

| Tab. 1 Bisher identifizierte Kandidatengenregionen | | |
|--|--|---------------------------------|
| Kopplungsregion | Ergebnis | Referenz |
| <i>DYX1</i> | | |
| 15q21 | Kopplung (Nähe Zentromer) in 9 amerikanischen Familien (n=84), Phänotyp Wortlesen | Smith et al. 1983, [64] |
| 15q21 | Kopplung zu einem weiteren Locus auf Chromosom 15, distal zur zuvor beschriebenen Region | Smith et al. 1991, [65] |
| 15q21 | Keine Kopplung | Bisgaard et al. 1987, [2] |
| 15q21 | Keine Kopplung | Cardon et al. 1994, [4] |
| 15q21 | Bestätigung der Kopplung in 6 amerikanischen Familien (n=94), Phänotyp Wortlesen | Grigorenko et al. 1997, [23] |
| 15q21 | Hinweis für Kopplung in 7 Familien aus Deutschland (n=67), Phänotyp Rechtschreibung | Schulte-Körne et al. 1998, [58] |
| 15q21 | Bestätigung der Kopplung in erweitertem Familienkollektiv in 8 Familien (n=171) | Grigorenko et al. 2000, [24] |
| 15q15-qter | Bestätigung der Kopplung in 121 italienischen Familien | Marino et al. 2004, [37] |
| 15q | Hinweis für Kopplung in 111 Familien (n=898) mit dem Phänotyp Wortlesen, nicht mit phonologischer Bewusstheit | Chapman et al. 2004, [5] |
| 15q | Keine Kopplung | Raskind et al. 2005, [52] |
| <i>DYX2</i> | | |
| 6p22 | Kopplung zu Markern in der Region 6p21.31-p21.1 in leseschwachen Geschwisterschaften und dizygoten Zwillingen (n=53-175) | Smith et al. 1991, [65] |
| 6p21.3 | Kopplung zu Markern D6S105 und TNFB in unabhängigen Kollektiven (114 Geschwisterschaften, 50 dizygoten Zwillinge) bestätigt; Schweregradeffekt ^a | Cardon et al. 1994, [4] |
| 6p23-p21.5 | 6 Familien (n=94), Kopplung mit phonologischer Bewusstheit | Grigorenko et al. 1997, [23] |
| 6p23-p21.5 | Keine Kopplung und Assoziation (79 Familien, n=617) mit phonologischer Bewusstheit | Field u. Kaplan 1998, [12] |
| 6p25-6q27 | Kein Hinweis für Kopplung (7 Familien, n=67) mit Rechtschreibung | Schulte-Körne et al. 1998, [58] |
| 6p25-p21.3 | Kopplung mit orthographischem Wissen (n=28-76 Geschwisterschaften), keine Kopplung mit Wortlesen | Gayan et al. 1999, [21] |
| 6p25-p21.3 | Kopplung mit phonologischer Bewusstheit und orthographischem Wissen in 82 Familien (n=181 Geschwisterschaften), Kopplung schwächer mit Wortlesen | Fisher et al. 1999, [13] |
| 6p22.3-6p21.3 | Bestätigung der Kopplung in einem erweiterten eigenen Familienkollektiv (8 Familien, n=171), Kopplung in dieser Studie zu Wort- und Nichtwortlesen, Rechtschreibung, phonologischer Bewusstheit, schnellem Benennen | Grigorenko et al. 2000, [24] |
| 6p23-p21.3 | Reanalyse der Familienstichprobe von 1998 unter Einschluss mehrerer Phänotypen (schnelles Benennen, Rechtschreibung, phonologische Bewusstheit); kein Hinweis für Kopplung | Petryshen et al. 2000, [46] |
| 6p21.3 | Genomweite Kopplungsuntersuchungen an 2 unabhängigen Familienkollektiven (Stichprobe UK 89 Familien, 195 Geschwisterschaften; Stichprobe US 180 Geschwisterschaften), Kopplung zu 6p21 in UK-Stichprobe mit phonologischer Bewusstheit | Fisher et al. 2002, [14] |
| 6p21.3-p22 | Analyse der Stichproben von Cardon et al. 1994, [4] und Gayan et al. 1999, [21], insgesamt 104 Familien (n=392), Kopplungsanalyse und Assoziationsuntersuchung: Stärkste Assoziation zu <i>ja04</i> /Allel 1 und orthographischem Wissen; Kopplung zu Wort- und Nichtwortlesen, phonologischer Bewusstheit und orthographischem Wissen | Kaplan et al. 2002, [33] |
| 6p21.3 | Erneute Analyse des Kollektivs aus dem Jahr 2000; Kopplungsbefunde sprechen für mehrere Gene in der Region 6p21.3 | Grigorenko et al. 2003, [26] |
| 6p21.3 | Reanalyse der Stichprobe von Fisher et al. [13, 14], multivariate Kopplungsanalyse bestätigt Region 6p21 | Marlow et al. 2003, [39] |
| 6p | Keine Kopplung | Raskind et al. 2005, [52] |
| 6p | Keine Kopplung | Chapman et al. 2004, [5] |
| 6p21.3 | Kopplung mit LRS, orthographischem Wissen, phonologischer Bewusstheit, Schweregradeffekt ^a | Deffenbacher et al. 2004, [7] |
| <i>DYX3</i> | | |
| 2p15-p16 | Genomweite Kopplung in einer norwegischen Familie (n=36), Kopplung zu 3 Markern in der Region 2p15-p16 | Fagerheim et al. 1999, [11] |
| 2p15-p16 | Bestätigung der Kopplung zu 2p15-p16 in 2 unabhängigen Stichproben mit Wortlesen, phonologischer Bewusstheit und orthographischem Wissen | Fisher et al. 2002, [14] |
| 2p15-p16 | Assoziationsuntersuchungen in 119 Familien (Teil bereits in Fisher et al. [14] untersucht) und Mutationsscreening in 2 Kandidatengenregionen: <i>SEMA4F</i> (Semaphorin 4F), <i>OTX1</i> („homolog of orthodenticle“): Assoziation mit 2 Markern (p<0,05), keine funktionell relevanten Varianten in den Kandidatengenregionen | Francks et al. 2002, [16] |
| 2p15-p16 | Hinweis auf Kopplung zu 2p15-p16 mit Rechtschreibung, Nichtwortlesen und phonologischer Bewusstheit (Stichprobe von [12]) | Petryshen et al. 2002, [48] |
| 2p15-p16 | Keine Kopplung | Raskind et al. 2005, [52] |

Tab. 1 Bisher identifizierte Kandidatengenregionen (Fortsetzung)

| Kopplungsregion | Ergebnis | Referenz |
|-----------------|---|----------------------------------|
| 2p11 | Genomweite Kopplungsuntersuchung in 11 finnischen Familie (n=97), Kopplung zu 2p11 und 7q32 | Kaminen et al. 2003, [32] |
| 2p11 | Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen in bereits untersuchten finnischen Familien (Kaminen et al. [32]): zusätzlich mehrere SNP, Kopplung bestätigt, keine Bestätigung der Assoziation | Peyrard-Janvid et al. 2004, [49] |
| 2q22.3 | Genomweite Kopplungsuntersuchungen (108 Familien, n=438), Kopplung zu 2q22.3 mit Nichtwortlesen | Raskind et al. 2005, [52] |
| 2q31 | Balancierte Kopplung (1;2)(p22;q31) in einer deutschen Familie mit Sprachentwicklungs- und Rechtschreib-Störung | Froster et al. 1993, [18] |
| <i>DYX4</i> | | |
| 6q11–q12 | Kopplungsuntersuchung in 86 Familien (n=877), Kopplung zu 6q11.2–q12 mit Rechtschreibung, Nichtwortlesen und schnellem Benennen | Petryshen et al. 2001, [47] |
| <i>DYX5</i> | | |
| 3p12–q13 | Genomweite Kopplungsuntersuchung in einer finnischen Familie (n=74), Kopplung zu 3p12–q13 mit phonologischer Bewusstheit, auditivem Kurzzeitgedächtnis und schnellem Benennen | Nopola-Hemmi et al. 2001, [43] |
| 3q13 | Kopplung zu 3q13 in US-Stichprobe mit Nichtwortlesen | Fisher et al. 2002, [14] |
| <i>DYX6</i> | | |
| 18p11 | Genomweite Kopplungsuntersuchungen an 2 unabhängigen Familienkollektiven (Stichprobe UK 89 Familien, 195 Geschwisterschaften; Stichprobe US 180 Geschwisterschaften): Kopplung zu 18p11 in beiden Stichproben mit Wortlesen, in US-Stichprobe Kopplung zu 18q22 mit Wortlesen und orthographischem Wissen | Fisher et al. 2002, [14] |
| 18p11 | Reanalyse der Stichprobe von Fisher et al. [13, 14], multivariate Kopplungsanalyse bestätigt Region 18p11 | Marlow et al. 2003, [39] |
| 18p11 | Genomweite Kopplungsuntersuchung (108 Familien, n=438), keine Kopplung | Raskind et al. 2005, [52] |
| 18p11–q12 | Keine Kopplung in 82 deutschen Familien zur Rechtschreibstörung, Lesen, Nichtwortlesen, phonologischer Bewusstheit und orthographischem Wissen | Schumacher et al. 2006, [62] |
| <i>DYX7</i> | | |
| 11p15 | Kopplungs- und Assoziationsuntersuchung unter Einschluss der Stichprobe von Field u. Kaplan [12], 100 Familien (n=850), Kopplung zu Markern im <i>DRD4</i> -Gen, keine Assoziation mit dem 7-Repeat-Allel des <i>DRD4</i> -Rezeptors und Nichtwortlesen | Hsiung et al. 2004, [30] |
| 11p15.5 | Keine Kopplung | Raskind et al. 2005, [52] |
| <i>DYX8</i> | | |
| 1p34–p36 | Hinweis auf Kopplung in 9 Familien zu Markern in der Region 1p34–p36 | Rabin et al. 1993, [51] |
| 1p34–p36 | Keine Kopplung | Cardon et al. 1994, [4] |
| 1p34–p36 | Bestätigung der Kopplung zu 1p34–p36 in 8 Familien (n=165) mit schnellem Benennen, phonologischer Bewusstheit | Grigorenko et al. 2001, [25] |
| 1p34–p36 | Bestätigung der Kopplung zu 1p34–p36 mit Rechtschreibschwäche, Wortlesen, Nichtwortlesen, phonologischer Bewusstheit und schnellem Benennen in einer Stichprobe von 100 Familien (n=895) | Tzenova et al. 2004, [72] |
| 1p34–p36 | Keine Kopplung | Raskind et al. 2005, [52] |
| 1p22 | Balancierte Kopplung (1;2)(p22;q31) in einer deutschen Familie mit Sprachentwicklungs- und Rechtschreib-Störung | Froster et al. 1993, [18] |
| <i>DYX9</i> | | |
| Xq26–q27 | Kopplung zu Xq26 erstmals beschrieben | Fisher et al. 2002, [14] |
| Xq27.3 | Genomweite Kopplungsuntersuchung in einer Familie (n=29) zu Xq27.3, Hinweis für geschlechtsabhängige Expression | DeKovel et al. 2004, [8] |
| 13q12 | Genomweite Kopplung in 108 Familien (n=874) mit Wortlesegeschwindigkeit | Igo et al. 2006, [31] |

^aSchweregradeffekte bedeutet, dass die Signifikanz der gefundenen Kopplung oder Assoziation in Substichproben von schwerer betroffenen Individuen höher ist

und Epilepsie einhergehen [22]. Expressionsstudien zeigten, dass *DCDC2* in kortikalen Arealen exprimiert wird, die funktionell für die LRS von großer Bedeutung sind, dem medialen und inferioren temporalen Kortex [40, 59].

Durch eine balancierte Translokation t(3;8)(p12;q11) in einer finnischen Fa-

milie, in der die LRS mit dieser Translokation kosegregiert, wurde am Bruchpunkt ein weiteres Kandidatengen, *ROBO1* (*Drosophila*-roundabout-homolog-1-Gen), entdeckt. Es liegt in der bereits zuvor durch Kopplung beschriebenen Region 3p12 und kodiert einen transmembranen Rezeptor, der funkti-

onell bedeutsam für die Regulation der Ausrichtung der Axone und Dendriten ist [27]. Die Bedeutung von *ROBO1* für die LRS erscheint zurzeit noch unklar. Ein leseschwaches Geschwisterkind in der Translokationsfamilie ist nicht Träger der Translokation, und es ist bisher nicht gezeigt, dass bei den lese-

| Tab. 2 Identifizierte Kandidatengene | | | |
|--|--|--|----------------------------------|
| Kandidatengen | Stichprobe | Ergebnis | Referenz |
| <i>DYX1</i> | Stichprobe 1: 101 Trios Stichprobe 2: 77 Trios | D15S994 p=0,004 146/214/994 p=0,009 | Morris et al. 2001, [41] |
| <i>DYX1</i> | 178 Trios (Stichprobe von 2000) | Keine Assoziation (Varianten in den Genen Phospholipase C β 2 und Phospholipase A $_2$) | Morris et al. 2004, [42] |
| <i>DYX1C1</i> | 2-Generationen-Familie mit einer Lesestörung | Translokation t(2;15)(q11;q21) | Taipale et al. 2003, [69] |
| <i>DYX1C1</i> | Fall-Kontroll-Assoziationsstudie | -3G→A, p=0,006 1249G→T, p=0,02 -3A/1249T Haplotyp | |
| <i>DYX1C1</i> | Familienbasierte Assoziationsstudie | -3A>G, p<0,05 -3G/1249G, p=0,03 | Wigg et al. 2003, [73] |
| <i>DYX1C1</i> | Familienbasierte Assoziationsstudie | Assoziation mit -3G/1249G, p=0,0158 | Scerri et al. 2005, [53] |
| <i>DYX1C1</i> | Familienbasierte Assoziationsstudie | Keine Assoziation | Meng et al. 2005, [40] |
| <i>DYX1C1</i> | Familienbasierte Assoziationsstudie | Keine Assoziation | Marino et al. 2005, [38] |
| <i>DYX1C1</i> | Familienbasierte Assoziationsstudie | Keine Assoziation | Cope et al. 2005, [6] |
| <i>DYX1C1</i> | Fall-Kontroll-Assoziationsstudie | Keine Assoziation | Bellini et al. 2005, [1] |
| <i>DYX2</i> | Familienbasierte Assoziationsstudie Stichprobe 1: 101 Trios Stichprobe 2: 77 Trios | Assoziation mit D6S109/422/1665 und Wortlesen, Rechtschreibung, phonologischer Bewusstheit, orthographischem Wissen und schnellem Benennen | Turic et al. 2003, [71] |
| <i>DCDC2/KIAA0319</i> | Familienbasierte Assoziationsstudie | Assoziation mit SNP in 5 Genen (<i>DCDC2</i> , <i>KIAA0319</i> , <i>VMP</i> , <i>TTRAP</i> , <i>THEM2</i>) | Deffenbacher et al. 2004, [7] |
| <i>KIAA0319</i> | Familienbasierte Assoziationsstudie in 3 unabhängigen Stichproben | Assoziation mit SNP in 3 Genen (<i>KIAA0319</i> , <i>TTRAP</i> , <i>THEM2</i>) | Francks et al. 2004, [17] |
| <i>KIAA0319</i> | Fall-Kontroll-Assoziationsstudie | Assoziation mit 2 SNP in <i>KIAA0319</i> (p=0,00001) | Cope et al. 2005, [6] |
| <i>ROBO1</i> | Familie mit einer LRS, 2 Kinder tragen eine Translokation t(3;8)(p12;q11) | Verminderte Expression von <i>ROBO1</i> in Individuen mit einer LRS | Hannula-Jouppi et al. 2005, [6] |
| <i>MOG</i> („myelin oligodendrocyte glycoprotein“), 6p21.3 | 10 schwer betroffene Leseschwache, die auch wesentlich zur Kopplung beitragen | Keine Kopplung zu <i>MOG</i> 31/31; Assoziation mit Allel 14 (<i>MOG</i> 31/32), p=0,022 (mit Nichtwortlesen), p=0,02 mit Wortlesen | Smith et al. 2001, [6] |
| <i>TACR1</i> („tachykinin receptor 1“), 2p11 | 13 betroffene Individuen, die auch wesentlich zur Kopplung beitragen | Keine Mutation bei den leseschwachen Individuen | Peyrard-Janvid et al. 2004, [49] |
| <i>DRD2, 3, 4</i> und <i>DAT</i> , 11p15.5 | Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen in 130 italienischen Familien (Trios) | Keine Kopplung und Assoziation zur Leseschwäche | Marino et al. 2003, [36] |

schwachen Individuen eine verminderte Expression von *ROBO1* vorliegt [15].

Die bisher gefundenen Kandidatengene spielen alle bei der neuronalen Migration eine Rolle.

Daher ist es besonders interessant, dass in einer Post-mortem-Studie bei Individuen mit einer Lesestörung kortikale Anomalien gefunden wurden, die als Folge von neuronalen Migrationsstörungen verstanden wurden [19]. Auch die strukturell anatomischen Unterschiede des temporo-parietalen Bereichs der linken Hemisphäre könnten Folge von frühen Migrationsstörungen sein [60].

Schlussfolgerungen

Für Diagnostik und Therapie

Mit der Entdeckung der ersten Kandidatengene für die LRS ist vielfach die Hoffnung verbunden, bereits vorschulisch mittels eines Tests die genetische Disposition für eine LRS zu überprüfen. Da jedoch bisher keine funktionell relevante Mutation gefunden wurde, ist es zurzeit nicht möglich, anhand von genetischen Tests eine Diagnose zu stellen. Außerdem ist zu überprüfen, welche Bedeutung eine einzelne Mutation für die LRS haben wird.

Ziel der genetischen und neurobiologischen Forschung ist es, durch das Verständnis der gestörten physiologischen und genetischen Prozesse Methoden zu entwickeln, die in der Lage sind, spezi-

fisch und möglichst frühzeitig zu helfen. Frühzeitig bedeutet Förderung zu einem Zeitpunkt, zu dem eine hohe Plastizität des Gehirns für spezifische Entwicklungsaufgaben besteht. Folglich könnte es sehr sinnvoll sein, spezifisch die Sprachperzeption in den ersten Lebensjahren zu fördern, um die Voraussetzungen für den nachfolgenden Schriftspracherwerb zu verbessern.

Eine weitere Perspektive ist die Entwicklung von diagnostischen Methoden für Subgruppen der LRS. Die klinische Beobachtung und Praxis legen die Vermutung nahe, dass Subgruppen der LRS vorliegen. Obwohl diese Beobachtung durch die empirische Forschung, z. B. der genetischen und neuropsychologischen Forschung, kaum unterstützt wird, fehlen Untersuchungen an ausreichend großen

Stichproben, um diese Frage zufrieden stellend zu beantworten.

Für die Forschung

Die Familiarität, die hohe Heritabilität, die Replikation der Kopplungsregionen und die kürzlich gefundenen Kandidatengene sind deutliche Hinweise für genetische Ursachen der LRS. Die Befunde weisen aber auch auf die Komplexität der genetischen Faktoren hin. Bisher sind die Zahl der für die LRS relevanten Gene, ihre Funktionen und ihre Bedeutung noch unklar. Eine funktionell relevante Mutation ist bisher nicht identifiziert. Das Zusammenwirken von Genen, als Gen-Gen-Interaktion, ist beschrieben [16], und die Gen-Umwelt-Interaktionen sind bisher nicht untersucht.

Durch die Erkenntnisse der Schulforschung erscheint es sehr wahrscheinlich, dass Umweltfaktoren eine nicht untergeordnete Rolle spielen. Daher ist eine erste zentrale Forschungsperspektive, die Gen-Umwelt-Interaktion durch Längsschnittuntersuchungen an großen epidemiologischen Stichproben zu untersuchen [67]. Voraussetzungen hierfür sind, dass funktionell relevante Mutationen identifiziert sind, sodass das genetische Risiko für eine LRS untersucht werden kann. Durch die Erfassung von beeinflussenden Umweltfaktoren, z. B. schulische Unterrichtung und frühe Sprachförderung, wird es dann möglich, die Bedeutung des genetischen Risikos abzuschätzen und daraus möglicherweise Konsequenzen für die Förderung abzuleiten.

Eine zweite zentrale Forschungsperspektive ist die Aufklärung der funktionellen Bedeutung der Mutationen. Erst durch das Verständnis des gestörten Genprodukts wird es möglich sein, die Verbindung der molekulargenetischen zu den neurobiologischen Befunden herzustellen. Die bereits beschriebenen Kandidatengene, die fast überwiegend die neuronale Migration beeinflussen, sind hierfür hervorragende Beispiele. Im Rahmen eines von der Europäischen Union seit 2006 geförderten Forschungsprogramm mit dem Titel „NeuroDys – dyslexia genes and neurobiological pathways“ (<http://www.neurodys.com>) werden an dem weltweit größten Kollektiv von Kin-

dern mit einer LRS die neurobiologischen und genetischen Grundlagen systematisch untersucht (■ **Abb. 2**). Durch die Integration von 15 Forschergruppen in 9 Mitgliedsstaaten der EU wird sprachübergreifend der Zusammenhang zwischen Genfunktion, Hirnfunktion, Verhalten und Umwelteinflüssen untersucht. Dieses Projekt wird die Grundlage für neue Erkenntnisse schaffen, die für die Diagnostik und Therapie der LRS in Zukunft genutzt werden können.

Fazit

Die Zahl der für die LRS relevanten Gene, ihre Funktionen und ihre Bedeutung sind noch unklar. Eine funktionell relevante Mutation ist bisher ebenfalls nicht identifiziert. Das Zusammenwirken von Genen als Gen-Gen-Interaktion ist beschrieben, die Gen-Umwelt-Interaktion ist bisher nicht untersucht, spielt aber wahrscheinlich eine Rolle.

Es besteht somit noch großer Forschungsbedarf, bis es möglich sein wird, anhand von genetischen Tests eine Diagnose zu stellen oder molekulargenetische Kenntnisse therapeutisch zu nutzen. Die nächsten Ziele der Forschung sind:

- Identifikation funktionell relevanter Mutationen, damit das genetische Risiko für eine LRS untersucht werden kann
- Erfassung von beeinflussenden Umweltfaktoren, um die Bedeutung des genetischen Risikos abschätzen und daraus möglicherweise Konsequenzen für die Förderung ableiten zu können
- Aufklärung der funktionellen Bedeutung der Mutationen, um die Verbindung zwischen den molekulargenetischen und den neurobiologischen Befunden herstellen zu können

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. G. Schulte-Körne

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Psychosomatik und Psychotherapie
Ludwigs-Maximilians-Universität
Pettenkoferstraße 8a, 80336 München
gerd.schulte-koerne@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass kei-

ne Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur (Auswahl)

4. Cardon LR, Smith SD, Fulker DW et al. (1994) Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science* 266: 276–279
8. DeKovel CG, Hol FA, Heister JG et al. (2004) Genome-wide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family. *J Med Genet* 41: 652–657
9. Démonet JF, Taylor MJ, Chaix Y (2004) Developmental dyslexia. *Lancet* 363: 1451–1460
11. Fagerheim T, Raeymaekers P, Tonnessen FE et al. (1999) A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2. *J Med Genet* 36: 664–669
14. Fisher SE, Francks C, Marlow AJ et al. (2002) Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia. *Nat Genet* 30: 86–91
15. Fisher SE, Francks S (2006) Genes, cognition and dyslexia: learning to read the genome. *Trends Cogn Sci* 10: 250–257
17. Francks C, Paracchini S, Smith SD et al. (2004) A 77-kilobase region of chromosome 6p22.2 is associated with dyslexia in families from the United Kingdom and from the United States. *Am J Hum Genet* 75: 1046–1058
22. Gressens P (2006) Pathogenesis of migration disorders. *Curr Opin Neurol* 19: 135–140
24. Grigorenko EL, Wood FB, Meyer MS et al. (2000) Chromosome 6p influences on different dyslexia-related cognitive processes: further confirmation. *Am J Hum Genet* 66: 715–723
28. Harlaar N, Spinath FM, Dale PS et al. (2005) Genetic influences on early reading difficulties and individual differences in reading: a study of 7-year-old twins. *J Child Psychol Psychiatry* 46: 373–384
30. Hsiung GY, Kaplan BJ, Petryshen TL et al. (2004) A dyslexia susceptibility locus (DYX7) linked to dopamine D4 receptor (DRD4) region on chromosome 11p15.5. *Am J Med Genet* 125: 112–119
34. Klingberg T, Hedehus M, Temple E et al. (2000) Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 25: 493–500
40. Meng H, Hager K, Held M et al. (2005) TDT-association analysis of EKN1 and dyslexia in a Colorado twin cohort. *Hum Genet* 118: 87–90
41. Morris DW, Robinson L, Turic D et al. (2000) Family-based association mapping provides evidence for a gene for reading disability on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 9: 843–848
43. Nopola-Hemmi J, Myllyluoma B, Haltia T et al. (2001) A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3. *J Med Genet* 38: 658–664
44. Paracchini S, Thomas A, Castro S et al. (2006) The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration. *Hum Mol Genet* 15: 1659–1666
50. Plomin R, DeFries JC, Craig IW et al. (eds) (2003) Behavioral genetics in the postgenomic era. APA Books, Washington, DC

52. Raskind WH, Iqo RW, Chapman NH et al. (2005) A genome scan in multigenerational families with dyslexia: identification of a novel locus on chromosome 2q that contributes to phonological decoding efficiency. *Mol Psychiatry* 10: 699–711
54. Schulte-Körne G (2001) Annotation: Genetics of reading and spelling disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 42: 985–997
56. Schulte-Körne G (Hrsg) (2002) Legasthenie: Zum aktuellen Stand der Ursachenforschung, der diagnostischen Methoden und der Förderkonzepte. Dr. Winkler, Bochum
57. Schulte-Körne G, Remschmidt H (2003) Lese-Rechtschreibstörung (Legasthenie) – Symptomatik, Diagnostik, Ursachen, Verlauf und Behandlung. *Dtsch Arztebl* 100: 333–339
60. Schulte-Körne G, Ziegler A, Deimel W et al. (2006) Interrelationship and familiarity of dyslexia related quantitative measures. *Ann Hum Genet* 70: 1–16
61. Schumacher J, Anthoni H, Dahdouh F et al. (2006) Strong genetic evidence for DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet* 78: 52–62
63. Silani G, Frith U, Demonet JF et al. (2005) Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: a voxel based morphometry study. *Brain* 128: 2453–2461
64. Smith SD, Kimberling WJ, Pennington BF et al. (1983) Specific reading disability: identification of an inherited form through linkage analysis. *Science* 219: 1345–1347
69. Taipale M, Kaminen N, Nopola-Hemmi J et al. (2003) A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11553–11558
70. Trouton A, Spinath FM, Plomin R (2002) Twins early development study (TEDS): a multivariate, longitudinal genetic investigation of language, cognition and behavior problems in childhood. *Twin Res* 5: 444–448
71. Turic D, Robinson L, Duke M et al. (2003) Linkage disequilibrium mapping provides further evidence of a gene for reading disability on chromosome 6p21.3–22. *Mol Psychiatry* 8: 176–185
73. Wigg KG, Couto JM, Feng Y et al. (2004) Support for EKN1 as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21. *Mol Psychiatry* 9: 1111–1121
74. Ziegler A, König IR, Deimel W et al. (2005) Developmental dyslexia – recurrence risk estimates from a German bi-center study using the single proband sib pair design. *Hum Hered* 5: 136–143

Das komplette Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der elektronischen Version dieses Beitrags unter www.MonatsschriftKinderheilkunde.de



CME
3
ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG
FÜR ARZTE

CME.springer.de
Zertifizierte Fortbildung für Ärzte



Online CME-Punkte sammeln !

Ihre Fachzeitschrift bietet Ihnen in jeder Ausgabe einen praxisrelevanten CME-Beitrag, der mit 3 CME-Punkten zertifiziert ist. Als Abonnent können Sie diesen CME-Beitrag ohne weitere Kosten auf CME.springer.de zur Dokumentation Ihrer Fortbildung nutzen.

Teilnehmen in vier Schritten

➤ **1. Registrieren/Anmelden**
Falls Sie zum ersten Mal teilnehmen, bitten wir Sie, sich einmalig auf CME.springer.de zu registrieren. Klicken Sie hierfür in der Menüleiste oben links auf „Neu registrieren lassen“ und folgen Sie den weiteren Anweisungen. Abonnenten halten hierfür bitte ihre Abonnementnummer bereit. Diese finden Sie auf dem gelben Adressetikett oben rechts.

SDC Haberstr. 7 49126 HD 347 2345678 **Abo-**
POST DRUG Beta. bet. MUSTERFRAU
***A1173#1234567890#0302* 221**

Frau
Dr. Vorname Musterfrau
Musterstr. 99
12345 Musterhausen

Wir senden Ihnen nach Registrierung per E-Mail Ihre persönlichen Zugangsdaten zu. Bitte benutzen Sie diese für alle weiteren Teilnahmen zur Anmeldung (Login).

➤ **2. Beitrag auswählen**
Nach der Anmeldung auf CME.springer.de befinden Sie sich in „Mein CME.Center“. Hier finden Sie alle Beiträge, an denen Sie sofort teilnehmen können. Darüber hinaus gelangen Sie mit dem Button „zur Fachgebietsauswahl“ in das CME.Center. Dort kön-

nen Sie aus über 250 CME-Beiträge aus 28 medizinischen Fachgebieten wählen. Klicken Sie den gewünschten Beitrag an.

➤ **3. Teilnehmen**
Der gewünschte Beitrag steht Ihnen als PDF-Datei zum Lesen, Herunterladen oder Ausdrucken zur Verfügung. Zum Punktesammeln müssen Sie 7 der 10 CME-Fragen richtig beantworten. Klicken Sie hierfür auf „Zum Fragebogen“.

➤ **4. CME-Punkte sammeln**
Nach erfolgreicher Beantwortung der CME-Fragen senden wir Ihnen umgehend eine Teilnahmebestätigung per E-Mail zu, die die erworbenen CME-Punkte ausweist. Diese können Sie bei Ihrer zuständigen Landesärztekammer einreichen. Ihr CME.Punktekonto gibt Ihnen jederzeit Auskunft über Ihren Lernerfolg.

CME.springer.de in Österreich anerkannt
Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden Ihre auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte auch in Österreich 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

CME.springer.de