

Neues zur Genetik der Legasthenie

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm

Abteilung für Medizinische Genetik im Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

Biozentrum, Am Hubland

97074 Würzburg

Tel.: 0931 / 3184076

Fax: 0931 / 3184434

Email: tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Einleitung

Ende des neunzehnten Jahrhunderts erfolgten die ersten fachlichen Beschreibungen einer isolierten Leseunfähigkeit bei Kindern (z.B. Berkahn, 1985). Schon damals fiel auf, dass eine Teilleistungsstörung vorliegt, die familiär gehäuft auftreten kann. Diese Kinder wurden daher zuerst als Halbidioten bezeichnet. Da diese Kinder jedoch eine normale Intelligenz aufwiesen, nannte man später diese Beobachtung angeborene Wordblindheit. Bei uns setzte sich für die Lese-Rechtschreibstörung der Begriff Legasthenie durch, während im englischen Sprachraum der Begriff developmental dyslexia oder specific reading disability benutzt wird.

Die Legasthenie ist eine international anerkannte Teilleistungsstörung, die weltweit in allen uns bekannten Schriftsprachen vorliegt. Die Häufigkeitsangaben zur Legasthenie schwanken stark in der Literatur und sind abhängig von der Definition und dem erfassten Schweregrad. Sie liegen im Bereich von 4 bis 12 %. Damit gehört die Legasthenie zu den häufigsten Störungen im Kindesalter.

Auffällig ist es, dass Knaben häufiger betroffen sind als Mädchen (etwa 3 zu 1). Allerdings zeigen die Familienuntersuchungen, dass unter den betroffenen Geschwistern der Probanden der Geschlechtsunterschied nicht mehr so deutlich hervortritt.

Die Weltgesundheitsorganisation hat die Legasthenie in den internationalen Klassifikationskatalog der Krankheiten (ICD-10) in dem Kapitel der umschriebenen Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten (ICD-10, F81) aufgenommen und folgendermaßen definiert (<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2010/index.htm>):

- **Legasthenie (Lese-Rechtschreibstörung)**
- **Lese-Rechtschreibschwäche (LRS)**
- **LRS bei allgemeiner Minderbegabung**
- **schlechte Lese-Rechtschreibleistung**

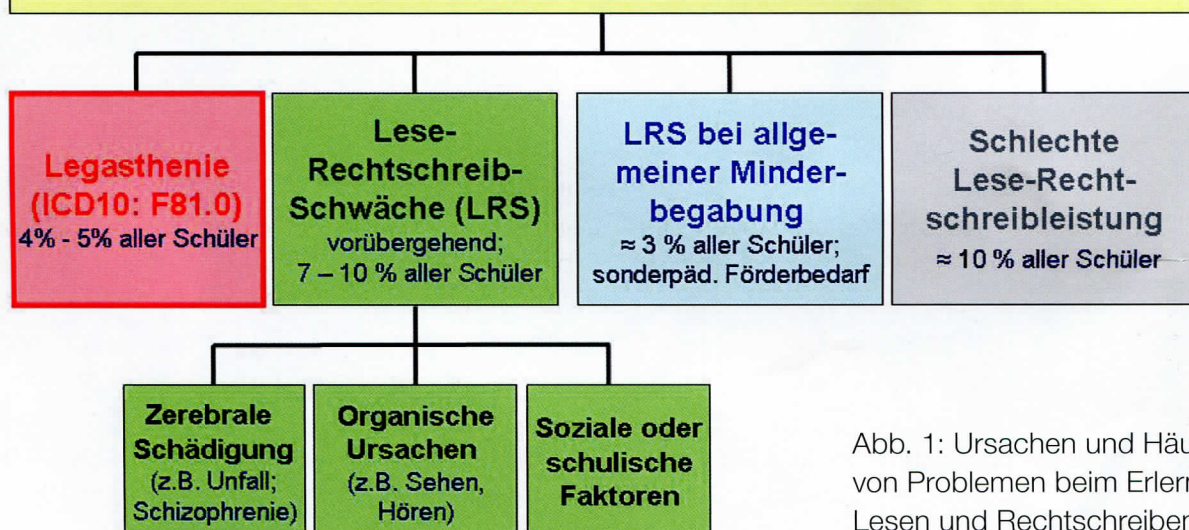


Abb. 1: Ursachen und Häufigkeiten von Problemen beim Erlernen von Lesen und Rechtschreiben

„Das Hauptmerkmal ist eine umschriebene und bedeutsame Beeinträchtigung in der Entwicklung der Lesefertigkeiten, die nicht allein durch das Entwicklungsalter, Visusprobleme oder unangemessene Beschulung erklärbar ist. Das Leseverständnis, die Fähigkeit, gelesene Worte wieder zu erkennen, vorzulesen und Leistungen, für welche Lesefähigkeit nötig ist, können sämtlich betroffen sein. Bei umschriebenen Lesestörungen sind Rechtschreibstörungen häufig und persistieren oft bis in die Adoleszenz, auch wenn einige Fortschritte im Lesen gemacht werden. Umschriebenen Entwicklungsstörungen des Lesens gehen Entwicklungsstörungen des Sprechens oder der Sprache voraus. Während der Schulzeit sind begleitende Störungen im emotionalen und Verhaltensbereich häufig.“

Eine Legasthenie wird ausgeschlossen, wenn die Störungen Folge eines Mangels an ausreichender Beschulung, einer Intelligenzminderung oder irgendeiner neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung sind. Diese ausgeschlossenen Störungen können unter dem Begriff Lese- und Rechtschreibschwäche zusammengefasst werden. Die Häufigkeit der Kinder mit einer Lese- und Rechtschreibschwäche dürfte bei etwa 7–10% liegen. Des Weiteren gibt es Kinder, die eine Lese- und Rechtschreibschwäche aufgrund einer Minderbegabung haben (ca. 3 % aller Schulkinder). Schlechte Lese-Rechtschreibleistungen findet man bei etwa 10% aller Schüler, so dass insgesamt gut 25% der Schulkinder Probleme beim Erlernen von Lesen und Schreiben haben (Abb. 1).

Diagnostik

Die Feststellung einer Legasthenie ist aufwändig und kann derzeit nur klinisch erfolgen. Im Rahmen einer multiaxialen Diagnostik sind folgende Untersuchungen erforderlich:

1. Der psychischen Gesundheit des Kindes (Achse I)
2. Der Entwicklung des Kindes in Teilleistungsbereichen, also in Fertigkeiten der motorischen und sprachlichen Entwicklung und in Fertigkeiten des Lesens, Rechtschreibens und Rechnens (schulische Fertigkeiten, Achse II)
3. Der Intelligenzentwicklung (Achse III)
4. Der körperlichen-neurologischen Entwicklung (Achse IV)
5. Der psychosozialen Lebensumstände des Kindes (Achse V)

In der Regel werden für die Diagnose der Legasthenie folgende Richtwerte zu Grunde gelegt:

1. Normale Intelligenz (IQ ist größer als 70).
2. Im Lese-Rechtschreibtest sollten die Kinder einen Prozentrang von 10 % gegenüber Kontrollen nicht überschreiten (Schüler mit höherer Intelligenz, sowie auch Schüler, die ein Legasthenietraining hatten, erreichten meistens höhere Werte, so dass dies bei der Beurteilung berücksichtigt werden muss).
3. Die Lese- oder Rechtschreibleistung sollte deutlich schlechter sein, als dies nach der allgemeinen Intelligenzentwicklung zu erwarten ist.

Man spricht bei der Diagnose von einem „doppelten Diskrepanzkriterium“: Die Lese- oder Rechtschreibleistung ist deutlich niedriger als es der übrigen Altersgruppe entspricht (erstes Diskrepanzkriterium) und die Lese- oder Rechtschreibleistung ist deutlich schwächer als es der Intelligenzquotient erwarten ließe (zweites Diskrepanzkriterium) (Diskrepanz von 1,5 Standardabweichungen).

Ursachen

Die Ursachen der Legasthenie stehen in einem engen Zusammenhang mit der biologischen Reifung des zentralen Nervensystems. Besonders Störungen in der akustischen und visuellen Informationsverarbeitung werden als Ursache der Legasthenie angenommen (Demp und Mit., 1997). Etwa 60–80 % der Kinder mit Legasthenie haben Lautsprachentwicklungsprobleme. Häufig ist der Wortschatz geringer, die Grammatik wird weniger gut beherrscht, das Auswendiglernen z.B. von Gedichten fällt schwerer und es bestehen Schwächen in der sog. phonologischen Bewusstheit (z.B. Fähigkeiten Wörter in Silben zu zerlegen und Laute zu erkennen). Bei etwa 5–10 % der Kinder mit Legasthenie spielen Schwierigkeiten der visuellen Informationsverarbeitung eine wichtige Rolle.

Formale Genetik

Bereits im Jahr 1939 wird die Legasthenie als eine Erbkrankheit bezeichnet. Hallgren (1950) führte als erster systematische Untersuchungen zur Vererbung (Segregationsanalysen) durch und nahm an, dass Legasthenie autosomal dominant vererbt wird. Nach Finucci und Mit. (1976) liegen bei der Legasthenie unterschiedliche genetische Ursachen vor (= Heterogenität), die nicht alle den gleichen Erbgang haben. Die Untersuchungen von Pennington und Mit. (1991) auf

Neues zur Genetik der Legasthenie

der Basis von 204 Familien mit 1698 Individuen haben Hinweise für eine komplexe Vererbung ergeben. Komplexe Vererbung oder multifaktorielle Vererbung bedeutet die Beteiligung von mehreren Genen und Umwelteinflüssen an der Ausbildung eines Merkmals. Sie nahmen weiter an, dass ein Hauptgendefekt mit reduzierter Ausprägung (=Penetranz) im weiblichen Geschlecht vorliegt.

Aufgrund der genetischen Ursachen besteht ein Wiederholungsrisiko für das Auftreten der Legasthenie bei weiteren Geschwistern. Umfangreiche Untersuchungen zeigen, dass das empirische Wiederholungsrisiko für Geschwister bei etwa 27–45 % liegt. Häufig sind auch ein Elternteil (40–46 %) oder beide Eltern betroffen (11–18 %) (Wolff und Mit., 1994).

Heritabilität

Die Heritabilität ist ein Maß für den Einfluss von genetischen Faktoren bei einem Merkmal. Zwillingsuntersuchungen zeigen klar höheres identisches Erscheinungsbild (=Kondordanzrate) bei eineiigen

gegenüber zweieiigen Zwillingen. Neuere Zwillingsuntersuchungen zeigen, dass die Heritabilität bei etwa 60 % für die Lesefähigkeit (je nach Schweregrad) und bei etwa 60–70 % für die Rechtschreibfähigkeit geschätzt wird (Gayán und Mit., 2001; Harlaar und Mit., 2005) Diese Befunde liefern den eindeutigen Beweis, dass genetische Faktoren bei der Entstehung der Legasthenie eine wichtige Rolle spielen.

Aufgrund aller vorliegenden Befunde geht man heute davon aus, dass die Genetik der Legasthenie sehr heterogen ist, bei der Mehrzahl der Fälle dürfte eine komplexe Vererbung vorliegen, jedoch dürften um 2 % der Fälle einem autosomal dominanten Erbgang folgen.

Molekulargenetik

Es liegen viele Studien vor, die eindeutig zeigen, dass unterschiedliche Gene in bestimmten chromosomalen Regionen verantwortlich für die Ausprägung des Phänotyps der Legasthenie sind.

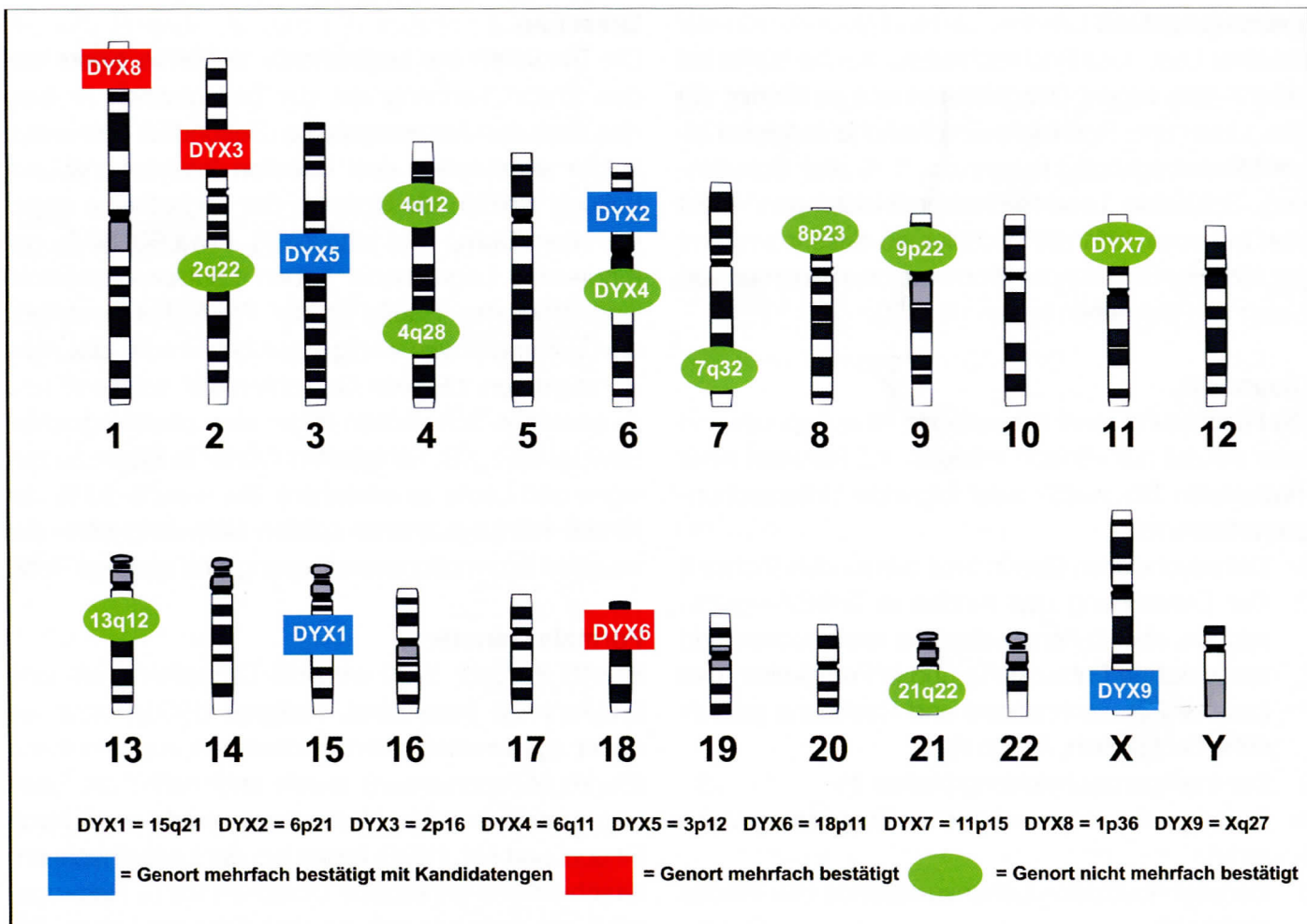


Abb.2: Genorte für Gene, die bei der Entstehung der Legasthenie eine Rolle spielen

Unter der Annahme eines autosomalen Erbganges wurde erstmals von Smith und Mit. 1983 eine Kopplung auf Chromosom 15 beschrieben. In einer erweiterten Stichprobe fanden Smith und Mit. (1991) erste Hinweise für genetische Heterogenität. Neben der Kopplung mit Chromosom 15 (15q15) fand sich auch eine Kopplung auf Chromosom 6 (6p21). Beide Kopplungsanalysen konnten von weiteren Gruppen bestätigt werden. Inzwischen sind 9 Genorte anerkannt und haben die Bezeichnungen DYX1 bis DYX9 erhalten (siehe Abb. 2).

Bei weiteren 10 Genorten, die bisher publiziert worden sind, fehlt in der Regel eine zweite unabhängige Bestätigung. Gute Übersichten findet man bei Scerri und Schulte-Körne (2010) sowie bei Poelmans und Mit. (2011).

Bisher konnten 17 Kandidatengene für die Entstehung einer Legasthenie gefunden werden, wobei jedoch nur 5 Kandidatengene mehrfach bestätigt worden sind (siehe Tab. 1). Viele dieser Gene spielen in der embryonalen Gehirnentwicklung eine Rolle (Poelmans und Mit., 2011).

Kandidatengen	Genort
DYX1C1	DYX1 (Chromosom 15q21)
DCDC2	DYX2 (Chromosom 6p22)
KIAA0319	DYX2 (Chromosom 6p22)
ROBO1	DYX5 (Chromosom 3p12-q13)
FMR1	DYX9 (Chromosom Xq26-Xq28)

Tab. 1: Kandidatengene, die bei der Entstehung der Legasthenie eine Rolle spielen und mehrfach bestätigt worden sind.

Ausblick

Unterschiedliche genetische Faktoren spielen eine sehr wichtige Funktion bei der Entstehung einer Legasthenie. Dennoch sind die genauen molekulargenetischen Ursachen noch nicht vollständig aufgeklärt. In der Regel liegt eine komplexe Vererbung vor, d.h. mehrere Gene und Umweltfaktoren beeinflussen die Entstehung einer Legasthenie. Allerdings gibt es auch wenige Familien, bei denen die Ursache ein autosomal dominanter Erbgang ist. So erklären sich auch

die unterschiedlichen Erscheinungsbilder der Legasthenie.

Bisher erlauben die vorliegenden molekulargenetischen Befunde noch keinen Einsatz in der Diagnostik, so dass weiterhin nur eine klinische Diagnostik erfolgen kann. Wichtig ist jedoch die Erkenntnis, dass Legasthenie überwiegend biologische Ursachen hat und daher die betroffenen Kindern und Familien eine höhere Akzeptanz im täglichen Umgang mit dieser Behinderung erwarten können. Unbedingt erforderlich ist, dass sich auf diesem Gebiet eine enge und gute Zusammenarbeit von Grundlagenforschung, Klinik und Pädagogik entwickelt, um einen optimalen Umgang mit den Kindern mit Legasthenie zu finden. Der diesjährige Kongress des BVL in Erfurt hat diese wichtige Zusammenarbeit wieder optimal gefördert.

Literatur

- Berkhahn O. Über die Störung der Schriftsprachen bei Halbidioten und ihre Ähnlichkeit mit dem Stammeln. *Arch Psychiat Nervenkr* 1885; 16: 78–86
- Demb JB, Boyton GM, Heeger DJ. Brain activity in visual information processing in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 13363–13366
- Finucci JM, Guthrie JT, Childs AL, Abbey H, Childs B. The genetics of specific reading disability. *Ann Hum Genet* 1976; 40: 1–23
- Gayán J, Olson RK. Genetic and environmental influences on orthographic and phonological skills in children with reading disabilities. *Dev Neuropsychol* 2001; 20: 483–507.
- Hallgren B. Specific dyslexia: a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1950; 65 (suppl.): 1–287
- Harlaar N, Spinath FM, Dale PS, Plomin R. Genetic influences on early word recognition abilities and disabilities: a study of 7-year-old twins. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:373–384.
- Pennington BF, Gilger JW, Pauls D, Smith SA, Smith SD, DeFries JC. Evidence for a major gene transmission of developmental dyslexia. *JAMA* 1991; 18: 1527–1534
- Poelmans G, Buitelaar JK, Pauls DL, Franke B. A theoretical molecular network for dyslexia: integrating available genetic findings. *Mol Psychiatry*. 2011; 16:365–382.
- Scerri TS, Schulte-Körne G. Genetics of developmental dyslexia. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19:179–197.
- Smith SD, Kimberling WJ, Pennington BF, Lubs HA. Specific reading disability: identification of an inherited form through linkage analysis. *Science* 1983; 219: 1345–1347
- Smith SD, Kimberling WJ, Pennington BF. Screening for multiple genes influencing dyslexia. *Read Writ Interdisc J* 1991; 3: 285–298
- Wolff PH, Melngailis I. Family patterns of developmental dyslexia: clinical findings. *Am J Med Genet* 1994; 54: 122–131