

## **Genetik der Legasthenie**

Die Legasthenie (Lese- und Rechtschreibstörung) ist eine der häufigsten Störungen im Kindes- und Jugendalter (Häufigkeit um 4 – 12 %). Molekulargenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass genetische Einflüsse zweifellos eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Legasthenie spielen. Ist ein Kind in der Familie von einer Legasthenie betroffen, so sind oft auch Geschwister (34 – 45 %) und ein Elternteil betroffen. Bei den molekulargenetischen Untersuchungen wird danach geforscht, welche Gene bei der Entwicklung des Erlernens von Lesen und Rechtschreiben eine Rolle spielen. Bisher sind über 60 Genorte beschrieben worden, die an der Entstehung einer Legasthenie beteiligt sein können. Aufgrund von Familienuntersuchungen (Segregationsanalysen) und von molekulargenetischen Befunden nimmt man in der Regel einen komplexen Erbgang mit der Beteiligung verschiedener Gene und Umweltfaktoren an. Allerdings liegt in einigen Familien ein autosomal dominanter Erbgang vor, in diesen Familien ist eine Mutation in einem spezifisches Gen verantwortlich für die Entstehung der Legasthenie.

### **1 Einleitung**

Bereits Ende des neunzehnten Jahrhunderts erfolgten die ersten Beschreibungen einer isolierten Leseunfähigkeit bei Kindern (Berkhahn, 1885; Kerr, 1897 und Morgan, 1896). Familiäre Häufungen dieses Merkmals wurden Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts beobachtet (Fisher, 1905; Hinshelwood, 1907 und Stephenson, 1907). 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 der Legasthenie schwanken stark in der Literatur und sind abhängig von der Definition und dem erfassten Schweregrad. Sie liegen im Bereich von 4 – 12 %. Damit gehört die Legasthenie zu den häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Störungen.

Studien deuten darauf hin, dass Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen (Moll et al., 2014). Allerdings zeigen die Familienuntersuchungen, dass unter den betroffenen Geschwistern der Proband:innen der Geschlechtsunterschied nicht mehr so deutlich hervortritt (Hallgren, 1950; Schulte-Körne et al., 1996). Neben Erfassungsmethoden können diese Geschlechtsunterschiede auch genetisch erklärt werden, da auf dem X-Chromosom auch zwei mögliche Genorte für die Legasthenie liegen.

Eine Legasthenie wird ausgeschlossen, wenn die Störungen Folge eines Mangels an ausreichender Beschulung, einer Intelligenzminderung, einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung sind. Diese ausgeschlossenen Störungen können unter dem Begriff Lese- und Rechtschreibschwäche zusammengefasst werden (Marwege, 2012). Die Prävalenz, also die Häufigkeit der Kinder mit einer Lese- und Rechtschreibschwäche dürfte bei etwa 10 – 15 % liegen, so dass bei Betrachtung der Legasthenie und der Lese-Rechtschreibschwäche insgesamt gut 15 – 20 % der Schulkinder Probleme beim Erlernen von Lesen und Schreiben haben.

## 2 Ätiologie

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 (Eden et al., 1996; Demb et al. 1997; Horwitz et al. 1998). Etwa 60 – 80 % der Kinder mit Legasthenie haben Sprachentwicklungsprobleme. 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. Bei etwa 5 – 10 % der Kinder mit Legasthenie spielen Schwierigkeiten der visuellen Informationsverarbeitung (Prozess, bei dem visuelle Reize durch die Augen aufgenommen werden und im Gehirn interpretiert werden) eine wichtige Rolle.

Die Annahme, dass sog. „frühkindliche Hirnschädigungen“ zu einer Legasthenie führen könnten, ist bis heute nicht bewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass nach Schwangerschafts- und/oder Geburtsproblemen Kinder nicht häufiger als solche mit normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf eine Lese-Rechtschreibstörung entwickeln (Esser und Schmidt, 1994).

### 3 Formale Genetik

Bereits Laubenthal (1936) bezeichnete die Legasthenie als eine Erbkrankheit. Als erster führte Hallgren (1950) systematisch genetische Untersuchungen in Form von Segregationsanalysen durch und nahm an, dass Legasthenie autosomal dominant vererbt wird, d.h. in der Regel von Generation zu Generation weitergegeben wird. Zahalkova et al. (1972) bestätigten diese Befunde und erklärten die geringe Häufigkeit im weiblichen Geschlecht mit einer reduzierten Penetranz bei Frauen. Nach Finucci et al. (1976) liegt bei der Legasthenie eine Heterogenität mit unterschiedlichen Erbgängen vor. Die Untersuchungen von Pennington et al. (1991) auf der Basis von 204 Familien mit 1698 Individuen haben Hinweise für eine komplexe Vererbung mit einem Hauptgendefekt mit reduzierter Penetranz im weiblichen Geschlecht ergeben.

Das empirische Wiederholungsrisiko für das Auftreten der Legasthenie bei Geschwistern liegt bei etwa 27 - 45 %. Häufig ist auch ein Elternteil (40 - 46 %) oder beide Eltern betroffen (11 - 18 %) (Wolff und Melngailis, 1994).

Bei über 95 % der betroffenen Personen wird die Legasthenie komplex (multifaktoriell) vererbt. Die genetische Basis ist meist „polygen“, d.h. es sind in der Regel mehrere Gene beteiligt. Der Beitrag eines einzelnen Gens an der Entstehung der Erkrankung ist in der Regel folglich (sehr) klein. Neben genetischen Faktoren sind i. d. R. exogene Einflüsse beteiligt. Wortschatz (43%) und Buchstabenwissen (55%) können im größeren Umfang auch durch Umweltfaktoren erklärt werden, jedoch können nur 14 % der phonologischen Bewusstheit und 12 % des orthographischen Wissens durch Umweltfaktoren erklärt werden (Gayán und Olsen, 2001). Eine andere Studie zeigt, dass nur 6% der Lese- und 13% der Rechtschreibfähigkeiten durch Umweltfaktoren (z.B. Geschlecht des betroffenen Elternteils, Familiengröße, Mutter-Kind-Interaktion) bedingt sind (Stevenson und Fredmann, 1990). Genetische Faktoren erklären somit einen großen Teil der Varianz an Lese- und Rechtschreibfähigkeiten bei Legasthenie.

### 4 Heritabilität

Die Heritabilität beschreibt den erblichen Anteil der Variabilität eines phänotypischen Merkmals (z.B. Legasthenie), das komplex über mehrere Gene vererbt wird. Heritabilität ist somit das Maß dafür, wie sehr die Variation eines Merkmals (in diesem Fall die Legasthenie) durch die Genetik beeinflusst wird. Mit Hilfe von Zwillingsuntersuchungen kann die Heritabilität

eines Merkmals geschätzt werden. So zeigen eineiige gegenüber zweieiigen Zwillingen eine deutlich höhere Konkordanzrate bei einer Merkmalsausprägung, die auch genetische Ursachen hat. Wenn die Übereinstimmung bei eineiigen Zwillingen höher ist, deutet dies darauf hin, dass das Merkmal (hier Legasthenie) wahrscheinlich genetisch beeinflusst ist. Die Heritabilität wird auf etwa 60 % für die Lesefähigkeit (je nach Schweregrad) und auf etwa 60 – 70 % für die Rechtschreibfähigkeit geschätzt (Gayan und Olson, 2001; Harlaar et al., 2005). Diese Heritabilitätsschätzungen zeigen eindeutig, dass genetische Faktoren bei der Entstehung der Legasthenie eine wichtige Rolle spielen.

Aufgrund aller vorliegenden Befunden geht man heute davon aus, dass die Genetik der Legasthenie sehr heterogen ist, es sind also eine Vielzahl an Genen an der Entstehung einer Legasthenie beteiligt. Bei der Mehrzahl der Fälle liegt eine komplexe Vererbung vor, was bedeutet, dass mehrere Gene und Umweltfaktoren beteiligt sind. Es dürften um 2 bis 5 % der Fälle einem autosomal dominanten Erbgang folgen, d.h. dass die Mutation in einem Gen, welches die Legasthenie verursacht, (= von einem betroffenen Elternteil auf 50 % der Nachkommen übertragen werden (z.B. auf Chromosom 3p12 und 4q28; Nopola-Hemmi et al, 2001, Hannula-Jouppi et al, 2005, und Grimm et al, 2020).

## 5 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. Unter der Annahme eines autosomalen Erbgangs (das betreffende Gen wird auf einem der Autosomen anstatt auf einem der Geschlechtschromosomen gefunden) wurde erstmals von Smith et al. (1983) eine Kopplung auf Chromosom 15 beschrieben. In einer erweiterten Stichprobe fanden Smith et al. (1991) erste Hinweise für genetische Heterogenität (Beteiligung verschiedener Gene). Neben der Kopplung mit Chromosom 15 (15q15) fand sich auch eine Kopplung auf Chromosom 6 (6p21). Die Ergebnisse beider Kopplungsanalysen konnten von weiteren Gruppen bestätigt werden (z.B. Schulte-Körne et al., 1998; Schumacher et al., 2006). Grimm et al. (2020) konnte in seiner eigenen Familie auf dem Chromosom 4q28 einen Genort nachweisen, der autosomal dominant (in der Regel von Generation zu Generation weitergegeben) vererbt wird. Eine große genomweite Assoziationsstudie mit 51.800 Erwachsenen, bei denen eine Legasthenie vorliegt, und 1.087.070 Kontrollpersonen

ist von einem internationalen Autorenteam vorgelegt worden (Doust et al., 2022). Sie identifizierten 42 unabhängige genomweite Genorte, die zur Entwicklung einer Legasthenie beitragen. Insgesamt sind bisher viele Studien publiziert worden, die über 60 Genorte im Zusammenhang mit einer Legasthenie aufführen (Abb. 1). Alle bisher vorliegenden Studien zeigen, dass die Legasthenie genetisch heterogen (= es liegen unterschiedliche genetische Ursachen vor) ist und daher auch in der klinischen Ausprägung sehr unterschiedlich sein muss.

## Genorte im Zusammenhang mit der Legasthenie

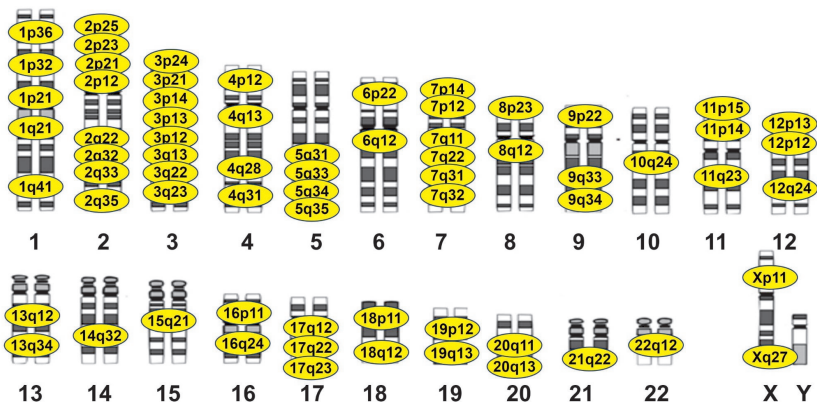


Abbildung 1 Die bisher gefundenen Genorte die mit der Entwicklung einer Legasthenie in Verbindung stehen dargestellt auf den 22 Chromosomenpaaren und den beiden Geschlechtschromosomen (X und Y).

## 6 Fazit

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 in der Regel 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 Kinder 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 eine optimale Förderung bei Kindern mit Legasthenie zu finden, die die möglichen Ursachen der Legasthenie berücksichtigt.

**Prof. Dr. Tiemo Grimm** ist Humangenetiker und emeritierter Professor der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Nach seinem Studium der Humanmedizin in Göttingen und Wien und einer anschließenden Promotion am Göttinger Institut für Humangenetik setzte er seine Forschung mit einem Stipendium in Cardiff fort. 1981 folgte er einem Ruf an die Universität Würzburg, wo er die genetische Beratungsstelle gründete und ab 1997 die eigenständige Abteilung für Medizinische Genetik leitete. Prof. Grimm war 25 Jahre Mitglied des Fakultätsrats der Medizinischen Fakultät und vertrat diese von 1992 bis 2007 im Senat der Universität. Zudem gründete er 2004 die Akademie Humangenetik und leitete diese als Gründungsdirektor.

### Literatur

- Berkhahn, O. (1885). Über die Störung der Schriftsprachen bei Halbidioten und ihre Ähnlichkeit mit dem Stammeln. *Arch Psychiat Nervenkr* 16, S. 78–86.
- Demb, J.B., Boyton, G.M. & Heeger, D.J. (1997). Brain activity in visual information processing in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci* 94, S. 13363–13366.
- Doust, C., Fontanillas, P., Eising, E. et al. (2022) Discovery of 42 genome-wide significant loci associated with dyslexia. *Nat Genet.* 54, S. 1621–1629.
- Eden, G.F., Van Meter, J.W., Rumsey, J.M. et al. (1996). Abnormal processing of visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. *Nature* 382, S. 66–69.
- Esser, G. & Schmidt, M.H. (1994). Children with specific reading retardation-early determinants and long-term outcome. *Acta Paedopsychiatr* 56, S. 229–237.
- Finucci, J.M., Guthrie, J.T., Childs, A.L. et al. (1976). The genetics of specific reading disability. *Ann Hum Genet* 40, S 1–23.
- Fisher, I. (1905). Case of congenital word blindness (inability to learn to read). *Ophthalmic Review* 24, S. 315–318.
- Gayán J. & Olson R.K. (2001) Genetic and environmental influences on orthographic and phonological skills in children with reading disabilities. *Dev Neuropsychol.* 20, S. 483–507.
- Grimm, T., Garshasbi, M., Puettmann, L. et al. (2020) A Novel Locus and Candidate Gene for Familial Developmental Dyslexia on Chromosome 4q. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 48, S. 478–489.

- Hallgren, B. (1950) Specific dyslexia: a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 65 (suppl.), S. 1–287.
- Hannula-Jouppi, K., Kaminen-Ahola, N., Taipale, M., et al. (2005). The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genet.* 1, e50. 10.1371/journal.pgen.0010050
- Harlaar, N., Butcher, L.M., Meaburn, E., et al. (2005) A behavioural genomic analysis of DNA markers associated with general cognitive ability in 7-year-olds. *J Child Psychol Psychiatry.* 46, S. 1097–1107.
- Hinshelwood, J. (1907) Four cases of congenital word-blindness occurring in the same family. *British Medical Journal* 2, S. 1229–1232
- Horwitz, B., Rumsey, J.M., Donohue, D.C. (1998) Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Nat Acad Sci* 95, S. 8939–8944.
- Kerr, J. (1897) School hygiene, in its mental, moral and physical aspects. *J R Stat Soc* 60, S. 613–680
- Laubenthal, F. (1936) Über kongenitale Wortblindheit, zugleich ein Beitrag zur Klinik sogenannter partieller Schwachsinnsformen und ihrer erblichen Grundlagen. *Ztschr.f.d.ges.Neurologie und Psychiatrie*, S. 329–360.
- Marwege, G. (2012) Lasthenie und Dyskalkulie in der Schule. Ein verfassungsrechtliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der UN Behindertenrechtskonvention. *Göttingen, Univ. Diss.*
- Moll, K., Kunze, S., Neuhoff, N., et al. (2014) Specific Learning Disorder: Prevalence and Gender Differences. *PLoS ONE* 9(7): e103537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103537>.
- Morgan, W.P. (1896) A case of congenital word blindness. *Br J Med* 2, S. 1378–1379.
- Nopola-Hemmi, J., Myllyluoma, B., Haltia, T., et al. (2001) A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3. *J Med Genet* 38, S. 658–664.
- Pennington, B.F., Gilger, J.W., Pauls, D., et al. (1991) Evidence for a major gene transmission of developmental dyslexia. *JAMA* 18, S. 1527–1534.
- Schulte-Körne, G., Deimel, W., Müller, K., et al. (1996) Familial aggregation of spelling disability. *J Child Psychol Psychiatr*, 37, S. 817–822.
- Schulte-Körne, G., Grimm, T., Nöthen, M. et al. (1998) Evidence for linkage of spelling disability to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 63, S. 279–282.
- Schumacher, J., Anthoni, H., Dahdouh, F., et al. (2006) Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet.* 78, S. 52–62.
- Smith, S.D., Kimberling, W.J., Pennington, B.F., Lubs, H.A. (1983). Specific reading disability: identification of an inherited form through linkage analysis. *Science* 219, S. 1345–1347.
- Smith, S.D., Kimberling, W.J., Pennington, B.F. (1991) Screening for multiple genes influencing dyslexia. *Read Writ Interdisc J* 3, S. 285–298.
- Stephenson, S. (1907) Six cases of congenital word blindness affecting three generations of one family. *Ophthalmoscope* 5, S. 482–484.
- Stevenson, J., & Fredman, G. (1990). The social environmental correlates of reading ability. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 31, S. 681–698.

- Wolff, P.H., & Melngailis, I. (1994) Family patterns of developmental dyslexia: clinical findings. *Am J Med Genet.* 54, S. 122–131.
- Zahálková, M., Vrzal, V., Klobouková, E. (1972). Genetical investigations in dyslexia. *J Med Genet.* 9, S. 48–52.