

## Übersichtsarbeit

# Zur Genetik der Lese-Rechtschreibschwäche

Gerd Schulte-Körne<sup>1</sup>, Andreas Warnke<sup>2</sup> und Helmut Remschmidt<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Klinikum der Universität München

<sup>2</sup>Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg

<sup>3</sup>Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort Marburg, Philipps-Universität Marburg

**Zusammenfassung:** Die Lese-Rechtschreibstörung (LRS) ist eine der häufigsten Entwicklungsstörungen. Die Ursachen dieser komplexen Störung sind bisher nur kaum verstanden. Familienuntersuchungen zeigen, dass die LRS familiär gehäuft auftritt und dass das Risiko für ein Geschwisterkind, eine LRS zu entwickeln, ca. 3,5fach erhöht ist.

Verschiedene kognitive Fähigkeiten sind mit der LRS korreliert. Hierzu gehören die phonologische Bewusstheit, orthographisches Wissen, phonologisches Dekodieren, auditives Kurzzeitgedächtnis und schnelles Benennen. Eine familiäre Häufung dieser mit der LRS korrelierten Dimensionen und eine hohe Ererblichkeit (Heritabilität) wurden wiederholt gefunden. Die Heritabilität für die Lesefähigkeit liegt zwischen 50–60%, für die Rechtschreibstörung zwischen 50 und 70%.

Durch genomweite Kopplungsuntersuchungen wurden bisher 9 Kandidatengenregionen (DYX1-9) identifiziert. Vier Kandidatengene, DCDC2, KIAA0319, ROBO1 und DYX1C1 wurden kürzlich beschrieben. Diese beeinflussen die neuronale Migration und sind daher funktionell aussichtsreiche Kandidatengene für die LRS. Allerdings konnte bisher keine funktionell relevante Mutation gefunden werden.

Die Komorbidität zwischen LRS und ADHD sowie LRS und Sprachentwicklungsstörungen könnte zum Teil durch gemeinsame genetische Faktoren erklärt werden.

In der Zukunft wird es für die Ursachenforschung der LRS entscheidend sein, möglichst alle ursachenrelevanten Dimensionen gemeinsam an ausreichend großen Stichproben zu untersuchen. Neben den relevanten neurobiologischen Faktoren sollten auch Umweltfaktoren und die verschiedenen Interaktionen, wie z.B. Gen-Umwelt und Gen-Gen-Interaktionen untersucht werden. In einem europäischen, kollaborativen Forschungsvorhaben (NeuroDys) 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-Rechtschreibstörung, Komorbidität, Genetik, Kandidatengen, neuronale Migration, Heritabilität, Sprachentwicklungsstörung, Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung

### Summary: Genetics of dyslexia

Dyslexia is a very common developmental disorder. The aetiology of this complex disorder must in large part still be clarified. Dyslexia segregates in families and the risk for a sibling to become dyslexic is 3.5-fold increased. Different phenotypic dimensions are correlated with dyslexia. These are mainly phonological awareness, phonological decoding, orthographic coding, auditory short-term memory, and rapid naming. The correlated dimensions segregate in families and were found to be heritable. The heritability of word reading lies between 50% and 60%, and that of spelling between 50% and 70%.

Based on genome wide linkage analyses, nine candidate gene regions (DYX1-DYX9) could be identified. Recently, four candidate genes, DCDC2, KIAA0319, ROBO1 and DYX1C1 were identified by systematic association analyses.

All these genes play a function role in neuronal migration, making them promising candidate genes for dyslexia. However, a functionally relevant mutation has not yet been identified. The comorbidity between dyslexia and ADHD and between dyslexia and SLI could be explained, at least in part, by genetic factors.

For future research, all relevant factors playing a functional role in dyslexia should be investigated in sufficiently large samples. This research should integrate genetic, neurobiological, and environmental factors. For an understanding of causes, it is very helpful to understand the interaction between different factors, namely gene-environmental and gene-gene interaction. In a recent project funded by the EU in the Sixth Framework (www.neurodys.com), the worldwide largest sample of children with dyslexia will be sampled and investigated. 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, comorbidity, genetics, candidate gene, neuronal migration, heritability, Speech and Language Disorder (SLI), Attention-Deficit-Hyperactivity Syndrome (ADHD)

## Einleitung

Die Lese-Rechtschreibstörung gehört zu den häufigen umschriebenen Entwicklungsstörungen, die nachhaltig die psychosoziale Entwicklung der Betroffenen beeinflusst (Schulte-Körne & Remschmidt, 2003). Die Ursachenforschung der letzten Jahre hat vor allem neurobiologische und genetische Faktoren identifiziert. Neben strukturellen wurden vor allem funktionelle Veränderungen bei der LRS beobachtet. Durch die Identifizierung von Kandidatengenen gelang es nun erstmals, ein Ursachenmodell der LRS zu entwickeln. Diese Übersicht fasst die wesentlichen aktuellen Ergebnisse der Familienuntersuchungen, Zwillingsstudien und der molekulargenetischen Untersuchungen der letzten zehn Jahre zusammen. Die zeitlich davor liegenden Arbeiten wurden in dieser Zeitschrift bereits zusammenfassend dargestellt (Schulte-Körne et al., 1993).

## Familiäre Häufigkeit

Seit den ersten Beschreibungen von Kindern mit einer Lese-Rechtschreibstörung (LRS)<sup>1</sup> wird ein familiär gehäuftes Auftreten beschrieben. Neben einzelnen Stammbäumen mit vielen betroffenen Individuen liegen aber auch eine Vielzahl von Stammbäumen vor, in denen nur ein Kind betroffen ist. Erst durch Untersuchungen von größeren Stichproben von Familien gelang es, die familiäre Häufung genauer zu bestimmen. In einer Stichprobe von 32 Familien waren ca. 55% der Geschwister und ca. 30% der Eltern eines betroffenen Kindes ebenfalls rechtschreibschwach (Schulte-Körne et al., 1996). Erst kürzlich konnte an einer

Stichprobe von 287 Familien das Wiederholungsrisiko für eine LRS geschätzt werden (Ziegler et al., 2005). Das Risiko für ein Geschwister, eine LRS zu entwickeln, war um das ca. 3,5fache erhöht. Das Risiko nahm deutlich zu, wenn nur die schwer betroffenen Individuen analysiert wurden.

In den letzten Jahren wurden nicht nur die Lese- und Rechtschreibfähigkeiten sondern auch mit der LRS korrelierte Fähigkeiten in Familien und Zwillingsstudien untersucht (Schulte-Körne, 2001a). Der Grund hierfür ist, dass die LRS als eine komplexe Störung verstanden wird, die sich möglicherweise in verschiedene Subgruppen unterteilen lässt (Vellutino et al., 2004).

Unterstützt durch Längsschnittstudien zur Entwicklung von Lese- und Rechtschreibfähigkeiten (Shaywitz et al., 1999), durch neurobiologische Befunde (Démonet et al., 2004) und durch Familien- und Zwillingsstudien (Olson, 2002; Raskind et al., 2000; Wijsman et al., 2000) wurden folgende Fähigkeiten als bedeutsam für die LRS wiederholt beschrieben (siehe Tabelle 1): Sprachperzeption und -diskrimination, phonematische Bewusstheit, phonologisches Dekodieren, orthographisches Wissen, schnelles Benennen und auditives Kurzzeitgedächtnis. Alle diese Fähigkeiten korrelieren untereinander mittelhoch und ebenso mittelhoch mit der LRS (Raskind et al., 2000; Schulte-Körne et al., 2006).

Die Familiarität dieser Fähigkeiten wurde durch Segregationsanalysen, Korrelationen und durch Schätzung der Familiarität untersucht (Chapman et al., 2003; Marlow et al., 2001; Raskind et al., 2000; Schulte-Körne et al., 2006; Wijsman et al., 2000). Raskind et al. (2000) fand geringe, aber signifikante Eltern-Kind Korrelationen zwischen  $r = 0,07$  und  $0,19$  für Lesen, Rechtschreiben, schnelles Benennen, Nichtwort-Wiederholen, orthographisches Wissen und phonologische Bewusstheit. Die Korrelation dieser Dimensionen in Geschwisterschaften ist tendenziell höher (Chapman et al., 2003; Raskind et al., 2000; Ziegler et al., 2005). Segregationsanalysen unter Einschluss verschiedener mit LRS korrelierter Dimensionen unterstützen ein

1 In diesem Beitrag wird der Begriff der Lese-Rechtschreibstörung nach dem ICD-10 verwendet und alle weiteren Begriffe, wie z.B. der im anglo-amerikanischen Sprachraum häufig benutzte Begriff «dyslexia» oder der Begriff Legasthenie hierunter zusammengefasst.

Tabelle 1  
Übersicht über mit der LRS korrelierte Fähigkeiten und ihre Überprüfung

Mit der LRS korrelierte Fähigkeit	Beispiel für die Überprüfung	Referenz
Sprachwahrnehmung	Unterscheidung von Konsonant-Vokal-Folgen, z.B. /da/, /ba/, /ga/	Schulte-Körne et al. 1998, 2001
Phonematische Bewusstheit	Anlaut erkennen, Auslaut erkennen, Laut ersetzen, Laute verbinden	Schulte-Körne (2001b)
Phonologisches Dekodieren	Pseudowort-Lesen	Schulte-Körne (2001b)
Schnelles Benennen	Benennen von Zahlen, Buchstaben, Farben und Bilder	Denckla & Rudel (1974)
Orthographisches Wissen	Entscheidung über die richtige Rechtschreibung von gleich klingenden Wörtern	Gayan & Olson, 2001, Schulte-Körne et al. (2006)
Auditives Kurzzeitgedächtnis	Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts, Pseudowörter-Wiederholen	HAWIK-III Untertests Zahlennachsprechen Bishop et al. (1996)

polygenes Vererbungsmodell (Chapman et al., 2003). Evidenz für den in früheren Familienuntersuchungen beschriebenen Kollominante Vererbung (Hallgren, 1950) finden sich in neueren Familienuntersuchungen nicht.

Die beschriebenen Korrelationen und Familiarität dieser mit der LRS korrelierten Dimensionen bedeutet nicht notwendigerweise, dass hierfür genetische Faktoren entscheidend sind. Die Hoffnung ist, dass durch systematische, genomweite Kopplungsuntersuchungen der genetische Hintergrund für diese Zusammenhänge gefunden wird. Erste Kopplungsuntersuchungen unter Einschluss dieser Verhaltensdimensionen (Grigorenko et al., 1997) unterstützten zunächst die Annahme von genetisch begründeten Subgruppen der LRS. In dieser Studie wurde eine Kopplung von phonologischen Fähigkeiten zu Markern auf dem Chromosom 6p gefunden. Hingegen war Wortlesen zu Markern auf dem Chromosom 15q gekoppelt.

Dieser Befund konnte wiederholt nicht bestätigt werden (z. B. Marlow et al., 2003). Durch den Einsatz von multivariaten Verfahren konnte im Gegenteil gezeigt werden, dass die Kandidatengenregionen auf Chromosom 6 und 15 mehrere, korrelierte Dimensionen beeinflussen. Die Stärke des Kopplungseffektes nahm zu, wenn alle korrelierten Dimensionen gemeinsam analysiert wurden (Marlow et al., 2003).

Durch Faktorenanalysen in einer großen Stichprobe von deutschen Familien, in der eine Vielzahl von korrelierten Verhaltensdimensionen integriert wurden, konnten zwei Faktoren gebildet werden, die alle wesentlichen Aspekte der LRS abbilden (Schulte-Körne et al., 2006). Der erste Faktor fasst Lesen, Rechtschreiben, Kurzzeitgedächtnis, phonematische Bewusstheit, phonologisches Dekodieren und orthographisches Wissen zusammen und wurde allgemeiner LRS-Faktor genannt. Der zweite Faktor fasst die Variablen zusammen, die die Geschwindigkeit der Verarbeitung messen (schnelles Benennen und Lesegeschwindigkeit).

Diese Befunde unterstützen nicht die Hypothese, dass anhand einzelner mit der LRS korrelierter Dimensionen distinkte Subgruppen der LRS sinnvoll gebildet werden können.

## Heritabilität

Zwillingsstudien ermöglichen, durch den Vergleich von eineiigen mit zweieiigen Zwillingen, den Anteil der genetischen und der nicht-genetischen Varianz an einem Merkmal bzw. an einer Störung zu schätzen. Die nicht-genetische Varianz wird in die sog. gemeinsame (shared) und nicht-gemeinsame (non-shared) Umweltvarianz unterschieden. Beispiele für Faktoren, die zur gemeinsamen Umweltvarianz bei der LRS beitragen, sind das gemeinsame familiäre Umfeld und der Besuch der selben Schule. Eine Hirnverletzung oder Unterschiede der Unterrichtung im Fach Deutsch sind Faktoren, die zur nicht-gemeinsamen Umweltvarianz gezählt werden. In der überwiegenden Anzahl von Zwillingsstudien zur LRS wurde die genetische Vari-

anz der Lese-, der Rechtschreibfähigkeit und der mit diesen Fähigkeiten korrelierten phänotypischen Dimensionen (z. B. phonologische Bewusstheit, schnelles Benennen, orthographisches Wissen, Kurzzeitgedächtnis) untersucht. Die Umweltfaktoren wurden mit wenigen Ausnahmen nicht erfasst (Ausnahmen sind Petrill et al., 2006 und Stevenson & Fredman, 1990).

## Heritabilität der Lese- und Rechtschreibfähigkeit

Abbildung 1 fasst Schätzungen zur Heritabilität und Familiarität zusammen. Die Heritabilitätsschätzungen basieren auf Zwillingsstudien, Familiaritätsschätzungen auf Familiendaten (Marlow et al., 2001). Die Familiaritätsschätzungen bestätigen die familiäre Häufung sowohl der Lese- und Rechtschreibfähigkeit als auch der korrelierten Fähigkeiten. Ca. 60%–70% der Varianz der Rechtschreibleistung und 50%–60% der Wortlesefähigkeit können durch genetische Faktoren erklärt werden (Davies et al., 2001; Harlaar et al., 2005). Die Heritabilität korrelierter Fähigkeiten ist vergleichbar hoch (Gayan & Olson, 2001).

## Umweltfaktoren

Schätzungen zur Bedeutung von gemeinsamer und nicht-gemeinsamer Umweltvarianz für die Lesefähigkeit und korrelierten Fähigkeiten zeigen, dass die Umwelteinflüsse insgesamt von geringerer Bedeutung im Vergleich zu den genetischen Faktoren sind. Abhängig von den untersuchten Dimensionen fand aber Byrne et al. (2002), dass z. B. 43% des Wortschatz und ca. 55% des Buchstabenwissens durch gemeinsame Umweltfaktoren erklärt werden können. Im Gegensatz hierzu werden nur 14% der phonologischen Bewusstheit und 12% des orthographischen Wissens durch gemeinsame Umweltfaktoren erklärt (Gayan & Olson, 2001).

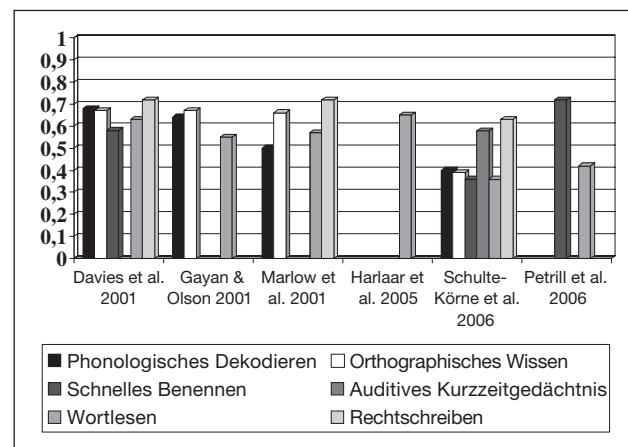


Abbildung 1: Übersicht über Familiaritäts- und Heritabilitätsschätzungen für die LRS und damit korrelierter Fähigkeiten.

Stevenson und Fredman (1990) untersuchten erstmals in einer Zwillingsstichprobe spezifische Umweltfaktoren. Zu den Umweltfaktoren, die die Varianz des Lesens und Rechtschreibens erklärten, gehörten das Geschlecht (Jungen erzielten schlechte Leistungen), der SES (niedriger SES führte zu schlechteren Leistungen), Familiengröße, Bildungsabschluss der Mutter, die Lesefähigkeit des Vaters und dessen Lesegewohnheiten (niedrige Lesefähigkeiten und wenig Vorlesen wirkten sich negativ aus), das Bildungsniveau der Eltern (geringes Bildungsniveau wirkt sich negativ aus) und die Mutter-Kind-Interaktion (häufige Kritik und feindliche Atmosphäre). Nach Kontrolle möglicher Einflüsse durch den IQ waren nur noch SES, Größe der Familie und Bildungsabschluss der Mutter von Bedeutung. Durch Umweltfaktoren konnten ca. 13% der Varianz des Rechtschreibens und 6% der Lesefähigkeit erklärt werden. Bisher fehlen Studien, die auch die Schulumwelt mit einbeziehen.

## Kandidatengenregionen und -gene

Seit der ersten Beschreibung von Kopplung der LRS zu Chromosom 15 (Smith et al., 1983) konnten bisher neun Kandidatengenregionen (DYX1-9) identifiziert werden, die durch das Human Gene Nomenclature Committee (HGNC) gelistet sind (Tabelle 2 fasst die Kandidatengenregionen zusammen). Die bisher am häufigsten replizierten Regionen sind 15q21 und 6p22 (Fisher & Francks, 2006). Durch systematische Assoziationsuntersuchungen in diesen Regionen konnten kürzlich auf Chromosom 6 zwei Kandidatengene (Doublecortin-Domain-Containing-Protein-2-Gen, DCDC2 und KIAA0019), auf dem Chromosom 15 ein Kandidatengen (Dyslexia-Susceptibility-1-Candidate-1-Gen, DYX1C1) und auf dem Chromosom 3 ebenfalls ein Kandidatengen (Drosophila-Roundabout-Homolog-1-Gen, ROBO1) identifiziert werden.

Da alle diese Gene eine funktionelle Rolle bei der neuronalen Migration haben, sind sie interessante Kandidatengene für die LRS. Expressionsstudien zeigen, dass z. B. DCDC2 in Gehirnregionen exprimiert wird, die eine zentrale Bedeutung für Sprachverarbeitung haben (Meng et al., 2005; Schumacher et al., 2006). Da wiederholt Störungen der Sprachperzeption bei der LRS gefunden wurden (Schulte-Körne et al., 1998, 2001), könnte hier erstmals eine kausale Verbindung zwischen Gen- und Hirnfunktionen vermutet werden. Allerdings ist bisher keine funktionell relevante Mutation in diesen Genen entdeckt worden, so dass abzuwarten bleibt, welche Bedeutung eine funktionelle Störung dieser Gene für die LRS haben werden.

## Komorbidität

### LRS und ADHD

Zu den häufig gemeinsam mit der LRS auftretenden Störungen gehören die Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstö-

Tabelle 2

*Übersicht der bisher identifizierten Kandidatengenregionen*

Kopplungsregion	Referenz
<b>DYX1</b> 15q21	Smith et al. (1983) Grigorenko et al. (1997) Schulte-Körne et al. (1998) Grigorenko et al. (2000) Marino et al. (2004) Chapman et al. (2004)
<b>DYX2</b> 6p22	Cardon et al. (1994) Grigorenko et al. (1997) Gayan et al. (1999) Fisher et al. (1999) Grigorenko et al. (2000) Petryshen et al. (2000) Fisher et al. (2002) Kaplan et al. (2002) Grigorenko et al. (2003) Marlow et al. (2003) Deffenbacher et al. (2004)
<b>DYX 3</b> 2p15–p16	Fagerheim et al. (1999) Fisher et al. (2002) Francks et al. (2002) Petryshen et al. (2002) Kaminen et al. (2003) Peyrard-Janvid et al. (2004)
2p11	Raskind et al. (2005)
2q22.3	Froster et al. (1993)
2q31	
<b>DYX 4</b> / 6q11–q12	Petryshen et al. (2001)
<b>DYX 5</b> / 3p12–q13	Nopola-Hemmi et al. (2001) Fisher et al. (2002)
<b>DYX 6</b> 18p11	Fisher et al. (2002) Marlow et al. (2003)
<b>DYX 7</b> 11p15	Hsiung et al. (2004)
<b>DYX 8</b> 1p34–p36	Rabin et al. (1993) Grigorenko et al. (2001) Tzenova et al. (2004) Froster et al. (1993)
1p22	
<b>DYX 9</b> Xq26–q27	Fisher et al. (2002) DeKovel et al. (2004)

rung (ADHD) und die Sprachentwicklungsstörung. Bei ca. 15–40% der Kinder treten eine LRS und eine ADHD gemeinsam auf (Wilcutt & Pennington, 2000). Ergebnisse von Zwillingsstudien und molekulargenetischen Untersuchungen sprechen für genetische Faktoren, die zumindest zum Teil die Komorbidität der Störungen erklären können (Light et al., 1995; Stevenson et al., 1993). Als Maß für die Erblichkeit zweier Störungen wird beispielsweise die bivariate Heritabilität berechnet. Sie wird als genetische Korrelation zwischen zwei Maßen angegeben. Die genetische Korrelation zwischen der LRS und der ADHD liegt zwischen  $r = 0.43$ – $0.63$  (Gayan et al., 2005). Bei Betrachtung



der einzelnen Dimensionen der ADHD fand sich der größte Zusammenhang zwischen der Dimension Unaufmerksamkeit und der LRS. Möglicherweise liegt eine genetische Disposition für eine spezifische Subgruppe von Kindern mit einer LRS und einer Aufmerksamkeitsstörung vor.

Genomweite Kopplungsstudien haben sowohl Kandidatengenregionen für die LRS als auch für die ADHD identifiziert (Fisher & DeFries, 2002; Thapar et al., 2005). In einzelnen Regionen werden Gene vermutet, die einen Einfluss auf beide Störungen haben könnten, da eine Überlappung der gekoppelten Regionen vorliegt (siehe Tabelle 3). Der mögliche genetische Effekt wird Pleiotropie genannt. Weitere Hinweise für Gene die beide Störungen oder Dimensionen, wie z.B. Aufmerksamkeitsstörung und LRS, beeinflussen, kommen von Studien in denen beide Störungen komorbid auftreten. Loo et al. (2004) untersuchten die Kopplung zur Lesestörung in einer Stichprobe von Geschwisterschaften mit einer ADHD. Kandidatengenregionen, die beide Störungen beeinflussen, wurden auf dem Chromosom 10q, 16p und 17q gefunden. Willcutt et al. (2002) untersuchten 85 Geschwisterpaare, die aufgrund ihrer Lesestörung selektiert wurden. Zu der Region 6p21.2-p22.2, die bereits als Kopplungsregion zur LRS wiederholt gefunden wurde (Fisher & Francks, 2006), sind auch Symptome der ADHD gekoppelt. Da Symptome einer ADHD auch Folge einer bestehenden LRS sein könnten, wurde eine bivariate Kopplungsanalyse durchgeführt, die es erlaubt, den genetischen Effekt eines oder mehrerer Allele für beide Störungen zu schätzen. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass ein Gen oder mehrere, dicht beieinander liegende Gene in der Region 6p22.1 zumindest einen Teil der gemeinsamen Varianz der LRS und der ADHD erklären. Eine genomweite bivariate Kopplungsanalyse hat weitere Hinweise für Kandidatengenregionen identifiziert (Tabelle 3), in denen Gene vermutet wurden, die beide Störungen oder Dimensionen der Störungen beeinflussen. Z.B. war die Kopplung für Orthographisches Wissen und ADHD in der Region 14q32 am höchsten (LOD 2,5,  $p = 0,0008$ ), für phonologische Bewusstheit und ADHD zu 8q24 (LOD 1,6  $p = 0,005$ ).

Erstmals wurde ein Kandidatengen für beide Störungen, der ADRA2A-Rezeptor (alpha2 adrenergic receptor), dessen funktionelle Bedeutung in der Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses liegt (Arnsten & Li, 2005), untersucht (Stevenson et al., 2005). Da sowohl bei der LRS (Howes et al., 2003) als auch bei der ADHD (Pennington & Ozonoff, 1996) Schwächen im Arbeitsgedächtnis beschrieben wurden, erscheint dieses Gen als ein aussichtsreiches Kandidatengen. In einer Assoziationsuntersuchung mit 152 Familien, von denen 82 Indexprobanden die Diagnose LRS plus ADHD und 70 die Diagnose ADHD erfüllten, wurde eine signifikante Assoziation mit dem G-Allel des ADRA2A-Rezeptor ( $p = 0,4$ ) in einer Substichprobe (Komorbidität LRS und ADHD) gefunden. Unter Einschluss der gesamten Stichprobe lag jedoch keine signifikante Assoziation vor. Hiermit liegen erstmals Hinweise für eine genetische Verursachung der Komorbidität der LRS mit der ADHD vor. Das ADAR2A-Rezeptor-Gen wird u. a. im Cerebellum exprimiert und könnte eine Rolle bei der Steuerung motorischer Funktionen spielen, die sowohl bei Kindern mit einer ADHD (Castellanos et al., 2002) als auch bei einer Subgruppe von Kindern mit einer LRS beeinträchtigt sind (Nicolson et al., 2001).

## LRS und Sprachentwicklungsstörungen

Die Bedeutung von Sprachentwicklungsstörungen (SES)<sup>2</sup> für die Entwicklung einer LRS ist vielfach untersucht worden. Störungen der Sprachmotorik und sensorischen Sprachperzeption stellen Risikofaktoren für die Entwicklung von Lese- und Rechtschreibschwierigkeiten dar (Catts et al., 2002). Untersuchungen zur Klassifikation beider Störungen zeigen, dass Sprachentwicklungsstörungen und

2 SES wird synonym für den in der anglo-amerikanischen Forschungsliteratur gebrauchten Begriff «specific language impairment (SLI)» verwendet.

Tabelle 3

Übersicht über Kandidatengenregionen, die sowohl bei der LRS als auch bei der ADHD beschrieben wurden

Kandidatengenregion	LRS	LRS + ADHD	ADHD
3p12–q13	Nopola-Hemmi et al. (2001), Fisher et al. (2002)		Bakker et al. (2003)
4q12–q13	Fisher et al. (2002)		Arcos-Burgos et al. (2004)
5q31		Gayan et al. (2005)	
6p21.2–p22		Willcutt et al. (2002)	
6q11–q14	Petryshen et al. (2001)		Ogdie et al. (2003)
8q24		Gayan et al. (2005)	
13q32	Gayan et al. (2005), Fisher et al. (2002)	für LRS,	Bakker et al. (2003) für ADHD
14q32		Gayan et al. (2005)	
15q15–15q21	Marino et al. (2004)		Bakker et al. (2003)
16p13	Gayan et al. (2005), Loo et al. (2004),		Ogdie et al. (2003) für ADHD
17q25		Gayan et al. (2005)	
20q11		Gayan et al. (2005)	

LRS zwei diagnostisch klar abgrenzbare Störungen sind, die aber gehäuft komorbid auftreten (Bishop & Snowling, 2004; Catts et al., 2005). Das Gemeinsame beider Störungen ist, dass Kinder mit einer LRS und Kinder mit einer SES Schwächen im Bereich der phonologischen Bewusstheit haben (Kamhi et al., 1988). Evidenz für eine gemeinsame Ursache beider Störungen kommen von Familien- und Zwillingsstudien und molekulargenetischen Untersuchungen (siehe Tabelle 4). In mehreren Familienuntersuchungen cosegregierte eine Sprachstörung mit einer LRS (Flax et al., 2003; Lewis et al., 1989). Ca. 25% der Verwandten ersten Grades hatten eine SES, 23% eine LRS, wenn der Indexpatient eine SES hatte (Flax et al., 2003). 46% der Verwandten ersten Grades erfüllten die diagnostischen Kriterien für beide Störungen. Möglicherweise ist diese Stichprobe aber nicht repräsentativ, da bei 68% der Indexpatienten beide Störungen diagnostiziert wurden und diese Rate über der zu erwartenden Rate der Komorbidität für beide Störungen liegt (McArthur et al., 2000) liegt.

Bisher liegen nur wenige Zwillingsstudien zur Abschätzung der Heritabilität der SES vor (Bishop et al., 1999; Spinath et al., 2004; Tomblin & Buckwalter, 1998). Abhängig von der Stichprobengröße, der untersuchten phänotypischen Dimension (Nichtwort-Wiederholen, Sprachperzeption, Artikulation) liegt die Heritabilität zwischen 11% und 48%. Um den genetischen Anteil zwischen Sprachfähigkeiten und Lese- und Rechtschreibleistung zu schätzen wurde die genetische Korrelation und die bivariate Heritabilität geschätzt. Insgesamt liegt die genetische Korrelation zwischen verschiedenen Dimensionen der Sprachfähigkeit und dem Lesen und Rechtschreiben zwischen 48% und 86% (Zusammenfassung in Plomin & Kovas, 2005). In der bisher größten epidemiologischen Längsschnittstudie von Zwillingen (Twin Early Development Study, TEDS, Trouton et al., 2002) lag die genetische Korrelation zwischen niedriger Leseleistung und beeinträchtigter Sprachentwicklung bei 0,78 (Plomin & Kovas, 2005). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Komorbidität zwischen SES und LRS zumindest zum Teil durch gemeinsame genetische Faktoren erklärt werden kann. Aber erst durch die Identifizierung eines Kandidatengens und von einer funktionell relevanten Mutation wird es möglich sein, die genetischen Gründe für die Komorbidität zu verstehen.

Kandidatengenregionen für die SES wurden durch genomweite Kopplungsuntersuchungen auf Chromosom 16q und 19q gefunden (SLI Consortium, 2002, 2004). Interessanterweise wurde in dieser Studie keine Evidenz für Regionen gefunden, die bisher durch eine Kopplung bei der LRS identifiziert wurden.

In einer genomweiten Kopplungsuntersuchung von Familien mit einer SES, in der alle Individuen hinsichtlich ihrer Lesefähigkeit untersucht wurden, fanden sich erste Hinweise für eine Kandidatengenregion 13q21 (Bartlett et al., 2002), in der Gene vermutet werden, die SES und LRS beeinflussen. Da in dieser Region eine Kopplung zum Autismus gefunden wurde (CLSA, 2001) und zu diesem Ergebnis die Personen mit Autismus beitrugen, bei denen eine

Tabelle 4

*Übersicht über Kandidatengenregionen, die sowohl bei der LRS als auch bei Sprachentwicklungsstörungen beschrieben wurden*

Kandidatengenregion für LRS und Sprachentwicklungsstörungen	Referenz
2p22	Bartlett et al. (2002)
3p12-q13	Stein et al. (2004)
13q21	Bartlett et al. (2002)
17q23	Bartlett et al. (2002)

erhebliche Sprachbehinderung vorlag, könnte diese Kandidatengenregion Bedeutung für eine beeinträchtigte Sprachentwicklung haben, unabhängig davon, ob der klinische Phänotyp LRS, SES oder Autismus ist. Außerdem konnte dieser Locus durch Kopplung zu Wortlesen in einer kürzlich publizierten Studie mit Familien mit einer LRS als Kandidatengenregion für die LRS bestätigt werden (Igo et al., 2006)

In einer kleinen Stichprobe von Familien mit einer spezifischen Form von Sprachstörung<sup>3</sup> wurde eine weitere Region, 3p12-q13, gefunden, die Bedeutung für SES und LRS haben könnte (Stein et al., 2004). Da die Kopplung mit den Dimensionen phonologisches Gedächtnis (Nichtwort-Wiederholen) und Wortlesen am stärksten war, wird möglicherweise durch Gene an diesem Locus eine spezifische Subgruppe der SES und LRS beeinflusst. Diese Region wurde bereits zuvor als Kandidatengenregion für die LRS beschrieben (Nopola-Hemmi et al., 2001). Die Hypothese, dass die Region auf dem Chromosom 3 eine interessante Kandidatengenregion für Subdimensionen der SES und der LRS ist, wird auch dadurch gestützt, dass eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Studien (Nopola-Hemmi et al., 2001; Stein et al., 2004) hinsichtlich der neurokognitiven Dimensionen (phonologische Bewusstheit, schnelles Benennen, auditives Kurzzeitgedächtnis), die zu dem Kopplungsergebnis beitragen, besteht.

## Perspektive

Die Ergebnisse der genetischen Forschung können wesentlich dazu beitragen, die Ursachen dieser komplexen Störungen zu verstehen. Dieses Verständnis ist eine Voraussetzung um Förderkonzepte zu entwickeln, die möglicherweise spezifischer und damit effizienter sind, als die bisher verfügbaren Förderprogramme.

Entscheidend für die genetische Forschung wird sein, funktionell relevante Gen-Varianten zu entdecken und deren Bedeutung für die LRS zu untersuchen. Die Verbindungen zwischen genetischen Befunden und Befunden der neurobiologischen Untersuchungen fehlen noch weitestge-

3 Speech-sound disorder (Shriberg et al., 1999) umfasst die motorischen Sprachstörungen, aber auch Störungen der phonologische Bewusstheit.

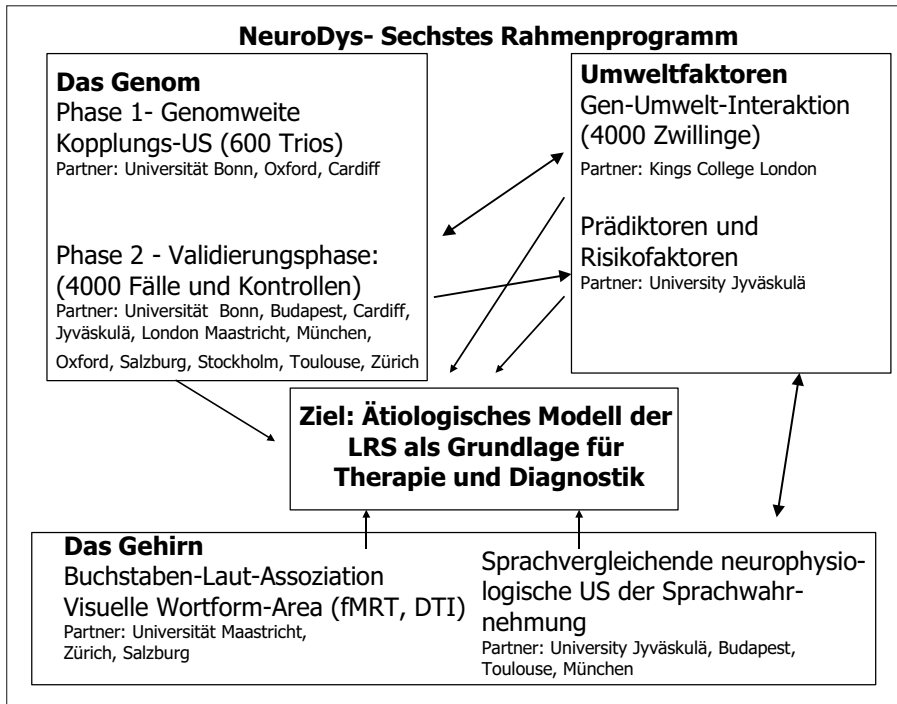


Abbildung 2: Struktur und Programm des von der EU geförderten Forschungsprojektes «NeuroDys - Dyslexia genes and neurobiological pathways».

hend. Bisher wurden neurobiologische Maße kaum in Familien- und Zwillingsstudien untersucht.

Um die Komplexität der LRS hinreichend zu verstehen, ist es notwendig, die Umweltfaktoren systematisch zu erfassen und in einem Ursachenmodell zu integrieren. Die Aufklärung der genetischen Ursachen wird aber nur gelingen, wenn ausreichend große Stichproben untersucht werden. Wahrscheinlich ist der Beitrag einzelner Gene für die LRS gering, so dass die Power für die statistischen Analysen in kleinen Stichproben häufig nicht ausreichend ist.

In einem von der Europäischen Union seit 2006 geförderten Forschungsprogramm mit dem Titel «NeuroDys - Dyslexia genes and neurobiological pathways» ([www.neurodys.com](http://www.neurodys.com)) wird durch Integration verschiedener Untersuchungsebenen an großen Kollektiven versucht, innerhalb der nächsten drei Jahren einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung der Ursachen der LRS zu leisten (siehe Abbildung 2).

Trotz der Identifikation von ersten Kandidatengenen ist es zur Zeit nicht möglich, auf individueller Ebene genetische Risikofaktoren zu bestimmen. Die Hoffnung von Betroffenen, anhand von «Gentests» das individuelle Risiko für eine LRS zu bestimmen, ist zur Zeit nicht möglich. Es wird aber erwartet, dass es durch die Erforschung der genetischen Ursachen der LRS in der Zukunft möglich sein wird, das Risiko für eine LRS zu bestimmen. Die Hoffnung der Forschung ist es, durch die Bestimmung und Spezifizierung des individuellen Risikos für eine LRS, möglichst Umweltbedingungen und Hilfen zu schaffen, um der häufig stark beeinträchtigten psychosozialen Entwicklung der Betroffenen frühzeitig entgegen zu wirken.

## Literatur

- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J. D., Palacio, L. G., Rapoport, J. L., Berg, K., Bailey-Wilson, J. E. & Maximilian Muenke, M. (2004). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Isolate: Linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 75(6), 998–1014.
- Arnsten, A. F. & Li, B. M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 57, 1377–1384.
- Bakker, S. C., van der Meulen, E. M., Buitelaar, J. K., Sandkuijl, L. A., Pauls, D. L., Monsuur, A. J., 't Slot, R. van, Minderaa, R. B., Gunning, W. B., Pearson, P. L. & Sinke, R. J. (2003). A Whole-Genome Scan in 164 Dutch Sib Pairs with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Suggestive Evidence for Linkage on Chromosomes 7p and 15q. *American Journal of Human Genetics*, 72(5), 1251–1260.
- Bartlett, C. W., Flax, J. F., Logue, M. W., Vieland, V. J., Bassett, A. S., Tallal, P. & Brzustowicz, L. M. (2002). A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *American Journal of Human Genetics*, 71(1), 45–55.
- Bishop, D. V., Bishop, S. J., Bright, P., James, C., Delaney, T. & Tallal, P. (1999). Different origin of auditory and phonological processing problems in children with language impairment: evidence from a twin study. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 42(1), 155–168.
- Bishop, D. V., North, T. & Donlan, C. (1996). Nonword repetition as a behavioural marker for inherited language impairment: evidence from a twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 391–403.
- Bishop, D. V. & Snowling, M. J. (2004). Developmental dyslexia and specific language impairment: same or different? *Psychological Bulletin*, 130, 858–886.
- Byrne, B., Delaland, C., Fielding-Barnsley R., Quain P., Samuelsen S., Høien T. (2002) Longitudinal twin study of early read-



- ing development in three countries: preliminary results. *Annals of Dyslexia*, 52, 49–74.
- Cardon, L. R., Smith, S. D., Fulker, D. W., Kimberling, W. J., Pennington, B. F. & DeFries, J. C. (1994). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science*, 266(5183), 276–279.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N. & Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 288(14), 1740–1748.
- Catts, H. W., Adlof, S. M., Hogan, T. P. & Weismer, S. E. (2005). Are specific language impairment and dyslexia distinct disorders? *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 48(6), 1378–1396.
- Catts, H. W., Fey, M. E., Tomblin, J. B. & Zhang, X. (2002). A longitudinal investigation of reading outcomes in children with language impairments. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 45(6), 1142–1157.
- Chapman, N. H., Igo, R. P., Thomson, J. B., Matsushita, M., Brkanac, Z., Holzman, T., Berninger, V. W., Wijsman, E. M. & Raskind, W. H. (2004). Linkage analyses of four regions previously implicated in dyslexia: confirmation of a locus on chromosome 15q. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 131(1), 67–75.
- Chapman, N. H., Raskind, W. H., Thomson, J. B., Berninger, V. W. & Wijsman, E. M. (2003). Segregation analysis of phenotypic components of learning disabilities. II. Phonological decoding. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 121(1), 60–70.
- Collaborative Linkage Study of Autism. (2001). Incorporating language phenotypes strengthens evidence of linkage to autism. *American Journal of Medical Genetics*, 105(8), 539–547.
- Davies, C. J., Gayan, J., Knopik, V. S., Smith, S. D., Cardon, L. R., Pennington, B. F., Olson, R. K. & DeFries, J. C. (2001). Etiology of reading difficulties and rapid naming: the Colorado Twin Study of Reading Disability. *Behavior Genetics*, 31(6), 625–635.
- Deffenbacher, K. E., Kenyon, J. B., Hoover, D. M., Olson, R. K., Pennington, B. F., DeFries, J. C. & Smith, S. D. (2004). Refinement of the 6p21.3 quantitative trait locus influencing dyslexia: linkage and association analyses. *Human Genetics*, 115(2), 128–138.
- DeKovel, C. G., Hol, F. A., Heister, J. G., Willemen, J. J., Sandkuijl, L. A., Franke, B. & Padberg, G. W. (2004). Genomewide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family. *Journal of Medical Genetics*, 41, 652–657.
- Démonet, J. F., Taylor, M. J. & Chaix, Y. (2004). *Developmental dyslexia*. *Lancet*, 363, 1451–1460.
- Denckla, M. & Rudel, R. G. (1974). Rapid automatized naming of pictured objects, colors, letters and numbers by normal children. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 10, 86–202.
- Fagerheim, T., Raeymaekers, P., Tonnessen, F. E., Pedersen, M., Tranebjærg, L. & Lubs, H. A. (1999). A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2. *Journal of Medical Genetics*, 36(9), 664–669.
- Fisher, S. E. & DeFries, J. C. (2002). Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature reviews. Neuroscience*, 3, 767–780. Review.
- Fisher, S. E. & Francks, S. (2006). Genes, cognition and dyslexia: learning to read the genome. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 250–257.
- Fisher, S. E., Francks, C., Marlow, A. J., MacPhie, I. L., Newbury, D. F., Cardon, L. R., Ishikawa-Brush, Y., Richardson, A. J., Talcott, J. B., Gayán, J., Olson, R. K., Pennington, B. F., Smith, S. D., DeFries, J. C., Stein, J. F. & Monaco, A. P. (2002). Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia. *Nature Genetics*, 30(1), 86–91.
- Fisher, S. E., Marlow, A. J., Lamb, J., Maestrini, E., Williams, D. F., Richardson, A. J., Weeks, D. E., Stein, J. F. & Monaco, A. P. (1999). A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *American Journal of Human Genetics*, 64(1), 146–156.
- Flax, J. F., Realpe-Bonilla, T., Hirsch, L. S., Brzustowicz, L. M., Bartlett, C. W. & Tallal, P. (2003). Specific language impairment in families: evidence for co-occurrence with reading impairments. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 46(3), 530–543.
- Francks, C., Fisher, S. E., Olson, R. K., Pennington, B. F., Smith, S. D., DeFries, J. C. & Monaco, A. P. (2002). Fine mapping of the chromosome 2p12–16 dyslexia susceptibility locus: quantitative association analysis and positional candidate genes SEMA4F and OTX1. *Psychiatric Genetics*, 12, 35–41.
- Froster, U., Schulte-Körne, G., Hebebrand, J. & Remschmidt, H. (1993). Cosegregation of balanced translocation (1;2) with retarded speech development and dyslexia. *Lancet*, 342, 178–179.
- Gayan, J. & Olson, R. K. (2001). Genetic and environmental influences on orthographic and phonological skills in children with reading disabilities. *Developmental Neuropsychology*, 20(2), 483–507.
- Gayan, J., Smith, S. D., Cherny, S. S., Cardon, L. R., Fulker, D. W., Brower, A. M., Olson, R. K., Pennington, B. F. & DeFries, J. C. (1999). Quantitative-trait locus for specific language and reading deficits on chromosome 6p. *American Journal of Human Genetics*, 64, 157–164.
- Gayan, J., Willcutt, E. G., Fisher, S. E., Francks, C., Cardon, L. R., Olson, R. K., Pennington, B. F., Smith, S. D., Monaco, A. P. & DeFries, J. C. (2005). Bivariate linkage scan for reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder localizes pleiotropic loci. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(10), 1045–1056.
- Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Golovyan, L., Meyer, M., Romano, C. & Pauls, D. (2003). Continuing the search for dyslexia genes on 6p. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 118(1), 89–98.
- Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Meyer, M. S., Hart, L. A., Speed, W. C., Shuster, A. & Pauls, D. L. (1997). Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *American Journal of Human Genetics*, 60(1), 27–39.
- Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Meyer, M. S. & Pauls, D. L. (2000). Chromosome 6p influences on different dyslexia-related cognitive processes: further confirmation. *American Journal of Human Genetic*, 66, 715–723.
- Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Meyer, M. S., Pauls, J. E., Hart, L. A. & Pauls, D. L. (2001). Linkage studies suggest a possible locus for developmental dyslexia on chromosome 1p. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 105B, 120–129.
- Hallgren, B. (1950). Specific dyslexia (congenital word-blindness); a clinical and genetic study. *Acta Psychiatrica et Neurologica, Supplementum*, 65, 1–287.
- Harlaar, N., Spinath, F. M., Dale, P. S. & Plomin, R. (2005). Genetic influences on early word recognition abilities and disabilities: a study of 7-year-old twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(4), 373–384.



- Howes, N. L., Bigler, E. D., Burlingame, G. M. & Lawson, J. S. (2003). Memory performance of children with dyslexia: a comparative analysis of theoretical perspectives. *Journal of Learning Disabilities*, 36(3), 230–246.
- Hsiung, G. Y., Kaplan, B. J., Petryshen, T. L., Lu, S. & Field, L. L. (2004). A dyslexia susceptibility locus (DYX7) linked to dopamine D4 receptor (DRD4) region on chromosome 11p15.5. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 125, 112–119.
- Igo, R. P. Jr, Chapman, N. H., Berninger, V. W., Matsushita, M., Brkanac, Z., Rothstein, J. H., Holzman, T., Nielsen, K., Raskind, W. H. & Wijsman, E. M. (2006). Genomewide scan for real-word reading subphenotypes of dyslexia: novel chromosome 13 locus and genetic complexity. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141(1), 15–27.
- Kamhi, A. G., Catts, H. W., Mauer, D., Apel, K. & Gentry, B. F. (1988). Phonological and spatial processing abilities in language- and reading-impaired children. *The Journal of Speech and Hearing Disorders*, 53(3), 316–327.
- Kaminen, N., Hannula-Jouppi, K., Kestila, M., Lahermo, P., Muller, K., Kaaranen, M., Myllyluoma, B., Voutilainen, A., Lyytinen, H., Nopola-Hemmi, J. & Kere, J. (2003). A genome scan for developmental dyslexia confirms linkage to chromosome 2p11 and suggests a new locus on 7q32. *Journal of Medical Genetics*, 40, 340–345.
- Kaplan, D. E., Gayan, J., Ahn, J., Won, T. W., Pauls, D., Olson, R. K., DeFries, J. C., Wood, F., Pennington, B. F., Page, G. P., Smith, S. D. & Gruen, J. R. (2002). Evidence for linkage and association with reading disability on 6p21.3–22. *American Journal of Human Genetics*, 70(5), 1287–1298.
- Lewis, B. A., Ekelman, B. L. & Aram, D. M. (1989). A familial study of severe phonological disorders. *Journal of Speech and Hearing Research*, 32(4), 713–724.
- Light, J. G., Pennington, B. F., Gilger, J. W. & DeFries, J. C. (1995). Reading disability and hyperactivity disorder – evidence for a common etiology. *Developmental Neuropsychology*, 11, 323–335.
- Loo, S. K., Fisher, S. E., Francks, C., Ogdie, M. N., MacPhie, I. L., Yang, M., McCracken, J. T., McGough, J. J., Nelson, S. F., Monaco, A. P. & Smalley, S. L. (2004). Genome-wide scan of reading ability in affected sibling pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: unique and shared genetic effects. *Molecular Psychiatry*, 9(5), 485–493.
- Marino, C., Giorda, R., Vanzin, L., Nobile, M., Lorusso, M. L., Baschirotto, C., Riva, L., Molteni, M. & Battaglia, M. (2004). A locus on 15q15–15qter influences dyslexia: further support from a transmission/disequilibrium study in an Italian speaking population. *Journal of Medical Genetics*, 41, 42–46.
- Marlow, A. J., Fisher, S. E., Francks, C., MacPhie, I. L., Cherny, S. S., Richardson, A. J., Talcott, J. B., Stein, J. F., Monaco, A. P. & Cardon, L. R. (2003). Use of multivariate linkage analysis for dissection of a complex cognitive trait. *American Journal of Human Genetics*, 72, 561–570.
- Marlow, A. J., Fisher, S. E., Richardson, A. J., Francks, C., Talcott, J. B., Monaco, A. P., Stein, J. F. & Cardon, L. R. (2001). Investigation of quantitative measures related to reading disability in a large sample of sib-pairs from the UK. *Behavior Genetics*, 31(2), 219–230.
- McArthur, G. M., Hogben, J. H., Edwards, V. T., Heath, S. M. & Mengler, E. D. (2000). On the “specifics” of specific reading disability and specific language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41(7), 869–874.
- Meng, H., Hager, K., Held, M., Page, G. P., Olson, R. K., Pennington, B. F., DeFries, J. C., Smith, S. D. & Gruen, J. R. (2005). TDT-association analysis of EKN1 and dyslexia in a Colorado twin cohort. *Human Genetics*, 118(1), 87–90.
- Nicolson, R. I., Fawcett, A. J. & Dean, P. (2001). Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends in Neurosciences*, 24(9), 508–511.
- Nopola-Hemmi, J., Myllyluoma, B., Haltia, T., Taipale, M., Olikainen, V., Ahonen, T., Voutilainen, A., Kere, J. & Widen, E. (2001). A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3. *Journal of Medical Genetics*, 38(10), 658–664.
- Ogdie, M. N., Macphie, I. L., Minassian, S. L., Yang, M., Fisher, S. E., Francks, C., Cantor, R. M., McCracken, J. T., McGough, J. J., Nelson, S. F., Monaco, A. P. & Smalley, S. L. (2003). A Genomewide Scan for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in an Extended Sample: Suggestive Linkage on 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 72(5), 1268–1279.
- Olson, R. K. (2002). Dyslexia: nature and nurture. *Dyslexia*, 8(3), 143–159.
- Pennington, B. F. & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(1), 51–87. Review
- Petrill, S. A., Deater-Deckard, S., Mathes, P. G., Cirino, P. T., Carlson, C., Pollard-Durodola, P., Cardenas-Hagan, E. & Francis, D. J. (2006). Reading skills in early readers: genetic and shared environmental influences. *Journal of Learning Disabilities*, 39, 48–55.
- Petryshen, T. L., Kaplan, B. J., Liu, M., de French, N. S., Tobias, R., Hughes, M. L. & Field, L. L. (2001). Evidence for a susceptibility locus on chromosome 6q influencing phonological coding dyslexia. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 105B, 507–517.
- Petryshen, T. L., Kaplan, B. J., Liu, M. F. & Field, L. L. (2000). Absence of significant linkage between phonological coding dyslexia and chromosome 6p23–21.3, as determined by use of quantitative-trait methods: confirmation of qualitative analyses. *American Journal of Medical Genetics*, 66, 708–714.
- Petryshen, T. L., Kaplan, B. J., Hughes, M. L., Tzenova, J. & Field, L. L. (2002). Supportive evidence for the DYX3 dyslexia susceptibility gene in Canadian families. *Journal of Medical Genetics*, 39, 125–126.
- Peyrard-Janvid, M., Anthoni, H., Onkamo, P., Lahermo, P., Zucchelli, M., Kaminen, N., Hannula-Jouppi, K., Nopola-Hemmi, J., Voutilainen, A., Lyytinen, H. & Kere, J. (2004). Fine mapping of the 2p11 dyslexia locus and exclusion of TACR1 as a candidate gene. *Human Genetics*, 114, 510–516.
- Plomin, R. & Kovas, Y. (2005). Generalist genes and learning disabilities. *Psychological Bulletin*, 131(4), 592–617.
- Rabin, M., Wen, X. L., Hepburn, M., Lubs, H. A., Feldman, E. & Duara, R. (1993). Suggestive linkage of developmental dyslexia to chromosome 1p34–p36. *Lancet*, 342, 178.
- Raskind, W. H., Hsu, L., Berninger, V. W., Thomson, J. B. & Wijsman, E. M. (2000). Familial aggregation of dyslexia phenotypes. *Behavior Genetics*, 30(5), 385–396.
- Raskind, W. H., Igo, R. P., Chapman, N. H., Berninger, V. W., Thomson, J. B., Matsushita, M., Brkanac, Z., Holzman, T., Brown, M. & Wijsman, E. M. (2005). A genome scan in multi-generational families with dyslexia: Identification of a novel locus on chromosome 2q that contributes to phonological decoding efficiency. *Molecular Psychiatry*, 10, 699–711.
- Schulte-Körne, G. (2001a). Annotation: Genetics of reading and spelling disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 985–997.
- Schulte-Körne, G. (2001b). *Lese-Rechtschreibstörung und Sprachwahrnehmung*. Waxmann Verlag, Münster.
- Schulte-Körne, G., Deimel, W., Bartling, J. & Remschmidt, H. (1998). Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech deficit. *NeuroReport*, 9, 337–340.
- Schulte-Körne, G., Deimel, W., Bartling, J. & Remschmidt, H. (2001). Speech perception deficit in dyslexic adults as measured by mismatch negativity (MMN). *International Journal of Psychophysiology*, 40, 77–87.

- Schulte-Körne, G., Deimel, W., Müller, K., Gutenbrunner, C. & Remschmidt, H. (1996). Familial aggregation of spelling disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 817–822.
- Schulte-Körne, G. & Remschmidt, H. (2003). Lese-Rechtschreibstörung (Legasthenie) – Symptomatik, Diagnostik, Ursachen, Verlauf und Behandlung. *Deutsches Ärzteblatt*, 100 (A), 396–408. Schlusswort: *Deutsches Ärzteblatt*, 100 (A), 2169–2170.
- Schulte-Körne, G., Remschmidt, H., Hebebrand, J. (1993). Zur Genetik der Lese-Rechtschreibschwäche. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 21, 242–252.
- Schulte-Körne, G., Ziegler, A., Deimel, W., Schumacher, J., Plume, E., Bachmann, C., Kleensang, A., Propping, P., Nöthen, M. M., Warnke, A., Remschmidt, H. & König, I. R. (2006). Interrelationship and familiarity of dyslexia related quantitative measures. *Annals of Human Genetics*, 70, 1–16.
- Schumacher, J., Anthoni, H., Dahdouh, F., König, I. R., Hillmer, A., Kluck, N., Manthey, M., Plume, E., Warnke, A., Remschmidt, H., Hülsmann, J., Cichon, S., Lindgren, C. M., Propping, P., Zucchelli, M., Ziegler, A., Peyrard-Janvid, M., Schulte-Körne, G., Nöthen, M. M. & Kere, J. (2006). Strong genetic evidence for DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *American Journal of Human Genetics*, 78, 52–62.
- Shaywitz, S. E., Fletcher, J. M., Holahan, J. M., Schneider, A. E., Marchione, K. E., Stuebing, K. K., Francis, D. J., Pugh, K. R., Shaywitz, B. A. (1999). Persistence of dyslexia: the Connecticut Longitudinal Study at adolescence. *Pediatrics*, 104(6), 1351–1359.
- Shriberg, L. D., Tomblin, J. B. & McSweeney, J. L. (1999). Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 42(6), 1461–1481.
- SLI Consortium (SLCI). (2002). A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *American Journal of Human Genetics*, 70(2), 384–398.
- SLI Consortium (SLIC). (2004). Highly significant linkage to the SLI1 locus in an expanded sample of individuals affected by specific language impairment. *American Journal of Human Genetics*, 74(6), 1225–1238.
- 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(4590), 1345–1347.
- Spinath, F. M., Price, T. S., Dale, P. S. & Plomin, R. (2004). The genetic and environmental origins of language disability and ability. *Child Development*, 75(2), 445–454.
- Stein, C. M., Schick, J. H., Gerry Taylor, H., Shriberg, L. D., Millard, C., Kundtz-Kluge, A., Russo, K., Minich, N., Hansen, A., Freebairn, L. A., Elston, R. C., Lewis, B. A. & Iyengar, S. K. (2004). Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading. *American Journal of Human Genetics*, 74(2), 283–297.
- Stevenson, J. & Fredman, G. (1990). The social environmental correlates of reading ability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31(5), 681–698.
- Stevenson, J., Langley, K., Pay, H., Payton, A., Worthington, J., Ollier, W. & Thapar, A. (2005). Attention deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the ADRA2A gene. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(10), 1081–1088.
- Stevenson, J., Pennington, B. F., Gilger, J. W., DeFries, J. C. & Gillis, J. J. (1993). Hyperactivity and spelling disability – testing for shared genetic etiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 1137–1152.
- Thapar, A., O'Donovan, M. & Owen, M. J. (2005). *The genetics of attention deficit hyperactivity disorder*. Human Molecular Genetics, 14 Spec No. 2, R275–282. Review.
- Tomblin, J. B. & Buckwalter, P. R. (1998). Heritability of poor language achievement among twins. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 41(1), 188–199.
- Trouton, A., Spinath, F. M. & Plomin, R. (2002). Twins early development study (TEDS): a multivariate, longitudinal genetic investigation of language, cognition and behavior problems in childhood. *Twin Research: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 5(5), 444–448.
- Tzenova, J., Kaplan, B. J., Petryshen, T. L. & Field, L. L. (2004). Confirmation of a dyslexia susceptibility locus on chromosome 1p34–p36 in a set of 100 Canadian families. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 127B, 117–124.
- Vellutino, F. R., Fletcher, J. M., Snowling, M. J. & Scanlon, D. M. (2004). Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(1), 2–40.
- Wijsman, E. M., Peterson, D., Leutenegger, A. L., Thomson, J. B., Goddard, K. A., Hsu, L., Berninger, V. W. & Raskind, W. H. (2000). Segregation analysis of phenotypic components of learning disabilities. I. Nonword memory and digit span. *American Journal of Human Genetics*, 67(3), 631–646.
- Willcutt, E. G. & Pennington, B. F. (2000). Comorbidity of reading disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: Differences by gender and subtype. *Journal of Learning Disabilities*, 33, 1111–1121.
- Willcutt, E. G., Pennington, B. F., Smith, S. D., Cardon, L. R., Gayán, J., Knopik, V. S., Olson, R. K. & DeFries, J. C. (2002). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6p is pleiotropic for attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 114(3), 260–268.
- Ziegler, A., König, I. R., Deimel, W., Plume, E., Nöthen, M. M., Propping, P., Kleensang, A., Müller-Myhsok, B., Warnke, A., Remschmidt, H. & Schulte-Körne, G. (2005). Developmental dyslexia – recurrence risk estimates from a German bi-center study using the single proband sib pair design. *Human Heredity*, 5, 136–143.

Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne

Klinikum der Universität München  
Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie  
Pettenkoferstraße 8a  
DE-80336 München