

# Genetik der Lese-Rechtschreibstörung

Johannes Schumacher<sup>1</sup>, Gerd Schulte-Körne<sup>2</sup>, Markus M. Nöthen<sup>3</sup>

1) Institut für Humangenetik,  
Universität Bonn

2) Klinik für Kinder- und Jugend-  
psychiatrie und Psychotherapie,  
Klinikum Gießen Marburg,  
Standort Marburg

3) Abteilung für Genomik  
Life & Brain Center  
Universität Bonn

## Zusammenfassung

Die Lese-Rechtschreibstörung gehört mit einer Prävalenz um 5% zu den häufigen Entwicklungsstörungen des Kindes- und Jugendalters. Bereits mit ihrer Erstbeschreibung wurde die familiäre Häufung erkannt, Zwillingsuntersuchungen konnten im Folgenden belegen, dass genetischen Dispositionsfaktoren eine entscheidende Bedeutung am Entstehungsprozess der Lese-Rechtschreibstörung zukommt. Abhängig von der untersuchten Phänotypdimension wird angenommen, dass der Anteil erblicher Faktoren bei bis zu 60% liegt. Durch Kopplungsanalysen konnten bislang neun chromosomale Regionen identifiziert werden (DYX1-DYX9), in denen Dispositionsgene vermutet werden. Darüber hinaus konnten in jüngster Vergangenheit vier Kandidatengene durch Klonierung von Translokationsbruchpunkten (DYX1C1, ROBO1) und systematische Untersuchungen auf Kopplungsungleichgewicht (DCDC2, KIAA0319) identifiziert werden. In der vorliegenden Übersichtsarbeit zur Genetik der Lese-Rechtschreibstörung werden der Stand der molekulargenetischen Forschung und die kürzlich identifizierten Kandidatengene dargestellt und deren Bedeutung am Entstehungsprozess der Lese-Rechtschreibstörung diskutiert.

## Schlüsselwörter

Lese-Rechtschreibstörung – Kopplung – Assoziation – Kandidatengene

## Summary

*Dyslexia is one of the most common developmental disorders affecting approximately 5% of school-aged children. The familial nature of dyslexia was recognized when the disorder was first described and has since become well established. Twin studies have shown that the tendency for familial clustering is primarily due to genetic factors rather than shared environment, with heritability estimates ranging up to 0.60. In recent years, molecular genetic linkage studies have identified nine chromosomal regions (DYX1-DYX9) likely to contain genes contributing to dyslexia. These findings have recently culminated in the identification of four candidate genes for dyslexia using cloning of translocation breakpoints (DYX1C1, ROBO1) and systematic searches for linkage disequilibrium (DCDC2, KIAA0319). In the following review, we will discuss the groundwork that set the stage for the recent gene identifications and will discuss the candidate genes that have been proposed.*

## Keywords

Dyslexia – Linkage – Association – Candidate Genes

Die Lese-Rechtschreibstörung (LRS, Legasthenie) gehört mit einer Prävalenz um 5% zu den häufigsten Entwicklungsstörungen des Kindes- und Jugendalters (Schulte-Körne und Remschmidt, 2003). Gemäß dem Internationalen Klassifikationsschema für psychische Störungen (ICD-10) liegt eine Lese-Rechtschreibstörung vor, wenn die Lese- und/oder Rechtschreibleistung des Kindes unter dem Niveau liegt, das aufgrund des Alters, der allgemeinen Intelligenz und der Beschulung zu erwarten wäre. Längsschnittstudien zeigen, dass es sich bei der Lese-Rechtschreibstörung um eine äußerst entwicklungsstabile Beeinträchtigung handelt, die sich entgegen der verbreiteten Auffassung auch nicht mit Abschluss der Adoleszenz verliert. So erreichen beispielsweise 4-6% aller Deutschen im Erwachsenenalter nicht das Lese- und/oder Rechtschreibniveau eines durchschnittlichen Viertklässlers (Haffner et al., 1998). Entsprechend gravierend sind die psychosozialen Folgen. Die Betroffenen erreichen im Vergleich zu ihrem Intelligenzniveau einen deutlich niedrigeren Ausbildungsstand. Die Rate der Arbeitslosigkeit und der psychischen Belastungen sind unter den Betroffenen wesentlich höher (z.B. Esser et al., 2002). Im Kindesalter treten bei ca. 20% der Kinder mit einer LRS Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) oder emotionale Störungen auf, im Jugendalter sind vor allem depressive Störungen und Störungen des Sozialverhaltens gehäuft mit der LRS assoziiert.

Tab 1 Kopplungsbefunde bei der Lese-Rechtschreibstörung

Kopplungsregion	Chromosomale Region	Anzahl der Familien (Anzahl der Individuen), Herkunftsland	Referenz
<b>DYX1</b> (MIM 12700)	15q21	9 (84), USA 6 (94), USA 8 (171), USA 7 (67), Deutschland 90 (611), USA	Smith et al. (1983) Science 219: 1345-1347 Grigorenko et al. (1997) Am J Hum Genet 60: 27-39 Grigorenko et al. (2000) Am J Hum Genet 66: 715-723 Schulte-Körne et al. (1998) Am J Hum Genet 63: 278-282 Chapman et al. (2004) Am J Med Genet 131: 67-75
<b>DYX2</b> (MIM 600202)	6p21-p22	19 (358), USA 6 (94), USA 8 (171), USA 82 (181), UK 79 (180), USA 89 (195), UK 119 (180), USA 104 (392), USA	Cardon et al. (1994) Science 266: 276-279 Grigorenko et al. (1997) Am J Hum Genet 60: 27-39 Grigorenko et al. (2000) Am J Hum Genet 66: 715-723 Fisher et al. (1999) Am J Hum Genet 64: 146-156 Gayan et al. (1999) Am J Hum Genet 64: 157-164 Fisher et al. (2002) Nat Genet 30: 86-91  Kaplan et al. (2002) Am J Hum Genet 70: 1287-1298
<b>DYX3</b> (MIM 604254)	2p15-p16	1 (36), Norwegen 89 (195), UK 119 (180), USA 96 (877), Kanada 11 (97), Finnland	Fagerheim et al. (1999) J Med Genet 36: 664-669 Fisher et al. (2002) Nat Genet 30: 86-91  Petryshen et al. (2002) J Med Genet 39: 125-126 Kaminen et al. (2003) J Med Genet 40: 340-345
<b>DYX4</b> (MIM 12700)	6q11-q12	96 (877), Kanada	Petryshen et al. (2001) J Med Genet 39: 125-126
<b>DYX5</b> (MIM 606896)	3p12-q13	1 (74), Finnland	Nopola-Hemmi et al. (2001) J Med Genet 38: 658-664
<b>DYX6</b> (MIM 606616)	18p11	89 (195), UK 84 (143), UK 119 (180), USA	Fisher et al. (2002) Nat Genet 30: 86-91
<b>DYX7</b> (MIM 12700)	11p15	100 (914), Kanada	Hsiung et al. (2004) Am J Med Genet 125: 112-119
<b>DYX8</b> (MIM 608995)	1p34-p36	9, USA 8 (165), USA 100 (914), Kanada	Rabin et al. (1993) Lancet 342: 178 Grigorenko et al. (2001) Am J Med Genet 105: 120-129 Tzenova et al. (2004) Am J Med Genet 127: 117-124
<b>DYX9</b> (MIM 300509)	Xq26-q27	1 (29), Niederlande 89 (195), UK	de Kovel et al. (2004) J Med Genet 41: 652-657 Fisher et al. (2002) Nat Genet 30: 86-91

Neben der Kernsymptomatik, der Lese- und Rechtschreibstörung, bestehen eine Reihe von neuropsychologischen Auffälligkeiten, die in formalgenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen in den letzten Jahren zunehmend Berücksichtigung fanden. Hierzu gehören Schwächen im Bereich der phonologischen Bewusstheit, des orthographischen Wissens und des auditiven Gedächtnisses (Schulte-Körne und Remschmidt, 2003). Das Konstrukt der phonologischen Bewusstheit fasst Fähigkeiten der Lautunterscheidung und -verarbeitung zusammen (Schulte-Körne 2001). Mit orthographischem Wissen wird u. a. das Erkennen von Regelmäßigkeiten in Buchstabenfolgen bezeichnet. Auditives Gedächtnis ist sowohl bei dem Abruf von Lautinformation als auch beim schnellen Abruf von Wortinformation von großer Bedeutung.

Die funktionellen Defizite von Sprachwahrnehmung und -verarbeitung werden in temporo-parietalen Hirnbereichen der linken Hemisphäre lokalisiert, die der Wortverarbeitung im in-

ferioren temporo-occipitalen Cortex. Weiterhin werden Funktionsbeeinträchtigungen des magnozellularären Systems vermutet.

#### Formalgenetische Untersuchungsbefunde bei der Lese-Rechtschreibstörung

Ein familiär gehäuftes Auftreten der Lese-Rechtschreibstörung wurde mehrfach beobachtet, das Wiederholungsrisiko für ein Geschwisterkind, ebenfalls eine LRS zu entwickeln, ist etwa 4-5fach erhöht (z.B. Ziegler et al. 2005). Der Einfluss der unterschiedlichen Schriftsprachen scheint gering zu sein, da die Familiarität der LRS in Familien aus den USA, England, Finnland, Italien, Frankreich und Deutschland vergleichbar hoch ist.

Zwillingsuntersuchungen bestätigen die Bedeutung von genetischen Faktoren für die mit der LRS korrelierten Schwächen in den Bereichen Phonologie, Orthographie und Gedächtnis (Stevenson, 1991; Olson et al., 1994). Insbesondere für die Verarbeitung von Lauten, dem schnellen Abruf von Wortinformation aus dem Gedächtnis

sowie der schnellen Buchstaben-Laut-Zuordnung betragen die Heritabilitätsschätzungen 60-70%. Die höchste Heritabilität wurde wiederholt für das Rechtschreiben (bzw. die Rechtschreibstörung) gefunden.

Zwillingsstudien zeigen, dass ein Anteil von 40-50% der Varianz des Lesens und Rechtschreibens auf nicht-genetische Faktoren zurückzuführen ist. Zu den bekannten Umweltfaktoren gehört die schulische Unterrichtung, wobei die Interaktion von schulischen mit neurobiologischen/neurophysiologischen bzw. genetischen Faktoren bisher nicht untersucht ist.

#### Legende zur Tabelle 2

\* Fälle zum Teil miteinander verwandt, d.h. nicht unabhängig

\*\* inkl. SNP -3G->A und SNP 1249G->T

\*\*\* Größtenteils unterschiedliche Varianten zwischen den Studien am jeweiligen Gen

(#) Identische Fälle und identische Kontrollen

n.s. = nicht signifikant

SNP = Single-Nucleotid-Polymorphism

STR = Short-Tandem-Repeat

Tab 2 Kandidatengene bei der Lese-Rechtschreibstörung

Gen	Stichprobe (Herkunftsland)	Analyse	Genetische Varianten	Ergebnisse	Referenz
DYX1C1 (MIM 608706)	Zwei-Generationen-Familie mit Lese-Rechtschreibstörung (Finnland)	Bruchpunktklonierung		Translokation t(2;15)(q11;q21)	Taipale et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 20: 11553-11558
	55 Patienten/113 Kontrollen * (Finnland)	Fall-Kontroll Assoziationsstudie	8 SNPs	-3G->A, p=0,006 1249G->T, p=0,02 -3A/1249T, p=0,02	
	54 Patienten/82 Kontrollen * (Finnland)	Fall-Kontroll Assoziationsstudie	8 SNPs **	-3G->A, p=0,02	
	148 Kernfamilien (Kanada)	Familienbasierte Assoziationsstudie	6 SNPs **	-3G->A, p<0,05 -3G/1249G, p=0,03 rs11629841, p=0,02	Wigg et al. (2004) Mol Psychiatry 9: 1111-1121
	264 Kernfamilien (UK)	Familienbasierte Assoziationsstudie	8 SNPs **	-3G/1249G, p=0,03 (#)	Scerri et al. (2005) J Med Genet 41: 853-857
	150 Kernfamilien (USA)	Familienbasierte Assoziationsstudie	2 SNPs **	n. s.	Meng et al. (2005) Hum Genet 118: 87-90
	158 Kernfamilien (Italien)	Familienbasierte Assoziationsstudie	3 SNPs **	n. s.	Marino et al. (2005) Eur J Hum Genet 13: 491-499
	57 Patienten/96 Kontrollen (Italien)	Fall-Kontroll Assoziationsstudie	3 SNPs **	n. s.	Bellini et al. (2005) J Mol Neurosci 27: 311-314
	247 Kernfamilien (UK)	Familienbasierte Assoziationsstudie	3 SNPs **	n. s.	Cope et al. (2005) Mol Psychiatry 10: 237-238
ROBO1 (MIM 602430)	Patient mit Lese-Rechtschreibstörung (Finnland)	Bruchpunktklonierung		Translokation (3;8) (p12;q11)	Hannula-Jouppi et al. (2005) PLoS Genet 4: e50
	Multiplexfamilie (Finnland)	Expressions-Analyse		Verminderte ROBO1-Expression	
DCDC2 (MIM 605755)	114 Kernfamilien (USA)	Familienbasierte Assoziationsstudie	31 SNPs über 680 kb (u.a. in DCDC2 und KIAA0319) ***	Assoziation bei DCDC2 (schwache Assoziation bei KIAA0319, s. u.)	Deffenbacher et al. (2004) Hum Genet 115: 128-138
	153 Kernfamilien (USA)	Familienbasierte Assoziationsstudie	147 SNPs über 1,5 Mb (u.a. in DCDC2 und KIAA0319) ***	Assoziation bei DCDC2, Identifikation einer 2,4 kb Deletion in Intron 2	Meng et al. (2005) Proc Natl Acad Sci USA 102: 17053-17058
	240 Patienten/312 Kontrollen, DNA-Pooling (UK)	Fall-Kontroll Assoziationsstudie	137 SNPs in DCDC2 und KIAA0319 ***	n. s.	Cope et al. (2005) Am J Hum Genet 76: 581-591
	137 Trios (Deutschland)	Familienbasierte Assoziationsstudie	4 STRs, 18 SNPs ***	Assoziation, v.a. unter Schweregrad-stratifikation	Schumacher et al. (2006) Am J Hum Genet 78: 52-62
	239 Trios (Deutschland)	Familienbasierte Assoziationsstudie	1 STR, 2 SNPs	Assoziation, v.a. unter Schweregrad-stratifikation	
KIAA0319 (MIM 609269)	114 Kernfamilien (USA)	Familienbasierte Assoziationsstudie	31 SNPs über 680 kb (u.a. in DCDC2 und KIAA0319) ***	Assoziation bei KIAA0319 (starke Assoziation bei DCDC2, s.o.)	Deffenbacher et al. (2004) Hum Genet 115: 128-138
	42 Kernfamilien (UK)	Familienbasierte Assoziationsstudie	57 SNPs über 5,8 Mb (u.a. in KIAA0319)***	Assoziation bei KIAA0319 nur unter Schweregrad-stratifikation	Francks et al. (2004) Am J Hum Genet 75: 1046-1058
	84 Kernfamilien (UK)	Familienbasierte Assoziationsstudie	20 SNPs	Assoziation nur unter Schweregrad-stratifikation	
	240 Patienten/312 Kontrollen (#), Pooled Sample (UK)	Fall-Kontroll Assoziationsstudie	137 SNPs ***	Assoziation	Cope et al. (2005) Am J Hum Genet 76: 581-591
	223 Patienten/273 Kontrollen (#) (UK)	Fall-Kontroll Assoziationsstudie	10 SNPs	Assoziation	
	143 Triose (UK)	Familienbasierte Assoziationsstudie	7 SNPs	Assoziation	

### Molekulargenetische Befunde Kopplungsuntersuchungen

Bei der Lese-Rechtschreibstörung sind entsprechend des positionellen Klonierungsansatzes Kopplungsuntersuchungen vorgenommen worden. Dabei sind sowohl einzelne Familien mit zahlreichen Betroffenen untersucht worden als auch größere Kollektive von Kleinfamilien.

Der Phänotyp wird bei den Kopplungsuntersuchungen sowohl qualitativ als auch quantitativ betrachtet. Die quantitative Betrachtung folgt dem Paradigma der Quantitative Trait Loci (QTL). Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnten neun chromosomale Regionen (*DYX1-DYX9*) identifiziert werden, die durch das *HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)* gelistet sind und in denen Dispositionsgene vermutet werden (siehe Tab. 1).

*DYX2* (MIM 600202) in der chromosomalen Region 6p21-p22 ist wahrscheinlich die am besten replizierte Kopplungsregion bei der LRS, insgesamt ergaben sich in 8 – zum Teil jedoch nicht unabhängigen – Familienkollektiven Hinweise auf Kopplung. *DYX1* (MIM 12700) (15q21) und *DYX6* (MIM 606616) (18p11) sind weitere Loci, die in jeweils unabhängigen, größeren Kollektiven Hinweise auf Kopplung zeigten (Referenzen in Tab. 1).

### Genidentifizierungen

Von den gegenwärtig zur Diskussion stehenden Kandidatengenen scheinen vor allem *DCDC2* und *KIAA0319* für die häufigen Formen der LRS von Bedeutung zu sein (Literaturstellen siehe Tabelle 2). Beide wurden durch systematische Suche nach Kopplungsungleichgewichten in der Kopplungsregion auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (*DYX2*) identifiziert. Bei beiden Genen konnten die initialen Befunde in unabhängigen Kollektiven bestätigt werden. Demgegenüber scheinen die Gene *DYX1C1* und *ROBO1*, die durch Bruchpunktklonierung bei finnischen Patienten identifiziert wurden, weniger populationsübergreifend am Entstehungsprozess der LRS beteiligt zu sein. Eventuell ist ihr Beitrag auf die finnische Population bzw. auf wenige Familien beschränkt.

### *DYX1C1*

*DYX1C1* (Dyslexia-Susceptibility-1-Candidate-1-Gen [MIM 608706]) wurde in einer finnischen Translokationsfamilie t(2;15)(q11;q21) identifiziert. Durch den Translokations-Bruchpunkt wird *DYX1C1*, das in der chromosomalen Region 15q21 lokalisiert ist, unterbrochen. In der Zwei-Generationen-Familie findet sich eine Kosegregation von Translokation und LRS. Durch weitergehende Untersuchungen zur genetischen Variabilität des *DYX1C1* Gens konnten bisher nicht bekannte SNPs identifiziert werden. Eine Assoziation mit der LRS wurde von der Arbeitsgruppe für finnische Patienten berichtet. Die Untersuchungen nicht-finnischer Populationen zeigen aber keine Assoziation. Die Befunde deuten darauf hin, dass der Beitrag von *DYX1C1* an der Entstehung der LRS in mitteleuropäischen Populationen allenfalls gering ist. Ob der Beitrag in der finnischen Population tatsächlich vorhanden ist, wird sich durch Untersuchung unabhängiger Stichproben aus der gleichen Population klären lassen.

### *ROBO1*

Die Identifikation von *ROBO1* (Drosophila-Roundabout-Homolog-1-Gen [MIM 602430]) erfolgte ebenso wie bei *DYX1C1* durch Bruchpunktklonierung. Durch zytogenetische Untersuchungen konnte bei einem finnischen Betroffenen mit LRS eine Translokation t(3;8)(p12;q11) diagnostiziert werden. Durch den Translokationsbruchpunkt wird *ROBO1* unterbrochen, das in der Kopplungsregion 3p12 (*DYX5*) lokalisiert ist. *DYX5* wurde zuvor in einer anderen finnischen mehrfach betroffenen Großfamilie kartiert (siehe Tabelle 1). Weiterführende Untersuchungen an Lymphozyten zeigten, dass die m-RNA-Expression von *ROBO1* bei den Betroffenen der finnischen Großfamilie vermindert ist. Allerdings ist die Bedeutung von *ROBO1* am Entstehungsprozess der Lese-Rechtschreibstörung zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar. Zum einen wiesen betroffene Geschwister des Indexpatienten keine Translokation auf. Zum anderen liegen bislang noch keine Ergebnisse von Assoziationsuntersuchungen in größeren Kollektiven vor.

### *DCDC2*

Starke Hinweise auf eine Beteiligung des *DCDC2* Gens (Doublecortin-Domain-Containing-Protein-2-Gen [MIM 605755]) zeigten sich in US-amerikanischen (maßgeblich europäischer Herkunft) und deutschen Familien. Das deutsche Kollektiv umfasste zwei unabhängige Stichproben (137 bzw. 239 Trios). Signifikante Hinweise fanden sich sowohl auf Einzelmarker- als auch auf Haplotyp-Ebene. Darüber hinaus zeigte sich, dass der von *DCDC2* ausgehende Effekt besonders stark bei schwer Betroffenen ausgeprägt ist. Die amerikanische Arbeitsgruppe schlug eine 2,4 kb umfassende Deletion als ursächliche Mutation vor. Dies ist aber nicht sehr wahrscheinlich, da die Deletion alleine keine signifikante Assoziation zeigte. *DCDC2* wird stark zentralnervös exprimiert, vor allem im Bereich des temporalen Cortex. Auch auf Proteinebene zeigen sich mögliche Zusammenhänge zwischen der Funktion von *DCDC2* und der Lese-Rechtschreibstörung. So konnte u. a. durch RNAi-Analysen bei Ratten gezeigt werden, dass *DCDC2* neuronale Migrationsprozesse während der embryonalen Hirnentwicklung steuert.

### *KIAA0319*

In der gleichen chromosomalen Region 6p22, in der auch *DCDC2* lokalisiert ist, wurde auch noch bei einem anderen Gen Assoziation mit der Lese-Rechtschreibstörung berichtet: *KIAA0319* (MIM 609269). Wie auch bei *DCDC2* konnten die Ergebnisse zu *KIAA0319* in unabhängigen Kollektiven repliziert werden (siehe Tabelle 2). So scheinen auch die Assoziationshinweise am *KIAA0319* Locus überzeugend. Die verantwortliche Mutation ist noch nicht bekannt, es konnte aber gezeigt werden, dass Träger des Risiko-assoziierten Haplotypen eine verminderte Expression von *KIAA0319* aufweisen. Die Expression anderer Gene in diesem Bereich war unbeeinflusst, was auch dagegen spricht, dass sich der Assoziationsbefund durch Kopplungsungleichgewicht mit Varianten in benachbarten Genen erklärt. *KIAA0319* wird am stärksten im zentralen Nervensystem exprimiert. Über die genaue Funktion des Proteins ist zwar noch nicht viel

bekannt, die bisherigen Daten lassen aber vermuten, dass *KIAA0319* höchstwahrscheinlich an Prozessen der Zelladhäsion beteiligt ist.

### Ausblick

Auch wenn die molekulargenetische Forschung auf dem Gebiet der LRS – insbesondere mit der Identifikation der ersten putativen Dispositionsgene – große Fortschritte gemacht hat, muss durch zukünftige Untersuchungen noch vielen ungeklärten Fragen nachgegangen werden. So steht unter anderem die Identifikation der eigentlich verursachenden genetischen Veränderungen in den jeweilig diskutierten Krankheitsgenen aus. Dabei scheint es sich eher um Varianten zu handeln, die die Genregulation bzw. -expression betreffen. In diesem Zusammenhang werden auch Untersuchungen von Interesse sein, die genotypspezifisch die Ergebnisse neurophysiologischer Korrelate betrachten. Durch das Vorliegen detaillierter klinischer Daten wird es zudem möglich sein, spezielle phänotypische Subdimensionen der Lese-Rechtschreibstörung bestimmten Krankheitsgenen zuzuordnen (Genotyp-Phänotyp-Beziehung). Dabei wird es auch darum gehen, inwieweit Begleitstörungen, wie beispielsweise das ADHS, auf die jeweilige Genveränderung zurückzuführen sind. Des Weiteren wird die Berücksichtigung von Gen-Gen-Interaktionen mögliche epistatische Effekte aufdecken und das Einbeziehen von Gen-Umwelt-Interaktionen zur Identifizierung relevanter exogener Risikofaktoren beitragen. Wie allgemein auf dem Gebiet der molekularen Forschung bei komplexen genetischen Krankheiten ist davon auszugehen, dass durch die Zunahme des Wissens und durch den technischen Fortschritt – u.a. mit der Durchführung genomweiter Assoziationsanalysen – zukünftig eine Vielzahl von (weiteren) Dispositionsgenen für die Lese-Rechtschreibstörung identifiziert werden. Die Bemühungen hierzu werden kollaborativer Natur sein mit komplementärer Expertise aus verschiedenen Fachdisziplinen. Große Hoffnungen werden dabei in das im 6. EU-Rahmenprogramm geförderte NEURODYS-Projekt gesetzt, welches ab Sommer 2006 13 For-

schungsgruppen aus 10 europäischen Ländern zusammenführen wird („NEURODYS: Dyslexia Genes and Neurobiological Pathways“, Koordinator: G. Schulte-Körne, WWW.NEURODYS.COM).

### Literaturliste

Esser G, Wyschkon A, Schmidt MH (2002) Was wird aus Achtjährigen mit einer Lese- und Rechtschreibstörung – Ergebnisse im Alter von 25 Jahren. *Z Klin Psychol Psychother*: 31

Haffner J, Zerahn-Hartung C, Pfüller U, Parzer P, Strehlow U, Resch F (1998) Auswirkungen und Bedeutung spezifischer Rechtschreibprobleme bei jungen Erwachsenen – empirische Befunde in einer epidemiologischen Stichprobe. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 26: 124-135

Olson RK, Forsberg H, Wise B (1994) Genes, environment, and development of orthographic skills. In: Berninger VW, ed.: *The varieties of orthographic knowledge I: theoretical and developmental issues*. Kluwer, Dordrecht: 27-71

Schulte-Körne G (2001) Lese-Rechtschreibstörung und Sprachwahrnehmung – Psychometrische und neurophysiologische Untersuchungen zur Legasthenie. Waxman Verlag, Münster

Schulte-Körne G, Remschmidt H (2003) Legasthenie – Symptomatik, Diagnostik, Ursachen, Verlauf und Behandlung. *Dtsch Arztebl* 100: A 396-406

Schumacher J, Anthoni H, Dahdouh F, König IR, Hillmer AM, Kluck N, Manthey M, Plume E, Warnke A, Remschmidt H, Hülsmann J, Cichon S, Lindgren CM, Propping P, Zucchelli M, Ziegler A, Peyrard-Janvid M, Schulte-Körne G, Nöthen MM, Kere J (2006) Strong genetic evidence for DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet* 78: 52-62

Stevenson J (1991) Which aspects of processing text mediate genetic effects? *Read Writing* 3: 249-269

Ziegler A, König IR, Deimel W, Plume E, Nöthen MM, 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. *Hum Hered* 59: 136-143

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Johannes Schumacher  
Institut für Humangenetik  
Universität Bonn  
Wilhelmstr. 31  
D-53111 Bonn  
Tel. 0228 287 2644  
Fax: 0228 287 2380  
johannes.schumacher@uni-bonn.de