

Arbeitsgruppe 3

Genetik der Sprachentwicklungsstörung

Schlagworte: Genetik, Sprachentwicklungsstörung

Moderation: Prof. Dr. Annerose Keilmann

Overall-Abstract

Die spezifische Sprachentwicklungsstörung (SSES, Synonym: umschriebene Sprachentwicklungsstörung-USES) wird als Diskrepanz zwischen der Sprachentwicklung und der allgemeinen Entwicklung, gemessen an der nonverbalen Intelligenz, definiert. Verschiedene Metaanalysen weisen darauf hin, dass genetische Faktoren eine wesentliche Rolle bei SES spielen, während für sprachliche Leistungen im oberen Leistungsbereich die Umwelt bedeutender ist (1). Bei eineiigen Zwillingen beträgt die Konkordanz für SES 85%, bei zweieiigen nur 52%. In sehr seltenen Fällen wie z.B. der Londoner KE-Family, konnten bereits für eine monogene Sprachentwicklungsstörung verantwortliche Gendefekte nachgewiesen werden. Ungefähr die Hälfte der Familienmitglieder der KE-Family ist betroffen und weist eine seltene Punktmutation (Basenaustausch von Guanin zu Adenin im Exon 14) im FOXP2-Gen auf, welche für die schwere Sprachentwicklungsstörung und die verbale Entwicklungsdyspraxie (VED) als ursächlich angesehen wird (7, 8).

Für die überwiegende Anzahl der betroffenen Kinder wird jedoch eine multifaktoriell-polygene Genese angenommen (2, 3).

Das FOXP2-Gen liegt auf Chromosom 7q31 und besteht aus 17 Exons. Es kodiert einen Transkriptionsfaktor, der zur Gruppe der Forkhead-Box-Proteine gehört. Diese Eiweiße sind durch eine FOX-Domäne charakterisiert, die als DNA-Bindestelle fungiert. Als Transkriptionsfaktor reguliert FOXP2 die Aktivität anderer Proteine. Es wurden mehrere FOXP2-gesteuerte Gene identifiziert, die in Zusammenhang mit einer SSES, aber auch Autismus und anderen neurologischen Entwicklungsstörungen stehen.

Insgesamt konnten bisher vier solcher Gene oder Genloci identifiziert werden, SLI1 (eine Region auf Chromosom 16q) [5], SLI2 (eine Region auf Chromosom 19q), SLI3 (Chromosom 13q21) und SLI4 (CNTNAP2-Gen auf Chromosom 7q35-q36) [4; 5; 6].

Im Jahr 2008 wurde das FOXP2-Zielgen CNTNAP2 auf Chromosom 7q35-q36 (SLI4) von der Arbeitsgruppe um Vernes und Fisher identifiziert [6]. Dabei wurde nach Assoziationen zwischen 38 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in diesem Gen und dem auditiven Kurzzeitgedächtnis bei Kindern mit einer spezifischen mittels CELF-R diagnostizierten Sprachentwicklungsstörung gesucht. Eine hochsignifikante Assoziation wurde vor allem zwischen dem SNP rs17236239 und der Nonsense word repetition (NWR) gefunden.

Schon im Jahr 2002 hatte das SLI Consortium durch Untersuchung von Kindern mit SSES (diagnostiziert mittels CELF-R und NWR) und deren Familien zwei weitere Regionen auf Chromosom 16q (SLI1) und auf Chromosom 19q (SLI-2) identifiziert, die bei einer Kopplungs-Analyse eine genetische Assoziation zu SSES aufwiesen (12).

Für die Mainzer Studie wurden seit Jahresbeginn 2009 DNA-Proben von 376 Kindern im Alter von 3 - 12 Jahren mit einer SSES und ihren Eltern und Geschwistern, die eine stationäre Sprachintensivtherapie im Schwerpunkt Kommunikationsstörungen in Mainz oder im Landessprachheilzentrum Meisenheim absolvierten, gewonnen. Bei allen Kindern erfolgten nonverbale Intelligenztests, Hörprüfungen und eine ausführliche Sprachentwicklungsdiagnostik,

welche die linguistischen Ebenen der Sprache und die Hörgedächtnisspanne umfasste. Mit den DNA-Proben wurde zunächst eine Genotypisierung des SNPs rs17236239, welcher nach den Untersuchungen von Vernes et al. (8) die stärkste Assoziation zur Hörgedächtnisspanne zeigte, durchgeführt.

Außerdem wurden 2 weitere Kinder (Alter 6 und 8 Jahre) mit schwersten Sprachentwicklungsstörungen und zusätzlicher dyspraktischer Komponente untersucht. Bei diesen ausgewählten Fällen erfolgte eine ausführlichere genetische Diagnostik (einschließlich einer Untersuchung der Chromosomen) im Rahmen einer humangenetischen Beratung der Familie.

Literatur:

- 1 Hayiou-Thomas, ME, Genetic and environmental influences on early speech, language and literacy development. *Journal of Communication Disorders*, 41: 397–408, 2008.
 - 2 Fisher SE, Lai CS, Monaco Ap. Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu Rev Neurosci* 26(2003)57-80
 - 3 Neumann K, Keilmann A, Kiese-Himmel C, Rosenfeld J, Schönweiler R (2008). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie zu Sprachentwicklungsstörungen bei Kindern. Gelesen am 14. 04. 2008 unter <http://leitlinien.net/049-006.htm>, gekürzte Fassung in: *Kindheit und Entwicklung*, 18 (4) (2009) 222-2314
 - 4 The SLI Consortium. A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *Am J Hum Genet.* 2002 Feb; 70(2):384-98
 - 5 Bartlett, C. W., Flax, J. F., Logue, M. W., Vieland, V. J., Bassett, A. S., Tallal, P., Brzustowicz, L. M. A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *Am J Hum Genet.* 2002 Jul; 71(1)45-55
 - 6 Vernes, S.C., Newbury, D. F., Abrahams, B. S., Winchester, L., Nicod, J., Groszer, M., Alarcón, M., Oliver, P. L., Davies, K. E., Geschwind, D. H., Monaco, A. P., Fisher, S. E. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *New Engl J Med* 2008 Nov 27; 359(22):2337-45
 - 7 MacDermot, K.D., Bonora E., Sykes N. et al. identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits, *Am J Hum gen* 2005;76:1074-80
 - 8 Hurst, J. A., Baraitser, M., Auger, E., Graham, F., Norell, S. An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Dev Med Child Neurol* 1990 Apr; 32:352-5Lai, C. 9 S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Levy, E. R., Hodgson, S., Fox, M., Jeremiah, S., Povey, S., Jamison, D. C., Green, E. D., Vargha-Khadem, F., Monaco, A. P. The SPCH1 region on human 7q31: Genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder. *Am J Hum Genet.* 2000 Aug; 67(2): 357-368
 - 10 Rosenfeld, J., Horn, D., Genetische Faktoren bei spezifischer Sprachentwicklungsstörung, *Sprache, Stimme, Gehör* 2011, 35 e44-e51
 - 11 Vernes, S. C., Spiteri, E., Nicod, J., Groszer, M., Taylor, J. M., Davies, K. E., Geschwind, D. H., Fisher, S. E. High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders. *New Engl J Med* 2007 Dec; 81(6):1232-50
 - 12 The SLI Consortium. A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *Am J Hum Genet.* 2002 Feb; 70(2):384-98
-

AG_3, Beitrag 1:

ANJA POLLAK-HAINZ, ANNEROSE KEILMANN, ULRICH ZECHNER (Mainz)

Erste Ergebnisse der Mainzer Studie zu genetischen Ursachen von Sprachentwicklungsstörungen

Der Beitrag entstand im Rahmen eines Forschungsprojektes.

Abstract

Hintergrund:

Ziel der Mainzer Studie ist es, eine signifikante quantitative genetische Assoziation zwischen spezifischen Sprachentwicklungsstörungen und Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) des CNTNAP2-Gens an einer zentraleuropäischen Patientengruppe von Kindern mit SSES nachzuweisen. Für die seit Anfang des Jahres 2009 laufende Studie konnten bisher 376 Kinder und Jugendliche (106 Mädchen und 269 Jungen) im Alter von 3-12 Jahren gewonnen werden. Die Kinder wurden wegen einer ausgeprägten spezifischen Sprachentwicklungsstörung stationär in Mainz und Meisenheim diagnostiziert und therapiert.

Ziel und Fragestellung:

Wie häufig treten bestimmte Genotypen bzw. Allele des untersuchten SNPs bei den Kindern mit SSES auf?

Findet sich eine signifikante Assoziation zwischen dem SNP rs17236239 und der Hörgedächtnisspanne?

Methode:

Neben den familienanamnestischen Angaben zu Verwandten ersten und zweiten Grades mit Sprachentwicklungsstörungen wurden die Leistungen des Hörgedächtnisses mittels Untertest NK (Nachsprechen von Kunstwörtern) aus HASE (Heidelberger auditives Screening bei der Einschulungsuntersuchung) (2) und Mottiertest (1) ermittelt. Im molekulargenetischen Labor des Instituts für Humangenetik wurde aus Blut bzw. Speichel DNA extrahiert und per PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) vervielfältigt. Abschließend erfolgte zur Genotypisierung des SNPs rs17236239 eine Pyrosequenzierung. Für den SNP rs17236239 existieren die Allele A oder G (Risikoallel für SSES).

Ergebnisse:

57% (n = 207) der Kinder hatten Verwandte ersten Grades mit Sprachentwicklungsstörungen und weitere 29% (n = 103) Verwandte zweiten Grades mit SSES angegeben. Eine Genotypisierung war bei 91,8% (n = 336) der eingeschlossenen Kinder möglich und ergab für den SNP rs17236239 bei 40,2% den Genotyp homozygot A/A (n = 147) bzw. 40,4%heterozygot A/G (n = 148) und bei 11,2% den Genotyp homozygot G/G.

Schlussfolgerung:

Die Häufigkeit des Genotyps A/A war in der Gruppe der SSES-Kinder mit 40,2% etwas höher als die Häufigkeit in der europäischen Normalbevölkerung A/A (39,8%). Der Genotyp A/G tritt in der europäischen Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von 49,6 % auf; bei den SSES-Kindern lag er mit etwa 40,4% etwas seltener vor. Die Häufigkeit des Genotyps G/G war in der Gruppe der SSES-Kinder geringfügig höher (11,2%) als in der europäischen Normalbevölkerung (10,6 %) (3).

Literatur:

- 1 Welte, V. 1981. Der Mottier-Test, ein Prüfmaterial für die Lautdifferenzierungsfähigkeit und die auditive Merkfähigkeit. Sprache Stimme Gehör, 5, 121-125
- 2 Brunner, M. & Schöler, H. HASE – Heidelberger Auditives Screening in der Einschulungsuntersuchung. Wertingen: Westra, 2002
- 3 dbSNP, submitted 30.01.2007 [zitiert 22.09.2011]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ss.cgi?ss=ss69031513

Kontaktadressen:

Dr.med. Anja Pollak-Hainz
HNO Universitätsklinik Mainz
SP Kommunikationsstörungen der
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 172 473
anja.pollak-hainz@unimedizin-mainz.de

Univ.-Prof. Dr. med. Annerose Keilmann
HNO Universitätsklinik Mainz
SP Kommunikationsstörungen der
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 172 190
annerose.keilmann@unimedizin-mainz.de

PD Dr. biol. hum. et med.habil. Ulrich Zechner
Universitätsmedizin Mainz
Institut für Humangenetik
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 176 019
ulrich.zechner@unimedizin-mainz.de

AG_3, Beitrag 2:

ANJA POLLAK-HAINZ, ANNEROSE KEILMANN, ULRICH ZECHNER (Mainz)

Familiäre Struktur von Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen

Der Beitrag entstand im Rahmen eines Forschungsprojektes.

Abstract

Hintergrund:

Es wurde postuliert, dass Kinder mit SSES aus größeren Familien mit mehr Geschwistern stammen. Weiterhin fiel auf, dass sehr häufig Mehrsprachigkeit in den Familien eine Rolle spielte.

Ziel und Fragestellung:

Welche Besonderheiten in der Familienstruktur bestehen bei Kindern mit einer Sprachentwicklungsstörung? Welche Rolle spielen mehrere Sprachen?

Methode:

Bei den rekrutierten Familien mit SSES wurden genaue familienanamnestische Daten zur Kinderzahl der Familie und dem Geschlecht der Geschwister sowie der Stellung des betroffenen Kindes in der Geschwisterreihe erhoben. Weiterhin wurden sie zu Mehrsprachigkeit befragt.

Ergebnisse:

Aus 47 Familien wurden mehrere Kinder wegen einer schweren Sprachentwicklungsstörung stationär behandelt, darunter waren zwei Zwillingspaare und einmal Drillinge. Am häufigsten (39%) waren sie das erste Kind der Familie, 33% das zweite, 16% das dritte und 7% das vierte Kind. Überwiegend (42%) entstammten sie aus einer Familie mit 2 Kindern, gefolgt von 3-Kind-Familien (25%). Lediglich 16% Kinder waren Einzelkinder. An Geschwistern hatten die SSES-Kinder mehr Brüder. 45% der Kinder wurden mehrsprachig erzogen. Als weitere Sprache lernten die Kinder am häufigsten Türkisch (10%) und Russisch (8%). Insgesamt kamen 27 verschiedene Sprachen unter den eingeschlossenen Kindern vor.

Schlussfolgerung:

Die untersuchten Kinder mit Sprachentwicklungsstörungen hatten mehr Geschwister als nach den Erhebungen des statistischen Bundesamtes zu erwarten. Die in der vorliegenden Studie hohe Zahl von 45% bi- oder multilingual aufwachsenden Kindern mit SSES könnte auf der Tatsache beruhen, dass Familien mit Migrationshintergrund häufiger drei und mehr minderjährige Kinder haben. Bilingualität führt nicht häufiger zu einer Sprachentwicklungsstörung (1).

Der Anteil der Sprachen unter den eingeschlossenen Kindern entspricht etwa den Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerung, wo mit 21% bei den Migrationsfamilien mindestens ein Elternteil einen türkischen Migrationshintergrund hat und als zweitgrößte Gruppe mit 16% Familien aus der ehemaligen Sowjetunion angegeben werden (4).

Literatur:

- 1 Paradis, J., Crago, M. & Genesee, F. (2003). French-English bilingual children with SLI: How do they compare with their monolingual peers? *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 46, 113–127.
- 2 Statistisches Bundesamt Deutschland, Zwei von drei Kindern werden mit Geschwistern groß, Pressemitteilung Nr. 388 vom 19.09.2006
- 3 Statistisches Bundesamt 2008, Familienland Deutschland Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 22.07.2008 in Berlin

4 Statistisches Bundesamt, März 2012, Kulturelle Vielfalt

Kontaktadressen:

Dr.med. Anja Pollak-Hainz
HNO Universitätsklinik Mainz
SP Kommunikationsstörungen
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 172 473
anja.pollak-hainz@unimedizin-mainz.de

Univ.-Prof. Dr. med. Annerose Keilmann
HNO Universitätsklinik Mainz
SP Kommunikationsstörungen
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 172 190
annerose.keilmann@un

PD Dr. biol. hum. et med.habil. Ulrich Zechner
Universitätsmedizin Mainz
Institut für Humangenetik
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 176 019
ulrich.zechner@unimedizin-mainz.de

AG_3, Beitrag 3:

ANNE LÄBIG, OLIVER BARTSCH, ANJA POLLAK-HAINZ (Mainz)

Genetische Auffälligkeiten und Hörgedächtnisleistungen bei einer Familie mit Sprachentwicklungsstörung und dyspraktischer Komponente

Sonstiges

Abstract

Hintergrund:

Neben den beschriebenen Polymorphismen bestimmter Genabschnitte einzelner Chromosomen wurde in der Literatur eine steigende Prävalenz von numerischen Chromosomenaberrationen bei Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen und Dyslexie beschrieben (1, 2), z.B. bei der XYY-Konstitution, beim Triple-X-Syndrom, Klinefelter-Syndrom.

Ziel und Fragestellung:

Lässt sich das mit SSES assoziierte Risikoallel G für den SNP rs17236239 bei der Familie nachweisen? Zeigen sich weitere genetische Veränderungen, welche die ausgeprägte Sprachentwicklungsstörung und die dyspraktische Komponente erklären? Haben auch die Eltern ein eingeschränktes Hörgedächtnis?

Methode:

Eine Familie mit 1 Tochter und 3 Söhnen stellte zwei ihrer Söhne zur Sprachintensivtherapie vor. Die beiden mittleren Söhne würden überwiegend lautieren, kaum verständliche Wörter sprechen und durch Gesten ihre Bedürfnisse äußern. Die älteste Tochter habe sich sprachlich regelrecht entwickelt, der jüngste Sohn sei am schwersten und andersartig durch einen Balkenmangel und Gaumen- und Lippenspalte beeinträchtigt.

Alle Kinder waren durchschnittlich intelligent.

Ergebnisse:

Der SNP rs17236239 lag bei den beiden älteren Söhnen und dem Vater im heterozygoten Zustand (A/G) und bei der Mutter als Wildtyp (A/A) vor.

Die Chromosomenanalyse ergab bei den Söhnen und der Mutter einen regelrechten männlichen bzw. weiblichen Chromosomensatz (46,XY bzw. 46,XX). Beim Vater wurde ein XYY-Syndrom identifiziert.

Die gesamtgenomische Analyse auf Mikrodeletionen und Mikroduplikationen erbrachte bei den Söhnen keine krankheitsrelevanten Genveränderungen.

Die Hörgedächtnisspanne war bei den Söhnen stark eingeschränkt, die Mutter zeigte unterdurchschnittliche und der Vater durchschnittliche Gedächtnisleistungen im Mottier-Test.

Schlussfolgerung:

In der beschriebenen Familie wies lediglich der Vater eine numerische Chromosomenaberration (XYY-Syndrom) auf. Es handelt sich um eine bei Europäern nicht ganz seltene Variante, die etwa 1 : 1.000 – 2.000 Knabengeburten betrifft und typischerweise mit (leichteren) Störungen von Konzentration, Wahrnehmung und schulischen, vor allem sprachlichen Fertigkeiten einhergeht. Der Vater und die beiden Söhne zeigten für den SNP rs17236239 ein heterozygoten Auftreten (A/G).

Bei familiär gehäufte schwerer SSES und Dyspraxie sollte neben der phoniatriischen und pädaudiologischen Untersuchung auch eine humangenetische Beratung und Diagnostik veranlasst

werden, um erkennbare genetische Ursachen z.B. durch eine Chromosomenuntersuchung ausschließen bzw. nachweisen zu können. Im Gegensatz zur Gendiagnostik (Mutations- und Chromosomenanalysen) eignen sich SNP-Analysen überwiegend für statistische Untersuchungen, da die Ergebnisse von SNP-Analysen im Einzelfall keinen Krankheitswert besitzen.

Literatur:

- 1 Simpson, N. et al., Increased prevalence of sex chromosome aneuploidies in specific language impairment and dyslexia, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013, DOI:10.1111/dmcn.12294
- 2 Bender, B., Fry, E., Pennington, B., Puck, M., Salbenblatt, J., Robinson, A. Speech and language development in 41 children with sex chromosome anomalies. *Pediatrics*. 1983 Feb; 71(2):262-7
- 3 Welte V. 1981. Der Mottier-Test, ein Prüfmateriale für die Lautdifferenzierungsfähigkeit und die auditive Merkfähigkeit. *Sprache Stimme Gehör*, 5, 121-125

Kontaktadressen:

Dr. med. Anne Läßig
HNO Universitätsklinik Mainz
SP Kommunikationsstörungen der
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 172 473
anne.laessig@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. med. Oliver Bartsch
Universitätsmedizin Mainz
Institut für Humangenetik
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 173 871
oliver.bartsch@unimedizin-mainz.de

Dr. med. Anja Pollak-Hainz
HNO Universitätsklinik Mainz
SP Kommunikationsstörungen
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 0049 (0)6131 172 473
anja.pollak-hainz@unimedizin-mainz.de