Developmental Dyslexia: The Intersection of Genes, Brains, and Societies

Albert M. Galaburda

Salzburg, Austria, Saturday, June 2, 2012

Aktuelle Biologie der Legasthenie: was Lehrer und Eltern wissen müssen

Albert M. Galaburda, M.D.
Harvard Medical School
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts, USA

Legasthenie ist das beste Beispiel der wechselseitigen Beziehung zwischen Kultur und Biologie. Als solche ist sie ein Modell kognitiver Entwicklungsstörungen. Um Legasthenie in einem Kind hervorzubringen, bedarf es der Kombination von kultureller Prädisposition, genetischem Hintergrund und ungewöhnlicher Hirnentwicklung. Ein isoliertes Auftreten eines dieser Umstände reicht in den meisten Fällen nicht aus, um eine Legasthenie im Kind hervorzurufen.

In meinem Vortrag werde ich auf die kulturellen Aspekte hinweisen, die sich hauptsächlich auf die zu lesende Sprache beziehen. Ich werde auf die genetischen Einflüsse zu sprechen kommen und darauf, wie sie entdeckt wurden, auf ihre Bedeutung und die Art, in der spezielle Gene ungewöhnliche Hirnvarianten hervorbringen, die unter spezifischen kulturellen Umweltbedingungen ein Kind für Legasthenie anfällig machen. Weiters werde ich erläutern, wie die Forscher kausale Assoziationen entdecken, einschließlich der Konstruktion von Tiermodellen. Ich werde die Rolle des Hörens und Sehens wie auch des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit beschreiben. Zuletzt werde ich verbildlichen, wie das neu errungene Wissen zu einer präziseren Frühdiagnose und auch zu neuen Ansätzen für die Behandlung und Vorbeugung der Legasthenie dient. Die Genetik ist für jedermann, inklusive Eltern und Lehrer, beängstigend. Doch denkt man heutzutage nicht mehr an Gene als isolierte Verursacher von Krankheiten oder biologischem Wohlsein, Genetik ist in letzter Zeit komplizierter und gleichzeitig interessanter und „nachsichtiger" geworden.

Genetikbezogene Artikel in Zeitschriften, Zeitungen, medizinischen Fachblättern, Fernsehprogrammen und ärztlichen Praxen sind an der Tagesordnung. Genetisches Grundwissen ist für Menschen von heute so wichtig wie Darwins Evolutionstheorie im neunzehnten Jahrhundert, wie Musik für das barocke Venedig und wie die Evangelien im Mittelalter es waren. Unsere Umwelt ist ohne die Kenntnis grundlegender Hilfsmittel der Genetik und Zellbiologie schwer zu verstehen. Dieses Wissen ist auch unumgänglich für das Verständnis der Legasthenie. Ältere Ärzte fühlen sich von ihren jungen Kollegen und gebildeten Patienten herausgefordert, so wie auch Lehrer vor Eltern und Studenten bestehen müssen. Das Ausmaß an genetischen Daten in Bezug auf Legasthenie ist glücklicherweise noch begrenzt und so ist es an der Zeit, sich dieses Wissen anzueignen.

Man kann ohne weiteres behaupten, dass die Aktivierung hunderter, vielleicht tausender Gene nötig ist, um komplexe Denkvorgänge, wie zum Beispiel Sprache, Erkenntnis eines visuellen Objekts oder Speicherung eines Gedankens im Arbeitsgedächtnis hervorzurufen, während der nächste Gedanke entsteht. Auch die Entwicklung des Gehirns, des Sitzes der Denkvorgänge, benötigt tausendfache Genaktivierung. Doch kann die Fehlleistung eines einzigen Gens diese Vorgänge unterbrechen.(**1**) Allerdings beruhen die meisten kognitiven Entwicklungskrankheiten, die einen genetischen Ursprung haben, auf der Fehlleistung mehrerer Gene. Ich werde Ihnen an konkreten Beispielen der Legasthenie-Forschung zeigen, wie diese Fehlleistungen unter gewissen Umständen kompensiert werden und nicht unter anderen. Die Legasthenie-Forschung ist ein sehr aktives Feld, in dem ständig neue Gene entdeckt werden, die die Wahrscheinlichkeit der Legasthenie im Erbanlageträger erhöhen. Jedes Jahr werden ein oder zwei neue Risikogene für Legasthenie der Liste hinzugefügt, doch nur wenige dieser Studien können überzeugend reproduziert werden. Ich werde Ihnen die Fundamente dieser Studien vermitteln und Ihnen erklären, weshalb nur einige Gene, und welche genau, heutzutage ernstgenommen werden.

Die Entdeckeng eines Risikogens ist nur der erste Schritt. Bedeutet es für uns alle dasselbe Risiko? Für Jungen wie für Mädchen? Kann

man das Risiko einer Genvariante, die in Island entdeckt wurde, auf Menschen in Chile, in den USA oder in Österreich anwenden? Erhöhen diese Gene das Legasthenie-Risiko für Angehörige des englischen, deutschen, finnischen oder Mandarin-chinesischen Sprachraumes? Diese Fragen sind nicht nur interessant, sondern auch wichtig. Weshalb stellen diese Gene ein erhöhtes Risiko für Legasthenie dar? Was bewirken sie? Die Antworten auf diese letzten Fragen stammen aus der Zell- und Molekularbiologie, aus den Neurowissenschaften und letztendlich aus dem Feld der kognitiven Wissenschaften und der Psychologie. Einige dieser Antworten sind bereits bekannt und werden hier erörtert.

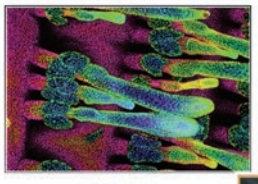
Gene haben verschiedene Wirkungen: Einige wirken beim Bau von spezifischen Zellteilen mit, einige ermöglichen spezifische Zellfunktionen, andere regulieren die Aktivität anderer Gene, wieder andere sind an der Zellzerstörung beteiligt; Gene haben noch viele andere Wirkungen. Einige Gene sind nur während der Entwicklung aktiv, andere später im Leben und wieder andere sind während der gesamten Lebenszeit aktiv. Einige Gene sind nur in bestimmten Teilen des Körpers oder nur in spezifischen Zellen oder sogar nur in bestimmten Zellteilen aktiv (es heißt im wissenschaftlichen Jargon: "genes are expressed" = „Gene werden ausgedrückt"). So muss ein Gen, das in Verdacht steht, einen Leberschaden hervorzurufen, auch in der Leber „ausgedrückt" werden (und nicht in der Niere oder im Gehirn). Es ist auch wichtig, dass Gene in der gleichen Zeitepoche ausgedrückt werden, in der die Krankheit beginnt. Sollte jemand behaupten, dass ein Gen ‚A' das Risiko für eine Krankheit, die im Kindesalter beginnt, erhöht, kann diese Behauptung nicht ernst genommen werden, wenn das Gen nur im Erwachsenenalter aktiv ist.

Die am besten untersuchten Risikogene für Legasthenie werden auch wirklich im Legasthenie-Organ – nämlich im Gehirn – ausgedrückt. Sie sind auch in den Hirnzellen während der Etappe, in der man den Beginn der Legasthenie vermutet, aktiv. Dies ist schon einmal ein positives Zeichen. Außerdem wirken alle Legasthenie-Risikogene auf die Entwicklung des Gehirns, jedes in einer besonderen Weise. Die Fehlleistung der Legasthenie-Risikogene führt zu verschiedenen Hirnveränderungen, die tatsächlich in Legastheniker-Hirnen, lange bevor die Gene bekannt waren, beobachtet wurden. Dies ist ein zweites positives Zeichen. Einige der Hirnveränderungen, die von den Risikogenen hervorgerufen werden, können zum großen Teil die funktionellen Schwierigkeiten, die Legastheniker haben, erklären. Diese Schwierigkeiten können experimentell verändert werden und es besteht die Hoffnung, dass alternative Behandlungen für Fälle, in denen erziehungsmethodische Eingriffe nicht wirksam sind, daraus entstehen. Ich werde einige dieser Behandlungsmöglichkeiten vorstellen. (**2**)

Die Legasthenie-Forschung hat seit der ersten Beschreibung anatomischer Differenzen (Ende der 70er – Anfang der 80er Jahre) in Autopsie-Hirnen legasthener Menschen große Fortschritte gemacht. Heutzutage stehen wir am Anfang einer kausalen Ereigniskette, die mit einer Genvariante beginnt, die ein Risiko für eine ungewöhnliche Hirnvariante darstellt. Wenn ein Träger dieser ungewöhnlichen Hirnvariante mit unüberwindlichen Anforderungen einer spezifischen Sprache konfrontiert wird und über keine anderen genetischen oder kulturellen Hilfsgerüste verfügt, entwickelt das Kind Legasthenie. Heutzutage besteht die Herausforderung darin, die Diagnose der Legasthenie bei jüngeren Kindern zu erstellen, um ihnen neue Behandlungs- und Vorbeugungs-Alternativen im jungen Alter anzubieten, in der Hoffnung, so die Talente und außerordentlichen Begabungen der Legastheniker zum Ausdruck zu bringen.

1 Für den Bau eines mittelalterlichen Schlosses sind Ingenieure, Architekten, Bauarbeiter, Ziegel, Mörtel, Holz, Stahl usw. notwendig, doch ein einziges Erdbeben kann es zerstören.

2 Dies ist kein Anlass zur Angst. Die Verhaltensänderungstherapie in der Psychiatrie wirkt, wie bekannt ist, besser bei depressiven Patienten, die unter Behandlung mit Antidepressiva stehen. Bei einer Krankheit, in der Biologie und Kultur so eng miteinander verbunden sind wie in der Legasthenie, wird dies am Ende wahrscheinlich auch der Fall sein.



Both beautiful!

Culture

Biology

Both important!

Meine Frau und ich möchten Frau Astrid Kopp-Duller und dem Ersten Österreichischen Dachverband Legasthenie für die Einladung und Gastfreundschaft danken.

Beim Lesen und bei der Legasthenie geht es nicht um Biologie oder Kultur, sondern eher um Biologie UND Kultur und die Art und Weise, in der sich beide überschneiden.

Lehrer und Ärzte sollten von beiden Bereichen etwas verstehen, um das Ausmaß dieser Lernstörung zu begreifen.

DYSLEXIA AND SCIENCE

- Science is everything having to do with asking questions about nature, generating hypotheses of what the answers might be, and carrying out studies to probe wether the hypotheses are right or wrong.
- The study of reading and dyslexia is a scientific study, whether it is about genetics, cell biology, neuroscience, psychology, or... sociology and the schools.
- The fundamental question is whether dyslexia is based on something we are born with, something we learn, or a bit of both. Knowing the answer to this is the start of figuring out how best to help.

Wissenschaft und Legasthenie

Wissenschaft hängt mit Fragen über die Natur, mit Hypothesen zu den wahren oder falschen Antworten und Studien zum Beweis der wahren Hypothesen zusammen.
Das Erforschen des Lesens und der Legasthenie ist eine wissenschaftliche Forschung, sei sie genetisch, zellbiologisch, neurologisch, psychologisch oder soziologisch gestaltet.

Die fundamentale Frage ist, ob Lesen und Legasthenie auf angeborenen oder erlernten Eigenschaften oder aber auf beiden basiert. Weiß man die Antwort auf diese Frage, kann man damit beginnen, Hilfsmethoden zu planen.

WHY A BIOLOGY OF DYSLEXIA?

- Because:
  - The genes are different
  - The brain cells are different
  - The brain circuits are different
  - The brain networks are different
  - The physiology is different
  - The psychology is different

Warum gibt es eine Biologie der Legasthenie?

Weil Unterschiede auf folgenden biologischen Niveaus entdeckt worden sind:
- Gene
- Hirnzellen
- Verschaltungen der Hirnzellen
- Neuronale Netze
- Physiologie
- Psychologie

WHY DYSLEXIA AND CULTURE?

- Because:
  - The language to be read makes a difference
  - The educational approach makes a difference
  - Professional requirements make a difference
  - Rewards and punishments make a difference

Welche kulturellen Aspekte beeinflussen Legasthenie?

- Sprache
- Erziehungsmethoden
- Berufliche Anforderungen
- Lob und Strafe

WHAT NEEDS TO BE EXPLAINED

- Anatomy and physiology
  - Neuronal migration anomalies
  - Asymmetry variants
  - Abnormal brain activation
- Behavior
  - Abnormal phonological processing
  - Abnormal working memory
  - Variant functional lateralization

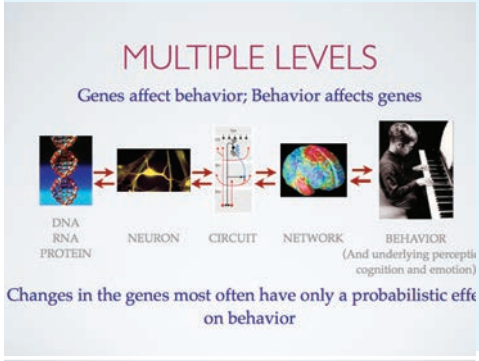
Anatomie und Physiologie

- Neuronale Migrationsanomalien
- Asymmetrische Varianten
- Anormale Hirnaktivierung

Verhalten
- Anormale phonologische Verarbeitung
- Anormales Arbeitsgedächtnis
- Funktionelle Lateralisationsvariante

SOME BASICS

Einige Grundlagen



Das Verhalten, das wir messen, wird durch das Zusammenspiel kleinster Moleküle, durch Neuronen, lokale Verschaltungen, neuronale Netze usw. ermöglicht.

Eine Veränderung im molekularen Milieu kann eine Verhaltensänderung hervorrufen und umgekehrt.

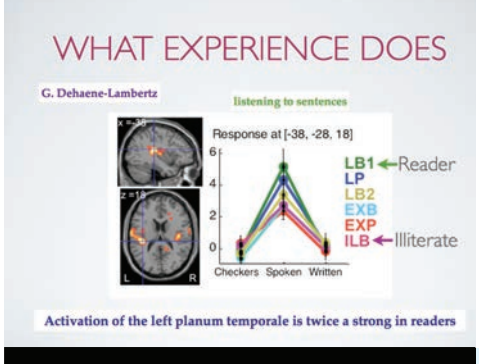
Genetische Veränderungen beeinflussen nur die Wahrscheinlichkeit, dass eine Verhaltensänderung eintritt.

Die Entwicklungsgeschichte ist ausschlaggebend. Gene verändern sich nicht im Laufe des Lebens, doch ihre Funktion verändert sich, und somit verändern sich auch Nervenzellen, neuronale Schaltkreise und Netze und das Verhalten, das von ihnen abhängt.

Meisterhaftes Lesen oder Klavierspielen unterscheidet sich grundsätzlich von der unreifen Handlung, im Neugeborenen findet man keine Analogie zu diesen Funktionen.

Hier ein interessantes Beispiel zum Begriff auf der vorhergehenden Folie:

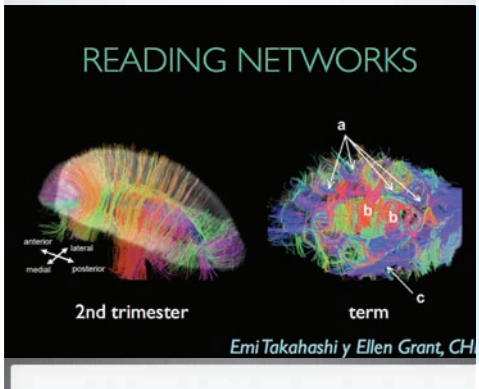
Am Anfang verarbeitet die visuelle Hirnrinde Worte, Gesichter und Dinge im gleichen undifferenzierten Areal. Wenn der Lernvorgang beginnt, differenziert sich die Hirnrinde in verschiede Regionen, die verschiedenartige Informationen verarbeiten.



Hier sehen Sie anderes Beispiel der Hirnplastizität beim Lernen:

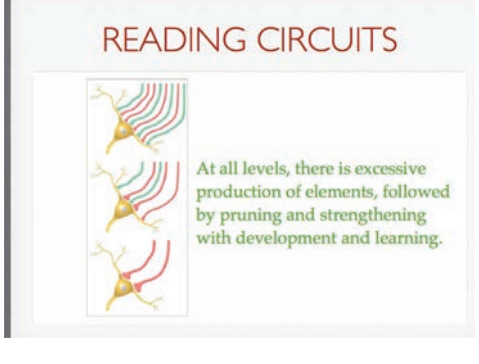
Das Planum temporale ist ein Sprachareal im Gehirn, das schon von Geburt an asymmetrisch ist. Beim Lesenlernen entwickelt dieses Areal auch eine physiologische Asymmetrie.

LESEN TREIBT DAS HIRN ZUR LINKSSEITIGEN VERARBEITUNG DER SPACHE. DA LEGASTHENIKER WENIGER LESEN, IST IHRE LINKE HIRNSEITE WENIGER AUF SPRACHE SPEZIALISIERT.

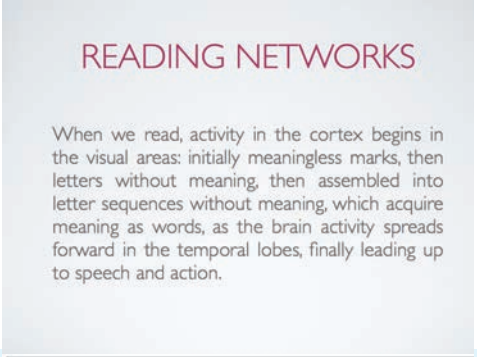


Zu Beginn ist das Hirn hauptsächlich vertikal organisiert und kann so am besten die Informationen von den Sinnesorganen aufnehmen. Später organisiert sich das Hirn in horizontaler Weise, um den Informationsaustausch verschiedener Hirnregionen zu optimieren.

Beispiel: Umweltgeräusche wahrnehmen anstatt die Bedeutung der Worte zu verstehen.

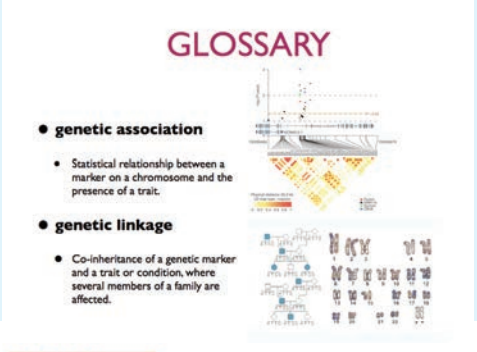


Anfangs kann das Hirn jede beliebige Sprache akzentfrei lernen. Wird es jedoch der Muttersprache ausgesetzt, verliert es diese Fähigkeit nach und nach und die Muttersprache entwickelt sich stärker.
Im Hirn existieren am Anfang überzählige neuronale Verbindungen, die allmählich reduziert werden („pruning“). Die restlichen Verbindungen werden durch die Entwicklung und das Lernen verstärkt.



Wenn wir lesen, beginnt die neuronale Aktivität in den visuellen Arealen der Hirnrinde:

Zuerst reagieren die Nervenzellen auf Zeichen, dann auf bedeutungslose Buchstaben, die zu bedeutungslosen Worten zusammengefügt werden. Diese werden mit der Ausbreitung der Aktivität im Temporallappen als Sprache interpretiert.

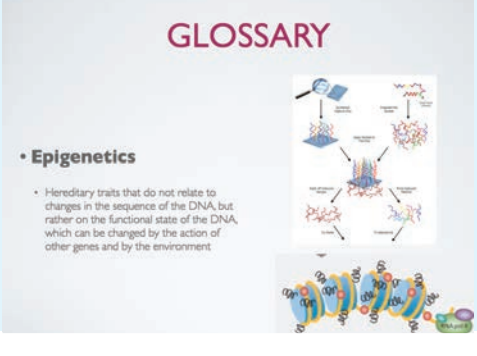


Wie Genetiker für bestimmte Leiden verantwortliche Gene entdecken

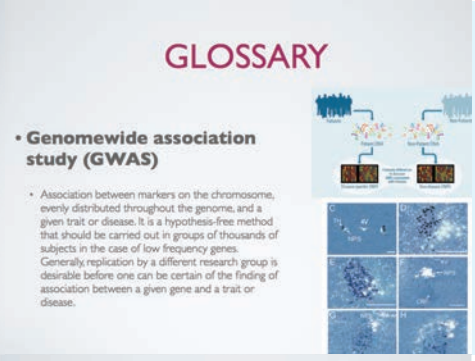
Es ist wichtig zu wissen, dass sie statistische Methoden anwenden:
Ist man Träger einer gewissen genetischen Variante, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass man gewisse Eigenschaften besitzt, aber es ist nicht garantiert.

Es gibt viele Arten der genetischen Vererbung. Wir wissen heute weit mehr darüber als in den Mendelschen Gesetzen der dominanten und rezessiven Vererbung dargelegt wird. Die meisten komplexen Eigenschaften (wie Legasthenie) werden nicht nach den Mendelschen Gesetzen vererbt.

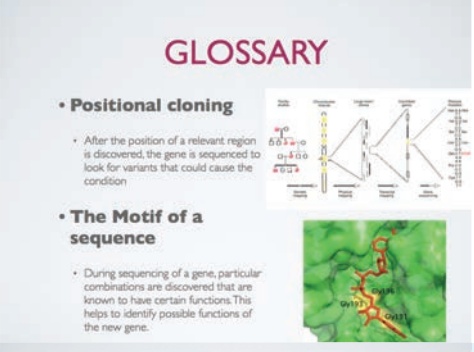
Stattdessen gibt es Situationen, in denen viele Gene zusammenarbeiten, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Leidens erhöht wird, oder Gene und Umweltbedingungen wirken bei der Produktion eines Leidens gegenseitig aufeinander. Dieselbe genetische Kombination kann in verschiedenen Personen unterschiedliche Leiden hervorrufen.



80% der Gene produzieren Faktoren, die andere Gene regulieren. Viele unserer Unterschiede sind nicht das Resultat verschiedener Gensequenzen, sondern der Art und Weise, wie die Funktion unserer Gene reguliert wird. Viele Regulatorgene reagieren sehr stark auf Umweltreize.

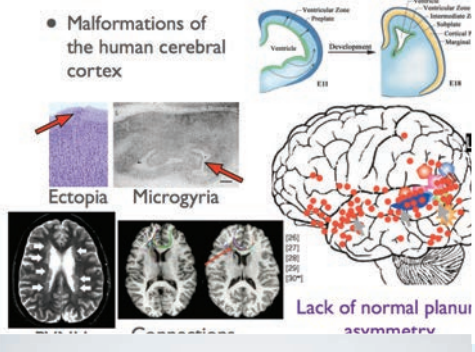


Sie werden diesen GWAS-Test sehr oft in modernen genetischen Studien finden, selbst in Laienartikeln. Er ist einer der Goldmaßstäbe, um ein Gen zu finden, das man nicht einmal vermutet hat. Man kann dem Resultat dieses Tests nur Glauben schenken, wenn er mit sehr vielen Probanden, meist Tausenden, durchgeführt wird.



Gene bestehen aus verbundenen Molekülen, den sogenannten Nukleinsäuren. Die Sequenz dieser Moleküle gibt den Forschern Aufschluss über die Funktion der Gene. Veränderungen der Sequenz können die Funktion des Gens verändern. So entsteht eine Vielfalt menschlicher Eigenschaften oder manchmal auch eine Mutation, die eine Krankheit verursacht.

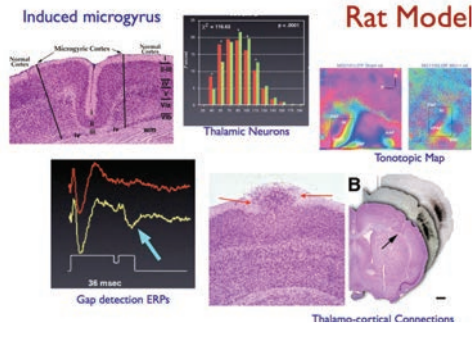
In der Gensequenz findet man die genetische Veränderung, die eine spezifische Krankheit hervorruft. Bei bestimmten Sequenztypen kann man die Funktion des Gens voraussagen.
Es gibt viele Möglichkeiten, Mutationen zu verursachen und die Gensequenz zu verändern.



Hirnzellen werden in der sogenannten ‚Germinalen Zone' geboren. Von dort wandern sie zu ihrem endgültigen Ziel in der Hirnrinde und in anderen Hirnstrukturen. Dieser Prozess ist kompliziert und kann leicht gestört werden.
Eine große Anzahl der Gene, die bei dieser Migration mitwirken, ist bereits bekannt und es wird vermutet, dass etliche noch nicht entdeckt worden sind.

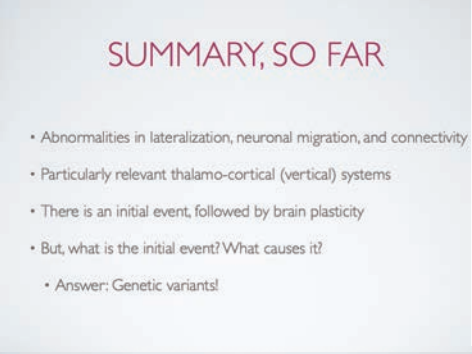
Es ist seit über 30 Jahren bekannt, dass im legasthenen Gehirn die neuronale Migration verändert ist. Eine anormale Migration kann zu anormalen Schaltungen und anormalem Verhalten führen.

Die Sprachareale im Gehirn sind in den meisten Fällen asymmetrisch, doch im Gehirn von Legasthenikern ist die Asymmetrie vermindert oder nicht vorhanden. Wir sind gerade auf dem Weg, eine Erklärung für diese Tatsache zu finden, wie sie später in diesem Vortrag erfahren werden.



Wir forschen mit Ratten und Mäusen, um die Gründe der anormalen neuronalen Migration und ihre funktionellen Konsequenzen besser zu verstehen.

Migrationsfehler führen zu anormalen vertikalen Schaltungen der Hirnrinde mit dem Thalamus, die zu einer anormalen Verarbeitung der Laute führen. Das Mapping der Laute in der Hirnrinde ist anormal, degradiert und dysfunktional. Die Hirnzellen im Thalamus sind zu klein.

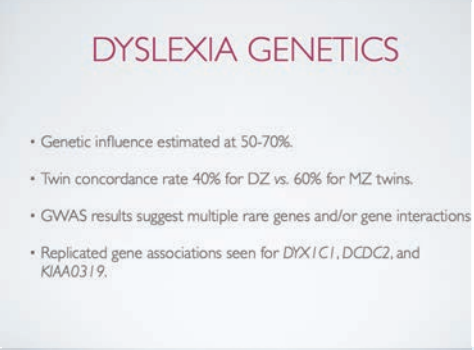


Bisherige Zusammenfassung:

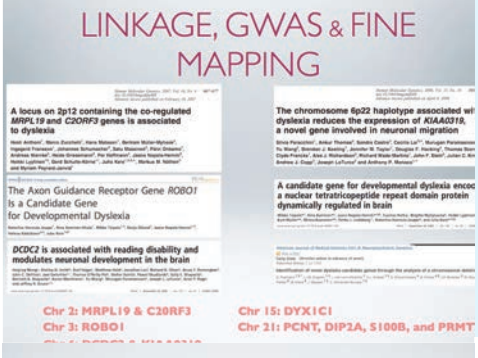
- Anormale Lateralisierung
- Neuronale Migration
- Verbindungen vor allem in thalamisch-kortikalen (vertikalen) Systemen
- Einer initialen Begebenheit folgt neuronale Plastizität.

Aber woraus besteht die initiale Begebenheit? Wodurch wird sie verursacht?

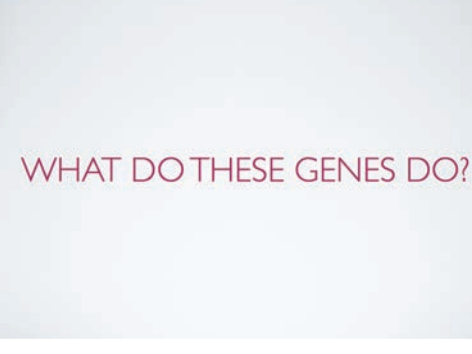
Antwort: durch genetische Varianten!



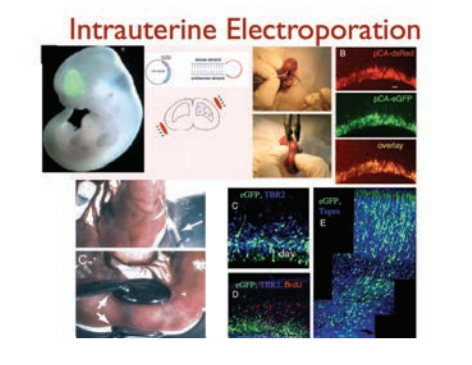
Der initiale Ansatz besteht darin, das verantwortliche Gen zu finden, in dem man statistisch gesehen Assoziationen zwischen Legasthenie und einer einzigen genetischen Variante finden kann. Es muss nicht eine Mutation sein, sondern es kann eine von vielen möglichen Formen, eine Variante sein, die ein Gen annehmen kann. Einige Gene können Hunderte von Varianten annehmen, einige Formen sind effizienter als andere. Diese unterschiedliche Effizienz in der Genfunktion kann zu Problemen führen.



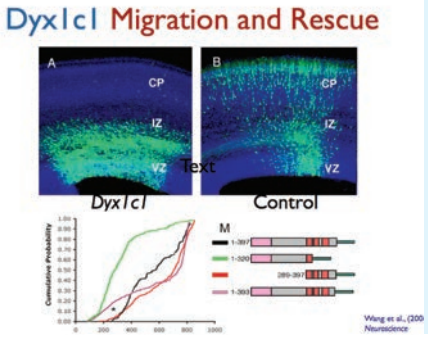
2003 war ein sehr spezielles Jahr. Juha Kere hat in Finnland das erste Risikogen für Legasthenie identifiziert. Genetiker aus aller Welt haben daran gezweifelt, doch er hat Recht behalten und sein DYX1C-Gen ist noch immer eines der ‚robustesten' Legasthenie-Gene, die bis jetzt entdeckt worden sind.
Andere ‚robuste' Legasthenie-Gene sind DCDC2 und KIAA0319. ‚Robust' bedeutet, dass die Assoziation in mehreren Labors bestätigt wurde.



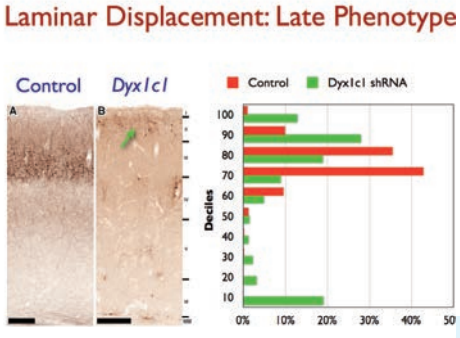
Menschliche Gene werden immer in Blockbuchstaben geschrieben, Mausgene in Kleinbuchstaben.



Wir fabrizieren ein Molekül, das die Legasthenie-Gene stilllegt, und spritzen es in Hirne von Mäuseembryos zu einem Zeitpunkt ein, in dem das Hirn entsteht. So können wir erforschen, was während der Entwicklung des Hirns passiert, wenn das Gen nicht funktioniert. Wir vermuten, dass dies etwa um die 20. Schwangerschaftswoche der Fall sein kann.

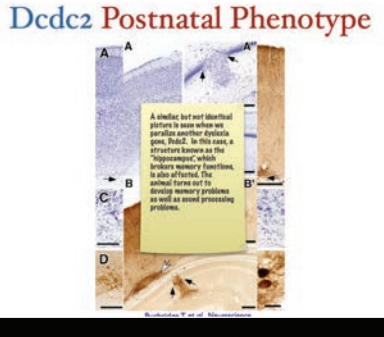


Das Stilllegen des ersten mit Legasthenie in Verbindung gebrachten Dyx1c1-Gens verursacht eine Störung der neuronalen Migration. Diese Entdeckung war die erste plausible Erklärung für die Migrationsstörungen, die in einem Legasthenikergehirn im Jahr 1979 beobachtet wurden.
Auf der Folie sieht man auf A, dass die grünen Zellen am Boden kleben, obwohl sie eigentlich wie in B zur Oberfläche wandern sollten.

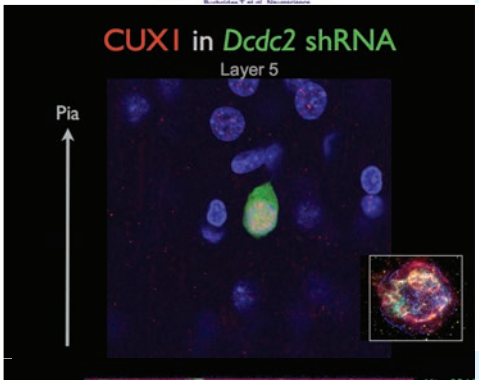


Viele der Hirnzellen erreichen schließlich die Hirnrinde, doch sie landen in den falschen Schichten. Also werden sie in falschen Schaltkreisen enden. Die Funktion der Schaltkreise im Gehirn hängt von den spezifischen Schichten ab.

Haben Legastheniker fehlerhafte Schaltkreise in der Hirnrinde?

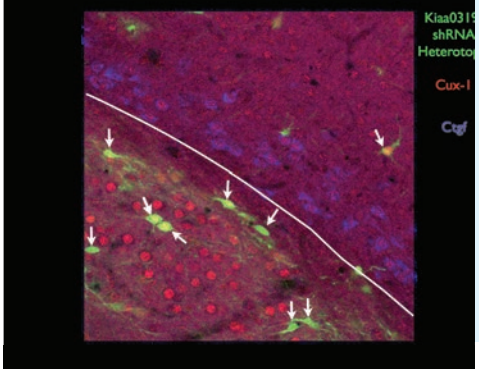


Ein ähnliches, wenn auch nicht identisches Bild entsteht, wenn wir ein anderes Legasthenie-Gen stilllegen, das Dcdc2-Gen. In diesem Falle wird der Hippocampus, eine dem Gedächtnis dienende Struktur, miteinbezogen. Die Tiere entwickeln Gedächtnisstörungen und auch Lautverarbeitungsprobleme.

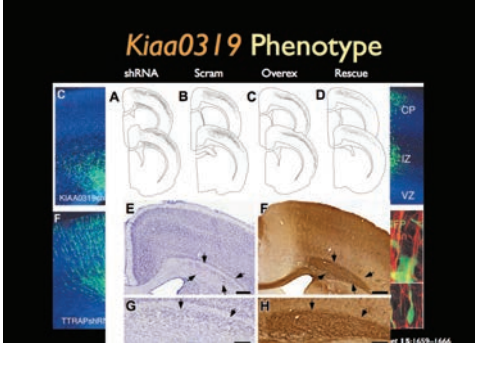


Die grüne Zelle mit den rosa Punkten sollte in die zweite Schicht wandern. Stattdessen ist sie in der fünften Schicht steckengeblieben, da wir das Dcdc2-Gen stillgelegt haben.

Diese neue Mikroskoptechnologie erlaubt diese Beweisart. Sie heißt Immun-Fluoreszenz und konfokale Mikroskopie. Sie können diese Art von Fotos in jeder biomedizinischen Zeitschrift finden. Sie machen den Fotos des Hale-Teleskops Konkurrenz. (Einlage)

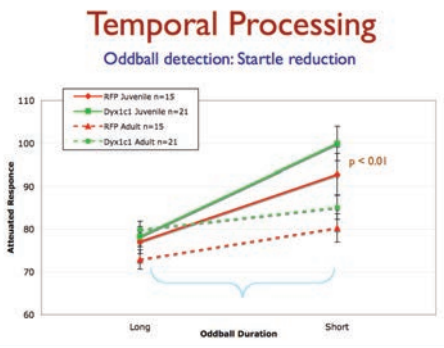


Die grünen Zellen enden an der falschen Stelle, aber außerdem interferieren sie mit der Migration der roten Zellen und vergrößern auf diese Weise die schädliche Wirkung. Das Gen wurde in den roten Zellen nicht paralysiert, also haben diese keinen Grund, vor ihrem Ziel steckenzubleiben.

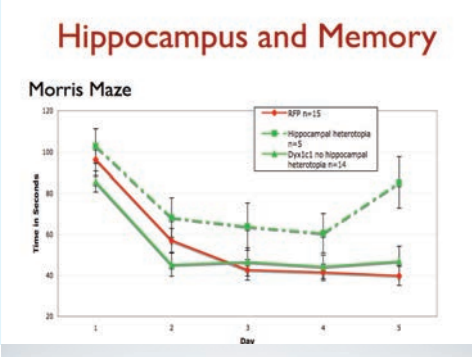


Noch einmal: Anormale neuronale Migration kann nach der Deaktivierung des Legasthenie-Risikogens Kiaa0319 beobachtet werden.
Folgerung: 3/3 der Legasthenie-Gene produzieren eine anormale Zellmigration, wenn man sie auf diese Weise untersucht.

Dass Legasthenie mit anormaler neuronaler Migration verbunden ist, wissen wir schon seit 30 Jahren, jetzt wissen wir jedoch auch, dass Legasthenie-Gene die Ursache sind.



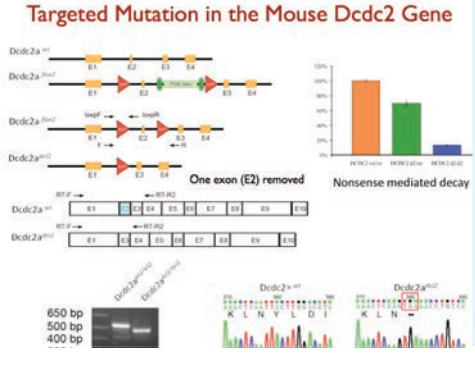
Die Tiere in diesem Experiment, in dem wir das Dyx1c1-Gen stillgelegt und eine anormale Hirnzellenmigration verursacht haben, können schnelle Tonschwankungen nicht richtig verarbeiten. Verschiedene Forscher haben bewiesen, dass Legastheniker Schwierigkeiten mit schnellen Tonschwankungen haben, und diese Befunde sind die Grundlage für die ‚Magnozelluläre Legasthenie-Theorie'.



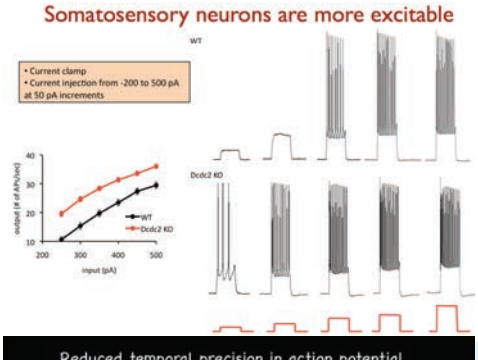
Tiere, die neuronale Migrationsanomalien im Hippocampus aufweisen, haben auch ein Gedächtnisdefizit.

Der Hippocampus ist für die Gedächtnisfunktion wichtig.

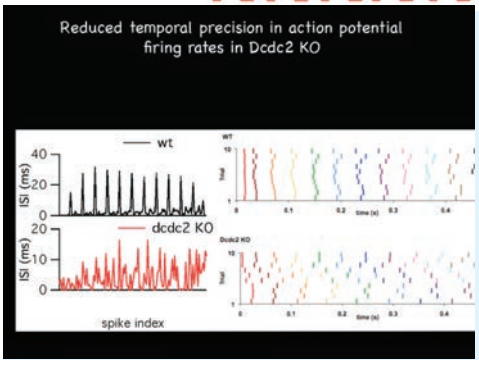
In der folgenden Versuchsserie haben wir Knockout-Mäuse benutzt. In einer Knockout-Maus wurde im frühen embryonalen Stadium ein bestimmtes Gen herausgeschnitten, sodass es den meisten Zellen im Körper und im Hirn während der Entwicklung fehlt.



In diesem Experiment hat unser Mitarbeiter, Dr. Joseph LoTurco, das Legasthenie-Gen Dcdc2 herausgeschnitten. Der Beweis dafür ist, dass das vom Gen abhängige Protein nicht produziert wird.

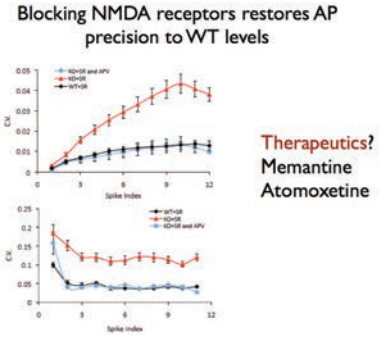


Bitte beachten Sie, dass eine normale Hirnzelle 300 pA (Picoampere) zum Feuern benötigt, im Gegensatz dazu braucht eine Zelle, in der das Dcdc2-Gen fehlt, 100 pA und feuert bei normaler Stromintensität mit erhöhter Frequenz.



Zellen, in denen das Dcdc2-Gen fehlt, sind sehr reizbar (in Rot) und temporal ungenau. Für das Mapping der Sprachlaute ist eine temporale Genauigkeit sehr wichtig.

Wir glauben, dass diese neuronale Anomalie dem Lernen präziser Phonologie im Wege steht.

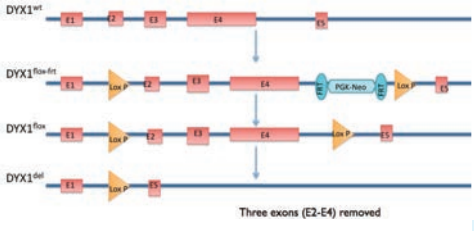


Zusätzliche Versuche beweisen, dass diese Hirnzellen extrem reizbar sind, weil ihre NMDA-Rezeptoren hypersensibel sind.

Wenn wir diese Rezeptoren mir einer dem Memantin ähnlichen Droge blocken, beruhigen sich diese Hirnzellen und reagieren auf Stromänderungen in normaler Weise.

Ist dies eine potenzielle Behandlungsmethode?

Targeted Deletion of *Dyx1c1*



In diesem Versuch hat Dr. LoTurco einen Teil des Dyx1c1-Gens herausgeschnitten und so das Gen in einer lebendigen Maus inaktiviert.

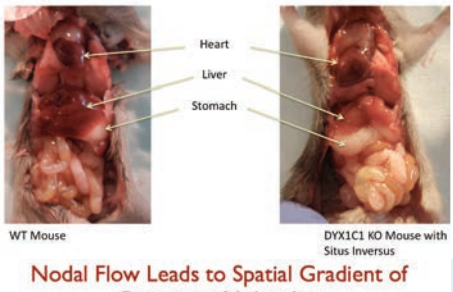
Bitte erinnern Sie sich daran, dass dieses Gen das von Juha Kere identifizierte Risikogen ist.

Hydrocephaly

Ich hätte vorher erwähnen sollen, dass man sowohl das väterliche als auch das mütterliche Gen oder alle beide ‚out-knocken' kann. Wenn nur ein Gen fehlt, wird das Versuchstier heterozygot genannt, wenn beide Gene fehlen, sprechen wir von einer Nullmutante. Eine Maus mit beiden intakten Genen wird ‚wild type' genannt.

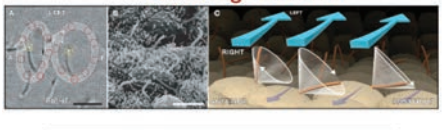
Der ‚nullmutante head' ist ein großer Kopf mit einem Gehirn mit zu viel Flüssigkeit, also ein Hydrocephalus (Wasserkopf).
Das Tier überlebt ungefähr 5 Tage, bevor es stirbt. Heterozygotische Mäuse entwickeln keinen Hydrocephalus.

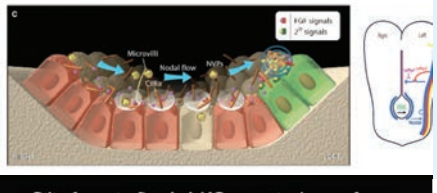
Situs Inversus



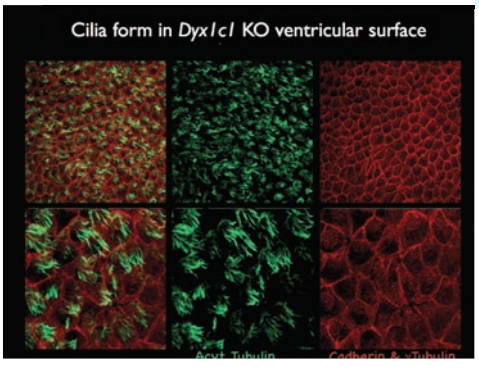
Ich bitte diejenigen, die nicht an diese Art von Fotos gewöhnt sind, um Entschuldigung.
Hier sehen Sie Autopsien von Dyxc1c-Nullmutanten. Etwas Unerwartetes und sehr Interessantes ist geschehen: Die Hälfte der Mäuse, in denen das Dyxc1c-Gen fehlt, haben das Herz und die Leber auf der falschen Seite. Der Name dafür ist Situs inversus.

Nodal Flow Leads to Spatial Gradient of Patterning Molecules

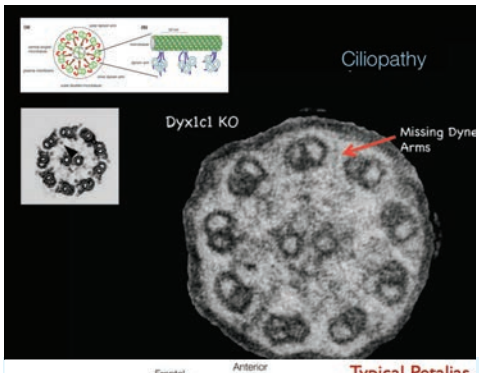




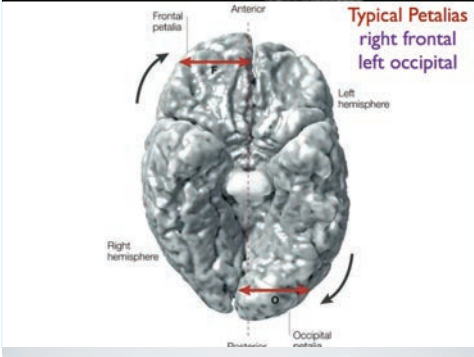
Wir wissen, dass die asymmetrische Organbildung mit den Zilien (lat. Cilia = Härchen) zusammenhängt. Zilien sind mikroskopische Fäden, die Moleküle seitlich transportieren. Dadurch werden Gene auf verschiedenen Seiten unterschiedlich aktiviert und verschiedene Organe gebildet.
Wenn die Zilien nicht funktionieren, entstehen die Organe ‚aufs Geratewohl' auf der einen oder anderen Seite. Keine Kraft schiebt sie in die eine oder andere Richtung.
Es ist wie mit beidhändigen Personen, sie sind weder Rechts- noch Linkshänder!



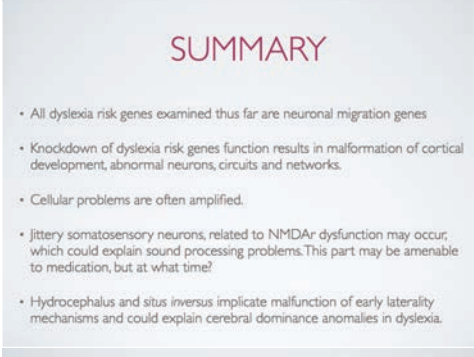
Auf diesen schönen Bildern sehen wir die Zilien auf der Zelloberfläche nullmutanter Tiere.



Wenn wir diese Zilien jedoch mit dem Elektronenmikroskop näher untersuchen, sehen wir, dass den Zilien der Dyc1c1-Knockout-Mäuse der kleine Molekülmotor fehlt, der die Zilien bewegt. Die Zilien bewegen sich nicht von einer Seite zur anderen, also werden die Moleküle nicht zur Seite gepumpt, und so entsteht der Situs inversus. Die Flüssigkeit im Gehirn muss auch von den Zilien weggepumpt werden, andernfalls entsteht der Hydrocephalus.



Bei Menschen mit Situs inversus findet man nicht die normale Hirnasymmetrie. Legasthenikern fehlt oft die übliche Hirnasymmetrie. Ich zeige Ihnen hier die normale Hirnasymmetrie. Bei Legasthenikern findet man diese Asymmetrie seltener, stattdessen haben sie öfter ein symmetrisches Hirn.
Wir wissen bis jetzt nicht, welcher Faktor der wichtigste ist oder ob alle Faktoren vorhanden sein müssen:
1 – Asymmetrie?
2 – Überreizbare Neurone?
3 – Neuronale Migrationsanomalien mit fehlerhaften Schaltkreisen?



Zusammenfassung

– Alle Legasthenie-Risikogene, die bisher untersucht wurden, sind neuronale Migrationsgene.
– Das Knockdown der Legasthenie-Risikogene verursacht eine entwicklungsbedingte
Missbildung der Hirnrinde.
– Zellenprobleme werden oft verstärkt.
– Eine Fehlfunktion von NMDA-Rezeptoren in überreizbaren Neuronen kann Phonologie-Probleme erklären. Dieses Phänomen kann eventuell medikamentös behandelt werden, die Frage ist: wann.
– Hydrocephalus und Situs inversus sind auf eine Fehlfunktion der frühen Lateralisierungsmechanismen zurückzuführen. Ein Mangel an diesen Mechanismen kann die Ursache der verminderten Asymmetrie der Hirnfunktionen bei Legasthenikern sein.

Übertragene Forschung
Biologie und Kultur

– Anwendung von Befunden der Tierforschung zur Entwicklung von Risikofaktoren bei Kleinkindern (genetisch und hirnstrukturell)
– Erweiterung der physiologischen Befunde zur Entwicklung von Medikamenten und nicht-invasiven Methoden zum Modulieren der neuronalen Plastizität
– Entwicklung maßgeschneiderter Erziehungsprogramme aufgrund früherer genetischer und neurologischer Befunde: „education-genomics“ und „education- phenomics“

Copyright 2012 by
Albert M. Galaburda
All rights reserved

http://dyslexialab.net/cvs/galaburdacv.html