

**Klinische Untersuchung zur Dyslexie bei Myotoner Dystrophie Typ 1 und  
Bildungsniveau bei Patienten mit Myotonen Dystrophien**

Kristina Stahl

Aus dem Friedrich-Baur-Institut  
an der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktion: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Klinische Untersuchung zur Dyslexie bei Myotoner Dystrophie Typ 1 und  
Bildungsniveau bei Patienten mit Myotonen Dystrophien**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Kristina Stahl  
aus Landsberg am Lech

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Benedikt Schoser  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christian Wachinger  
PD Dr. Ingo Borggräfe  
Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Stephan Wenninger  
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel  
Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2018

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie 2016 Apr; 84(4):211-6

**Ausbildung und berufliche Qualifikation von Erwachsenen mit Myotonen Dystrophien – eine fehlgeleitete Wahrnehmung durch die Facies myopathica?**

Educational and Professional Qualifications of Adults With Myotonic Dystrophies – A Misleading Perception by the Myopathic Face?

Stahl K, Wenninger S, Schüller A, Montagnese F, Schoser B

Teile der Arbeit wurden auf dem Patiententag der Diagnosegruppe Myotone Dystrophien der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. am 22.10.2016 in Hohenroda vorgestellt.

Teile der Arbeit wurden während des 23. Kongresses des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. in München am 17.02.2017 als Flash-Poster-Präsentation vorgetragen.

# Inhaltsverzeichnis

<i>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS / LEGENDE</i> .....	7
I. Einleitung.....	9
1. Myotone Dystrophie.....	9
1.1 Einführung.....	9
1.2 Historischer Rückblick und Ätiologie.....	9
1.3 Symptomatik .....	11
1.3.1 Myotone Dystrophie Typ 1 .....	11
1.3.2 Myotone Dystrophie Typ 2 .....	13
1.4 Diagnostik .....	14
1.5 Therapie .....	15
2. Dyslexie/Lese-Rechtschreibstörung.....	17
2.1 Einleitung .....	17
2.2 Begriffsabgrenzung .....	17
2.2.1 Legasthenie.....	17
2.2.2 Lese- und Rechtschreibstörung .....	18
2.2.3 Dyslexie.....	18
2.3 Ätiologie: Mehr-Ebenen-Modell .....	19
2.4 Symptomatik .....	19
2.5 Diagnostik .....	20
2.6 Therapie .....	21
II. Fragestellung und Zielsetzung.....	22
III. Patienten und Methoden.....	23
1. Studiendesign .....	23
2. Patientenkollektiv (gesamt).....	23
3. Methoden.....	23
3.1 Entwicklung eines Fragebogens zur Lese-/Rechtschreibschwäche.....	23
3.2 Salzburger Lese-Rechtschreibtest II.....	25
3.2.1 Untersuchungsspektrum und Durchführung .....	25
3.2.2 Gütekriterien und Normierung .....	25
3.3 IQ-Testung/CFT 20-R .....	26
3.3.1 Untersuchungsspektrum und Durchführung .....	26
3.3.2 Gütekriterien und Normierung .....	26
3.4 Altersnorm-/IQ-Diskrepanz-Kriterium.....	26
3.5 MIRS.....	27

3.6 Statistische Auswertung mittels SPSS .....	27
IV. Ergebnisse .....	28
1. LRS-Fragebogen .....	28
1.1 Gesamt-Patientenkollektiv .....	28
1.1.1 Rücklaufquote und Diagnosesicherung .....	28
1.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung .....	28
1.1.3 Symptombeginn und Erkrankungsdauer .....	28
1.1.4 Repeat-Verlängerung .....	29
1.2 Auswertung des LRS-Fragebogens .....	29
1.2.1 Schulabschluss und beruflicher Abschluss.....	30
1.2.2 Schulfächer .....	31
1.2.3 Entwicklungsschwierigkeiten während der Schulzeit.....	31
1.2.4 Fremdsprachen .....	32
1.2.5 Lernstil .....	32
1.2.6 Gesundheitliche Probleme.....	33
1.2.7 Beurteilung von Rechtschreibschwierigkeiten im Alltag.....	34
1.2.8 Schriftprobe .....	34
2. Auswertung von SLRT II und CFT 20-R.....	35
2.1 Patientenkollektiv (SLRT II).....	35
2.2 Dyslexie-Diagnostik .....	36
2.3 Einzelauswertung der SLRT Ergebnisse .....	39
2.3.1 Wortlesen und Pseudowortlesen .....	39
2.3.2 Rechtschreibung .....	40
2.4 Einzelauswertung der CFT 20-R Ergebnisse .....	41
V. Diskussion .....	43
1. Diskussion der Ergebnisse des LRS-Fragebogens .....	43
1.1 Patientenkollektiv .....	43
1.2 Schulabschluss und beruflicher Abschluss im Vergleich zur Normalbevölkerung .....	44
1.3 Schulfächer und Schwierigkeiten während der Schulzeit.....	46
1.4 Fremdsprachen und Lernstil .....	47
1.5 Gesundheitliche Probleme .....	48
1.6 Beurteilung von Rechtschreibschwierigkeiten im Alltag und Schriftprobe .....	48
2. Diskussion der Ergebnisse des SLRT II und CFT 20-R .....	49
2.1 Prävalenz von Dyslexie/LRS bei DMI .....	49
2.2 SLRT II .....	52

2.3 IQ-Werte.....	54
VI. Ausblick.....	57
VII. Zusammenfassung.....	58
<i>ANHANG</i> .....	60
I. Fragebogen zur Lese-Rechtschreibschwäche.....	60
II. Tabellen.....	68
III. Weitere Ergebnisse.....	69
<i>LITERATURVERZEICHNIS</i> .....	71
<i>DANKSAGUNG</i> .....	79
<i>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</i> .....	80

## ***ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS / LEGENDE***

Abitur	Fachgebundene Hochschulreife (FOS/BOS); allgemeine Hochschulreife
aDM1	adulte Form der DM1
BOS	Berufsoberschule
CCTG	Cytosin-Cytosin-Thymin-Guanin
CK	Kreatinkinase
CTG	Cytosin-Thymin-Guanin
DM	Myotone Dystrophie
DMPK	Dystrophia Myotonica Proteinkinase
EMG	Elektromyographie
FOS	Fachoberschule
H	Hauptschulabschluss
jDM1	juvenile Form der DM1
LRS	Lese-/Rechtschreibstörung
MIRS	Muscular Impairment Rating Scale
PCR	Polymerasekettenreaktion
POS	Polytechnische Oberschule
PR	Prozentrang
PROMM	Proximale Myotonische Myopathie
PWL	Pseudowortlesen
R	Realschulabschluss; POS-Abschluss



SD	Standardabweichung
WL	Wortlesen
ZNF9	Zink-Finger- Protein 9

### Patientenkollektivbeschreibung

DM1-Kollektiv: 131 DM1-Patienten; Teilnahme am Fragebogen

DM2-Kollektiv: 157 DM2-Patienten; Teilnahme am Fragebogen

DM1-SLRT-Kollektiv: 57 DM1-Patienten; Durchführung des SLRT II Tests

DM1-<900: DM1-Patienten mit Repeatlänge <900 CTG

DM1->900: DM1-Patienten mit Repeatlänge >900 CTG

## **I. Einleitung**

### **1. Myotone Dystrophie**

#### ***1.1 Einführung***

Die Myotonen Dystrophien (DM) gehören zu den häufigsten progressiven, autosomal dominant vererbten Muskelerkrankungen im Erwachsenenalter mit einer geschätzten Prävalenz von 1:8.000 bis 1:12.000 [1-3]. Die klassische DM1 wird inzwischen von der später entdeckten DM2 unterschieden. Beiden Multisystemerkrankungen liegt ein ähnliches pathogenetisches Muster zugrunde, das den Repeat-Erkrankungen zugeordnet wird [4]. Dominiert wird das klinische Bild der Myotonen Dystrophien von der namensgebenden Muskelsteifigkeit (mys ‚Muskel‘ und tonos ‚Spannung‘) sowie einer progredienten Muskelschwäche. Die Vielfalt der Symptomatik betrifft darüber hinaus nicht nur das kardiale, respiratorische und gastrointestinale System, sondern manifestiert sich auch extramuskulär im ophthalmologischen und endokrinen Bereich. Im Falle der DM1 schließt sie insbesondere auch kognitive Beeinträchtigungen mit ein. Therapeutische Ansätze beschränken sich bisweilen auf symptomorientierte Maßnahmen. Eine möglichst genaue Kenntnis der alltagsrelevanten Beeinträchtigungen ist daher ausschlaggebend für eine optimale Versorgung und zukünftige Therapie der DM-Patienten.

#### ***1.2 Historischer Rückblick und Ätiologie***

##### **Myotone Dystrophie Typ 1**

Die klassische Myotone Dystrophie wurde nach ihrem deutschen Erstbeschreiber Hans Steinert 1909 unter dem Namen Steinert's disease bekannt [5]. Zeitgleich veröffentlichten in Großbritannien Batten und Gibb ihre Forschungsergebnisse zu der DM [6]. Im Vordergrund stand zunächst die muskuläre Symptomatik mit Muskelatrophie und Myotonie und wurde im weiteren Verlauf durch die Beobachtung kognitiver Defizite ergänzt [7, 8]. 1992 konnte die Ursache dieser Erkrankung einer genetischen Mutation in Form einer abnorm verlängerten Repeat-Expansion des CTG-Triplets im 3'untranslatierten Bereich des Dystrophia Myotonica Proteinkinase (DMPK) Gens auf dem Chromosom 19q13.3 zugeschrieben werden [9-11]. Das pathologisch verlängerte, nicht codierende Triplet wird zunächst in eine mRNA transkribiert. Diese Boten-RNA verlässt nicht, gemäß dem physiologischen Verlauf,

den Zellkern, sondern akkumuliert in sogenannten ribonukleären Foci und tritt in Wechselwirkung mit RNA-Bindungsproteinen (MBL1) [12]. Dadurch fehlgesteuertes „aberrantes/alternatives Splicen“ (Spleißopathie) führt zu den jeweils organspezifischen Symptomen [13-15]. Während Repeat-Verlängerungen bis zu 50 Mal als Prämutation bezeichnet werden (physiologisch <37) [9], umfasst die pathologische, klinisch manifeste CTG-Expansion 50-4000 Wiederholungen [2, 15]. Einem autosomal dominanten Erbgang folgend beträgt die Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Genträger zu sein, für Eltern, Geschwister und Kinder der DM-Patienten 50%. Die maternale Vererbung ist dabei mit einem erhöhten Risiko der schwerer verlaufenden kongenitalen Form verbunden [16, 17]. Am häufigsten zeigt sich die adulte Form (aDM1) mit Symptombeginn im (jungen) Erwachsenenalter, von der die juvenile Form (jDM1) mit den ersten Symptomen im Jugendalter nur schwer abzugrenzen ist, so dass von einem Krankheitskontinuum auszugehen ist. Charakteristisch für die klassische DM1 ist die Antizipation, wonach es von Generation zu Generation zu einer steten Zunahme der Triplet-Verlängerung und damit einhergehend zu einem früheren Symptombeginn und schwererem klinischen Verlauf kommen kann [18, 19]. Nach derzeitiger Studienlage obliegt dem Ausmaß der Repeat-Expansion als einzig gesichertem Einflussfaktor eine entscheidende Bedeutung für den Beginn und die Entwicklung klinischer Manifestationen [20].

### Myotone Dystrophie Typ 2

1994 wurde ein zur klassischen DM1 ähnliches Krankheitsbild mit proximalem Schwerpunkt der Muskelatrophie beschrieben und entsprechend der klinischen Symptomatik als Proximale Myotone Myopathie (PROMM) bzw. Myotone Dystrophie Typ 2 bezeichnet [21, 22]. In den Folgejahren konnte das klinisch zweigeteilte Bild der DM-Patienten durch die Entdeckung einer ähnlichen Mutation, im Zink-Finger- Protein 9 (ZNF9) Gen auf dem Chromosom 3q21, auch molekulargenetisch bestätigt werden [23]. Die betroffene Sequenz des CCTG-Tetranukleotids ist ab einer Verlängerung von >75 als pathologisch zu werten (physiologisch 10-33) [23] und beträgt durchschnittlich bis zu 5000 Repeats [24]. Das Phänomen der Antizipation tritt bei der DM2 nicht auf. Das International Dystrophia Myotonica Consortium (IDMC) entwickelte 2000 eine neue Nomenklatur, wonach, entsprechend der genetischen Mutation, fortan zwischen der Myotonen Dystrophie Typ 1 und Typ 2 (DM1/DM2) unterschieden werden sollte [25].

### ***1.3 Symptomatik***

In erster Linie imponieren bei beiden DM-Formen myotone Muskelreaktionen besonders der Hände. Zu den Kernsymptomen zählt außerdem die Muskelschwäche bzw. -atrophie, die bei DM1 einen distalen Schwerpunkt aufweist und sich langsam-progredient nach proximal ausbreitet. Im Gegensatz dazu verläuft der Kraftverlust bei DM2 vom Körperstamm ausgehend in distaler Richtung [3]. Neben den muskulären Beschwerden verbindet die Myotonen Dystrophien Typ 1 und 2, als progeroide Multisystemerkrankungen, die Vielzahl an möglichen beteiligten extramuskulären Organsystemen [26]. Im gesamten klinischen Bild sowie dem Schweregrad der Symptomatik unterscheiden sich DM1 und DM2 mitunter erheblich [3, 27].

#### ***1.3.1 Myotone Dystrophie Typ 1***

Klinisch präsentiert sich die DM1 in einem sehr heterogenen Bild. Das Ausmaß der Symptomatik bei DM1 reicht von einem milden Verlauf bei der häufigen adulten Form, über mäßige bis schwere körperliche und kognitive Beteiligungen bei Patienten mit juveniler und kongenitaler Form, bis hin zu seltenen letalen Verläufen in kongenitalen Fällen [26]. Diese Unterteilung in Kategorien nach dem Erkrankungsbeginn hat sich im medizinischen Alltag bewährt, wobei die Altersbegrenzungen in der Literatur variieren. Entgegen der bislang geläufigen Einteilung in kongenital, juvenil und adult, werden in einer neueren Publikation aus dem Jahr 2016 fünf klinische Formen unterschieden mit Symptombeginn bereits bei Geburt oder im ersten Lebensmonat (kongenital), zwischen einem Monat und zehn Jahren (infantil), zwischen 10 und 20 Jahren (juvenil), zwischen 20 und 40 Jahren (adult) oder erst ab 40 Jahren (late onset) [28]. Aufgrund der klinischen Charakteristika wurde in dieser Arbeit weiterhin die Dreiteilung verwendet.

##### **Kongenitale Form** (Erstmanifestation <1 Jahr [3])

Patienten mit kongenitaler Form unterscheiden sich mitunter grundlegend in ihrem Phänotyp von der spät einsetzenden DM1. Pränatal richtungsweisend ist ein Polyhydramnion sowie reduzierte fetale Bewegungen intrauterin [26]. Bei erhöhter Sterblichkeit von etwa 18% zählt zu den Kardinalsymptomen eine generalisierte Schwäche der Säuglinge sowie postnatal auftretende insuffiziente Ernährung und Atmung, und Hypotonie [3, 26]. Sowohl die motorische als auch die kognitive Entwicklung ist verlangsamt und bleibt im Sinne einer mentalen Retardierung zeitlebens erhalten [26, 29]. Während sich die typische muskuläre Symptomatik nur

gering oder gar nicht ausgebildet, besteht auch bei kongenitalen DMs ein erhöhtes kardiales Risiko [3, 30].

### Juvenile Form (Erstmanifestation zwischen 1-10 Jahren [3])

Bei der juvenilen, zeitlich als klinisches Kontinuum schwer von der adulten DM abzugrenzenden Patientengruppe stehen Verhaltensauffälligkeiten und neuropsychologische Beschwerden mehr im Vordergrund als die organischen Symptome [3, 26, 31]. Dazu zählende Aspekte wie Konzentrationsstörungen, erhebliche Tagesmüdigkeit, gestörtes Schlafmuster sowie mangelnde Motivation werden unter dem Begriff Fatigue-Syndrom zusammengefasst und beeinträchtigen den Alltag der Patienten erheblich [32, 33]. Eine auffällige Häufung von psychiatrischen Diagnosen wie ADHS, Phobie und Alexithymie wurde bei Patienten mit juveniler DM nachgewiesen [34]. Nicht selten folgen daraus für die Patienten ein sozialer Rückzug und eine vorübergehende, wenn nicht sogar anhaltende Unfähigkeit, einen regulären Arbeitsalltag zu bewältigen [35]. Ein davon abzugrenzendes kognitiv-intellektuelles Defizit ist bereits wenige Jahre nach Erstentdeckung beschrieben und fortwährend in zahlreichen Studien differentialdiagnostisch untersucht worden [7, 8, 36]. Neben der kongenitalen Form zeichnet sich vor allem die juvenile DM durch Einschränkungen aufgrund von Lernschwierigkeiten aus. Einige Patienten fallen bereits in der Schulzeit durch soziale oder kognitive Schwierigkeiten auf, weshalb Schuljahre wiederholt werden müssen oder die Patienten sogar auf Förderunterricht angewiesen sind [34, 37, 38]. Diverse Studien berichten von leicht bis mäßig erniedrigten IQ-Ergebnissen zwischen 50-97 in juvenilen Patientenkollektiven [37, 38]. Seit der Entdeckung des Krankheitsbildes der DM1 wurde kognitiv auffälligen Patienten nahezu ausnahmslos eine allgemeine Intelligenzminderung zugeschrieben, bevor neuere Erkenntnisse Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz von ADHS, autistischen Zügen und einer Beeinträchtigung der Lese- und Rechtschreibfähigkeiten bei juvenilen und kongenitalen DM-Patienten eröffneten [39-44]. cMRT-Studien legen eine Korrelation zwischen kognitiven Defiziten und spezifischen zerebralen, atrophischen Veränderungen nahe [45, 46]. Neurodegenerative Vorgänge im Sinne einer Atrophie im Bereich des Hippocampus konnten durch den histopathologischen Nachweis zerebraler Tau-Proteine bestätigt werden [45, 47]

### Adulte Form („klassische“ DM, Erstmanifestation >10 Jahre [3])

In der Regel beginnt die DM1 mit einer Myotonie der Handmuskulatur, die unter Aktivierung verstärkt auftritt und durch Muskelentspannung und Schütteln der Finger gemildert werden kann [26]. Durch diese Greifmyotonie ist insbesondere die Feinmotorik beeinträchtigt. Das Verteilungsmuster der distal betonten Muskelschwäche schließt die Gesichtsmuskulatur ein und erzeugt durch Atrophie des M. temporalis und des M. masseter, Atrophie der buccalen fazialen Muskulatur zusammen mit einer Ptose, das eindrückliche Bild einer Facies myopathica [26]. Eine Myotonie der Kau- und Zungenmuskulatur führt nicht selten zu Schluckbeschwerden [48] und Schwierigkeiten beim Sprechen [3]. Häufig erfordert eine progrediente Ateminsuffizienz eine nicht-invasive Beatmung der Patienten, in schwereren Fällen auch eine invasive [49]. Neben den typischen Beeinträchtigungen durch die Skelettmuskulatur zeichnet sich die adulte DM1 durch eine häufige Beteiligung sowohl der glatten Muskulatur als auch extramuskulärer Organsysteme aus. So kann die glatte Muskulatur der gastrointestinalen Organe betroffen sein, was sich in Form von schmerzhaften Bauch-/Magen-/Darmkrämpfen oder Obstipation äußert [48, 50, 51]. Neueste Studien verweisen außerdem auf ein erhöhtes Risiko für DM Patienten einen Hauttumor, insbesondere ein Basalzellkarzinom, zu entwickeln [52]. Die umfassende Begleitsymptomatik mit früh einsetzender Katarakt, Herzrhythmusstörungen und dilatativer Kardiomyopathie, endokrinologischen Erkrankungen wie pathologische Glukoseintoleranz bis Diabetes mellitus oder Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus und respiratorischer Insuffizienz machen regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen erforderlich [2, 34, 53-59]. Tagesmüdigkeit und kognitive Manifestationen können fakultativ auftreten, bestimmen jedoch in der Regel erst in der Spätphase der Erkrankung das klinische Bild einer klassischen adulten DM1 [3]. Die durchschnittliche Lebenserwartung ist deutlich reduziert, Todesursachen liegen insbesondere in akuten sowie chronischen respiratorischen und kardialen Erkrankungen wie Pneumonie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt [60] und Herzrhythmusstörungen [61].

#### ***1.3.2 Myotone Dystrophie Typ 2***

Wesentliche Unterscheidungsmerkmale der DM2 sind neben einem meist späteren Manifestationsalter zwischen 20-70 Jahren mit Schwerpunkt um das 50igste Lebensjahr ein milderer Krankheitsverlauf und die Abwesenheit kongenitaler Fälle [24]. Klinisch

kennzeichnend sind die hoch prävalente Myotonie, die sich zum Teil aber subklinisch manifestiert, sowie eine Muskelschwäche und -atrophie initial der Hüft- und proximalen Beinmuskulatur [24, 62]. Ein Großteil der DM2-Patienten berichtet außerdem von proximal betonten belastungsabhängigen Myalgien und Verkrampfungen der Skelettmuskulatur [62, 63]. Eine therapiebedürftige respiratorische Insuffizienz findet sich nur in Ausnahmefällen. DM2-Patienten mit nur wenigen isolierten Symptomen (oligosymptomatisch) können durch eine Wadenhypertrophie oder Tremor auffallen [2, 4]. Gehäuft treten auch bei der DM2 eine frühe Katarakt sowie kardiale Komorbiditäten auf, mit erhöhtem Risiko an plötzlichem Herztod zu versterben [64]. Weitere Manifestationen in extramuskulären Organsystemen sind bei der DM2 fakultativ und in milderer Form zu finden als bei der DM1 [3, 65]. Neuropsychologische und kognitive Beeinträchtigungen werden nur in Einzelfällen und geringer Ausprägung geschildert [66] und zählen demnach nicht zum klassischen Phänotyp der DM2-Patienten [3]. In einer großen Studie von John Day und nach deutschen DM-Register konnte kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen DM2 und einer mentalen Retardierung bzw. dementiellem Syndrom festgestellt werden [24].

#### ***1.4 Diagnostik***

Basierend auf einer ursächlichen Genmutation kann die Diagnose einer DM1 (bzw. DM2) durch eine molekulargenetische Untersuchung gesichert werden. Die Repeat-Expansionen werden durch eine DNA-Analyse ermittelt (initiale PCR mit anschließendem Southern-Blot) [4]. Ein negatives Ergebnis schließt die Diagnose Myotone Dystrophie aus. Histopathologisch kann die Muskelbiopsie ein richtungsweisendes Bild einer dystrophen kernreichen Myopathie liefern und die Differenzierung zwischen DM1 und DM2 ermöglichen [67]. Aufgrund der Invasivität kommt diese Untersuchung heute nur noch selten in der DM-Diagnostik zum Einsatz. Kurze myotone Serien-Entladungen in EMG-Untersuchungen dienen der Verlaufsbeschreibung und der genauen Lokalisation bereits betroffener Muskeln [68]. Häufig bei der DM1, jedoch differentialdiagnostisch kaum richtungsweisend, ist ein erhöhter Creatin-Kinase (CK)-Wert und eine Gamma-GT Erhöhung im Laborbefund. Ein eindrucksvolles und zudem aufschlussreiches Bild ergibt die neurologisch körperliche Untersuchung der Patienten. Neben dem Verteilungsmuster der Muskelschwäche, objektiviert durch die Muscular Impairment Rating Scale (MIRS), ist die verzögerte Relaxation der Handmuskulatur nach kräftigem Faustschluss pathognomonisch für eine DM. Muskuläre Symptome können sich erst zu einem

späteren Zeitpunkt äußern, weshalb das Fehlen muskulärer Beschwerden nicht als Ausschlusskriterium verwendet werden darf. Kongenitale DM Patienten fallen beispielsweise vielmehr bereits nach der Geburt durch den stark reduzierten Muskeltonus als sogenannte ‚floppy babies‘ auf. Im Frühstadium liefern sowohl eine ausführliche Familienanamnese als auch die für DM1-Patienten typische Facies myopathica Hinweise auf eine DM. Eine Lungenfunktion gehört zu einer vollständigen DM-Diagnostik, sowohl zur Bestimmung der aktuellen respiratorischen Beteiligung, als auch um einen Basiswert für weitere Verlaufskontrollen zu schaffen.

Die Diagnostik der DM2 verläuft analog zur DM1. Unterschiede bei DM2 finden sich allgemein in einer geringeren bzw. fehlenden Ausprägung mancher Untersuchungsergebnisse. So können bei der DM2 myotone Serienentladungen komplett fehlen und die CK nur leicht erhöht sein, eine Facies myopathica ist eher untypisch. Die Durchführung einer Lungenfunktion ist im Rahmen der DM2, im Gegensatz zur DM1, von untergeordneter Rolle.

### ***1.5 Therapie***

Bislang ist keine kausale Therapie existent, somit stehen Maßnahmen im Fokus, die auf eine Symptomlinderung muskulärer und organischer Beschwerden sowie des Fatigue-Syndroms abzielen. Mittels Krankengymnastik und Physiotherapie sowie zielgerichteter Logopädie versucht man dem progredienten Krankheitsverlauf der muskulären Symptomatik entgegen zu wirken. Dem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes aufgrund höhergradiger Herzrhythmusstörungen geschuldet, sollten DM-Patienten regelmäßig vom Kardiologen abgeklärt werden und unter Umständen die Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers mit Defibrillator großzügig gestellt werden [64, 69]. Nicht letztendlich durch Studien eindeutig belegt ist der Erfolg des gegen extreme Tagesmüdigkeit eingesetzten Präparats Modafinil. Nach erfolgter Tagesstrukturierung wird der Einsatz bei selektierten Patienten befürwortet [70]. Eine frühe Katarakt kann in der Regel erfolgreich operiert werden. Für die Behandlung von Myalgien haben sich Muskelrelaxantien wie Tolperison oder Methocarbamol, oder Membranstabilisatoren wie Gabapentin oder Pregabalin bewährt [4]. Derzeit noch in Forschung befinden sich Studien zu kausalen Therapieansätzen, die den Krankheitsverlauf eventuell rückgängig machen, wenigstens aber einfrieren sollen. Als Zielstrukturen kommen sowohl die expandierte CTG-Sequenz in Betracht als auch RNA-Bindungsproteine wie MBNL1 [71]. Bis auf weiteres obliegt den Vorsorgeuntersuchungen wie Langzeit-EKG und



Lungenfunktionsprüfung, regelmäßigen Vorstellungen beim Ophthalmologen und Endokrinologen und regelmäßigen Reha-Aufenthalten in spezialisierten Einrichtungen eine entscheidende Bedeutung für die Langzeitprognose.

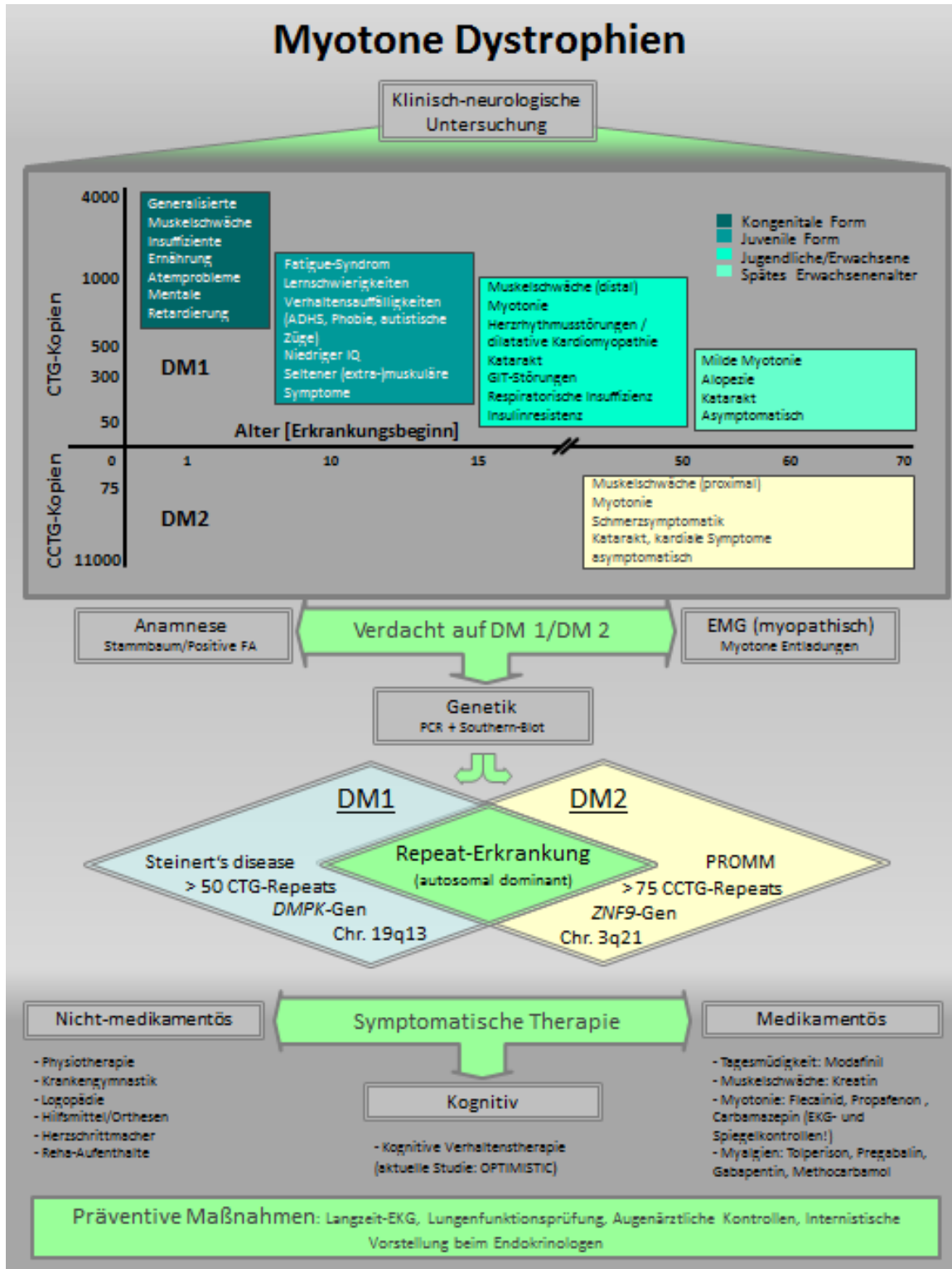


Abb. 1 Myotone Dystrophie Typ 1 und Typ 2 im Überblick

## **2. Dyslexie/Lese-Rechtschreibstörung**

### **2.1 Einleitung**

Die Lese-Rechtschreibstörung stellt mit 5-10 % eine der häufigsten Lernstörungen dar, die nicht nur Kinder und Jugendliche, sondern auch Erwachsene betrifft [72, 73]. Die Literaturangaben variieren hier jedoch, ältere Studien berichten sogar von einer Prävalenz bis zu 17% [74]. Jungen sind mit einem Verhältnis von 1,5-3:1 deutlich häufiger betroffen als Mädchen [75-77]. Klinisch fallen diese Patienten durch Schwierigkeiten im Bereich Lesen und Rechtschreibung auf, die nicht auf eine verminderte Intelligenz, neurologische Defizite oder allein auf visuelle und auditive Probleme zurück geführt werden können [78]. Die Interaktion genetischer wie umweltbedingter Faktoren legen eine multifaktorielle Krankheitsgenese nahe [79-81]. Der Einfluss der Genetik fällt mit etwa 50% deutlich größer aus als derjenige der Umwelt mit nur 10% [82, 83].

### **2.2 Begriffsabgrenzung**

Die Bezeichnungen Dyslexie, Lese- und Rechtschreibstörung (LRS) und Legasthenie sind, wenn überhaupt, nur schwer voneinander abzugrenzen und werden daher im Alltag oft in einem falschen Kontext verwendet.

#### **2.2.1 Legasthenie**

In Deutschland werden die Begriffe Legasthenie und Lese-Rechtschreibstörung (LRS) in der Regel synonym verwendet. Laut Dachverband Legasthenie Deutschland gibt es jedoch Anhaltspunkte, die eine Differenzierung sinnvoll erscheinen lassen. Bei der Legasthenie stellt häufig ein Gendefekt einen prädisponierenden Risikofaktor dar, wohingegen die LRS erworben ist und eher auf psychischen und physischen Faktoren sowie Unterrichtsmethoden, familiärem Umfeld und Lerndefiziten beruht [84]. Studien legen durch die Beobachtung einer familiären Häufung legasthener Störungen [85] eine genetische Komponente nahe, die unter anderem auf den Chromosomen 6 und 15 vermutet wird [86, 87]. Darüber hinaus spielen bei der Legasthenie auch neurobiologische und neurophysiologische Faktoren eine Rolle. Neuere Studien liefern Hinweise dafür, dass bei legasthenen Kindern auch die visuelle und auditive Wahrnehmung verändert sein können [88-91]. Unangefochten spricht man sowohl bei der Legasthenie als auch der LRS von einer Teilleistungsstörung, die unabhängig von

der IQ-Leistung bei minder-, normal- oder auch hochbegabten Personen auftreten kann [92].

### **2.2.2 Lese- und Rechtschreibstörung**

Die Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt die Lese- und Rechtschreibstörung F81.0 zu den umschriebenen Entwicklungsstörungen:

*„Das Hauptmerkmal ist eine umschriebene und bedeutsame Beeinträchtigung in der Entwicklung der Lesefertigkeiten, die nicht allein durch das Entwicklungsalter, Visusprobleme oder unangemessene Beschulung erklärbar ist. Das Leseverständnis, die Fähigkeit, gelesene Worte wieder zu erkennen, vorzulesen und Leistungen, für welche Lesefähigkeit nötig ist, können sämtlich betroffen sein. Bei umschriebenen Lesestörungen sind Rechtschreibstörungen häufig und persistieren oft bis in die Adoleszenz, auch wenn einige Fortschritte im Lesen gemacht werden. Umschriebenen Entwicklungsstörungen des Lesens gehen Entwicklungsstörungen des Sprechens oder der Sprache voraus. Während der Schulzeit sind begleitende Störungen im emotionalen und Verhaltensbereich häufig.“* [78, 93].

Die Legasthenie wird auch unter dieser Diagnose geführt (F 81.-), namentlich aber nicht als solche erwähnt. In dieser Arbeit wird für Patienten mit Teilleistungsstörungen in den Bereichen Lesen und Rechtschreibung der Begriff ‚Lese-Rechtschreibstörung‘ verwendet, da nicht von einer genetischen Prädisposition im Sinne der Legasthenie ausgegangen wird, sondern eher von einem neurodegenerativen Prozess.

### **2.2.3 Dyslexie**

Unter Ausschluss der Rechtschreibung versteht man unter Dyslexie im engeren Sinne lediglich die eingeschränkte Fähigkeit, Wörter bzw. Texte zu lesen und zu verstehen. Diese Abgrenzung zur kombinierten Lese-Rechtschreibstörung enthält auch der ICD 10 mit einer separaten Codierung (R 48.-) *Dyslexie und sonstige Werkzeugstörungen, anderenorts nicht klassifiziert* [94]. Analog zum englischsprachigen Raum, in dem ‚dyslexia‘ mit der deutschen LRS gleichzusetzen ist, wird ‚Dyslexie‘ auch in Deutschland gelegentlich als Synonym für eine Lese-/Rechtschreibstörung bzw. Legasthenie verwendet.

### ***2.3 Ätiologie: Mehr-Ebenen-Modell***

Zur Ursachenforschung der LRS formulierte van Bergen 2014 folgenden treffenden Satz: „Die Erforschung der LRS wird von der Suche nach dem Heiligen Gral dominiert: Das eine kognitive Defizit, das notwendig und ausreichend ist, alle Verhaltensmerkmale der Erkrankung zu verursachen“ [95].

Dieses inzwischen überholte Ein-Faktoren-Modell muss zunehmend dem Mehr-Ebenen-Modell nach Frith und Pennington weichen [96, 97]. Das Konzept setzt sich aus einer biologischen, kognitiven und verhaltensbezogenen Ebene zusammen. Der erste Baustein geht von einem visuellen Verarbeitungsdefizit visuo-räumlicher Informationen aus [98]. Zur biologischen Ebene zählen außerdem die wiederholt nachgewiesenen Genloci, die in Zusammenhang mit einer Legasthenie stehen [86, 87]. Viele dieser Gene sind mit der Entwicklung zytoskelettaler Proteine und somit mit der neuronalen Migration assoziiert [99, 100]. Einer der zentralen Faktoren der LRS-Ätiologie liegt in der kognitiven Ebene im Sinne eines Defizits der phonologischen Bewusstheit, das eine beeinträchtigte Sprachverarbeitung beschreibt [101-104]. Diese und weitere Faktoren führen in der Verhaltensebene letztlich zu Beeinträchtigungen der Leserechtschreibfähigkeiten.

### ***2.4 Symptomatik***

Eine Legasthenie/LRS ist gekennzeichnet durch eine verlangsamte Lesegeschwindigkeit v.a. bei mehrsilbigen, komplexen und seltenen Wörtern, durch das Auslassen, Vertauschen oder Hinzufügen von Wörtern, Silben oder einzelnen Buchstaben sowie einem eingeschränkten Verständnis des Textinhalts [105, 106]. In der Rechtschreibung ist insbesondere die Entwicklung des phonologischen, grammatikalischen und lautgetreuen, orthografisch richtigen Schreibens verzögert bzw. unvollständig [107, 108]. Neben überzufällig vielen grammatikalischen Fehlern in Diktaten fallen LRS-Patienten durch eine überdurchschnittlich verlängerte Bearbeitungszeit/Schwierigkeiten im Zeitmanagement und eine verstärkte Symptomatik unter Belastungssituationen auf [107-110]. Die oft mit einer Rechenstörung (Dyskalkulie) vergesellschaftete LRS geht außerdem mit einer stark erhöhten Prävalenz psychischer Probleme, wie depressive Störungen, Angststörungen sowie Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung einher [111-115].

## 2.5 Diagnostik

Unter der Leitung von Professor Dr. Gerd Schulte-Körne entwickelt, liefert die neue S3-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Lese- und/oder Rechtschreibstörung seit Mai 2015 eine standardisierte diagnostische und therapeutische Vorgehensweise. Eine vollständige interdisziplinäre Diagnostik der LRS umfasst die Untersuchung sowohl psychologischer und neurologischer als auch körperlicher Störungen. Nach dem Ausschluss unkorrigierter Seh- und Hörstörungen liegt das vorrangige Ziel darin, eine umschriebene Lese-Rechtschreibstörung von unzureichender Beschulung und einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung abzugrenzen [116]. Psychometrische Leistungstests dienen der Ermittlung der Lesegeschwindigkeit, von Lesefehlern und des Leseverständnisses sowie von Rechtschreibfehlern [116]. Zur Untersuchung der Lese-Rechtschreibfähigkeiten stehen derzeit je nach Altersstufe verschiedene Testverfahren (z.B. ELFE 1-6; DERET [116-118] zur Verfügung, wobei für Erwachsene nur wenige Lese-Rechtschreibtests mit Normwerten existieren (z.B. SLRT II [117, 118]). Die Leitlinie schlägt 3 gleichwertige Diagnostikparameter vor, das Altersnorm-Diskrepanz-Kriterium, das Klassennorm-Diskrepanz-Kriterium und das Kriterium der IQ-Diskrepanz. Die Diagnosevorgaben der Leitlinie lauten:

*„Die Diskrepanz sollte anderthalb Standardabweichungen (1,5 SD) betragen und die Leistung in den einzelnen Lernbereichen sollte mindestens unterhalb des Durchschnittsbereichs (mind. 1 SD Abweichung von Mittelwert) liegen. Wenn die Lese- und / oder Rechtschreibschwierigkeiten durch Evidenz aus der klinischen Untersuchung und den Ergebnissen der psychometrischen Verfahren belegt werden, kann ein weniger strenger Grenzwert herangezogen werden (ab 1,0 SD unter dem Durchschnitt der Klassennorm, der Altersnorm oder dem aufgrund der Intelligenz zu erwartenden Leistungsniveau im Lesen und/oder Rechtschreiben).“ [116]*

Neben der Anwendung psychometrischer Leistungstests sollte auch die klinische Untersuchung, der Entwicklungsverlauf sowie Auswirkungen der Leistungsdefizite auf die psychische und soziale Entwicklung einbezogen werden [116]. Auch die schulbezogene Anamnese spielt eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung [77]. Berichte der Lehrkräfte bzw. Eltern über den Entwicklungsverlauf ihres Kindes im Lesen, Rechtschreiben, Rechnen und anderen Schulfächern vervollständigen die

Diagnostik. Schriftproben erlauben eine Beurteilung der Rechtschreibfähigkeiten über die Jahre hinweg und ermöglichen eine Aussage zur Schriftsprachentwicklung.

## ***2.6 Therapie***

Die Therapie einer LRS orientiert sich stark an dem zu Grunde liegenden Beschwerdebild. Die hohe Variabilität der Symptomatik macht eine individuelle Förderung durch schulische und außerschulische Fachleute unerlässlich. Ein interdisziplinäres Konzept sollte dabei das schulische, soziale und familiäre Umfeld berücksichtigen [116]. Familiärer und sozialer Rückhalt sowie Akzeptanz der LRS als Teilleistungsstörung in der Schule legen den Grundstein für erfolgreiche Fördermaßnahmen. Basierend auf den Ergebnissen der klinischen und psychometrischen Diagnostik sollte ein adäquater Behandlungsplan entwickelt werden. Zu den symptom-spezifischen Konzepten zählen Programme zur Verbesserung der Lautbewusstheit oder Rechtschreibregeltrainings (z.B. Textverständnisstrategietrainings, Segmentieren einzelner Wörter) [116]. Das Training phonologischer Bewusstheit kann beispielsweise durch eine Förderung der Buchstaben-Laut-Zuordnung ergänzt werden [119]. Eine Meta-Analyse zur Effektivität von Lesetrainings auf Phonem- und Silbenbasis zeigte eine geringe Erfolgsrate [120]. Das große Repertoire an Fördermaßnahmen wurde bislang nur in wenigen Studien auf tatsächliche Wirksamkeit hin geprüft, hat sich aber im medizinisch-therapeutischen Alltag erfolgreich etabliert. Therapiemaßnahmen wie Ganzwortlesetrainings, Textverständnisstrategietrainings oder Phonologietrainings sollten jeweils nicht als alleinige Interventionsmaßnahmen herangezogen werden [116].

## II. Fragestellung und Zielsetzung

Als Multisystemerkrankung ist eine kognitive Beteiligung im Rahmen der DM1 bereits seit längerem bekannt. Wenige Studien haben diesen Aspekt bislang differentialdiagnostisch untersucht und zwischen allgemeiner Intelligenzminderung und einer LRS unterschieden. Klinische Beobachtungen sowie Stichprobenumfragen im Rahmen der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) legten eine erhöhte Prävalenz von Lese- und Rechtschreibschwierigkeiten unter DM1-Patienten nahe. Da bislang keine kausale Therapie der DM existiert, rückt die symptomatische Behandlung in den Vordergrund. Teilleistungsstörungen bzw. vermeintlich kognitive Einschränkungen können sich erheblich auf das soziale Umfeld sowie den beruflichen Werdegang auswirken und können auch z.B. bei Nichtbeachtung den Ausgang von zukünftigen klinischen Therapiestudien beeinträchtigen.

Definierte Fragestellungen dieser Studie waren:

- Wie hoch ist die Prävalenz einer Dyslexie/LRS unter den DM1-Patienten nach den Diagnoserichtlinien der Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Lese- und/oder Rechtschreibstörung 2015?
- Inwieweit unterscheidet sich das Bildungsniveau der DM1- bzw. DM2-Patienten untereinander bzw. im Vergleich zur Normalbevölkerung?
- Treten Schwierigkeiten in den Bereichen Lesen/Rechtschreibung/Rechnen bei DM1/2 bereits in der Schulzeit auf?
- Wie hoch ist der IQ bei DM1-Patienten?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen kognitiven Beeinträchtigungen (Leseleistung; IQ) und der Repeatlänge, dem Symptombeginn und der Erkrankungsdauer?
- Ist eine differentialdiagnostische Untersuchung der Kognition bereits im Kindesalter sinnvoll?
- Sollte eine umfassende LRS-Diagnostik bei allen DM1-Patienten mit kognitiver Beteiligung durchgeführt werden?

Neben dem besseren Verständnis der Erkrankung DM ist die Kenntnis dieser Ergebnisse Voraussetzung für eine adäquate Versorgung der Patienten.

### **III. Patienten und Methoden**

#### **1. Studiendesign**

Das Modell dieser Studie entspricht einer Querschnittsstudie und umfasst eine Analyse retrospektiv erhobener Daten und aktuell durchgeführter standardisierter Tests. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich über etwa 1 Jahr, um eine möglichst große Teilnehmerzahl zu ermöglichen. Die ermittelten Patientendaten sind weitestgehend zeitstabil, weshalb trotz der großen Zeitspanne eine objektive Ergebnisauswertung möglich ist.

Die Genehmigung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München liegt vor (Votum-Nr. 38-14).

#### **2. Patientenkollektiv (gesamt)**

Das Studienkollektiv setzt sich aus Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 und Typ 2 aus ganz Deutschland zusammen, die entweder in der DM-Datenbank des Friedrich-Baur-Instituts der LMU München geführt werden oder im *DM-Register für Deutschland* gemeldet sind. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer gesicherten DM1- bzw. DM2-Diagnose sowie eine vollständige Einverständniserklärung zur Verwendung der erhobenen Daten. Bei Patienten nichtdeutschen Ursprungs führte eine individuelle Prüfung bei Hinweisen auf mangelnde deutsche Sprachkenntnisse zum teilweisen Studienausschluss.

#### **3. Methoden**

Die Studie setzt sich vorrangig aus 2 Untersuchungsmethoden zusammen. Ein Fragebogen zur Lese-Rechtschreibschwäche wurde von allen teilnehmenden Patienten ausgefüllt. Die ergänzende LRS-Diagnostik mit validierten Tests (SLRT II; CFT 20-R) wurde bei einem reduzierten DM1-Kollektiv durchgeführt.

##### ***3.1 Entwicklung eines Fragebogens zur Lese-/Rechtschreibschwäche***

Grundlage der Studie war ein Fragebogen zur Ermittlung von Schwierigkeiten in den Bereichen Lesen und Rechtschreibung im schulischen, beruflichen und persönlichen Alltag der Patienten. Als inhaltliche Vorlage diente ein validierter Fragebogen der Liverpool Universität [121]. In übersetzter und an die Zielsetzung dieser Studie angepasster Form wurde der Fragebogen postalisch bzw. persönlich an die Patienten



weitergeleitet. Der Fragebogen wurde möglichst kurz und einfach gehalten, medizinische Fachbegriffe weitestgehend vermieden und eine für den Patienten verständliche Sprache gewählt.

Neben Personalangaben (Initialen des Vor-/Nachnamens, Geschlecht, Geburtsdatum, Postadresse, E-Mail-Adresse, Telefon-/Handynummer) besteht der Fragebogen aus zumeist geschlossenen Fragen mit dichotomer Antwortmöglichkeit (ja - nein). Untersuchte Inhalte sind dabei die Schullaufbahn und höchster Schulabschluss, berufliche Aus- und Weiterbildung, Lese-/Rechtschreib-/Rechen- und Lernschwierigkeiten während der Schulzeit sowie Angaben zum bevorzugten Lernstil. Außerdem erfragt wurden Informationen zu subjektiv beobachteten Rechtschreibfehlern und zum Seh- und Hörvermögen der Patienten. Ergänzend verfassten die Patienten eine Schreibprobe fiktiven Inhalts zur objektiven Ermittlung der Rechtschreibleistung. Informationen zum Beschäftigungsverhältnis und zu Schwierigkeiten im beruflichen und persönlichen Alltag gingen nicht in die Auswertung ein (s. Anhang).

Offene Fragestellungen wurden aufgrund eingeschränkter Auswertbarkeit ausgeschlossen.

Der Fragebogen diente als eine Art Screening, um zu ermitteln, ob DM1 und DM2 gleichermaßen von Lese-/Rechtschreibschwierigkeiten betroffen sind, oder ob die Auffälligkeiten bei einer Patientengruppe dominieren. Aus dieser Untersuchung ergaben sich weitere diagnostische Schritte für die DM1-Patienten.

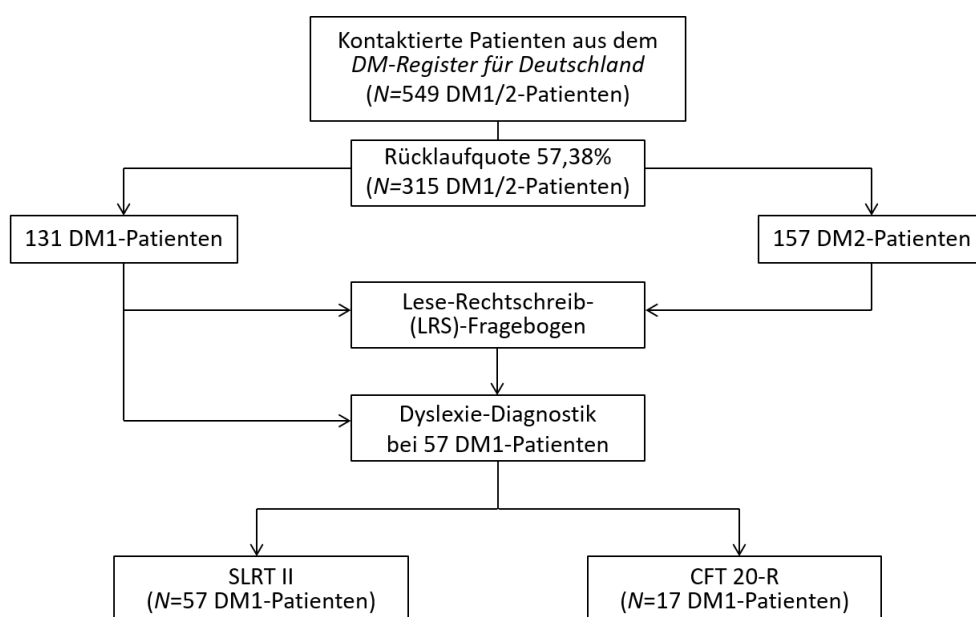


Abb. 2 Übersicht des Studiendesigns

### **3.2 Salzburger Lese-Rechtschreibtest II**

#### **3.2.1 Untersuchungsspektrum und Durchführung**

Zur objektiven Evaluierung von Schwächen des Schriftspracherwerbs bei Erwachsenen wurde der Salzburger Lese-Rechtschreibtest II (SLRT II) herangezogen, der auch in Fachkreisen regelmäßig angewandt wird. Dieser ermöglicht mittels eines Ein-Minuten-Lese流利keitstests, Defizite des synthetisch, lautierenden Wortlesens und der automatischen Worterkennung sowie der Lesegeschwindigkeit zu ermitteln und zu differenzieren. Die Erfassung der Leseleistung wird durch das laute Vorlesen zweier Schablonen - Wortlesen und Pseudowortlesen (erfundene aber aussprechbare Buchstabenabfolgen) - in einer begrenzten Zeit (eine Minute) getestet. Die Anweisung an den Probanden lautet dabei „*Lies, so schnell du kannst, aber möglichst ohne Fehler zu machen*“ [122]. Weiterer Bestandteil des SLRT II ist ein drei Seiten umfassender Rechtschreibtest (3. und 4. Klassenstufe), um Schwächen im Schrifterwerb zu untersuchen. Die Aufgabenstellung sieht vor, einzelne diktierete Worte ohne zeitliche Begrenzung in Rahmensätze einzufügen. Hierbei wird nicht nur die orthographisch korrekte (z.B. Kint statt Kind) von der nicht-lauttreuen (z.B. Kid statt Kind) Schreibweise unterschieden, sondern auch die Groß-/Kleinschreibung separat beurteilt, um ein möglichst differenziertes Bild der Rechtschreibleistung zu erhalten. Während die Beurteilung der Leseleistung einen Individualtest darstellt, ist der Rechtschreibteil auch als Gruppentest durchführbar. Es liegen für den Lese- und Rechtschreibtest jeweils 2 Parallelversionen vor (Version A und B) [122]. In dieser Studie wurde nur Version A verwendet.

#### **3.2.2 Gütekriterien und Normierung**

Der SLRT II ist ein standardisierter Test und erfüllt alle Testgütekriterien hinreichend gut. Neben objektiver Auswertungsvorgaben und einem Paralleltestreliabilitätskoeffizienten zwischen 0,90 und 0,98 (Ein-Minuten-Lese流利keitstest) bzw. 0,71 und 0,86 (Rechtschreibtest), liegen die Korrelationen des Ein-Minuten-Lese流利keitstests mit anderen Lesetests zwischen 0,69 und 0,92. Für den Ein-Minuten-Lese流利keitstests liegen Normtabellen für Erwachsene vor ( $N=241$ ). Bei der Auswertung des Rechtschreibtests musste auf die Normwerte der 4. Jahrgangsstufe zurückgegriffen werden, da keine Vergleichswerte in höheren Altersstufen existieren [122].

### **3.3 IQ-Testung/CFT 20-R**

Zur Differenzierung zwischen einer umschriebenen LRS und einer LRS im Rahmen eines allgemein verminderten IQs sowie zur groben Einschätzung der Intelligenz der DM1-Patienten wurde ergänzend der CFT 20-R durchgeführt.

#### **3.3.1 Untersuchungsspektrum und Durchführung**

Der Test untersucht das allgemeine intellektuelle Niveau (Grundintelligenz). Die Aufgabenstellungen sind sprachfrei und anschaulich gehalten, so dass der Test unabhängig von den Sprachkenntnissen durchgeführt werden kann. Geprüft wird die Fähigkeit, figurale Beziehungen sowie formal-logische Denkprobleme bei stetig zunehmendem Schwierigkeitsgrad zu erkennen. Die Anzahl richtig gelöster Aufgaben in einer bestimmten Zeit kann in jeder Altersklasse (8,5-60 Jahre) einem bestimmten IQ-Wert zugeordnet werden. Der CFT 20-R enthält zwei Teile (1 und 2), die jeweils aus 4 Untertests (Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen) zusammengesetzt sind. Der Testleiter hat zwei unterschiedliche Zeitvorgaben zur Verfügung (Testzeitverlängerung), die je nach Arbeitsgeschwindigkeit der Probanden eingesetzt werden können [123].

#### **3.3.2 Gütekriterien und Normierung**

Die Reliabilität bewegt sich bei den Testwiederholungskoeffizienten zwischen 0,80 und 0,82 und liegt für den Konsistenzkoeffizient bei 0,95 für den CFT 20-R Gesamttest. Korrelationskoeffizient im Vergleich mit anderen Intelligenztests liegt für den Vorläufertest CFT 20 zwischen  $r = 0,57$  und  $r = 0,73$  [123].

Für den CFT 20-R liegen im Bereich 8,5-19 Jahre sowohl Alters- als auch Klassennormwerte vor. Für den Altersbereich des Studienkollektivs (20-60 Jahre) existieren Normtabellen in 5-Jahresschritten nur für den Teil 1 mit und ohne Testzeitverlängerung [123]. Die Datenerhebung beschränkt sich daher auf die Durchführung dieser Testeinheit (Teil 1).

#### **3.4 Altersnorm-/IQ-Diskrepanz-Kriterium**

Die Diagnostik der Dyslexie orientiert sich an der Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Lese- und/oder Rechtschreibstörung 2015 [116]. Unterschieden wird das Altersnorm- und Klassennorm-Diskrepanz-Kriterium von dem Kriterium der IQ-Diskrepanz. In dieser Studie konnte das

Klassennorm-Diskrepanz-Kriterium nicht angewendet werden, da die Patienten fast ausnahmslos ihre schulische und berufliche Laufbahn abgeschlossen hatten. Die cut-off-Werte im Rahmen des Altersnorm-Diskrepanz-Kriteriums und IQ-Diskrepanz-Kriteriums sind in der folgenden **Tab. 1** [124] veranschaulichend dargestellt.

<b>Leitliniengerechte Diagnosekriterien</b>		
Diagnosekriterium	Inhalt	Umsetzung
Altersnorm-Diskrepanz-Kriterium	unterdurchschnittliche Leistung (<1,5SD unter dem Normwert*) in dem jeweiligen Testverfahren gemäß der Altersnorm	PR < 8
IQ-Diskrepanz-Kriterium	unterdurchschnittliche Leistung in dem jeweiligen Testverfahren (<1SD) gemäß der Altersnorm UND erwartungswidrig schwache Leistung in dem jeweiligen Testverfahren im Vergleich zum IQ-Wert	PR ≤ 16 UND Diskrepanz aus den jeweiligen PR oder IQ-Werten ≥ 1 SD

\*1 SD, wenn eine klinische Untersuchung und Ergebnisse von psychometrischen Verfahren das Vorliegen von Leseschwierigkeiten bestätigen (PR ≤ 16)

**Tab. 1** Kriterien der Altersnorm-Diskrepanz und der IQ-Diskrepanz entsprechend der Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Lese- und/oder Rechtschreibstörung 2015

### 3.5 MIRS

Zur Beurteilung des Ausmaßes körperlicher Beeinträchtigungen wurde der im klinischen Alltag etablierte Score der Muscular Impairment Rating Scale verwendet [125].

### 3.6 Statistische Auswertung mittels SPSS

Zur statistischen Datenauswertung wurde das Programm SPSS Statistics 23 verwendet. Die Ergebnisauswertung fand in Kooperation mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München statt.

Deskriptive und explorative Analysen dienen der detaillierten Kollektivbeschreibung und den Häufigkeitsermittlungen. Zum Vergleich von Häufigkeiten zwischen zwei Gruppen wurde, aufgrund der großen Fallzahlen, überwiegend der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bei kleinen Stichproben der exakte Test nach Fisher verwendet. Der Vergleich von Mittelwerten erfolgte durch den T-Test bei unabhängigen Stichproben, sowie bei nichtparametrischen Werten mittels ANOVA. Zur Untersuchung von Korrelationen wurden der Spearman- und Pearson-Koeffizient herangezogen.

## IV. Ergebnisse

### 1. LRS-Fragebogen

#### *1.1 Gesamt-Patientenkollektiv*

##### *1.1.1 Rücklaufquote und Diagnosesicherung*

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 549 DM-Patienten kontaktiert. Bei einer Rücklaufquote von 57,38% (315 Patienten) erklärten sich 131 (41,59%) DM1-Patienten und 157 (49,84%) DM2-Patienten zur Teilnahme bereit. 19 Patienten (6,03%) konnten wegen fehlender Adressdaten nicht kontaktiert werden, 7 Patienten (2,22%) waren zwischenzeitlich verstorben. Ein Patient war fälschlicherweise im *DM-Patientenregister für Deutschland* angemeldet und wurde aufgrund einer fehlenden DM-Diagnose ausgeschlossen.

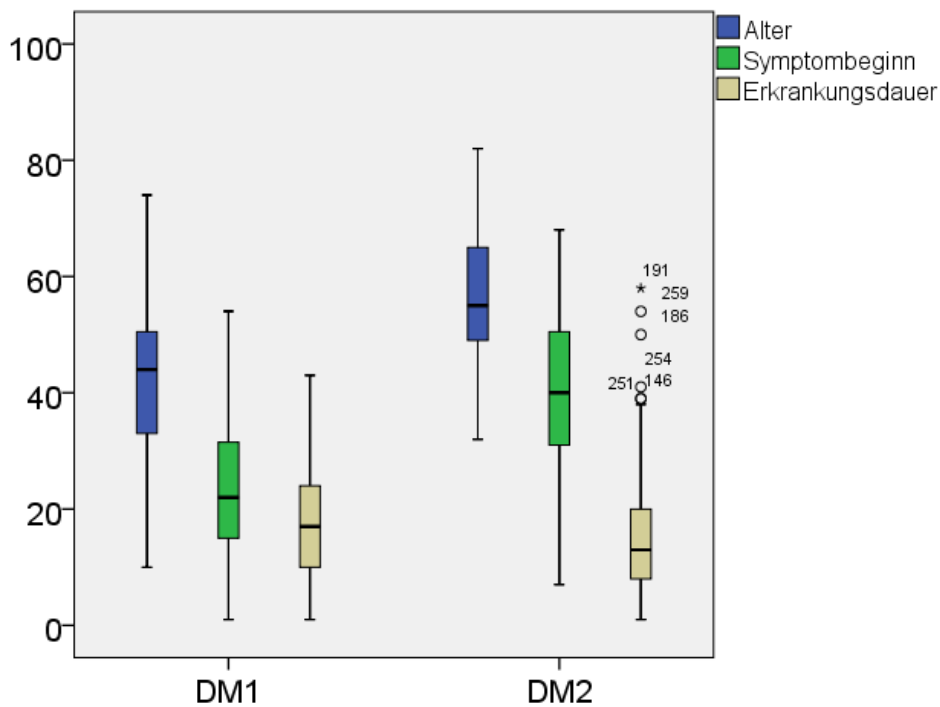
Das Studienkollektiv umfasst somit 131 DM1-Patienten. In der Vergleichsgruppe nahmen insgesamt 157 DM2-Patienten teil. Die Einverständniserklärung zur Verwendung der erhobenen Daten liegt von allen Patienten vor.

##### *1.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung*

Das Alter ist in beiden DM-Populationen normalverteilt. Der Altersdurchschnitt liegt im DM1-Kollektiv mit 46,6% weiblichen Patienten bei  $42,95 \pm 13,16$  (10-74; Median: 45) Jahren, im DM2-Kollektiv mit 65,6% weiblichen Patienten bei  $54,53 \pm 12,81$  (4-82; Median: 55) Jahren (**Abb. 3, Seite 29**).

##### *1.1.3 Symptombeginn und Erkrankungsdauer*

Aus den bestehenden Daten des *DM-Patientenregisters für Deutschland* konnte entnommen werden, dass sich das DM1-Kollektiv überwiegend aus Patienten mit adulter Form zusammensetzt (juvenil: 12 Patienten (9,16%); kongenital: 4 Patienten (3,05%)). Die ersten Symptome zeigten sich bei den DM1-Patienten mit  $24,21 \pm 13,65$  (1-54; Median: 22) Jahren und damit durchschnittlich 16 Jahre vor den DM2-Patienten mit  $40,39 \pm 1,53$  (7-68; Median: 40) Jahren. Unterschiede im Symptombeginn zwischen den DM1- und DM2-Patienten waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Erkrankungsdauer lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung im DM1-Kollektiv im Durchschnitt bei  $17,58 \pm 10,01$  (1-43; Median: 17) Jahren, im DM2-Kollektiv bei  $16,27 \pm 1,34$  (1-58; Median: 13) Jahren (**Abb. 3, Seite 29**).



**Abb. 3** Kollektivbeschreibung mit Alter, Symptombeginn und Erkrankungsdauer (DM1 und DM2 im Vergleich)

### 1.1.4 Repeat-Verlängerung

Die molekulargenetischen Befunde der DM1-Patienten enthielten Repeatlängen von 50-2200 CTG-Triplets. Mit einem Median von 425 liegt der Durchschnitt bei  $520 \pm 386$  Repeats (kongenital: 1200; juvenil: 625; adult: 489). **Tab. 2** zeigt eine detaillierte Aufstellung der Verteilung gestaffelt nach geringer (<300), mittlerer (300-600), großer (601-900) und sehr großer (>900) Expansion.

Prozentuale Verteilung der Repeatlänge der DM1-Patienten (N=118)				
Repeatlänge [CTG]	<300	300-600	601-900	>900
DM1-Patienten	36 (30,5%)	48 (40,7%)	17 (14,4%)	17 (14,4%)

**Tab. 2** Prozentuale Verteilung der Repeatlänge der DM1-Patienten (nicht berücksichtigt sind 13 Patienten, keine exakte Repeatlänge bekannt)

### 1.2 Auswertung des LRS-Fragebogens

Die Auswertung des Fragebogens ist auf die wesentlichen, objektivierbaren Aspekte beschränkt. Dazu zählen der Fragenblock zum Schul- und beruflichen Abschluss, zu Entwicklungsschwierigkeiten während der Schulzeit und zu speziellen Schulfächern (Mathematik, Deutsch, Sport), außerdem Informationen zu Fremdsprachenkenntnissen und zum bevorzugten Lernstil sowie Angaben von gesundheitlichen Problemen und Beurteilung von Rechtschreibschwierigkeiten im Alltag.

### 1.2.1 Schulabschluss und beruflicher Abschluss

Schulabschluss: 124 DM1-Patienten (92,31%) gaben einen Schulabschluss an. 27 erreichten einen Hauptschulabschluss (20,6%), 31 die mittlere Reife (23,7%) und 61 die (Fach-)Hochschulreife (46,6%). In 2 Fällen konnte der Abschluss nicht genauer zugeordnet werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich 3 DM1-Patienten noch in schulischer Ausbildung, weitere 7 Patienten gaben keinen Schulabschluss an. Diese und weitere Daten der DM2-Patienten sind in der **Tab. 3** zusammengefasst.

<b>Höchster Schulabschluss (im Vergleich DM1/2)</b>		
	DM1	DM2
Hauptschule	27 (20,6%)	28 (17,9%)
Realschule	31 (23,7%)	47 (30,0%)
Abitur	61 (46,6%)	69 (44,0%)
keine Angaben zum Schulabschluss	7 (5,3%)	8 (5,1%)
noch in schulischer Ausbildung	3 (2,3%)	1 (0,6%)
keine nähere Bezeichnung des Abschlusses	2 (1,6%)	4 (2,5%)

**Tab. 3** Höchster Schulabschluss (DM1 und DM2 im Vergleich)

Legende: Hauptschule (inkl. Volksschule)

Mittlere Reife (POS-Abschluss, Realschulabschluss)

(Fach-)Hochschulreife (Abitur, FOS/BOS-Abschluss)

Keine näheren Angaben (Gesamtschule, Haushaltsschule, High school, Lernförderabschluss)

Beruflicher Abschluss: Als höchste berufliche Qualifikation absolvierten 77 (58,8%) DM1-Patienten und 106 (67,5%) der DM2-Patienten eine Ausbildung. 31 (23,6%) Patienten des DM1-Kollektivs und 41 (26,1%) Patienten des DM2-Kollektivs beendeten ein Studium und erzielten somit einen (Fach-)Hochschulabschluss. Keine Angaben zum beruflichen Abschluss machten 17 DM1-Patienten (13,0%) und 8 DM2-Patienten (5,1%) (**Tab. 4**).

<b>Höchste berufliche Qualifikation (im Vergleich DM1/2)</b>		
	DM1	DM2
Ausbildung	77 (58,8%)	106 (67,5%)
Studium*	31 (23,6%)	41 (26,1%)
keine Angaben zum beruflichen Abschluss	17 (13,0%)	8 (5,1%)
noch in beruflicher Ausbildung	3 (2,3%)	0
noch in schulischer Ausbildung	3 (2,3%)	1 (0,6%)
keine nähere Bezeichnung des Abschlusses	0	1 (0,6%)

**Tab. 4** Höchste berufliche Qualifikation (DM1 und DM2 im Vergleich)

\*davon 10 DM1-Patienten (7,6%) und 17 DM2-Patienten (10,8%) mit bereits vorangegangener Ausbildung

Die beiden Patientenkollektive unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit der jeweiligen Schul- und Berufsabschlüsse nicht signifikant voneinander (Chi Quadrat nach Pearson: H:  $p=0,551$ ; R:  $p=0,233$ ; Abitur:  $p=0,657$ ; Ausbildung:  $p=0,125$ ; Studium:  $p=0,632$ ).

### Subgruppenanalyse

Das Kollektiv aus DM1-Patienten mit Repeatlänge  $<900$  wird als DM1- $<900$  (N=101) bezeichnet, die Patientengruppe mit Repeatlänge  $>900$  (N=17) als DM1- $>900$ . Diese Subgruppenanalyse zeigt, dass in der Patientengruppe DM1- $>900$  deutlich weniger Personen die Fach-/Hochschulreife bzw. ein Studium absolvierten. Beide Unterschiede sind auf einem Niveau von  $p<0,05$  signifikant (Fach-/Hochschulreife:  $p=0,017$ ; Studium:  $p=0,035$ ). Detaillierte Prozentangaben sind in **Tab. 5** dargestellt.

<b>Höchster Schul- und beruflicher Abschluss (abhängig von der Repeatlänge)</b>			
	DM1- $<900$	DM1- $>900$ (N=17)	Signifikanz
Hauptschule	20 (21,28%)*	5 (35,71%)**	0,273
Realschule	19 (20,21%)*	5 (35,71%)**	0,241
Abitur	55 (58,51%)*	4 (28,57%)**	<b>0,017</b>
Ausbildung	60 (67,42%)*	10 (90,91%)**	0,583
Studium	29 (32,58%)*	1 (9,09%)**	<b>0,035</b>

**Tab. 5** Höchster Schul- und beruflicher Abschluss (abhängig von der Repeatlänge)  
 Prozentangaben beziehen sich auf 94\* bzw. 14\*\* Patienten mit H/R/Abitur  
 Prozentangaben beziehen sich auf 89\* bzw. 11\*\* Patienten mit Ausbildung/Studium

### **1.2.2 Schulfächer**

Die auf die Fächer Mathematik, Deutsch und Sport fokussierte Auswertung der Freitextfrage „In welchen Fächern waren besonders Sie gut (ab der 5. Klasse)?“ ergab folgendes Ergebnis:

<b>"In welchen Fächern waren Sie besonders gut (ab der 5. Klasse)?"</b>		
	DM1	DM2
Deutsch	44 (33,6%)	82 (52,2%)
Mathematik	50 (38,2%)	69 (43,9%)
Sport	41 (31,3%)	52 (33,1%)

**Tab. 6** Prozentangaben derjenigen Patienten, die die Frage mit ‚ja‘ beantworteten

### **1.2.3 Entwicklungsschwierigkeiten während der Schulzeit**

Der Fragenblock zu Lernschwierigkeiten während der Schulzeit ist in dichotomer Form gestellt. **Tab. 7** zeigt eine prozentuale Aufstellung der mit ‚ja‘ beantworteten Fragen:



<b>Entwicklungsschwierigkeiten während der Schulzeit (DM1/2 im Vergleich)</b>			
	DM1	DM2	Signifikanz
Erlernen des Lesens	18,32%	16,56%	0,766
Rechtschreibung erlernen	32,06%	21,02%	0,047
Schreiben lernen	13,08%	11,46%	0,767
Probleme beim Kopfrechnen	29,01%	18,47%	0,041
Einstufung der Patienten „mit Lernproblemen“	19,08%	8,28%	<b>0,004</b>

**Tab. 7** Originalfrage: "Erinnern Sie sich an irgendwelche Schwierigkeiten in den folgenden Bereichen während Ihrer gesamten Schulzeit?"

Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Prävalenz von „Rechtschreibproblemen“ ( $p=0,047$ ) und „Schwierigkeiten beim Kopfrechnen“ ( $p=0,041$ ) sowie eine hochsignifikant erhöhte Prävalenz für die Einstufung der Patienten „mit Lernproblemen“ ( $p=0,004$ ) bei DM1- gegenüber DM2-Patienten.

### Nachhilfeunterricht

Im DM1-Kollektiv erhielten mit 36,64% mehr als doppelt so viel Patienten Nachhilfeunterricht als im DM2-Kollektiv mit 17,83%.

### **1.2.4 Fremdsprachen**

Die Frage, ob eine Fremdsprache fließend gesprochen werde, wurde von 49 DM1- und 44 DM2-Patienten mit ‚ja‘ beantwortet. Davon gaben 18,37% des DM1-Kollektivs und 18,18% des DM2-Kollektivs an, in dieser Sprache ebenfalls Schwierigkeiten im Sinne einer Lese-Rechtschreibschwäche zu haben.

### **1.2.5 Lernstil**

Mehrfachantworten konnten bei der Frage nach der bevorzugten Lernmethode gegeben werden. Mit 60,31% bei den DM1-Patienten und 62,42% bei den DM2-Patienten führt in beiden DM-Kollektiven das „Lesen von Informationen in kurzen Artikeln oder Büchern“ (**Tab. 8**). DM1-Patienten bevorzugen im Vergleich zu DM2-Patienten außerdem „Diskussionen in Gruppen oder mit Freunden“ sowie „wenn Informationen mündlich präsentiert werden“ (**Tab. 8**).

<b>Präferierter Lernstil der DM1- und DM2-Patienten</b>		
	DM1	DM2
Anschauen informativer Videos	33,59%	29,94%
Diskussionen in Gruppen oder mit Freunden	41,22%	29,94%
Demonstrationen, welche direkt beobachtet werden können	31,30%	40,76%
Lesen von Informationen in kurzen Artikeln oder Büchern	60,31%	62,42%
Wenn Informationen mündlich präsentiert werden	31,30%	18,47%
Wenn Informationen mündlich mit visueller Unterstützung dargestellt werden	54,20%	52,87%
Wenn neue Informationen mittels Diagrammen, wie z.B. Flussdiagramme, unterstützt werden	14,50%	17,83%

Tab. 8 Präferierter Lernstil (DM1 und 2 im Vergleich)

### 1.2.6 Gesundheitliche Probleme

Gesundheitliche Probleme im Bereich Sehen und Hören wurden mit wenigen orientierenden Fragen abgedeckt. Die ausschlaggebende Frage, ob die Lesefähigkeit durch eine Sehbehinderung eingeschränkt ist, wurde von 10 DM1- und 20 DM2-Patienten mit ‚ja‘ beantwortet. Die weiteren Ergebnisse sind der **Tab. 9** und **Tab. 10** zu entnehmen.

<b>"Befindet sich Ihr Sehvermögen im Normbereich?"</b>		
	DM1	DM2
Sehvermögen im Normbereich	44,27%	31,21%
<b>"Wenn nein, benennen Sie bitte die Art der Abweichung vom Normbereich."</b>		
Kurz-/Weitsichtigkeit	55,73%	65,61%
Doppelbilder	3,82%	6,37%
Schielen	3,05%	1,27%
Farbenfehlsichtigkeit	2,29%	0,64%
Katarakt	37,40%	50,96%
Beeinträchtigung der Lese-/Schreibfähigkeit	7,63%	12,74%

Tab. 9 Sehvermögen (DM1 und 2 im Vergleich)

<b>"Ist Ihr Hörvermögen im Normbereich?"</b>		
	DM1	DM2
Hörvermögen im Normbereich	84,73%	43,95%
<b>Wenn nein, benennen Sie bitte die Art der Abweichung vom Normbereich.</b>		
Tragen eines Hörgerätes	2,29%	21,02%

Schwierigkeiten Gesprochenes inhaltlich zu verstehen	2,29%	17,20%
nur leicht abgeschwächtes Hörvermögen	11,45%	31,21%

Tab. 10 Hörvermögen (DM1 und 2 im Vergleich)

### 1.2.7 Beurteilung von Rechtschreibschwierigkeiten im Alltag

Der Fragebogen erhebt über eine subjektive Einschätzung der Patienten das Ausmaß von Rechtschreibschwierigkeiten im Alltag. Dabei geben von den DM1-Patienten 12,9% mehr das Auftreten von Rechtschreibfehlern im Alltag an als DM2-Patienten.

„Fühlen Sie sich durch irgendeinen der folgenden Punkte angesprochen?“

Beurteilung von Rechtschreibschwierigkeiten im Alltag		
	DM1	DM2
Sie müssen Ihre Arbeit öfters überarbeiten bzw. mehr Zeit darin investieren als andere?	26,72%	28,66%
Während Sie schreiben		
<b>machen Sie Rechtschreibfehler</b>	<b>39,69%</b>	<b>26,75%</b>
übersehen Sie kurze Wörter	24,43%	19,11%
bringen Sie die Enden von Wörtern durcheinander	16,03%	9,55%
vergessen Sie Punkt oder Komma	31,30%	23,57%
Vermischen Sie in manchen Sätzen Wörter so, dass sie keinen Sinn mehr ergeben?	10,69%	8,92%
Haben Sie das Gefühl, dass Sie Sätze beginnen und dann vergessen wie Sie diese beenden wollten?	18,32%	30,57%
Schreiben Sie in langen, verschlungenen Sätzen?	25,95%	26,11%
Finden Sie es schwierig die richtigen Worte für das zu finden, was Sie sagen möchten?	24,43%	36,31%
Benutzen Sie einen Computer um Texte zu schreiben?	60,31%	60,51%
Hat das Verwenden eines Computers Ihre Rechtschreibung verbessert?	19,85%	19,11%

Tab. 11 Selbsteinschätzung durch die Patienten (DM1 und 2 im Vergleich)

### 1.2.8 Schriftprobe

Bei der Schriftprobe handelt es sich um einen von den Patienten produzierten Text, dessen Inhalt nicht relevant für die Auswertung war und daher frei gewählt werden durfte. Da sich die Anzahl geschriebener Worte teilweise deutlich unterscheidet, wurde für die Auswertung eine maximale Obergrenze von 50 Wörtern festgelegt. Die Anzahl an falsch geschriebenen Wörtern wird in Prozent angegeben. Mit einer durchschnittlichen Fehlerquote von 3,59% falsch geschriebener Wörter bei DM1-Patienten unterscheiden sie sich signifikant von den DM2-Patienten mit 1,66% ( $p=0,002$ ).

## 2. Auswertung von SLRT II und CFT 20-R

In einen ergänzenden Lese-Rechtschreibtest (SLRT II) willigten 58 Patienten (44,27%) des DM1-Studienkollektivs ein.

Da es sich bei dem SLRT II um einen deutschsprachigen Test handelt, ist er nur bei Patienten mit deutscher Muttersprache bzw. ausreichenden Deutschkenntnissen aussagekräftig, weshalb das Testergebnis eines Probanden nicht in die Statistiken dieser Arbeit mit aufgenommen werden konnte. Die Patientengruppe mit  $N=57$ , deren Ergebnisse des SLRT II in die Auswertung eingingen, wird als DM1-SLRT-Kollektiv bezeichnet.

### 2.1 Patientenkollektiv (SLRT II)

Das Durchschnittsalter des DM1-SLRT-Kollektivs, mit einem weiblichen Anteil von 40,4%, liegt bei Testdurchführung bei  $41,37 \pm 12,16$  Jahren (18-67; Median: 43). Die Alterskurve ist normalverteilt. In dieser Subgruppe beträgt die Repeatlänge im Durchschnitt  $470 \pm 333$  CTG-Triplets ( $N=54$ ; 75-1550; Median: 372,5), davon 31,5% <300, 44,4% zwischen 301-600, 14,8% zwischen 601-900 und 9,3% >900. Im Vergleich zum Gesamt-DM1-Kollektiv besteht in der prozentualen Verteilung der Repeatlängen kein signifikanter Unterschied ( $p=0,689$ ). Ebenso stellen die DM1-SLRT-Patienten hinsichtlich des Symptombeginns (durchschnittlich  $23,16 \pm 13,55$  Jahre; 3-54; Median: 21) ein repräsentatives Bild für das DM1-Kollektiv dar. Die für die Interpretation der Ergebnisse relevante Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Testdurchführung liegt im Durchschnitt bei  $17,98 \pm 9,48$  Jahren (2-43; Median: 16,5). **Tab. 12** ermöglicht einen direkten Vergleich der Patientenkollektive DM1 und DM2 mit DM1-SLRT.

Patientenkollektivbeschreibung (DM1 vs. DM2 vs. DM1-SLRT)			
	DM1	DM2	DM1-SLRT
Geschlecht (w) [%]	46,6	65,6	40,4
Alter [a]	$42,95 \pm 13,16$	$54,53 \pm 12,81$	$41,37 \pm 12,16$
Symptombeginn [a]	$24,21 \pm 13,65$	$40,39 \pm 1,53$	$23,16 \pm 13,55$
Erkrankungsdauer [a]	$17,58 \pm 10,01$	$16,27 \pm 1,34$	$17,98 \pm 9,48$
Repeatlänge [CTG]	$520 \pm 386$	/	$470 \pm 333$

Tab. 12 Überblick der demographischen Daten (Stand 01.01.2015)

Bei allen 57 DM1-Patienten wurde die körperliche Beeinträchtigung mithilfe des MIRS gemessen.

MIRS-Häufigkeiten im DM1_SLRT-Kollektiv				
MIRS 1	MIRS 2	MIRS 3	MIRS 4	MIRS 5
0	15 (26,3%)	24 (42,1%)	15 (26,3%)	3 (5,3%)

Tab. 13 MIRS im DM1\_SLRT-Kollektiv

## 2.2 Dyslexie-Diagnostik

Im SLRT II entspricht die in einer Minute maximal erreichte Anzahl richtig gelesener Wörter einem bestimmten Prozentrang (PR) aus der Normtabelle. Der PR gibt an, wie viel Prozent bei dem Test schlechter abgeschnitten hatten als der Proband. Für eine detaillierte Anleitung zur Testauswertung wird auf das Test-Manual verwiesen [122].

Ein Testergebnis ist ab einer Standardabweichung (SD) unter dem Durchschnitt auffällig und kann bereits als Leseschwäche angesehen werden. Dies entspricht - mit 96 richtig gelesenen Wörtern und 55 richtig gelesenen Pseudowörtern - einem Prozentrang von 16. Der Benchmark für eine Lesestörung unterliegt gemäß der Leitlinie einem gewissen Spielraum zwischen 1,0-1,5 SD unter dem Normwert (siehe dazu **Kapitel 3.5**).

### Kriterium der Altersnorm-Diskrepanz

Das Kriterium der Altersnorm-Diskrepanz bewertet eine Leistung schlechter als 1,5SD unter dem Normwert als Lesestörung (Dyslexie). 1,5 SD unterhalb des Normwerts entspricht beim Wortlesen einem PR von 6-7, beim Pseudowortlesen einem PR von 8-10. **Tab. 14** zeigt die prozentuale Verteilung der Ergebnisse der 57 getesteten DM1-Patienten des DM1-SLRT-Kollektivs:

Kriterium der Altersnormdiskrepanz						
	Abweichung vom Normwert	PR Wortlesen	%	PR Pseudo-WL	%	Schnittmenge (%)
<b>Dyslexie</b>	> 1,5 SD	< PR 8	31,6	< PR 11	56,1	<b>28,1</b>
Leseschwäche	1-1,5 SD	PR 8-16	8,8	PR 11-16	5,3	1,8
Normbereich	< 1 SD	> PR 16	59,6	> PR 16	38,6	36,8

Tab. 14 Prozentuale Verteilung der SLRT II Ergebnisse (eingeteilt nach Dyslexie, Leseschwäche und Normbereich)

**Das Kriterium der Altersnorm-Diskrepanz für die Diagnose einer Dyslexie erfüllen in allen getesteten Teilbereichen (WL & PWL) 16 (28,1%) der getesteten DM1-Patienten.**

### IQ-Diskrepanzkriterium

Bei allen anderen Patienten, insbesondere bei denjenigen mit PR zwischen 8 und 16 (Evidenz von Leseschwierigkeiten), bleibt das IQ-Diskrepanzkriterium zu überprüfen. Das bedeutet: Liegt der von den Patienten tatsächlich erreichte PR im SLRT II-Test mind. 1,0 SD unter dem aufgrund der Intelligenz (IQ-Wert) zu erwartenden Leistungsniveau (PR)?

Von den 41 Patienten, die das Kriterium der Altersnorm-Diskrepanz nicht oder nicht vollständig erfüllen ( $PR \geq 8$  im Wortlesen und/oder  $PR \geq 11$  im Pseudowortlesen) wurden 19,51% auf das IQ-Diskrepanzkriterium hin geprüft. Zur Beurteilung des IQs wurde der CFT 20-R verwendet.

Der IQ-Wert wurde mithilfe des Normwert-Rechners von Psychometrica in einen PR transformiert [126]. Die individuellen Testergebnisse sind in der **Tab. 15** für WL und in der **Tab. 16** für PWL dargestellt.

Bei 2 (25%) der getesteten Patienten liegt der erreichte PR sowohl im Wort- als auch im Pseudowortlesen im Bereich einer Leseschwäche (Evidenz von Leseschwierigkeiten) und mind. 1 SD unter dem Leistungsniveau, das aufgrund des erzielten IQ-Wertes zu erwarten gewesen wäre. **Das IQ-Diskrepanzkriterium für die Diagnose einer Dyslexie ist bei 2 DM1-Patienten erfüllt.**

<b>Kriterium der IQ-Diskrepanz (Wortlesen)</b>				
Erreichter IQ-Wert im CFT 20-R	Aufgrund der Intelligenz zu erwartender PR	Erwarteter PR minus 1SD	Tatsächlich erreichter PR im SLRT II	Kriterium der IQ-Diskrepanz erfüllt
100	50	14-16	8-9	ja
83	12,85	3-5	6-7	nein
87	19,31	3-5	10-11	nein
114	82,47	50	10-11	ja
69	1,94	<1	23-24	nein
118	88,49	59-62	59-62	nein
68	1,64	<1	29-31	nein
102	55,3	18	63-64	nein

**Tab. 15** Kriterium der IQ-Diskrepanz (Wortlesen)

<b>Kriterium der IQ-Diskrepanz (Pseudowortlesen)</b>				
Erreichter IQ-Wert im CFT 20-R	Aufgrund der Intelligenz zu erwartender PR	Erwarteter PR minus 1SD	Tatsächlich erreichter PR im SLRT II	Kriterium der IQ-Diskrepanz erfüllt
100	50	15-16	13-14	ja
83	12,85	1-2	15-16	nein
87	19,31	3-6	7	nein
114	82,47	45-47	8-10	ja
69	1,94	<1	3-6	nein
118	88,49	53-56	57-58	nein
68	1,64	<1	1-2	nein
102	55,3	17-19	63	nein

Tab. 16 Kriterium der IQ-Diskrepanz (Pseudowortlesen)

### Zusammenfassung:

57 DM1-Patienten wurden mittels zweier standardisierter Tests auf eine Dyslexie hin untersucht. Der SLRT II zur Quantifizierung der Leseleistung diente der Untersuchung des Kriteriums der Altersnorm-Diskrepanz, in Kombination mit dem Intelligenztest CFT 20-R wurde das IQ-Diskrepanzkriterium überprüft.

**Das Kriterium der Altersnormdiskrepanz wurde von 16 DM1-Patienten erfüllt, das IQ-Diskrepanzkriterium von 2 DM1-Patienten. Insgesamt ergibt sich aus den Kriterien der Altersnorm- und der IQ-Diskrepanz somit eine Dyslexie-Prävalenz von 31,58% im untersuchten DM1-SLRT-Kollektiv (18 Patienten).**

Da der Rechtschreibtest lediglich für Personen im Grundschulalter genormt ist und keinen Vergleich mit Erwachsenen erlaubt, wurde auf eine Berücksichtigung der Rechtschreibleistung im Sinne einer LRS-Diagnostik verzichtet.

### Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Dyslexie

Während das Verhältnis bei den Patienten ohne Dyslexie ausgeglichen ist, überwiegt der Männeranteil bei Dyslexie-Patienten deutlich mit 1:5. Der Mittelwert der Repeatlängen liegt in der Patientengruppe mit Dyslexie signifikant höher im Vergleich zu der Patientengruppe ohne Dyslexie ( $p=0,036$ ). **Tab. 17** beschreibt die Patientengruppen mit und ohne Dyslexie genauer und zeigt weitere Vergleiche hinsichtlich des Symptombeginns, der Erkrankungsdauer sowie der höchsten schulischen und beruflichen Qualifikation.

Vergleich der Patientengruppe mit und ohne Dyslexie		
	DM1-Pat. mit Dyslexie	DM1-Pat. ohne Dyslexie
Geschlecht (w:m)	1:5	≈1:1
Alter [a]	37,50 ± 11,94	43,15 ± 11,99
Symptombeginn [a]	19,44 ± 11,61	24,92 ± 14,18
Erkrankungsdauer [a]	18,06 ± 8,24	17,95 ± 10,13
Repeatlänge [CTG]	616 ± 425	409 ± 270
Hauptschulabschluss	38,89 %	15,38 %
Realschulabschluss	5,56 %	28,21 %
Abitur	50,00 %	46,15 %
Ausbildung	61,11 %	61,54 %
Studium	16,67 %	23,08 %

Tab. 17 Vergleich der Patientengruppe mit und ohne Dyslexie

### IQ-Test bei Patienten mit Dyslexie

Von den 18 DM1-Patienten mit Dyslexie wurde bei 72,22% ein IQ-Test durchgeführt. Davon erreichten 53,85% einen normwertigen IQ.

## **2.3 Einzelauswertung der SLRT Ergebnisse**

### **2.3.1 Wortlesen und Pseudowortlesen**

Das getestete DM1-SLRT-Kollektiv erzielte durchschnittlich  $95,04 \pm 21,82$  (35-126; Median: 101) richtig gelesene Wörter und  $49,37 \pm 17,92$  (17-87; Median: 48) richtig gelesene Pseudowörter in einer Minute. Einem PR von 50 entsprechen 115 Wörter und 74 Pseudowörter.

Von 35 DM1-Patienten, die beim PWL einen  $PR \leq 16$  erzielten, lagen 22,81% beim WL im Normbereich (**Tab. 18**).

Kreuztabelle WL &PWL			
		Pseudowortlesen	
		Lesestörung/-schwäche	Normbereich
Wort- lesen	Lesestörung/-schwäche	38,60%	1,75%
	Normbereich	22,81%	36,84%

Tab.18 Wortlesen/Pseudowortlesen bei DM1-Patienten

Der erreichte PR im Pseudowortlesen korreliert schwach mit der Repeatlänge, dem Symptombeginn und der Erkrankungsdauer (**Tab. 19**).



Korrelationen zwischen PR und DM-Charakteristika				
	Wortlesen	Signifikanz	Pseudowortlesen	Signifikanz
Repeatlänge	r= -0,139	nicht signifikant	r= -0,272	p=0,023
Symptombeginn	r= 0,050	nicht signifikant	r= 0,225	p=0,048
Erkrankungsdauer	r= -0,191	nicht signifikant	r= -0,322	p=0,008

Tab. 19 Korrelationen zwischen PR und DM-Charakteristika DM1-Patienten

Die Mittelwerte der Anzahl richtig gelesener Wörter im Wortlesen und Pseudowortlesen nehmen mit zunehmendem MIRS tendenziell ab. Dieser Trend hält einem Test auf Signifikanz allerdings nicht Stand (ANOVA: PR-WL: p=0,295; PR-PWL: p=0,278) (Tab. 20).

Korrelationen zwischen MIRS und Leseleistung		
	Wortlesen	Pseudowortlesen
MIRS 1	/	/
MIRS 2	103 +/- 14	49 +/- 16
MIRS 3	95 +/- 23	54 +/- 20
MIRS 4	89 +/- 24	45 +/- 17
MIRS 5	84 +/- 30	36 +/- 8

Tab. 20 Korrelationen zwischen MIRS und Leseleistung DM1-Patienten

Die Leseleistung korreliert außerdem mit dem Bildungsniveau. Die durchschnittliche Anzahl richtig gelesener Wörter steigt von Patienten mit Hauptschulabschluss über Realschulabschluss bis hin zum Abitur kontinuierlich an (Abb. 4a, 4b).

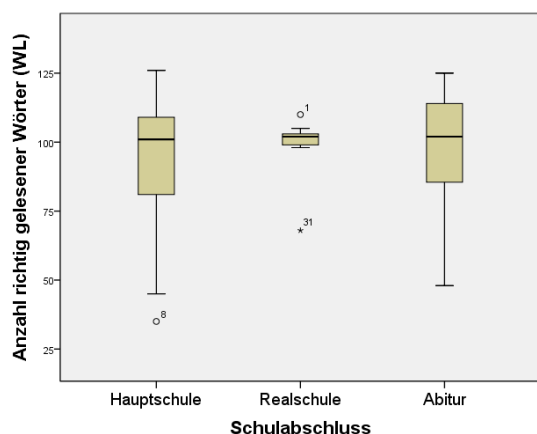


Abb. 4a Wortlesen

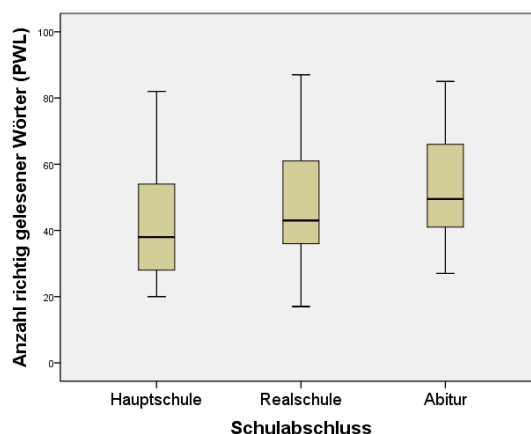


Abb. 4b Pseudowortlesen

### 2.3.2 Rechtschreibung

Die Fehlerauswertung des Rechtschreibtests unterscheidet zwischen nichtlauttreuen (N-Fehler), orthographischen (O-Fehler) Fehlern und Fehlern der Groß-/Kleinschreibung (GK-Fehler). Der Summe aus N- und O-Fehlern (NO-Fehler) sowie der Anzahl falsch

geschriebener Wörter wird ein PR zugeordnet ( $>2$  Fehler  $\rightarrow$   $PR \leq 80$ ), das Ausmaß an GK-Fehlern orientiert sich an einem ‚kritischen Wert‘ von 3.

13 Patienten erreichten aufgrund der NO-Fehler lediglich einen  $PR \leq 80$ , bei der Summe aller falsch geschriebenen Wörter lagen 16 Patienten in einem  $PR \leq 80$ . In der Kategorie GK-Fehler übertrafen 5 Patienten (8,8%) den kritischen Wert.

Auffällig ist der Zusammenhang zwischen Lese- und Rechtschreibleistung. Die Patientengruppe mit Dyslexie lieferte mit durchschnittlich 7,06 NO-Fehlern ( $p < 0,001$ ), 2,28 GK-Fehlern ( $p = 0,033$ ) und 8,61 falsch geschriebenen Wörtern ( $p < 0,001$ ) eine signifikant schlechtere Leistung ab als die Patientengruppe ohne Dyslexie (**Tab. 21**).

Rechtschreibleistung (im Vergleich DM1-Patienten mit/ohne Dyslexie)		
	DM1-Pat. mit Dyslexie	DM1-Pat. ohne Dyslexie
NO-Fehler	7,06 $\pm$ 9,76 (0;38)	0,84 $\pm$ 0,99 (0;4)
GK-Fehler	2,28 $\pm$ 4,48 (0;16)	0,46 $\pm$ 1,68 (0;10)
falsch geschriebene Wörter	8,61 $\pm$ 11,04 (0;39)	1,27 $\pm$ 2,00 (0;11)

**Tab. 21** Rechtschreibleistung (im Vergleich DM1-Patienten mit/ohne Dyslexie)  
Mittelwert  $\pm$  SD (Min; Max)

**Bei 11 von 18 Dyslexie-Patienten ergab die Auswertung mindestens 3 falsch geschriebene Wörter ( $PR \leq 80$ ). Eine kombinierte Teilleistungsstörung in den Bereichen Lesen und Rechtschreibung im Sinne einer LRS liegt bei diesen Patienten, 19,30% des DM1-SLRT-Kollektivs, nahe.**

#### *2.4 Einzelauswertung der CFT 20-R Ergebnisse*

Der IQ-Test wurde insgesamt bei 17 DM1-Patienten durchgeführt.

Die Summe aller in einer bestimmten Zeit richtig gelösten Aufgaben ergibt einen Rohwert. Die Normtabelle ordnet jedem dieser Rohwerte einen IQ-Wert zu.

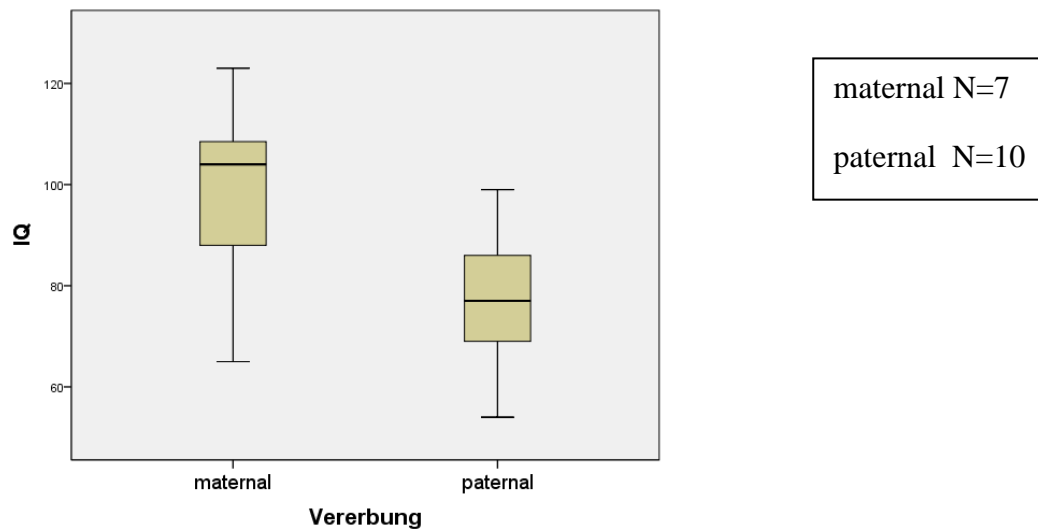
Im Durchschnitt liegt der IQ bei  $86,12 \pm 19,10$  (54-123; Median: 82). Im Normbereich ( $100 \pm 1$  SD (15)) liegen 7 Patienten (41,18%).

#### Zusammenhänge der IQ-Leistung mit DM-Kriterien

##### (Vererbung, Repeatlänge, Symptombeginn, Erkrankungsdauer, Bildungsniveau)

Bei den Patienten mit paternaler Vererbung liegt der durchschnittliche IQ mit  $77,90 \pm 13,84$  signifikant unter dem Mittelwert der Patienten mit maternaler Vererbung mit

97,86 ± 20,29 (p=0,029) (**Abb. 5**). Die IQ-Werte sind in dem untersuchten Kollektiv wie folgt verteilt:



**Abb. 5** Vergleich: IQ-Median bei maternaler und paternaler Vererbung

Der Anteil weiblicher Patienten liegt in dieser IQ-Testgruppe bei 29,41%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Mittelwertes in Abhängigkeit des Geschlechts (weiblich 88,00 ± 24,42; männlich 85,33 ± 17,64; p=0,803). Entgegen den Erwartungen erzielten Patienten mit zunehmender Repeatlänge einen höheren IQ (r=0,510; p=0,063). Ein Zusammenhang zwischen niedrigen IQ-Werten und hohen Repeatlängen kann in dem untersuchten Kollektiv ausgeschlossen werden. Weitere Ergebnisse sind in **Tab. 22** und **Tab. 23** zusammen gefasst.

Korrelationen zwischen IQ und DM-Charakteristika	
	IQ-Wert
Repeatlänge	r= 0,510; p= 0,063
Symptombeginn	r= -0,282; p= 0,272
Erkrankungsdauer	r= -0,172; p= 0,510

**Tab. 22** Korrelation zwischen IQ und DM-Charakteristika (nach Pearson)

Durchschnittlicher IQ (abhängig von Schul-/Berufsabschluss)	
	IQ-Wert (Mittelwert)
Hauptschulabschluss	90,17 ± 12,75 (76;106)
Realschulabschluss	61,67 ± 6,66 (54; 66)
Abitur	92,25 ± 19,78 (69;123)
Ausbildung	80,69 ± 16,56 (54;106)
Studium	96,50 ± 20,51 (82;111)

**Tab. 23** Durchschnittlicher IQ (abhängig von Schul-/Berufsabschluss)  
Mittelwert ± SD (Min; Max)

## **V. Diskussion**

Der kognitive Aspekt bei der DM1 ist sehr vielschichtig und gewinnt, neben der anfänglich im Vordergrund stehenden muskulären Symptomatik, stetig an Bedeutung. Eine aktuelle Metaanalyse bestätigte erneut eine umfassende kognitive Beeinträchtigung von Patienten mit Myotoner Dystrophie [127]. Kollektivbeschreibungen über DM-Patienten mit allgemeiner Intelligenzminderung wurden durch diverse differentialdiagnostische Untersuchungen über neurophysiologische Aspekte wie Konzentrationsstörungen, Dyslexie, Persönlichkeitsveränderungen und Autismus-Spektrums-Erkrankungen ergänzt. Diese Studie beschäftigte sich mit dem Thema der Dyslexie bzw. LRS bei Patienten mit Myotoner Dystrophie. Der Schwerpunkt lag dabei nicht auf pathogenetischen Erklärungsmodellen oder der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen strukturellen Gewebsveränderungen im cMRT und neuropsychologischen Testergebnissen, sondern auf der Bestimmung der Prävalenz einer Dyslexie bei DM1-Patienten und der Alltagsrelevanz der LRS-Symptomatik bei DM1/2-Patienten. Neben validierten Tests zur Dyslexie-Diagnostik lieferte ein Fragebogen zur Erhebung retrospektiver Daten Informationen zur Schulentwicklung, zu Schwierigkeiten während der Schullaufbahn und insbesondere zu der höchsten schulischen und beruflich erreichten Qualifikation der DM1- und DM2-Patienten.

### **1. Diskussion der Ergebnisse des LRS-Fragebogens**

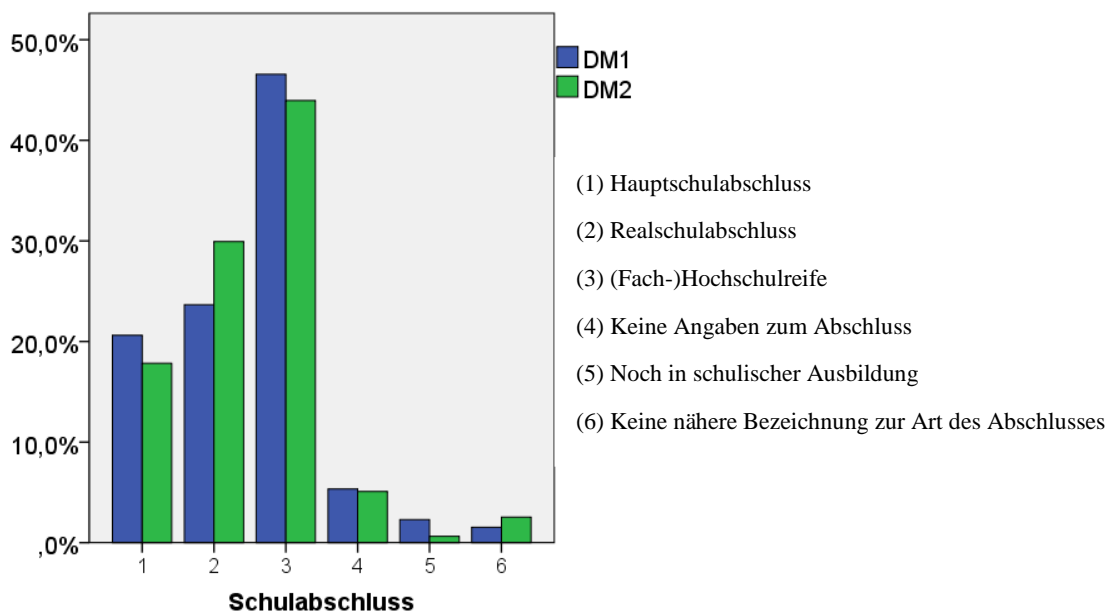
#### ***1.1 Patientenkollektiv***

Das gesamte Patientenkollektiv stellt eine repräsentative Kohorte der DM1- und DM2-Patienten dar. Mit lediglich 4 kongenitalen und 12 juvenilen DM1-Patienten sind die Ergebnisse stellvertretend für die adulte Form der DM1. Diese Vorselektion ist vermutlich durch die Art der Datenerhebung mittels eines Fragebogens bedingt, den auszufüllen - trotz einfacher Gestaltung - vielen kongenitalen oder auch juvenilen Patienten aufgrund motorischer oder intellektueller Defizite nicht möglich ist. Der für DM1 typische frühere Symptombeginn gegenüber DM2 war in diesen Kollektiven mit einer zeitlichen Differenz von 16 Jahren deutlich nachzuweisen [26]. Dieses Charakteristikum und eine allgemein verkürzte Lebensdauer bei DM1, verursacht durch Herztod und Ateminsuffizienz [128], erklären das jüngere DM1-Kollektiv. Die durchschnittliche Repeatlänge der DM1-Patienten aus unserer Studie weicht nur gering von großen Register-Kollektiv-Beschreibungen ab [129]. Mit einer Range von 50-2200 entsprechen die minimalen und maximalen Werte den Vergleichsdaten 50-2307 [129].

Das Erstellungsdatum der molekulargenetischen Befunde variiert stark und liegt mitunter mehrere Jahre zurück, weshalb die Testergebnisse nicht eins zu eins mit dem heutigen Standard gleichgesetzt werden können. Die in Fachkreisen aufkommende Diskussion, inwieweit sich die Repeatlänge über die Jahre womöglich verändern kann, sollte außerdem bei der Auswertung dieses Parameters berücksichtigt werden.

### ***1.2 Schulabschluss und beruflicher Abschluss im Vergleich zur Normalbevölkerung***

Im Vergleich zu zahlreichen Berichten, die eine kognitive Beteiligung insbesondere bei DM1 betonen [130, 131], spiegelt sich diese Differenz in den Bereichen des höchst erreichten Schul- und beruflichen Abschlusses in diesem untersuchten Kollektiv nicht wider. In der schulischen Ausbildung überraschten die DM1-Patienten mit nahezu gleicher Häufigkeit einer (Fach-)Hochschulreife wie DM2-Patienten. Die Fähigkeiten, einen hohen Schulabschluss zu erreichen, sind bei aDM1 und DM2-Patienten gleich (**Abb. 6**).



**Abb. 6** Vergleich: höchster Schulabschluss bei DM1- und DM2-Patienten

Bei der beruflichen Qualifikation machten mehr als doppelt so viele Patienten des DM1- wie des DM2-Kollektivs keine Angaben zum beruflichen Abschluss. Die Vermutung liegt daher nahe, dass die Quote ungelernter Kräfte sowie Langzeitarbeitsloser bei den DM1-Patienten im Vergleich zu DM2 relativ hoch ist. Da die DM1-Patienten ohne Angaben zum beruflichen Abschluss mehrheitlich eine adulte Form aufweisen, können die Ergebnisse nicht durch die Patienten mit kongenitaler und juveniler DM erklärt werden, wie aufgrund der bekannten, intellektuellen Beeinträchtigung in diesen beiden Patientengruppen erwartet werden könnte [2]. Nicht

nur der frühe Symptombeginn, sondern auch die stärkere muskuläre Beeinträchtigung bei DM1-Patienten, welche die Ausübung einer beruflichen Tätigkeit erschweren oder gar komplett unmöglich machen, stellt eine mögliche Erklärung für die Differenz zwischen DM1 und DM2 dar. Der Anteil an Hochschulabgängern ist wiederum nahezu identisch (Abb. 7).

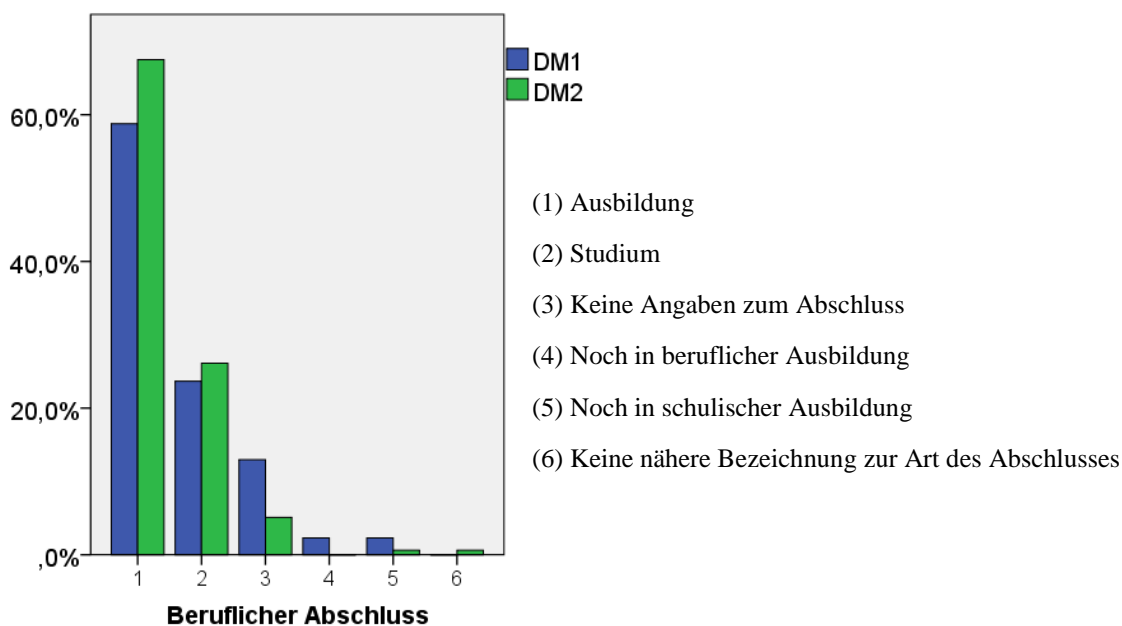


Abb. 7 Vergleich: höchste berufliche Qualifikation bei DM1- und DM2-Patienten

Diese Gegenüberstellung der beiden DM-Kollektive in den Abb. 6 und 7 zeigt, dass in diesem untersuchten DM1-Kollektiv die schulische und berufliche Leistungsfähigkeit den Patienten des DM2-Kollektivs mindestens gleichzusetzen ist. Zieht man Daten des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2014 als Vergleich heran, fällt, neben einer weitestgehend ähnlichen prozentualen Verteilung der Schulabschlüsse, einzig eine Diskrepanz zwischen der Normalbevölkerung und den DM-Kollektiven im Bereich (Fach-)Hochschulabschluss auf (s. Anhang; Tab. 24 und Tab. 25)[132]. Entgegen den Erwartungen schneiden hier sowohl die DM1- als auch DM2-Patienten besser ab als die Normalbevölkerung. Starke Abweichungen der DM-Kollektive zu Lasten der Normalbevölkerung gibt es außerdem in der Kategorie „Ohne beruflichen Bildungsabschluss“. Diese beiden Beobachtungen können auf einer Vorselektion beruhen, die aufgrund der verstärkten Teilnahmebereitschaft von Patienten mit höherem Bildungsniveau an einer leistungsbezogenen Umfrage entstehen kann. Auch die Rücklaufquote von 57,38% ließe sich dadurch teilweise erklären. Die Ergebnisanalyse in diesem Bereich unterliegt somit einem gewissen Bias und stellt unter Umständen ein

eingeschränktes repräsentatives Bild von allen DM-Patienten dar. Mit zu berücksichtigen ist ein Recall-Bias, da die vom Patienten erfragten Informationen teilweise mehrere Jahre bis Jahrzehnte zurückliegen. Bis dato existieren aber keine Studien, die in einem vergleichbaren DM-Kollektiv die schulische und berufliche Qualifikation gemessen an den Schul-/Berufsabschlüssen untersuchten.

In einer Subgruppenanalyse ergab der Vergleich von DM1-Patienten mit einer Repeatlänge <900 und mit einer Repeatlänge >900 schwache Hinweise darauf, dass die schulische und berufliche Qualifikation, und das damit indirekt gemessene intellektuelle Niveau, mit dem Ausmaß der Repeat-Expansion in Zusammenhang stehen könnte, wie es für muskuläre Symptome bereits angenommen wird [133]. Vor allem in höheren Abschlüssen wie (Fach-)Hochschulreife und Studium macht sich eine Abhängigkeit der Leistung von der Repeatlänge bemerkbar. Zu berücksichtigen bleibt die geringe Fallzahl an DM1-Patienten mit einer Repeat-Länge >900 (N=17), weshalb aus dieser statistischen Untersuchung lediglich Hinweise ergehen und Tendenzen abgelesen werden können.

### ***1.3 Schulfächer und Schwierigkeiten während der Schulzeit***

Entwicklungs- und Lernschwierigkeiten sind bislang vor allem bei Patienten mit kongenitaler und juveniler DM bekannt [34, 134]. Nur wenige Studien beschreiben Teilleistungsstörungen bei Patienten mit adulter DM. Der in dieser Studie verwendete Fragebogen ermöglicht die Ersteinschätzung eines mehrheitlich adulten Patientenkollektivs hinsichtlich der Lernschwierigkeiten während ihrer Schulzeit und liefert zudem erste Hinweise auf eine LRS-Beteiligung im Rahmen der DM1. Die deutlich erhöhte Prävalenz von Rechtschreibschwierigkeiten im DM1-Kollektiv spricht für eine LRS-Symptomatik mehr bei DM1 als bei DM2 und somit für eine notwendige Differenzierung zwischen den beiden DM-Formen bzgl. dieses Themas. Die Ergebnisse des SLRT II ermöglichen an späterer Stelle objektive Aussagen dazu. Deutliche Unterschiede zwischen den DM1- und DM2-Patienten im Bereich Kopfrechnen legen außerdem eine Dyskalkulie-Komorbidität bei DM1-Patienten nahe, die bereits in einzelnen Studien beschrieben worden ist [36]. Unseren Ergebnissen zufolge scheinen Teilleistungsstörungen und Lernschwierigkeiten bei ADM eine größere Rolle zu spielen als bislang angenommen wurde. Entgegen den Erwartungen sind die Angaben der beiden Patientengruppen zu der Frage nach Schwierigkeiten beim „Lesen lernen“ nahezu identisch. Die Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt, da das normale Wortlesen

im Kontext trotz Leseschwierigkeiten gut kompensiert werden kann, wohingegen das in standardisierten Tests geprüfte Pseudowortlesen deutlicheren Aufschluss über die tatsächliche Leseleistung liefert [122]. Das subjektive Empfinden kann somit leicht von dem objektiven Leseniveau abweichen. Die angegebenen Schwierigkeiten in der Rechtschreibung und im Kopfrechnen stellen eine mögliche Erklärung dafür dar, dass DM1-Patienten deutlich seltener Deutsch bzw. Mathematik als ein „Fach, in dem sie besonders gut waren“ angaben als DM2-Patienten. Probleme in der Schulzeit führen laut einer Studie mit kongenitalen und juvenilen DM-Patienten mitunter dazu, dass weiterführende Schulen nur bedingt besucht werden konnten [38]. Eine weitere Studie berichtet von DM1-Patienten, die mehrheitlich eine Schulstufe wiederholen mussten oder spezielle Fördermaßnahmen erhielten [34]. Eine erschwerte Schullaufbahn, insbesondere der DM1-Patienten, lässt sich auch in diesem Kollektiv an der signifikant hohen Quote von Patienten mit „Lernschwierigkeiten“ und von DM1-Patienten mit Nachhilfeunterricht vermuten.

#### ***1.4 Fremdsprachen und Lernstil***

Interessanterweise gaben prozentual deutlich mehr DM1- als DM2-Patienten an, mindestens eine Fremdsprache fließend sprechen zu können. Da nahezu die Hälfte aller DM1-Patienten ihre Schullaufbahn mit dem Abitur abschlossen, erklärt sich auch die hohe Zahl an Fremdsprachenkenntnissen, widerspricht jedoch der verbreiteten Ansicht, dass DM1-Patienten kognitiv weniger leistungsfähig sind als DM2-Patienten [130, 131]. Man kann daraus schließen, dass DM1-Patienten gerade in jungen Jahren die Fähigkeiten besitzen, eine Fremdsprache zu erlernen. Der natürliche kognitive Alterungsprozess läuft aber bei DM1-Patienten unter Umständen schneller ab, weshalb die Angaben vermutlich nicht mehr dem heutigen Leistungsstand entsprechen. Aufgrund der vagen Definition von ‚fließenden‘ Fremdsprachkenntnissen, die einer subjektiven Einschätzung unterliegen, ist diese Frage nur eingeschränkt zu beurteilen. In der Kausalitätsfrage stehen ein gewisses verzerrtes Selbstbild und ein eingeschränktes Urteilsvermögen, das aufgrund von nachgewiesenen strukturellen Gewebeveränderungen im Frontallappen gerade bei DM1-Patienten vermutet werden kann [45, 135], etwaigen autistischen Zügen gegenüber [136].

Informative Erkenntnisse lieferte die Analyse des favorisierten Lernstils, wobei sowohl DM1- als auch DM2-Patienten das „Lesen von Informationen in kurzen Artikeln oder Büchern“ bevorzugen, sowie speziell DM1-Patienten mündliche Lernmethoden. Diese



Präferenz kann teilweise durch die, bei DM1 bekannte, visuell-räumlich reduzierte Auffassungsfähigkeit begünstigt sein [137, 138], weshalb das Lernen über verbale Präsentation einer visuellen vorgezogen wird.

### ***1.5 Gesundheitliche Probleme***

Die für die DM charakteristische Katarakt liegt auch bei einem Großteil der teilnehmenden DM1- und DM2-Patienten vor und ist in unseren Kollektiven, nach der Kurz-/Weitsichtigkeit, das meist genannte visuelle Problem [3]. Bei allen Patienten, die an dem SLRT II-Test teilnahmen, ist das Seh- und Hörvermögen nicht oder nicht relevant beeinträchtigt und hat damit keinerlei Einfluss auf die Testleistung im Sinne eines falsch positiven Ergebnisses.

### ***1.6 Beurteilung von Rechtschreibschwierigkeiten im Alltag und Schriftprobe***

In diesem Fragebogenblock fällt auf, dass DM1-Patienten im Vergleich zu DM2-Patienten während des Schreibens von Texten vor allem Schwierigkeiten mit Rechtschreibung und Satzzeichen angeben und dagegen weniger Probleme, einen Text inhaltlich zu gestalten.

Die Fehlerauswertung des von den Patienten frei produzierten Textes deckt sich mit den subjektiven Angaben der Patienten. Auch bei dieser Aufgabe fallen die DM1-Patienten mit signifikant mehr Rechtschreibfehlern auf als DM2-Patienten. Der Vergleich weist jedoch methodische Mängel auf, da die Anzahl der Wörter sowie der Wortschatz (Fachbegriffe, etc.) nicht einheitlich waren.

Zu den sich verdichtenden Hinweisen auf eine LRS bei DM1-Patienten wird im Folgenden anhand objektiver Tests (SLRT II & CFT 20-R) Stellung bezogen.

## **2. Diskussion der Ergebnisse des SLRT II und CFT 20-R**

### ***2.1 Prävalenz von Dyslexie/LRS bei DM1***

Das DM1-SLRT-Kollektiv entspricht durchschnittlich im Alter sowie der Repeatlänge dem Gesamt-DM1-Kollektiv und stellt damit eine repräsentative Kohorte dar.

Unter Zuhilfenahme des SLRT II und eines ergänzenden IQ-Tests zur Differenzierung zwischen einer generellen Intelligenzminderung und einer umschriebenen Teilleistungsstörung in den Bereichen Lesen und/oder Rechtschreibung wurde die Prävalenz einer Dyslexie gemäß den Diagnosekriterien der LRS-Leitlinie 2015 in diesem DM1-Kollektiv bestimmt. Die Diagnose konnte bei 31,58% der untersuchten DM1-Patienten gestellt werden und damit die bereits klinisch beobachteten Schwierigkeiten bestätigen. Im DSM IV wurde die Prävalenz einer Dyslexie in der Normalbevölkerung mit 4% angegeben [139] und liegt damit deutlich unter der in diesem DM1-Kollektiv bestimmten Häufigkeit. Die Interpretation der Fehlerauswertung des Rechtschreibtests ist unter Vorbehalt zu sehen, da die Normwerte für Schüler der 4. Klasse ausgelegt sind. In diesem Rechtschreibtest gemachte Fehler wiegen demnach bei erwachsenen Patienten umso schwerer. Das signifikant schlechtere Abschneiden der Dyslexie-Patienten im Rechtschreibteil lässt eine kombinierte LRS mehr als eine isolierte Lesestörung in der Mehrheit der Fälle annehmen. Mit dem Bewusstsein, dass bei einem gesunden Kollektiv von 2000 Kindern gezeigt werden konnte, dass 40 % der Kinder mit Leseproblemen keine Beeinträchtigung der Rechtschreibung hatten [140] und diese Teilleistungsstörungen somit nicht zwangsläufig kombiniert auftreten, ist ein ausstehender Vergleich der Rechtschreibergebnisse mit altersentsprechenden Normwerten zur endgültigen Diagnosestellung unabdingbar. Bei den übrigen getesteten Patienten mit unterdurchschnittlichen Ergebnissen im Teilbereich Lesen, die jedoch nicht alle Diagnosekriterien erfüllen, kann eine Dyslexie mittels der in dieser Studie verwendeten Untersuchungsverfahren weder bestätigt noch sicher ausgeschlossen werden. Im Vergleich zu der geschätzten LRS-Prävalenz in der Normalbevölkerung mit 5% beläuft sich die Häufigkeit dieser kombinierten Teilleistungsstörung in unserem DM1-Kollektiv mit 19,30 auf ein Vielfaches davon [76, 141]. Übereinstimmend mit den Angaben der Literatur findet sich auch in der untersuchten DM-Population mit Dyslexie eine Häufung männlicher Patienten in einem Verhältnis von 1:5 [75].

Mehrfach wurde der kognitive Status bei DM-Patienten mittels IQ-Tests untersucht [36, 43, 44, 131, 142], nur vereinzelt gingen Studien dabei gezielt auf die LRS-Thematik

ein. In der Studie von Cohen et al. [44] wurde zwischen der Lese-/Rechtschreibproblematik und mentaler Retardierung differenziert. Neben einem Intelligenztest (WISC-III) wurde bei den 23 Kindern bzw. Erwachsenen (Alter 8-18 Jahre) mit juveniler Form der Myotonen Dystrophie Typ 1 ein Test zur Überprüfung ihrer Lese- und Rechtschreibfähigkeiten durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Beeinträchtigung der Lese- und Rechtschreibfähigkeit nicht nur sehr häufig ist bei DM1, sondern, wie auch in unserem Kollektiv, ebenso bei Patienten ohne mentale Retardierung (mean global IQ:  $84 \pm 10$ ; Verbal IQ  $>76$ ) auftritt. Die Aussage deckt sich mit unseren Ergebnissen, da 53,85% der Dyslexie-Patienten einen normwertigen IQ erreichten. Die Häufigkeit von Schwierigkeiten bei Lese- und Rechtschreibaufgaben streut bei Cohen et al. von 55%-82%. Außerdem untersuchten Cohen et al. Unregelmäßigkeiten bzw. Besonderheiten seines Patientenkollektivs während der Schulzeit. In der Gruppe mit einem durchschnittlichen IQ von 84 (mean verbal IQ: 95) waren 45,5% in der schulischen Entwicklung verzögert, lediglich 9% erhielten eine spezielle Förderung/Erziehung (education) und 63,6% wurde eine gesonderte Lesetherapie zuteil. Die Beobachtung, dass auch die Kinder mit hohem verbalem IQ von solchen speziellen Lesetherapien profitierten, bestärkt uns in der Annahme, dass eine LRS bzw. Dyslexie unabhängig von der IQ-Leistung auftritt und auch separat therapiert werden sollte. Weder darf ein normaler IQ eine gezielte Förderung der Lese- und Rechtschreibfähigkeiten überflüssig erscheinen lassen, noch sollte ein erniedrigter IQ eine gesonderte Teilleistungsstörung von vornherein ausschließen. Während die Patienten mit Dyslexie in unserer Untersuchung seltener ein Studium absolvierten als Patienten ohne Dyslexie, liegen die beiden Gruppen im Bereich der (Fach-)Hochschulreife gleich auf. Das zeigt, dass die intellektuellen Fähigkeiten die schulische Leistungsfähigkeit nicht zwangsläufig einschränken. Man kann Vermutungen darüber anstellen, dass Kinder mit Leseschwierigkeiten in der Schule durch bessere individuelle Fördermöglichkeiten weniger benachteiligt sind als an der Universität, an der Personen mit Teilleistungsstörungen weniger Beachtung geschenkt werden kann. In einer weiteren Follow-Up-Studie einer Patientin mit adulter DM1 konnten über 10 Jahre hinweg zunehmende Leseschwierigkeiten beobachtet werden [43]. Die Testbatterie war ähnlich aufgebaut wie im SLRT II und unterscheidet zwischen sogenannten „regular and exception words“ (vergleichbar mit Wortlesen und Pseudowortlesen). Über die Jahre nahm die Fehlerquote stetig zu und endete damit, dass die Patientin mehr einzelne Buchstaben vorlas, als das gesamte Wort. Daneben ist bei dieser DM1-Patientin ein kognitiver Abbau in Form einer Semantischen Demenz wahrzunehmen. Während das

Arbeitsgedächtnis weitestgehend erhalten war, zeigten sich vor allem sprachliche Einschränkungen sowie Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen. Kausal für diese Entwicklung wurde eine sog. Tauopathie in Erwägung gezogen. Studien konnten im Liquor bereits erhöhte Spiegel des Tau-Proteins nachweisen, deren klinische Relevanz allerdings noch unklar ist [143, 144]. Die Theorie eines neurodegenerativen Prozesses in Zusammenhang mit der DM wurde bereits in anderen Studien aufgegriffen und vielversprechend diskutiert [47]. Die intraneuronalen Aggregate (neurofibrilläre Tangles) können beispielsweise den Insulin-Stoffwechsel und andere metabolische Prozesse beeinträchtigen, die wiederum eine Schnittstelle zu typischen Begleitsymptomen einer DM darstellen. In einer weiteren Studie konnten in DM-Patienten die gleichen pathologischen Tau-Proteine identifiziert werden, wie sie für die Alzheimer Demenz bekannt sind [145]. Longitudinale Auswertungen sind anhand unserer Daten nicht möglich, da es sich bei den Test-Ergebnissen um Querschnittsuntersuchungen handelt. Fragen zu der Entwicklung im Sinne einer Semantischen Demenz bleiben in Bezug auf dieses Kollektiv zunächst offen, können in den Folgejahren durch erneutes Testen im Follow-up ergänzt werden. Aufgrund der beschriebenen Parallelen zu Macniven [43] wäre ein Abfall der Leistungen im SLRT II zu erwarten. Zu unterscheiden ist solch eine Entwicklung der Lesefähigkeiten, die einem degenerativen Verlauf zu folgen scheint, von bisher bekannten Mechanismen, die bei Kindern mit Lese- und/oder Rechtschreibschwierigkeiten Defizite im Schrift-/Spracherwerb nahelegen.

Dieser neurodegenerative Prozess wurde mehrfach auf bildgebender Ebene für DM1 und DM2 mit kontroversen Ergebnissen bezüglich Häufigkeit, Ausmaß und Signifikanz zerebraler Veränderungen untersucht. cMRT-Studien konnten neben einer globalen, über das Altersmaß hinausgehenden Volumenreduktion der grauen Substanz insbesondere im Frontal- und Parietallappen vor allem aber im Bereich des Hippocampus eine strukturelle Atrophie nachweisen [41, 45]. Die Veränderungen waren bei DM1- wie auch DM2-Patienten zu beobachten, wenn auch etwas dominanter bei DM1. Die Aussage deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Studien, die mitunter eine signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz in Patienten mit adulter DM1 beschreibt [45, 46]. Auffällige Anomalien der weißen Substanz werden parallel beschrieben, allerdings eher zweitrangig genannt. Dem gegenüber stehen Studien, deren Focus auf Läsionen der weißen Substanz liegt [41, 135]. Am häufigsten und schwerwiegendsten betroffen sind hier frontale und temporale Regionen, mit bis zu

80,5% der Patienten mehr bei DM1 als bei DM2. Einige Defekte der grauen Substanz liegen teilweise ausschließlich bei DM1 vor. In einer Verlaufsstudie konnte beobachtet werden, dass aDM1-Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer kaum bzw. keine MRT-Veränderungen hatten. Bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer konnten hingegen deutlich erkennbare Atrophien nachgewiesen werden [146]. cMRT-Bilder bei CDM zeigten diese Korrelation nicht, was bei CDM einen entwicklungsbedingten Ursprung und bei aDM1 einen ggf. kombinierten oder rein neurodegenerativen Ursprung kognitiver Defizite vermuten lässt. Dieses ätiologische Erklärungsmuster deckt sich mit dem bereits erläuterten pathologischen Ansatz. Weitere Studien zur Evaluation struktureller Veränderungen des Nervensystems mit großen Patientenkollektiven sind erforderlich, um künftig aus der Vielzahl kontroverser Ergebnisse die Ausnahme von der Regel unterscheiden zu können. Von besonderem Interesse in Bezug auf unsere Studie sind vor allem cMRT-Untersuchungen in Korrelation zu neuropsychologischen Funktionen, die bereits in Ansätzen Zusammenhänge zwischen kognitiven Defiziten und umschriebenen zerebralen Strukturen herstellen konnten [41, 45, 135].

## **2.2 SLRT II**

Nachforschungen sowie Empfehlungen aus Fachkreisen veranlassten uns zur Verwendung des SLRT II, um die Lese-/Rechtschreibfähigkeiten erwachsener DM1-Patienten zu evaluieren. Der SLRT II stellte sich als geeignetes Testverfahren für die Fragestellungen dieser Studie und dieses Patientenkollektivs heraus, da neben Klassennormen auch Altersnormen für Erwachsene im Bereich Lesen vorhanden waren. Artikulationsschwierigkeiten aufgrund der fazialen Muskelbeteiligung im Rahmen der DM wurden bei der Testauswertung soweit möglich berücksichtigt. Probleme aufgrund von Schluckbeschwerden, die die Lesegeschwindigkeit unter Umständen etwas verlangsamen können, mögen in Einzelfällen einen geringfügigen Einfluss auf die Testergebnisse haben. Bei der Durchführung des Tests beschränkten wir uns auf das DM1-Kollektiv, da nur bei diesen Patienten aufgrund von Einzelgesprächen und den Ergebnissen des LRS-Fragebogens (s. Ergebnisse: 2.3 *Schwierigkeiten während der Schulzeit*) der begründete Verdacht auf eine LRS-Beteiligung bestand.

Mithilfe der Schablone „Wortlesen“ wird die Leseleistung ohne semantischen Kontext geprüft und verhindert, dass Wörter im Sinnzusammenhang mehr erraten als gelesen werden [122]. 13 von 35 Patienten, die im Pseudowortlesen einen PR <16

(Lesestörung/-schwäche) erzielten, schnitten im Wortlesen vergleichsweise gut ab (Abb. 8).

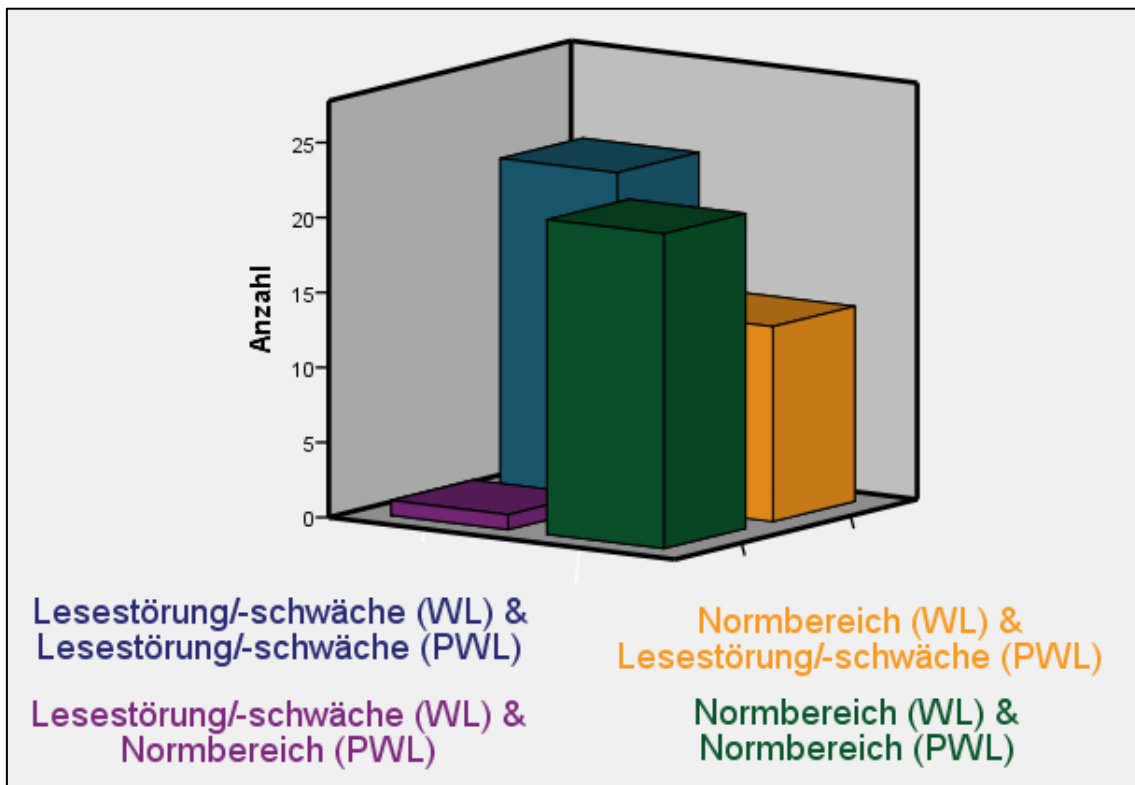


Abb. 8 Darstellung der SLRT-Testergebnisse bei DM1 Patienten

Eine mögliche Erklärung liegt darin, dass bekannte Worte nicht gelesen, sondern vielmehr als Gesamtes erkannt werden. Beim Pseudowortlesen hingegen muss jeder Buchstabe einzeln gelesen werden, was zu deutlich mehr Fehlern bei Patienten mit Leseschwierigkeiten führt [122]. In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Repeatlänge, mit früherem Symptombeginn und längerer Erkrankungsdauer die Leseleistung im Pseudowortlesen tendenziell schlechter ausfällt. Das Ausmaß der genetischen Mutation scheint also nicht nur auf den Schweregrad der muskulären Symptomatik einen Einfluss zu haben, sondern - wie aus kongenitalen Fällen bereits bekannt ist - auch auf die kognitiven Beeinträchtigungen. Die CTG-Expansion als Bindeglied erklärt daher, dass mit ansteigendem MIRS ein, fast ausnahmslos, stetiger Abfall der erreichten Prozentränge im (Pseudo-)Wortlesen einhergeht. Ähnliche Beobachtungen gab es in der Studie von Winblad [147], in der mit zunehmender CTG-Repeatlänge ein schlechteres Abschneiden in neurophysiologischen Tests beschrieben wird. Beide, kognitive und muskuläre Symptomatik, scheinen den erkrankungsbedingten Charakteristika (CTG-Repeatlänge, Symptombeginn) in einem gewissen Maß zu unterliegen; inwieweit die CTG-Expansion in zerebralen Zellen zu

intellektuellen Einschränkungen führt, bleibt auf pathogenetischer Ebene derzeit noch offen und weiterhin zu erforschen. Ein interessanter Aspekt ist dabei eine gestörte Neuromigration, die bei Dyslexie-Patienten beobachtet wurde und auf eine Fehlentwicklung zytoskeletaler Proteine zurückgeführt wird [99, 100]. Der negative Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Leseleistung spricht für einen degenerativen Vorgang, der über die Jahre hinweg – ähnlich der muskulären Symptomatik – eine gewisse Progredienz aufweist. Damit ist die untersuchte Lesestörung von der weitläufig bekannten entwicklungsbedingten Dyslexie (developmental dyslexia (DD)) abzugrenzen.

Ein weiterer Zusammenhang scheint zwischen den Lesefähigkeiten und dem Bildungsniveau zu bestehen, wobei der durchschnittliche PR mit höherem Schul-/Berufsabschluss nur geringfügig steigt. Das Prinzip Ursache-Folge, inwieweit schlechtere Lesefertigkeiten einen niedrigeren Schulabschluss bedingen oder ein niedrigeres Schulniveau nur eine eingeschränkte Leseleistung ermöglicht, kann anhand der Daten nicht endgültig aufgeklärt werden.

Da sich der Schweregrad der Aufgabenstellung und die Normwerte im Bereich Rechtschreibung auf die 4. Klasse beziehen, dienten sie bei der Auswertung nur als Anhaltspunkt. Die Rechtschreibfehler der erwachsenen DM1-Patienten wiegen daher umso schwerer. Bereits 16 Patienten erzielten in der für ihr Alter vergleichsweise einfachen Aufgabenstellung nur einen  $PR \leq 80$ , die tatsächliche Anzahl an Patienten mit Rechtschreibschwierigkeiten bei einem Test mit angemessenem Niveau ist daher noch höher zu vermuten. Das Fehlen von normierten Lese-/Rechtschreibtests speziell für Erwachsene erschwert das diagnostische Vorgehen allerdings erheblich.

### **2.3 IQ-Werte**

Das Intelligenzniveau bei DM1-Patienten wurde bereits in vielen Studien mit standardisierten Tests wie dem WISC-III für Kinder oder WAIS für Erwachsene untersucht [20, 36, 148]. Wir verwendeten den CFT 20-R, um einen orientierenden IQ-Wert zu ermitteln. Auf die mögliche Differenzierung in anderen Tests zwischen verbalem und nicht-verbalem IQ wurde bewusst verzichtet, da sich mit dem SLRT II bereits eine adäquate Aussage zu der Leseleistung der Patienten treffen ließ. Mit einem durchschnittlichen IQ von 86,12 (Range 54-123) liegt der Wert in dem untersuchten Kollektiv im unteren Normbereich und bestätigt die Ergebnisse diverser Studien [34, 142]. In einer anderen, generationsübergreifenden Studie stellte sich das Geschlecht des

vererbenden Elternteils als ein entscheidender Faktor für die Schwere der kognitiven Beeinträchtigung dar. Bei maternaler Transmission war der IQ zwischen den Generationen signifikant abgefallen [142]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den derzeitigen Studienergebnissen einer erhöhten Inzidenz an kongenitaler DM und kognitiver Retardierung bei maternalem Erbgang [149, 150]. Ein direkter Vergleich mit den DM1-Patienten unserer Studie ist nicht möglich, da keine generationsübergreifenden Untersuchungen durchgeführt wurden und das Design dieser Studie somit vollkommen anders aufgebaut ist. In unserem Kollektiv konnte ermittelt werden, dass die durchschnittlichen IQ-Werte von Patienten mit maternaler Vererbung - entgegen der beschriebenen Studie von P. Turnpenny - eher besser abschneiden als die Patienten mit paternaler Vererbung. Die Ergebnisse von Turnpenny [142], mit höherem IQ-Wert bei paternaler (Mean IQ 95,5) und niedrigerem IQ-Wert bei maternaler (Mean IQ 83,1) Vererbung, decken sich daher nicht mit den Auswertungen unserer Studie. Hinweise auf eine negative Korrelation zwischen kognitiver Beeinträchtigung (IQ) und Repeatlänge wurden bereits mehrfach in der Literatur erbracht [36, 142, 151], konnten hier in dieser Studie allerdings nicht bestätigt werden. Eine Differenzierung des Geschlechts der untersuchten Patienten erbrachte ebenfalls keinen Unterschied der durchschnittlichen IQ-Werte. Eine aktuelle Studie hingegen konnte mitunter signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachweisen. So fielen unter anderem mehr männliche DM Patienten mit muskulären Symptomen, respiratorischen Beeinträchtigungen und kognitiver Beteiligung auf als Frauen. Auf der anderen Seite hatten mehr weibliche Patienten eine Katarakt, Schluck- und gastrointestinale Beschwerden sowie Inkontinenz als Männer [152].

Ein Zusammenhang des IQs mit dem Symptombeginn war in unserem Kollektiv nicht zu finden. In dem Bewusstsein, dass die Probandenzahl zu unseren Untersuchungen der IQ-Werte sehr gering ist ( $N=17$ ), sollten die Ergebnisse in diesem Bereich unter Vorbehalt interpretiert werden. Turnpenny hingegen berichtet von einem stetig fallenden IQ, je früher sich die ersten Symptome zeigten [142]. Eine weitere, aktuelle longitudinale Studie über den Abbau kognitiver Fähigkeiten fand einen negativen Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und intellektuellen Teilbereichen wie des verbalen Gedächtnisses, der Geschwindigkeit psychomotorischer Fähigkeiten und der Aufmerksamkeit. Eine Korrelation mit der Repeatlänge oder der muskulären Beeinträchtigung wurde nicht nachgewiesen. Zusammenfassend wurde in dieser Studie ein normaler, wenn auch verfrühter und beschleunigter Alterungsprozess bei DM1-



Patienten in Erwägung gezogen [153]. Ein weiterer interessanter Aspekt zeigt sich bei differenzierter Analyse der IQ-Werte, da sich der verbale und Leistungs-IQ („performance-IQ“) teilweise signifikant unterscheiden [36, 44, 148, 154]. Angaben zu Gesamt-IQs sind daher kritisch zu hinterfragen. Zu berücksichtigende Faktoren, welche die Ergebnisse des IQ-Tests in unserem Kollektiv außerdem beeinflusst haben können, sind neben Konzentrationsschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsstörungen, Fatigue-Syndrom und mangelnder Motivation auch fakultativ vorkommende Inselbegabungen [155].

## **VI. Ausblick**

Die vorliegende Arbeit mit ihren Untersuchungen hat bestätigt, dass die kognitiven Beeinträchtigungen nicht allein auf eine Intelligenzminderung zurückgeführt werden können, sondern wesentlich vielschichtiger ist. Die Kenntnis um eine Dyslexie- bzw. LRS-Beteiligung bei DM1-Patienten ist von großer Relevanz, da Teilleistungsstörungen in diesen Bereichen den Alltag, die schulische und berufliche Entwicklung und damit einhergehend die Lebensqualität enorm beeinflussen. Resultierend aus den Ergebnissen dieser Studie wären, nach erfolgter Dyslexie-Diagnostik, spezielle Förderkonzepte in den Bereichen Lesen und Rechtschreibung bei betroffenen DM-Patienten zu empfehlen. Eine LRS möglichst frühzeitig zu diagnostizieren, ist für die schulische und berufliche Laufbahn entscheidend, da die Möglichkeit eines sog. „Nachteilsausgleich“ (bsp. Zeitzuschlag bei schriftsprachlicher Prüfung oder besondere Gewichtung mündlicher Leistungen [156]) eine wichtige Unterstützung darstellt, um das tatsächliche intellektuelle Leistungsniveau optimal erreichen zu können. Darüber hinaus kann eine Nichtberücksichtigung dieser Aspekte die Aussagekraft einer zukünftigen molekular-kausalen Therapiestudie zur ZNS-Beteiligung bei DM1 deutlich beeinträchtigen.

Ergänzend sollten Follow-up Daten in den neuropsychologischen Untersuchungen erhoben werden, um auch in diesem Kollektiv den bereits anderenorts dokumentierten Leistungsabfall zu überprüfen und damit unter Umständen weitere Hinweise auf einen progredienten neurodegenerativen Prozess zu liefern.

Auf Forschungsebene ist der pathogenetische Ansatz einer Tauopathie, die ursächlich für kognitive Defizite gemacht wird, weiterhin zu vertiefen. Hierbei sollte auch der genauen Differenzierung zwischen Alzheimer Demenz und Semantischer Demenz Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Eine zunehmende Bedeutung gewinnen außerdem cMRT- und PET-Untersuchungen, die bereits mehrfach Veränderungen der weißen und grauen Substanz bei DM1-/DM2-Patienten nachweisen konnten. Eine einheitliche Interpretation der Befunde sowie die Korrelation spezifischer zerebraler Veränderungen zur klinischen Symptomatik kognitiver Defizite können vermutlich erst mit der Durchführung weiterer, bestenfalls multizentrischer Studien optimiert werden.

## VII. Zusammenfassung

Als neuromuskuläre Multisystemerkrankung rückte bei den Myotonen Dystrophien, vor allem aber bei der DM1, die kognitive Komponente in den vergangenen Jahrzehnten deutlich in den Vordergrund.

Das Kollektiv dieser Studie setzte sich aus 131, mehrheitlich adulten, DM1- und 157 DM2-Patienten zusammen. Die wesentliche Fragestellung lag darin, die Prävalenz einer Dyslexie bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 festzustellen, daneben waren die schulische und berufliche Qualifikation von Bedeutung. Ein LRS-Fragebogen im Sinne eines LRS-Screenings wurde für das gesamte DM-Kollektiv angewandt, woraus sich mehr bei Patienten mit DM1 als mit DM2 Hinweise auf Schwierigkeiten im Bereich Lese-/Rechtschreibung ergaben. Zur Bestimmung der Prävalenz einer Dyslexie bei Patienten mit DM1 und zur Abgrenzung einer allgemeinen kognitiven Retardierung wurden der SLRT II und CFT 20-R verwendet. Ergänzend diente der LRS-Fragebogen zur retrospektiven Datenerhebung zum Vergleich des Bildungsniveaus zwischen DM1- und DM2-Patienten. Die Gesamtrücklaufquote des Fragebogens von 57,38% schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund eines gewissen Selektionsbias ein.

DM1- und DM2-Patienten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer schulischen und beruflichen Qualifikation nur unwesentlich voneinander.

DM1-Patienten mit hoher Repeatlänge >900 CTGs schnitten dabei tendenziell schlechter ab.

Die Prävalenz der Dyslexie war mit **31,58%** der DM1-Patienten deutlich erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bei **19,30%** der untersuchten Patienten ist aufgrund einer reduzierten Rechtschreibleistung von einer kombinierten Lese-/Rechtschreibstörung auszugehen.

**53,85%** der DM1-Patienten mit Dyslexie erreichten einen normwertigen IQ, was auf eine Unabhängigkeit der Lesefertigkeiten von der allgemeinen Intelligenz hindeutet. Die Begriffe Dyslexie und kognitive Retardierung sind somit nicht gleichzusetzen. Der durchschnittliche IQ lag für alle getesteten DM1-Patienten im unteren Normbereich (**86,12 ± 19,10**).

DM1-Patienten weisen eine überzufällige Häufung einer Dyslexie-Beteiligung auf. Die Durchführung einer ausführlichen LRS-Diagnostik ist jedoch immer eine Einzelfallentscheidung. DM1-Patienten können in jungen Jahren, ähnlich der

Normalbevölkerung, gute schulische und berufliche Grundlagen für ihre Zukunft schaffen, daher ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Förderung bei LRS notwendig, um eine gute Basis zu schaffen. Die Indikation zur LRS-Diagnostik sollte bei diesen Kindern und Jugendlichen mit DM1 großzügig gestellt werden, da individuelle und adäquate Therapieoptionen bestehen, die eine weitgehende Chancengleichheit der DM1-Patienten mit der Normalbevölkerung ermöglichen. Für Erwachsene mit längst abgeschlossener Berufsausbildung existieren bislang nur unzureichende Fördermöglichkeiten, weshalb eine LRS-Diagnostik hier nur unter Umständen sinnvoll ist. Grundsätzlich sollten DM1-Patienten mit (über-) durchschnittlicher Intelligenz nicht pauschal von einer LRS-Diagnostik ausgeschlossen werden, da auch kognitiv unauffällige Patienten eine Dyslexie aufweisen können. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollte auch beim Design zukünftiger Therapiestudien bei DM1, insbesondere bei Zielsymptomen mit kognitiven Outcome-Parametern berücksichtigt werden.

*ANHANG*

**I. Fragebogen zur Lese-Rechtschreibschwäche**

**Fragebogen zur Lese-Rechtschreibschwäche  
bei Myotonen Dystrophien**

**Einwilligungserklärung**

Bevor Sie den Fragebogen ausfüllen, unterschreiben Sie bitte unten, um zu bestätigen, dass Sie die folgenden Informationen gelesen haben, damit einverstanden sind und der Teilnahme an dieser Datenerhebung (Fragebogen) zustimmen.

Kreuzen Sie bitte folgende Kästchen an, um zu bestätigen, dass Sie mit Folgendem einverstanden sind:

- Meine in diesem Fragebogen angegebenen Daten dürfen für die Lese-Rechtschreib-Studie verwendet werden. Sie dürfen jedoch nicht für andere Zwecke eingesetzt oder an Dritte weitergegeben werden
  
- Falls dieser Fragebogen darauf hindeutet, dass Sie unter einer Lese-Rechtschreibschwäche leiden, dürfen wir Sie erneut anschreiben und einen ambulanten Termin bei uns im Friedrich-Baur-Institut in München vereinbaren.

Unterschrift ..... Datum .....

Name (in Druckbuchstaben):

.....

## Lese-Rechtsschreibschwäche-Fragebogen

Kreuzen Sie bitte entsprechende Antwort an.

Vor- & Zuname oder Anfangsbuchstabe Ihres Vor- & Zunamens		
Geschlecht	weiblich <input type="radio"/>	männlich <input type="radio"/>
Anschrift		
Geburtsdatum		
E-mail*		
Telefonnummer		
Handynummer*		

### **Ihre Ausbildung** (Jahreszahl ausreichend)

Grundschule	von:	bis:	Abschlussnote*:
Hauptschule	von:	bis:	Abschlussnote*:
Realschule	von:	bis:	Abschlussnote*:
Fachoberschule/ Berufsoberschule	von:	bis:	Abschlussnote*:
Gymnasium	von:	bis:	Abschlussnote*:
<u>Berufsausbildung</u>			
von: ..... bis: ..... Abschlussnote*: .....			
Abgebrochen <input type="radio"/> Begründung: .....			
Berufsbezeichnung: .....			
Ausbildungsgrad (Geselle, Meister, Facharbeiter, ...): .....			
<u>Studium</u>			
von: ..... bis: ..... Abschlussnote*:			
Abgebrochen <input type="radio"/> Begründung: .....			
Fachrichtung: .....			
Akademischer Grad: Bachelor <input type="radio"/> Diplom <input type="radio"/>			
Master <input type="radio"/> Doktor <input type="radio"/>			
<input type="radio"/> Umschulung zur/zum: .....			
Begründung: .....			
<input type="radio"/> weitere Ausbildung (Fachrichtung): .....			

\*freiwillige Angabe

## Über Ihre Schulzeit

In welchen Fächern waren Sie gut? (ab der 5. Klasse)		
.....		
.....		
Haben Sie das Gefühl sich in der Schule so gut es ging angestrengt zu haben?	JA	NEIN
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie würden Sie Ihre Erinnerungen an Ihre Schulzeit in ein paar Sätzen beschreiben?		
.....		
.....		
.....		
.....		
Erinnern Sie sich an irgendwelche Schwierigkeiten in den folgenden Bereichen während Ihrer gesamten Schulzeit?		
	JA	NEIN
Lesen lernen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abneigung laut vorzulesen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rechtschreibung erlernen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schreiben lernen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kopfrechnen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prüfungsvorbereitung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sport treiben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie einen kleinen Ball fangen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie alt waren Sie als Sie erstmals eine oder mehrere der oben genannten Schwierigkeiten bemerkt haben?	.....	
Wurden Sie jemals als jemand mit Lernproblemen jeglicher Art eingestuft?	JA	NEIN
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Was wurde Ihnen zu oben genannten Schwierigkeiten, welche Sie betreffen, gesagt?		
.....		
.....		
.....		
.....		
Haben Sie während der Schulzeit oder des Studiums zusätzliche Hilfe bekommen? Bitte präzisieren Sie, welcher Art diese Hilfe war. (Bsp. Deutsch Nachhilfe 2x/Woche)		
.....		
.....		

## Andere Sprachen

	JA	NEIN
Sprechen Sie neben Deutsch noch andere Sprachen fließend?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wenn ja, haben Sie mit dieser Sprache ähnliche Schwierigkeiten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Lernstil

Auf welche Art lernen Sie am liebsten und nehmen neue Informationen am besten auf? Bitte kennzeichnen Sie Ihre bevorzugte Lernmethode, indem Sie das entsprechende Kästchen unten markieren:	
Anschauen informativer Videos	<input type="radio"/>
Diskussionen in Gruppen oder mit Freunden	<input type="radio"/>
Demonstrationen, welche direkt beobachtet werden können	<input type="radio"/>
Lesen von Informationen in kurzen Artikeln oder Büchern	<input type="radio"/>
Wenn Informationen mündlich präsentiert werden	<input type="radio"/>
Wenn Informationen mündlich mit visueller Unterstützung dargestellt werden	<input type="radio"/>
Wenn neue Informationen mittels Diagrammen, wie z.B. Flussdiagramme, unterstützt werden	<input type="radio"/>

## Ihre berufliche Anstellung

Waren oder sind Sie voll- oder teilzeitbeschäftigt?	JA	NEIN
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beschreiben Sie bitte kurz die Art Ihrer Beschäftigung? ..... ..... ..... .....		
Hatten/Haben Sie Schwierigkeiten diese Arbeit auszuführen?	JA	NEIN
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Wenn ja</u> , führen Sie bitte Beispiele an. ..... ..... ..... .....		



**Probleme, die Sie im letzten Jahr während Ihrer Ausbildung/  
beruflichen Tätigkeit bemerkt haben**

	JA	NEIN
<u>Wenn ja</u> , beschreiben Sie die Art dieser Schwierigkeiten. ..... ..... .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Informationen aus Büchern gewinnen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verlieren Sie manchmal die Stelle, bei der Sie gerade sind?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Finden Sie es schwierig, sich an das zu erinnern, was Sie gelesen haben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie oft müssen Sie eine Seite in einem Buch gelesen haben, bis Sie sich den Inhalt merken können?	Einmal Zweimal Öfter	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Informationen in Aufsätzen/Aufgaben strukturieren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abgabetermine für Arbeiten einhalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haben Sie Schwierigkeiten unter Zeitdruck Aufgaben ausreichend ausführlich zu beantworten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ist Schreiben oder Lesen täglicher Bestandteil Ihres Berufs?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wenn ja, brauchen Sie für diese Tätigkeiten länger als für andere?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Ihre Gesundheit**

	JA	NEIN
Befindet sich Ihr Sehvermögen im Normbereich?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Wenn nein</u> , benennen Sie bitte die Art der Abweichung vom Normbereich.		
Kurzsichtigkeit / Weitsichtigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doppelbilder	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Farbenfehlsichtigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
grauer Star (=Katarakt)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fehlsichtigkeiten anderer Art (bitte benennen): .....		
Ist Ihre Lese- und Schreibfähigkeit durch diese Fehlsichtigkeit beeinträchtigt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	JA	NEIN
Ist Ihr Hörvermögen im Normbereich?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Wenn nein</u> , benennen Sie bitte die Art der Abweichung vom Normbereich.		
Tragen eines Hörgerätes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwierigkeiten Gesprochenes inhaltlich zu verstehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
nur leicht abgeschwächtes Hörvermögen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Höreinschränkungen anderer Art (bitte benennen): .....		

**Fühlen Sie sich durch irgendeinen der folgenden Punkte angesprochen?**

	JA	NEIN
Sie müssen Ihre Arbeit öfters überarbeiten bzw. mehr Zeit darin investieren als andere?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Während Sie schreiben:		
machen Sie Rechtschreibfehler	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
übersehen Sie kurze Wörter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
bringen Sie die Enden von Wörtern durcheinander	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vergessen Sie Punkt oder Komma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vermischen Sie in manchen Sätzen Wörter so, dass sie keinen Sinn mehr ergeben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haben Sie das Gefühl, dass Sie Sätze beginnen und dann vergessen wie Sie diese beenden wollten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schreiben Sie in langen, verschlungenen Sätzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Finden Sie es schwierig die richtigen Worte für das zu finden, was Sie sagen möchten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benutzen Sie einen Computer um Texte zu schreiben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Geben Sie bitte Beispiele für einige Ihrer häufigeren Rechtschreibfehler: ..... ..... ..... ..... .....		
Hat das Verwenden eines Computers Ihre Rechtschreibung verbessert?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Ihre Familie

Beruf Ihrer Mutter			
Beruf Ihres Vaters			
Wie viele Brüder haben Sie?			
Wie viele Schwestern haben Sie?			
Haben Sie Kinder?	JA <input type="radio"/>	NEIN <input type="radio"/>	
Anzahl von Jungen			
Anzahl von Mädchen			
Wie viele Ihrer Kinder haben Schwierigkeiten mit Lernen?	Anzahl: .....		
Hat irgendeines Ihrer Familienmitglieder Schwierigkeiten mit Rechtschreibung/Lernen/Lesen? (zutreffendes bitte ankreuzen)			
	Rechtschreibung	Lernen	Lesen
Eltern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bruder/Schwester	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cousin/e	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tante/Onkel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kind(er)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Alltagsschwierigkeiten

	JA	NEIN
Bringen Sie manchmal Verabredungen oder Termine durcheinander oder vergessen diese?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benutzen Sie einen Terminkalender zur Unterstützung?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haben Sie Schwierigkeiten damit, sich an häufig verwendete Nummern (Telefon/Personalausweis, etc.) zu erinnern?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verwechseln Sie manchmal rechts und links?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ist es schwierig für Sie, Landkarten zu lesen oder den Weg zu einem neuen Ort zu finden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haben Sie Schwierigkeiten damit, eine Reihe von Anweisungen zu befolgen oder damit, zu lernen wie eine neue Aufgabe zu vollenden ist?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ist Ihre Schrift schwer zu lesen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lesen Sie gerne?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Finden Sie es schwierig neue oder lange Wörter auszusprechen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fällt es Ihnen leichter computergeschriebene Texte zu lesen als handschriftliche?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



## II. Tabellen

### Tab. 24 Normalbevölkerung

1.4 Bevölkerung 2011 bis 2014 anhand neuer Bevölkerungsfortschreibung (Basis: Zensus 2011)  
1.4.1 Verhältniszahlen zur allgemeinen Schulausbildung

	Insgesamt <sup>1</sup>	Davon						ohne allgemeinen Schulabschluss <sup>2</sup>
		noch in schulischer Ausbildung	mit allgemeinem Schulabschluss					
		Haupt- (Volks-)schulabschluss	Abschluss der polytechnischen Oberschule	Realschul- oder gleichwertiger Abschluss	Fachhochschul- oder Hochschulreife	ohne Angabe zur Art des Abschlusses		
%								
<b>Insgesamt</b>								
2011 .....	100	3,9	36,5	7,1	21,8	26,6	0,2	3,6
2012 .....	100	3,8	35,7	7,0	22,2	27,2	0,2	3,6
2013 .....	100	3,7	34,7	7,0	22,3	27,9	0,4	3,6
2014 .....	100	3,7	33,8	6,9	22,7	28,8	0,2	3,6
<b>Männlich</b>								
2011 .....	100	4,1	36,4	7,2	19,6	29,0	0,2	3,5
2012 .....	100	3,9	35,6	7,0	20,0	29,5	0,2	3,5
2013 .....	100	3,9	34,6	7,1	20,1	30,2	0,4	3,5
2014 .....	100	3,8	33,8	6,9	20,5	30,9	0,2	3,6
<b>Weiblich</b>								
2011 .....	100	3,8	36,6	7,0	24,0	24,3	0,2	3,7
2012 .....	100	3,7	35,8	6,9	24,3	25,0	0,2	3,7
2013 .....	100	3,6	34,8	7,0	24,4	25,8	0,4	3,7
2014 .....	100	3,5	33,7	6,9	24,7	26,8	0,2	3,7

Ergebnis des Mikrozensus. Personen im Alter von 15 Jahren und mehr.

1 Einschl. Personen, die keine Angaben zur allgemeinen Schulausbildung gemacht haben.

2 Einschl. Personen mit Abschluss nach höchstens 7 Jahren Schulbesuch.

### Tab. 25 Normalbevölkerung

1.4 Bevölkerung 2011 bis 2014 anhand neuer Bevölkerungsfortschreibung (Basis: Zensus 2011)  
1.4.2 Verhältniszahlen zum beruflichen Bildungsabschluss

	Insgesamt <sup>1</sup>	mit beruflichem Bildungsabschluss <sup>2</sup>							ohne beruflichen Bildungsabschluss <sup>6</sup>	davon	
		Lehre/ Berufsausbildung im dualen System <sup>3</sup>	Fachschulabschluss <sup>4</sup>	Fachschulabschluss in der ehem. DDR	Bachelor	Master	Diplom <sup>5</sup>	Promotion		in schulischer oder beruflicher Bildung	nicht in schulischer oder beruflicher Bildung
%											
<b>Insgesamt</b>											
2011 .....	100	50,5	6,4	1,3	0,8	0,5	12,1	1,1	26,7	8,9	17,8
2012 .....	100	50,2	6,5	1,1	0,8	0,5	12,6	1,1	26,4	8,9	17,4
2013 .....	100	50,0	6,6	1,0	1,0	0,6	12,7	1,1	26,2	9,0	17,2
2014 .....	100	49,3	7,1	1,0	1,3	0,8	12,7	1,1	25,8	9,0	16,8
<b>Männlich</b>											
2011 .....	100	51,1	8,1	0,9	0,9	0,5	14,1	1,5	22,2	9,5	12,7
2012 .....	100	50,8	8,2	0,8	0,9	0,5	14,7	1,5	22,0	9,5	12,5
2013 .....	100	50,5	8,2	0,7	1,0	0,6	14,7	1,5	22,1	9,6	12,5
2014 .....	100	50,1	8,2	0,7	1,3	0,8	14,6	1,5	22,0	9,6	12,4
<b>Weiblich</b>											
2011 .....	100	49,9	4,7	1,6	0,8	0,4	10,1	0,6	30,9	8,4	22,5
2012 .....	100	49,6	5,0	1,5	0,8	0,4	10,6	0,7	30,5	8,4	22,1
2013 .....	100	49,5	5,2	1,4	1,0	0,5	10,8	0,7	30,1	8,4	21,6
2014 .....	100	48,6	6,1	1,3	1,3	0,7	10,9	0,7	29,5	8,4	21,1

Ergebnis des Mikrozensus. Personen im Alter von 15 Jahren und mehr.

1 Einschl. Personen, die keine Angaben zum beruflichen Bildungsabschluss gemacht haben sowie Personen ohne Angabe zur Art des Abschlusses.

2 Näheres zur neuen Darstellung der beruflichen Bildungsabschlüsse siehe unter Vorbemerkung.

3 Einschl. eines gleichwertigen Berufsfachschulabschlusses, Vorbereitungsdienst für den mittleren Dienst in der öffentlichen Verwaltung, 1-jährige Schule für

Gesundheits- und Sozialberufe sowie Personen mit Anlernausbildung.

4 Einschl. einer Meister-/Technikerausbildung, Abschluss einer 2- oder 3-jährigen Schule für Gesundheits- und Sozialberufe sowie

Abschluss an einer Schule für Erzieher/-innen.

5 Einschl. Lehramtsprüfung, Staatsprüfung, Magister, künstlerischer Abschluss und vergleichbare Abschlüsse.

6 Einschl. Berufsvorbereitungsjahr und berufliches Praktikum, da durch diese keine berufsqualifizierenden Abschlüsse erworben werden.

### III. Weitere Ergebnisse

	DM1	DM2
<b>Über Ihre Schulzeit</b>		
Haben Sie das Gefühl sich in der Schule so gut es ging angestrengt zu haben?	81 (61,83%)	99 (63,06%)
<u>Erinnern Sie sich an irgendwelche Schwierigkeiten in den folgenden Bereichen während Ihrer gesamten Schulzeit?</u>		
Vorlesen	45 (34,35%)	45 (28,66%)
Prüfungsvorbereitung	40 (30,53%)	58 (36,94%)
Sport treiben	33 (25,19%)	54 (34,39%)
Können Sie einen kleinen Ball fangen?	93 (70,99%)	114 (72,61%)
<b>Ihre berufliche Anstellung</b>		
Waren oder sind Sie voll- oder teilzeitbeschäftigt?	111 (84,73%)	143 (91,08%)
Hatten/Haben Sie Schwierigkeiten diese Arbeit auszuführen?	21 (16,03%)	30 (19,11%)
<b>Probleme, die Sie im letzten Jahr während Ihrer Ausbildung/beruflichen Tätigkeit bemerkt haben</b>		
Informationen aus Büchern gewinnen	26 (19,85%)	41 (26,11%)
Verlieren Sie manchmal die Stelle, bei der Sie gerade sind?	30 (22,90%)	51 (32,48%)
Finden Sie es schwierig, sich an das zu erinnern, was Sie gelesen haben?	24 (18,32%)	36 (22,93%)
<u>Wie oft müssen Sie eine Seite in einem Buch gelesen haben, bis Sie sich den Inhalt merken können?</u>		
Einmal	80 (61,07%)	91 (57,96%)
Zweimal	34 (25,95%)	40 (25,48%)
Öfter	21 (16,03%)	13 (8,28%)
Informationen in Aufsätzen/Aufgaben strukturieren	33 (25,19%)	34 (21,66%)
Abgabetermine für Arbeiten einhalten	32 (24,43%)	32 (20,38%)
Haben Sie Schwierigkeiten unter Zeitdruck Aufgaben ausreichend ausführlich zu beantworten?	43 (32,82%)	58 (36,94%)
Ist Schreiben oder Lesen täglicher Bestandteil Ihres Berufs?	68 (51,91%)	108 (68,79%)
Wenn ja, brauchen Sie für diese Tätigkeiten länger als für andere?	19 (14,50%)	17 (10,83%)
<b>Alltagsschwierigkeiten</b>		
Bringen Sie manchmal Verabredungen oder Termine durcheinander oder vergessen diese?	29 (22,14%)	62 (39,49%)
Benutzen Sie einen Terminkalender zur Unterstützung?	92 (70,23%)	143 (91,08%)
Haben Sie Schwierigkeiten damit, sich an häufig verwendete Nummern (Telefon/Personalausweis, etc.) zu erinnern?	19 (14,50%)	40 (25,48%)
Verwechseln Sie manchmal rechts und links?	35 (26,72%)	58 (36,94%)
Ist es schwierig für Sie, Landkarten zu lesen oder den Weg zu einem neuen Ort zu finden?	33 (25,19%)	48 (30,57%)

Haben Sie Schwierigkeiten damit, eine Reihe von Anweisungen zu befolgen oder damit, zu lernen wie eine neue Aufgabe zu vollenden ist?	29 (22,14%)	30 (19,11%)
Ist Ihre Schrift schwer zu lesen?	51 (38,93%)	47 (29,94%)
Lesen Sie gerne?	91 (69,47%)	131 (83,44%)
Finden Sie es schwierig neue oder lange Wörter auszusprechen?	37 (28,24%)	41 (26,11%)
Fällt es Ihnen leichter computergeschriebene Texte zu lesen als handschriftliche?	78 (59,54%)	99 (63,06%)

### DM1

<b>Hat irgendeines Ihrer Familienmitglieder Schwierigkeiten mit Rechtschreibung/Lernen/Lesen? (zutreffendes bitte ankreuzen)</b>			
	Rechtschreibung	Lernen	Lesen
Eltern	14 (10,69%)	7 (5,34%)	6 (4,58%)
Bruder/Schwester	27 (20,61%)	22 (16,79%)	19 (14,50%)
Cousin/e	4 (3,05%)	5 (3,82%)	3 (2,29%)
Tante/Onkel	4 (3,05%)	2 (1,53%)	2 (1,53%)

### DM2

<b>Hat irgendeines Ihrer Familienmitglieder Schwierigkeiten mit Rechtschreibung/Lernen/Lesen? (zutreffendes bitte ankreuzen)</b>			
	Rechtschreibung	Lernen	Lesen
Eltern	26 (16,56%)	9 (5,73%)	7 (4,46%)
Bruder/Schwester	18 (11,46%)	14 (8,92%)	8 (5,10%)
Cousin/e	7 (4,46%)	8 (5,10%)	5 (3,18%)
Tante/Onkel	3 (1,91%)	2 (1,27%)	3 (1,91%)

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Pinessi, L., et al., *Myotonia congenita and myotonic dystrophy: descriptive epidemiological investigation in Turin, Italy (1955-1979)*. Italian journal of neurological sciences, 1982. **3**(3): p. 207-10.
2. Meola, G., *Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies*. Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology / edited by the Gaetano Conte Academy for the study of striated muscle diseases, 2013. **32**(3): p. 154-65.
3. Meola, G. and R. Cardani, *Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms*. Biochim Biophys Acta, 2015. **1852**(4): p. 594-606.
4. Schoser, B., *Myotone Dystrophien – und ihre Differenzialdiagnosen*. Medizinische Genetik, 2009.
5. Steinert, H., *Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker*. Dtsch Z Nervenheilkd, 1909. **37**: p. 58-104.
6. Batten, F.a.G., H., *Myotonia atrophica*. Brain : a journal of neurology, 1909. **32**: p. 187-205.
7. Adie, W.J., *Dystrophia Myotonica (Myotonia Atrophica), an Heredo-familial Disease with Cataract*. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1923. **16**(Neurol Sect): p. 36-44.
8. Woodward, J.B., 3rd, et al., *Neuropsychological findings in myotonic dystrophy*. Journal of clinical neuropsychology, 1982. **4**(4): p. 335-42.
9. Brook, J.D., et al., *Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member*. Cell, 1992. **68**(4): p. 799-808.
10. Mahadevan, M., et al., *Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene*. Science, 1992. **255**(5049): p. 1253-5.
11. Fu, Y.H., et al., *An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy*. Science, 1992. **255**(5049): p. 1256-8.
12. Davis, B.M., et al., *Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997. **94**(14): p. 7388-93.
13. Osborne, R.J., et al., *Transcriptional and post-transcriptional impact of toxic RNA in myotonic dystrophy*. Human molecular genetics, 2009. **18**(8): p. 1471-81.
14. Lin, X., et al., *Failure of MBNL1-dependent post-natal splicing transitions in myotonic dystrophy*. Human molecular genetics, 2006. **15**(13): p. 2087-97.
15. Schoser, B. and L. Timchenko, *Myotonic dystrophies 1 and 2: complex diseases with complex mechanisms*. Current genomics, 2010. **11**(2): p. 77-90.
16. Redman, J.B., et al., *Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring*. JAMA, 1993. **269**(15): p. 1960-5.
17. Harper, P.S., *Congenital myotonic dystrophy in Britain. II. Genetic basis*. Archives of disease in childhood, 1975. **50**(7): p. 514-21.
18. Hunter, A., et al., *The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in myotonic dystrophy*. Journal of medical genetics, 1992. **29**(11): p. 774-9.
19. Harper, P.S., et al., *Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem*. American journal of human genetics, 1992. **51**(1): p. 10-6.
20. Morales, F., et al., *Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity*. Human molecular genetics, 2012. **21**(16): p. 3558-67.



21. Thornton, C.A., R.C. Griggs, and R.T. Moxley, 3rd, *Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion*. *Annals of neurology*, 1994. **35**(3): p. 269-72.
22. Ricker, K., et al., *Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts*. *Neurology*, 1994. **44**(8): p. 1448-52.
23. Liquori, C.L., et al., *Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9*. *Science*, 2001. **293**(5531): p. 864-7.
24. Day, J.W., et al., *Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum*. *Neurology*, 2003. **60**(4): p. 657-64.
25. *New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC)*. *Neurology*, 2000. **54**(6): p. 1218-21.
26. Thornton, C.A., *Myotonic dystrophy*. *Neurologic clinics*, 2014. **32**(3): p. 705-19, viii.
27. Meola, G. and R. Cardani, *Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects*. *Neurol Sci*, 2017. **38**(4): p. 535-546.
28. De Antonio, M., et al., *Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification*. *Rev Neurol (Paris)*, 2016. **172**(10): p. 572-580.
29. Harper, P.S., *Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical aspects*. *Archives of disease in childhood*, 1975. **50**(7): p. 505-13.
30. Sharma, A., S. Singh, and S.K. Mishra, *Cardiac Abnormalities in Congenital and Childhood Myotonic Muscular Dystrophy Type 1*. *Neuropediatrics*, 2017. **48**(1): p. 42-44.
31. Jacobs, D., et al., *Delusional and psychotic disorders in juvenile myotonic dystrophy type-1*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2017. **174**(4): p. 359-366.
32. Heatwole, C., et al., *Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1)*. *Neurology*, 2012. **79**(4): p. 348-57.
33. Yu, H., et al., *Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study*. *Sleep*, 2011. **34**(2): p. 165-70.
34. Douniol, M., et al., *Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1*. *Developmental medicine and child neurology*, 2012. **54**(10): p. 905-11.
35. Gagnon, C., et al., *Participation restriction in childhood phenotype of myotonic dystrophy type 1: a systematic retrospective chart review*. *Dev Med Child Neurol*, 2017. **59**(3): p. 291-296.
36. Perini, G.I., et al., *Cognitive impairment and (CTG)<sub>n</sub> expansion in myotonic dystrophy patients*. *Biological psychiatry*, 1999. **46**(3): p. 425-31.
37. Steyaert, J., et al., *Behavioral phenotype in childhood type of dystrophia myotonica*. *American journal of medical genetics*, 2000. **96**(6): p. 888-9.
38. Echenne, B., et al., *Myotonic dystrophy type I in childhood Long-term evolution in patients surviving the neonatal period*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2008. **12**(3): p. 210-23.
39. Bugiardini, E. and G. Meola, *Consensus on cerebral involvement in myotonic dystrophy: workshop report: May 24-27, 2013, Ferrere (AT), Italy*. *Neuromuscular disorders : NMD*, 2014. **24**(5): p. 445-52.
40. Meola, G. and V. Sansone, *Cerebral involvement in myotonic dystrophies*. *Muscle & nerve*, 2007. **36**(3): p. 294-306.
41. Minnerop, M., et al., *The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease*. *Brain : a journal of neurology*, 2011. **134**(Pt 12): p. 3530-46.
42. Wozniak, J.R., et al., *Diffusion tensor imaging reveals widespread white matter abnormalities in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1*. *Journal of neurology*, 2013. **260**(4): p. 1122-31.
43. Macniven, J.A., et al., *A 5-year follow-up study of an atypical case of myotonic dystrophy*. *Brain injury*, 2005. **19**(14): p. 1213-21.

44. Cohen, D., et al., *Reading and spelling impairments in children and adolescents with infantile myotonic dystrophy*. Journal of Neurolinguistics, 2006. **19**(6): p. 455-465.
45. Weber, Y.G., et al., *Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2*. Neurology, 2010. **74**(14): p. 1108-17.
46. Franc, D.T., et al., *Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophy*. Neuromuscular disorders : NMD, 2012. **22**(6): p. 483-91.
47. Caillet-Boudin, M.L., et al., *Brain pathology in myotonic dystrophy: when tauopathy meets spliceopathy and RNAopathy*. Frontiers in molecular neuroscience, 2014. **6**: p. 57.
48. Hilbert, J.E., et al., *High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2*. Neurology, 2017. **89**(13): p. 1348-1354.
49. Thil, C., et al., *Longitudinal course of lung function in myotonic dystrophy type 1*. Muscle Nerve, 2017. **56**(4): p. 816-818.
50. Marcon, M., et al., *Positive correlation of CTG expansion and pharyngoesophageal alterations in myotonic dystrophy patients*. Italian journal of neurological sciences, 1998. **19**(2): p. 75-80.
51. Ronnblom, A., H. Forsberg, and A. Danielsson, *Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1996. **31**(7): p. 654-7.
52. Wang, Y., et al., *Risk of skin cancer among patients with myotonic dystrophy type 1 based on primary care physician data from the U.K. Clinical Practice Research Datalink*. Int J Cancer, 2017.
53. Kaminsky, P., et al., *Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1*. Medicine, 2011. **90**(4): p. 262-8.
54. Voermans, N.C., et al., *Primary cataract as a key to recognition of myotonic dystrophy type 1*. European journal of ophthalmology, 2015. **25**(4): p. e46-9.
55. Lund, M., et al., *Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study*. European heart journal, 2014. **35**(32): p. 2158-64.
56. de Die-Smulders, C.E., et al., *Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy*. Brain : a journal of neurology, 1998. **121 ( Pt 8)**: p. 1557-63.
57. Dahlqvist, J.R., et al., *Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1*. European journal of neurology, 2015. **22**(1): p. 116-22.
58. Orngreen, M.C., et al., *Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1*. Journal of neurology, 2012. **259**(5): p. 912-20.
59. Peric, S., et al., *Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1*. Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology / edited by the Gaetano Conte Academy for the study of striated muscle diseases, 2013. **32**(2): p. 106-9.
60. Mathieu, J., et al., *A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy*. Neurology, 1999. **52**(8): p. 1658-62.
61. Chong-Nguyen, C., et al., *Association Between Mutation Size and Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1: An Analysis of the DM1-Heart Registry*. Circ Cardiovasc Genet, 2017. **10**(3).
62. Montagnese, F., et al., *Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2*. J Neurol, 2017. **264**(12): p. 2472-2480.
63. George, A., et al., *[Musculoskeletal pain as the most prominent feature in myotonic dystrophy type 2]*. Schmerz, 2006. **20**(5): p. 388, 390-4, 396-7.
64. Schoser, B.G., et al., *Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2*. Neurology, 2004. **63**(12): p. 2402-4.
65. Tieleman, A.A., et al., *Dysphagia is present but mild in myotonic dystrophy type 2*. Neuromuscular disorders : NMD, 2009. **19**(3): p. 196-8.
66. Peric, S., et al., *Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2*. Neurol Sci, 2017. **38**(3): p. 415-423.

67. Vihola, A., et al., *Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2*. Neurology, 2003. **60**(11): p. 1854-7.
68. Logigian, E.L., et al., *Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy*. Muscle & nerve, 2007. **35**(4): p. 479-85.
69. Groh, W.J., et al., *Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1*. The New England journal of medicine, 2008. **358**(25): p. 2688-97.
70. Hilton-Jones, D., et al., *Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1--the patients' perspective*. Neuromuscular disorders : NMD, 2012. **22**(7): p. 597-603.
71. Wheeler, T.M., *Myotonic dystrophy: therapeutic strategies for the future*. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2008. **5**(4): p. 592-600.
72. Katusic, S.K., et al., *Incidence of reading disability in a population-based birth cohort, 1976-1982, Rochester, Minn*. Mayo Clinic proceedings, 2001. **76**(11): p. 1081-92.
73. Lewis, B.A. and L. Freebairn, *Residual effects of preschool phonology disorders in grade school, adolescence, and adulthood*. Journal of speech and hearing research, 1992. **35**(4): p. 819-31.
74. Shaywitz, S.E., et al., *Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998. **95**(5): p. 2636-41.
75. Rutter, M., et al., *Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies*. JAMA, 2004. **291**(16): p. 2007-12.
76. Shaywitz, S.E., et al., *Prevalence of reading disability in boys and girls. Results of the Connecticut Longitudinal Study*. JAMA, 1990. **264**(8): p. 998-1002.
77. Schulte-Korne, G., *The prevention, diagnosis, and treatment of dyslexia*. Deutsches Arzteblatt international, 2010. **107**(41): p. 718-26; quiz 27.
78. WHO, *ICD-10-GM Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*. Vol. 10Revision - German Modification. Version 2008.
79. Barry, J.G., I. Yasin, and D.V. Bishop, *Heritable risk factors associated with language impairments*. Genes, brain, and behavior, 2007. **6**(1): p. 66-76.
80. Stromswold, K., *Genetics of spoken language disorders*. Human biology, 1998. **70**(2): p. 297-324.
81. Olson, R.K., *Dyslexia: nature and nurture*. Dyslexia, 2002. **8**(3): p. 143-59.
82. Davis, C.J., et al., *Etiology of reading difficulties and rapid naming: the Colorado Twin Study of Reading Disability*. Behavior genetics, 2001. **31**(6): p. 625-35.
83. Gayan, J. and R.K. Olson, *Genetic and environmental influences on orthographic and phonological skills in children with reading disabilities*. Developmental neuropsychology, 2001. **20**(2): p. 483-507.
84. DVLD. *Worin besteht der Unterschied zwischen einer LRS und einer speziellen LRS (Legasthenie)?* 2016 17.02.2016].
85. Schulte-Korne, G., et al., *Familial aggregation of spelling disability*. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 1996. **37**(7): p. 817-22.
86. Schulte-Korne, G., *Annotation: Genetics of reading and spelling disorder*. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 2001. **42**(8): p. 985-97.
87. Schumacher, J., et al., *Genetics of dyslexia: the evolving landscape*. Journal of medical genetics, 2007. **44**(5): p. 289-97.
88. Schulte-Korne, G., et al., *Speech perception deficit in dyslexic adults as measured by mismatch negativity (MMN)*. International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology, 2001. **40**(1): p. 77-87.
89. Kujala, T., et al., *Basic auditory dysfunction in dyslexia as demonstrated by brain activity measurements*. Psychophysiology, 2000. **37**(2): p. 262-6.

90. Schulte-Korne, G., et al., *Motion-onset VEPs in dyslexia. Evidence for visual perceptual deficit*. Neuroreport, 2004. **15**(6): p. 1075-8.
91. Ramus, F., et al., *Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults*. Brain : a journal of neurology, 2003. **126**(Pt 4): p. 841-65.
92. DVLD. *Was bedeutet der Begriff „Teilleistungsstörung“ ?* 2016 17.02.2016].
93. WHO. <http://www.icd-code.de/suche/icd/code/F81.-.html?sp=SLegasthenie>. 17.02.2016].
94. WHO. <http://www.icd-code.de/icd/code/R48.0.html>. 17.02.2016].
95. van Bergen, E., A. van der Leij, and P.F. de Jong, *The intergenerational multiple deficit model and the case of dyslexia*. Frontiers in human neuroscience, 2014. **8**: p. 346.
96. Pennington, B.F., *From single to multiple deficit models of developmental disorders*. Cognition, 2006. **101**(2): p. 385-413.
97. Frith, U., *Cognitive deficits in developmental disorders*. Scand J Psychol, 1998. **39**(3): p. 191-5.
98. Werpup-Stuwe, L. and F. Petermann, *[Visual perception abilities in children with reading disabilities]*. Zeitschrift fur Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2015. **43**(3): p. 195-205.
99. Tammimies, K., et al., *Molecular networks of DYX1C1 gene show connection to neuronal migration genes and cytoskeletal proteins*. Biological psychiatry, 2013. **73**(6): p. 583-90.
100. Platt, M.P., et al., *Embryonic disruption of the candidate dyslexia susceptibility gene homolog Kiaa0319-like results in neuronal migration disorders*. Neuroscience, 2013. **248**: p. 585-93.
101. Schulte-Korne, G., et al., *The role of phonological awareness, speech perception, and auditory temporal processing for dyslexia*. European child & adolescent psychiatry, 1999. **8 Suppl 3**: p. 28-34.
102. Carroll, J.M. and M.J. Snowling, *Language and phonological skills in children at high risk of reading difficulties*. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 2004. **45**(3): p. 631-40.
103. Moura, O., et al., *Developmental dyslexia and phonological processing in European Portuguese orthography*. Dyslexia, 2015. **21**(1): p. 60-79.
104. Vellutino, F.R., et al., *Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades?* Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 2004. **45**(1): p. 2-40.
105. Schulte-Korne, G., et al., *[Follow-up of a sample of children with reading-spelling disorders in adulthood]*. Zeitschrift fur Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2003. **31**(4): p. 267-76.
106. Ziegler, J.C., et al., *Developmental dyslexia in different languages: language-specific or universal?* Journal of experimental child psychology, 2003. **86**(3): p. 169-93.
107. BVLD. <http://www.bvl-legasthenie.de/legasthenie/ursachen.html>. 17.02.2016].
108. Tops, W., et al., *Spelling in adolescents with dyslexia: errors and modes of assessment*. Journal of learning disabilities, 2014. **47**(4): p. 295-306.
109. DVLD. *Wie erkenne ich Legasthenie?* 17.02.2016].
110. Leather, C., et al., *Cognitive functioning and work success in adults with dyslexia*. Dyslexia, 2011. **17**(4): p. 327-38.
111. Mugnaini, D., et al., *Internalizing correlates of dyslexia*. World journal of pediatrics : WJP, 2009. **5**(4): p. 255-64.
112. August, G.J. and B.D. Garfinkel, *Comorbidity of ADHD and reading disability among clinic-referred children*. Journal of abnormal child psychology, 1990. **18**(1): p. 29-45.
113. Willcutt, E.G., B.F. Pennington, and J.C. DeFries, *Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder*. American journal of medical genetics, 2000. **96**(3): p. 293-301.

114. Schulte-Korne, G., W. Deimel, and H. Remschmidt, [*Diagnosis of reading and spelling disorder*]. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2001. **29**(2): p. 113-6.
115. Dirks, E., et al., *Prevalence of combined reading and arithmetic disabilities*. Journal of learning disabilities, 2008. **41**(5): p. 460-73.
116. *Leitlinie, Diagnostik und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Lese- und / oder Rechtschreibstörung*, 2015, Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP).
117. <http://www.testzentrale.de/>. 17.02.2016].
118. K. Moll, K.L., *SLRT-II, Lese- und Rechtschreibtest, Weiterentwicklung des Salzburger Lese- und Rechtschreibtests (SLRT)*, 2014.
119. Jugendpsychiatrie, K.u.P.f.K.-u. <http://www.kjp.med.uni-muenchen.de/forschung/legasthenie/ueberblick.php#6>. 17.02.2016].
120. Galuschka, K., et al., *Effectiveness of treatment approaches for children and adolescents with reading disabilities: a meta-analysis of randomized controlled trials*. PloS one, 2014. **9**(2): p. e89900.
121. Disability-Team, *Dyslexia questionnaire*, L.J.M. University, Editor 2015: Liverpool.
122. Moll, K.L., K., *Lese- und Rechtschreibtest (SLRT-II). Weiterentwicklung des Salzburger Lese-Rechtschreibtests (SLRT)*, 2014, Verlag Hans Huber: Bern.
123. Weiß, R.H., *CFT 20-R mit WS/ZF-R Grundintelligenztest Skala 2*, 2006.
124. Galuschka K, S.-K.G., *Clinical practice guideline: The diagnosis and treatment of reading and/or spelling disorders in children and adolescents*. Dtsch Arztebl Int 2016. **113**: p. 279-86.
125. Mathieu, J., et al., *Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy*. Neurology, 2001. **56**(3): p. 336-40.
126. Lenhard, W.L., A. Normwertrechner; verfügbar unter: <http://www.psychometrica.de/normwertrechner.html>. 2015 [cited 2016].
127. Okkersen, K., et al., *The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis*. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, 2017. **95**: p. 143-155.
128. Rakocevic Stojanovic, V., et al., *Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1*. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia, 2013. **20**(7): p. 1002-6.
129. Hilbert, J.E., et al., *If you build a rare disease registry, will they enroll and will they use it? Methods and data from the National Registry of Myotonic Dystrophy (DM) and Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD)*. Contemp Clin Trials, 2012. **33**(2): p. 302-11.
130. Modoni, A., et al., *Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1*. Arch Neurol, 2004. **61**(12): p. 1943-7.
131. Jean, S., et al., *Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1)*. Orphanet J Rare Dis, 2014. **9**: p. 186.
132. Bundesamt, S., *Bildungsstand der Bevölkerung*, S. Bundesamt, Editor 2015, destatis: Wiesbaden. p. 21-22.
133. Eguchi, I., et al., [*Correlation between degrees of the CTG repeat expansion and clinical features of myotonic dystrophy*]. Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology, 1994. **34**(2): p. 118-23.
134. PS., H., *Myotonic dystrophy* 2009, New York: Oxford University Press Inc.
135. Romeo, V., et al., *Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2*. Journal of neurology, 2010. **257**(8): p. 1246-55.

136. Ekstrom, A.B., et al., *Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2008. **147B**(6): p. 918-26.
137. Meola, G., et al., *Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1042-50.
138. Wigg, C.M. and L.A. Duro, *The Kohs' blocks test as an important instrument to investigate the visuo-spatial impairments in myotonic dystrophy. Part I. Quantitative and qualitative analysis*. Arquivos de neuro-psiquiatria, 1999. **57**(3A): p. 547-55.
139. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. DSM-IV-TR*. Vol. 4th Edition, Text Revision. 2000, Washington DC: American Psychiatric Association.
140. Moll, K., & Landerl, K., *Double dissociation between reading and spelling deficits. Scientific Studies of Reading*. Scientific Studies of Reading, 2009. **13**.
141. Roeske, D., et al., *First genome-wide association scan on neurophysiological endophenotypes points to trans-regulation effects on SLC2A3 in dyslexic children*. Molecular psychiatry, 2011. **16**(1): p. 97-107.
142. Turnpenny, P., C. Clark, and K. Kelly, *Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification*. Journal of medical genetics, 1994. **31**(4): p. 300-5.
143. Winblad, S., et al., *Cerebrospinal fluid tau and amyloid beta42 protein in patients with myotonic dystrophy type 1*. European journal of neurology, 2008. **15**(9): p. 947-52.
144. Peric, S., et al., *Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in patients with juvenile and classic myotonic dystrophy type 1*. European journal of neurology, 2014. **21**(2): p. 231-7.
145. Vermersch, P., et al., *Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy*. Neurology, 1996. **47**(3): p. 711-7.
146. Di Costanzo, A., et al., *Brain MRI features of congenital- and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study*. Neuromuscular disorders : NMD, 2002. **12**(5): p. 476-83.
147. Winblad, S., C. Lindberg, and S. Hansen, *Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1)*. Behav Brain Funct, 2006. **2**: p. 16.
148. Douniol, M., et al., *Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy*. European child & adolescent psychiatry, 2009. **18**(12): p. 705-15.
149. Tuikka, R.A., R.K. Laaksonen, and H.V. Somer, *Cognitive function in myotonic dystrophy: a follow-up study*. European neurology, 1993. **33**(6): p. 436-41.
150. Modoni, A., et al., *Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1*. Archives of neurology, 2004. **61**(12): p. 1943-7.
151. Sistiaga, A., et al., *Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1*. Psychological medicine, 2010. **40**(3): p. 487-95.
152. Dogan, C., et al., *Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study*. PloS one, 2016. **11**(2): p. e0148264.
153. Gallais, B., et al., *Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study*. Neuromuscul Disord, 2017. **27**(1): p. 61-72.
154. Angeard, N., et al., *Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: is there a global impairment?* Neuromuscular disorders : NMD, 2007. **17**(6): p. 451-8.
155. Ekstrom, A.B., et al., *Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms*. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 2008. **147B**(6): p. 918-26.

156. Legasthenie, B. <http://www.bvl-legasthenie.de/suche.html?searchword=nachteilsausgleich&ordering=newest&searchphrase=all>. 06.04.2016].

## ***DANKSAGUNG***

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. Benedikt Schoser, für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken und für die großartige Betreuung, für die Tipps und Anregungen, aber vor allem auch für das Vertrauen in mich, das Thema adäquat umzusetzen. Ihre fachliche Kompetenz, mit der Sie mich fortwährend unterstützten, sowie Ihre motivierende Art ließen mich stets mit viel Zuversicht an der Thematik arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. Stephan Wenninger für seine unerschöpfliche Geduld, meine Fragen zu beantworten, mir stets mit Rat und Tat zur Seite zu stehen und mich in meinem Können zu bestärken. Mit dir zu arbeiten, hat mich viel Neues gelehrt und war eine absolute Bereicherung.

Nicht wegzudenken sind außerdem Dr. Federica Montagnese, Dr. Angela Schüller, Dr. Boriana Büchner und Frau Simone Thiele. Vielen Dank für eure kritischen Einwände, eure Diskussionsbereitschaft und die gemeinsamen Abende mit vielen, anregenden Ideen, die ich keinesfalls missen möchte.

Meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Oma möchte ich an dieser Stelle sagen, dass ich ohne sie und ihre einzigartige Unterstützung nie so weit gekommen wäre. Durch euren Glauben an mich habt ihr stets mein Selbstbewusstsein gestärkt. Ihr seid immer für mich da; dafür gilt euch mein Dank aus ganzem Herzen!



## ***EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG***

Stahl, Kristina

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Klinische Untersuchung zur Dyslexie bei Myotoner Dystrophie Typ 1 und**

### **Bildungsniveau bei Patienten mit Myotonen Dystrophien**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Diese Doktorarbeit wurde gemäß der geänderten Promotionsordnung vom 27.04.2016 der LMU München mit der Plagiat-Software „iThenticate“ des Dekanats der LMU München vollständig ohne Hinweis auf ein Plagiat überprüft.

München, 12.12.2017

Kristina Stahl