

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. G. Schulte-Körne

Multiplikationsfähigkeiten bei Legasthenie – eine Untersuchung mittels Diffusionstensor- Magnetresonanztomographie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna Christina Willems

aus

Trier

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatteerin: Prof. Dr.med. Inga K. Koerte

Mitberichterstatte: Prof. Dr. med. Michael Ewers
Prof Dr. med. Christoph Trumm
PD Dr. med. Elisabeth Kaufmann
Prof. Dr. med. Sophia Stöcklein

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Marc Mühlmann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2021

Eidesstattliche Versicherung

Willems, Anna Christina

Name, Vorname

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

**Multiplikationsfähigkeiten bei Legasthenie – eine Untersuchung mittels
Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie**

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.

Freiburg, 18.01.2022

Anna Willems

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Für Jakob und Charlotte

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	5
2	Zusammenfassung	8
3	Einleitung	11
3.1	Legasthenie.....	11
3.1.1	Definition, Symptome und Diagnostik	11
3.1.2	Epidemiologie.....	15
3.1.3	Zugrunde liegende Defizite, Beeinträchtigungen und Komorbiditäten.....	15
3.1.4	Ätiologie	17
3.1.5	Therapie.....	18
3.2	Zahlenverarbeitung	20
3.2.1	Verbale Fähigkeiten der Zahlenverarbeitung	21
3.2.2	Nonverbale Fähigkeiten der Zahlenverarbeitung	22
3.2.3	Dyskalkulie und subklinische Einschränkungen	22
3.3	Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie.....	24
3.3.1	Grundlagen.....	24
3.3.2	Diffusionsparameter	26
3.3.3	Voxel based morphometry versus Traktographie.....	30
3.3.4	Bisherige Bildgebungsbefunde.....	34
3.4	Hypothesen.....	41
4	Methodik.....	43

4.1	Probanden	43
4.2	Neuropsychologische Untersuchung.....	45
4.2.1	Allgemeine kognitive Funktion.....	46
4.2.2	Lese- und Schreibkompetenz	46
4.2.3	Zahlenverarbeitung	47
4.3	Magnetresonanztomographie.....	48
4.3.1	MRT Sequenz.....	48
4.3.2	Vorverarbeitung und Qualitätssicherung.....	49
4.3.3	Tract-based spatial statistics	51
4.4	Statistik	53
5	Ergebnisse	55
5.1	Neuropsychologische Testung.....	55
5.2	Hypothese 1: Gruppenunterschied	57
5.3	Hypothese 2: Korrelationen mit Multiplikationstests	57
6	Diskussion	65
6.1	Neuropsychologische Testung.....	65
6.2	Hypothese 1: Gruppenunterschied	66
6.3	Hypothese 2: Korrelationen mit Verhaltensdaten	70
6.4	Limitationen und weiterführende Forschungsfragen	75
6.5	Schlussfolgerung.....	80
7	Anhang	81

7.1	Abkürzungsverzeichnis	81
7.2	Abbildungsverzeichnis	82
7.3	Tabellenverzeichnis	83
8	Literatur.....	84
9	Danksagung.....	91

2 Zusammenfassung

Erfolgreiches Multiplizieren beruht auf dem Abruf von bereits gelerntem Faktenwissen. Dieses Auswendiglernen und anschließende Abrufen ist sprachbasiert (verbal). Etwa 5% der deutschen Schüler leiden an einer Lese-/Rechtschreibstörung (LRS) [2]. Diese basiert auf einem Sprachdefizit. Kinder mit LRS haben dadurch vermehrt Probleme beim Lösen von Aufgaben der Grundrechenarten (Arithmetik), auch ohne eine gleichzeitig bestehende Rechenschwäche.

Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie (DTI) misst den Grad und die Richtung der Diffusion von Wassermolekülen. Daraus lassen sich Rückschlüsse ziehen auf die zugrunde liegende Mikrostruktur. In der weißen Substanz des Gehirns besteht diese aus Axonen und ihrer Myelinschicht, sowie zahlreichen Gliazellen. Der Hauptdiffusionsparameter ist die fraktionelle Anisotropie (FA). Ihr Wert repräsentiert den Organisationsgrad der Mikrostruktur des Gehirns.

Bisher gab es kaum Studien zur Erforschung der mathematischen Fähigkeiten von Kindern mit Lese-/Rechtschreibstörung mittels bildgebender Verfahren. Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die arithmetischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS mit denen altersgerecht entwickelter Kontrollprobanden zu vergleichen, und eventuelle mikrostrukturelle Korrelate der weißen Gehirns substanz mittels DTI zu detektieren.

Die untersuchte Kohorte beinhaltete 16 Kinder mit Lese-/Rechtschreibstörung (9.8 Jahre [0.39]) und 24 altersgerecht entwickelte Kontrollen (9.9 Jahre [0.29]). Alle Teilnehmer waren männlich, Rechtshänder, ohne neurologisch-psychiatrische Vorerkrankungen, altersgerecht beschult, Deutsch-Muttersprachler, hatten einen nonverbalen IQ ≥ 85 und normale Seh- und Hörfähigkeiten.

Verbale mathematische Fähigkeiten wurden mit dem Heidelberger Rechentest (HRT) mit arithmetischen Untertests erhoben, nonverbale mathematische Fähigkeiten mit einem Zahlenstrahltest.

DTI-Daten wurden mit einem 3T Siemens Verio Scanner in München erhoben und Tract-based Spatial Statistics (TBSS) angewandt. Es wurden Karten der verschiedenen Diffusionsparameter (Fraktionale Anisotropie (FA), Axiale (AD) und Radiale Diffusivität (RD), sowie Trace) berechnet. Durch Ausschluss aller 3D-Bildelemente (Voxel) die einen FA-Wert < 0.3 aufweisen wurde ein Skelett der inneren Weißen Substanz erstellt. Darauf basierend konnte ein Gruppenvergleich, sowie Korrelationen zwischen dem HRT und den Diffusionsparametern der Probanden berechnet werden. Nach Korrektur für multiples Testen wurden Cluster für $p < 0.05$ als signifikant erachtet.

In der kognitiven Testung wurden signifikante Gruppenunterschiede in den Lese-/Rechtschreibfähigkeiten und den verbalen (HRT, Multiplikation), aber nicht in den nonverbalen mathematischen Fähigkeiten (Zahlenstrahl) gefunden.

HRT-Gesamtwert, Multiplikations- und Divisionsuntertest korrelierten mit den Diffusionsparametern der Kinder mit LRS, nicht jedoch mit denen der Kontrollen. Die signifikanten Bereiche waren in großflächigen parietalen, frontalen, temporalen und okzipitalen Arealen beider Hemisphären, inklusive der Fasciculi longitudinales superiores und inferiores lokalisiert. Bessere Testergebnisse korrelierten jeweils so mit den Diffusionsparametern, dass diese als strukturiertere Organisation der weißen Substanz interpretiert werden konnten.

Die Ergebnisse waren besonders ausgeprägt für Faktenwissen-basierte Grundrechenarten wie die Multiplikation. Faktenwissen beruht auf sprachlichen Fähigkeiten. Da Kinder mit LRS an

einem Sprachdefizit leiden, nehmen wir an, dass sie zum Erreichen derselben Testergebnisse wie alterstypische Kontrollprobanden, vermutlich große Areale der weißen Substanz kompensatorisch einsetzen.

Zusammenfassend waren schlechtere Fähigkeiten im Faktenabrufen bei Kindern mit LRS wahrscheinlich eine Folge ihres Sprachverarbeitungsdefizits. Dies beeinträchtigte nicht nur die Lese-/Rechtschreibfähigkeiten, sondern auch die arithmetischen Fähigkeiten der Kinder, wie mit DTI erstmals dargestellt werden konnte. Die Ergebnisse dieser Studie wurden von Koerte und Willems in „Brain Imaging and Behavior“ (IF 3,98) [3] veröffentlicht.

3 Einleitung

Warum können manche Kinder mit einer Lese-/Rechtschreibstörung gut multiplizieren und andere Kinder nicht? Wird dies durch Unterschiede im Gehirn erklärt? Können diese mittels Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) dargestellt werden?

Die folgende Einleitung soll eine Einführung in die Legasthenie geben und die Unterschiede zur Rechenschwäche umreißen (siehe **3.2.3 Dyskalkulie**). Zudem soll die Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie vorgestellt werden.

3.1 Legasthenie

3.1.1 Definition, Symptome und Diagnostik

Definition: Die Legasthenie wird im Englischen häufig „developmental dyslexia“ genannt. Synonym wird der Begriff der „Lese- /Rechtschreibstörung“ (LRS) gebraucht. In dieser Dissertation sollen beide Begriffe gleichbedeutend verwendet werden.

Kinder können sowohl an einer einzelnen Lesestörung als auch an einer singulären Rechtschreibstörung leiden. Häufig treten diese jedoch in Kombination als LRS auf [2].

Die LRS ist eine Lernstörung [2] und gehört zu den „umschriebenen Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten“ [4, 5]. Diese definieren sich über das Unvermögen der altersgerechten Entwicklung in schulischen Bereichen.

Kennzeichnend für die umschriebenen Entwicklungsstörungen sind die normale Intelligenzentwicklung der Kinder, uneingeschränkte visuelle und akustische Fähigkeiten und eine altersentsprechende Beschulung [4, 6]. Bei den schulischen Entwicklungsstörungen sind vor allem die Lese- /Rechtschreibfähigkeiten, sowie mathematische Fähigkeiten betroffen. Diese Defizite werden dann, neben anderen, selteneren Formen wie der nonverbalen Lernstörung als Lernstörungen zusammengefasst.

Symptome einer Legasthenie zeigen sich bereits früh in der Grundschule. Da die Übersetzung der gelesenen Buchstaben/Grapheme in die entsprechenden Laute und Worte eingeschränkt ist, lesen die Kinder sehr langsam und stark fehlerbehaftet [4, 7]. Dies führt verständlicherweise dazu, dass Legastheniker häufig insgesamt weniger lesen als ihre Altersgenossen. Von einer Rechtschreibstörung betroffene Kinder machen, trotz intensiven Trainings, sehr viele Rechtschreibfehler. Diese fallen nicht nur beim (Ab-)Schreiben eines Textes, sondern auch beim Diktat auf und sind vielfältiger Art. Häufig gelingt den Kindern eine „phonologisch korrekte Schreibweise“ [4] der Wörter (Fau statt Pfau), jedoch treten vielfach Fehler bei Häufungen von Konsonanten (Schtreich statt Streich), in den Endlauten (Brod statt Brot), oder bei der Wortstambildung (Somer statt Sommer) auf [4]. Die Einschränkungen wirken sich auf den Fremdsprachenerwerb aus und auch auf das Lösen von Aufgaben anderer Fachbereiche, für die Lesen vorausgesetzt wird (z.B. Textaufgaben im Mathematikunterricht, Texte im Sachkundeunterricht etc.) [4, 8]. Dies führt zu insgesamt schlechteren Schulnoten, nicht nur in Deutsch und den Fremdsprachen.

Diagnostik: Im ICD-10 (International Classification of Diseases) Katalog werden die „umschriebenen Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten“ [5] ab F81.- als Untergruppe der Entwicklungsstörungen kategorisiert. Als Hauptmerkmal der LRS (F81.0) gilt hierbei eine „bedeutsame Beeinträchtigung“ [5] der Lesefähigkeiten. Es können weitere Teilgebiete betroffen sein, vor allem das Leseverständnis, das Wiedererkennen bereits gelesener Worte, das Vorlesen und Leistungen, zu deren Erfüllung Lesefähigkeit vorausgesetzt wird [5].

Die isolierte Rechtschreibstörung (F81.1) betrifft mündliches Buchstabieren und auch das korrekte Verschriftlichen der Wörter. Sie wird von der LRS unterschieden und setzt entsprechend das Fehlen einer Lesestörung voraus [5].

Ein zweites Klassifikationsmanual psychiatrischer Krankheitsbilder ist das „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM–5) der American Psychiatric Association. Dieses unterscheidet die Beeinträchtigungen im Lesen (Fehlerfreiheit im Wörterlesen, Leseflüssigkeit, Leseverständnis), im schriftlichen Ausdruck (Buchstabierkorrektheit, grammatikalische und Interpunktionskorrektheit, Textorganisation und Klarheit) und in Mathematik (Zahlenverständnis, arithmetisches Faktenwissen, korrektes und flüssiges Rechnen und mathematisches Verständnis) [8]. Dyslexie wird hier als alternativer Begriff für eine kombinierte Lese- und Rechtschreibstörung genannt. Im Gegensatz zum ICD-10 werden hier auch verschiedene Schwierigkeitsgrade unterschieden [8, 9]. Das DSM-V setzt vier Kriterien voraus, um die Diagnose einer Legasthenie zu stellen (siehe **Tabelle 1**). Zur Diagnosestellung sollten alle Lebensbereiche des Kindes mit einbezogen werden, inklusive der medizinischen und Familienanamnese, der Entwicklung, der voraus gegangenen Schulzeugnisse und der psychoedukativen Testungen (siehe **Tabelle 1**).

Es werden leichte, mittlere und schwere Betroffenheitsgrade unterschieden. Dies geschieht anhand der Zahl der betroffenen Teilgebiete, der Schwere der jeweiligen Defizite und der Besserungswahrscheinlichkeit trotz adäquaten Trainings [9].

Kriterium	Bedingung	Ausprägung	Erhebung durch
A	<ul style="list-style-type: none"> - Dauer ≥ 6 Monaten trotz adäquater Förderung - Mind. 1 der folg. Probleme: 	Probleme mit: <ul style="list-style-type: none"> - Lesetempo - Lese-/Rechtschreibfehler - Text-/Wortverständnis - Grammatik & Interpunktion 	<ul style="list-style-type: none"> - Akademische Leistungen - Klinische Beobachtung - Eigen-/Fremdanamnese
B	<ul style="list-style-type: none"> - Fähigkeiten erheblich unter altersentsprechender Leistung - idealerweise ≤ -1.5 SD, $\cong \leq 7$. Perzentile 	<ul style="list-style-type: none"> - Schlechte akademische Leistungen - Alltagsauswirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Wortlesekompetenz durch Einzelwort/Pseudowortlesestest - Rechtschreibtests - Lesegeschwindigkeit & -verständnis - Buchstabierfähigkeit - grammatikalische und Interpunktionsfähigkeiten - Organisation des schriftlichen Ausdrucks
C	<ul style="list-style-type: none"> - Beginn während der Schulzeit 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht vor Schulbeginn - volle Symptomatik evtl. zeitverzögert durch steigende schulische Ansprüche 	<ul style="list-style-type: none"> - akademische Leistungen - klinisches Interview
D	<ul style="list-style-type: none"> - kein Intelligenzmangel (IQ ≥ 85) - keine visuelle/akustische Einschränkung - keine neurologisch/psychiatrischen Vorerkrankungen - adäquate Beschulung - kein Sprachverständnisproblem durch Fremdsprache 		<ul style="list-style-type: none"> - nonverbalen Intelligenztest - Hör-/Sehtest - Child-Behavior-Checklist - Klinisches Interview mit Eltern - Eigen-/Fremdanamnese

Tabelle 1: Diagnosekriterien einer Legasthenie nach DSM-V [8]

3.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenzraten für LRS und singuläre Lese- bzw. Rechtschreibstörung variieren je nach Quellenlage zwischen 3-4% [4] und 5-15% [8] bei Kindern. Bei Erwachsenen liegt die Prävalenz vermutlich bei etwa 4% [8]. Dies mag darin begründet liegen, dass sich mit zunehmendem Alter die Symptome der Lernstörungen teilweise wieder reduzieren. Sie schränken jedoch weiterhin den Alltag der Patienten erheblich ein, auch wenn die Diagnosekriterien einer Lernstörung nicht mehr vollständig erfüllt werden [4].

Die Rechtschreibstörung tritt etwas vermehrt bei Jungen auf [10]. Legasthenie tritt in allen Sprachen und Schrift-/Zeichenarten auf. Je nach Sprache zeigen sich jedoch unterschiedliche Störungsschwerpunkte. In Sprachen, deren Aussprache dem Schriftbild sehr ähnlich ist (deutsch, italienisch o.ä.) haben die betroffenen Kinder weniger ausgeprägte Leseprobleme als in Sprachen, deren Aussprache stärker abweicht vom Schriftbild (englisch) [11, 12].

3.1.3 Zugrunde liegende Defizite, Beeinträchtigungen und Komorbiditäten

Defizite: Als das Kernproblem von Kindern mit LRS werden Einschränkungen der phonologischen Verarbeitung verstanden [13]. Diese manifestieren sich meist in folgenden drei Domänen: der phonologischen Bewusstheit, dem Abrufen „phonologischer Codes“ aus dem Langzeitgedächtnis und dem verbalen Kurzzeitgedächtnis [14].

Die phonologische Bewusstheit ist die Fähigkeit, aktiv Sätze in Wörter und Wörter in einzelne Silben, bzw. Laute (=Phoneme) zerlegen zu können. Während des Lesenlernens erwerben Kinder mithilfe der phonologischen Bewusstheit die Kompetenz, Buchstaben und Buchstabenkombinationen, sog. Grapheme, bestimmten Lauten zuzuordnen [4, 11]. Die phonologische Bewusstheit ist demnach essenziell für das allgemeine Sprachverständnis und auch für die Lese- und Buchstabierfähigkeiten [15].

Das Abrufen „verbaler Codes“ aus dem Langzeitgedächtnis kann mittels der korrekten Benennung von alphanumerischen Objekten (Buchstaben, Zahlen) und nicht-alphanumerischen Objekten (Farben, Dinge) überprüft werden. Es ist nicht nur essentiell zum flüssigen Lesen, sondern beispielsweise auch zum korrekten Rechnen, vor allem bei stark verbal assoziierter Arithmetik, wie Multiplikation im kleinen Zahlenraum (siehe **Abschnitt 3.2.1**) [4].

Des Weiteren gibt es die Annahme, dass das verbale Kurzzeitgedächtnis bei LRS beeinträchtigt ist und dadurch zu einer gestörten Wahrnehmung („speech perception“) der Sprache auf neuronaler Ebene führt [16, 17]. Dies wird mit einer Verkürzung der visuell räumlichen Aufmerksamkeit begründet, welche zu einem gestörten Dekodieren der zu lesenden Buchstaben führt.

Individuell zeigen sich unterschiedliche Beeinträchtigungen der drei Anteile der phonologischen Verarbeitung.

Komorbiditäten der Legasthenie mit anderen Lernstörungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen sind häufig. Betroffene Kinder erfahren Mobbing und Ausgrenzung in der Schule. Dies führt teils zur Entwicklung von Schulängsten. Die negativen Erfahrungen in der Schule belasten zudem die häusliche Situation, sodass viele Kinder sich sozial zurückziehen. Entsprechend zeigen Betroffene eine reduzierte psychische Gesundheit [18] und höhere Prävalenzen für die Entwicklung einer bipolaren Störung oder Depressionen [4, 19]. Weitere Komorbiditäten sind das Aufmerksamkeitsdefizit-(Hyperaktivitäts)-Syndrom [20] und Autismusspektrumsstörungen [21].

Besonders innerhalb der Lernstörungen zeigen sich hohe Komorbiditätsraten zwischen sprachbasierten Störungen und mathematischen Störungen, bis zu 50% abhängig von den

Diagnostischen Kriterien [2, 22-24]. Zudem sind die Kinder häufig von Sprech- und Sprachstörungen und Koordinationsstörungen motorischer Art betroffen [9].

3.1.4 Ätiologie

Die Ätiologie der LRS ist schon intensiv erforscht worden und zeigt verschiedene mögliche Risikofaktoren wie Genetik, Umweltfaktoren und Interaktion [25], aber auch prädiktive Faktoren.

Risikofaktoren: Zahlreiche Risikogene wurden der LRS bisher zugeordnet. DCDC2 ist eines der bisher ausführlicher beschriebenen [25-27], ebenso wie DYX1C1, KIAA0319 und ROBO1 [28]. Besonders interessant ist hierbei der genetische Einfluss auf Prozesse der neuronalen Migration und die Ausprägung der Verknüpfungen zu anderen Neuronen, sobald ein Neuron sein „Ziel“ erreicht hat. Diese Prozesse scheinen bei Vorliegen einer Mutation in den o.g. Risikogenen beeinträchtigt zu werden. Bisher gibt es nur wenige Bildgebungsstudien, welche die Zusammenhänge zwischen vorliegenden Risikogenen und möglicherweise korrelierenden Gehirnstrukturen untersucht haben. Diese zeigen bisher heterogene Ergebnisse [29]. Darki et al. aber zeigten beispielsweise, dass das Vorliegen von Polymorphismen auf den o.g. Dyslexie-Risikogenen zu Korrelationen mit reduzierten WM-Volumina links temporoparietal und schlechteren Lesefähigkeiten führt [30].

Als **Umweltfaktoren**, welche einen Risikofaktor für die Erkrankung an einer LRS darstellen können, zählen Frühgeburtlichkeit, pränataler Stress in Form von Nikotin-/Alkohol-/Drogenkonsum der Mutter während der Schwangerschaft oder der Grad elterlicher Bildung, welcher sich oft im sozioökonomischen Status widerspiegelt. [9, 11]. Zu weiteren Risikofaktoren zählen das Verhältnis zu den Eltern, Freunden und Schule [28].

Die Interaktion zwischen genetischem Risikoprofil und Umweltfaktoren ist von großem Interesse [31]. Die Zusammenhänge und auch Prädominanz der jeweiligen Anteile sind jedoch noch nicht ausreichend untersucht [32] und zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse [28, 29, 33].

Die prädiktiven Faktoren unterscheiden sich altersabhängig: von der umfassenden Sprachentwicklung im Kleinkindalter, mütterlichen Lesefähigkeiten, über die phonologische Bewusstheit im Kindergartenalter zur Benennungsgeschwindigkeit mit zunehmendem Lesefortschritt [11, 34-36]. Longitudinale Studien haben ergeben, dass im Verlauf mit LRS diagnostizierte Patienten bereits im Kindergartenalter (vor Beginn der schulischen Ausbildung) signifikant schlechtere Ergebnisse in Testungen für die phonologischen Bewusstheit und die verbale Dekodierung zeigten [37].

Der individuelle Einfluss von Risikofaktoren und die Zuverlässigkeit der prädiktiven Faktoren ist komplex und teils widersprüchlich zu der tatsächlichen Entwicklung der Kinder [11].

3.1.5 Therapie

Die Therapie der LRS verfolgt einen multimodalen Ansatz zwischen psychologischer Betreuung, gezieltem Training der Defizite und Erleichterung der schulischen Bedingungen.

Zum einen liegt der Fokus auf der Verbesserung der Lese- und Buchstabierfähigkeiten. Dies gelingt durch gezieltes Üben in kleinen Gruppen, am besten in Eins-zu-Eins-Betreuung. Hier können kleinere Lerneinheiten verfolgt und gezielte Übungen zur Verbesserung des phonologischen Bewusstseins durchgeführt werden (Assoziationen zwischen Buchstaben und entsprechenden Lauten), Grammatikregeln und Hilfestellungen zur Rechtschreibung und zum Lesen beigebracht werden [4].

Weiterhin brauchen die Kinder häufig seelische Unterstützung in Form einer psychologischen Begleitung bei bereits diagnostizierten Komorbiditäten, oder bei beginnender Schul-/Versagensangst. Die Stärkung des Selbstvertrauens ist essentiell [4].

An praktischen Hilfestellungen können die Bereitstellung einer Spracherkennungssoftware zum Vorlesen unbekannter Wörter, oder ein digitales Anpassen der verwendeten Schrift (klareres, größeres Schriftbild) von Nutzen sein. Zudem helfen den Kindern der Notenschutz (nicht Einfließen der Leseleistung und der Schreibleistung in die Noten) und die zusätzliche Zeit, welche ihnen bei Klassenarbeiten zur Verfügung steht [4].

3.2 Zahlenverarbeitung

Wie beschrieben, leiden Kinder mit LRS an einem Verarbeitungsdefizit der Sprache. Dieses kann das Auswendiglernen von Rechnungen oder Multiplikationstabellen erschweren, sodass die Probanden schlechtere Ergebnisse in sprachbasierten Mathematikaufgaben zeigen, auch ohne das Vorliegen einer komorbiden Dyskalkulie [23, 38]. Um diese Defizite voneinander abzugrenzen, wird zunächst die allgemeine Zahlenverarbeitung erklärt:

Zur erfolgreichen Zahlenverarbeitung und damit verbunden auch dem Lösen mathematischer Aufgaben benötigt man die Interaktion verschiedener Fähigkeiten. Stanislaw Dehaene propagierte erstmalig das „Triple Code Model“, ein Netzwerk aus drei essentiellen Fähigkeiten [39]: die analoge Mengenrepräsentation der Zahl ist erforderlich um Mengen und Berechnungen vergleichen und abschätzen zu können. Der sprachbasierte „Auditory Verbal Work Frame“ entspricht der akustischen Repräsentation bestimmter Zahlen oder auswendig gelernter Rechenaufgaben, wie z.B. das Einmaleins. Die „Visual Arabic Number Form“ ist ebenfalls sprachbasiert und stellt die visuelle Repräsentation, sozusagen das Erkennen des Abbildes einer Zahl dar. Sie ist vor allem für Rechnungen im größeren Zahlenraum von Nöten [39]. Das Zusammenspiel dieser Funktionen ist Voraussetzung für die korrekte Zahlenverarbeitung und in **Abbildung 1** dargestellt. Zudem werden weitere nonverbale und verbale, also sprachbasierte Fähigkeiten zum erfolgreichen Rechnen gebraucht.

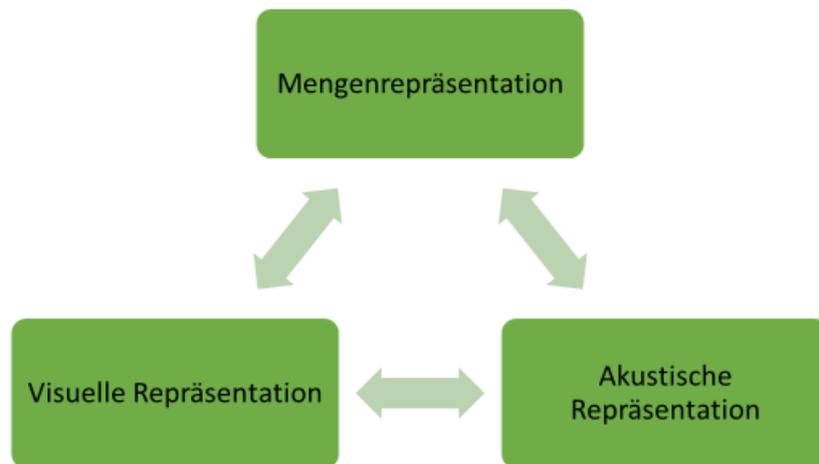


Abbildung 1: Darstellung des Triple Code Models nach Dehaene [39]. Zur erfolgreichen Verarbeitung von Zahlen ist das Zusammenspiel der drei Hauptfaktoren essenziell: Visuelle Repräsentation, akustische Repräsentation und eine korrekte Mengenrepräsentation

3.2.1 Verbale Fähigkeiten der Zahlenverarbeitung

Die verbale Zahlenverarbeitungsfähigkeit ist ein Überbegriff für mathematische Fähigkeiten, welche u.a. auf sprachbasierten Prozessen beruhen [40]. Einige der arithmetischen Fähigkeiten (Grundrechenarten), wie Addition oder Multiplikation beruhen auf dem erfolgreichen Abruf von bereits gelerntem Faktenwissen [41]. Während die Kinder am Anfang des Rechnens jede Aufgabe tatsächlich ausrechnen (anhand verschiedener Lösungsstrategien, wie z.B. Fingerzählen), lösen erfahrenere Rechner einfachere arithmetische Probleme häufig durch das Abrufen aus dem Gedächtnis. Dies funktioniert schneller als das tatsächliche Berechnen [42]. Der tatsächliche Anteil an Faktenabruf einer Testreihe lässt sich nur schwer quantifizieren. Die Kinder können berichten, welche Aufgaben konkret gerechnet und welche erinnert wurden, dies ist jedoch ein subjektives Maß. Verallgemeinernd kann gesagt werden, dass eine höhere Anzahl richtig gelöster Aufgaben pro Zeit mit einem größeren Anteil an Faktenabruf einhergeht, da dies weniger Zeit kostet als herkömmliches Ausrechnen.

3.2.2 Nonverbale Fähigkeiten der Zahlenverarbeitung

Die nonverbale Zahlenverarbeitung beruht auf der Mengenvorstellung bestimmter Zahlen. Sie erlaubt es, Mengen und Größen zu vergleichen, sowie die ungefähre Lösung einer bestimmten Aufgabe abzuschätzen [39]. Sie sind im Triple-Code-Model als Mengenrepräsentation vertreten. Auch die nonverbalen Zahlenverarbeitungsfähigkeiten sind innerhalb einer Altersgruppe als Spektrum darstellbar. Die Kinder, welche an einer Dyskalkulie leiden, werden hier am unteren Ende eingruppiert [43].

3.2.3 Dyskalkulie und subklinische Einschränkungen

Die Dyskalkulie oder Rechenstörung ist eine spezifische Lernstörung [8]. Sie weist eine ähnlich hohe Prävalenz von 2-8% auf wie die LRS [4] und betrifft etwas häufiger Mädchen [2]. Die zugrunde liegenden Defizite sind jedoch andere als bei einer LRS, sodass hier noch einmal darauf eingegangen werden soll.

Kinder mit Rechenstörung rechnen langsamer und mit mehr Fehlern als der altersentsprechende Durchschnitt. Sie zeigen sowohl Minderleistungen in der Exekution, als auch im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und sind leichter abgelenkt [44]. Die Einschränkungen betreffen alle Bereiche der Mathematik, vom Grundverständnis von Zahlen und Mengen über arithmetische Aufgaben oder Textaufgaben. Dies basiert vor allem auf der Unfähigkeit, Mengen ein- ($8 > 4$) und zuzuordnen (die Zahl 3 entspricht der Menge von 3 Dingen) [4]. Zudem fällt es betroffenen Kindern schwer, eine räumliche Zahlenvorstellung zu visualisieren und beispielsweise eine bestimmte Zahl auf einem Zahlenstrahl korrekt einzutragen [4]. Entsprechend dem Triple Code Model von Dehaene [39] fehlt den Kindern häufig auch der Zugang zur akustischen Repräsentation einer Zahl [45]. Ebenso ist es für sie problematisch Informationen über bestimmte Mengen abzurufen bei Präsentation der entsprechenden Zahl (visuelle Repräsentation) [48].

Die Diagnose einer Rechenschwäche wird gestellt anhand unterdurchschnittlicher mathematischer Leistungen, von $\leq -1,5$ SD (< 7 . Perzentile) [8, 44, 46] sowie komplexen Erhebungen der Eigen-/Familienanamnese in Bezug auf Schule, Familie, psychosoziale Entwicklung und gesellschaftliche Teilhabe (sehr ähnlich zur LRS, siehe Abschnitt **3.1.1 Diagnostik**) [44]. Rechenstörungen können mittels des Mengenverständnisses, dem arithmetischen Faktenwissen und Tests des logisch mathematischen Denkens (Ersinnen und Verfolgen einer Lösungsstrategie) diagnostiziert werden [8]. Die Kinder zeigen also Einschränkungen in den verbalen und nonverbalen Fähigkeiten der Zahlenverarbeitung.

Therapeutisch zeigen sich große Gemeinsamkeiten mit der LRS. Einzelsitzungen durch geschultes Personal mit gezieltem Training von Mengenverständnis und Faktenwissen sollten ebenso erfolgen, wie psychologische Unterstützung zum Abbau von Mathe-/Schulängsten, sowie Aufbau des Selbstwertgefühls und Therapie bestehender Komorbiditäten [4, 44, 46, 47].

Die Komorbiditätsrate zwischen LRS und Rechenstörung ist hoch. Die Abgrenzung zwischen Komorbidität und arithmetischen Einschränkungen durch das Sprachdefizit der LRS erfolgt anhand der nonverbalen Fähigkeiten der Zahlenverarbeitung. Kinder mit LRS, die adäquate Leistungen in Zahlenstrahlaufgaben und ähnlichen nonverbalen Zahlenverarbeitungstests zeigen, haben keine begleitende Rechenstörung. Trotzdem zeigen sie häufig schlechtere Leistungen in den verbalen mathematischen Fähigkeiten. Nicht unterschätzt werden sollte der Einfluss dieser Einschränkungen auf das alltägliche Leben der Betroffenen, zusätzlich zu denen der LRS. Diese Einschränkungen (ebenso wie bei diagnostizierten Komorbiditäten) bleiben teilweise bis ins Erwachsenenleben bestehen und können sich beispielsweise in niedrigerem sozioökonomischem Standard und emotionalen Problemen manifestieren [48]. Trotzdem gibt es bisher nur sehr wenige Bildgebungsstudien, welche sich den möglicherweise zugrunde liegenden Unterschiede im Gehirn widmen.

3.3 Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine für den diagnostischen und wissenschaftlichen Einsatz unerlässliche Bildgebungsmethode. Sie ist für den Patienten/Probanden weitgehend unbedenklich, da im Gegensatz zur Computertomographie keine ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt.

Die nichtinvasive, auch „Kernspintomographie“ genannte Methode kann Schnittbilder von diversen Geweben und Organen erstellen. Anhand der erhobenen Grauwerte können mithilfe der anschließenden Weiterverarbeitung Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Struktur oder Funktion gezogen werden. Eine Weiterentwicklung ist die Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie (DTI). Im Gegensatz zum herkömmlichen MRT erlaubt die DTI eine spezifischere Untersuchung des Gehirns und so Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Mikrostruktur. Sie ist daher besonders gut dafür geeignet, die Zusammenhänge zwischen den mathematischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS zu untersuchen.

3.3.1 Grundlagen

Die der DTI zugrunde liegende Methodik wurde in den 1980'er Jahren begründet und entscheidend weiterentwickelt von Pierpaoli und Basser in den 1990'er Jahren [49-51].

Die DTI beruht auf der Messung der Richtung und Stärke der Diffusion von Wassermolekülen innerhalb eines 3D-Bildelements (Voxel) in einer bestimmten Zeit [49]. In reinen Flüssigkeiten oder Gasen (Aggregate) können die Wassermoleküle sich unbegrenzt bewegen; sie tun dies zufällig in jede Richtung („ungerichtet“). Diese Bewegung geschieht abhängig von ihrer thermischen Energie mit gleichbleibender Geschwindigkeit. Dieses Phänomen nennt man Brownsche Molekularbewegung [52]. Besteht ein Gefälle der Wasserkonzentration innerhalb des Aggregats kommt es zur Diffusion einzelner Wassermoleküle und langfristig zu einem

Angleich zwischen den Konzentrationen. Die Hauptdiffusionsrichtung ist hierbei stark abhängig von den umgebenden und damit ggf. begrenzenden Strukturen. Ist die freie, unbegrenzte Diffusion möglich, nennt man dies isotropisch (=richtungsunabhängig). Ist die Diffusion dagegen stark eingegrenzt und nur in wenige Richtungen möglich, nennt man dies anisotropisch (=richtungsabhängig).

Das Maß an Anisotropie innerhalb der Voxel erlaubt Rückschlüsse auf die mikrostrukturelle Organisation des untersuchten Gewebes, da jedes Gewebe ein eigenes Maß an Diffusionsrestriktion zeigt [50].

Die Hauptdiffusionsrichtung und -stärke für jedes Voxel lässt sich anhand von Diffusionsvektoren darstellen (siehe **Abbildung 2**).

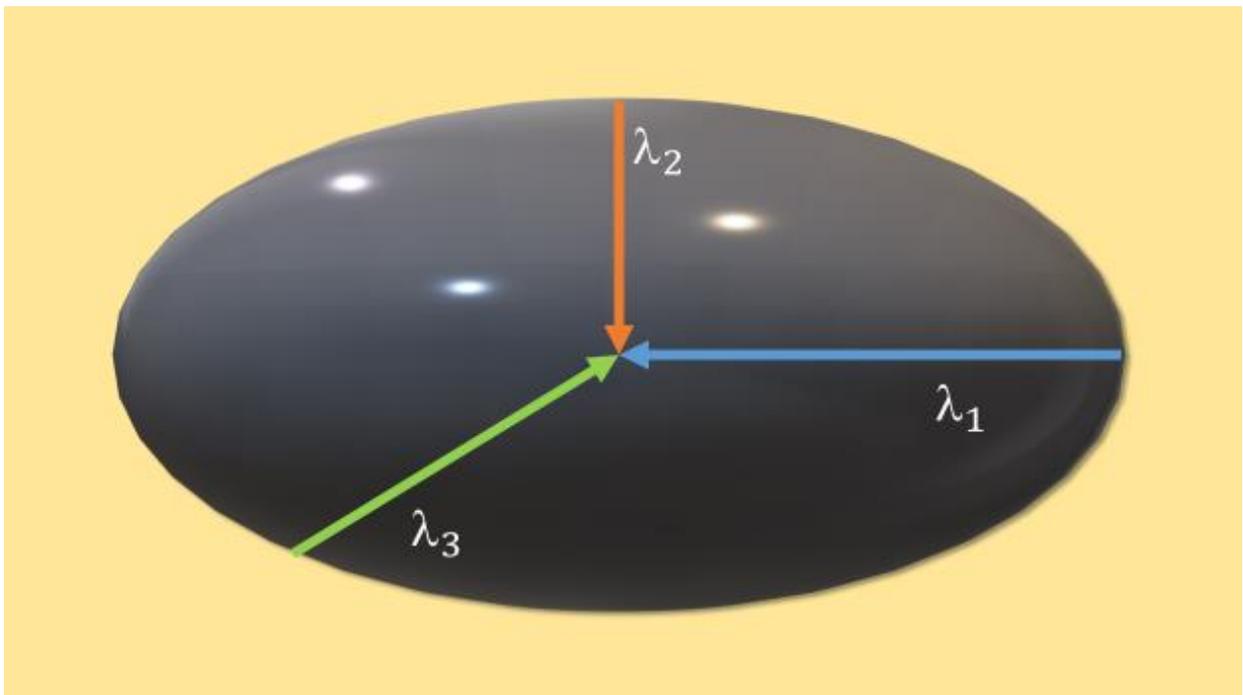


Abbildung 2: (adaptiert aus [1]) Darstellung eines Diffusionsellipsoids. Der blaue Pfeil symbolisiert den Eigenvektor λ_1 , der orange Pfeil symbolisiert den zweiten Eigenvektor λ_2 , der grüne Pfeil soll λ_3 als dritten Eigenvektor darstellen.

3.3.2 Diffusionsparameter

Die Länge der Diffusionsvektoren eines Voxels nennt man auch Eigenwert. Jedem Voxel werden entsprechend seiner räumlichen Struktur drei orthogonal zueinanderstehende Eigenwerte ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) zugeordnet.

Auf diesen Eigenwerten basierend wurden verschiedene Diffusionsparameter definiert und als Maße für die zugrundeliegende Mikrostruktur interpretiert [53, 54]. Von der direkten Bezugnahme der Diffusionsparameter auf die tatsächlichen biologischen Gegebenheiten sollte Abstand genommen werden (vergleiche **Abbildung 3**).

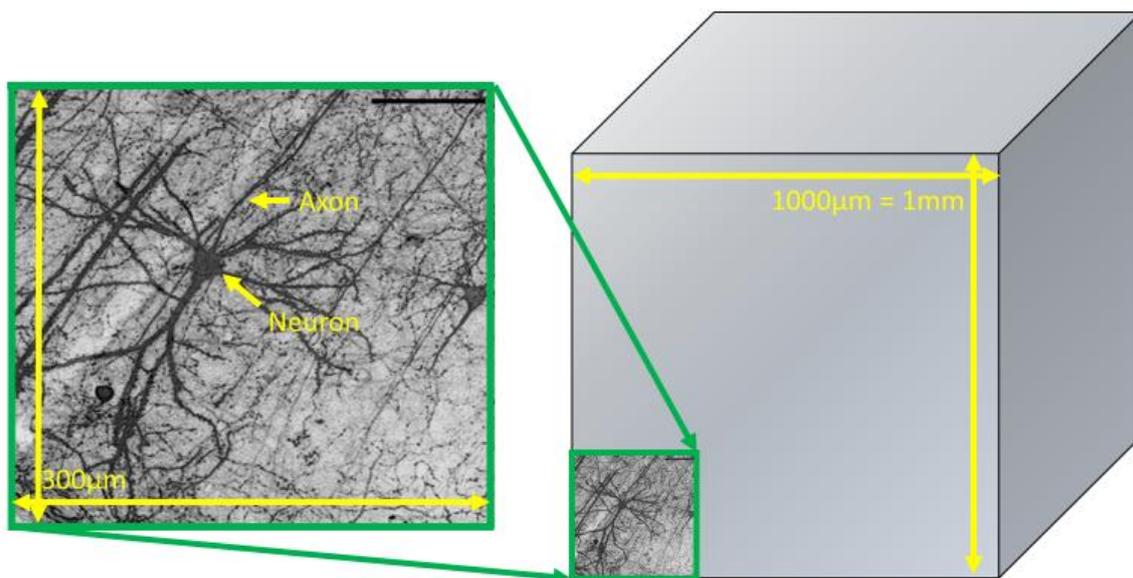


Abbildung 3: (adaptiert aus Fig.6 [55]) Rechtsseitig: schematische Darstellung eines Voxels mit einem Volumen von 1mm^3 . Linksseitig: ein Ausschnitt im Größenverhältnis: mikroskopisches Bild eines Neurons der oberflächlichen Rinde des Visuellen Cortex umgeben von zahlreichen Axonen. In dieser Färbung sind die zahlreichen umgebenden Gliazellen nicht sichtbar. Diese Grafik soll verdeutlichen, dass sich in einem Voxel geschätzt bis zu 5 Millionen Axone befinden können [56], was die Schwierigkeit der mikrostrukturellen Interpretation, der auf drei Diffusionsvektoren beruhenden Diffusionsparametern betont.

Die wichtigsten Parameter sollen im folgenden Abschnitt kurz vorgestellt werden:

Fraktionelle Anisotropie: Der bekannteste und meistgenutzte Parameter ist die Fraktionelle Anisotropie (FA). Durch die Messung des Grades an Anisotropie ist die FA ein Parameter für Richtung und Stärke der Diffusion und somit den Organisationsgrad der Mikrostruktur des zugrunde liegenden Voxels. Der Wert beträgt zwischen 0 (isotropische Diffusion) und 1 (anisotropische Diffusion). Höhere FA-Werte werden als ein höherer Grad an Organisation der weißen Gehirns substanz interpretiert. Die FA wird anhand folgender Formel berechnet:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

Die weiße Substanz des Gehirns besteht hauptsächlich aus Axonen und vielen Gliazellen. Einige dieser Gliazellen, die sogenannten Oligodendrozyten produzieren die Myelinschicht, welche die Axone umschließt und so die elektrische Leitung des Nervensignals erleichtert. Die FA korreliert positiv mit der Zahl von Axonen und ihrer Packdichte [57], ob sie durch die Myelinisierung derselbigen beeinflusst wird, ist noch nicht abschließend geklärt [58]. Die FA sollte daher eher als Organisationsgrad oder Integritätsmarker der Mikrostruktur interpretiert werden.

Axiale Diffusivität: Die axiale Diffusivität (AD) entspricht der Hauptdiffusionsrichtung innerhalb eines Voxels und somit dem größten Eigenwert/längsten Diffusionsvektor:

$$AD = \lambda_1$$

Radiale Diffusivität: Die radiale Diffusivität (RD) bezieht sich auf die Hälfte der zwei kleineren Diffusionsvektoren/Eigenwerten innerhalb eines Voxel und wird anhand folgender Formel berechnet:

$$RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$$

AD und RD: Die Interpretation dieser Diffusionsparameter ist nicht ohne Schwierigkeiten. Ihre Berechnung ist einfach und beruht nur auf den Eigenwerten bzw. deren Summe. AD wurde teilweise als Marker für Axonintegrität gewertet, dies sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen. RD wurde bisher mit dem Myelinisierungsgrad und Axondichte -/durchmesser in Verbindung gebracht. Innerhalb pathologisch veränderten Gewebes kann die angenommene Mikrostruktur jedoch stark abweichen von der tatsächlich vorliegenden [58].

Mittlere Diffusivität: Häufig im klinischen Gebrauch ist die mittlere Diffusivität (MD). Sie basiert auf dem Mittelwert der Summe aller Eigenwerte.

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$$

Trace: Die Summe aller Eigenwerte bezeichnet man als Trace.

$$Trace = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

Trace und MD: Als Maß der Gesamtdiffusion innerhalb eines Voxels sind Trace bzw. MD am höchsten in freier Flüssigkeit, wie z.B. Liquor und am geringsten in Geweben mit vielen Zellgrenzen, wie z.B. der grauen Substanz. Die Werte sind absolut vergleichbar und werden in der Literatur äquivalent verwendet.

Nach der Berechnung der einzelnen Diffusionsparameter folgt jetzt die Charakterisierung der Makrostruktur. Es wird eine Karte aller FA-Werte der Voxel einer Gehirnregion erstellt. Anhand der unterschiedlichen FA-Werte lassen sich verschiedene Regionen unterscheiden und dadurch Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Mikrostruktur ziehen [59].

Problematiken der DTI

Innerhalb eines Voxel können sehr verschiedene Gewebearten vorkommen, von grauer und weißer Substanz über Liquor bis zu Blutgefäßen. Jeder dieser Stoffe ermöglicht den

Wassermolekülen ein anderes Diffusionsverhalten. Daher kann auch jedem Stoff innerhalb des Voxels ein eigener Diffusionsvektor zugeordnet werden. Dieser wird mit denen der anderen Stoffe verrechnet und ergibt so den Diffusionstensor des Voxels. Unterschiedlich zusammengesetzte Voxel können so gleiche Diffusionstensoren haben. Die Unterscheidung der tatsächlich zugrunde liegenden Strukturen ist mittels DTI nicht möglich (s. **Abbildung 3**).

Treffen innerhalb eines Voxels mehrere Faserbündel aus verschiedenen Richtungen aufeinander, kommt es zum Problem der kreuzenden Fasern (siehe **Abbildung 4 C+F**). Diese weisen teils rechtwinklig zueinanderstehende Diffusionsachsen auf, sodass der Diffusionstensor des Voxels stark beeinflusst wird [57, 60]. Wenn sich Faserbündel innerhalb eines Voxels aufspalten und ausbreiten („fiber dispersion“), kann dies ähnliche Effekte haben [61] (siehe **Abbildung 4 B + E**).

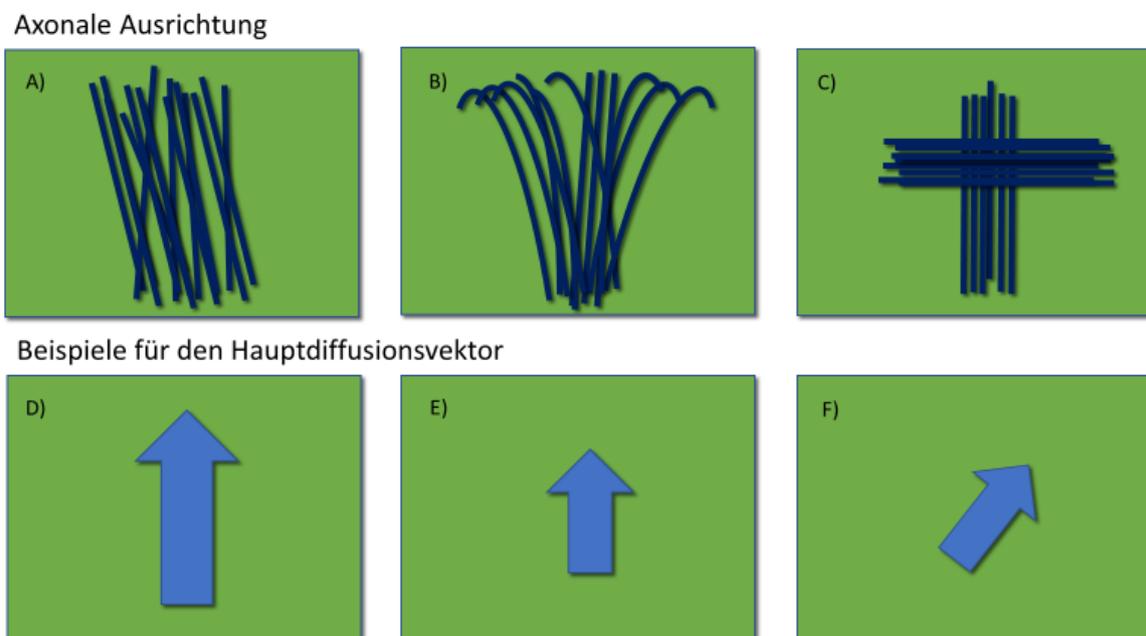


Abbildung 4: Beispiele wie die Ausrichtung der Axone in einem Voxel (obere Reihe) Größe und Hauptrichtung des zugehörigen Diffusionsvektors (untere Reihe) beeinflussen kann. A + D) Paralleler Verlauf der Axone; B + E) Aufspreizender Faserverlauf ("Fiber dispersion"); C + F) Kreuzender Faserverlauf

3.3.3 Voxel based morphometry versus Traktographie

Es gibt drei verschiedene Hauptstrategien DTI-Bilder zu analysieren. Man unterscheidet zwischen der Region-of-Interest (ROI) basierten Analyse, einer Voxel basierten Morphometrie Analyse (VBM), und zuletzt einem Fiber tracking/Traktographie-Ansatz. Im folgenden Abschnitt soll ein kurzer Überblick über die Vor- und Nachteile dieser Strategien gegeben werden.

ROI-Analyse: Bei dieser Analyseform wird eine spezifische Region des Gehirns, die ROI per Hand oder semiautomatisch in das DTI-Bild eingezeichnet und anschließend die Diffusionsparameter der eingeschlossenen Voxel extrahiert. Danach können weitere statistische Analysen wie Gruppenvergleiche oder Korrelationen mit Verhaltensdaten durchgeführt werden. Die ROI-Analyse erfordert eine spezifische Hypothese für eine bestimmte Hirnregion vor Beginn der Analysen. Die ROI muss sehr klar definiert werden, um das Einzeichnen objektiv und reproduzierbar zu machen. Auch die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität sollten getestet werden. Das Einzeichnen kann sehr zeitintensiv sein. Die Technik ist sehr sensitiv auf kleine Änderungen der Diffusionsparameter in der untersuchten ROI. Durch den Fokus auf eine bestimmte ROI können jedoch Ergebnisse außerhalb dieser Region übersehen werden [62, 63]. Zudem kann eine Gehirnregion verschiedene funktionelle Einheiten beinhalten, wie z.B. die Capsula interna. Diese beinhaltet beispielsweise Fasern, welche vom Thalamus zum Cortex oder von diesem zurück zu Hirnstamm und Rückenmark ziehen [64]. Eine ROI-basierte Analyse einer solchen „multifunktionellen“ Region ist möglicherweise nicht spezifisch für die untersuchte Hypothese.

Voxel basierte Morphometrie: Dies ist ein sehr häufig genutzter Ansatz, welcher es erlaubt die Diffusionsparameter eines jeden Voxels des Gehirns zu untersuchen. VBM bietet sich an, wenn keine Hypothese über eine spezifische Region vorliegt. Sie kann genutzt werden, um

Gruppenunterschiede zu lokalisieren oder Verhaltensdaten mit den Diffusionsparametern aller Voxel jedes Probanden zu korrelieren. Aufgrund der häufig großen Datenmengen und entsprechend zahlreichen Analysen, sollte hier unbedingt eine Korrektur für multiples Testen angewandt werden, um die tatsächliche Signifikanz der Ergebnisse besser einordnen zu können. Weiterhin ist die VBM nicht sehr sensitiv, wenn es um die interindividuellen Unterschiede geht. Tatsächlich werden vor allem Regionen als signifikant erfasst, welche bei allen Probanden möglichst ähnlich sind.

Eine häufig benutzte Form der VBM ist die **Tract-Based Spatial Statistic** [65]. TBSS ermöglicht die Anwendung eines General Linear Models ohne primäre Hypothese. Durch die Registrierung und Ortskodierung der Voxel und entsprechender Diffusionsparameter eines jeden Probanden können Gruppenvergleiche und Korrelationen mit Verhaltensdaten berechnet werden. Der Fokus liegt hierbei auf dem „Kern der weißen Substanz“, sodass eine höhere Spezifität zugunsten einer niedrigeren Sensitivität gewählt wird. Es können jedoch keine Aussagen über die Graue Substanz getroffen werden und auch interindividuelle Unterschiede können nicht abgebildet werden [63, 65].

Traktographie/Fiber Tracking: Pajevic and Pierpaoli [66] haben die Hauptdiffusionsachsen innerhalb eines Voxels mit verschiedenen Farben kodiert (siehe **Abbildung 5**).

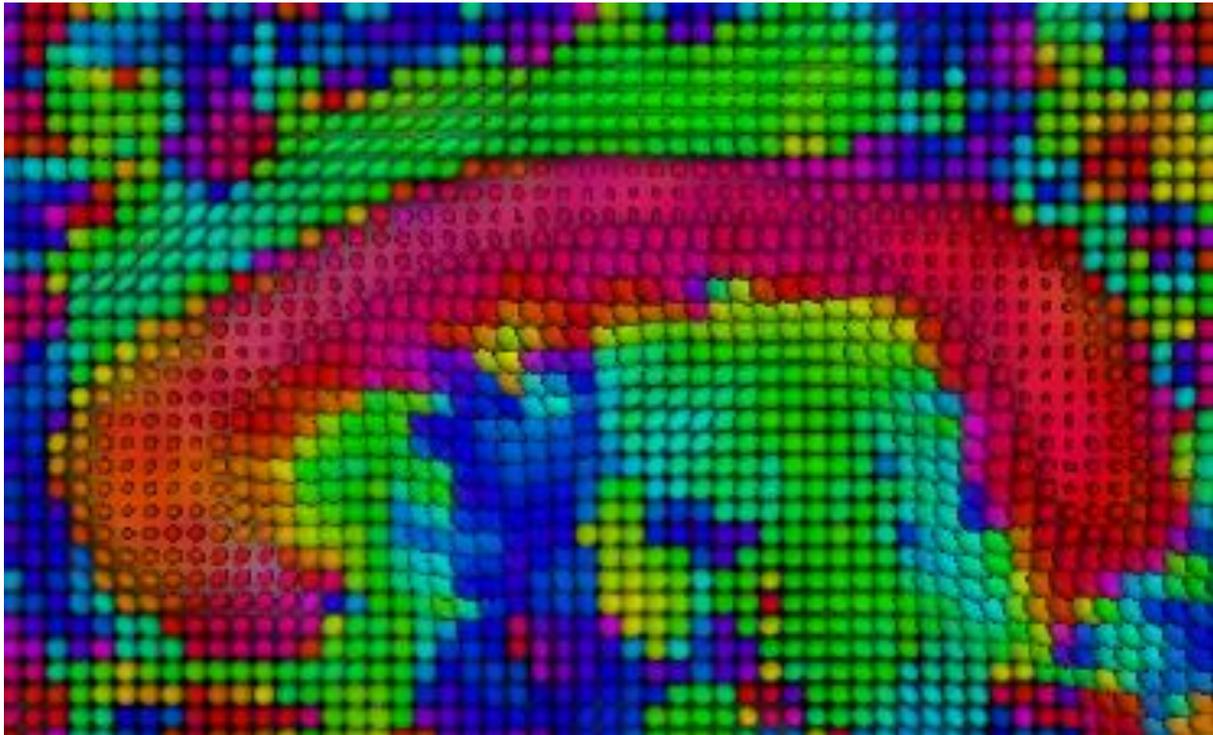


Abbildung 5: (adaptiert aus [1]) Blick auf das Corpus callosum (in rot) in der Sagittalebene. Farbcodierung der einzelnen Voxel entsprechend ihrer Hauptdiffusionsachse. Blau repräsentiert hierbei die Hauptdiffusionsachse entlang der Kraniokaudalen Achse. Rot bedeutet die Diffusionsrichtung verläuft vor allem auf der Querachse, grün entspricht einem sagittalen Verlauf.

Hierdurch lässt sich jedem Voxel die Farbe seiner spezifischen Hauptdiffusionsachse zuordnen. Benachbarte Voxel, die Teile des gleichen Fasertrakts sind, zeigen ähnliche Farben. Makris und Worth et al. [55] zeigten anhand dessen erstmals die Möglichkeit zur Extraktion einzelner Fasertrakte der weißen Gehirnsubstanz. Fasertrakte der weißen Substanz können virtuell dargestellt und in vivo verfolgt werden. Definierte Einschluss-ROIs bestimmen die Gebiete, durch welche die Fasern des untersuchten Trakts verlaufen müssen. Im Gegensatz dazu gibt es Ausschluss-ROIs. Hierdurch verlaufende Fasern werden aus der Analyse ausgeschlossen. Traktographien bieten somit die Möglichkeit, Diffusionsparameter entlang eines WM-Trakts zu vergleichen und die räumlichen Verhältnisse der Trakte untereinander darzustellen. Weiterhin kann quantifiziert werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein bestimmter WM-Trakt eine bestimmte Hirnregion durchläuft [63]. Folgende Nachteile sind jedoch zu erwähnen: Es kann anhand einer Traktographie nicht auf das tatsächliche Volumen des anatomischen Korrelats eines Traktes rückgeschlossen werden oder die Zahl der

eingeschlossenen Axone [63] noch kann definitiv festgestellt werden welche Anfangs-/Endpunkte ein Trakt besitzt.

Es bestehen verschiedene Ansätze anhand der ROIs einen Fasertrakt zu berechnen. Man unterscheidet probabilistische und deterministische Ansätze.

Die Streamline-Traktographie als deterministischer Ansatz, bezeichnet das Nachverfolgen und Verknüpfen der größten Diffusionstensoren von Voxel zu Voxel. Fokussiert man sich hierbei auf einen Diffusionstensor pro Voxel, spricht man von Singletensor-Traktographie. Eine Multitensor-Traktographie beachtet dementsprechend mehrere Tensoren pro Voxel und führt so zu einer höheren Sensitivität [67], und der besseren Nachverfolgbarkeit von kreuzenden oder aufspreizenden Fasern [68]. Der deterministische Ansatz bringt den Vorteil, dass das Visualisieren eines bestimmten Traktes ermöglicht wird, womit diese Analyse spezifischer ist als eine ROI-basierte oder die VBM. Sie findet ihre Anwendung vor allem bei Forschungsfragen.

Ein probabilistischer Ansatz hingegen erlaubt vorwiegend quantitative Aussagen. Von der Einschluss-ROI ausgehend, wird für jeden Punkt/Voxel des Gehirns die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass Fasern des gesuchten Trakts hindurch laufen [69]. Ein solcher Ansatz bietet sich vor allem bei neurochirurgischen Eingriffen an. Bei einem epilepsiechirurgischen Eingriff lässt sich beispielsweise bereits vorher ein Profil der postinterventionell zu erwartenden Einschränkungen der Hirnfunktionen erstellen.

Die vollendete virtuelle Rekonstruktion der Fasertrakte kann unter anderem anhand von extrahierten Diffusionsparametern, Form und Faserzahl analysiert werden [70]. Sie bietet daher spezifischere Informationen als ein VBM basierter Ansatz. Traktographien können anhand bestimmter Atlanten (z.B. von Catani and Thiebaut de Schotten [71]) erstellt werden,

welche das Erstellen der Ein- und Ausschluss - ROIs erleichtern. Dabei müssen Objektivität und Qualität gewährleistet werden. Der virtuell berechnete Trakt sollte jedoch nicht mit seinem anatomischen Korrelat gleichgesetzt werden, hierzu ist die Sensitivität nicht ausreichend [72]. Im Vergleich zur ROI-Analyse lassen sich jedoch ganze Trakte untersuchen.

3.3.4 Bisherige Bildgebungsbefunde

Bildgebende Verfahren sind sehr gut geeignet, in vivo Darstellungen der anatomischen Verhältnisse und der zugrundeliegenden Mikrostruktur des Gehirns zu ermöglichen. Sie erlauben die spezifische Untersuchung von Probanden und helfen dabei, Unterschiede zwischen Populationen aufzuzeigen. Da sie kein Strahlungsrisiko beinhalten, sind das MRT und seine Weiterentwicklungen besonders geeignet, Kohorten an Kindern und Jugendlichen zu untersuchen.

Neben strukturellen MRT-Befunden (z.B. DTI Analysen) gibt es auch einige funktionelle MRT-Ergebnisse zu den nachfolgenden Studiengebieten. Diese Dissertation fokussiert hauptsächlich auf DTI, sodass nur eine sehr knappe Erläuterung zu funktioneller Bildgebung folgen wird:

Das f(unktionelle)MRT ist eine MRT-Untersuchung, welche den BOLD (Blood oxygenation level dependant) Kontrast nutzt. Dies misst die Änderung der Oxygenierung von Erythrozyten. Dabei gilt das Prinzip, dass bei intensiverer Funktion/Nutzung eines Hirnareals ein höherer lokaler Stoffwechsel der Zellen, und damit verbunden eine stärkere Sauerstoffausschöpfung stattfindet. Wird die Messung des BOLD kontinuierlich durchgeführt, während der Proband eine Aufgabe löst, kann anhand des Signals die Hirnregion identifiziert werden, welche einen besonders hohen oder besonders niedrigen Stoffwechsel aufweist. Das fMRT erlaubt Rückschlüsse auf Aktivitätsänderungen der grauen Substanz.

Im folgenden Abschnitt soll ein Überblick über die bisherigen Bildgebungsbefunde bei Legasthenikern gegeben werden, vor allem in Bezug auf deren mathematische Fähigkeiten. Zudem soll ein Einblick in die Ergebnisse bezüglich der mathematischen Fähigkeiten im Bereich der normalen Entwicklung sowie von Patienten mit Dyskalkulie gegeben werden.

3.3.4.1 LRS

Die bisherigen **funktionellen Bildgebungsbefunde** bei Kindern mit LRS sind nicht frei von Widersprüchen. FMRT zeigte jedoch übereinstimmend häufig abnormale Aktivitätsmuster der **grauen Substanz** in der linken Hemisphäre [11, 73, 74]. Besonders häufig und verlässlich reproduzierbar zeigten sich vermehrte Aktivitäten im **links-posterioren temporoparietalen Cortex**, einschließlich der Gyri temporales medialis und superior, des Gyrus supramarginalis und im Gyrus angularis (AG[75]). Weiterhin ein Muster vermehrter Aktivität zeigt sich im **linken okzipito-temporalen Cortex**, inklusive der Visual Word Form Area (VWFA), bestehend aus den Gyri temporalis inferior und fusiformis, und im **links-frontalen Cortex**. Hier waren der Gyrus frontalis inferior (inkl. des Broca-Areal) und der Gyrus praezentralis betroffen [75].

Berücksichtigt man diese Ergebnisse, lassen sich die **strukturellen Bildgebungsbefunde der grauen Substanz** gut hieran angliedern: Die häufigsten Ergebnisse wurden auch hier in einem neuronalen Netzwerk der **linken Hemisphäre** beobachtet. Hierbei waren **frontale, temporo-parietale** und **okzipito-temporale cortikale Regionen** beteiligt [11, 14].

Bei **strukturellen Untersuchungen der weißen Substanz** zeigten sich auch **linksseitige temporo-parietale Regionen** und der **linke Gyrus frontalis inferior** am eindeutigsten betroffen. Insgesamt zeigten sich häufig niedrigere FA-Werte der LRS-Probanden im Vergleich mit den gesunden Kontrollen. Es gelang jedoch nicht immer, mittels DTI einen Gruppenunterschied darzustellen und wenn doch, variierte die genaue Lokalisation der signifikanten Cluster innerhalb der Studien. Weiterhin waren die untersuchten Kohorten

teilweise sehr heterogen und daher nicht gut vergleichbar. Eine eindeutige Zuordnung zu den funktionellen und strukturellen Untersuchungsergebnissen der Grauen Substanz ist daher nicht trivial [14, 76, 77].

Einen Überblick über die bisher identifizierten und beteiligten Fasertrakte der weißen Substanz findet sich in **Abbildung 6**.

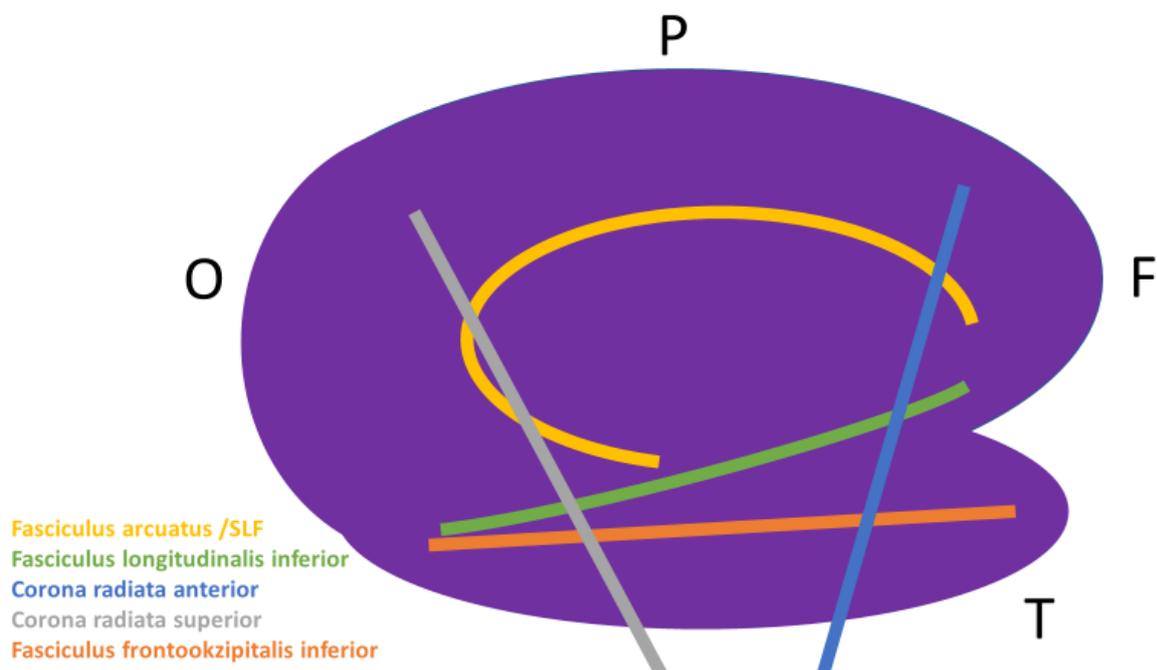


Abbildung 6: (Abb. adaptiert aus [23]) schematische Darstellung der involvierten Fasertrakte des linkshemisphärischen Lesenetzwerks. Lokalisationsangaben: F = Frontal, P = Parietal, O = Okzipital, T = Temporal. Farbcodiert die schematische Einzeichnung der diversen Fasertrakte: Fasciculus arcuatus in gelb, ILF in grün, Corona radiata anterior in blau, Corona radiata superior in grau, Fasciculus frontookzipitalis inferior in orange.

Dieses linkshemisphärische Netzwerk, welches sowohl mit fMRT als auch DTI in grauer und weißer Substanz gefunden werden konnte, enthielt folgende Fasertrakte der weißen Substanz:

IFOF: Der Fasciculus fronto-okzipitalis inferior (IFOF) verbindet den **fronto-orbitalen Cortex und den ventralen Anteil des Okzipitallappens**. Seine Funktion ist noch nicht vollständig erschlossen. Es wird angenommen, er sei an Aufmerksamkeit, Lesen und der Verarbeitung visueller Impulse beteiligt [71]. Es konnten Assoziationen zwischen dem IFOF und

Rechtschreibleistung gezeigt werden [16]. Man geht davon aus, dass er die VWFA mit frontaler gelegenen, semantischen Hirnarealen wie dem Gyrus frontalis inferior verbindet [14].

ILF: Der Fasciculus longitudinalis inferior (ILF) verbindet **Okzipital- und Temporallappen**, mit Teilen des limbischen Systems wie Amygdala und Hippocampus. Er verbindet zudem den **Gyrus fusiformis (VWFA) mit dem anterioren Temporallappen**. Der ILF ist an Gesichtserkennung, Lesen und anderen Sprachfunktionen beteiligt [71], sowie arithmetischen Prozessen [78]. Die Integrität des linken ILF könnte Voraussetzung für einen korrekten Transport visuellen Inputs aus dem Okzipitallappen zur VWFA sein. Dort werden dann zunehmend orthographische Informationen aus dem Input entnommen [14].

Corona radiata: Die Corona radiata enthält u.a. aufsteigende Fasern zur Großhirnrinde, welche aus dem Thalamus stammen und durch die Capsula interna verlaufen. Deszendierende Fasern verlaufen vom Cortex ausgehend in die Basalganglien und in das Rückenmark. Zudem sind Hör- und Sehstrahlung Teil der Corona radiata. Dieser Fasertrakt spielt also eine wichtige Rolle bei zahlreichen höheren Hirnfunktionen, sowie Sinnes- und Motorfunktionen [71]. Einige Studien konnten niedrigere FA-Werte bei Probanden mit LRS im Vergleich zu Kontrollen nachweisen [14]. Zudem scheint sie eine Rolle bei arithmetischen Prozessen [79, 80] zu spielen.

Fasciculus arcuatus/Fasciculus longitudinalis superior: Der Fasciculus arcuatus (AF) bzw. Fasciculus longitudinalis superior (SLF) ist ein Trakt, welcher den **perisylvanischen Cortex mit frontalen, temporalen und parietalen Gebieten** verbindet. Der linke SLF dient sprachlichen Funktionen, der rechte SLF neben einem gewissen sprachlichen Anteil auch visuell-räumlichen Verarbeitungsprozessen.

Die Nomenklatur des SLF/AF ist noch nicht abschließend definiert [81]. Einige Autoren beschreiben SLF und AF als getrennte Trakte mit jeweils bis zu drei Subsegmenten [82]. Makris, Kennedy et al. [59] haben den SLF dagegen in drei Subsegmente aufgeteilt. Hier wird Segment II als Teil des AF gewertet. Dieses verbindet Broca- und Wernicke-Areale, welche essenziell für den Sprachgebrauch sind. Der Zusammenhang zwischen mikrostruktureller Integrität des SLF/AF und Lesefähigkeiten, bzw. phonologischer Verarbeitung und Sprachwahrnehmung konnten in verschiedenen Studien dargestellt werden [14, 16, 81, 83].

In Zusammenschau dieser Vielzahl an Trakten wurden zwei verschiedene Vernetzungswege vorgeschlagen [84]. Inferiofrontale und temporoparietale Hirnregionen beinhalten einen dorsalen, phonologischen Weg. Okzipitotemporale Hirnregionen werden über eine ventrale „orthographical reading route“, zu Deutsch einen Lese-/Rechtschreibweg verbunden [14, 84]. Vandermosten, Boets und Kollegen [14] interpretierten den AF/SLF als Teil der phonologischen Route und den IFOF zusammen mit dem ILF als Teil des Lese-/Rechtschreibweges.

Trotz der zahlreichen Studienergebnisse sind die strukturellen Bildgebungsbefunde noch zu inkonsistent, um generalisierbare Aussagen über das Zusammenspiel der beteiligten Fasertrakte treffen zu können. Dies könnte unter anderem mit der Variabilität der Kohorten bezüglich Größe, Alter und Ausprägung der LRS zusammenhängen.

3.3.4.2 Normale Mathematische Fähigkeiten und Dyskalkulie

Da es in dieser Dissertation um die mathematischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS geht, sollen die Bildgebungsbefunde in alterstypisch entwickelten und an Rechenschwäche leidenden Gehirnen kurz vorgestellt werden. Es konnte wiederholt mittels fMRT an altersgerecht entwickelten Kontrollprobanden gezeigt werden, dass insbesondere der **Sulcus intraparietalis** (IPS) zur adäquaten Mengenmanipulation und für Zahlenvergleiche gebraucht

wird [13, 45]. Weitere Ergebnisse wurden in **praefrontalen Regionen** (inkl. Gyrus frontalis medialis) und **inferior-temporalen Regionen** gefunden, diese waren jedoch heterogener [13].

Studien welche mittels fMRT Patienten mit Rechenschwäche und altersentsprechende Kontrollen untersuchten, zeigten wiederholt Aktivitätsunterschiede im **IPS**, im **Praemotorcortex** und im **Gyrus frontalis medialis** als Teil des praefrontalen Cortex [13].

Faktenabruffähigkeiten waren spezifischer Fokus mehrerer fMRT Studien [85, 86]. Der **linke Gyrus angularis** [14], sowie der begleitend und verknüpfend verlaufende **SLF** wurden hier beschrieben [87, 88]. Gerade die Interaktion des linken SLF mit Faktenabruf bei arithmetischen Aufgaben konnte häufig gezeigt werden [13, 89].

3.3.4.3 LRS und Mathe

Bisher gibt es nur wenige Bildgebungsbefunde im Überschneidungsbereich zwischen mathematischen Fähigkeiten und LRS. Eine fMRT-Studie konnte zeigen, dass Kinder mit LRS insgesamt eine geringere Aktivität im linken **Gyrus supramarginalis** zeigen [90]. In der Interaktionsanalyse von Subtraktion- über Additionsaufgaben, nutzten Kinder mit LRS beide SMG zur Bearbeitung der Aufgaben. Im Gegensatz dazu zeigten die alterstypischen Kontrollen eine höhere Aktivität im rechten SMG bei Subtraktion, nicht jedoch bei Addition. Hieraus schlossen die Autoren, dass die Kinder mit LRS aufgrund ihres Sprachdefizits schlechtere Fähigkeiten im Faktenabruf zeigen und auf rechtshemisphärische parietale Hirnregionen zur Kompensation zurückgreifen müssen [90].

Zwei weitere Bildgebungsstudien haben Kinder mit LRS und Kinder mit Dyskalkulie untersucht. Peters et al. [91] zeigten mittels fMRT, dass die Aktivitätsmuster beim Lösen arithmetischer Aufgaben zwischen Kindern mit LRS und Kindern mit Dyskalkulie sehr ähnlich zueinander sind. Sie konnten zudem die Ergebnisse von Evans et al. [90] für den SMG bestätigen, wenn auch in

einem etwas größeren Cluster. Schlussendlich untersuchten Moreau et al. [92] die systematischen Unterschiede der weißen Substanz zwischen Kindern mit LRS und Kindern mit Dyskalkulie. Sie fanden mittels TBSS keinen Gruppenunterschied zwischen gesunden Kontrollen, Kindern mit LRS und Kindern mit Dyskalkulie. Im Anschluss wurden Traktographien von AF und Corona Radiata durchgeführt, auch hier zeigten sich keine Gruppenunterschiede.

Aufgrund der geringen Studienzahl lassen sich bisher nur schwer allgemein gültigen Hypothesen ableiten.

3.4 Hypothesen

Kinder mit LRS zeigen ein Defizit in der Sprachverarbeitung. Einige mathematische Fähigkeiten, wie z.B. das Abrufen bereits gelernter Fakten aus Multiplikationstabellen, sind auch sprachbasiert. Manche Kinder mit LRS zeigen auch dort schlechtere Leistungen als altersgerecht entwickelte Kontrollkinder. Andere Kinder mit LRS können genauso gut rechnen, wie altersgerecht entwickelte Kontrollkinder. Es wurden bereits zahlreiche Bildgebungsuntersuchungen bezüglich der Lese-/Rechtschreibfähigkeiten von Kindern mit LRS durchgeführt. Bisher gibt es jedoch nur wenige Studien, welche die Rechenfähigkeiten von Kindern mit LRS mittels DTI untersucht haben.

Warum können manche Kinder mit einer LRS gut multiplizieren und andere Kinder nicht? Wird dies durch Unterschiede im Gehirn erklärt? Können diese mittels DTI dargestellt werden?

Diese Fragen standen am Beginn dieser Dissertation. Nachdem die zur Beantwortung notwendigen Grundlagen in der Einleitung gelegt wurden, möchte ich nun meine untersuchten Hypothesen darlegen:

- 1) Es gibt Unterschiede in der Mikrostruktur des Gehirns zwischen Kindern mit LRS und altersentsprechend entwickelten Kontrollprobanden. Diese können mittels TBSS dargestellt werden.**

Die bisherige Studienlage zeigt keinen eindeutigen Gruppenunterschied zwischen Kindern mit LRS und altersentsprechenden Kontrollen, jedoch in teilweise sehr inhomogenen Gruppen. Die hier untersuchte Kohorte ist sehr homogen. Wir versuchen einen Gruppenunterschied mittels TBSS darzustellen. Wir hypothetisieren,

dass es einen Gruppenunterschied gibt, den wir bei großer Homogenität der untersuchten Gruppen auch mittels TBSS darstellen können.

2) Benutzen Kinder mit LRS zum Lösen arithmetischer Probleme andere Hirnregionen als ihre altersentsprechenden Kontrollprobanden? Können diese Regionen mittels DTI dargestellt werden?

Es soll eine TBSS-Analyse durchgeführt werden, bei welcher die Hirnregionen identifiziert werden, deren Diffusionsparameter (FA, AD, RD, Trace) mit den arithmetischen Testwerten der Kinder mit LRS korrelieren, nicht jedoch mit denen der Kontrollprobanden. Hiermit sollen Hirnregionen identifiziert werden, deren Diffusionsparameter mit besserer Rechenleistung korrelieren. Vor allem Multiplikation und Addition basieren auf Faktenabruf und sprachlichen Fähigkeiten. Wir vermuten daher, in diesen Untertests einen wahrscheinlicheren Zusammenhang und ggf. ein größeres signifikantes Areal zu finden.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden publiziert von Koerte, Willems et al (Koerte IK, Willems A, Muehlmann M, et al. Mathematical abilities in dyslexic children: a diffusion tensor imaging study. Brain Imaging Behav. 2016; IF 3,98) [3].

4 Methodik

Der folgende Methodenteil soll die Daten und Analysen ausführlicher darstellen, als bereits publiziert [3].

4.1 Probanden

Das positive Ethikvotum (Nr. 261-11 der Ethikkommission der LMU München) lag vor Beginn der Rekrutierung vor, ebenso wie das schriftliche Einverständnis von Kindern und Erziehungsberechtigten. Zur Rekrutierung wurden Flyer in Kinderarztpraxen ausgelegt, sowie Erziehungsberechtigte von Drittklässlern innerhalb Münchens per E-Mail angeschrieben. Es erfolgte primär der Einschluss von 55 Probanden.

Allgemeine Einschlusskriterien waren: normaler oder korrigiert-zu-normaler Visus, männliches Geschlecht, Rechtshänder, altersentsprechende Beschulung, nonverbaler IQ ≥ 85 und Deutsch als Muttersprache.

Ein Zusätzliches Einschlusskriterium für die LRS-Gruppe waren vorbestehende, aber bisher nicht therapierte Schwierigkeiten beim Lesen/Buchstabieren.

Spezifische Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren z-Werte ≥ -0.7 im WRT-Buchstabiertest und im Einzelwortlesetest des SLRT-II.

Um die Diagnosekriterien einer LRS zu erfüllen, mussten die Probanden im WRT-Buchstabiertest und im Einzelwortlesetest des SLRT-II Werte $\leq 1SD$ unterhalb des Mittelwertes erzielen. [3]

Die Diagnosestellung der betroffenen Kinder erfolgte erst im Rahmen der Studie, da bereits nach einer kurzen Übungsperiode Veränderungen der weißen Gehirnsubstanz auftreten können [93].

Ausschlusskriterien waren: bestehende oder vorangegangene psychiatrische oder neurologische Erkrankungen. Diese wurden mithilfe eines Interviews mit den Eltern sowie mittels eines Fragebogens, welcher auf der Child-Behavior-Checklist (CBCL) [94] basiert, erhoben. Ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie führte ein zu hoher Gesamtwert (T-Wert >60) in der CBCL, sowie ein T-Wert ≥ 8 im zugehörigen Aufmerksamkeitssubtest. Dies sollte Kinder mit der Symptomatik eines AD(H)S ausschließen.

Anhand der strengen Ein-/Ausschlusskriterien konnte sichergestellt werden, dass die Gruppen sich nur in ihren Lese-/Rechtschreibfähigkeiten und den daraus resultierenden Folgen unterschieden.

4.2 Neuropsychologische Untersuchung

Ausgebildete Neuropsychologen untersuchten die allgemeinen kognitiven Leistungen, die Lese-/Schreibkompetenz und die mathematischen Fähigkeiten der Probanden. Die allgemeinen kognitiven Leistungen dienten zur Abstimmung der Gruppen (IQ ≥ 85) und zur Erhebung möglicher Einflussfaktoren (Benennungsgeschwindigkeit und verbales Kurzzeitgedächtnis) auf die untersuchten Lese-/Schreib-/Mathefähigkeiten. Lese- und Schreibkompetenz wurde getestet, um die Diagnose der LRS zu stellen, bzw. die Gruppenzugehörigkeit der möglichen Kontrollprobanden zu überprüfen. Es wurden die mathematische Kompetenz in verbalen (HRT; Multiplikationsverifikationstest) und nonverbalen (Zahlenstrahl) Zahlenverarbeitungsfähigkeiten überprüft, um eine mögliche Dyskalkulie zu diagnostizieren. Ebenfalls wurde die mathematische Kompetenz zur Überprüfung von Hypothese 1 und 2 benötigt.

In dieser Dissertation werden die Tests vorgestellt, welche im Rahmen der Hypothesen ausgewertet und diskutiert wurden (für eine Übersicht siehe **Tabelle 2**). Es wurden jedoch im Rahmen der gleichen Studie weitere neuropsychologische Tests durchgeführt, welche u.a. von Rothe et al. [95] diskutiert und publiziert wurden.

Name	Überprüfte Fähigkeit	Cut-off
Cultural Fair Intelligence Test [96]	Nonverbale Intelligenz	≥ 85
Weingartner Grundwortschatz [97]	Buchstabierfähigkeiten	LRS $\leq -1SD$ Kontrollen ≥ -0.7
Salzburger Lese-/Rechtschreibtest (SLRT-II) [98]	Lesefähigkeiten	LRS $\leq -1SD$ Kontrollen ≥ -0.7
Heidelberger Rechentest [99]	Arithmetische Fähigkeiten: Gesamtwert (komb. T-Wert aller Untertests) Multiplikation Addition Division Subtraktion	Komb. T-Wert $< 40 \triangleq$ Rechenschwäche
Zahlenstrahltest [100]	Nonverbale Zahlenverarbeitung	
Phonologische Bewusstheit [3]	Nichtwort aussprechen, Phonemzerlegung	

Tabelle 2: Übersicht über die neuropsychologische Testung

4.2.1 Allgemeine kognitive Funktion

4.2.1.1 *Cultural Fair Intelligence Test*

Wir verwendeten die deutsche Version des Cultural Fair Intelligence Test (CFT-R20) [96]. Es wurden alle vier Untertests durchgeführt: Topologie, Matrizen, Reihenfortsetzen, sowie Klassifikationen. Der Mindestwert zum Studieneinschluss lag bei ≥ 85 .

4.2.2 Lese- und Schreibkompetenz

4.2.2.1 *Weingartener Grundwortschatz*

Als standardisierter Buchstabiertest für Dritt-/Viertklässler wurde der Weingartener Grundwortschatz (WRT) verwendet. Hierbei wurde ein vollständiger Satz diktiert und die Kinder dann dazu aufgefordert, bestimmte Worte daraus zu buchstabieren [97]. Entscheidend für das Testergebnis war hier die Anzahl richtig buchstabierter Wörter.

Der Cut-off des WRT zur Diagnose einer LRS lag bei Werten $\leq -1SD$, die Kontrollprobanden mussten Werte $\geq -0.7SD$ erzielen.

4.2.2.2 *Salzburger Lese- und Rechtschreibtests*

Die Lesefähigkeiten wurden mittels des „Salzburger Lese- und Rechtschreibtests“ (SLRT-II) [98] überprüft. Hier wurde der Lesefluss durch lautes Vorlesen einer Liste von Wörtern und Pseudowörtern innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens erhoben. Als Testergebnis galt die Zahl der korrekt vorgelesenen Worte/Pseudoworte.

Der Cut-off des SLRT-II zur Diagnose einer LRS lag bei Werten $\leq -1SD$, die Kontrollprobanden mussten Werte $\geq -0.7SD$ erzielen.

4.2.2.3 *Phonologische Bewusstheit*

Für die vorliegende Studie wurden zwei verschiedene Tests verwendet zur Erhebung der phonologischen Bewusstheit.

Beim ersten Test wurden die Probanden gebeten, ein Nichtword auszusprechen und dabei einen vorher bestimmten Klang auszulassen (beispielsweise „/ti:k/ without /k/“ [3]). Nach fünf Übungsbeispielen wurden 27 Aufgaben durchgeführt.

Der zweite Test war eine Übung zum Zerlegen einzelner Worte in ihre Phoneme (z.B. „folt - /f/ /ɔ/ /l/ /t/“ [3]). Wieder wurden sieben Probeversuche durchgeführt, zu welchen direktes Feedback erfolgte und danach zehn Testaufgaben ohne unmittelbare Korrektur.

Insgesamt wurde für beide Tests zur phonologischen Bewusstheit jeweils die mittlere Prozentzahl korrekter Items berechnet [3].

4.2.3 Zahlenverarbeitung

Wie in der Einleitung bereits dargelegt, ist es wichtig verbale und nonverbale Zahlenverarbeitungsfähigkeiten zu unterscheiden. Um dies zu ermöglichen, wurden beide Teilgebiete einzeln erhoben.

4.2.3.1 Verbale Zahlenverarbeitungsfähigkeiten – Heidelberger Rechentest

Der „Heidelberger Rechentest“ (HRT) [99] inklusive seiner vier arithmetischen Subtests (Addition, Multiplikation, Subtraktion und Division) wurde zur Beurteilung der verbalen Zahlenverarbeitungsfähigkeiten verwendet.

Innerhalb jedes Subtests muss der Proband möglichst viele Rechenaufgaben mit steigendem Schwierigkeitsgrad innerhalb des vorgegebenen Zeitlimits von zwei Minuten, lösen. Die Anzahl richtig gerechneter Aufgaben pro Zeit wurde als *Effizienzscore* (z.B. „Multiplication efficiency“ [101]) interpretiert. Hierbei wurde dieser als Maß für die Verwendung von Faktenwissen gegenüber „ausführlichem Ausrechnen“ gewertet. Es wurde jeweils ein Mittelwert aus den T-Werten aller Subtests gebildet. Wenn der kombinierte T-Wert der Probanden <40 betrug, wurden die arithmetischen Fähigkeiten dieser Kinder als eingeschränkt im Sinne einer

möglichen Dyskalkulie [3] gewertet. Dies betraf keinen Teilnehmer der Kontrollgruppe, jedoch fünf Probanden der Legastheniegruppe.

Zudem wurde ein z-Wert basierend auf einer Münchener Kohorte von n=809 Grundschulern der 3. Klasse gebildet, um die Leistung der einzelnen Probanden so ins Verhältnis zu einer größeren Anzahl gleichaltriger Kontrollpersonen zu setzen und leichter verallgemeinern zu können.

Die Ergebnisse des HRT wurden zur Testung von **Hypothese 2** verwendet.

4.2.3.2 Nonverbale Zahlenverarbeitungsfähigkeiten

Für diese Studie wurden die nonverbalen Zahlenverarbeitungsfähigkeiten mittels eines Zahlenstrahltests überprüft (siehe [100, 102]). Die Probanden wurden dazu aufgefordert mit einem Bleistift die richtige Position einer Zahl auf einem 10cm langen Zahlenstrahl zu markieren. Die Enden des Zahlenstrahls waren hierbei links mit "0", rechts mit "100" beschriftet. Bei insgesamt 18 Aufgaben wurde jedes Mal ein neues Blatt ausgehändigt, auf welchem mittig in arabischer Schreibweise die einzutragende Zahl stand. Die Kinder sollten visuell abschätzen an welche Stelle des Zahlenstrahls die angegebene Zahl gehörte und dies eintragen. Der Betrag der Abweichung zur korrekten Position wurde gemessen und anschließend ein Wert der mittleren Abweichung berechnet [3]. Dieser Test wurde zur Differenzierung der nonverbalen mathematischen Fähigkeiten benötigt.

4.3 Magnetresonanztomographie

4.3.1 MRT Sequenz

Es wurde ein 3T Ganzkörper-Magnetresonanztomograph (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen) mit einer 12-Kanal Kopfspule benutzt zur Aufnahme der

Diffusionsbilder, sowie einer zusätzlichen T1-gewichteten Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE) Sequenz. Für die Parameter siehe **Tabelle 3**.

Sequenz	Beschreibung	Wert
	Gerät	Magnetom Verio, Siemens
	Kopfspule	12 Kanäle
Diffusion	Anzahl Averages	2
	B-Wert	1000 mm ² /s // 0 mm ² /s
	Diffusionsrichtungen	30 // 1
	TR (Repetitionszeit)	9600ms
	TE (Echozeit)	110ms
	Anzahl Schnittbilder	65
	Schnittdicke	2mm
	Sichtfeld	208mm (104 x 104)
	Voxelgröße	2 x 2 x 2 mm ³
T1-MP-RAGE	TR	1800ms
	TE	3,06ms
	Field of view	256mm
	Voxelgröße	1 x 1 x 1 mm ³
	iPaT Beschleunigungsfaktor	2

Tabelle 3: Parameter der Bildgebungssequenzen

4.3.2 Vorverarbeitung und Qualitätssicherung

Zur Sicherung einer optimalen Datenqualität erfolgte die Vorbereitung und Prüfung der Bildqualität der Daten. Mittels der frei verfügbaren Software 3DSlicer Version 4.3.0 (Surgical Planning Laboratory, Brigham and Women’s Hospital, Boston, USA) wurde das Bild jeder Diffusionsrichtung gesichtet und bewertet. Eine Korrektur der Artefakte durch Bewegungen der Probanden oder Wirbelströme wurde mittels MCFLIRT und den „eddy tools“ [3] der FMRIB Software Library durchgeführt (FLIRT; FMRIB Software Library, FSL 4.1, The Oxford Centre for

Functional MRI of the BRAIN (=fMRIB), Oxford, UK [103]). Die Registrierung der einzelnen Diffusionsrichtungen auf das b₀-Bild wurde als affine Transformation durchgeführt. Zudem wurden die Vektoren der Diffusionsrichtungen anhand der Rotationskomponente der affinen Transformation korrigiert und eine Maßzahl der Probandenbewegung errechnet [104]. Anschließend wurden nur Datensätze in die Analysen eingeschlossen, welche nach visueller Inspektion keine oder nur sehr geringe Bewegungsartefakte aufwiesen [3].

Im Zuge der Qualitätskontrolle mussten 15 Probanden ausgeschlossen werden, da die Bewegungsartefakte zu ausgeprägt waren. Schlussendlich ergab sich eine Kohorte von n=16 Jungen in der Legastheniegruppe und n=24 altersgerecht entwickelten Kontrollprobanden [3].

Anhand der b₀-Bilder wurde nun eine automatische Maske des gesamten Gehirns erstellt, welche anschließend von Hand angepasst wurde. Darauf erfolgte für jedes Voxel die Berechnung von Eigenwerten und –vektoren und anhand dessen die Ermittlung der folgenden Diffusionsparameter: FA, AD, RD und trace.

4.3.3 Tract-based spatial statistics

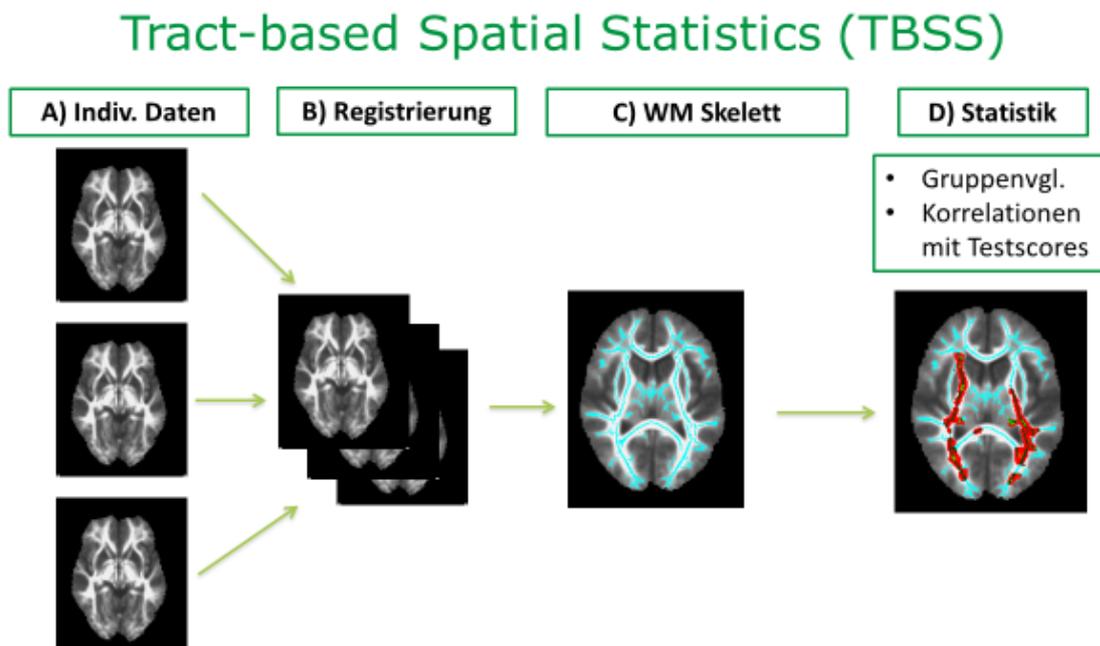


Abbildung 7: (adaptiert aus [61]) Ein Überblick über den Ablauf einer Analyse mit Tract-based spatial statistics (TBSS). A) Zuerst erfolgt die Qualitätskontrolle der einzelnen Datensätze. B) Die jeweiligen Karten der FA werden anschließend aufeinander registriert C) es werden anhand eines FA-Mindestwerts von 0,3 alle Voxel außerhalb der inneren WM ausgeschlossen, dadurch entsteht das „Skelett“ der WM D) Mit den in diesem Skelett enthaltenen Voxeln können jetzt statistische Analysen durchgeführt werden.

TBSS ist Teil des frei zugänglichen Software-Pakets der FMRIB Software Library (FSL). Für diese Studien wurde Version 5.0.4 verwendet, FMRIB, The Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford, UK. [65].

Die Methode soll anhand **Abbildung 7** erläutert werden.

Zuerst erfolgte eine ausführliche Kontrolle der FA-Daten auf Vollständigkeit und Bildqualität, sowie weitere Vorverarbeitungsschritte (Code: `tbss_1_preproc` **Abbildung 7A**). Anschließend wurden die Daten der einzelnen Probanden auf einen Zieldatensatz projiziert. Bei dieser Registrierung der FA-Werte auf ein Zieltarget (Code: `tbss_2_reg`; siehe **Abbildung 7B**) gibt es mehrere Möglichkeiten. Meist werden alle Probanden auf einen FMRIB58_FA Zieldatensatz registriert. Dies ist ein Datensatz, welcher aus 58 Erwachsenen im Alter zwischen 20-50 Jahren

erstellt wurde. Man kann jedoch auch innerhalb des zu untersuchenden Datensatzes das bestmögliche Datenset auswählen (-n Option). Da die vorliegende Studie ausschließlich neunjährige Jungen einschloss, war hier eine größere anatomische Abweichung zum FMRI58_FA Zieldatensatz zu erwarten und es erfolgte der Entschluss zur Wahl des bestmöglich passenden Probanden der eigenen Kohorte.

Der registrierte Datensatz wurde in den MNI-152 (Montreal Neurological Institute) standard space transferiert (Code: tbss_3_postreg). Dies erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit der Lokalisationen einzelner Hirnregionen innerhalb der verschiedenen Probanden. Hierbei war wichtig, dass die individuellen Abstände zwischen den anatomischen Strukturen des einzelnen Probanden erhalten blieben.

Nachdem die Datensätze der einzelnen Probanden aufeinander registriert worden waren, wurde eine gemeinsame Karte der FA-Werte erstellt. Alle Daten waren jetzt in einem vierdimensionalen Datensatz (mean FA image) enthalten. Die Karte enthielt die FA-Werte jedes Probanden für jedes Voxel inklusive seiner Lokalisation im MNI152 standard space. Es ist bekannt, dass die zentral gelegene Mikrostruktur der WM Faserbündel einen höheren Grad an Organisation und folglich auch höhere FA-Werten aufweist, verglichen mit periphereren Hirnarealen [49, 105]. Durch die Wahl eines Mindest-FA-Wertes wurde der Fokus auf den Kern der WM gelegt (Code: tbss_4_prestat, siehe **Abbildung 7C**). Um möglichst spezifische Areale der weißen Substanz zu untersuchen, erfolgte die Festlegung eines FA-Mindestwertes (normalerweise 0.2 oder 0.3). Für diese Studien wurde 0.3 verwendet, da ein höherer Grenzwert eine bessere Spezifität versprach. Alle Voxel $FA < 0.3$ wurden ausgeschlossen, sodass nur das „Skelett“ der WM zurückblieb. Das so erstellte „Skelett“ der FA-Werte wurde jetzt auf die FA-Karten der einzelnen Probanden gelegt und diente als Schablone. Nur die Voxel innerhalb der Schablone wurden in die statistische Auswertung eingeschlossen. Zudem

wurden auch Karten der Mittelwerte anderer Diffusionsparameter, wie AD, RD und Trace erstellt. Auch auf diese Karten konnte das Skelett der FA-Werte angewendet werden.

Verschiedene Hypothesen können untersucht werden, indem die Kontraste (in diesem Fall Matrizen) der Software variiert werden (Code: randomise). Es kann entweder ein Gruppenvergleich erfolgen oder der Einfluss verschiedener Verhaltensdaten regressiert oder definiert werden. Die Ergebnisse der Statistik lassen sich als Karte der einzelnen p-Werte pro Voxel anzeigen, welche man über die Karte der mittleren FA-Werte legen kann. Indem die Anzeige der p-Werte auf <0.05 begrenzt wird, zeigen sich so die Voxelregionen mit signifikanten Ergebnissen als farbige „Cluster“ (siehe **Abbildung 7D**). Nachträglich durchgeführte, weitere Analysen erlauben TBSS Analysen weiterer Diffusionsparameter. Zudem können auch die signifikanten Cluster als ROI für weitere Analysen dienen.

Für die statistischen Analysen (Code: randomise) wurde Threshold free cluster enhancement (TFCE) verwendet. Dies half dabei, eine Mindestzahl an signifikanten, aber vereinzelt liegenden Voxeln innerhalb einer Region zu identifizieren und zusammenzuführen. Dies erleichterte es, signifikante Bereiche einzelner Hirnregionen zu identifizieren.

Die spezifisch durchgeführten statistischen Analysen sind der jeweiligen Hypothese zugeordnet unter **Abschnitt 4.4** zu finden.

4.4 Statistik

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie basiert auf zwei verschiedenen Hypothesen, deren Statistik im folgenden Abschnitt erläutert wird:

Hypothese 1) Gruppenunterschied

Es wurde ein Gruppenvergleich ohne Kontrollvariablen der Diffusionsparameter FA, RD, AD und Trace zwischen den Probanden mit Legasthenie und den altersgerecht entwickelten Kontrollprobanden mittels TBSS gerechnet. Dafür wurde ein zweiseitiger t-Test mit 10.000 Randomisierungen und TFCE genutzt. Danach wurde durch Family wise Error (FWE) für multiples Testen korrigiert und $p < 0.05$ als signifikant erachtet [3, 106].

Hypothese 2) Korrelationen mit Multiplikationstests

Zudem wurde ein nichtparametrischer zweiseitiger t-Test mit 10.000 Permutationen und TFCE berechnet um den Zusammenhang zwischen den Diffusionsparametern (FA, RD, AD, Trace) der beiden Gruppen und den Verhaltensdaten zu analysieren. Es wurden jeweils der HRT-Gesamtwert und alle arithmetischen Untertests (Addition, Multiplikation, Subtraktion, Division) untersucht. Es wurde gezielt nach Voxeln gesucht, deren Diffusionsparameter mit den Verhaltensdaten der LRS-Gruppe korrelieren, nicht jedoch mit denen der Kontrollgruppe.

Aus den signifikanten TBSS-Arealen wurden die Mittelwerte der jeweiligen Diffusionsparameter für jeden Probanden extrahiert. Die Weiterverarbeitung erfolgte mittels GraphPad Prism (Version 5.0.1 für Windows, GraphPad Software, San Diego California, USA, www.graphpad.com). Alle extrahierten Diffusionsparameter wurden auf Gaußsche Normalverteilung überprüft mittels D'Agostino & Pearson Normalverteilungstest. Jetzt wurden die extrahierten Diffusionsparameter des jeweiligen Probanden mit den zugehörigen Testwerten korreliert und Spearman's Rho als Korrelationskoeffizient berechnet [3].

5 Ergebnisse

5.1 Neuropsychologische Testung

Die Ergebnisse wurden bereits von Koerte und Willems et al. publiziert (Koerte IK, Willems A, Muehlmann M, et al. Mathematical abilities in dyslexic children: a diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav.* 2016; IF 3,98). Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Legastheniekoorte und den Kontrollprobanden im Alter oder der Intelligenz. Die von LRS betroffenen Kinder zeigten ein signifikant schlechteres Abschneiden in den Tests ihrer Lese- und Schreibkompetenz, wie in Anbetracht der Diagnosekriterien zu erwarten. Des Weiteren zeigten sich ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede in allen kognitiven Tests (Benennungsgeschwindigkeit, phonologische Bewusstheit, verbales Kurzzeitgedächtnis), welche Lese-/Schreibkompetenzen zur Beantwortung benötigten. Bezüglich der mathematischen Fähigkeiten gab es keine Gruppenunterschiede der nonverbalen Zahlenverarbeitung (Zahlenstrahl). Für die verbalen Zahlenverarbeitungsfähigkeiten konnten signifikante Gruppenunterschiede im Gesamtwert, aber auch in allen arithmetischen Untertests des HRT gezeigt werden.

Eine ausführliche Übersicht findet sich in **Tabelle 4**.

Test	Legasthenie n = 16		Kontrollen n = 24		Gruppen- unterschied	Effekt- größe
	M	SD	M	SD	F-Wert p (uncorr.)	Cohen's <i>d</i>
Alter in Monaten	117.06	4.63	118.38	3.42	1.06 ^{ns}	0.32
IQ	108.44	13.70	110.04	9.87	0.19 ^{ns}	0.13
Wörter (SLRT-II) T-Wert	33.06	5.02	54.02	8.83	73.85 ***	2.92
Buchstabieren (WRT) T-Wert	34.00	3.83	57.96	9.04	99.76 ***	3.45
HRT-Gesamtwert T-Wert	40.89	5.56	52.02	6.27	33.04 ***	1.88
- Addition	39.81	5.74	51.91	6.74	34.75 ***	1.93
- Subtraktion	43.38	7.19	55.83	7.49	27.39 ***	1.70
- Multiplikation	40.19	7.46	51.17	8.55	17.48 ***	1.37
- Division	40.19	7.17	49.17	7.72	13.75 **	1.21
Zahlenstrahl Rohwert	5.25	2.07	4.17	2.11	2.56 ^{ns}	-0.52
Phon. Bewusstheit % korrekt	70.47	14.97	81.86	10.72	7.88 **	0.88

Tabelle 4: (adaptiert aus [3]) Übersicht über die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung mit Darstellung der signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis des Zahlenstrahltests ist ein Rohwert (mittlere Abweichung von der korrekten Position auf dem Zahlenstrahl; ** $p < .01$; *** $p < .001$. Der Gruppenunterschied (fett markiert) wurde definiert für die LRS-Gruppe: Werte $\leq -1SD$ für WRT (Buchstabiertest) und SLRT-II (Einzelwortlesetest). Für die Kontrollgruppe: $\geq -0.7SD$ für SLRT-II (Einzelwortlesetest) und WRT.

Wie bereits vorhergehend beschrieben, erfüllten fünf Kinder der Legastheniegruppe die Kriterien einer Rechenstörung (HRT-Gesamtwert <40). Um zu überprüfen, ob die Ergebnisse der Zahlenverarbeitungsfähigkeiten bestehen bleiben würden, rechneten wir den Gruppenvergleich der Verhaltensdaten unter Ausschluss der komorbiden Kinder für den HRT-Gesamtwert (verbale mathematische Kompetenzen) und die nonverbale Zahlenstrahlaufgabe (siehe **Tabelle 5**). Der Gesamtwert des HRT unterschied sich weiterhin signifikant zwischen den Gruppen. Die Mittelwerte der nonverbalen Zahlenstrahlaufgabe blieben weiterhin *nicht signifikant* unterschiedlich [3].

	LRS – Komorbide	Kontrollgruppe	F	P
HRT-Gesamtwert ^a	43.93	52.02	15.86	<.001
Zahlenstrahlaufgabe ^b	4.37	4.17	0.08	<.776

Tabelle 5: Mathematische Fähigkeiten unter Ausschluss der fünf komorbiden Legastheniker. a T-Wert; b Rohwert (mittlere Abweichung von der korrekten Position auf dem Zahlenstrahl)

5.2 Hypothese 1: Gruppenunterschied

Es gibt Unterschiede in der Mikrostruktur des Gehirns zwischen Kindern mit LRS und altersentsprechend entwickelten Kontrollprobanden. Diese können mittels TBSS dargestellt werden.

Im direkten Vergleich der Diffusionsparameter von Legasthenie- und Kontrollgruppe konnte nach Korrektur für multiples Testen kein signifikanter Gruppenunterschied mittels TBSS dargestellt werden [3]. Die erste Hypothese wurde somit widerlegt.

5.3 Hypothese 2: Korrelationen mit Multiplikationstests

Benutzen Kinder mit LRS zum Lösen arithmetischer Probleme andere Hirnregionen als ihre altersentsprechenden Kontrollprobanden? Können diese Regionen mittels DTI dargestellt werden?

Wir untersuchten, ob es Hirnareale gibt, die nur mit den arithmetischen Testwerten der Legastheniegruppe korrelieren, jedoch *keinen signifikanten Zusammenhang zur Kontrollgruppe* zeigen. Die entsprechende TBSS ergab folgende Ergebnisse:

Bei der Untersuchung des Gesamtwertes des HRT und den jeweiligen arithmetischen Subtests des HRT zeigten sich Korrelationen der Diffusionsparameter mit dem Gesamtwert, Multiplikation und Division, nicht jedoch mit Addition und Subtraktion. **Die zweite Hypothese wurde somit bestätigt.**

Gesamtwert-HRT: TBSS korrelierte den Gesamtwert des HRT mit FA/AD/RD/Trace.

Zwischen der LRS-Gruppe und den Kontrollen zeigten FA, AD und RD eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtwert des HRT ($p < 0.05$), nicht jedoch mit Trace. Die ausgeprägten Cluster sind mit entsprechenden p-Werten und Pearson's r Korrelationskoeffizienten in

Abbildung 8 dargestellt.

FA: Bei der positiven FA-Korrelation zeigten sich die signifikanten Areale weitläufig über beide Hemisphären und den Hirnstamm verteilt, mit ausgeprägten parietalen und temporalen Anteilen.

RD: Primär lokalisiert in umfassenden Teilen der weißen Substanz beider parietaler Lobi und im linken Temporallappen war das Cluster der negativen Korrelation mit RD. Keine Anteile fanden sich im Frontal- und Okzipitallappen.

AD: Ein kleineres Areal des rechten, anterioren CC war positiv mit AD korreliert [3].

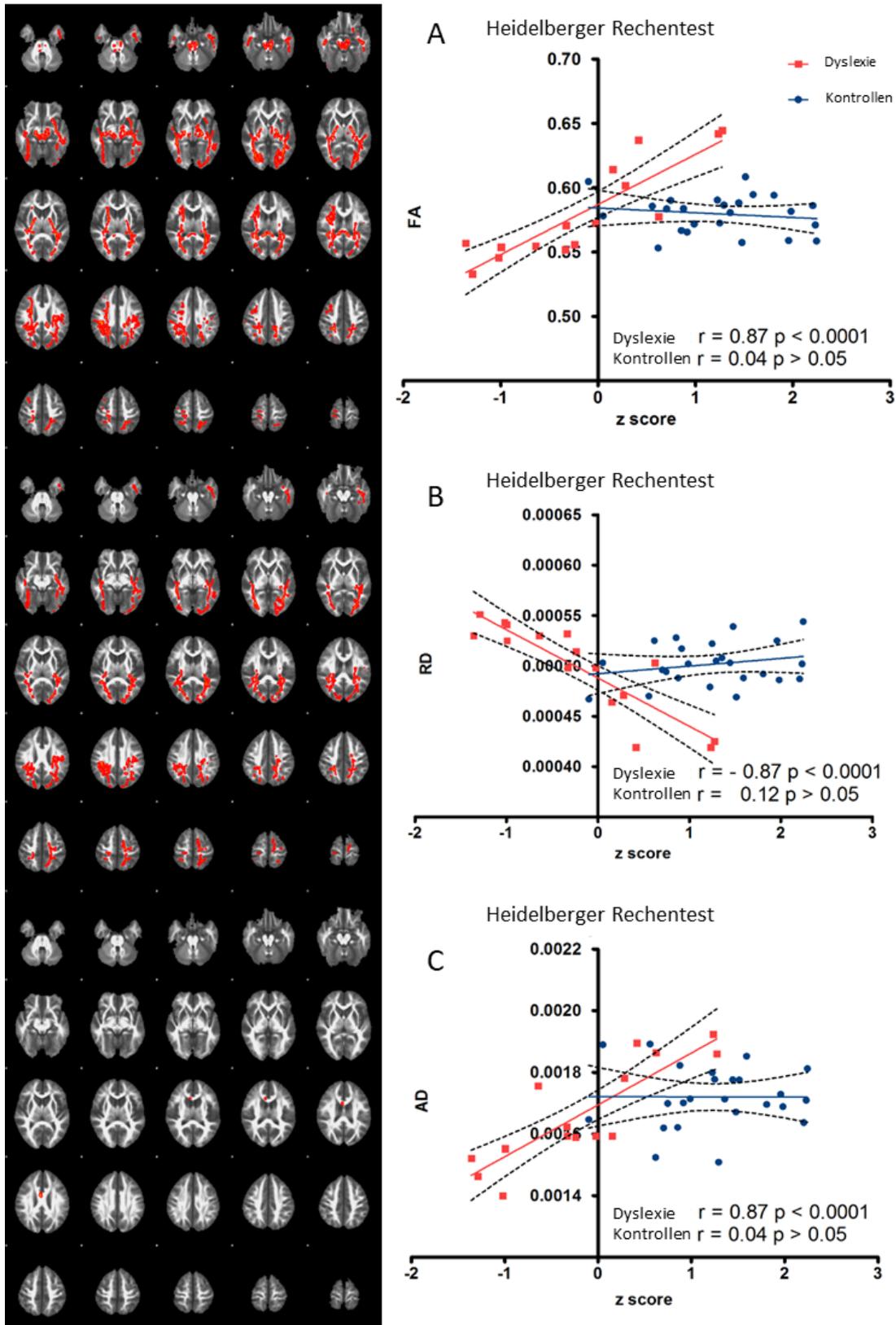


Abbildung 8: (aus [3] adaptiert) Linksseitig die Darstellung der signifikant korrelierenden Hirnareale in roter Farbe. Rechtsseitig: jeweils die zugehörigen Korrelationen des HRT-Gesamtwerts (z-Wert) mit den entsprechenden Diffusionsparametern. Die Legastheniegruppe ist jeweils in roten Quadraten dargestellt, die Kontrollgruppe in blauen Kreisen. In jedem zugehörigen Plot sind sowohl p-Werte als auch Spearman's rho Korrelationskoeffizienten dargestellt für die jeweiligen Gruppen. A) zeigt die positive Korrelation zwischen FA und HRT, die zugehörigen Cluster sind vor allem in beiden Temporal- und Parietallappen lokalisiert. B) zeigt die negative Korrelation zwischen RD und HRT, die Cluster sind in beiden Temporalappen und im Parietallappen beider Hemisphären vertreten. C) zeigt die positive Korrelation zwischen AD und Multiplikationswert. Das kleine zugehörige Cluster ist im anterioren Teil des rechten CC lokalisiert.

Multiplikation: Der Multiplikationsuntertest des HRT korrelierte signifikant ($p < 0.05$) mit den Diffusionsparametern FA, Trace und RD, nicht jedoch mit AD.

Die Darstellung der Areale und zugehörigen Graphen, inklusive der nachträglich berechneten p-Werte und Spearman's Rho Korrelationskoeffizienten findet sich in **Abbildung 9**.

FA: Die Legastheniekoorte zeigte eine positive Korrelation über ausgedehnten Hirnarealen beider Hemisphären, dass der überwiegende Anteil der weißen Substanz miteingeschlossen wurde. Teile des Clusters waren im Hirnstamm, sowie jeweils temporal, okzipital und parietal und teils auch frontal lokalisiert [3].

Trace: Ein Cluster in beiden Parietallappen korrelierte negativ mit dem Multiplikationstest. Zudem waren zentrale Teile beider Temporallappen betroffen, nicht jedoch Frontal- und Okzipitallappen.

RD: Ein großes Cluster der negativen Korrelation zwischen RD und Multiplikationstest war in beiden Temporal- und Parietallappen lokalisiert.

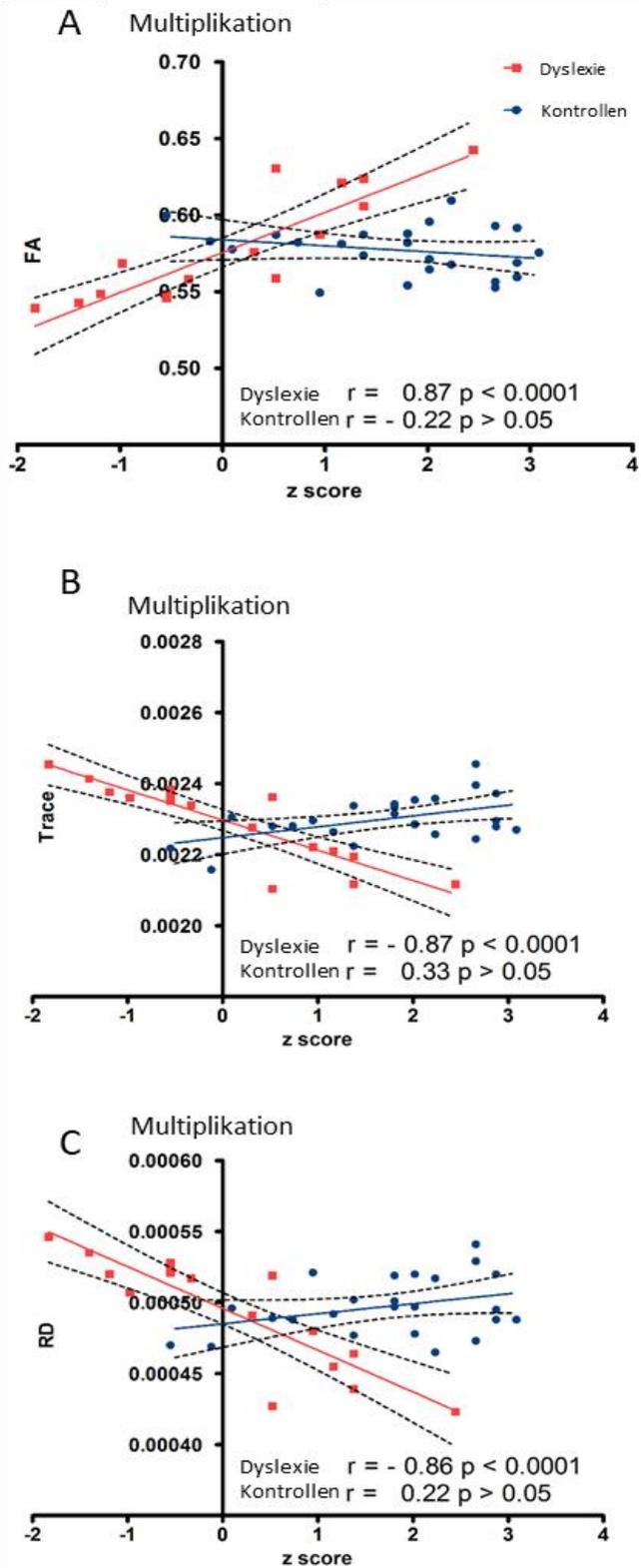
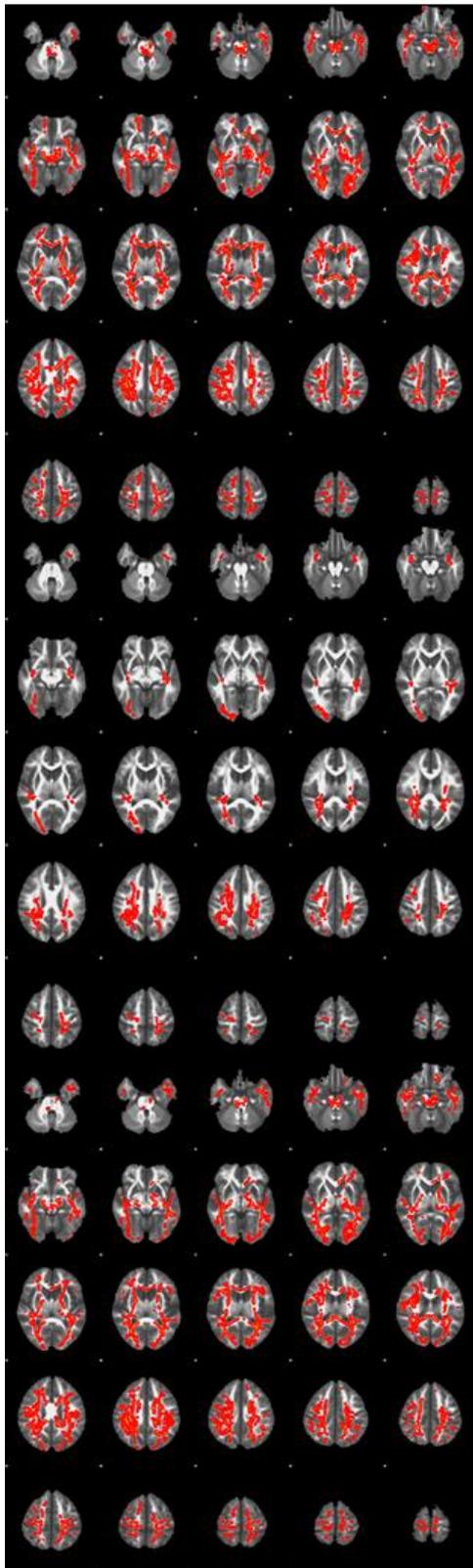


Abbildung 9: (adaptiert aus [3]) Links als rote Voxel gezeigt, die Darstellung der signifikanten Hirnareale der jeweiligen Diffusionsparameter. Rechts die graphische Darstellung der gemittelten Diffusionswerte (je FA, Trace und RD) der Probanden gegenüber dem Multiplikationswert des HRT. Die Legasthenieprobanden sind als rote Quadrate, die Kontrollen als blaue Kreise eingezeichnet. P-Werte und Spearman's Rho Korrelationskoeffizient sind in den jeweiligen Graphen eingetragen. A) zeigt die positive Korrelation zwischen FA und Multiplikationswert. Das Cluster beinhaltet den Großteil der weißen Substanz der Temporal- und Parietallappens, auch des Frontallappens. B) zeigt die negative Korrelation zwischen Trace und dem Multiplikationswert. Die Cluster sind bds. temporal und parietal gelegen. C) zeigt die negative Korrelation zwischen RD und dem Multiplikationswert. Die Cluster sind bds. parietal und temporal gelegen.

Division: Auch für die **Divisionswerte** des HRT zeigten sich signifikante Korrelationen mit FA, RD und AD (siehe **Abbildung 10**), jedoch keine mit Trace.

FA: Die zugehörigen Hirnareale waren für die positive Korrelation mit FA in beiden Hemisphären parietookzipital lokalisiert.

RD: Die Areale des RD Clusters der negativen Korrelation waren großflächig über beide Hemisphären und Teile des Hirnstamms verteilt. Es betraf vor allem die temporalen und parietal gelegenen Lobi.

AD: Es zeigte sich eine positive Korrelation mit AD in einem weniger ausgeprägten Areal im mittleren Knie des CC gelegen [3].

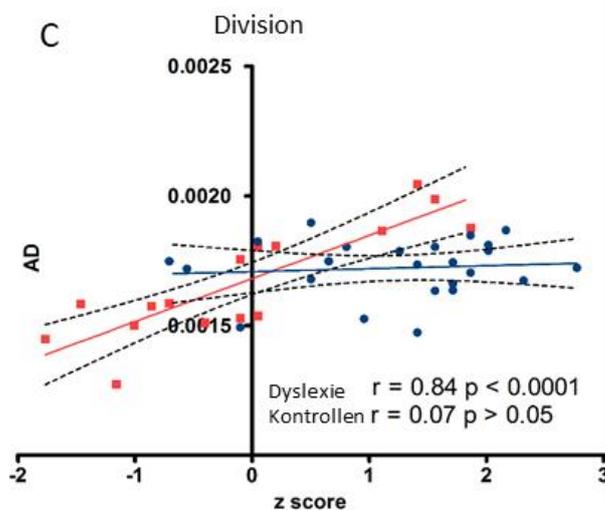
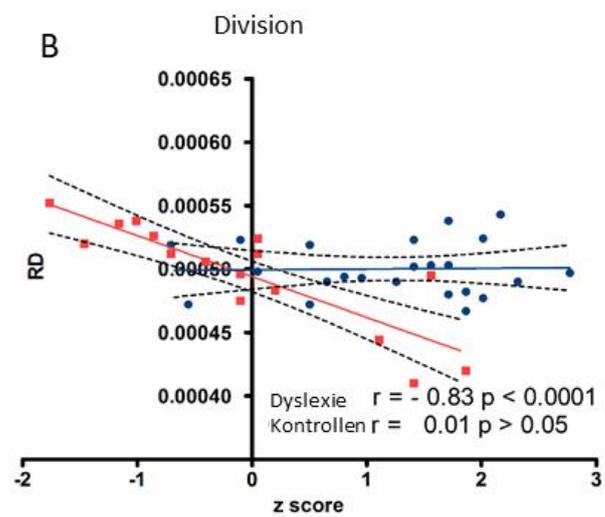
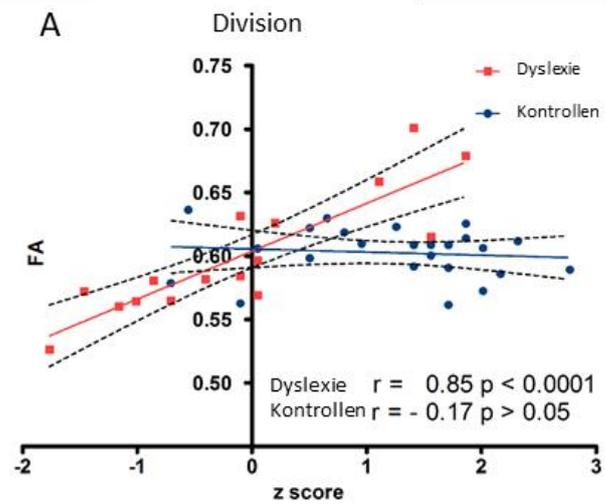
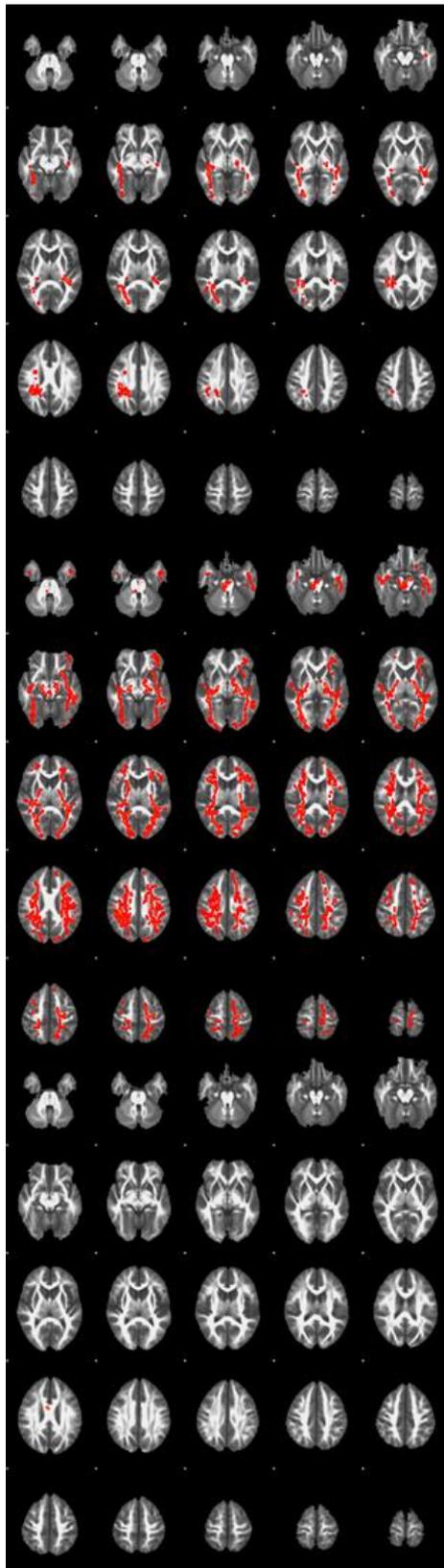


Abbildung 10: (adaptiert aus [3]) linksseitig rot eingefärbt die signifikanten Bereiche. Rechts die graphische Darstellung der Diffusionsmittelwerte jedes Probanden der jeweiligen Diffusionsparameter (FA, RD, AD) im Verhältnis zu den erzielten Divisionswerten des HRT. Die Legasthenieprobanden sind als rote Quadrate, die Kontrollprobanden als blaue Kreise dargestellt. Auf jedem Graphen zusätzlich die Spearman's Rho Korrelationskoeffizienten und zugehörigen p-Werte der jeweiligen Kohorte. A) die positive Korrelation von FA und Divisionsparametern war hauptsächlich parietal lokalisiert. B) die negative Korrelation zwischen RD und Division zeigte signifikante Cluster in sehr großen Anteilen der weißen Substanz, vorwiegend temporal, parietal und frontal gelegen. C) AD korrelierte positiv mit Division. Ein kleines Cluster war im mittleren Genu des rechten CC lokalisiert.

Der Einfluss der fünf Probanden mit Dyskalkulie wurde überprüft. Im Anschluss an den Gruppenvergleich in TBSS wurden die Mittelwerte der Diffusionsparameter extrahiert und mit den zugehörigen Verhaltensdaten (HRT-Gesamtwert, Multiplikation, bzw. Division) korreliert. Nachträglich wurde nun die LRS-Gruppe um die fünf komorbiden Probanden reduziert, um den Einfluss der Komorbidität zu untersuchen. Die Diffusionswerte der kleineren LRS-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe wurden mit den Verhaltensdaten korreliert. Alle Korrelationen waren weiterhin signifikant.

6 Diskussion

6.1 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Testung ergab einen signifikanten Gruppenunterschied in den verbalen arithmetischen Fähigkeiten (HRT), nicht jedoch in den nonverbalen Fähigkeiten (Zahlenstrahl).

Dies passte zu der Annahme, dass Kinder mit LRS durch ihr sprachliches Defizit in den arithmetischen Tests schlechter abschneiden, da sie dort sprachbasiertes Faktenwissen zur effizienten Lösung der Aufgaben benötigen. Dieses Sprachverarbeitungsdefizit erstreckte sich jedoch nicht auf eines der Kernprobleme der Rechenstörung: das Mengenverständnis. Dieses wurde durch eine Zahlenstrahlaufgabe überprüft und hier zeigten die meisten Kinder der Gruppe mit LRS altersentsprechende Leistungen, sodass es keinen signifikanten Gruppenunterschied zu den Kontrollprobanden gab. Das fügt sich in voran gegangene Studien ein, welche zeigten, dass Patienten mit LRS schwächere Faktenabruffähigkeiten zeigen, im Gegensatz zu alterstypisch entwickelten Kontrollprobanden [23, 38, 107, 108]. Dies wird oft mit einem Defizit der phonologischen Verarbeitung assoziiert [40]. In unserer Analyse konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Testergebnissen für phonologische Bewusstheit der Kinder mit LRS und der Kontrollprobanden gefunden werden (siehe **Tabelle 4**). Zur besseren Analyse dieser Zusammenhänge wäre möglicherweise eine Regressionsanalyse zwischen den Testwerten der phonologischen Bewusstheit und der am stärksten Faktenabruf-basierten Grundrechenart, Multiplikation hilfreich. Der Fokus der vorliegenden Studie waren jedoch die Untersuchung der arithmetischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS mittels DTI, sodass wir diese Analyse nicht durchführten. Nicht zuletzt stellten aktuelle Studien heraus, dass die arithmetischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS von verschiedenen Ursachen mit unterschiedlich starkem Einfluss abhängen. Das Kerndefizit der

phonologischen Bewusstheit und der damit erschwerte Faktenabruf sind bei vielen Kindern hauptverantwortlich für die schwächeren arithmetischen Fähigkeiten, nicht jedoch bei allen [109]. Dies betont die individuelle Entwicklung der Kinder und damit verbunden die Wichtigkeit der individuellen Förderung.

6.2 Hypothese 1: Gruppenunterschied

Es gibt Unterschiede in der Mikrostruktur des Gehirns zwischen Kindern mit LRS und altersentsprechend entwickelten Kontrollprobanden. Diese können mittels TBSS dargestellt werden.

Die Hypothese wurde widerlegt.

Um Unterschiede in der Mikrostruktur der weißen Substanz zu finden, wurden die Diffusionsparameter der LRS-Kohorte mit denen der alterstypisch entwickelten Kontrollprobanden mittels TBSS verglichen. Wir konnten keinen auf Diffusionsparametern basierenden, signifikanten Gruppenunterschied finden. Ein solcher Gruppenunterschied müsste auf strukturellen Unterschieden der Gehirne der Kinder mit LRS im Vergleich mit den alterstypisch entwickelten Kontrollen basieren. Die hier untersuchten Kohorten waren sehr homogen und unterschieden sich in der neuropsychologischen Testung ausschließlich in ihren Lese-/Rechtschreibfähigkeiten. Dieser Unterschied ist auf die LRS zurückzuführen und die ihr zugrunde liegenden Defizite. Ein signifikanter Gruppenunterschied der Diffusionsparameter müsste also durch die Defizite der LRS bedingt sein.

Frühere Forschungsergebnisse zeigen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Unterschiede der Diffusionsparameter zwischen Gruppen mit LRS und alterstypischen Kontrollprobanden.

Mehrere Studien fanden mittels VBA niedrigere FA-Werte für Probanden mit LRS in linksseitigen temporo-parietalen Regionen bzw. niedrigere FA-Werte in linksseitig frontalen

Cortexregionen [14]. Diese Befunde bestätigen somit die Ergebnisse der in der Einleitung bereits erwähnten fMRT-Studien zu LRS und alterstypischen Kontrollen [11, 73-75]. Einige Probleme müssen hierbei jedoch beachtet werden: Die Inhomogenität der Gruppen, trotz insgesamt kleiner Gruppengröße, erschwerte die Vergleichbarkeit. Die untersuchte Alterspanne der Probanden war teilweise sehr groß [110, 111]. Dies stellt ein nicht zu unterschätzendes Problem dar. Gerade in der Hirnentwicklung entwickeln sich extrazellulärer Wassergehalt und Myelinisierung sehr dynamisch und sind nicht zwingend linear verlaufenden (und daher statistisch schwierig zu kontrollierenden) Änderungen unterworfen [58]. Weiterhin wurden die Diagnosen der LRS nicht einheitlich gestellt und zudem zu unterschiedlichen Zeitpunkten [14]. Zusätzlich sollte beachtet werden, dass einige Probanden bereits vor Beginn der Datenerhebung therapiert wurden. Der Effekt der Therapie auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests und auch der Bildgebungsdaten sollte nicht unterschätzt werden.

All dies beeinflusst die Ergebnisse stark. Auch wurden sehr unterschiedliche methodische Ansätze gewählt, wie z.B. ROI-Analysen welche mit einer vorausgewählten Region weniger sensitiv sein müssen [63, 112] oder durch andere VBA, die nicht TBSS sind, weniger spezifisch [63, 113].

In der vorliegenden Studie wurde die TBSS verwendet, da sie eine sehr spezifische Untersuchung des Kerns, der inneren WM bietet. Für die vorliegende Studie wurde TBSS zudem mit strengen Parametern angewandt (Threshold FA ≥ 0.3 statt 0.2). Wenn also signifikante Unterschiede zwischen den Diffusionsparametern zweier Gruppen identifiziert werden, sind diese mit großer Wahrscheinlichkeit valide.

Einige Studien haben diese Methode bereits zur Identifikation solcher Unterschiede zwischen Gruppen mit LRS und alterstypischen Kontrollen verwendet. Die meisten konnten, ebenso wie

wir in der vorliegenden Studie, keinen Gruppenunterschied ausmachen [92, 114]. Es ist anzunehmen, dass noch mehr Studien diesen Gruppenunterschied nicht nachweisen konnten, dies jedoch möglicherweise nicht veröffentlichten [76].

In der vorliegenden Studie konnte durch die ausgesprochene Homogenität der Gruppe und die strengen Kriterien der TBSS kein signifikanter Unterschied der Diffusionsparameter zwischen den Kindern mit LRS und der Kontrollkohorte gefunden werden.

Das neuronale Netzwerk, welches zur Sprachverarbeitung und zum Lesen gebraucht wird, ist über weite Teile der linken Hemisphäre ausgedehnt. Obwohl eine Beteiligung der temporo-parietalen Grenzregion in vielen fMRT-Studien nachgewiesen wurde, sind die vielfältigen Ursachen einer LRS zu komplex, um sie auf ein bestimmtes Areal zu reduzieren. Entsprechende Gruppenunterschiede mögen sich folglich auf weitere Netzwerke erstrecken und zu subtil sein, um mittels TBSS und meist relativ kleinen Gruppengrößen nachgewiesen zu werden. Im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie oder Alzheimer Demenz ist die LRS weiterhin eine Erkrankung, welche nur mit vergleichsweise milden, weil fokussierten Symptomen einhergeht. Der Problembereich bei LRS ist durch die Begrenzung auf Lese- und Rechtschreibfähigkeiten relativ klar umrissen. TBSS ermöglicht es zudem auch nicht, interindividuelle Variabilität abzubilden. Ein möglicherweise bestehender subtiler Gruppenunterschied, welcher jedoch nicht bei jedem Probanden in exakt gleicher Lokalisation im Gehirn über die Gruppe hinweg verteilt ist, wird mittels TBSS nicht dargestellt werden können.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der genetische Einfluss auf die Mikrostruktur der weißen Substanz. Ein Großteil der neuronalen Migration findet pränatal statt [33], ist jedoch auch im adulten Gehirn beschrieben [115]. Die genetischen Varianten der Probanden unserer Studie wurden nicht evaluiert. Eine unterschiedlich weit gediehene neuronale Migration und

dementsprechend diverse Myelinisierungsmuster bei Vorliegen verschiedener Polymorphismen kann daher nicht ausgeschlossen werden und ist sogar wahrscheinlich. Ihr Einfluss auf den Gruppenunterschied der TBSS ist schwer abzuschätzen.

Weiterhin könnten die inhomogenen Befunde der Gruppenvergleiche der Diffusionsparameter zwischen Kindern mit LRS und alterstypischen Kontrollen auch als Hinweis darauf verstanden werden, dass dieser strukturelle Gruppenunterschied letztlich kein relevantes Unterscheidungsmerkmal darstellt. Vielmehr könnte der Fokus darauf liegen, dass sich zwar die Gruppen nicht in der Struktur wohl aber in der unterschiedlichen Nutzung der untersuchten Gehirnareale unterscheiden.

Um zu analysieren, ob sich die Nutzung bestimmter Gehirnregionen der WM unterscheidet zwischen Kindern mit LRS und alterstypisch entwickelten Kontrollen, sollte der Schwerpunkt auf Korrelationen zwischen Verhaltensdaten und Diffusionsparametern der entsprechenden Gruppen liegen.

6.3 Hypothese 2: Korrelationen mit Verhaltensdaten

Benutzen Kinder mit LRS zum Lösen arithmetischer Probleme andere Hirnregionen als ihre altersentsprechenden Kontrollprobanden? Können diese Regionen mittels DTI dargestellt werden?

Die Hypothese wurde bestätigt.

Die hier vorgestellte Studie war eine der ersten, welche die mathematischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS mittels DTI untersucht hat. Es konnten erstmals mittels TBSS ausgeprägte Areale gefunden werden, deren Diffusionsparameter (FA/AD/RD/Trace) mit dem Gesamtwert des HRT und den Untertests Multiplikation und Division korrelierten. Die Cluster waren auf beiden Hemisphären lokalisiert und enthielten SLF, AF und ILF. Fünf Kinder der LRS-Gruppe zeigten Anzeichen einer Rechenschwäche. Da die Komorbidität zwischen LRS und Rechenschwäche bis zu 50% beträgt [2, 23] wurde entschieden, diese Probanden in der Kohorte zu belassen und damit näher am realen Spektrum der mathematischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS zu bleiben. Um auszuschließen, dass die Bildgebungsbefunde ausschließlich durch die komorbiden Probanden bedingt waren, wurden diese nachträglich aus der TBSS ausgeschlossen. Sie wichen weder hinsichtlich IQ, Geschlecht oder Händigkeit von der restlichen Gruppe ab, der einzig bestehende Unterschied war die Rechenschwäche. Die Korrelationen zwischen den extrahierten Diffusionsparametern der Kinder mit LRS aber ohne Rechenschwäche und ihren HRT-Ergebnissen (HRT-Gesamt, Multiplikation, Division) blieb trotzdem signifikant. Wir konnten also daraus schließen, dass die Ergebnisse der Korrelationen zwischen Diffusionsparametern der Kinder mit LRS (Gesamtgruppe) und den arithmetischen Testwerten ausschließlich auf das Sprachdefizit der LRS zurückzuführen waren. Dies zeigt jedoch wiederum, wie wichtig es ist, die subklinischen Rechenschwächen der Kinder mit LRS in Betracht zu ziehen.

Der wichtigste Unterschied dieser Studie zu vorangegangenen Studien war der Fokus auf die arithmetischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS und deren Analyse mittels TBSS. Dadurch konnten erstmals die Hirnareale identifiziert werden, welche spezifisch von den Kindern mit LRS zum Lösen arithmetischer Aufgaben verwendet wurden, wohingegen die alterstypisch entwickelten Kontrollen hier keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Rechenwerten des HRT und den Diffusionsparametern zeigten.

Vorherige Studien hatten den Fokus vor allem auf alterstypisch entwickelten Kindern und Kindern mit Rechenschwäche, die mathematischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS waren nur selten Fokus von Bildgebungsstudien bisher.

Eine der wenigen fMRT-Studien, welche die mathematischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS untersucht hat, waren Evans, Flowers [90] und Kollegen. Sie stellten mittels fMRT eine Minderaktivierung des linken SMG bei Kindern mit LRS während Faktenabruf-basierter Aufgaben dar. Zusätzlich konnten sie eine Hyperaktivität in rechts parietal gelegenen Hirnarealen zeigen. Die linksseitige Minderaktivierung wurde hier als ein der LRS entsprechendes Sprachverarbeitungsdefizit der linken Hemisphäre gewertet. Die rechtsseitige Hyperaktivität dagegen verstanden die Autoren als Hinweis auf mögliche kompensatorische Strategien, wie Fingerzählen [3, 90], bei unzureichenden Faktenabruffähigkeiten.

In unserer Studie zeigten sich die Befunde der Korrelationen zwischen HRT-Werten/Multiplikation/Division und Diffusionsparametern in bilateralen, frontoparietalen Hirnregionen einschließlich des beidseitigen SLF, ILF und AF in Kindern mit LRS.

Die größten signifikanten Areale zeigten sich zwischen FA/RD/Trace und den Ergebnissen des Multiplikationstests. Dieser Test basierte am stärksten auf Faktenabruf, welcher mittels

sprachlicher Fähigkeiten erworben wird. Durch das Sprachdefizit bei LRS, ist dieser effiziente Erwerb und Abruf von Faktenwissen eingeschränkt. Boets and De Smedt [38] beschrieben die eingeschränkten Faktenabruffähigkeiten bei Kindern mit LRS und die damit verbundenen schlechteren arithmetischen Fähigkeiten.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie gehen jedoch weiter und zeigen, welche weitreichenden Hirnareale, inklusive großer Teile des linksseitigen Lesenetzwerks mit dieser Insuffizienz korrelieren [3].

Wenn Kinder multiplizieren lernen, nutzen sie zuerst eine Mischung aus Zählstrategien, wie Fingerzählen und Faktenabruf, basierend auf Sprachverarbeitung und Arbeitsgedächtnis. Mit zunehmendem Fortschritt, wird der Anteil des Faktenabrufs hierbei größer [86].

Unsere Ergebnisse geben erstmals Hinweise darauf, dass Kinder mit LRS im Vergleich mit alterstypisch entwickelten Kontrollprobanden in weitläufigen Hirnarealen höhere FA-Werte benötigen, um arithmetische Aufgaben zu lösen. Kinder mit LRS denen diese Akquise und damit das erfolgreiche Lösen von Multiplikationsaufgaben nicht gelingt, werden dadurch wahrscheinlich zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung im Alltag eingeschränkt.

Andere Bildgebungsstudien haben gezeigt, dass mit Beginn einer neuen Tätigkeit, die FA-Werte der rekrutierten Hirnregionen initial bereits nach kurzen Übungsphasen ansteigen, z.B. bei Klavierspielern [93]. Mit zunehmendem Fortschritt zeigt sich dann eine Abnahme der FA [116]. Letzteres konnte beispielsweise im Motorcortex von Balletttänzerinnen gezeigt werden [117] und wurde als Trainingseffekt gewertet.

Unter diesen Gesichtspunkten kann die positive Korrelation zwischen FA-Werten und Multiplikation der Kinder mit LRS als Maß mangelnder Übung im Faktenabruf gewertet werden. Hierdurch müssen die Kinder mit LRS zur Kompensation auf andere, basalere

Strategien zurückgreifen [3]. Die altersentsprechenden Kontrollprobanden haben dagegen bereits so viel Expertise im Faktenabruf, dass sie nicht mehr so stark auf Zählstrategien zurückgreifen müssen und folglich nur kleinere, wahrscheinlich rechts temporoparietal gelegene Hirnareale [118] zur Lösung derselben Aufgaben benutzen müssen.

Daraus folgt, dass die Korrelation zwischen arithmetischen Verhaltensdaten und der Mikrostruktur der WM kompensatorische Mechanismen aufzeigen könnte, welche notwendig werden durch die sprachassoziierte Ineffizienz im Faktenabruf. Dies führt zur Annahme, dass Kinder mit LRS zusätzliche Lösungsstrategien verwenden und daher auf größere Hirnareale zurückgreifen müssen, um ähnliche Ergebnisse zu erzielen, wie die alterstypischen Kontrollen. Kinder mit LRS, die nicht auf diese zusätzlichen Ressourcen zurückgreifen können, sind zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung somit im Alltag eingeschränkt.

Die in der vorliegenden Studie gefundenen, signifikanten Hirnareale sind so großflächig verteilt, dass eine funktionelle Zuordnung erschwert ist. Die Areale beinhalten viele der Strukturen, welche auch am Lesenetzwerk beteiligt sind (ILF, SLF; AF). Es ist schwierig eine Einschätzung zu treffen, ob eine Beteiligung der Fasertrakte des Lesenetzwerks erwartbar ist. Die meisten Studien stellten für Kinder mit LRS eine schwächere mikrostrukturelle Integrität für linksseitig lokalisierte Fasertrakte, wie z.B. den SLF/AF/ oder ILF dar [14, 83]. Es scheint daher überraschend, dass diese mit höheren FA-Werten und entsprechenden sprachbasierten arithmetischen Testwerten bei Kindern mit LRS korrelieren. Dies ist aber der Fall und besonders stark ausgeprägt sind die Hirnareale der signifikanten Korrelationen zwischen Diffusionsparametern und HRT-Gesamtwert und Multiplikation. Es ist keine Zuordnung zu einer Hemisphäre möglich oder eine Beschränkung auf spezifische Trakte. Die Korrelationen der Diffusionsparameter sind so gerichtet, dass höhere FA-Werte als Marker für eine größere strukturelle Integrität mit besseren arithmetischen Ergebnissen korreliert. Die signifikanten

Areale der Korrelation zwischen FA und Divisionswert sind ein wenig kleiner und vorwiegend temporoparietal lokalisiert, in beiden Hemisphären. Division beruht weniger stark auf Faktenabruf, sondern erfordert im Vergleich mehr „echtes Rechnen“ [119]. Entsprechend wurden in Studien mit dem Fokus Faktenabruf bisher auch kaum signifikante Bildgebungsbefunde für Division gefunden [87, 119].

Wenn sich die Lokalisation der signifikanten Hirnareale nicht in das linkshemisphärische Lesenetzwerk eingliedern lässt, wie kann sie dann verstanden werden?

Einige Studien haben den Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und der Mikrostruktur des Gehirns mittels DTI untersucht. Die Ergebnisse sind vielfältig und beinhalten vor allem temporale, parietale und frontale Hirnregionen, aber auch die Basalganglien [120, 121]. Eine longitudinale Studie konnte beispielsweise die Entwicklung der Diffusionsparameter zahlreicher Fasertrakte in Bezug zur allgemeinen Intelligenz der Probanden während der Pubertät nachverfolgen und so einen Einblick in die Vielfalt und Komplexität genereller kognitiver Leistungen geben [122].

Für die vorliegende Studie wäre eine vorsichtige Interpretationsmöglichkeit dieser unspezifischen Ausprägung der signifikanten Hirnareale, welche beide Hemisphären und zahlreiche Fasertrakte beinhaltet, dass sie eher als Reflektion genereller kognitiver Leistungen verstanden werden.

Zur weiteren Evaluation dieses Ansatzes (und Einordnung unserer Studienergebnisse) wäre es wünschenswert, eine große Kohorte von Kindern bzw. Jugendlichen über mehrere Jahre in regelmäßigen Abständen zu untersuchen und die Bildgebungsdaten mit entsprechenden neurokognitiven Tests zu korrelieren, um der beeindruckenden Plastizität des heranwachsenden Gehirns gerecht zu werden.

6.4 Limitationen und weiterführende Forschungsfragen

Einige Limitationen der vorliegenden Studie betreffen die Kohorte.

- 1.) Die relativ kleine **Gruppengröße** konnte teils durch die Homogenität ausgeglichen werden. IQ, Alter, Geschlecht und Händigkeit waren angepasst, ebenso wie das Fehlen von Vorerkrankungen psychiatrischer/neurologischer Art. Größere Kohorten werden durch die hohen Kosten von Bildgebungsstudien erschwert. Bei kleinen Kohorten werden statistisch gesehen, häufig Ergebnisse mit niedrigeren Effektstärken übersehen, da die Power zur Detektion derselbigen nicht ausreicht. Finden sich dennoch signifikante Ergebnisse, so ist die Chance größer, dass diese aufgrund der entsprechend höheren Varianz überschätzt werden. Weiterhin verstärkt die kleine Gruppengröße das Problem falsch positiver Ergebnisse [76]. Wir haben durch die große Homogenität innerhalb der Gruppen versucht, den Einfluss von Störfaktoren zu minimieren.
- 2.) Eine weitere Schwierigkeit ist die **Intelligenzmessung**. Der Einfluss von LRS auf die Ergebnisse auch eines explizit nonverbalen Intelligenztests sollte nicht unterschätzt werden. Die Spannweite der erzielten nonverbalen IQ Punkte bei Kindern mit LRS variierte mit bis zu 15 Punkten, gegenüber 10 Punkten bei alterstypischen Kontrollen, je nach Testverfahren [123]. Nichtsdestotrotz muss eine Intelligenzmessung erfolgen, um mangelnde Intelligenz als Ursache der schulischen Problematiken auszuschließen. Die Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht behandelt werden, da durch die große Varianz ggf. Kinder in die Studienpopulation eingeschlossen werden, welche den Grenzwert von ≥ 85 nicht erreichen. Dadurch könnten schlechte neuropsychologische Testergebnisse auch durch andere Defizite als die der LRS begründet werden. Die Probanden der vorliegenden Studie lagen jedoch mit durchschnittlichen IQ-Werten

von 108 (LRS) und 110 (Kontrollen) im Mittelwert soweit über dem Ausschluss IQ von < 85, dass dies keine entscheidende Rolle spielen sollte.

- 3.) Die Kohorten dieser Studie waren rein männlich. Es wurde jedoch die Hypothese aufgestellt, dass sich die bei LRS betroffenen Areale zwischen den **Geschlechtern** unterscheiden [124]. Dies begann bei Unterschieden der kortikalen Dicke, bis hin zu Unterschieden des Volumens der WM, Traktographien etc. Diese geschlechtsbasierten Unterschiede sind noch nicht hinreichend erforscht, erschweren jedoch schon jetzt die Einordnung dieser Studie in die bisher vorliegende Literatur, welche diese Unterscheidung nicht immer getroffen hat. Die Beschränkung auf nur männliche Probanden ist somit eine Stärke der vorliegenden Studie.
- 4.) Für die vorliegende Studie wurden Probanden mit **psycho-/neurologischen Vorerkrankungen** ausgeschlossen. Dies verstärkt ebenfalls die Homogenität der Gruppen, welches die Interpretation der Ergebnisse vereinfacht, da weniger Störfaktoren berücksichtigt werden müssen. Aufgrund der hohen Rate an Komorbiditäten zwischen Teilleistungsstörungen und auch AD(H)S (siehe Einleitung), wäre sonst mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Subgruppe an komorbiden Probanden eingeschlossen worden. Hier wäre es aufgrund der kleinen Gruppengröße ebenso zu unbekanntem Einflussfaktoren gekommen, wie auch durch die krankheitsbedingt definierte Unruhe der Kinder zu größeren Artefakten in der Bildgebung. Zudem wäre es durch die geringere Aufmerksamkeitsspanne möglicherweise auch zu schlechteren Ergebnissen innerhalb der neuropsychologischen Testung gekommen, wobei die Ursache nur schwer zu differenzieren gewesen wäre. Hierfür wären wiederum Studien mit sehr viel höheren Probandenzahlen von Vorteil, da diese ein realistischeres Abbild des Spektrums der an LRS erkrankten Kindern abbilden können, inklusive der

erwähnten Komorbiditäten. Wir entschieden uns dennoch dazu, die fünf Probanden mit einer klinisch signifikanten Rechenschwäche einzuschließen, da detaillierte Bildgebungsstudien zur Performance dieser Subgruppen rar sind und wir so ein vergleichsweise realistischeres Bild des Spektrums an Rechenfähigkeiten bei Kindern mit LRS abbilden konnten.

- 5.) Die Ergebnisse unserer Studie bilden nur eine Momentaufnahme ab. Wie ausführlich erläutert, entwickeln Kinder während des Multiplizierenlernens unterschiedliche Lösungsstrategien, vom Abzählen und Rechnen hin zum Faktenabruf. Diese Verschiebung der Lösungsstrategien fällt meistens in die zweite bis dritte Grundschulklasse [125]. Ein **longitudinales Studiendesign** über diesen Zeitraum mit mehreren Bildgebungszeitpunkten wäre hier hilfreich.

Weiterführende Forschungsfragen:

Der Problematik von zahlreichen inhomogenen und kleinen Kohorten stehen die Vorteile von kategorisierten Forschungsansätzen, welche eine bessere Abbildung des realen Spektrums an bspw. Teilleistungsstörungen erlauben, gegenüber [77]. Die Ergebnisse der bisherigen Bildgebungsstudien zum Thema LRS sind nur schwer auf die Gesamtheit zu übertragen. Forschungsdatenbanken (z.B. das Dyslexia Data Consortium) und multizentrische Studien, an denen Forschungsteams unterschiedlicher Fachdisziplinen zusammenarbeiten, könnten diesem Problem begegnen. Ebenso könnten sie auch das Problem unterschiedlich strenger Diagnostikkriterien mithilfe großer Probandenzahlen vereinfachen [91]. Zukünftige Studien sollten zudem longitudinale Studienansätze verfolgen.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie ergeben sich für die Autorin dieser Dissertation konkret folgende vier Forschungsfragen:

- Wir konnten zeigen, dass Kinder mit LRS große Hirnareale kompensatorisch nutzen, um ihr Sprachverarbeitungsdefizit der LRS beim Lösen arithmetischer Aufgaben auszugleichen. Warum gelingt dies einigen Kindern und anderen nicht? Welche Risikofaktoren und welche Leistungsprofile in den Lese-/Rechtschreibfähigkeiten bringen diese Kinder mit? Gibt es Faktoren, welche trotz der ausgeprägten Homogenität der untersuchten Kohorten Einfluss auf die arithmetischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS haben?
- Wie stellen sich die Ausprägung und Lokalisation der kompensatorisch genutzten Hirnareale im Langzeitverlauf dar? Insbesondere würde hier die Entwicklung über die zweite/dritte Schulklasse mit dem Wechsel der Rechenstrategien hin zum Faktenabruf interessieren. Welchen Einfluss hat gezieltes Training der Lese-/Rechtschreibfähigkeiten, insbesondere der phonologischen Verarbeitung auf die Areale und die Leistungen der Kinder? Sind diese Ergebnisse übertragbar auf Mädchen mit LRS und ältere Kinder mit LRS?
- Können für alterstypisch entwickelte Kontrollprobanden ähnliche Ergebnisse dargestellt werden, abhängig vom rückgemeldeten Faktenabruf-Anteil? Ist also diese Entwicklung von großen kompensatorischen Hirnarealen zu kleinen spezifischeren Hirnarealen hin auch dafür mittels DTI abbildbar?
- Da die vorliegende Studie erstmals die arithmetischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS und Fokus auf die WM untersucht hat, sollten zusätzlich auch andere methodische Ansätze außer TBSS zum Einsatz kommen. Hier wären bspw. schnellere MRT-

Sequenzen, welche durch multimodale Aufnahmen die Gefahr der Bewegungsartefakte reduzieren [126] von Vorteil. Weiterhin könnten Analysen der spezifischen Myelinisierungsschichten von Nutzen sein [127] und Multitensor-Traktographien zur spezifischeren Untersuchung der involvierten Fasertrakte der WM in Bezug auf mathematische Fähigkeiten von Kindern mit LRS.

6.5 Schlussfolgerung

Warum können manche Kinder mit einer Lese-/Rechtschreibstörung gut multiplizieren und andere Kinder nicht? Wird dies durch Unterschiede im Gehirn erklärt? Können diese mittels Diffusionstensor-Bildgebung dargestellt werden?

Diese Fragen sollten in der vorliegenden Dissertation bearbeitet werden. Die hier vorgelegte Studie war unseres Wissens nach die erste, welche mittels DTI die mathematischen Fähigkeiten von Kindern mit LRS untersuchte. Es wurde der Zusammenhang zwischen Diffusionsparametern und arithmetischen Fähigkeiten bei Kindern mit LRS im Vergleich zu altersgerecht entwickelten Kontrollprobanden untersucht. Es wurden große, bihemisphärische Hirnareale identifiziert, deren Diffusionsparameter mit den arithmetischen Fähigkeiten der Kinder mit LRS korrelierten. Besonders ausgeprägt waren die Ergebnisse für die Multiplikationsergebnisse, die auf sprachbasiertem Faktenabruf beruhen.

Kinder mit LRS nutzten große Areale der weißen Substanz ihres Gehirns kompensatorisch, um das Sprachverarbeitungsdefizit ihrer Erkrankung auszugleichen und die arithmetischen Aufgaben lösen zu können.

Weiterführende Studien sollten sich der Frage widmen, warum einige der Kinder mit LRS diese Kompensationsmechanismen nutzen können und andere Kinder nicht. Außerdem wäre von großem Interesse, ob sich die Kompensationsmechanismen im Verlauf ändern und nach gezieltem Training der LRS auch die Faktenabruffähigkeiten soweit gebessert werden, dass sich die Dynamik der beteiligten Hirnareale ändert.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AF	<i>Arcuate fasciculus</i>
AG	<i>Angular Gyrus</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CFT-R20	<i>Cultural Fair Intelligence Test</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
FMRIB	<i>Functional MRI of the Brain</i>
FSL	<i>FMRIB Software Library</i>
FWE	<i>Family wise error</i>
HRT	<i>Heidelberger Rechentest</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>
IFOF	<i>Inferior frontooccipital fasciculus</i>
ILF	<i>Inferior longitudinalis fasciculus</i>
IPS	<i>Intraparietal sulcus</i>
LRS	<i>Lese- /Rechtschreibstörung</i>
MD	<i>Mean diffusivity</i>
MNI152	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MP-RAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
SLF	<i>Superior longitudinal fasciculus</i>
SLRT-II	<i>Salzburger Lese- und Rechtschreibtest</i>
TE	<i>Echozeit</i>
TFCE	<i>Threshold free cluster enhancement</i>
TR	<i>Repetitionszeit</i>
VBA	<i>Voxel based analysis</i>
WRT	<i>Weingartener Grundwortschatz</i>

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Triple Code Models nach Dehaene [39].	21
Abbildung 2: (adaptiert aus [1]) Darstellung eines Diffusionselipsoids	25
Abbildung 3: (adaptiert aus Fig.6 [57]) Verhältnis Voxel zu Axon	26
Abbildung 4: Axonausrichtung versus Hauptdiffusionsvektor	29
Abbildung 5: (adaptiert aus [1]) Farbcodierung der Hauptdiffusionsrichtung	32
Abbildung 6: (adaptiert aus [23]) Fasertrakte des linkshemisphärischen Lesenetzwerks.....	36
Abbildung 7: (adaptiert aus [61] Tract-based spatial statistics (TBSS)	51
Abbildung 8: (aus [3] adaptiert) Korrelation HRT-Gesamtwert (z-Wert) & Diffusionsparametern	59
Abbildung 9: (adaptiert aus [3]) Korrelation Multiplikationswert (z-Wert) mit Diffusionsparametern.....	61
Abbildung 10: (adaptiert aus [3]) Korrelation Diffusionsparameter mit Divisionswerten	63

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien einer Legasthenie nach DSM-V [8].....	14
Tabelle 2: Übersicht über die neuropsychologische Testung	45
Tabelle 3: Parameter der Bildgebungssequenzen	49
Tabelle 4: (adaptiert aus [3]) Ergebnisse der neuropsychologischen Testung	56
Tabelle 5: Mathematische Fähigkeiten ohne die fünf komorbiden Legastheniker	57

8 Literatur

1. Koerte, I., et al., *Rechnerische Fähigkeiten bei Kindern mit einer Leserechtschreibstörung: eine Untersuchung mittels Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie*. Posterpräsentation, Jahreskongress der DGKJP, 2015.
2. Landerl, K. and K. Moll, *Comorbidity of learning disorders: prevalence and familial transmission*. J Child Psychol Psychiatry, 2010. **51**(3): p. 287-94.
3. Koerte, I.K., et al., *Mathematical abilities in dyslexic children: a diffusion tensor imaging study*. Brain Imaging Behav, 2016. **10**(3): p. 781-91.
4. Schulte-Körne, G. and A. Warnke, *Umschriebene Entwicklungsstörungen/Teilleistungsstörungen*, in *Pädiatrie*. 2014, Springer. p. 1843-1844.
5. Organization, W.W.H., *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization, 1992.
6. Peterson, R.L. and B.F. Pennington, *Developmental dyslexia*. The Lancet, 2012. **379**(9830): p. 1997-2007.
7. Schulte-Körne, G. and H. Remschmidt, *Legasthenie – Symptomatik, Diagnostik, Ursachen, Verlauf und Behandlung*. Dtsch Arztebl International, 2003. **100**(7): p. 396-.
8. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*, ed. A. American Psychiatric and D.S.M.T.F. American Psychiatric Association. 2013, Arlington, VA: American Psychiatric Association.
9. Schulte-Körne, G., *[Specific learning disabilities - from DSM-IV to DSM-5]*. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, 2014. **42**(5): p. 369-72; quiz 373-4.
10. Rutter, M., et al., *Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies*. Jama, 2004. **291**(16): p. 2007-12.
11. Peterson, R.L. and B.F. Pennington, *Developmental dyslexia*. Annu Rev Clin Psychol, 2015. **11**: p. 283-307.
12. Landerl, K., H. Wimmer, and U. Frith, *The impact of orthographic consistency on dyslexia: A German-English comparison*. Cognition, 1997. **63**(3): p. 315-334.
13. Ashkenazi, S., et al., *Neurobiological underpinnings of math and reading learning disabilities*. J Learn Disabil, 2013. **46**(6): p. 549-69.
14. Vandermosten, M., et al., *A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies in reading and dyslexia*. Neurosci Biobehav Rev, 2012. **36**(6): p. 1532-52.
15. Landerl, K., et al., *Dyslexia and dyscalculia: two learning disorders with different cognitive profiles*. J Exp Child Psychol, 2009. **103**(3): p. 309-24.
16. Vandermosten, M., et al., *A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing*. Brain, 2012. **135**(Pt 3): p. 935-48.
17. Vidyasagar, T.R. and K. Pammer, *Dyslexia: a deficit in visuo-spatial attention, not in phonological processing*. Trends in cognitive sciences, 2010. **14**(2): p. 57-63.
18. Wilson, A.M., et al., *The mental health of Canadians with self-reported learning disabilities*. J Learn Disabil, 2009. **42**(1): p. 24-40.
19. Singer, E., *The Strategies Adopted by Dutch Children with Dyslexia to Maintain Their Self-Esteem When Teased at School*. Journal of Learning Disabilities, 2005. **38**(5): p. 411-423.
20. Willcutt, E.G. and B.F. Pennington, *Psychiatric comorbidity in children and adolescents with reading disability*. The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 2000. **41**(8): p. 1039-1048.

21. Eicher, J.D. and J.R. Gruen, *Language Impairment and Dyslexia Genes Influence Language Skills in Children With Autism Spectrum Disorders*. *Autism Res*, 2014.
22. Moll, K., et al., *Specific learning disorder: prevalence and gender differences*. *PLoS One*, 2014. **9**(7): p. e103537.
23. Moll, K., S.M. Göbel, and M.J. Snowling, *Basic number processing in children with specific learning disorders: Comorbidity of reading and mathematics disorders*. *Child Neuropsychol*, 2014.
24. Dirks, E., et al., *Prevalence of combined reading and arithmetic disabilities*. *J Learn Disabil*, 2008. **41**(5): p. 460-73.
25. Peterson, R.L. and B.F. Pennington, *Developmental Dyslexia*. *Annu Rev Clin Psychol*, 2015.
26. Darki, F., et al., *DCDC2 polymorphism is associated with left temporoparietal gray and white matter structures during development*. *J Neurosci*, 2014. **34**(43): p. 14455-62.
27. Marino, C., et al., *The DCDC2/intron 2 deletion and white matter disorganization: Focus on developmental dyslexia*. *Cortex*, 2014. **57**: p. 227-43.
28. Kershner, J.R., *Neurobiological systems in dyslexia*. *Trends Neurosci Educ*, 2019. **14**: p. 11-24.
29. Mascheretti, S., et al., *Neurogenetics of developmental dyslexia: from genes to behavior through brain neuroimaging and cognitive and sensorial mechanisms*. *Translational psychiatry*, 2017. **7**(1): p. e987-e987.
30. Darki, F., et al., *Three dyslexia susceptibility genes, DYX1C1, DCDC2, and KIAA0319, affect temporo-parietal white matter structure*. *Biol Psychiatry*, 2012. **72**(8): p. 671-6.
31. Friend, A., J.C. DeFries, and R.K. Olson, *Parental education moderates genetic influences on reading disability*. *Psychological science*, 2008. **19**(11): p. 1124-1130.
32. Friend, A., J.C. DeFries, and R.K. Olson, *Parental education moderates genetic influences on reading disability*. *Psychol Sci*, 2008. **19**(11): p. 1124-30.
33. Becker, N., et al., *Genetic and environmental risk factors for developmental dyslexia in children: systematic review of the last decade*. *Developmental Neuropsychology*, 2017. **42**(7-8): p. 423-445.
34. Farah, R., et al., *Maternal reading and fluency abilities are associated with diffusion properties of ventral and dorsal white matter tracts in their preschool-age children*. *Brain Cogn*, 2020. **140**: p. 105532.
35. Pennington, B.F. and D.L. Lefly, *Early reading development in children at family risk for dyslexia*. *Child development*, 2001. **72**(3): p. 816-833.
36. Snowling, M.J., A. Gallagher, and U. Frith, *Family risk of dyslexia is continuous: Individual differences in the precursors of reading skill*. *Child development*, 2003. **74**(2): p. 358-373.
37. Ozernov-Palchik, O., et al., *Longitudinal stability of pre-reading skill profiles of kindergarten children: implications for early screening and theories of reading*. *Dev Sci*, 2017. **20**(5).
38. Boets, B. and B. De Smedt, *Single-digit arithmetic in children with dyslexia*. *Dyslexia*, 2010. **16**(2): p. 183-91.
39. Dehaene, S., *Varieties of numerical abilities*. *Cognition*, 1992. **44**(1-2): p. 1-42.
40. De Smedt, B. and B. Boets, *Phonological processing and arithmetic fact retrieval: evidence from developmental dyslexia*. *Neuropsychologia*, 2010. **48**(14): p. 3973-81.
41. Grabner, R.H., et al., *To retrieve or to calculate? Left angular gyrus mediates the retrieval of arithmetic facts during problem solving*. *Neuropsychologia*, 2009. **47**(2): p. 604-8.

42. Grabner, R.H., et al., *Brain correlates of mathematical competence in processing mathematical representations*. Front Hum Neurosci, 2011. **5**: p. 130.
43. Kucian, K., et al., *Developmental dyscalculia: a dysconnection syndrome?* Brain Struct Funct, 2014. **219**(5): p. 1721-33.
44. Haberstroh, S. and G. Schulte-Korne, *S3-Leitlinie: Diagnostik und Behandlung der Rechenstörung*. AWMF, 2018.
45. Kucian, K. and M. von Aster, *Developmental dyscalculia*. Eur J Pediatr, 2015. **174**(1): p. 1-13.
46. Haberstroh, S. and G. Schulte-Korne, *The Diagnosis and Treatment of Dyscalculia*. Dtsch Arztebl Int, 2019. **116**(7): p. 107-114.
47. Petermann, F., *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie*. 2013: Hogrefe Verlag.
48. Hendren, R.L., et al., *Recognizing Psychiatric Comorbidity With Reading Disorders*. Front Psychiatry, 2018. **9**: p. 101.
49. Pierpaoli, C., et al., *Diffusion tensor MR imaging of the human brain*. Radiology, 1996. **201**(3): p. 637-48.
50. Basser, P.J. and C. Pierpaoli, *Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI*. 1996. J Magn Reson, 2011. **213**(2): p. 560-70.
51. Koerte, I., *Multimodale MR-Evaluation physiologischer und pathologischer Hirnentwicklungsprozesse*. Habilitationsschrift, 2012.
52. Brown, R., *XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies*. The Philosophical Magazine, 1828. **4**(21): p. 161-173.
53. Shenton, M.E., et al., *A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury*. Brain Imaging Behav, 2012. **6**(2): p. 137-92.
54. Basser, P.J. and D.K. Jones, *Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review*. NMR Biomed, 2002. **15**(7-8): p. 456-67.
55. Lee, W.-C.A., et al., *Dynamic Remodeling of Dendritic Arbors in GABAergic Interneurons of Adult Visual Cortex*. PLOS Biology, 2005. **4**(2): p. e29.
56. Walhovd, K.B., H. Johansen-Berg, and R.T. Karadottir, *Unraveling the secrets of white matter--bridging the gap between cellular, animal and human imaging studies*. Neuroscience, 2014. **276**: p. 2-13.
57. Assaf, Y. and O. Pasternak, *Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review*. J Mol Neurosci, 2008. **34**(1): p. 51-61.
58. Curran, K.M., L. Emsell, and A. Leemans, *Quantitative DTI Measures*, in *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, W. Van Hecke, L. Emsell, and S. Sunaert, Editors. 2016, Springer New York: New York, NY. p. 65-87.
59. Makris, N., et al., *Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study*. Cereb Cortex, 2005. **15**(6): p. 854-69.
60. Jones, D.K., T.R. Knosche, and R. Turner, *White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI*. Neuroimage, 2013. **73**: p. 239-54.
61. Savadjiev, P., et al., *Local white matter geometry from diffusion tensor gradients*. Neuroimage, 2010. **49**(4): p. 3175-86.

62. Froeling, M., P. Pullens, and A. Leemans, *DTI Analysis Methods: Region of Interest Analysis*, in *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, W. Van Hecke, L. Emsell, and S. Sunaert, Editors. 2016, Springer New York: New York, NY. p. 175-182.
63. Van Hecke, W., L. Emsell, and S. Sunaert, *Diffusion tensor imaging: a practical handbook*. 2015: Springer.
64. Trepel, M., *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 2017: Fischer Gustav Verlag GmbH & Company KG.
65. Smith, S.M., et al., *Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data*. Neuroimage, 2006. **31**(4): p. 1487-505.
66. Pajevic, S. and C. Pierpaoli, *Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain*. Magn Reson Med, 1999. **42**(3): p. 526-40.
67. Rathi, Y., et al., *Statistical analysis of fiber bundles using multi-tensor tractography: application to first-episode schizophrenia*. Magn Reson Imaging, 2011. **29**(4): p. 507-15.
68. Malcolm, J.G., M.E. Shenton, and Y. Rathi, *Filtered multitensor tractography*. IEEE Trans Med Imaging, 2010. **29**(9): p. 1664-75.
69. Behrens, T.E., et al., *Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2003. **50**(5): p. 1077-1088.
70. Savadjiev, P., et al., *Multi-scale characterization of white matter tract geometry*. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2012. **15**(Pt 3): p. 34-41.
71. Catani, M. and M. Thiebaut de Schotten, *A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections*. Cortex, 2008. **44**(8): p. 1105-32.
72. Caan, M.W.A., *DTI Analysis Methods: Fibre Tracking and Connectivity*, in *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, W. Van Hecke, L. Emsell, and S. Sunaert, Editors. 2016, Springer New York: New York, NY. p. 205-228.
73. Demonet, J.F., M.J. Taylor, and Y. Chaix, *Developmental dyslexia*. Lancet, 2004. **363**(9419): p. 1451-60.
74. Richlan, F., M. Kronbichler, and H. Wimmer, *Functional abnormalities in the dyslexic brain: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies*. Hum Brain Mapp, 2009. **30**(10): p. 3299-308.
75. Richlan, F., *The Functional Neuroanatomy of Developmental Dyslexia Across Languages and Writing Systems*. Front Psychol, 2020. **11**: p. 155.
76. Ramus, F., et al., *Neuroanatomy of developmental dyslexia: Pitfalls and promise*. Neurosci Biobehav Rev, 2018. **84**: p. 434-452.
77. Peters, L. and D. Ansari, *Are specific learning disorders truly specific, and are they disorders?* Trends Neurosci Educ, 2019. **17**: p. 100115.
78. Polspoel, B., M. Vandermosten, and B. De Smedt, *Relating individual differences in white matter pathways to children's arithmetic fluency: a spherical deconvolution study*. Brain Struct Funct, 2019. **224**(1): p. 337-350.
79. Moeller, K., K. Willmes, and E. Klein, *A review on functional and structural brain connectivity in numerical cognition*. Frontiers in Human Neuroscience, 2015. **9**(227).
80. Matejko, A.A. and D. Ansari, *Drawing connections between white matter and numerical and mathematical cognition: A literature review*. Neurosci Biobehav Rev, 2015. **48c**: p. 35-52.
81. Bernard, F., et al., *Anatomical variability of the arcuate fasciculus: a systematical review*. Surg Radiol Anat, 2019.

82. Thiebaut de Schotten, M., et al., *A lateralized brain network for visuospatial attention*. Nat Neurosci, 2011. **14**(10): p. 1245-6.
83. Diana López-Barroso, M.C., Pablo Ripollés, Flavio Dell'Acqua, Antoni Rodríguez-Fornellsa and a.R.d. Diego-Balaguer, *Word learning is mediated by the left arcuate fasciculus*. PNAS, 2013. **110**(32): p. 6.
84. Jobard, G., F. Crivello, and N. Tzourio-Mazoyer, *Evaluation of the dual route theory of reading: a metanalysis of 35 neuroimaging studies*. Neuroimage, 2003. **20**(2): p. 693-712.
85. Landerl, K., *Development of numerical processing in children with typical and dyscalculic arithmetic skills-a longitudinal study*. Front Psychol, 2013. **4**: p. 459.
86. Prado, J., R. Mutreja, and J.R. Booth, *Developmental dissociation in the neural responses to simple multiplication and subtraction problems*. Dev Sci, 2014. **17**(4): p. 537-52.
87. Van Beek, L., et al., *Left fronto-parietal white matter correlates with individual differences in children's ability to solve additions and multiplications: a tractography study*. Neuroimage, 2014. **90**: p. 117-27.
88. Norton, E.S., S.D. Beach, and J.D. Gabrieli, *Neurobiology of dyslexia*. Curr Opin Neurobiol, 2014. **30C**: p. 73-78.
89. Ben-Shachar, M., R.F. Dougherty, and B.A. Wandell, *White matter pathways in reading*. Curr Opin Neurobiol, 2007. **17**(2): p. 258-70.
90. Evans, T.M., et al., *The functional anatomy of single-digit arithmetic in children with developmental dyslexia*. Neuroimage, 2014. **101**: p. 644-52.
91. Peters, L., et al., *Dyscalculia and dyslexia: Different behavioral, yet similar brain activity profiles during arithmetic*. Neuroimage Clin, 2018. **18**: p. 663-674.
92. Moreau, D., et al., *No evidence for systematic white matter correlates of dyslexia and dyscalculia*. Neuroimage Clin, 2018. **18**: p. 356-366.
93. Bengtsson, S.L., et al., *Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development*. Nat Neurosci, 2005. **8**(9): p. 1148-50.
94. Achenbach, T.M., et al., *National Survey of Problems and Competencies among Four- to Sixteen-Year-Olds: Parents' Reports for Normative and Clinical Samples*. Monographs of the Society for Research in Child Development, 1991. **56**(3): p. i.
95. Rothe, J., et al., *A comparison of orthographic processing in children with and without reading and spelling disorder in a regular orthography*. Reading and Writing, 2015. **28**: p. 1-26.
96. Jacobs, C., *Testinformation: Grundintelligenz CFT 20 - R von Hermann Weiß*. Diagnostica, 2007. **53**(2): p. 5.
97. Wirtz, M.A., *Weingartener Grundwortschatz Rechtschreibtest (WRT 1+, WRT 2+, WRT 3+, WRT 4+)*. Dorsch – Lexikon der Psychologie, 2014. **17**.
98. Moll, K. and K. Landerl, *Lese- und Rechtschreibtest (SLRT-II). Weiterentwicklung des Salzburger Lese- und Rechtschreibtests*. Verlag Hans Huber, 2010.
99. Haffner, J.B., K.; Parzer, P.; Resch, F. , *HRT 1-4 - Heidelberger Rechentest - Erfassung mathematischer Basiskompetenzen im Grundschulalter*. Hogrefe, 2005.
100. Helmreich, I., et al., *Language Effects on Children's Nonverbal Number Line Estimations*. Journal of Cross-Cultural Psychology, 2011. **42**(4): p. 598-613.
101. Willems, A., et al., *Diffusion Characteristics Correlate with Multiplication Abilities and Efficiency in Typically Developing Children*. under revision, 2020.
102. Moeller, K., et al., *Children's early mental number line: logarithmic or decomposed linear?* J Exp Child Psychol, 2009. **103**(4): p. 503-15.

103. Smith, S.M., et al., *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, 2004. **23 Suppl 1**: p. S208-19.
104. Ling, J., et al., *Head injury or head motion? Assessment and quantification of motion artifacts in diffusion tensor imaging studies*. Hum Brain Mapp, 2012. **33**(1): p. 50-62.
105. Pierpaoli, C. and P.J. Basser, *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy*. Magnetic Resonance in Medicine, 1996. **36**(6): p. 893-906.
106. Winkler, A.M., et al., *Permutation inference for the general linear model*. Neuroimage, 2014. **92**: p. 381-97.
107. De Smedt, B., et al., *How is phonological processing related to individual differences in children's arithmetic skills?* Dev Sci, 2010. **13**(3): p. 508-20.
108. Simmons, F.R. and C. Singleton, *Do weak phonological representations impact on arithmetic development? A review of research into arithmetic and dyslexia*. Dyslexia, 2008. **14**(2): p. 77-94.
109. De Clercq-Quaegebeur, M., et al., *Arithmetic Abilities in Children With Developmental Dyslexia: Performance on French ZAREKI-R Test*. J Learn Disabil, 2018. **51**(3): p. 236-249.
110. Klingberg, T., et al., *Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging*. Neuron, 2000. **25**(2): p. 493-500.
111. Richards, T., et al., *Tract-based spatial statistics of diffusion tensor imaging in adults with dyslexia*. American Journal of Neuroradiology, 2008. **29**(6): p. 1134-1139.
112. Frye, R.E., et al., *Splenium microstructure is related to two dimensions of reading skill*. Neuroreport, 2008. **19**(16): p. 1627-31.
113. Rimrodt, S.L., et al., *White matter microstructural differences linked to left perisylvian language network in children with dyslexia*. Cortex, 2010. **46**(6): p. 739-49.
114. Odegard, T.N., et al., *Brain connectivity in non-reading impaired children and children diagnosed with developmental dyslexia*. Neuropsychologia, 2009. **47**(8-9): p. 1972-7.
115. Kaneko, N., M. Sawada, and K. Sawamoto, *Mechanisms of neuronal migration in the adult brain*. J Neurochem, 2017. **141**(6): p. 835-847.
116. Scholz, J., et al., *Training induces changes in white-matter architecture*. Nat Neurosci, 2009. **12**(11): p. 1370-1.
117. Hanggi, J., et al., *Structural neuroplasticity in the sensorimotor network of professional female ballet dancers*. Hum Brain Mapp, 2010. **31**(8): p. 1196-206.
118. Rykhlevskaia, E., et al., *Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography*. Front Hum Neurosci, 2009. **3**: p. 51.
119. Lee, K.M., *Cortical areas differentially involved in multiplication and subtraction: a functional magnetic resonance imaging study and correlation with a case of selective acalculia*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2000. **48**(4): p. 657-661.
120. Madden, D.J., et al., *Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1822**(3): p. 386-400.
121. Watson, C.G., et al., *Altered White Matter Microstructure Correlates with IQ and Processing Speed in Children and Adolescents Post-Fontan*. J Pediatr, 2018. **200**: p. 140-149.e4.
122. Koenis, M.M.G., et al., *Association between structural brain network efficiency and intelligence increases during adolescence*. Hum Brain Mapp, 2018. **39**(2): p. 822-836.

123. Miller, C.A. and E. Gilbert, *Comparison of performance on two nonverbal intelligence tests by adolescents with and without language impairment*. J Commun Disord, 2008. **41**(4): p. 358-71.
124. Krafnick, A.J. and T.M. Evans, *Neurobiological Sex Differences in Developmental Dyslexia*. Front Psychol, 2018. **9**: p. 2669.
125. Rosenberg-Lee, M., M. Barth, and V. Menon, *What difference does a year of schooling make? Maturation of brain response and connectivity between 2nd and 3rd grades during arithmetic problem solving*. Neuroimage, 2011. **57**(3): p. 796-808.
126. Wu, W., et al., *Detecting microstructural white matter abnormalities of frontal pathways in children with ADHD using advanced diffusion models*. Brain Imaging Behav, 2019.
127. Skeide, M.A., et al., *Hypermyelination of the left auditory cortex in developmental dyslexia*. Neurology, 2018. **90**(6): p. e492-e497.

9 Danksagung

Die Entstehung und Fertigstellung meiner Doktorarbeit wurden von zahlreichen Menschen begleitet. Der Dank an meine Familie und Freunde ist in der elektronischen Version ausgespart.

Meiner Doktormutter Prof. Dr. Inga K. Koerte möchte ich für ihre Unterstützung, ihr Zutrauen und ihre Vorbildfunktion für viele Frauen danken. Dr. Marc Mühlmann gilt mein Dank für zahlreiche technische Hilfestellungen, die Einführung in die neue Welt des Programmierens und seine Freundschaft. Ohne Prof. Martha Shenton gäbe es das PNL in Boston so nicht, auch ihr möchte ich für ihren wertvollen Input und die zahlreichen Hilfestellungen für angehende Nachwuchswissenschaftler*innen danken.

Die „deutsche Seite“ des Dyslexie-Forschungsprojektes meiner Doktorarbeit wurde getragen von Prof. Dr. Gerd Schulte-Körne und Frau PD Dr. Kristina Moll. Ihnen gilt mein Dank für ihre Unterstützung, die sehr angenehme Zusammenarbeit und unter anderem die Beantwortung meiner zahlreichen Fragen bezüglich der Durchführung diverser neuropsychologischer Tests.

Prof. Dr. Florian Heinen möchte ich als meinem Mentor für seine ehrlichen und wertschätzenden Ratschläge und Einschätzungen von Kompetenzen und Chancen danken.

Zuletzt möchte ich der Bischöflichen Studienförderung, dem Cusanuswerk, danken. Die Inspirationen und die Freundschaft, welche durch die Kontakte mit vielen Cusaner*innen entstanden sind, tragen mich weiter als bis zum Ender dieser Doktorarbeit.

Freiburg, im Sommer 2020

Anna Willems