Universität Zürich[UZH]

Georg Friedrich Götz-Stiftung
Medizinische Fakultät der Universität Zürich

Georg Friedrich Götz-Preis

2019

Festschrift
Georg Friedrich Götz-Preis 2019

aus Anlass der Verleihung des Georg Friedrich Götz-Preises 2019

Dr. med. Steffen Böttcher
«Die Entschlüsselung der funktionellen Konsequenzen von TP53-Missense-Mutationen in der Krebsentstehung»

Prof. Dr. sc. nat. Silvia Brem
«Wenn Kinder (nicht) lesen lernen: Neurowissenschaftliche Einblicke zur Entwicklung des Lesenetzwerkes im Gehirn»

27. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Götz-Preisverleihung vom 27. August 2020 7

Georg Friedrich Götz 9

Laudationes 10

Die Preisträger 2019 15

Bisherige Preisträger 16

Steffen Böttcher – Die Entschlüsselung der funktionellen Konsequenzen von TP53-Missense-Mutationen in der Krebsentstehung 30

Silvia Brem – Wenn Kinder (nicht) lesen lernen: Neurowissenschaftliche Einblicke zur Entwicklung des Lesenetzwerkes im Gehirn 42

Götz-Preisverleihung vom 27. August 2020 –
18.00 Uhr bis 19.00 Uhr
Senatszimmer, Universität Zürich Zentrum

Diesjährige Götz-Preisverleihung in angepasstem Rahmen

Aufgrund der aktuellen COVID-19-Situation kann der *19th Day of Clinical Research* vom 27. August 2020 leider nicht in der ursprünglich geplanten Form stattfinden.

Auch die darin eingebettete diesjährige Preisverleihung des Georg Friedrich Götz-Preises muss sich den Gegebenheiten anpassen und wird darum in einem kleineren Rahmen durchgeführt. Wir bedauern diese Ausnahmesituation sehr, wollen aber den ausgezeichneten Preisträgern trotzdem die verdiente Visibilität geben. Um einem möglichst breiten Publikum den Anlass zugänglich zu machen, wird die Preisverleihung darum auf Video aufgezeichnet und danach online auf **www.uzhfoundation.ch/goetz-preisverleihung** und **www.uzh.ch** publiziert.

Georg Friedrich Götz
und die Gründung einer Stiftung für den Fortschritt in der Medizin

Georg Friedrich Götz wurde am 28. April 1893 in Frankfurt am Main geboren. Er war in mehreren Bereichen erfolgreich geschäftlich tätig, so bereits in jungen Jahren als Führer eines Tabakgeschäftes.

Später betrieb er seine Firma MDF (Mittel-Deutsche-Fahrscheinfabrik) bei Frankfurt, wo Fahrscheine für Busse und Strassenbahnen gedruckt wurden. Vermögend geworden, zog Georg Friedrich Götz sich in den Fünfziger Jahren aus dem aktiven Geschäftsleben zurück.

1960 siedelte er gemeinsam mit seiner späteren Ehefrau Heidi Hergenröther in die Schweiz nach Ascona. Zwei Jahre später erkrankte er an einem Lungenkarzinom und wurde zur Operation nach Zürich ins Bethanien-Krankenhaus überwiesen, wo Dr. Karl Mülly ihn erfolgreich operierte. Mit dem Arzt verband Georg Friedrich Götz anschliessend eine herzliche Freundschaft und gemeinsam entwickelten sie die Idee einer Stiftung, die hervorragende medizinische Leistungen belohnen sollte.

Am 22. Mai 1964 wurde die «Georg Friedrich Götz-Stiftung» in Zürich offiziell gegründet. 1968 musste Georg Friedrich Götz sich wieder ins Krankenhaus begeben, diesmal wegen einer schweren Darmerkrankung. Er wurde wieder von Dr. Karl Mülly operiert. Auf diese erneute Operation hin beschloss Georg Friedrich Götz, die Stiftung bereits im darauffolgenden Jahr in Kraft zu setzen.

Der erste «Georg Friedrich Götz-Preis» wurde 1969 an Professor Lindenmann vom Institut für Medizinische Mikrobiologie für seine Grundlagenforschungen über den Krebs verliehen.

1972 erkrankte Georg Friedrich Götz an Prostatakrebs, wovon er sich nicht mehr erholte. Am 21. November desselben Jahres starb er in der Klinik St. Agnese in Muralto und wurde auf seinen Wunsch im elterlichen Grab in Frankfurt-Griesheim beigesetzt.

Laudationes

Die Götz-Preis-Kommission, bestehend aus Herrn A. Aguzzi (Präsident), Herrn D. Bassler und Frau A. Trkola, schlägt für den Götz-Preis 2019 folgenden Kandidaten vor:

Herrn Dr. med. Steffen Böttcher

Begründung

Bereits während seines Studiums der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen war Steffen Böttcher als Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) am renommierten *Institute for Research in Biomedicine (IRB)* in Bellinzona tätig. Im Jahr 2008 absolvierte er das medizinische Staatsexamen mit der Bestnote und begann seine klinische Weiterbildung in Innerer Medizin sowie Hämatologie und Medizinischer Onkologie am Universitätsklinikum Tübingen. Im Jahr 2010 setzte Herr Böttcher seine klinische und wissenschaftliche Weiterbildung in der Klinik für Hämatologie des UniversitätsSpitals Zürich unter der Leitung von Prof. Dr. med. Markus Manz fort. Die Promotion zum Dr. med. erfolgte im Jahr 2013. Seine wissenschaftliche Arbeit zur Erforschung der Regulation der Blutbildung im Rahmen generalisierter Infektionen konnte Steffen Böttcher im *Journal of Immunology* publizieren. Diese Arbeit wurde mit dem Jahrespreis der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich ausgezeichnet. Nach Komplettierung der Weiterbildung in Innerer Medizin und der Erlangung des Facharzttitels für Allgemeine Innere Medizin folgte eine Ausbildungsstation in Medizinischer Onkologie am UniversitätsSpital Zürich. Im Rahmen eines vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) und der Krebsliga Schweiz geförderten Projektes forschte Dr. Böttcher von 2016 bis 2019 im Labor von Benjamin L. Ebert am *Dana-Farber Cancer Institute* sowie am *Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology (MIT) and Harvard University* in Boston, USA. Seit Sommer 2019 ist Dr. Böttcher als Oberarzt und Forschungsgruppenleiter in der Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie des UniversitätsSpitals Zürich tätig.

Dr. Böttcher ist ein *Role Model Physician Scientist*. Er hat Originalarbeiten und Beiträge zur Regulation der Hämatopoiese sowie zu Tumorerkrankungen in renommierten Fachzeitschriften wie *Blood, Nature Cell Biology, Cancer Cell* und *Journal of Clinical Oncology* publiziert.

In der hier gewürdigten Forschungsarbeit, die 2019 in *Science* publiziert wurde, erforschte Dr. Böttcher die Ursache für die ungewöhnliche Häufung von Missense-Mutationen im zentralen Tumorsuppressorgen *TP53* – dem am häufigsten mutierten Gen in Krebserkrankungen überhaupt. Bisher wurde dies vor allem durch die Aneignung neuartiger onkogener Eigenschaften erklärt. Dr. Böttcher konnte jedoch zeigen, dass ein dominant-negativer Effekt der Missense-Mutationen den primären Treiber der Selektion von Tumorzellen in myeloischen hämatologischen Neoplasien darstellt.

Der Hauptfokus seiner aktuellen Forschung liegt auf den molekularen Mechanismen der Krebsentstehung, insbesondere im Kontext von Tumoren mit *TP53*-Mutationen. In Zukunft wird sich Dr. Böttcher besonders der Erforschung von Vorstufen der Krebsentstehung widmen. Diese Erkenntnisse bergen das Potential, einen positiven Einfluss auf die Früherkennung und Behandlung von Tumoren zu haben.

Laudatio

Der Georg Friedrich Götz-Preis 2019 wird an Dr. med. Steffen Böttcher verliehen, in Anerkennung seiner Beiträge zur Forschung auf dem Gebiet der Onkologie und Hämatologie.

Prof. Dr. R. Weber
Dekan

Prof. Dr. A. Aguzzi
Preis-Kommission

Die Götz-Preis-Kommission, bestehend aus Herrn A. Aguzzi (Präsident), Herrn D. Bassler und Frau A. Trkola, schlägt für den Götz-Preis 2019 folgende Kandidatin vor:

Frau Prof. Dr. sc. nat. Silvia Brem

Begründung

Frau Prof. Dr. sc. nat. Silvia Brem, geboren am 4. Oktober 1977, von Zollikon, studierte Biologie (Neurowissenschaften) an der ETH Zürich und promovierte zwischen 2002 und 2005 im internationalen Doktorandenprogramm am Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) in Neurowissenschaften / Neurobiologie mit dem Thema *Brain Plasticity of Visual Print Processing during Development and Visual Training* zum Dr. sc. nat. Diese Arbeit legte den Grundstein für eine Reihe weiterer Studien, die sich der kindlichen Hirnentwicklung und Entwicklungsprozessen während des Lesenlernens widmeten. Frau Brem untersuchte von 2005 bis 2009 als Postdoktorandin am Agora Center der Universität Jyväskylä, Finnland, unter der Supervision von Frau Prof. Ulla Richardson die Wirkung eines kinderfreundlichen, computerbasierten Trainings für Vorschulkinder. Sie entwickelte eine einmalige Expertise in der Nutzung simultaner Bildgebungsverfahren, mit funktioneller MRI und EEG-Messungen, womit jeweils die Vorteile einer sehr guten räumlichen und zeitlichen Auflösung kombiniert werden können. 2011 übernahm sie die Leitung der *Developmental Neuroimaging Group* der heutigen Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (KJPP-PUK) der Universität Zürich. 2013 wurde sie Gruppenleiterin am Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ). 2015 verfasste sie ihre Habilitationsschrift an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich zum Thema *Plasticity of the Reading Brain from the Child to the Adult: Development, Training and Prediction of Reading Outcome.*

Aufgrund ihrer Leistungen wurde sie 2017 zur Assistenzprofessorin mit Tenure-Track berufen. Im selben Jahr erhielt Frau Brem den Norbert & Elinore Herschkowitz Preis für herausragende Forschung auf dem Gebiet der kindlichen Hirnentwicklung. Mehrere ihrer Doktoranden haben ebenfalls schon Preise erhalten für die Arbeiten unter ihrer Anleitung. Aktuell leitet Frau Prof. Dr. Brem das Projekt *AllRead: the digital environment, GraphoGame, for supporting reading development in all struggling readers.*

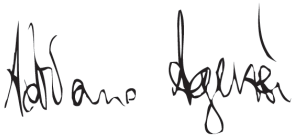
Klinische Bedeutung ihrer Arbeit: 5 bis 10 Prozent aller Kinder leiden an einer Dyslexie, welche in der Regel zu spät erkannt wird, obwohl wir wissen, dass ein Training frühestmöglich einsetzen müsste. Frau Prof. Dr. Brems Arbeiten sind somit klinisch von sehr grossem Interesse. Aufgrund ihrer Arbeiten werden sowohl die Kenntnisse der Ursachen als auch die Früherkennung und Behandlung von Dyslexie massgeblich verbessert. Die Evaluation ihres *GraphoGame*-Trainingskonzeptes erfolgt aktuell im Rahmen einer Studie an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich.

Laudatio

Der Georg Friedrich Götz-Preis 2019 wird an Prof. Dr. sc. nat. Silvia Brem verliehen, in Anerkennung ihrer neurowissenschaftlichen Arbeiten zur kognitiven Entwicklung in Kindern und Jugendlichen.

Prof. Dr. R. Weber
Dekan

Prof. Dr. A. Aguzzi
Preis-Kommission



Die Preisträger 2019

Dr. med. Steffen Böttcher
Klinik für Medizinische Onkologie
und Hämatologie
UniversitätsSpital Zürich

Prof. Dr. sc. nat. Silvia Brem
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und Psychotherapie
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Bisherige Preisträger
des Georg Friedrich Götz-Preises

Die Jahreszahlen entsprechen jeweils dem Jahr der Preisverleihung.

1969 *Prof. Dr. Jean Lindenmann*
Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich
«Grundlagenforschung über den Krebs»

1974 *Prof. Dr. F. G. J. Hayhoe*
Departement of Medicine, Cambridge University, England
«Leukämie und Lymphoma»

Prof. Dr. Werner Straub
Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Entstehung und Vermeidung von Thrombosen»

Krankenhaus Bethanien, Zürich – einmaliger Beitrag

1975 *Prof. Dr. Willhelm Rutishauser*
Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Angiographische Analyse der Herzfunktion»

Prof. Dr. Hans Peter Krayenbühl
Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Beziehung zwischen Parametern der Ventrikelkontraktilität und dem chronisch belasteten Myokard»

PD Dr. Marko Turina
Chirurgische Klinik A der Universität Zürich
«Entwicklung einer Herz-Lungenmaschine für Säuglinge und Kleinkinder»

1977 *Prof. Dr. Alexander A. Borbély*
Pharmakologisches Institut der Universität Zürich
«Schlaf- und Schlafrhythmen: Parallelen zwischen Ratte und Mensch»

PD Dr. Dominik Felix
Institut für Hirnforschung der Universität Zürich
«Peptide als mögliche Ueberträgersubstanzen im Nervensystem»

PD Dr. Volker Henn
Neurologische Klinik der Universität Zürich
«Bewegungswahrnehmung und neuronale Organisation der vestibulo-oculomotorischen Kontrollvorgänge»

PD Dr. Herbert M. Keller
Neurologische Klinik der Universität Zürich
«Doppler-Ultraschall-Verfahren zur nichtinvasiven Abklärung zerebraler Durchblutungsstörungen»

PD Dr. Gerd Niemeyer
Augenklinik der Universität Zürich
«Beiträge zum Verständnis der Netzhautfunktion»

1978 *Prof. Dr. P. Deyhle*
Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Grundlegende Beiträge zur endoskopischen Diagnostik und Elektrochirurgie»

PD Dr. Andreas Grüntzig
Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Rekanalisation von Arterienstenosen mittels Dilatationskatheter – Erfahrungen mit Beinarterien und Herzkranzgefässen»

1979 *Dr. Ernst Rinderknecht*
Biochemisches Institut der Universität Zürich
«Isolierung und Strukturaufklärung von zwei insulinähnlichen Wachstumshormonen»

PD Dr. Jürgen L. Zapf
Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Wirkungsweise von zwei insulinähnlichen Wachstumshormonen und Entdeckung des spezifischen Trägereiweisses dieser Hormone»

1980 *Prof. Dr. Jan A. Fischer*
Orthopädische Klinik der Universität Zürich
«Nachweis der differenziert regulierenden Wirkung von extrazellulärem Kalzium und Magnesium auf die Sekretion von Parathyreoidhormon»

Prof. Dr. Marcus C. Schaub
Pharmakologisches Institut der Universität Zürich
«Beiträge zum Verständnis der Funktionen der Regulationseiweisse und der Ca-Ionen bei der Muskelkontraktion»

PD Dr. P. Rüegsegger
Institut für Biomedizinische Technik der Universität und der ETH Zürich
«Erleichterung der Osteoporoseforschung durch Entwicklung computertomographischer Verfahren für die Erfassung von graduellen Veränderungen in der Knochenmineralisation»

1981 *Ass. Prof. Dr. med. H. Binz*
Institut für Immunologie und Virologie der Universität Zürich
«Beiträge zur Charakterisierung des T-Zell-Rezeptors und zum Verständnis der Regulation der Immunantwort»

PD Dr. med. Peter Grob
Departement für Innere Medizin, Klinische Immunologie
der Universität Zürich
«Zahlreiche Beiträge zur klinischen Immunologie»

1982 *PD Dr. med. Beat Steinmann*
Stoffwechselabteilung Universitäts-Kinderklinik Zürich
«Erbkrankheiten des Bindegewebes – Modelle für
das Verständnis erworbener Störungen»

PD Dr. med. Rainer Otto
Röntgendiagnostisches Zentralinstitut UniversitätsSpital Zürich
«Krebsdiagnostik im Abdomen mittels Ultraschall und Computertomographie»

PD Dr. med. Gino Pedio
Abt. Zytologie, Institut für Pathologie UniversitätsSpital Zürich
«Die Wertigkeit der Feinnadelbiopsie in der Krebsdiagnostik»

PD Dr. med. Felix Walz
Gerichtlich-Medizinisches Institut der Universität Zürich
«Fussgängerverletzungen in Zürich bei Tempo 60 und während des Versuchs ‹Tempo 50› »

PD Dr. sc. techn. Peter Niederer
Institut für Biomedizinische Technik der Universität und ETH Zürich
«Kollisionsablauf und Schweregrad der Fussgängerunfälle bei 35 und 25 km/h Aufprallgeschwindigkeit»

PD Dr. med. Viktor Meyer
Abteilung Chirurgie der Hand und peripheren Nerven
Universitätsspital Zürich
«Heutiger Stand der mikrochirurgischen Rekonstruktion peripherer Nerven»

1983 *PD Dr. med. Adriano Fontana*
Departement für Innere Medizin, Klinische Immunologie der Universität Zürich
«Wegweisende Beiträge zur Neuroimmunologie»

PD Dr. med. Ruedi Lüthy
Abteilung für Infektionskrankheiten
Medizinische Poliklinik Universitätsspital Zürich
«Wissenschaftliche und klinische Beiträge zur Chemotherapie von Infektionskrankheiten»

1984 *PD Dr. med. Helmut L. Haas*
Neurochirurgische Klinik UniversitätsSpital Zürich
«Die epileptische Nervenzelle»

PD Dr. phil. Manuel Hulliger
Institut für Hirnforschung der Universität Zürich
«Zur Bedeutung der Fussmotorik bei natürlichen Bewegungen»

Prof. Dr. med. Alex M. Landolt
Neurochirurgische Klinik UniversitätsSpital Zürich
«Hypophysenadenome – zellbiologische Modelle zwischen Endokrinologie und Neurochirurgie»

1985 *Prof. Dr. sc. nat. Thomas Bächi*
Institut für Immunologie und Virologie der Universität Zürich
«Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von Viren»

Prof. Dr. med. Peter St. Groscurth
Anatomisches Institut, Abteilung Zellbiologie der Universität Zürich
«Morphologie der durch T-Lymphozyten und Makrophagen vermittelten Zytolyse»

1986 *PD Dr. sc. nat. Hans Hengartner*
Institut für Pathologie der Universität Zürich
«Die durch T-Lymphozyten vermittelte Immunantwort: Antigenerkennung und Effektormechanismus»

PD Dr. med. Reinhard A. Seger
Medizinische Klinik, Kinderspital Zürich
«Kongenitale Erkrankungen des Phagozytose-Systems: Ihr Beitrag zum Verständnis der Infektabwehr»

1987 *PD Dr. med. dent. Werner-Hans Mörmann*
Zahnärztliches Institut der Universität Zürich
«Computer-unterstützte Zahnrestaurationen mit Keramik- und Kunststoffmaterialien»

1988 *PD Dr. phil. II Peter Bösiger*
Institut für Biomedizinische Technik und Medizinische Informatik
der Universität und ETH Zürich
«Kernspintomographische Erfassung von Gewebeveränderungen
und Organfunktionen»

Prof. Dr. med. Anton Valavanis
Leiter der Abteilung für Neuroradiologie,
Departement Medizinische Radiologie des UniversitätsSpitals Zürich
«Fortschritte in der Diagnostischen und
Interventionellen Neuroradiologie»

1990 *Prof. Dr. med. Otto M. U. Hess*
Departement für Innere Medizin Medizinische Poliklinik,
Kardiologie des UniversitätsSpitals Zürich
«Koronare Vasomotorik und Myokardperfusion»

PD Dr. med. Peter Josef Meier-Abt
Abteilung für Klinische Pharmakologie Medizinische Klinik
des UniversitätsSpitals
«Hepatozelluläre Transportsysteme und deren Bedeutung für
die Ausscheidung von Arzneimitteln in die Galle»

1991 *PD Dr. med. Ludwig Karl von Segesser*
Departement für Chirurgie, UniversitätsSpital Zürich
«Gefahrlose Herz-Lungenmaschine?»

Prof. Dr. med. Peter Sonderegger
Biochemisches Institut, Universität Zürich
«Molekulare Analyse des Axonwachstums»

1992 *Prof. Dr. med. Charlotte Elisabeth Remé*
Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich
«Wo viel Licht, da viel Schaden: Lichtwirkungen und Lichtschäden
in der Netzhaut»

Dr. sc. nat. ETH Hanspeter Pircher
Departement Pathologie, UniversitätsSpital Zürich
«Immunologische Reaktivität und Toleranz von T-Lymphozyten analysiert in transgenen Tiermodellen»

1993 *PD Dr. med. Leena Bruckner-Tudermann*
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
«Genetisch bedingte Hautblasen: Ein Naturexperiment zum Zusammenwirken zwischen Epithel und Mesenchym»

Prof. Dr. med. Manfred Frey
Klinik für Wiederherstellungschirurgie UniversitätSpital Zürich
«Das Lächeln: Chirurgische Rekonstruktion und Quantifizierung»

1994 *PD Dr. Ulrich Klaus Franzeck*
Departement für Innere Medizin, Abteilung Angiologie, UniversitätsSpital Zürich
«Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessungen bei peripheren Durchblutungsstörungen»

PD Dr. Christoph Schmid
Departement für Innere Medizin, Abteilung Endokrinologie und Stoffwechsel, UniversitätsSpital Zürich
«IGF I als endokrin und parakrin gesteuerter und wirksamer Wuchs- und Differenzierungsfaktor des Knochens»

1995 *PD Dr. rer. nat. Graeme McKinnon*
Magnetresonanz-Zentrum, UniversitätsSpital Zürich
«Temperature Monitoring and Interventional Device Positioning in Magnetic Resonance Imaging»

PD Dr. med. Andrea Superti-Furga
Abteilung für Stoffwechsel- und Molekularkrankheiten
Universitäts-Kinderklinik
«Es muss nicht immer Kollagen sein: Chondrodysplasien und Sulfatstoffwechsel»

1996 *PD Dr. Christine Bandtlow*
Institut für Hirnforschung, Universität Zürich
«Wirkungsmechanismen von Hemmstoffen des Nervenfaserwachstums im Gehirn: ein Blick hinter die Kulissen»

PD Dr. Norbert Dillier
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, UniversitätsSpital Zürich
«Auf der Suche nach der optimalen Sprachcodierung für Cochlear Implants»

1997 *PD Dr. Paul Komminoth*
Departement Pathologie, UniversitätsSpital Zürich
«Pluriglanduläre, genetisch bedingte, endokrine Neoplasien: von der Morphologie zur Molekulargenetik»

PD Dr. Jean-Marc Fritschy
Institut für Pharmakologie, Universität Zürich
«Struktur und Regulation von Neurotransmitter-Rezeptoren»

1998 *PD Dr. Martin Meuli*
Kinderspital Zürich
«Fetal Surgery for Myelomeningocele»

PD Dr. Dominik Straumann
Neurologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich
«When Nerve Cells Bounce out of Control ...
Instability of the Saccadic Systems after Deafferentiation from the Omnipause Neurons»

1999 *PD Dr. Thomas Kündig*
Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich
«Verfahren zur Steigerung der Immunogenität von Impfstoffen»

2000 *PD Dr. med. vet. Max Gassmann*
Physiologisches Institut, Universität Zürich
«Sauerstoffmangel und Erythropoietin»

Prof. Dr. med. Hans-Uwe Simon
Pharmakologisches Institut, Universität Bern
«Regulation of eosinophil and neutrophil apoptosis – similarities and differences»

PD Dr. med. Franz Vollenweider
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
«Halluzinationen und Gehirn»

2001 *Dr. phil. nat. Thierry Hennet*
Physiologisches Institut, Universität Zürich
«Kongeniale Defekte der Glykolysierung: von den Hefen zum Menschen»

Prof. Dr. med. Reinhard Dummer
Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich
«Hauttumore verstehen und gezielt behandeln»

PD Dr. med. Uwe Rudolph
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich
«Eine neue Pharmakologie für Benzodiazepine»

2002 *PD Dr. rer. nat. Jürgen Götz*
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich,
Abteilung für Psychiatrische Forschung
«Die Alzheimer'sche Krankheit Wechselwirkung zwischen Tau und beta-Amyloid»

PD Dr. med. Farhad Hafezi
Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich
«Molekular Mechanismen der Photorezeptoren Apoptose bei Netzhautdegenerationen: Lichtschäden als Modellansatz»

2003 *PD Dr. med. Michael A. Grotzer*
Universitäts-Kinderklinik Zürich, Abteilung für Neuro-Onkologie
«Neue therapeutische Konzepte für kindliche primitive neuroektodermale Hirntumoren»

PD Dr. med. Frank Ruschitzka
UniversitätsSpital Zürich, Abteilung Kardiologie
«Atherosklerose und rheumatoide Arthritis –
Die Geschichte zweier Erkrankungen»

2004 *Dr. med. Anna Lauber-Biason*
Kinderspital Zürich, Abteilung Pädiatrische Endokrinologie
«Ein molekularer Weg zur Klärung des Diabetes beim Kind»

Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick
UniversitätsSpital Zürich,
Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
«Rolle von nukleären Rezeptoren beim hepatischen und
intestinalen Medikamententransport»

Prof. Dr. med. Marc Y. Donath
UniversitätsSpital Zürich,
Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie
«Insulinproduktion bei Übergewicht und Diabetes:
Von der Adaptation zur Krankheit»

Dr. med. Markus Glatzel
UniversitätsSpital Zürich, Institut für Neuropathologie
«Neue Wege in der Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit»

2005 *PD Dr. med. Silvia Marino*
UniversitätsSpital Zürich, Institut für Klinische Pathologie
«Medulloblastome – Entwicklungsmechanismen ausser Kontrolle»

2006 *PD Dr. med. Huldrych Günthard*
UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Infektionskrankheiten und
Spitalhygiene
«‹Viral setpoint›: Interaktionen zwischen dem HI-Virus und seinem Wirt»

2007 *PD Dr. med. Matthias Baumgartner*
Universitäts-Kinderklinik Zürich, Abteilung Stoffwechsel und Molekulare Pädiatrie
«3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Mangel – Von der Molekularen Basis zur Praxis im Neugeborenen-Screening»

Dr. sc. nat. ETH Klaas Martinus Pos
Universität Zürich, Physiologisches Institut der Epithelialtransport Abteilung
«Acriflavine resistance protein B – AcrB: Rotation und Peristaltik führen zu Antibiotika-Resistenz»

2008 *Prof. Raimund Dutzler, PhD*
Universität Zürich, Departement Biochemie
«Ionenkanäle, die elektrischen Schalter unserer Zellen»

Prof. Dr. med. Romeo Ricci
ETH Hönggerberg, Institut für Zellbiologie
«Zelluläre Stress-Signale und ihre Rolle in metabolischen und inflammatorischen Erkrankungen»

2009 *Dr. rer. nat. Mathias Florian Heikenwälder*
Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich
«Molekulare und zelluläre Mechanismen der Prionenvermehrung: Wie Prionen unser Immunsystem überlisten.»

Mickaël Lesurtel, MD, PhD
Klinischer Assistenzprofessor, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich
«Platelet-Derived Serotonin Mediates Liver Regeneration»

2010 *Prof. Dr. sc. nat. Lars Hangartner*
Institut für Medizinische Virologie, UniversitätsSpital Zürich
«Das Problem der Immunodominanz bei variablen Viren»

Dr. med. Mike Recher
Departement für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich
«Einmarsch- und Rückzugsgebiete von Viren»

2011 *Prof. Dr. med. Onur Boyman*
Dermatologische Klinik und Poliklinik, UniversitätsSpital Zürich
«Neue Behandlungsansätze für Tumore und Autoimmunerkrankungen»

Dr. med., Dr. sc. nat. Ataman Sendoel
Institut für Molekulare Biologie, Universität Zürich
«Sauerstoff und der programmierte Zelltod»

2012 *Prof. Dr. rer. nat. Anne Müller*
Institut für Molekulare Krebsforschung, Universität Zürich
«Die zwei Gesichter des Magenkrebserregers *Helicobacter pylori*»

Prof. Dr. Ulf Landmesser
Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich
«Koronare Herzerkrankung – ist High-Density Lipoprotein (HDL) ein neues Therapieziel?»

2013 *PD Dr. med. Mirjana Maiwald-Urosevic*
Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich
«Immuntherapie: Des Hautlymphoms ärgster Feind?»

Prof. Dr. med. Sebastian Jessberger
Institut für Hirnforschung, Universität Zürich
«Adulte Neurogenese – wie neugebildete Nervenzellen die Struktur und Funktion des Gehirns beeinflussen»

2014 *PD Dr. med. Nicole Lindenblatt*
Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie,
UniversitätsSpital Zürich
«Tissue Engineering von Haut – was wir von der Natur lernen können»

Prof. Dr. Massimo Lopes
Institut für Molekulare Krebsforschung, Universität Zürich
«DNA-Replikationsstress und daraus resultierende Erkrankungen»

2015 *Prof. Dr. med. Bea Latal*
Abteilung Entwicklungspädiatrie, Universitäts-Kinderspital Zürich
«Entwicklung von Kindern mit komplexen Herzfehlern»

Prof. Dr. sc. nat. Magdalini Polymenidou
Institut für Molekulare Biologie, Universität Zürich
«Misregulated RNA processing in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia»

2016 *Prof. Dr. sc. nat. Roger Kouyos*
Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich
«Medikamenten-Resistenz bei HIV-infizierten Menschen in der Schweiz: Trends und Mechanismen»

Dr. med. Jelena-Rima Templin-Ghadri und
PD Dr. med. Dr. rer. nat. Christian Templin
Universitäres Herzzentrum, Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich
«Auf den Spuren des gebrochenen Herzens»

2017 *Dr. Dr. med. Quentin Jan Marie Huys*
Translational Neuromodeling Unit (TNU)
Institut für Biomedizinische Technik, Universität und ETH Zürich
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (DPPP)
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich (PUK)
«Computational Psychiatry: Affektive Aspekte komplexer Entscheidungsfindung»

Prof. Dr. Martin Jinek
Biochemisches Institut, Universität Zürich
«Understanding the Cas9 genome editor at the molecular level»

2018 *Prof. Dr. med. Johan Lorenzen*
Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich
«Ein pharmakologisches Ausschalten der microRNA-24 als eine mögliche zukünftige Therapie zur Vermeidung des akuten Nierenversagens»

Prof. Dr. med. Michael Scharl
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich
«Die Rolle der Protein-Tyrosin-Phosphatasen in der Entstehung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen»

2019 *SNF Prof. Dr. rer. nat. Tuncay Baubec*
Institut für Molekulare Mechanismen bei Krankheiten, Universität Zürich
«DNA-Methylierung – eine kleine Modifikation mit grosser Wirkung»

PD Dr. med. Simone M. Goldinger
Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich
«Die Haut – ein Spiegelbild der Wirkungen und Nebenwirkungen von Hautkrebstherapien»

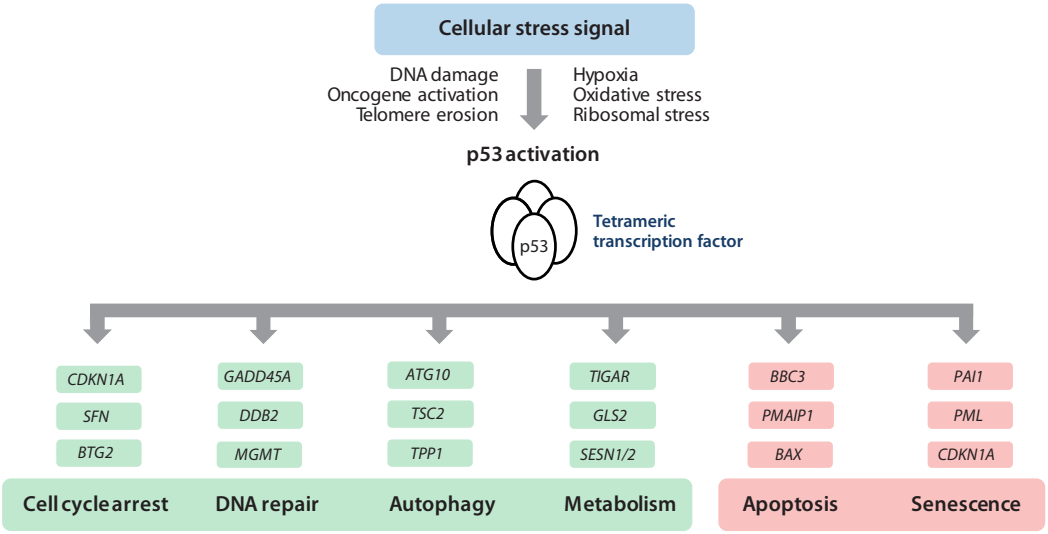


Abbildung 1. Funktionelle Eigenschaften von p53. Der tetramere Transkriptionsfaktor p53 stimuliert nach Aktivierung durch verschiedene Stresssignale die Expression einer ganzen Reihe von Genen, die fundamentale biologische Prozesse regulieren. Dies hat entweder die Reparatur von Zellschäden zur Folge und dient somit dem Überleben der Zelle (grün unterlegt) oder es führt zur Elimination von irreparabel geschädigten Zellen (rot unterlegt), um Tumorentstehung zu verhindern.

Die Entschlüsselung der funktionellen Konsequenzen von *TP53*-Missense-Mutationen in der Krebsentstehung

Steffen Böttcher

Hintergrund zur Krebsentstehung

Bösartige Tumoren entstehen durch die sequentielle Akkumulation von Mutationen, wodurch es zu einer gestörten Differenzierung, stark gesteigerten Proliferation, Invasion in das umgebende normale Gewebe sowie letztlich zu einer Metastasierung in Lymphknoten oder entfernte Organe kommt. Mutationen können einerseits durch Mutagene, beispielsweise DNA-schädigende Bestandteile des Zigarettenrauches, hervorgerufen werden, andererseits birgt auch jede DNA-Replikation während der Zellteilung die Gefahr des Auftretens von Mutationen. Dank ausgeklügelter DNA-Reparaturmechanismen wird eine Vielzahl von Mutationen erkannt und behoben. Dennoch bleiben pro Zellteilung etwa 30 Mutationen unrepariert und werden somit im Genom der Tochterzellen fixiert. Aufgrund des Umstandes, dass der grösste Teil des Genoms nach aktuellem Kenntnisstand funktionslos ist, bleiben die allermeisten Mutationen ohne gravierende Folgen. Mutationen können jedoch auch in einer Protein-kodierenden Sequenz des Genoms auftreten und das resultierende Protein entweder funktional aktivieren oder auch inaktivieren. Vereinfacht gesagt kommt es zur Tumorentstehung, wenn eine aktivierende Genmutation ein Protein betrifft, dessen normale Funktion die direkte Förderung des Zellwachstums ist (Protoonkogen). Es kommt dann zu einer über das Normalmass gesteigerten Zellproliferation. Tritt eine inaktivierende Mutation in einem Gen auf, dessen normale Funktion eine Drosselung des Zellwachstums hervorruft (Tumorsuppressorgen), führt dies indirekt ebenfalls zur verstärkten Zellproliferation und damit zur Krebsentstehung.

Die turbulente Geschichte der p53-Forschung

Eines der bekanntesten Tumorsuppressorgene ist Tumorprotein 53 (*TP53*). Es kodiert für ein Protein, das aufgrund seiner scheinbaren Molekülmasse von 53 kDa den Namen p53 trägt. Im Jahr 1979 wurde p53 von verschiedenen Forschungsgruppen unabhängig voneinander entdeckt[1-3] und daraufhin im Jahr 1983 kloniert[4]. Seine genaue Funktion blieb zunächst jedoch völlig unklar. Aufgrund der starken Expression von p53 in Tumorzelllinien wurde anfänglich postuliert, dass es sich bei p53 um ein Onkogen handeln muss – es die Tumorentstehung also aktiv fördert. Tatsächlich führte ein experimentell hervorgerufenes Einschleusen von p53 in Zelllinien zu einer malignen Transformation derselben. Diese Ergebnisse konnten von verschiedenen Forschungs-

gruppen unabhängig voneinander reproduziert werden.[5-7] Pennica *et al.* erhielten allerdings ein deutlich diskrepantes Resultat: das Einbringen von p53 in Zelllinien führte zu keiner malignen Transformation.[8] Ein Vergleich der DNA-Sequenzen der von den verschiedenen Arbeitsgruppen klonierten humanen und murinen p53-cDNAs sowie ein gleichzeitiger Abgleich mit der kurz zuvor bestimmten murinen genomischen p53-Sequenz erbrachte letztlich des Rätsels Lösung: alle DNA-Sequenzen unterschieden sich in einer einzelnen Punktmutation (Missense-Mutation) voneinander, welche zum Austausch einer einzigen Aminosäure führte. Nur die Sequenz von Pennica *et al.* stimmte mit der murinen genomischen p53-Sequenz überein und es stellte sich somit heraus, dass es sich hierbei um die normale, d. h. die Wildtyp-Sequenz handelte.[8-10] Im weiteren Verlauf konnte eindeutig gezeigt werden, dass Wildtyp-p53 keine transformierenden Eigenschaften aufweist, sondern im Gegenteil die Tumorentstehung unterdrückt.[11,12] Als dann auch noch im Jahr 1989 durch Bert Vogelstein und Mitarbeitende gezeigt werden konnte, dass sehr häufig beide *TP53*-Allele in kolorektalen Karzinomen mutiert bzw. deletiert sind[13] – eine Konstellation, wie sie für Tumorsuppressorgene typisch ist (Knudson-Hypothese[14]) – musste die funktionelle Bewertung von p53 als Onkogen revidiert werden. Ziemlich genau 10 Jahre nach seiner Erstbeschreibung wurde dieser Paradigmenwechsel vollzogen und p53 als wichtiger Tumorsuppressor allgemein akzeptiert. p53 fungiert hierbei als Transkriptionsfaktor. Nach Aktivierung durch Signalkaskaden, die im Rahmen der Vermittlung von zellulären Stresssignalen (beispielsweise DNA-Schäden) ausgelöst werden, reguliert p53 die Genexpression von verschiedenen Prozessen, die gesamthaft zum Ziel haben, den Zellschaden zu minimieren bzw. zu beheben (Abbildung 1). Ist beispielsweise der DNA-Schaden jedoch irreparabel, aktiviert p53 den programmierten Zelltod (Apoptose), um die geschädigte Zelle zu eliminieren, welche ansonsten einen Tumor bilden könnte. In der Folgezeit konnte dann auch noch gezeigt werden, dass *TP53* das am häufigsten mutierte Gen bei Krebserkrankungen des Menschen ist. Etwa 50 Prozent aller Tumoren tragen *TP53*-Mutationen.[15] Das wissenschaftliche Interesse an p53 wuchs daraufhin exponentiell, sodass *TP53* heute das mit Abstand am meisten untersuchte Gen ist.[16]

p53 und die *oncogenic gain-of-function*-Hypothese

Da Wildtyp-p53 nachweislich ein *bona fide*-Tumorsuppressor ist, stellte sich somit die Frage, wie dies mit den initialen Experimenten vereinbar ist, in welchen sich gezeigt hatte, dass mutiertes p53 transformierende Eigenschaften aufweist. In einer im Jahr 1993 von Levine und Mitarbeitenden publizierten Studie wurde erstmals postuliert, dass mutiertes p53 neben dem Verlust der tumorsupprimierenden Wildtyp-Funktion zusätzliche tumor-fördernde (onkogene) Eigenschaften erwirbt.[17] Hiermit wurde die *oncogenic gain-of-function*-Hypothese etabliert.

Diese wird prinzipiell auch durch das ungewöhnliche Mutationsspektrum von *TP53* unterstützt. Klassischerweise weisen Tumorsuppressorgene kleine Insertionen / Deletionen von wenigen Nukleotiden mit konsekutiver Verschiebung des Leserasters (*frame-shift*-Mutationen) auf. Alternativ können auch grössere Deletionen des Chromosomenabschnittes vorkommen, auf dem das entsprechende Gen lokalisiert ist. In jedem Fall sind regelhaft beide Allele von Tumorsuppressorgenen von solchen Mutationen betroffen, was zu einem vollständigen Verlust der Tumorsuppressor-Expression führt (Knudson-Hypothese).

Im Gegensatz hierzu finden sich in *TP53* in der grossen Mehrheit der Fälle (ca. 70 bis 80 Prozent) Punktmutationen (Missense-Mutationen), die nur zu einem Austausch einer einzigen Aminosäure, jedoch weiterhin vorhandener Proteinexpression führen. Missense-Mutationen sind auch nicht gleichmässig über das gesamte *TP53*-Gen verteilt, sondern kommen in 80 bis 90 Prozent der Fälle in der zentral gelegenen DNA-Bindungsdomäne vor. Ausserdem besteht noch eine starke Mutationshäufung an bestimmten Kodons (*hot spot mutations*).[18] Ein solches Mutationsspektrum wird üblicherweise in Onkogenen vorgefunden.

2004 wurden von zwei Arbeitsgruppen zeitgleich neuartige Mausmodelle mit Expression von zwei der häufigsten *TP53*-Missense-Mutationen publiziert. Es konnte gezeigt werden, dass Mäuse, die diese *TP53*-Missense-Mutationen trugen, aggressivere Tumoren mit grösserem metastatischem Potential entwickelten als Mäuse, die keinerlei p53-Proteinexpression aufwiesen.[19,20]

Diese Ergebnisse wurden im Sinne der *oncogenic gain-of-function*-Hypothese interpretiert. Seither hat eine Vielzahl von prä-klinischen Studien diverse Mechanismen beschrieben, wie mutiertes p53 einen *oncogenic gain-of-function* hervorrufen

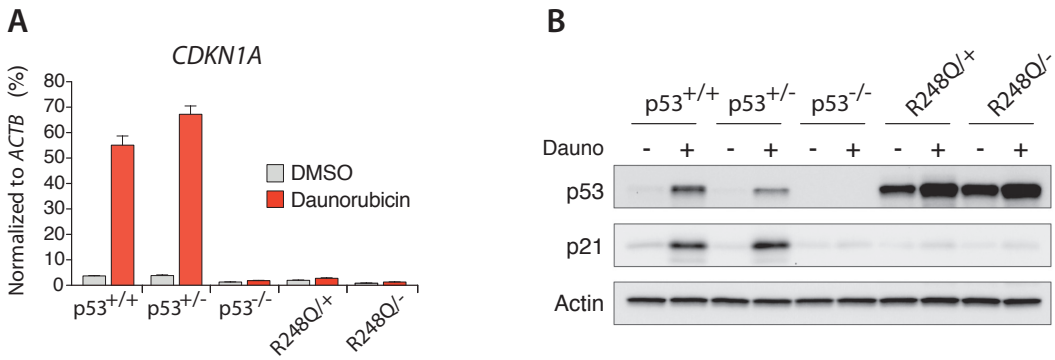


Abbildung 2. Die p53-Missense-Variante R248Q übt einen starken dominant-negativen Effekt auf Wildtyp-p53 aus. Panel A demonstriert, wie die p53-Missense-Variante R248Q die Fähigkeit von Wildtyp-p53 inhibiert, die Genexpression des wichtigen Zellzyklus-Regulators *CDKN1A* zu induzieren. In Panel B wird der selbe Effekt auf Ebene des Proteinproduktes von *CDKN1A*, nämlich p21, gezeigt.

kann. Wiederkehrend zeigte sich, dass mutiertes p53 mit anderen Transkriptionsfaktoren Komplexe bildet, die neuartige transkriptionsfördernde Eigenschaften erwerben. Das hieraus resultierende Genexpressionsprogramm vermittelt daraufhin den *oncogenic gain-of-function*.[21]

Neubewertung der *oncogenic gain-of-function*-Hypothese und alternativer Erklärungsansatz

Bei genauerer Betrachtung der *oncogenic gain-of-function*-Hypothese muss diese jedoch kritisch hinterfragt werden. Zum einen fällt der Mangel an Robustheit der Ergebnisse der prä-klinischen Studien auf. Dies trotz häufigen Verwendens ähnlicher oder gar identischer Modellsysteme und experimenteller Ansätze. Zum anderen fehlt die klinische Evidenz für die Existenz eines *oncogenic gain-of-function*. Analog den prä-klinischen Daten wäre eigentlich zu erwarten, dass Tumoren mit *TP53*-Missense-Mutationen im Vergleich zu Tumoren mit Komplettverlust von p53 einen aggressiveren klinischen Verlauf mit höherer Metastasierungsrate und kürzerem Überleben der betroffenen Patienten bedingen. Ein solcher Zusammenhang ist jedoch bisher nie gezeigt worden. Wir haben uns daher den klinisch bedeutsamen Fragen gewidmet, welche funktionellen Konsequenzen sich aus *TP53*-Missense-Mutationen ergeben und welche Mechanismen zu der ungewöhnlichen Häufung von *TP53*-Missense-Mutationen in Tumorerkrankungen führen.[22]

Zunächst haben wir mittels präziser Genom-Editierungsverfahren (CRISPR/Cas9) Tumorzelllinien generiert, welche sich nur in der Konfiguration des *TP53*-Lokus unterscheiden, ansonsten jedoch genetisch identisch sind (isogene Zelllinien). Speziell wurden so Zelllinien erschaffen mit Wildtyp-*TP53*, Komplettverlust von *TP53* ($TP53^{null}$) sowie den sechs häufigsten *TP53*-Missense-Mutationen (R175H, Y220C, M237I, R248Q, R273H, R282W), welche zusammen etwa 25 Prozent aller Mutationen ausmachen. Diese isogenen Zelllinien wurden daraufhin einer umfangreichen funktionellen Charakterisierung unterzogen, wobei ein besonderes Augenmerk auf typische p53-regulierte biologische Prozesse (u. a. Apoptose, Zellzyklus-Regulation etc.) bzw. *in vitro*-Surrogatparameter für klinische Endpunkte (z. B. Chemotherapie-Resistenz) gelegt wurde. Diese Experimente bestätigten allesamt, dass Tumorzelllinien mit Wildtyp-*TP53*, im Vergleich zu Zelllinien mit $TP53^{null}$ oder *TP53*-Missense-Mutationen, einen intakten p53-Signalweg aufweisen und beispielsweise nach Behandlung mit

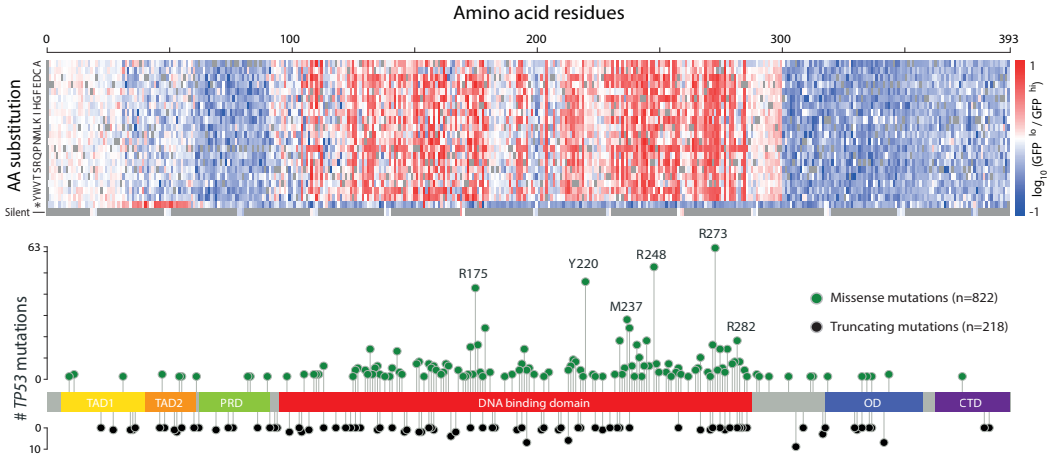


Abbildung 3. Umfassende Analyse aller möglichen *TP53*-Missense-Mutationen und Abgleich mit dem *TP53*-Mutationsspektrum. Schematische Darstellung aller 393 Aminosäuren von p53 (x-Achse) sowie aller möglichen Aminosäure-Substitutionen (y-Achse). Die Heatmap zeigt die Daten farbkodiert, wobei Rot dem gemessenen dominant-negativen Effekt entspricht. Das untere Panel zeigt das *TP53*-Mutationsspekrum von Patienten mit myeloischen Neoplasien. Weitere Erklärung im Text.

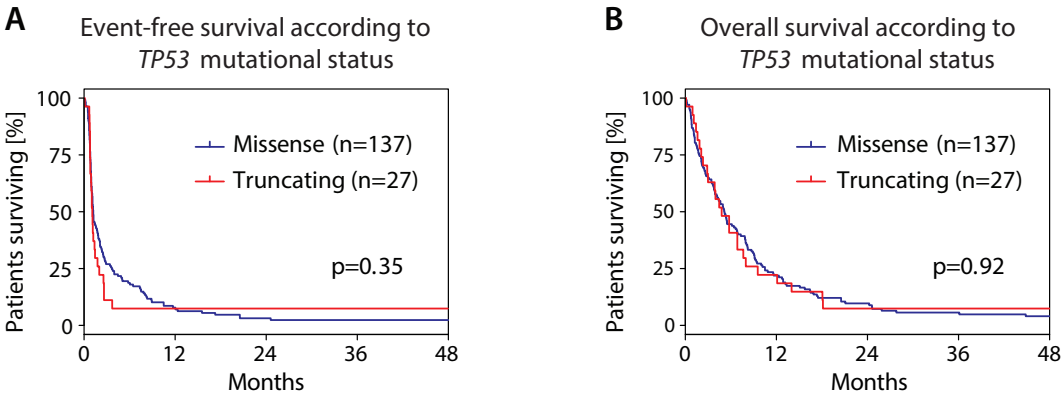


Abbildung 4. *Event-free* und *overall survival* in Leukämie-Patienten mit *TP53*^{null}- oder *TP53*-Missense-Mutationen sind identisch.

Chemotherapeutika einen Zellzyklusarrest bzw. den programmierten Zelltod einleiten. Bemerkenswerterweise zeigte sich jedoch keinerlei funktioneller Unterschied zwischen Zelllinien mit *TP53*^{null} oder *TP53*-Missense-Mutationen. Dieser Phänotyp war konsistent und robust in einer ganzen Serie verschiedener Experimente nachweisbar. Besonders erwähnenswert ist hierbei die Hauptfunktion von p53 als Transkriptionsfaktor. Eine entsprechende vergleichende Analyse der Fähigkeit von Wildtyp- und mutiertem p53, an DNA zu binden und nachfolgend die Expression des zugehörigen Gens zu induzieren, ergab, dass mutiertes p53 diese Fähigkeit praktisch vollständig verliert. Auch ein Vergleich der globalen Genexpressionsprofile in den verschieden isogenen Zelllinien mit *TP53*^{null} bzw. *TP53*-Missense-Mutationen ergab keinerlei Nachweis eines potentiellen *oncogenic gain-of-function*. Jedoch war ein ausgeprägter und gleichförmiger Verlust der Expression von typischen p53-regulierten Genen in Zelllinien mit *TP53*^{null} bzw. *TP53*-Missense-Mutationen nachweisbar. Diese Experimente deuten zusammenfassend darauf hin, dass die funktionellen Konsequenzen von *TP53*-Missense-Mutationen in einem Verlust der normalen p53-Funktion liegen, ohne dass ein zusätzlicher *gain-of-function* hervorgerufen wird. Mit anderen Worten, *TP53*^{null} und *TP53*-Missense-Mutationen sind funktionell äquivalent.

Wie kann nun jedoch das ungewöhnliche Mutationsspektrum von *TP53* mit einer auffällig starken Häufung von Missense-Mutationen erklärt werden, wenn nicht durch einen *oncogenic gain-of-function*? Gemäss der Knudson-Hypothese weisen Tumorsuppressorgene üblicherweise Mutationen in beiden Allelen auf, da nach Mutation nur eines Allels die tumorsupprimierende Wirkung im Wesentlichen erhalten bleibt. Erst nach der Mutation auch des zweiten Allels kommt es zu einer Inaktivierung des Tumorsuppressorgens, einem Verlust der tumorsupprimierenden Funktion und somit einer Initiierung der Tumorentwicklung. Aufgrund der stochastischen Natur des Auftretens von Mutationen können zwischen der ersten und zweiten Mutation erhebliche Zeiträume vergehen bzw. kann die zweite Mutation auch gar nie auftreten. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen gewinnt ein spezielles Szenario an besonderer Bedeutung. Theoretisch würde eine einzelne Missense-Mutation ausreichen, um die tumorsupprimierende Wirkung von p53 unter eine kritische Grenze zu drücken bzw. ganz aufzuheben, wenn das resul-

tierende mutierte p53-Protein einen sogenannten dominant-negativen Effekt auf das vom normalen Allel exprimierte Wildtyp-p53-Protein ausüben würde. Gemäss dem Motto *Zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen* würde also eine einzelne Missense-Mutation ausreichen, um p53 – trotz genetisch intaktem zweiten Allel – dennoch funktionell zu inaktivieren. Im Vergleich zu *frame-shift*-Mutationen oder Deletionen hätten Missense-Mutationen in einem solchen Szenario einen starken Selektionsvorteil, was deren ungewöhnliche Häufung im Mutationsspektrum von *TP53* prinzipiell erklären würde. Um diese Hypothese eines dominant-negativen Effektes zu testen, haben wir mittels CRISPR/Cas9 isogene Zelllinien mit zwei normalen *TP53*-Wildtyp-Allelen (+/+), mit nur einem Wildtyp-Allel (+/-), keinem Wildtyp-Allel (-/-) sowie mit der häufigsten *TP53*-Missense-Mutation R248Q und jeweils einem Wildtyp-Allel (R248Q/+) oder einem deletierten Wildtyp-Allel (R248Q/-) generiert. Mit diesen einzigartigen isogenen Zelllinien war es erstmals möglich, die funktionellen Auswirkungen der prinzipiell möglichen Konfiguration des *TP53*-Gens direkt miteinander zu vergleichen. Die Resultate dieser Ergebnisse waren eindeutig (Abbildung 2). Während nur ein funktionsfähiges *TP53*-Wildtyp-Allel (+/-) eine allenfalls leichte funktionelle Beeinträchtigung des p53-Signalweges hervorruft, ist dieser in Zellen mit einer *TP53*-R248Q-Missense-Mutation (R248Q/+) massiv eingeschränkt. Diese Ergebnisse bewiesen den starken dominant-negativen Effekt der *TP53*-R248Q-Missense-Mutation. Um zu verstehen, ob alle oder nur bestimmte *TP53*-Missense-Mutationen einen dominant-negativen Effekt ausüben, haben wir ein experimentelles Modellsystem entwickelt, das es uns erlaubte, den dominant-negativen Effekt aller theoretisch möglichen *TP53*-Missense-Mutationen parallel zu testen. Wir haben dazu jede der 393 Aminosäuren von p53 in jede der möglichen 20 Aminosäuren abgeändert, was >7'500 Varianten mit Abwandlung nur einer einzigen Aminosäure ergab. Auch die Ergebnisse dieser Experimente zeigten ein eindeutiges Bild (Abbildung 3). Nur p53-Missense-Varianten, welche innerhalb der DNA-Bindungsdomäne von p53 eine Aminosäureänderung aufweisen, üben einen dominant-negativen Effekt auf Wildtyp-p53 aus. Besonders eindrücklich war, dass die Ergebnisse dieser Experimente nahezu perfekt das Mutationsspektrum in Krebspatienten rekapitulierten. Es lässt sich daraus schliessen, dass die Fähigkeit von p53-Missense-Varianten, einen do-

minant-negativen Effekt auszuüben, das funktionelle Merkmal ist, welches im Sinne Darwin'scher Evolution selektioniert wird. Anders ausgedrückt erlangen Zellen mit einer *TP53*-Missense-Mutation aufgrund des damit verbundenen dominant-negativen Effekts eine grössere Fitness und somit einen Selektionsvorteil. Dass dieser Selektionsvorteil auch tatsächlich *in vivo* vorherrscht, konnten wir in entsprechenden Experimenten im Tiermodell nachweisen. Schlussendlich gingen wir auch nochmals der Frage nach, inwiefern sich Krebspatienten mit *TP53*-Missense-Mutationen klinisch von Patienten mit *TP53*^{null}-Mutationen unterscheiden. Die Existenz eines *oncogenic gain-of-function* von *TP53*-Missense-Mutationen würde einen aggressiveren klinischen Verlauf mit schlechterem Überleben von Patienten mit *TP53*-Missense-Mutationen erwarten lassen. Unsere Analyse einer Kohorte von 164 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie ergab jedoch keinerlei Hinweise hierauf. Der klinische Verlauf beider Patientengruppen war identisch (Abbildung 4).

Insgesamt konnten wir mit unserer Studie zeigen, dass die hauptsächliche funktionelle Auswirkung von *TP53*-Missense-Mutationen nicht ein *oncogenic gain-of-function*, sondern ein dominant-negativer Effekt ist, und dass der dominant-negative Effekt die Selektion von *TP53*-Missense-Mutationen in Tumoren antreibt.[22] Die Beantwortung dieser beiden fundamentalen Fragen der Tumorbiologie von *TP53*-Missense-Mutationen stellt einen wichtigen Wissenszugewinn dar. Darüber hinaus ergeben sich aus dieser Erkenntnis potentiell bedeutsame klinisch-therapeutische Implikationen. Gelänge es durch pharmakologische Ansätze, den dominant-negativen Effekt abzumildern bzw. gänzlich auszuschalten, käme es in Zellen mit *TP53*-Missense-Mutationen zu einer Enthemmung des normalen Wildtyp-p53-Proteins und damit zu einer Reaktivierung von dessen tumorsupprimierender Wirkung. Dies würde einen neuartigen und prinzipiell sehr vielversprechenden therapeutischen Ansatz in Krebspatienten mit *TP53*-Missense-Mutationen darstellen. Bevor dies jedoch möglicherweise Realität werden kann, müssen die gänzlich unbekannten biochemischen Mechanismen des dominant-negativen Effektes von p53-Missense-Varianten entschlüsselt werden. Diese Fragestellungen sind Gegenstand der gegenwärtigen Forschungsanstrengungen meiner Forschungsgruppe.

Referenzen

1. Lane, D. P. & Crawford, L. V. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* **278**, 261–263 (1979).
2. Linzer, D. I. & Levine, A. J. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* **17**, 43–52 (1979).
3. DeLeo, A. B. *et al.* Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **76**, 2420–2424 (1979).
4. Oren, M. & Levine, A. J. Molecular cloning of a cDNA specific for the murine p53 cellular tumor antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **80**, 56–59 (1983).
5. Eliyahu, D., Raz, A., Gruss, P., Givol, D. & Oren, M. Participation of p53 cellular tumour antigen in transformation of normal embryonic cells. *Nature* **312**, 646–649 (1984).
6. Jenkins, J. R., Rudge, K. & Currie, G. A. Cellular immortalization by a cDNA clone encoding the transformation-associated phosphoprotein p53. *Nature* **312**, 651–654 (1984).
7. Parada, L. F., Land, H., Weinberg, R. A., Wolf, D. & Rotter, V. Cooperation between gene encoding p53 tumour antigen and ras in cellular transformation. *Nature* **312**, 649–651 (1984).
8. Pennica, D. *et al.* The amino acid sequence of murine p53 determined from a c-DNA clone. *Virology* **134**, 477–482 (1984).
9. Eliyahu, D. *et al.* Meth A fibrosarcoma cells express two transforming mutant p53 species. *Oncogene* **3**, 313–321 (1988).
10. Finlay, C. A. *et al.* Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol. Cell. Biol.* **8**, 531–539 (1988).
11. Eliyahu, D., Michalovitz, D., Eliyahu, S., Pinhasi-Kimhi, O. & Oren, M. Wild-type p53 can inhibit oncogene-mediated focus formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **86**, 8763–8767 (1989).
12. Finlay, C. A., Hinds, P. W. & Levine, A. J. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* **57**, 1083–1093 (1989).

13. Baker, S. J. *et al.* Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* **244**, 217–221 (1989).
14. Knudson, A. G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **68**, 820–823 (1971).
15. Muller, P. A. J. & Vousden, K. H. p53 mutations in cancer. *Nat. Cell Biol.* **15**, 2–8 (2013).
16. Dolgin, E. The most popular genes in the human genome. *Nature* **551**, 427–431 (2017).
17. Dittmer, D. *et al.* Gain of function mutations in p53. *Nature Genetics* **4**, 42–46 (1993).
18. Joerger, A. C. & Fersht, A. R. The p53 Pathway: Origins, Inactivation in Cancer, and Emerging Therapeutic Approaches. *Annu. Rev. Biochem.* (2016). doi:10.1146/annurev-biochem-060815-014710
19. Lang, G. A. *et al.* Gain of Function of a p53 Hot Spot Mutation in a Mouse Model of Li-Fraumeni Syndrome. *Cell* **119**, 861–872 (2004).
20. Olive, K. P. *et al.* Mutant p53 Gain of Function in Two Mouse Models of Li-Fraumeni Syndrome. *Cell* **119**, 847–860 (2004).
21. Brosh, R. & Rotter, V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field. *Nat Rev Cancer* **9**, 701–713 (2009).
22. Boettcher, S. *et al.* A dominant-negative effect drives selection of TP53 missense mutations in myeloid malignancies. *Science* **365**, 599–604 (2019).

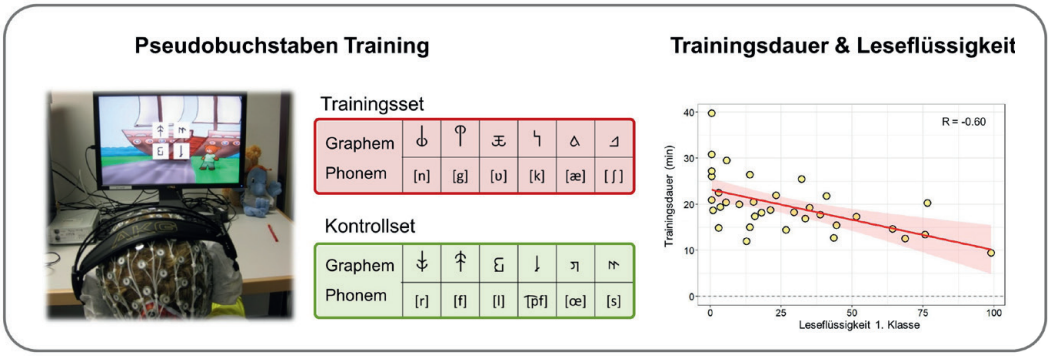


Abbildung 1. Pseudobuchstabentraining im Kindergarten (links). Die Kinder lernten am Computer die Assoziation zwischen Pseudobuchstaben und Sprachlauten. Jeweils ein Set an Pseudobuchstaben wurde trainiert, das andere diente als Kontrollset und wurde nicht trainiert (mitte). Die Korrelation der Trainingsdauer zum Erlernen der sechs Graphem-Phonem-Korrespondenzen im Kindergarten korrelierte mit der Leseflüssigkeit der Kinder in der ersten Klasse, r=0.600, p=0.001 (rechts).

Wenn Kinder (nicht) lesen lernen: Neurowissenschaftliche Einblicke zur Entwicklung des Lesenetzwerkes im Gehirn

Silvia Brem

Einleitung

Lesen gilt als Kernkompetenz für den schulischen und beruflichen Werdegang und stellt eines der wichtigsten Kommunikationsmittel überhaupt dar. Die meisten Kinder lernen zu Beginn der Schulzeit innerhalb weniger Monate mühelos lesen. In dieser Zeit bildet sich im Gehirn der Kinder ein komplexes Netzwerk: Neben dem bereits weit entwickelten Netzwerk für die Verarbeitung von gesprochener Sprache spezialisieren sich nun bestimmte Netzwerke auf die Verarbeitung und Integration von Schrift und Sprache und ermöglichen so das flüssige Lesen und Verstehen von Text. Dennoch stellt das Lesen für eine grosse Gruppe von Menschen ein bedeutsames Problem dar. So verfügten gemäss der regelmässig durchgeführten PISA-Studie im Jahre 2018 (Konsortium-PISA.ch, 2018) über 20 Prozent der Jugendlichen in der Schweiz über ungenügende Lesefertigkeiten. Während viele verschiedene Faktoren – wie Probleme in der körperlichen und psychischen Gesundheit, mangelnde Beschulung oder beeinträchtigte kognitive Fertigkeiten – dazu führen können, dass das Lesen nicht oder nur ungenügend erlernt wird, zeigen indes zwischen 5 und 10 Prozent der Kinder unerwartet grosse Schwierigkeiten beim Lesenlernen. Sie leiden an einer Lese- und Rechtschreibstörung (LRS). Kinder mit einer LRS, die nicht gezielt unterstützt und gefördert werden, sind nicht nur in der Schule und im Berufsleben benachteiligt, sondern entwickeln als Folge auch häufig soziale und/oder emotionale Auffälligkeiten. Noch ist die Möglichkeit einer Vorhersage mit reinen Verhaltensmassen im Vorschulalter beschränkt. Aus diesem Grund setzen auch Trainings und Interventionen meist erst ein, wenn bereits grosse Probleme beim Lesen und/oder Schreiben bestehen. Als Neurowissenschaftlerin an der Universität Zürich erforsche ich mit meiner Forschungsgruppe am Zentrum für Kinder- und Jugendpsychiatrische Forschung der Psychiatrischen Universitätsklinik (KJPP) seit vielen Jahren die Entwicklungsprozesse des Gehirns während des Lesenlernens bei Kindern mit und ohne Probleme beim Leseerwerb. In unseren Längsschnittstudien begleiten wir Kinder mit typischer oder beeinträchtigter Leseentwicklung oft über mehrere Jahre. Nur so können die unterschiedlichen Entwicklungsverläufe der Netzwerke im Gehirn, welche zum Lesen beitragen, umfassend untersucht werden. Unser multimodaler Ansatz kombiniert kinderfreundliche, nicht-invasive, bildgebende Methoden mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung wie der Elektroenzephalographie (EEG) und der

Magnetresonanztomographie (MRT), um detaillierte Einblicke in die Veränderungen im Gehirn zu erhalten und um zu prüfen, inwiefern solche Masse zur Vorhersage der Leseentwicklung beitragen können. Das Ziel unserer Forschung besteht darin, die abweichende Entwicklung im Lesenetzwerk des kindlichen Gehirns besser zu charakterisieren, diese Erkenntnisse einerseits für die Früherkennung von Kindern mit Leseproblemen zu nutzen und andererseits geeignete Trainings zu entwickeln, um betroffene Kinder möglichst frühzeitig und effektiv zu unterstützen.

Lesen basiert auf einem komplexen Netzwerk im Gehirn

Schon früh lieferten Läsionsstudien bei Patienten (Broca, 1861; Wernicke, 1874) wichtige Einblicke in die Verarbeitung von Schrift und Sprache im Gehirn. Mit der Entwicklung von nicht-invasiven, kinderfreundlichen Methoden, wie zum Beispiel der Elektroenzephalographie (EEG; Hirnstrommessung), der Magnetenzephalographie (MEG) oder der (funktionellen) Magnetresonanztomographie (MRT; Kernspintomographie), öffnete sich der Forschung ein Fenster, durch das nicht nur die Hirnanatomie, sondern vielmehr das Gehirn auch in Aktion beobachtet werden kann. Diese vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter einsetzbaren Methoden gewähren uns einen detaillierten Einblick in die zeitliche und räumliche Informationsverarbeitung im Gehirn und eröffnen uns die Möglichkeit, Lernprozesse und damit einhergehende Veränderungen im Gehirn zu untersuchen. Lesen ist ein hochkomplexer Prozess, der verschiedene Hirnregionen involviert, grundsätzlich aber auf zwei Pfaden beruht (Pugh, Mencl *et al.*, 2000). Diese verarbeiten den visuellen Input parallel, um möglichst schnell die Bedeutung zu erlangen. Je nach Leseerfahrung und Lesefertigkeiten überwiegt der Beitrag einer der beiden Pfade. Der *dorsale* oder *indirekte* Pfad basiert auf dem Zusammenwirken von superior temporalen, inferior parietalen und dorsal präzentralen Regionen und schafft einen indirekten lexikalischen Zugang über die graphophonologische Rekodierung. Dieser indirekte Pfad ist besonders wichtig, wenn Kinder lesen lernen: Das bedeutet konkret, dass Kinder ein neues Wort Buchstabe für Buchstabe erlesen, den Buchstaben (Graphem) in den zugehörigen Sprachlaut (Phonem) übersetzen, die Sprachlaute verbinden und über die phonologische Repräsentation des geschriebenen Wortes seine Bedeutung erlangen. So stellt das Erlernen von Graphem-Phonem-Korrespondenzen (GPK) die Grundlage des Leseerwerbs in den meisten alphabetischen Sprachen dar (z. B. Deutsch, Englisch) und

ermöglicht den Übergang zur direkten Lesestrategie über den ventralen Pfad. Der *ventrale* bzw. *direkte* Pfad verbindet den ventralen, okzipitotemporalen Kortex (vOT) mit inferior frontalen Regionen und ermöglicht einen automatischen und schnellen lexikalischen Abruf. Der vOT beherbergt das sogenannte visuelle Wortformareal (VWFA). Diesem Hirnareal wird durch seine Rolle in der Erkennung der visuellen Wortform und der lexikalisch-orthographischen Verarbeitung eine ganz besondere Bedeutung für das flüssige, effiziente Lesen beigemessen (Dehaene, Cohen, Sigman, & Vinckier, 2005; Dehaene *et al*., 2010). Wie viele andere höhere kognitive Funktionen, die auf einem hochkomplexen Netzwerk im Gehirn beruhen, bedarf auch das Lesen eines koordinierten Zusammenspiels vieler verschiedener über das Gehirn verteilter Regionen. Während sich ein Grossteil des mehrheitlich links lateralisierten Sprachnetzwerkes schon ab dem Säuglingsalter entwickelt – wenn Kinder gesprochene Sprache zu verstehen lernen (Dehaene-Lambertz, Dehaene, & Hertz-Pannier, 2002) – wird dieses Netzwerk durch den Leselernprozess erweitert und reorganisiert, um die Verarbeitung von Schrift und die Integration von geschriebener und gesprochener Sprache zu ermöglichen. Durch eine beginnende Spezialisierung bestimmter links ventraler, okzipitotemporaler (vOT) Bereiche für Buchstaben und Schrift und durch den Aufbau eines mentalen Wortformlexikons gewinnt diese Region eine zentrale Bedeutung für das Lesen (Brem *et al*., 2010; Cohen & Dehaene, 2004; Dehaene-Lambertz, Monzalvo, & Dehaene, 2018; Dehaene, Le Clec, Poline, Le Bihan, & Cohen, 2002; Maurer, Brem, Bucher, & Brandeis, 2005; Maurer *et al*., 2006). Unsere Forschung an der KJPP hat einen zentralen Beitrag geleistet, um ebendiese Entwicklung des Sprachnetzwerkes im Gehirn des Vorschulkindes bis zum lesenden Kind anhand von ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) des EEG und der fMRT-Aktivität sichtbar zu machen. So zeigte sich zum Beispiel beim elektrophysiologischen Korrelat der vOT-Aktivität nach ca. 200 Millisekunden im EEG (dem sogenannten visuellen N1 EKP), dass Kindergartenkinder Wörter und wortähnliche Symbolreihen (Pseudoschrift) kaum unterscheiden. Nur eineinhalb Jahre später aber wiesen die selben Kinder in der zweiten Klasse in ebendiesem ereigniskorrelierten Potential bereits sehr deutliche Unterschiede auf (Brem *et al*., 2013; Maurer *et al*., 2005; Maurer *et al*., 2006), die auf eine Spezialisierung für Schrift hindeuten. Überdies zeigten unsere Studien auch, dass der Grad dieser Schriftspezialisierung, der sowohl im sogenannten N1 EKP als auch dem fMRT-Signal im vOT messbar ist, durch das Erlernen von Schrift-Sprachlautkorres-

pondenzen initiiert (Brem, Bach *et al.*, 2010, Brem, Hunkeler *et al.*, 2018) und durch das Lesenlernen gefestigt wird (Maurer, Schulz *et al.*, 2011, Pleisch, Karipidis *et al.*, 2019). Darüber hinaus besteht ein starker Zusammenhang zwischen der Schriftspezialisierung im Gehirn und den Lesefertigkeiten (Bach, Richardson, Brandeis, Martin, & Brem, 2013; Maurer *et al.*, 2011).

Wenn das Lesen schwerfällt

Wenn gesunde Kinder unerwartet grosse Probleme beim Erlernen des Lesens und/oder der Rechtschreibung zeigen, sind sie von einer Lese- und Rechtschreibstörung (LRS; *developmental dyslexia*) betroffen. Eine LRS manifestiert sich durch ein stockendes, stark verlangsamtes Lesetempo, häufige Lesefehler und meist ein unzureichendes Leseverständnis. Die Schwierigkeiten begleiten Betroffene oft ein Leben lang. Misserfolgserfahrungen in der Schule haben häufig sekundäre Störungen zur Folge, wie beispielsweise Schulangst, soziale, emotionale, psychologische oder psychosomatische Symptome (Mugnaini, Lassi, La Malfa, & Albertini, 2009). Zudem haben Betroffene ein deutlich erhöhtes Risiko für Schulabbrüche und Suizidgedanken (Daniel *et al.*, 2006). Mit einer Prävalenz von ca. 45 Prozent (Pennington & Lefly, 2001; Snowling & Melby-Lervag, 2016) wird auch deutlich, dass Kinder mit betroffenen Elternteilen oder Geschwistern ein sehr viel höheres familiär bedingtes Risiko tragen, selbst eine LRS auszubilden. Gemäss heutigem Wissensstand ist die LRS multifaktoriell und durch eine Interaktion von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bedingt.

Eine stetig steigende Zahl an Bildgebungsstudien untersucht Veränderungen in der Hirnmikrostruktur und der Hirnfunktion bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, um Erklärungsansätze für die stark beeinträchtigten Lese- und/oder Rechtschreibfertigkeiten zu finden. Bisherige Studien zu LRS berichten insbesondere von Unterschieden in Spracharealen der linken Hirnhälfte und in der Hirnmikrostruktur und -funktion (Vandermosten, Hoeft, & Norton, 2016). Von Minderaktivierungen während Sprach- und Leseaufgaben wurde in links inferior frontalen, parietotemporalen und okzipitotemporalen Bereichen berichtet. So zeigten fMRT-Studien reduzierte Aktivität bei der audiovisuellen Integration von geschriebenen und gesprochenen Buchstaben bei Erwachsenen (Blau, van Atteveldt, Ekkebus, Goebel, & Blomert, 2009) und Kindern (Blau *et al.*, 2010; Kronschnabel, Brem, Maurer, & Brandeis, 2014; Plewko *et al.*, 2018) mit LRS im linken superior temporalen Kortex. Auch EKP-Studien zur audiovisuellen Verarbeitung (Zaric *et al.*,

2014) und unsere eigenen Daten (Karipidis *et al.*, 2018) unterstützen die Hypothese einer verminderten oder beeinträchtigten Integration von Buchstaben und Sprachlauten bei LRS. Die Minderaktivierungen in okzipitotemporalen Arealen, die sowohl in EEG- als auch fMRT-Studien wiederholt berichtet wurden (Richlan, Kronbichler, & Wimmer, 2011), werden als eine mögliche Ursache für eine ineffiziente Funktion des mentalen Wortformlexikons und damit einhergehendes mühevolles Lesen diskutiert. Mehraktivierungen in motorischen Arealen des frontalen Kortex und in bestimmten Arealen der rechten Hirnhälfte werden einerseits mit kompensatorischen Prozessen, andererseits mit der grösseren Anstrengung beim Bewältigen der Aufgaben in Verbindung gebracht (Bach *et al.*, 2010; Richlan, Kronbichler, & Wimmer, 2009). Veränderungen der Hirnfunktion gehen oft auch mit Veränderungen in der Hirnmikrostruktur (Linkersdorfer, Lonnemann, Lindberg, Hasselhorn, & Fiebach, 2012) einher, wobei es Hinweise für lokale Verminderungen sowohl des Volumens der grauen Substanz als auch der Integrität der weissen Substanz gibt (Vandermosten, Boets, Wouters, & Ghesquiere, 2012). Bemerkenswert ist, dass bereits Vorschulkinder ohne Lesekenntnisse teilweise deutliche Unterschiede in ihrem Sprachnetzwerk zeigen. So berichten verschiedene (f)MRT- und EEG-Studien über Unterschiede in der Hirnfunktion (Bach *et al.*, 2013; Brem *et al.*, 2013; Raschle, Stering, Meissner, & Gaab, 2014; Raschle, Zuk, & Gaab, 2012) und der Hirnmikrostruktur (Raschle, Chang, & Gaab, 2011; Vandermosten *et al.*, 2015) bei Vorschulkindern. Insbesondere sind gewisse Masse zur auditorischen Verarbeitung von Sprache bereits bei Neugeborenen mit bzw. ohne familiäres Risiko (Guttorm, Leppanen, Hamalainen, Eklund, & Lyytinen, 2010; Guttorm *et al.*, 2005) prädiktiv für die spätere Leseentwicklung. Weitere Masse der auditorischen und visuellen Sprachverarbeitung mit Vorhersagewert wurden auch bei Kindergartenkindern (Brem *et al.*, 2013; Maurer *et al.*, 2009) beschrieben.

Veränderungen im Gehirn, wenn Kinder Buchstaben-Sprachlautkorrespondenzen lernen

In unseren aktuellen Studien haben wir uns hauptsächlich der Fragen angenommen, wie Kinder Buchstaben-Sprachlautassoziationen lernen, wie neu gelernte Buchstaben im Gehirn repräsentiert werden und wie die visuelle und auditorische Information von Buchstaben im Gehirn integriert wird. Der Fokus lag dabei, insbesondere im Hinblick auf mögliche präventive Ansätze, auf Kindern mit einem familiär erhöhten Risiko für LRS. So interessiert, ob und inwiefern das

Assoziationslernen von Buchstaben und Sprachlauten und die mit Lernprozessen gekoppelte Hirnaktivität im Kindergarten zu einer verbesserten Vorhersage der Entwicklung der Lesefertigkeiten beitragen könnten und ob ein App-basiertes Training Kinder mit schwachen Lesefertigkeiten unterstützen kann. Eine frühe Erkennung von Kindern mit einer beeinträchtigten Leseentwicklung würde uns erlauben, sie früh zu unterstützen.

Wie bereits erwähnt besteht ein zentraler Schritt zu Beginn des Leseerwerbs in alphabetischen Sprachen darin, jedem Sprachlaut (Phonem) den entsprechenden Buchstaben (Graphem) zuzuordnen. Kinder mit LRS zeigen oft Schwierigkeiten beim Erlernen von Graphem-Phonem-Korrespondenzen (Blomert, 2011). In unserer aktuellen Längsschnittstudie untersuchten wir die Veränderungen im Gehirn, die direkt mit dem G-P-Lernen einhergehen. Dazu lernten die Kinder im Kindergarten mittels eines kurzen computerbasierten Trainings (ca. 20 Minuten) die Assoziationen von sechs unbekannten Pseudobuchstaben mit bekannten Sprachlauten (Abbildung 1). Das G-P-Training mit Pseudobuchstaben sollte dabei als vereinfachtes Modell für den Beginn des Leseerwerbs dienen und uns erlauben, jene Prozesse im Gehirn zu erfassen, die beim Buchstabenlernen erfolgen. Unsere Lernparameter aus diesem G-P-Training zeigten, dass Kindergartenkinder eine begrenzte Anzahl von G-P-Korrespondenzen in weniger als 30 Minuten lernten, in der dazu benötigten Trainingszeit allerdings beachtlich variierten (Mittelwert 19±5 Minuten, min-max.: 9.5±29.5 Minuten). Interessanterweise korrelierten diese Lernparameter mit verschiedenen Vorläuferfertigkeiten des Lesens, wie beispielsweise den phonologischen Fertigkeiten, den Buchstabenkenntnissen und der Benenngeschwindigkeit. Alle diese Vorläuferfertigkeiten gelten als wichtige Prädiktoren für die Schriftsprachentwicklung. Eine Nachfolgemessung der selben Kinder in der ersten Klasse ergab zudem, dass die Lernparameter des G-P-Trainings im Kindergarten die genaueste Vorhersage (69 Prozent korrekte Klassifikation) der Einteilung in typische und eher schwache Leser erlaubte. Etablierte Einschätzungstests schnitten schlechter ab und erklärten weniger Varianz in den künftigen Lesefertigkeiten. Die Resultate weisen daher darauf hin, dass ein ähnliches Trainingsparadigma bisherige Einschätzungstests ergänzen (Karipidis *et al.*, 2018) und die Vorhersage verbessern könnte.

Jeweils 1 bis 5 Tage nach dem kurzen G-P-Training verglichen wir mittels kombinierter EEG-fMRT-Bildgebung die Aktivität der gelernten mit einem Set unbekannter, nicht trainierter Pseudobuchstaben im Gehirn. Dabei zeigten wir den Kindern

die gelernten und nicht gelernten Pseudobuchstaben in einer einfachen Aufgabe einerseits unimodal (visuell bzw. auditorisch), andererseits auch audiovisuell. Bei der audiovisuellen Darbietung erschienen Pseudobuchstaben gleichzeitig mit den Sprachlauten. Wir untersuchten, ob die neu gelernten phonologischen Assoziationen einen Einfluss auf die Repräsentation und Verarbeitung der visuell präsentierten Pseudobuchstaben im Gehirn haben. Zudem analysierten wir, ob das Gehirn zwischen der Präsentation von kongruenten (korrekt) und inkongruenten (falsch) audiovisuellen Pseudobuchstaben-Sprachlautpaaren unterscheidet, um einen Hinweis darauf zu erhalten, inwiefern die Information aus den beiden sensorischen Kanälen integriert wird.

Ausgeprägte Aktivität im vOT für neu gelernte Pseudobuchstaben deutet auf eine schnelle Spezialisierung für Schrift hin (Pleisch, Karipidis, Brauchli *et al.*, 2019): Unsere Daten zeigten nach dem kurzen G-P-Training eine veränderte Verarbeitung der visuell präsentierten, gelernten Pseudobuchstaben im Vergleich zu solchen, die nicht gelernt wurden. Diese Unterschiede waren sowohl im EKP N1 als auch in ähnlicher Weise im fMRT-Signal deutlich sichtbar. Die sich abzeichnende funktionelle Spezialisierung offenbarte sich in einer stärkeren Aktivierung für trainierte Pseudobuchstaben im vOT und der korrespondierenden N1 bereits 220 Millisekunden nach Darbietung des visuellen Reizes (Pleisch, Karipidis, Brauchli *et al.*, 2019). Des Weiteren konnten wir zeigen, dass der Lernerfolg mit der Stärke der Aktivierung der gelernten Pseudobuchstaben im vOT zusammenhängt: Kinder, welchen das Lernen der Assoziationen besonders leicht fiel und die besonders schnell waren, wiesen eine stärkere Aktivierung auf als Kinder, denen das Lernen schwerfiel und die eine lange Lernzeit hatten. Folglich sehen wir bereits nach einer solch kurzen Lernphase deutliche Unterschiede in der Repräsentation und Spezialisierung gelernter Information unter den Kindern. Nachfolgeuntersuchungen im Schulalter werden zeigen, inwiefern die Lernleistung in einem solchen Modelltraining und die damit verbundene Schriftspezialisierung im Hirn von Vorschulkindern den späteren Leseerfolg vorhersagen können. Zusätzlich untersuchten wir bei den selben Kindern auch die visuelle Verarbeitung von Buchstaben und Zahlen. Hier ergaben sich interessanterweise ergänzende Informationen aus den EEG- und fMRT-Daten. Während das EKP N1 auf einen deutlichen Unterschied zwischen Zahlen (1 bis 6)

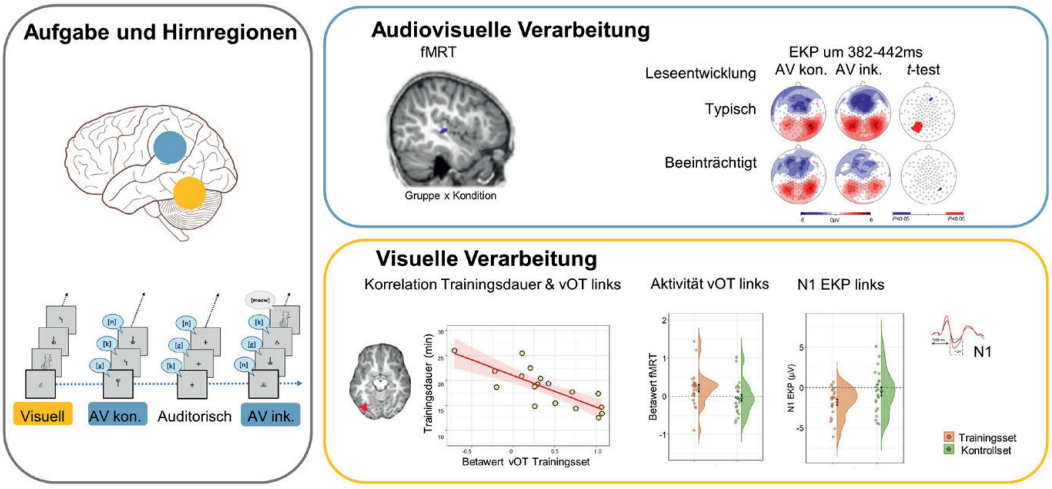


Abbildung 2. Veränderungen im Gehirn nach einem Graphem-Phonem-Korrespondenztraining bei Kindergartenkindern. Graue Box: Schematische Darstellung der linken Gehirnhälfte mit den Netzwerken, für welche die stärksten lernbedingten Veränderungen erwartet wurden. Die Aufgabe der Kinder während der kombinierten EEG-fMRT-Messung beinhaltete die visuelle, auditorische und audiovisuell kongruente (AV kon.) bzw. inkongruente (AV ink.) Präsentation der trainierten Pseudobuchstaben (vgl. Abbildung 1). Blaue Box: Unterschiede in der audiovisuellen Verarbeitung zwischen kongruenten und inkongruenten Paaren. Gruppenunterschiede in der differenziellen Verarbeitung zeigten sich sowohl im Planum temporale mit fMRT (links: blau) als auch im EKP, 380 Millisekunden nach der Präsentation. Gelbe Box: Unterschiede in der visuellen Verarbeitung von trainierten und unbekannten Pseudobuchstaben. Links: Korrelation der Trainingsdauer mit der fMRT-Aktivität im linken vOT für trainierte Pseudobuchstaben. Rechts: Trainierte Pseudobuchstaben zeigten sowohl im fMRT (Mitte) als auch im N1 EKP (rechts) eine stärkere Aktivität im Vergleich zu unbekannten Pseudobuchstaben.

und Buchstaben (inkl. Pseudobuchstaben) hinwies, zeigte sich im fMRT-Signal des vOT eine alphanumerische Sensitivität, die mit einer stärkeren Aktivität für Zahlen und Buchstaben im Vergleich zu den nicht bekannten Pseudobuchstaben einherging. Dieser Befund weist darauf hin, dass insbesondere die frühe N1-Aktivität ganz besonders sensitiv die Expertise für bestimmte Schriftzeichen wiedergibt. Diese Expertise ist im Kindergartenalter für einstellige Zahlen erfahrungsgemäss bereits sehr hoch,

während die Expertise für Buchstaben oftmals nur ansatzweise vorhanden ist.

Unterschiede in der Verarbeitung von audiovisuellen Schrift-Sprachlautpaaren zeigen sich nach kurzem Training und geben Aufschluss über die künftige Leseleistung (Karipidis et al., 2018; Karipidis et al., 2017): Unsere Analysen der audiovisuell präsentierten Pseudobuchstaben-Sprachlautpaare lieferten weitere ergänzende Hinweise, inwiefern neu gelernte Assoziationen bestehende Netzwerke im Gehirn formen. Hierbei wurde aus den EEG- und fMRT-Daten deutlich, dass das Gehirn bereits nach einem sehr kurzen Training korrekte und falsche Paare unterscheidet. Die ersten Unterschiede traten etwa 380 Millisekunden nach der Darbietung der audiovisuellen Reize auf, wobei inkongruente audiovisuelle Paare mit einem stärkeren EKP einhergingen als kongruente Paare. Die fMRT-Resultate zeigten, dass insbesondere inferior temporale Hirnregionen zwischen kongruenten und inkongruenten audiovisuellen Paaren unterschieden. Unser multimodale Ansatz hat uns somit nicht nur einen neuen Einblick in den Zeitverlauf, sondern auch den Ort der involvierten Hirnregionen beim Erlernen von G-P-Korrespondenzen und audiovisueller Integrationsprozesse offenbart. Bemerkenswerterweise hing die Stärke der Differenzierung sowohl der EKP-Aktivität als auch der fMRT-Aktivität in temporalen Arealen zwischen kongruenten und inkongruenten Paaren mit dem Lernerfolg der Kinder zusammen (Karipidis *et al.*, 2017). Um zu prüfen, ob solche audiovisuellen Prozesse im Gehirn die Vorhersage der weiteren Schriftsprachentwicklung verbessern können, untersuchten wir die Kindergartenkinder ein Jahr später in der Mitte der ersten Klasse in Bezug auf ihre sich entwickelnden Lesefertigkeiten. Dabei erzielten wir eine höhere Genauigkeit der Vorhersage von altersentsprechenden bzw. beeinträchtigten Lesefertigkeiten durch den Einbezug der EEG- und fMRT-Daten. So erreichte die Vorhersage eine korrekte Klassifikation von 79 Prozent der Kinder, wenn das statistische Modell neben der Dauer der G-P-Trainings auch das ereigniskorrelierte Potential (EKP) um 400 Millisekunden beinhaltete. Ähnlich hohe Werte wurden auch erreicht, wenn die fMRT-Aktivität im linken *Planum temporale* berücksichtigt wurde. Zudem ermöglichte die kombinierte Erhebung der EEG- und fMRT-Daten in dieser Studie eine einzigartige Kopplung zeitlicher und räumlicher Informationen und beleuchtete dadurch die zentrale Rolle des temporalen Kortex in der audiovisuellen Integration (Karipidis *et al.*, 2018). So zeigte die kombinierte Analyse der EEG-fMRT-Daten, dass die Modulation der Aktivität im temporoparietalen Kortex durch das EKP um 400 Millisekunden im

Vorschulalter signifikant mit der späteren Leseflüssigkeit zusammenhing. Im Einklang mit unseren früheren Studien und den Resultaten anderer Forschungsgruppen weltweit zeigen solche Ergebnisse neue Wege zur Früherkennung von LRS auf. Da diese Analysen auf einer kleinen Stichprobe beruhen, ist eine Überprüfung in Folgestudien mit grösseren Stichproben unerlässlich. Dennoch zeigen unsere Resultate das Potential, die Vorhersage der Leseentwicklung ab dem Vorschulalter durch eine Kombination von Verhaltenstests und neuronalen Massen zu verbessern.

Zusammenfassung und Ausblick

In unseren Arbeiten benutzen wir nichtinvasive Bildgebungsmethoden, um den Verlauf des Lesenlernens und die Veränderungen im Gehirn genauer zu erfassen und die Unterschiede bei Kindern mit Problemen im Leseerwerb zu charakterisieren. Unsere neuesten Arbeiten fokussieren auf Unterschiede beim Erlernen der Grundlagen des Lesens, nämlich den Verknüpfungen zwischen Sprachlauten und Buchstaben bei Kindern mit familiär erhöhtem Risiko für eine Lese-Rechtschreibstörung. Unsere Arbeiten zeigen einerseits, dass neue Schriftzeichen (Pseudobuchstaben) schnell gelernt werden und dass solches Lernen mit veränderter Aktivität in spezifischen Hirnnetzwerken einhergeht. So erkennt das Gehirn neu gelernte Schriftzeichen sehr schnell und unterscheidet schon nach einem kurzen Training, ob kongruente oder inkongruente Sprachlaut-Schriftzeichenpaare präsentiert werden. Andererseits konnten wir auch einen Zusammenhang zwischen dem Erfolg des Lernens (Trainingsgeschwindigkeit) und der neuronalen Repräsentation der gelernten Schriftzeichen im Gehirn nachweisen, der vermuten lässt, dass langsame Lerner über eine schwächere Repräsentation der neuen Schriftzeichen verfügen. Dies wiederum könnte ein Hinweis darauf sein, weshalb manche Kinder beim Leselernprozess besonders grosse Schwierigkeiten haben, und gleichzeitig auch ein Ansatzpunkt für eine verbesserte Vorhersage, um präventive Interventionen und Trainings anzubieten. Im Einklang damit zeigen unsere Arbeiten, dass bereits im Vorschulalter bestimmte Masse der Gehirnaktivierung die Vorhersage der Leseentwicklung entscheidend verbessern können. Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickeln und evaluieren wir mit unseren Partnern von der Universität von Jyväskylä (Finnland) ein App-basiertes Trainingsprogramm mit dem Ziel, betroffene Kinder möglichst frühzeitig, beziehungsweise zu Schulbeginn oder gar im Vorschulalter, zu erkennen und gezielt zu unterstützen. Begleitende Bildgebungsmessungen und der Einsatz mathematischer Lernmodelle (*computational modelling*) werden uns in Zukunft ermöglichen,

den Lernprozess und die Wirkmechanismen solcher Trainings besser zu verstehen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen danken, die diese Arbeit ermöglicht haben. Mein Dank geht insbesondere an Prof. Dr. sc. nat. Daniel Brandeis und Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Susanne Walitza. Für die hervorragende Zusammenarbeit und die grossartige Unterstützung meiner Forschung über viele Jahre hinweg bin ich ihnen sehr dankbar. Des Weiteren möchte ich mich bei allen Postdoktorand*Innen, Doktorand*Innen und Student*Innen bedanken, die in den letzten Jahren in einem meiner Forschungsprojekte mitgearbeitet haben und ohne die diese Studien nicht so erfolgreich hätten durchgeführt werden können. Dabei geht mein besonderer Dank an Dr. Iliana I. Karipidis, Dr. Georgette Pleisch, Dr. Silvia Bach, Dr. Gorka Fraga González, welche direkt oder indirekt ganz wesentlich zum Gelingen der aufgeführten Lesestudien beigetragen haben. Ich möchte mich auch bei Prof. Ulla Richardson bedanken für die langjährige Zusammenarbeit in Projekten zur App-basierten Förderung bei LRS. Mein Dank gilt auch allen wissenschaftlichen Mitarbeiter*innen, Doktorand*innen und Student*innen, die helfen, diese Forschung weiterzuentwickeln und aktuell in Projekten mitarbeiten, sowie allen Kolleginnen und Kollegen, den Fachpersonen aus der Medizin, der Psychologie, dem Schulbereich und dem Verband Dyslexie Schweiz, die unsere Forschungsvorhaben unterstützen. Schliesslich danke ich allen Familien und Kindern, die an unserer Forschung teilnehmen, für ihren wertvollen Beitrag. Für die grosszügige finanzielle Unterstützung meiner Studien gilt mein Dank dem Schweizerischen Nationalfonds, der Hartmann Müller-Stiftung, der Olga Mayenfisch Stiftung, der Fondation Botnar und dem Sino-Swiss Science and Technology Cooperation (SNF).

Literatur

Bach, S., Brandeis, D., Hofstetter, C., Martin, E., Richardson, U., & Brem, S. (2010). Early emergence of deviant frontal fMRI activity for phonological processes in poor beginning readers. *Neuroimage,* ***53***(1), 682–693. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.039

Bach, S., Richardson, U., Brandeis, D., Martin, E., & Brem, S. (2013). Print-specific multimodal brain activation in kindergarten improves prediction of reading skills in second grade. *Neuroimage,* ***82***, 605–615. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.062

Blau, V., Reithler, J., van Atteveldt, N., Seitz, J., Gerretsen, P., Goebel, R., & Blomert, L. (2010). Deviant processing of letters and speech sounds as proximate cause of reading failure: a functional magnetic resonance imaging study of dyslexic children *Brain,* ***133***(Pt 3), 868–879. doi:awp308 [pii]10.1093/brain/awp308

Blau, V., van Atteveldt, N., Ekkebus, M., Goebel, R., & Blomert, L. (2009). Reduced neural integration of letters and speech sounds links phonological and reading deficits in adult dyslexia. *Curr Biol,* ***19***(6), 503–508. doi:S0960–9822(09)00724–6 [pii]10.1016/j.cub.2009.01.065

Blomert, L. (2011). The neural signature of orthographic-phonological binding in successful and failing reading development. *Neuroimage,* ***57***(3), 695–703. doi:10.1016/jneuroimage.2010.11.003

Brem, S., Bach, S., Kucian, K., Kujala, J. V., Guttorm, T. K., Martin, E., . . . Richardson, U. (2010). Brain sensitivity to print emerges when children learn letter-speech sound correspondences. *Proc Natl Acad Sci USA,* ***107***(17), 7939–7944. doi:0904402107 [pii]10.1073/pnas.0904402107

Brem, S., Bach, S., Kujala, J. V., Maurer, U., Lyytinen, H., Richardson, U., & Brandeis, D. (2013). An electrophysiological study of print processing in kindergarten: the contribution of the visual n1 as a predictor of reading outcome. *Dev Neuropsychol,* ***38***(8), 567–594. doi:10.1080/87565641.2013.828729

Brem, S., Hunkeler, E., Machler, M., Kronschnabel, J., Karipidis, I. I., Pleisch, G., & Brandeis, D. (2018). Increasing expertise to a novel script modulates the visual N1 ERP in healthy adults. *International Journal of Behavioral Development,* ***42***(3), 333–341. doi:10.1177/0165025417727871

Broca, P. (1861). Remarques sur le siége de la faculté du langage articulé suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bull. Soc. Anat.*, ***6***(6), 330–357.10.

Cohen, L., & Dehaene, S. (2004). Specialization within the ventral stream: the case for the visual word form area. *Neuroimage*, ***22***(1), 466–476.

Daniel, S. S., Walsh, A. K., Goldston, D. B., Arnold, E. M., Reboussin, B. A., & Wood, F. B. (2006). Suicidality, school dropout, and reading problems among adolescents. *J Learn Disabil*, ***39***(6), 507–514. doi:10.1177/00222194060390060301

Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., & Hertz-Pannier, L. (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, ***298***(5600), 2013–2015.

Dehaene-Lambertz, G., Monzalvo, K., & Dehaene, S. (2018). The emergence of the visual word form: Longitudinal evolution of category-specific ventral visual areas during reading acquisition. *PLoS Biol*, ***16***(3), e2004103. doi:10.1371/journal.pbio.2004103

Dehaene, S., Cohen, L., Sigman, M., & Vinckier, F. (2005). The neural code for written words: a proposal. *Trends Cogn Sci*, ***9***(7), 335–341.

Dehaene, S., Le Clec, H. G., Poline, J. B., Le Bihan, D., & Cohen, L. (2002). The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport*, ***13***(3), 321–325.

Dehaene, S., Pegado, F., Braga, L. W., Ventura, P., Nunes Filho, G., Jobert, A., . . . Cohen, L. (2010). How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science*, ***330***(6009), 1359–1364. doi:10.1126/science.1194140

Guttorm, T. K., Leppanen, P. H., Hamalainen, J. A., Eklund, K. M., & Lyytinen, H. J. (2010). Newborn event-related potentials predict poorer pre-reading skills in children at risk for dyslexia. *J Learn Disabil*, ***43***(5), 391–401. doi:0022219409345005 [pii] 10.1177/0022219409345005

Guttorm, T. K., Leppanen, P. H., Poikkeus, A. M., Eklund, K. M., Lyytinen, P., & Lyytinen, H. (2005). Brain event-related potentials (ERPs) measured at birth predict later language development in children with and without familial risk for dyslexia. *Cortex*, ***41***(3), 291–303.

Karipidis, I. I., Pleisch, G., Brandeis, D., Roth, A., Rothlisberger, M., Schneebeli, M., . . . Brem, S. (2018). Simulating reading acquisition: The link between reading outcome and multimodal brain signatures of letter-speech sound learning in prereaders. *Sci Rep*, ***8***(1), 7121. doi:10.1038/s41598–018–24909–8

Karipidis, I. I., Pleisch, G., Röthlisberger, M., Hofstetter, C., Dornbierer, D., Stämpfli, P., & Brem, S. (2017). Neural initialization of audiovisual integration in prereaders at varying risk for developmental dyslexia. *Human Brain Mapping*, ***38***(2), 1038–1055. doi:10.1002/hbm.23437

Konsortium-PISA.ch. (2018). *PISA 2018: Schülerinnen und Schüler der Schweiz im internationalen Vergleich. Bern und Genf.*

Kronschnabel, J., Brem, S., Maurer, U., & Brandeis, D. (2014). The level of audiovisual print–speech integration deficits in dyslexia. *Neuropsychologia, 62*, 245–261. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.024

Linkersdorfer, J., Lonnemann, J., Lindberg, S., Hasselhorn, M., & Fiebach, C. J. (2012). Grey matter alterations co-localize with functional abnormalities in developmental dyslexia: an ALE meta-analysis. *PLoS One*, ***7***(8), e43122. doi:10.1371/journal.pone.0043122

Maurer, U., Brem, S., Bucher, K., & Brandeis, D. (2005). Emerging neurophysiological specialization for letter strings. *J Cogn Neurosci*, ***17***(10), 1532–1552.

Maurer, U., Brem, S., Kranz, F., Bucher, K., Benz, R., Halder, P., . . . Brandeis, D. (2006). Coarse neural tuning for print peaks when children learn to read. *Neuroimage*, ***33***(2), 749–758.

Maurer, U., Bucher, K., Brem, S., Benz, R., Kranz, F., Schulz, E., . . . Brandeis, D. (2009). Neurophysiology in preschool improves behavioral prediction of reading ability throughout primary school. Biol *Psychiatry*, ***66***(4), 341–348 doi:S0006-3223(09)00298-4 [pii] 10.1016/j.biopsych.2009.02.031

Maurer, U., Schulz, E., Brem, S., der Mark, S., Bucher, K., Martin, E., & Brandeis, D. (2011). The development of print tuning in children with dyslexia: Evidence from longitudinal ERP data supported by fMRI. *Neuroimage*, ***57***(3), 714–722. doi:S1053-8119(10)01348-0 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2010.10.055

Mugnaini, D., Lassi, S., La Malfa, G., & Albertini, G. (2009). Internalizing correlates of dyslexia. *World J Pediatr*, ***5***(4), 255–264. doi:10.1007/s12519-009-0049-7

Pennington, B. F., & Lefly, D. L. (2001). Early reading development in children at family risk for dyslexia. *Child Dev*, ***72***(3), 816–833.

Pleisch, G., Karipidis, II, Brauchli, C., Rothlisberger, M., Hofstetter, C., Stampfli, P., . . . Brem, S. (2019). Emerging neural specialization of the ventral occipitotemporal cortex to characters through phonological association learning in preschool children *Neuroimage*, ***189***, 813–831. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.01.046

Pleisch, G., Karipidis, II, Brem, A., Rothlisberger, M., Roth, A., Brandeis, D., . . . Brem, S. (2019). Simultaneous EEG and fMRI reveals stronger sensitivity to orth graphic strings in the left occipito-temporal cortex of typical versus poor beginning readers. *Dev Cogn Neurosci*, ***40***, 100717. doi:10.1016/j.dcn.2019.100717

Plewko, J., Chyl, K., Bola, L., Luniewska, M., Debska, A., Banaszkiewicz, A., . . . Jednorog, K. (2018). Letter and Speech Sound Association in Emerging Readers With Familial Risk of Dyslexia. *Frontiers in Human Neuroscience*, ***12***(393), 393. doi:10.3389/fnhum.2018.00393

Pugh, K. R., Mencl, W. E., Jenner, A. R., Katz, L., Frost, S. J., Lee, J. R., . . . Shaywitz, B. A. (2000). Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia). Ment Retard Dev Disabil Res Rev, ***6***(3), 207–213. doi:10.1002/1098–2779(2000)6:3<207::AID-MRDD8>3.0.CO;2-P

Raschle, N. M., Chang, M., & Gaab, N. (2011). Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. *Neuroimage*, ***57***(3), 742–749. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.055

Raschle, N. M., Stering, P. L., Meissner, S. N., & Gaab, N. (2014). Altered neuronal response during rapid auditory processing and its relation to phonological processing in prereading children at familial risk for dyslexia. *Cereb Cortex*, ***24***(9), 2489–2501. doi:10.1093/cercor/bht104

Raschle, N. M., Zuk, J., & Gaab, N. (2012). Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. *Proc Natl Acad Sci U S A*, ***109***(6), 2156–2161. doi:10.1073/pnas.1107721109

Richlan, F., Kronbichler, M., & Wimmer, H. (2009). Functional abnormalities in the dyslexic brain: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, ***30***(10), 3299–3308. doi:10.1002/hbm.20752

Richlan, F., Kronbichler, M., & Wimmer, H. (2011). Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults. *Neuroimage,* ***56***(3), 1735–1742 doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.040

Snowling, M. J., & Melby-Lervag, M. (2016). Oral language deficits in familial dyslexia: A meta-analysis and review. *Psychol Bull,* ***142***(5), 498–545. doi:10.1037/bul0000037

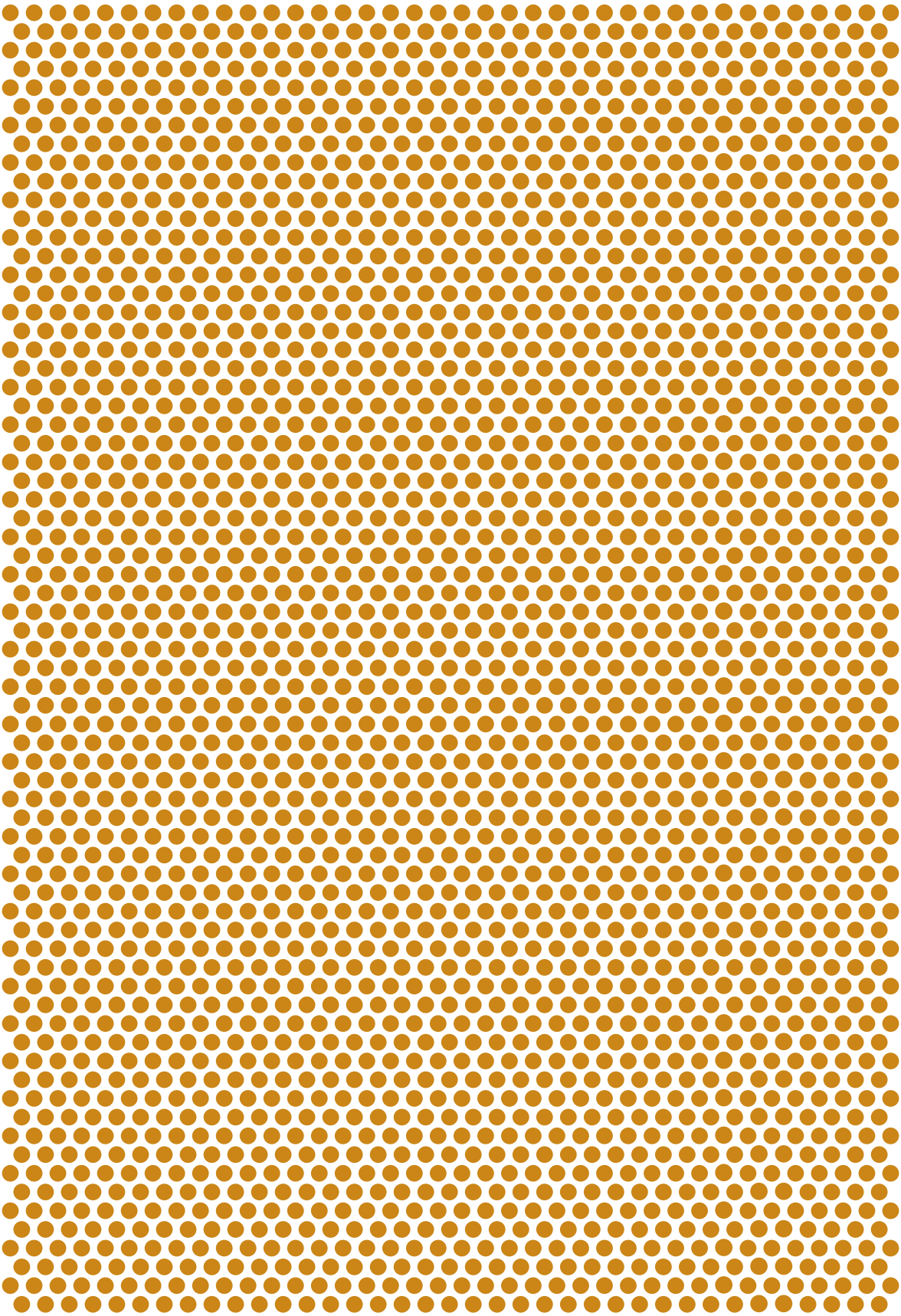
Vandermosten, M., Boets, B., Wouters, J., & Ghesquiere, P. (2012). A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies in reading and dyslexia. *Neurosci Biobehav Rev,* ***36***(6), 1532–1552. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.04.002

Vandermosten, M., Hoeft, F., & Norton, E. S. (2016). Integrating MRI brain imaging studies of pre-reading children with current theories of developmental dyslexia: A review and quantitative meta-analysis. *Curr Opin Behav Sci,* ***10***, 155–161. doi:10.1016/j.cobeha.2016.06.007

Vandermosten, M., Vanderauwera, J., Theys, C., De Vos, A., Vanvooren, S., Sunaert, S., . . . Ghesquiere, P. (2015). A DTI tractography study in pre-readers at risk for dyslexia. *Dev Cogn Neurosci,* ***14***, 8–15. doi:10.1016/j.dcn.2015.05.006

Wernicke, C. (1874). Der aphasiche Symptomenkomplex. *Cohen and Weigert; Breslau, Poland.*

Zaric, G., Fraga Gonzalez, G., Tijms, J., van der Molen, M. W., Blomert, L., & Bonte, M. (2014). Reduced neural integration of letters and speech sounds in dyslexic children scales with individual differences in reading fluency. *PloS One,* ***9***(10), e110337. doi:10.1371/journal.pone.0110337



www.pixart.ch