



**Universität  
Zürich** <sup>UZH</sup>

**Georg-Friedrich-Götz-Stiftung  
Medizinische Fakultät der Universität Zürich**



**Georg-Friedrich-Götz-Preis  
2014**



# Festschrift

## Georg-Friedrich-Götz-Preis 2014

aus Anlass der Verleihung des Georg-Friedrich-Götz-Preises 2014

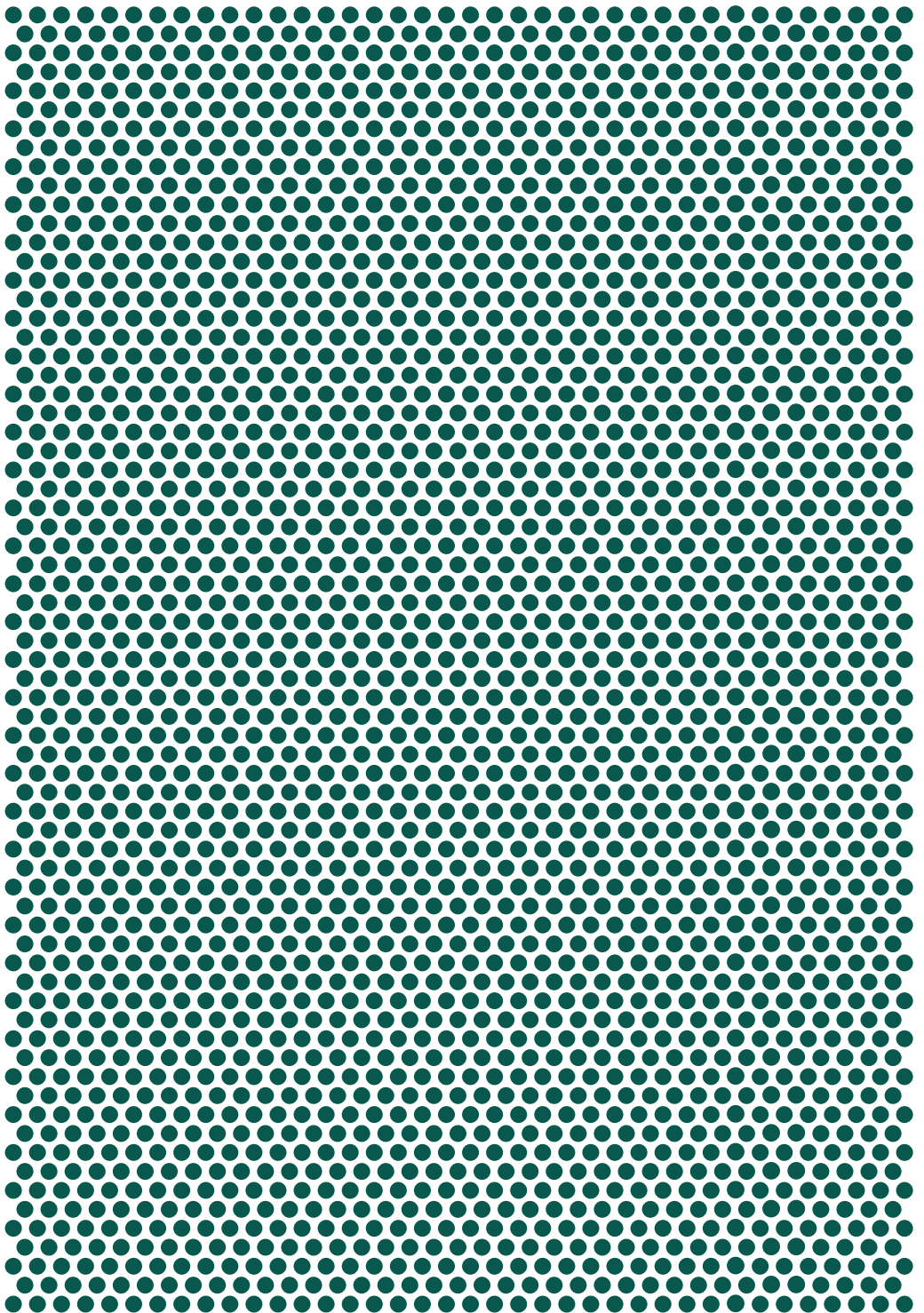
Prof. Dr. med. Bea Latal

*»Entwicklung von Kindern mit komplexen Herzfehlern:  
Langzeitfolgen und Zusammenhang mit zerebralen Veränderungen«*

Prof. Dr. sc. nat. Magdalini Polymenidou

*»Misregulated RNA processing in Amyotrophic Lateral Sclerosis and  
Frontotemporal Dementia«*

9. April 2015



# Inhaltsverzeichnis

<b>Tagungsprogramm</b>	<b>7</b>
<b>Georg Friedrich Götz</b>	<b>9</b>
<b>Laudationes</b>	<b>10</b>
<b>Die Preisträger 2014</b>	<b>15</b>
<b>Bisherige Preisträger</b>	<b>16</b>
<b>Bea Latal – Entwicklung von Kindern mit komplexen Herzfehlern</b>	<b>33</b>
<b>Magdalini Polymenidou – Misregulated RNA processing in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia</b>	<b>46</b>



# Tagungsprogramm

## Götz-Preisverleihung vom 9. April 2015

### Grosser Hörsaal Ost, UniversitätsSpital Zürich

- 17.15 Uhr Begrüssung der Gäste durch Prof. Dr. Dr. Klaus W. Grätz,  
Dekan der Medizinischen Fakultät
- 17.25 Uhr Einführung und Würdigung der Preisträgerin  
Frau Prof. Dr. med. Bea Latal  
durch Prof. Dr. Dr. Klaus W. Grätz, Dekan
- 17.30 Uhr Kurzreferat von Prof. Dr. med. Bea Latal,  
Abteilung Entwicklungspädiatrie, Universitäts-  
Kinderspital Zürich
- 17.55 Uhr Einführung und Würdigung der Preisträgerin  
Frau Prof. Dr. sc. nat. Magdalini Polymenidou  
durch Prof. Dr. Dr. Klaus W. Grätz, Dekan
- 18.00 Uhr Kurzreferat von Prof. Dr. sc. nat. Magdalini Polymenidou,  
Institut für Molekulare Biologie, Universität Zürich
- 18.25 Uhr Preisverleihung durch Prof. Dr. Michael Hengartner,  
Rektor der Universität Zürich,  
Präsident der Georg-Friedrich-Götz-Stiftung
- 18.30 Uhr Apéro



# 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.



9

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 Müllly 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 Müllly 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 Prof. A. Aguzzi (Präsident), Frau Prof. A. Trkola und Herrn Prof. G. A. Spinas schlägt für den Götz-Preis 2014 folgende Kandidatin vor:

Prof. Dr. med. Bea Latal

10

## Begründung

Frau Prof. Dr. med. Bea Latal wurde 1965 in Graz, Österreich geboren. Ihr Medizinstudium absolvierte sie an der Universität Zürich und promovierte im Jahre 1992 an derselben Universität über die neuromotorische Entwicklung von Schulkindern bei Prof. Remo H. Largo. Nach mehrjährigem Aufenthalt als *Clinical Research Fellow* am »Neonatal brain disorders center« am *Department of Neurology* und einer Ausbildung in klinischer Epidemiologie an der University of California in San Francisco kehrte sie an das Universitäts-Kinderspital Zürich zurück, wo sie 2000 den Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin und später den Schwerpunkt Entwicklungspädiatrie erlangte. Im Jahre 2004 schloss Frau Latal mit einem Master in *Public Health* ihre Ausbildung in klinischer Epidemiologie an der Universität Zürich ab. Die Habilitation erfolgte im Mai 2007 für das Gebiet Pädiatrie, speziell Entwicklungspädiatrie zu »Prediction of Neurodevelopmental Outcome after Neonatal Brain Injury«. Frau Latal publizierte bedeutende Arbeiten zur Entwicklung und Lebensqualität von Kindern nach Frühgeburtlichkeit, Asphyxie und komplexen Herzfehlern. Sie konnte in mehreren Artikeln in hochrangierten Zeitschriften zeigen, welche Entwicklungsauffälligkeiten bei diesen Kindern im Verlaufe ihrer Entwicklung auftreten können und wo die Ursachen für die Entwicklungsstörungen zu suchen sind als mögliche Ansätze gezielter Prävention respektive Intervention. Sie ist am Kinderspital Zürich eine inspirierende und motivierende Kraft, die ermöglichte, dass Nachsorgeprogramme und »Research in Outcome« im Rahmen der hochspezialisierten Medizin etabliert wurden. Frau Latal gilt ohne Zweifel als international führende Forscherin im Bereich der Kinder

mit Risiken für Entwicklungsbehinderungen. Erst kürzlich durfte sie dafür in Atlanta (USA) den ehrenvollen *Newburger-Bellinger Cardiac Neurodevelopmental Award* für ihre Leistungen in der *Outcome*-Forschung entgegennehmen. Frau Latal wurde im August 2014 von der Universität Zürich zur Titularprofessorin befördert.

Frau Latal ist eine ausgezeichnete und empathische Leitende Ärztin und seit 2012 auch Co-Leiterin der Abteilung Entwicklungspädiatrie am Universitäts-Kinderspital Zürich.

Frau Latal ist aber nicht nur eine erstklassige klinische Forscherin, sie ist ausserdem eine sehr engagierte und begeisternde Dozentin mit hohem didaktischen Geschick. Seit 2012 leitet sie die Stabstelle akademische Lehre am Kinderspital Zürich und ist ein grosses Vorbild sowie eine supportive Begleiterin für junge Klinikerinnen auf dem Weg ihrer klinisch-wissenschaftlichen Karrieren.

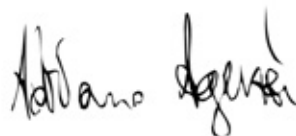
### Laudatio

Der Georg-Friedrich-Götz-Preis 2014 wird an Frau Prof. Dr. med. Bea Latal verliehen in Anerkennung ihres Beitrages zur Entwicklung und Lebensqualität von Kindern mit komplexen Herzfehlern.

Prof. Dr. Dr. K. W. Grätz  
Dekan



Prof. Dr. A. Aguzzi  
Präsident der Götz-Preis-Stiftung



Die Götz-Preis-Kommission, bestehend aus Herrn Prof. A. Aguzzi (Präsident), Frau Prof. A. Trkola und Herrn Prof. G. A. Spinas schlägt für den Götz-Preis 2014 folgende Kandidatin vor:

Prof. Dr. sc. nat. Magdalini Polymenidou

12

### **Begründung**

Dr. Magdalini Polymenidou was born in Greece in 1975 and studied Pharmacy at the Aristotle University of Thessaloniki. She did seminal work in the prion field during her time as a PhD student in Zurich. One of the main findings of her work was that CpG-containing oligonucleotides, which were proposed to cure prion disease in mice, actually cause severe immunosuppression. The significance of this finding extends beyond prions, since these oligonucleotides were in clinical trials for various conditions including cancer immunotherapy. Moreover, she developed and characterized a large panel of monoclonal antibodies that allowed her to define a novel molecular classification of human prion diseases that is now widely accepted by the field.

During her postdoctoral studies, Dr. Polymenidou worked on a different aspect of neurodegeneration and to focus on a problem of basic science. Her main goals were to acquire more skills, and also to be exposed to a different style of science, scientific education and mentoring. Moving to the United States to join the laboratory of Don Cleveland at UCSD, a top-notch scientist and a leader in the field of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), was clearly a smart move—particularly when considering its current outcome. In the Cleveland lab, she undertook a

challenging project that required her to develop a new set of expertise. There she established technologies linked to high-throughput sequencing, which enabled her to ask fundamental questions regarding the role of two RNA-binding proteins – TDP-43 and FUS/TLS—recently identified as key players in ALS. With these tools she identified the mRNA targets of TDP-43 in the central nervous system and defined TDP-43-dependent alterations in RNA-processing. Her work provides insights for the selective vulnerability of neurons to the interruption of TDP-43, and was recently published in Nature Neuroscience.

Dr. Polymenidou is determined to continue working on aspects of TDP-43 and FUS/TLS biology as an independent investigator. Her research plan combines basic and translational research, exploiting genomic approaches, all firmly rooted on her expertise.

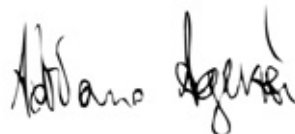
### Laudatio

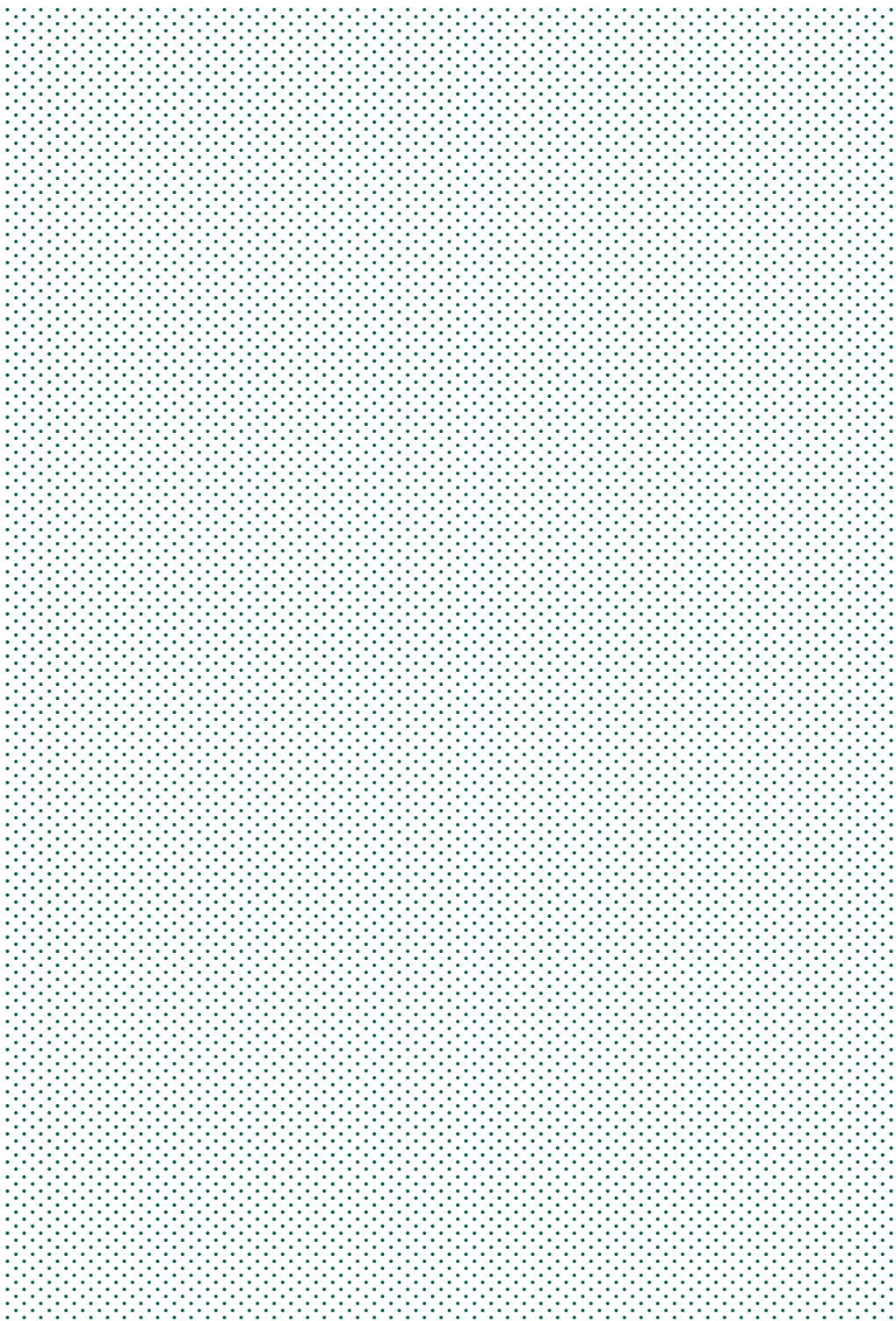
The Götze Prize 2014 is awarded to Dr. Magdalini Polymenidou for her achievements in clarifying the basis of neurodegeneration.

Prof. Dr. Dr.K.W. Grätz  
Dekan



Prof. Dr. A. Aguzzi  
Präsident der Götze-Preis-Stiftung





# Die Preisträger 2014



Prof. Dr. med. Bea Latal,  
Abteilung Entwicklungspädiatrie,  
Universitäts-Kinderspital Zürich

15



Prof. Dr. sc. nat. Magdalini Polymenidou,  
Institut für Molekulare Biologie,  
Universität Zürich

# Bisherige Preisträger des Georg Friedrich Götz-Preises

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 Regulationseiwisse und  
der Ca-Ionen bei der Muskelkontraktion«

*PD Dr. P. Rügsegger*

Institut für Biomedizinische Technik der Universität und der ETH Zürich

»Erleichterung der Osteoporoseforschung durch Entwicklung computer-  
tomographischer Verfahren für die Erfassung von graduellen Verände-  
rungen 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  
 »Fussgängererletzungen 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 Bächli*  
Institut für Immunologie und Virologie der Universität Zürich  
»Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von Viren«

21

*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 Zahnrestorationen 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 Gewebeeränderungen  
und Organfunktionen«

22

*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 *Frau 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 *Frau 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 Nervenfasernwachstums  
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  
»Kongenitale Defekte der Glykolyisierung:  
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 *Frau 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 *Frau 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«

**28** 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 Magenkrebserreger *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

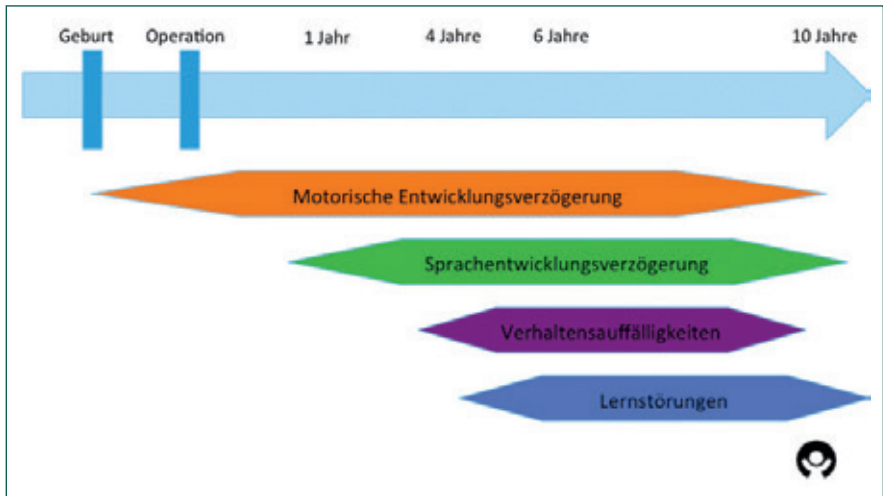
»Tissue Engineering von Haut – was wir von der Natur lernen können«

*Prof. Dr. Massimo Lopes*

Institut für Molekulare Krebsforschung, Universität Zürich

»DNA-Replikationsstress und daraus resultierende Erkrankungen«





**Abbildung 1.**

Schematische Darstellung von möglichen Entwicklungsbeeinträchtigungen in Abhängigkeit vom Alter des Kindes

# Entwicklung von Kindern mit komplexen Herzfehlern: Langzeitfolgen und Zusammenhang mit zerebralen Veränderungen

Bea Latal

Fehlbildungen des Herzens gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen und betreffen 6–8 von 1000 Neugeborenen (Hoffman and Kaplan, 2002). Die Hälfte dieser Kinder müssen innerhalb der ersten Tage bis Wochen an der Herz-Lungen-Maschine operiert werden, damit sie überleben können. Seitdem die erste Operation an der Herz-Lungen-Maschine 1953 durch Dr. Gibbon in Philadelphia erfolgreich durchgeführt wurde (Böttcher and Woysch, 2006), haben sich die operativen Techniken und die anästhesiologischen sowie intensivmedizinischen Möglichkeiten so stark weiterentwickelt, dass heute fast alle Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern die Operationen an der Herz-Lungen-Maschine überleben (Wernovsky, 2008). Dadurch steigt die Zahl von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler stetig an.

Dieser Trend bedingt, dass es nicht mehr nur ums Überleben dieser Patienten geht, sondern deren Lebensqualität und Entwicklung untersucht werden muss, um mögliche Beeinträchtigungen zu beschreiben. Erst ein besseres Verständnis dieser Einschränkungen

und die Suche nach deren Ursachen erlaubt den Einsatz entsprechender präventiver oder frühzeitig therapeutischer Interventionen mit dem Ziel, die Langzeitentwicklung dieser Patienten zu verbessern.

## *Entwicklungsbeeinträchtigungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern*

Diverse Studien im Ausland (Newburger, Silbert et al., 1984; Karl, Hall et al., 2004; Majnemer, Limperopoulos et al., 2008) und aus unserer Forschungsgruppe »Reachout« und »Herz und Hirn« (Knirsch, Liamlahi et al., 2012; von Rhein, Dimitropoulos et al., 2012; Schaefer, von Rhein et al., 2013; Liamlahi, von Rhein et al., 2014) konnten zeigen, dass die Entwicklung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern, welche eine Operation an der Herz-Lungen-Maschine brauchen, in verschiedenen Entwicklungsbereichen beeinträchtigt sein kann. Diese Beeinträchtigungen können die motorische Entwicklung, die kognitive oder auch die sprachliche Entwicklung betreffen und auch zu Verhaltensauffälligkeiten führen (siehe Abbildung 1).

Dabei ist zu betonen, dass diese, in

der Regel leicht ausgeprägten, Entwicklungsstörungen nur bei ca. 20–40 Prozent aller Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern vorkommen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von verschiedenen Faktoren abhängt.

Diese Erkenntnisse werfen einige Fragen auf. Können sich Entwicklungsbeeinträchtigungen auswachsen und sind somit Ausdruck einer Reifungsverzögerung? Wie sieht der Langzeitverlauf dieser Kinder aus? Welche Beeinträchtigungen bleiben bestehen und wirken sich auf die berufliche Situation und das Erwachsenenleben aus? Zudem stellt sich die wichtige Frage nach der Ursache dieser Entwicklungsprobleme. Stehen sie im Zusammenhang mit der Operation oder dem postoperativen Management oder treten sie bereits vor der Operation auf und sind Ausdruck einer verzögerten intrauterinen Reifung? Antworten auf diese Fragen haben wichtige Auswirkungen auf die operativen Behandlungsstrategien und auf mögliche therapeutische Interventionen mit dem Ziel, die Entwicklungsmöglichkeiten dieser Kinder zu verbessern.

#### *Interdisziplinäre Kohortenstudien seit 2004*

Im Jahre 2004 wurde die Kinderherzchirurgie dem Kinderspital Zürich angegliedert. Seit Beginn dieses Jahres

bilden die Kinderherzchirurgie und die Kinderkardiologie des Kinderspitals Zürich zusammen das grösste pädiatrische Herzzentrum der Schweiz. Um den oben aufgeführten Fragen nachzugehen, begannen wir 2004 mit unseren interdisziplinären Kohortenstudien am Kinderspital Zürich.

Dabei beschrieben wir im ersten Schritt mögliche Entwicklungsbeeinträchtigungen, um danach zu untersuchen, inwieweit diese ein strukturelles zerebrales Korrelat hatten. Als nächstes untersuchten wir mögliche Ursachen dieser Veränderungen mit besonderem Augenmerk auf das zeitliche Auftreten in Zusammenhang mit der Operation an der Herz-Lungen-Maschine.

#### *Entwicklung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern im Langzeitverlauf*

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten wir 95 Kinder im Alter von 10 Jahren (Liamlahi, von Rhein et al., 2014), welche wegen eines angeborenen Herzfehlers in der frühen Kindheit operiert werden mussten. Wir konnten zeigen, dass sowohl der IQ als auch die motorischen Leistungen leicht unter der Altersnorm lagen. Keines dieser Kinder hatte eine genetische Grunderkrankung, welche ursächlich für diese Beeinträchtigungen verantwortlich gemacht werden konnte. Die Abbildung 2 zeigt, dass der Anteil an Kindern, deren motorischen

Leistungen unter der 10. Perzentile lagen, im Vergleich zur Norm in allen motorischen Bereichen ähnlich erhöht waren (siehe Abbildung 2).

Die Hälfte aller Kinder mit angeborenen Herzfehlern und motorischen Problemen zeigten auch Verhaltensauffälligkeiten, welche mittels elterlichen Fragebögen erfasst wurden. Am meisten betroffen waren dabei die Bereiche ›Emotionalität‹ und ›Kontakt zu Gleichaltrigen‹. Auch erhielten Kinder, welche sowohl motorische Probleme wie auch Verhaltensauffälligkeiten aufwiesen deutlich häufiger

therapeutische und pädagogische Unterstützungen als diejenigen Kinder mit angeborenen Herzfehlern, welche keine kombinierten Probleme aufwiesen. Diese Befunde verdeutlichen, dass Kinder mit angeborenen Herzfehlern nicht nur motorische, sondern auch Verhaltensprobleme aufweisen können, die klinisch relevant sind, was der erhöhte therapeutische Bedarf aufzeigt. Ob die Verhaltensprobleme primärer Natur sind, also möglicherweise das Resultat einer neurologischen Entwicklungsstörung, oder sekundär als Folge der motorischen Probleme und

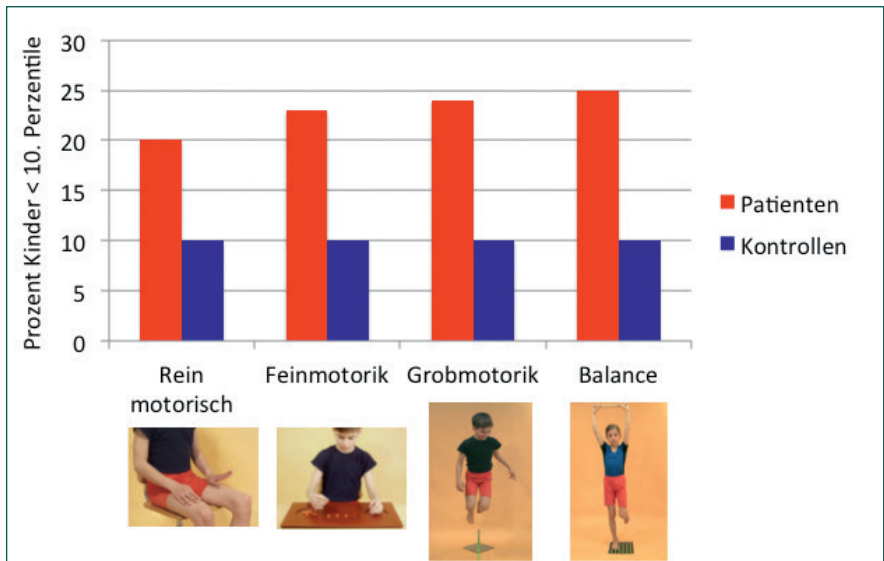
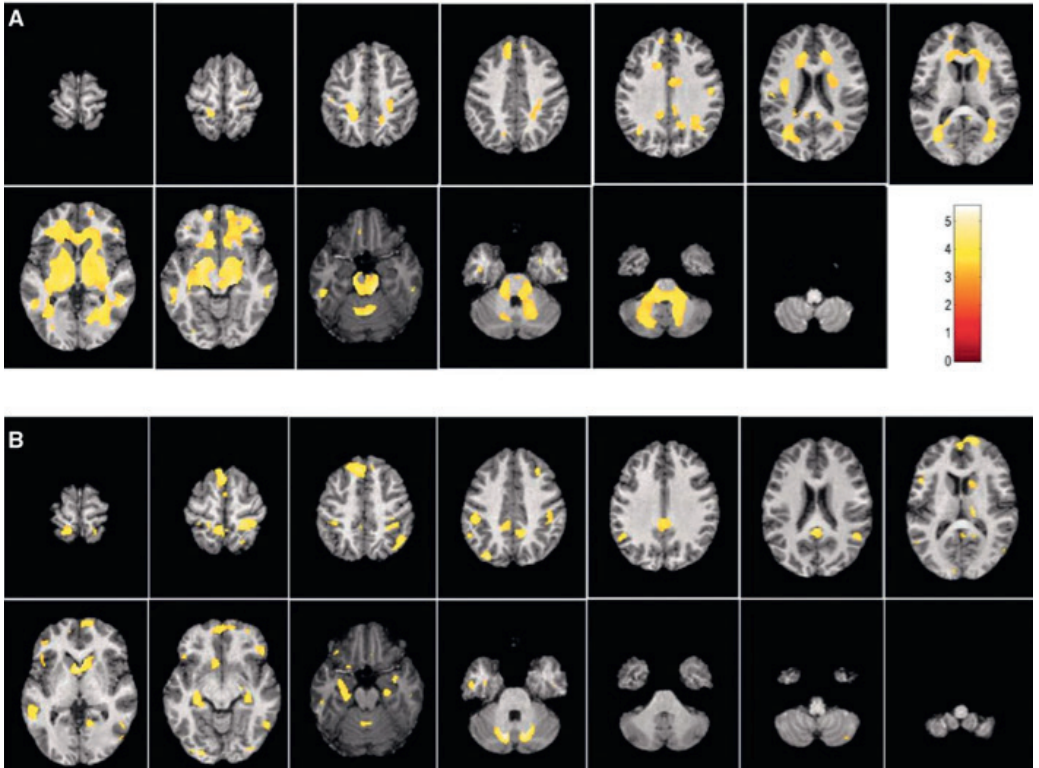


Abbildung 2.

Prozentualer Anteil von Kindern mit motorischen Leistungen unter der 10. Perzentile aufgeteilt in Kinder mit angeborenen Herzfehlern (Patienten, roter Balken) im Vergleich zur Norm (blauer Balken) im Alter von 10 Jahren.



**Abbildung 3.**

Farbige Gehirnkarte (axiale Darstellung), welche die Unterschiede der regionalen Hirnvolumina zwischen Patienten mit angeborenem Herzfehler und Kontrollen zeigt.  $P < 0.001$ . Die Farben repräsentieren T-Werte (korrigiert für Alter und Geschlecht) (A) Weisse Hirnsubstanz; (B) Graue Hirnsubstanz. (von Rhein, Buchmann et al. 2014)

der damit verbundenen sozialen Einschränkungen zu sehen sind, bleibt offen. Natürlich ist eine Kombination dieser Wirkungsmechanismen möglich. Zusätzlich spielt sicherlich auch ein durch die kardiale Erkrankung des Kindes belastetes elterliches Umfeld im Umgang mit Verhaltensproblemen eine Rolle.

#### *Kaum Beeinflussung der Lebensqualität*

Die mit 10 Jahren untersuchte Kohorte wurde erneut im Alter von knapp 14 Jahren untersucht und mit gesunden Kontrollkindern verglichen. Dabei konnten wir zeigen, dass bei einem Teil der Jugendlichen Beeinträchtigungen in diversen Entwicklungsbereichen (zum Beispiel ›totaler IQ‹, ›logisch-abstraktes Denken‹ und ›Arbeitsgedächtnis‹) persistierten und Schwierigkeiten in motorischen wie auch visuo-motorischen Funktionen vorkamen. Interessanterweise waren die Jugendlichen in ihrer Lebensqualität nicht eingeschränkt (Schaefer, von Rhein et al., 2013). Dies entspricht auch den Resultaten einer Studie, die mit 207 Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern im Alter zwischen 17 und 20

Jahren durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass sich deren schulische und berufliche Situation nicht von der von Kontrollkindern unterschied. Einzig Kinder mit einem schweren angeborenen Herzfehler (18 %) besuchten seltener ein Gymnasium oder eine höhere Sekundarschule als solche mit einem weniger schweren Herzfehler (Schaefer, Hoop et al., 2015). Wichtig dabei war, dass knapp 80 % aller befragten Jugendlichen mit ihrer schulischen oder beruflichen Situation zufrieden waren. Der Grund für diese Zufriedenheit könnte in einer Anpassung der individuellen Erwartungen an ihre schulischen und beruflichen Möglichkeiten, sowie an den vielfältigen Unterstützungsangeboten liegen.

#### *Zerebrale Veränderungen bei Adoleszenten mit angeborenen Herzfehlern*

Um ein neurologisches Korrelat möglicher Entwicklungsbeeinträchtigungen zu suchen, wurde neben der kognitiven und motorischen Untersuchung bei 53 Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern auch eine zerebrale Magnetresonananzuntersuchung durchgeführt. Bei 21 % aller untersuchten Jugendlichen

zeigte sich eine makroskopisch sichtbare Verringerung des Hirnvolumens (von Rhein, Scheer et al., 2011). Die genaue Ausmessung der Hirnvolumina ergab, dass selbst bei den Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern ohne erkennbare Hirnläsion im Vergleich zu gesunden Kontrollen das Hirnvolumen um durchschnittlich 5–11 % verringert war. Dabei waren alle Hirnregionen ähnlich stark betroffen (siehe Abbildung 3).

Jugendliche mit einem zyanotischen Herzfehler zeigten stärkere Volumenverminderungen als solche mit einem azyanotischen Herzfehler. Wichtig war in diesem Zusammenhang auch, dass operative Parameter wie die Dauer der Operation an der Herz-Lungen-Maschine, Anzahl durchgeführter Operationen oder postoperative Komplikationen keinen Einfluss auf das spätere Hirnvolumen hatten. Ausserdem schätzen diverse Studien den Einfluss der Operation auf spätere Entwicklungsstörungen als gering ein. Diese Resultate weisen darauf hin, dass die Langzeitauswirkungen ihre Ursache weniger in der Operation an der Herz-Lungen-Maschine als in Vorgängen in

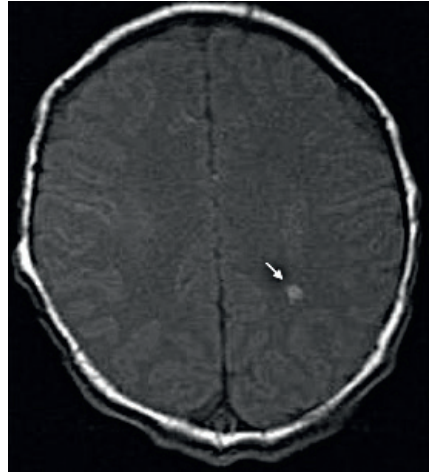
der präoperativen oder vorgeburtlichen Phase haben müssen. Um dieser Frage nachzugehen, muss das zeitliche Auftreten von zerebralen Veränderungen im Zusammenhang mit der Operation und der Geburt gesetzt werden.

#### *Präoperative Veränderungen des Gehirns bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern*

Da verschiedene Studien den Einfluss der Operation an der Herz-Lungen-Maschine auf spätere Entwicklungsstörungen als relativ gering einschätzten und auch unterschiedliche Operationstechniken keinen bedeutenden Einfluss auf die kognitive Langzeitentwicklung der untersuchten Kinder ergaben, verlagerte sich der Fokus der Forschung auf mögliche vorbestehende, präoperativ auftretende oder dann bereits vorliegende zerebrale Veränderungen. Unterstützt wird diese Hypothese durch Resultate aus der eigenen und einer anderen Forschungsgruppe, welche zeigten, dass bis zu 60 Prozent aller Neugeborenen und Säuglinge bereits vor der Operation an der Herz-Lungen-Maschine entwicklungsneurologische Auffälligkeiten aufwiesen (Limperopoulos, Majnemer et al. 2000;

Bertholdt, Latal et al., 2014). Diese Auffälligkeiten, bestehend aus Tonusveränderungen und Regulationsstörungen, hatten einen hohen prädiktiven Wert für die spätere Entwicklung (Limperopoulos, Majnemer et al., 2002). Jedoch konnten und können nicht alle Kinder vor der Operation verlässlich untersucht werden.

Die zerebrale Magnetresonananz-Bildgebung (MRI) bietet hier eine sensitive Methode um zerebrale Veränderungen vor und nach einer Herzoperation darzustellen. Ausgedehnte Erfahrungen mit dem zerebralen MRI bestehen bereits in anderen Risikopopulationen (zum Beispiel sehr kleinen Frühgeborenen oder Kinder mit perinataler Asphyxie). Studien haben gezeigt, dass bereits vor der Operation an der Herz-Lungen-Maschine bei ungefähr 20–50% aller Neugeborenen, die innerhalb der ersten Tage wegen eines schweren angeborenen Herzfehlers operiert werden müssen, zerebrale Läsionen, bestehend aus kleinen Infarkten oder Läsionen der weissen Substanz, zu finden sind (Miller, McQuillen et al. 2004; Algra, Jansen et al. 2014; Bertholdt, Latal et al., 2014) (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4.**

Axiales T1 gewichtetes zerebrales MR Bild eines Neugeborenen mit Transposition der grossen Gefässe vor Operation an der Herz-Lungen-Maschine mit einer kleinen Läsion der weissen Substanz.

#### *Intrauterine Hirnreifungsverzögerung*

Die zerebralen Läsionen, die vor der Operation beschrieben werden, betreffen vor allem die weisse Substanz, eine Hirnstruktur, die typischerweise bei Frühgeborenen besonders vulnerabel ist. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Hirnreifung von Neugeborenen mit schwerem an-

geborenen Herzfehler um circa vier Wochen verzögert ist (Miller, McQuillen et al. 2007; Licht, Shera et al., 2009). Dazu passend sind Resultate von fetalen MRI-Untersuchungen, die zeigen konnten, dass die Hirnreifung ab der 30. Schwangerschaftswoche bei Föten mit schwerem angeborenem Herzfehler verzögert sein kann (Limperopoulos, Tworetzky et al., 2010). Möglicherweise führt die verzögerte Hirnreifung im Zusammenhang mit Kreislaufinstabilitäten im Rahmen der Umstellung auf die extrauterine Zirkulation nach der Geburt zu einer erhöhten zerebralen Vulnerabilität und damit zu den oben beschriebenen präoperativen zerebralen, am ehesten ischämischen Läsionen. Noch gänzlich offen ist die Ursache der oben beschriebenen intrauterinen Hirnreifungsverzögerung. Es könnte sich um Perfusionsstörungen im Rahmen der Herzfehlbildung handeln, die bei erhöhtem Energiebedarf der Organe und besonders des stark wachsenden Gehirns im dritten Trimenon zu Reifungsverzögerungen führen. Auch sind genetische Einflussfaktoren zu postulieren, die ausserhalb bekannter genetischer Syndrome gleichzeitig zu

einer Störung der Hirnreifung wie auch zu einer Herzfehlbildung führen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern eine Kombination von bereits intrauterin einsetzender, verzögerter Hirnreifung und präoperativer, meist milder Hirnläsionen aufweisen können. Offen bleibt, wie weit diese Veränderungen überhaupt mit späteren Entwicklungsauffälligkeiten korrelieren und ob sie zu einer erhöhten intraoperativen zerebralen Vulnerabilität führen können. Die Tatsache, dass Adoleszente mit angeborenen Herzfehlern sowohl Entwicklungsprobleme wie auch zerebrale Veränderungen aufweisen können, lässt vermuten, dass die oben beschriebenen Veränderungen persistieren und zu langfristigen Entwicklungsbeeinträchtigungen führen könnten, die rechtzeitig erkannt und behandelt jedoch in ihrer Ausprägung gemildert werden könnten.

#### *Offene Forschungsfragen*

Die oben beschriebenen Forschungsergebnisse eröffnen weitere Forschungsfragen. Es stellt sich die Frage, ob man mittels funktioneller Hirnaktivitätsme-

thoden wie das EEG, das amplitudenintegrierte EEG oder das high-density EEG besser erfassen kann, ob eine verzögerte Hirnreifung auch effektiv zu einer Veränderung der Hirnfunktion und damit zu einer Entwicklungsbeeinträchtigung führt. Dies würde helfen, diejenigen Kinder zu identifizieren, die von einer frühen therapeutischen Intervention profitieren würden. Hierzu gibt es bereits relativ viele mögliche Medikamente, die in der Neuroprotektionsforschung bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit perinataler Asphyxie in Erprobung sind.

Des Weiteren muss besser untersucht werden, welche Faktoren intrauterin zu einer Veränderung der Hirnentwicklung führen und welche Bedeutung eine allfällig veränderte Hirnperfusion hat. Der Entwicklung von neuen MRI-Methoden, die eine höhere Auflösung und schnellere Bildfassung ermöglichen und auch die Hirnperfusion messen können, kommt dabei eine grosse Bedeutung zu. Der Einfluss von genetischen Faktoren, die sowohl zu einer veränderten Hirnreifung führen wie auch einen Herzfehler ergeben und somit eine übergeordnete

ursächliche Rolle spielen, muss in interdisziplinären Forschungsgruppen mit Humangenetikern und Entwicklungsneurobiologen untersucht werden. Dadurch könnte eine bessere Vorhersagbarkeit für die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklungsstörung erreicht werden.

Neben einer kontinuierlichen Verbesserung von intra- und postoperativen Bedingungen wie auch einer besseren Monitorisierung der zerebralen Aktivität vor, während und nach der Operation an der Herz-Lungen-Maschine steht die Identifikation von veränderbaren Risikofaktoren im Vordergrund.

#### *Implikationen für die Patientenbetreuung*

Eine Verbesserung der langfristigen Entwicklung und somit der Schulung, Berufsfindung und der Lebensqualität ist das oberste Ziel von Forschungsbemühungen in den verschiedenen Fachdisziplinen, die sich mit Kindern mit angeborenen Herzfehlern befassen. Angesichts der Komplexität der Fehlbildung und deren operativen Behandlung und der Tatsache, dass wahrscheinlich ein bedeutender Anteil der Entwicklungsbeeinträchtigungen einen

pränatalen Ursprung hat, wird es trotz lebensnotwendiger Interventionen und Prävention weiterhin Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern geben, die Entwicklungsbeeinträchtigungen aufweisen. Deshalb muss der Betreuung der Kinder und der Begleitung der Eltern ein hoher Stellenwert eingeräumt werden.

Analog zur spezialisierten Nachsorge für Frühgeborene und Kinder nach schwerer perinataler Asphyxie muss eine Nachsorge auch allen Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern und Operation an der Herz-Lungen-Maschine angeboten werden und bis ins Schulalter an entsprechend spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Dadurch können allfällige Entwicklungsauffälligkeiten früh erfasst und therapeutisch begleitet werden. Gleichzeitig muss eine möglicherweise belastete Familiensituation erkannt und mit Angeboten wie beispielsweise der Betreuung durch eine Kardiopsychiaterin unterstützt werden.

Aufgrund der Erfahrungen in der Betreuung von Kindern mit Entwicklungsproblemen ist neben der Erfassung von Entwicklungsdefiziten die

Beschreibung von individuellen Stärken besonders wichtig. Dies ermöglicht dem Kind, ein gutes Selbstvertrauen aufzubauen und so mit seinen Schwächen besser umzugehen. Dabei gehen wir in der Betreuung der Kinder und Beratung der Eltern von Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern gleich wie bei anderen Kindern mit Entwicklungsproblemen vor und erarbeiten ein individuelles Entwicklungsprofil, das die Stärken und Schwächen bildlich darstellt. Zudem werden daraus Schlüsse für therapeutische oder pädagogische Begleitungen gezogen, um den Kindern eine optimale schulische Laufbahn zu ermöglichen (Jenni, Benz et al., 2011).

Für eine optimale Begleitung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern ist es zudem wichtig, dass sowohl betroffene Eltern wie auch medizinische, therapeutische und pädagogische Fachpersonen besser über mögliche Entwicklungsbeeinträchtigungen von Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern informiert werden. Nur dadurch kann eine Sensibilisierung für deren Bedürfnisse geschaffen werden. Auch in der Berufswahl muss mehr auf

mögliche – auch kardiale – Einschränkungen geachtet werden und zusammen mit den Jugendlichen Wege für eine optimale Berufswahl gefunden werden.

*Mein Dank geht an alle Patientinnen und Patienten und an deren Eltern, die an den verschiedenen Forschungsprojekten teilnehmen oder teilgenommen haben. Auch danke ich den Studienkoordinatorinnen Ingrid Beck und Gabriela Staub, die mit grossem Engagement die Durchführung der Studien ermöglichen.*

Die beteiligten Forschungsgruppen am Kinderspital sind die »Reachout«-Forschungsgruppe (Ko-Leitung mit Prof. Dr. phil. Markus Landolt) und die »Herz-und-Hirn«-Forschungsgruppe (Ko-Leitung mit PD Dr. med. Walter Knirsch) mit folgenden Fachrichtungen und deren Forschungsverantwortlichen (in alphabetischer Reihenfolge): Anästhesiologie (Dr. med. Christoph Bürki), Entwicklungspädiatrie (Prof. Dr. med. Bea Latal MPH und Dr. med. Michael von Rhein), Intensivmedizin und Neonatologie (Prof. Dr. med. Vera Bernet), Kardiochirurgie (Prof.

Dr. med. Michael Hübler und PD Dr. med. Hitendu Dave), Kardiologie (PD Dr. med. Walter Knirsch und Prof. Oliver Kretschmar), Neuropädiatrie (Prof. Dr. med. Barbara Plecko), Psychosomatik und Psychiatrie (Prof. Dr. phil. Markus Landolt), Radiologie (PD Dr. med. Christian Kellenberger und Dr. med. Ianina Scheer) und Zentrum für MR Forschung (PD Dr. phil. Ruth O’Gorman Tuura). Weitere Forschungskollaborationen bestehen mit der Neonatologie (PD Dr. med. Cornelia Hagmann) und mit der Kardiologie (PD Dr. med. Matthias Greutmann) des Universitätsspitals Zürich.

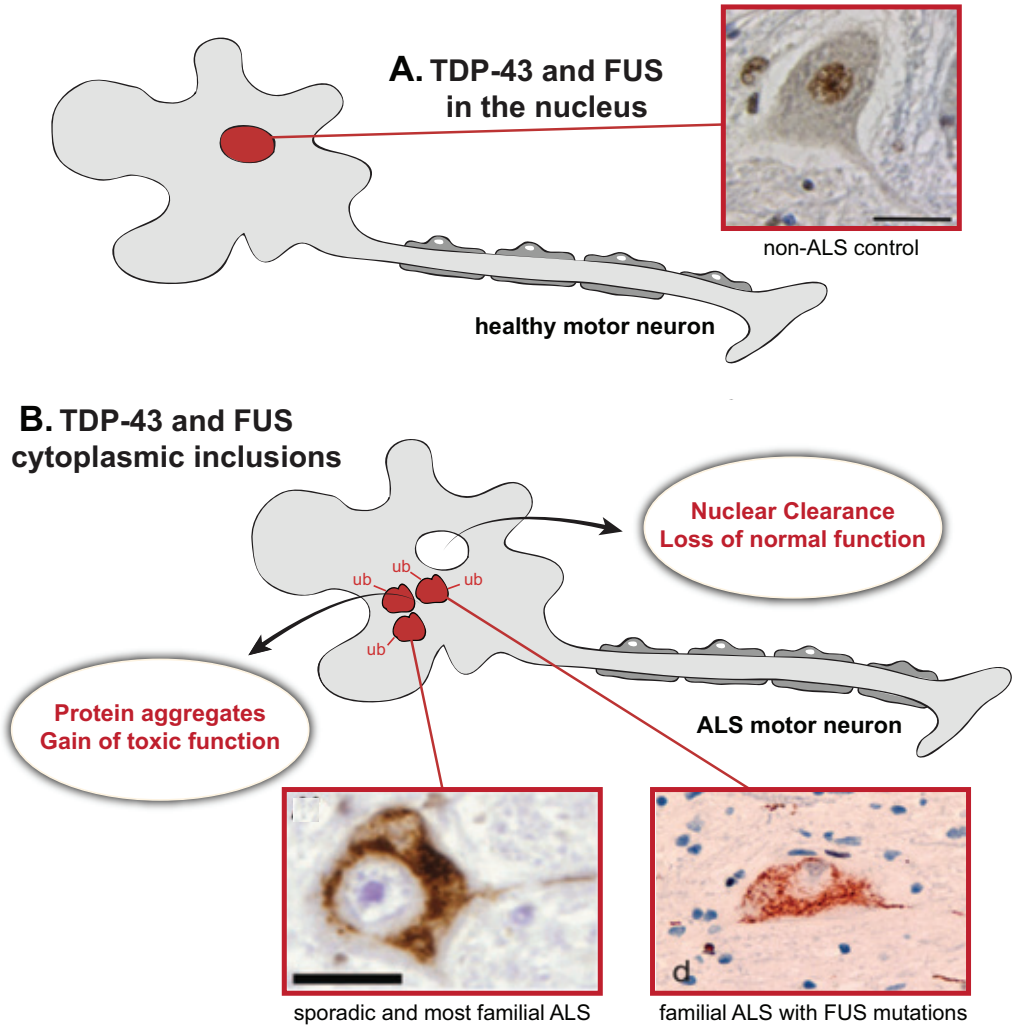
Ich möchte den beiden Mitbegründern der Studien, Katharina Waldvogel und Urs Bauersfeld, gedenken, die leider zu früh verstorben sind.

Unsere Forschung wird unterstützt durch die Schweizerische Herzstiftung, die Mäxi Stiftung, die Stiftung Mercator Schweiz, die Olga Mayenfisch Stiftung, die Anna Müller Grocholski-Stiftung, EMDO Stiftung und die Eleonorenstiftung.

## Literatur

- Algra, S.O., N.J. Jansen, et al. (2014). »Neurological injury after neonatal cardiac surgery: a randomized, controlled trial of 2 perfusion techniques.« *Circulation* 129(2): 224–33.
- Bertholdt, S., B. Latal, et al. (2014). »Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery.« *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 45(4): 625–32.
- 44 Böttcher, W. and H. Woysch (2006). »Die erste erfolgreiche herzchirurgische Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine.« *Z Herz- Thorax- Gefäßschir*(20): 248–260.
- Hoffman, J.I. and S. Kaplan (2002). »The incidence of congenital heart disease.« *J Am Coll Cardiol* 39(12): 1890–900.
- Jenni, O., C. Benz, et al. (2011). »Wenn die kindliche Entwicklung nicht im Gleichschritt verläuft; Kinder mit Entwicklungsauffälligkeiten besser verstehen.« *Pädiatrie up2date* 2: 199–228.
- Karl, T.R., S. Hall, et al. (2004). »Arterial switch with full-flow cardiopulmonary bypass and limited circulatory arrest: neurodevelopmental outcome.« *J Thorac Cardiovasc Surg* 127(1): 213–22.
- Knirsch, W., R. Liamlahi, et al. (2012). »Mortality and neurodevelopmental outcome at 1 year of age comparing hybrid and Norwood procedures.« *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 42(1): 33–9.
- Liamlahi, R., M. von Rhein, et al. (2014). »Motor dysfunction and behavioural problems frequently coexist with congenital heart disease in school-age children.« *Acta paediatrica* 103(7): 752–8.
- Licht, D.J., D.M. Shera, et al. (2009). »Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects.« *J Thorac Cardiovasc Surg* 137(3): 529–36; discussion 536–7.
- Limperopoulos, C., A. Majnemer, et al. (2002). »Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects.« *J Pediatr* 141(1): 51–8.

- Limperopoulos, C., A. Majnemer, et al. (2000). »Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery.« *J Pediatr* 137(5): 638–45.
- Limperopoulos, C., W. Tworetzky, et al. (2010). »Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy.« *Circulation* 121(1): 26–33.
- Majnemer, A., C. Limperopoulos, et al. (2008). »Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects.« *J Pediatr* 153(1): 55–60.
- Miller, S.P., P.S. McQuillen, et al. (2007). »Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease.« *N Engl J Med* 357(19): 1928–38.
- Miller, S.P., P.S. McQuillen, et al. (2004). »Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries.« *Ann Thorac Surg* 77(5): 1698–706.
- Newburger, J.W., A.R. Silbert, et al. (1984). »Cognitive function and age at repair of transposition of the great arteries in children.« *The New England journal of medicine* 310(23): 1495–9.
- Schaefer, C., R. Hoop, et al. (2015). »Academic achievement and satisfaction in adolescents with CHD.« *Cardiol Young in press*.
- Schaefer, C., M. von Rhein, et al. (2013). »Neurodevelopmental outcome, psychological adjustment, and quality of life in adolescents with congenital heart disease.« *Developmental medicine and child neurology* 55(12): 1143–9.
- von Rhein, M., A. Buchmann, et al. (2014). »Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease.« *Brain: a journal of neurology* 137(Pt 1): 268–76.
- von Rhein, M., A. Dimitropoulos, et al. (2012). »Risk factors for neurodevelopmental impairments in school-age children after cardiac surgery with full-flow cardiopulmonary bypass.« *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144(3): 577–83.
- von Rhein, M., I. Scheer, et al. (2011). »Structural brain lesions in adolescents with congenital heart disease.« *The Journal of pediatrics* 158(6): 984–9.
- Wernovsky, G. (2008). »The paradigm shift toward surgical intervention for neonates with hypoplastic left heart syndrome.« *Arch Pediatr Adolesc Med* 162(9): 849–54.



**Figure 1: TDP-43 and FUS cause ALS and FTD via loss of function, gain of toxic function or both**

(A) TDP-43 and FUS are both primarily localized in the nucleus of healthy neurons in control individuals. (B) The pathologic hallmark of ALS is the presence of ubiquitinated protein inclusions in motor neurons and glial cells primarily of the spinal cord and motor cortex. The major protein component of these inclusions is different in the various types of ALS, highlighting the heterogeneity of the disease. In the majority of ALS cases, including all sporadic and most familial cases, the ubiquitinated inclusions contain TDP-43. Exceptions are rare fALS patients that carry mutations in FUS, in which the cytoplasmic inclusions do not contain TDP-43, but FUS protein. When TDP-43 or FUS accumulate in the cytoplasm, they are excluded from the nucleus, where they normally reside in healthy cells. These alterations suggest that either loss of normal TDP-43/FUS function or gain of toxicity (or both) may trigger neuronal dysfunction and death.

# Misregulated RNA processing in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia

Magdalini Polymenidou

Our research is focused on understanding the molecular mechanisms leading to neurodegenerative disorders, such as Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Frontotemporal Dementia (FTD). ALS affects motor neurons and leads to progressive paralysis (Laferriere and Polymenidou, 2015), while FTD leads to language and behavioral dysfunction (Neary et al., 2000). Both diseases are devastating and cause death within a few years from diagnosis. Recent discoveries have shown that the two diseases are genetically and pathologically linked (Ling et al., 2013; Polymenidou et al., 2012), perhaps caused by the same molecular mechanism that harms neurons and causes them to progressively malfunction and die. So our work aims at understanding the following questions.

1. What is the molecular mechanism(s) triggering neuronal death in ALS and FTD?
2. Which pathway(s) drive the relentless progression of neurodegeneration in ALS and FTD?

*ALS and FTD are linked genetically, clinically and pathologically*

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that primarily targets motor neurons resulting in progressive paralysis and death within a few years from onset. Just like Alzheimer's, Parkinson's and other neurodegenerative diseases, a proportion (~10%) of ALS is dominantly inherited, while the remaining 90% (referred to as sporadic) do not have familial history. With the discovery of mutations in the gene encoding superoxide dismutase 1 (SOD1) as causative for 20% of inherited ALS (Rosen et al., 1993), and the generation of transgenic mice expressing ALS-causing SOD1 mutants (Bruijn et al., 1998; Gurney et al., 1994; Wong et al., 1995), the molecular era of deciphering disease mechanism was initiated. Indeed, most efforts to understand ALS pathogenesis over the last ~18 years have focused on disease caused by SOD1 mutations. Collectively, the work of multiple groups worldwide has established that mutant SOD1 synthesized within motor neurons and their glial neighbors provokes non-cell autonomous disease from one

or more toxic properties of mutant SOD<sub>1</sub> (reviewed in (Boillee et al., 2006; Ilieva et al., 2009; Pasinelli and Brown, 2006)).

48

In 2011, the identification of a massive GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in a poorly characterized gene called *C9ORF72*, as the most common genetic cause of ALS and FTD (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011), was a major breakthrough in the field, which highlighted the clinical, genetic and pathological overlap between ALS and FTD. In normal healthy controls, this repeat length is shorter than 25 units, whereas in ALS or FTD patients it can expand up to 800–4400 units (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Gijssels et al., 2012). In people of European ancestry, *C9ORF72* hexanucleotide repeat expansions cause 40% of fALS and 25% of fFTD (Figure 1), while up to 90% of families with concurrent ALS and FTD have hexanucleotide repeat expansions in *C9ORF72* (Majounie et al., 2012; Rademakers and van Blitterswijk, 2013; Renton et al., 2014). Unexpectedly, *C9ORF72* hexanucleotide repeat expansions were also found in

approximately 7% of apparently sporadic ALS cases in people of European ancestry, suggesting that the fraction of ALS with genetic origin may be larger than anticipated.

*The RNA-binding proteins TDP-43 and FUS cause ALS and FTD via loss of function, gain of toxic function or both*

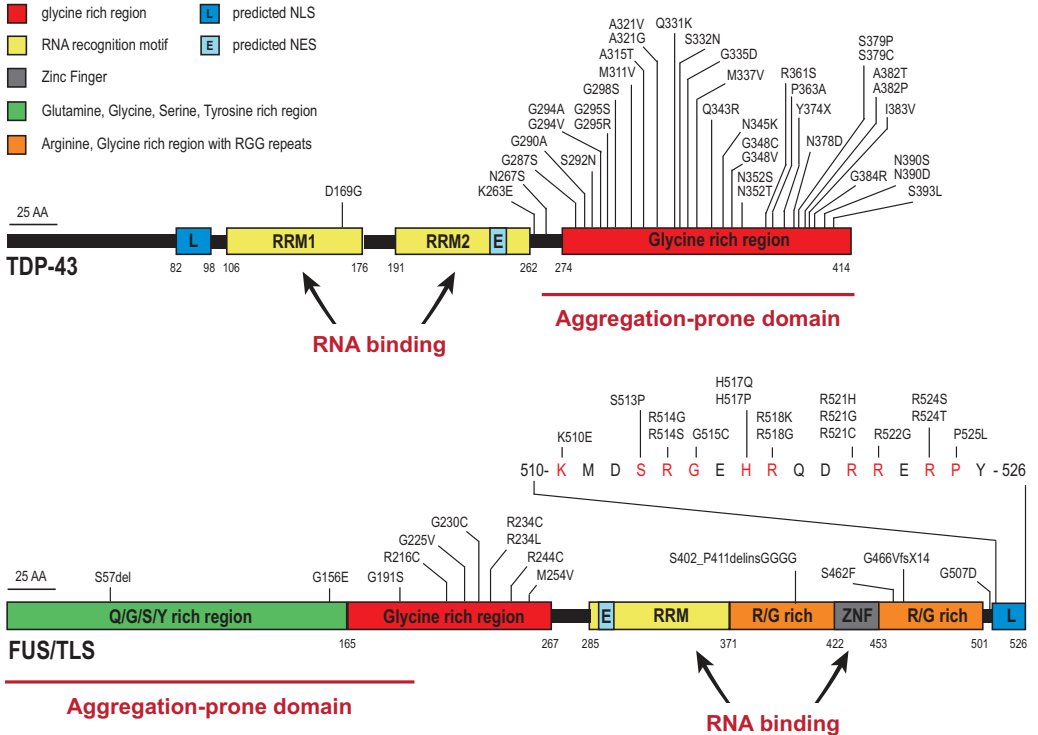
An incredible transformation in our perception and understanding of ALS pathogenesis began in 2006 with the identification of TAR-DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) as the major component of ubiquitin positive neuronal cytoplasmic inclusions that are the hallmark of ALS and FTD (Arai et al., 2006; Neumann et al., 2006). This seminal discovery not only revolutionized the ALS field, but also significantly changed our perspective of neurodegeneration in general. Motor neuron disease and cognitive deficits of variable severity can be concomitant in patients or within families (Caselli et al., 1993; Lomen-Hoerth et al., 2002; Neary et al., 2000; Ringholz et al., 2005) and the identification of a common pathological hallmark defined by TDP-43 and ubiquitin-positive, tau- and al-

pha-synuclein-negative cytoplasmic inclusions reinforced the notion that ALS and FTD were part of a broad spectrum of neurodegeneration. In healthy neurons TDP-43 is localized mainly in the nucleus (Figure 1A). In affected cells, however, ubiquitinated TDP-43 is mislocalized in the cytoplasm and is excluded from the nucleus. This characteristic pathology of TDP-43 suggests that either loss of its normal nuclear function, because of protein redistribution and aggregation in the cytoplasm, or from gain of toxic function, due to deposition of the misfolded protein assemblies in the cytoplasm, may drive ALS and FTD pathogenesis. It is important to note that these two mechanisms are not mutually exclusive and likely cause neurodegeneration in conjunction (Figure 1B).

This 414 amino acid RNA/DNA binding protein has two RNA recognition motifs (RRM1 and 2) and a glycine-rich region (GRR) that resembles the prion domain of yeast prion proteins. More than 35 mutations in the *TARDBP* gene, which encodes TDP-43, are causes of ALS (Gitcho et al., 2008; Kabashi et al., 2008; Sreedharan et al., 2008; Van Deer-

lin et al., 2008; Yokoseki et al., 2008), supporting a primary causative role for TDP-43 in the disease. Most of these mutations are clustered in exon 6 of the *TARDBP* gene encoding the C-terminal GRR (Lagier-Tourenne et al., 2010; Ling et al., 2013) and cause approximately 5% of fALS and <1% of sALS (Figure 2). Affected neurons of patients with TDP-43 mutations also present with cytoplasmic inclusions and nuclear loss (Van Deerlin et al., 2008), indicating that abnormal localization of TDP-43 represents the first mechanistic link between sporadic ALS and an inherited form caused by a known mutation.

The identification of TDP-43 as a major player in ALS and FTD pathogenesis led to the discovery of ALS-causing mutations in a second gene, which encoded another DNA/RNA-binding protein called FUS for fused in sarcoma or TLS for translocated in liposarcoma) in approximately 4% of familial ALS and in rare sporadic patients with no apparent familial history (Figure 2) (Kwiatkowski et al., 2009; Vance et al., 2009). Like TDP-43, FUS is mainly localized in the nuclei of unaffected neurons, but is partially cleared from those nuclei



**Figure 2: TDP-43 and FUS are both RNA-binding, aggregation-prone proteins, whose mutations cause ALS or FTD**

Thirty eight dominant mutations have been identified in TDP-43 in sporadic and familial ALS patients and in rare FTLN1 patients, with most lying in the C-terminal glycine-rich region. All are missense mutations, except for the truncating mutation TDP-43Y374X (Upper panel). Twenty four mutations have been identified in FUS/TLN1 in familial and sporadic ALS cases and rare FTD patients (R514S and G515S were found in cis). Most mutations are clustered in the last 13 amino acids and in the glycine rich region (Lower panel). NLS, nuclear localization signal; NES, nuclear export signal. Domains have been defined according to [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org) and [www.cbs.dtu.dk/services/NetNES](http://www.cbs.dtu.dk/services/NetNES).

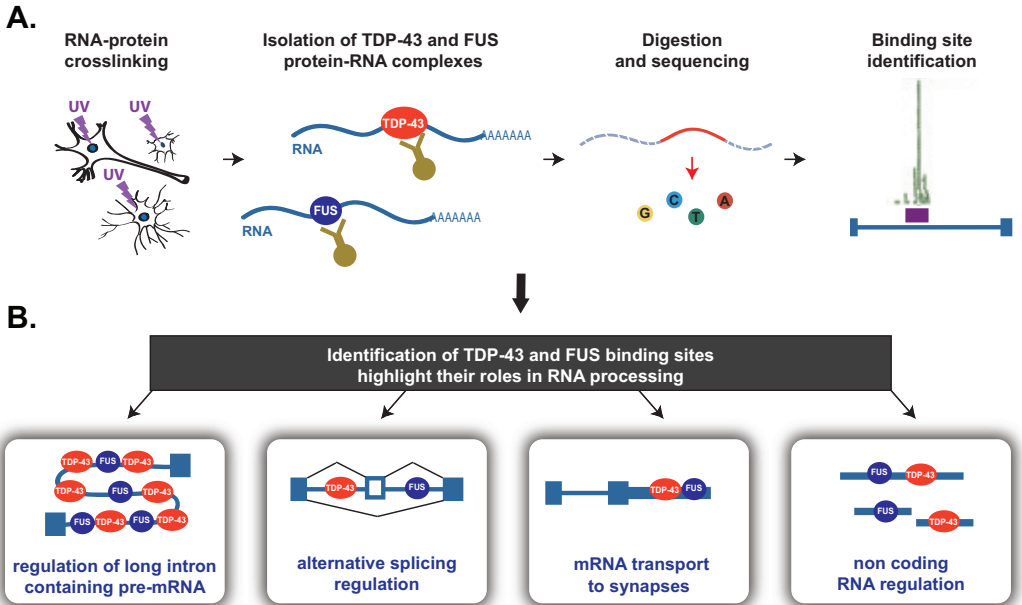
in neurons that contain cytoplasmic aggregations (Figure 1B) (Neumann, 2009; Tateishi et al., 2010; Vance et al., 2009). While most patients with FUS mutations develop a classical ALS phenotype without cognitive defect, occasionally, mutant FUS carriers develop either FTD concurrently with motor neuron disease (Ticozzi et al., 2009) or FTD in the absence of motor neuron deficits (Blair et al., 2009; Van Langenhove et al.), providing further evidence that ALS and FTD have clinical, pathological and genetic commonalities.

*TDP-43 and FUS RNA targets highlight their roles in RNA processing*

TDP-43 is the major protein component of the pathogenic inclusions in most ALS cases (Arai et al., 2006; Neumann et al., 2006). The only notable exceptions are patients with mutations in *SOD1* and *FUS*, which lack TDP-43 inclusions, but harbor misfolded *SOD1* (Kerman et al., 2010; Mackenzie et al., 2007; Tan et al., 2007) or *FUS* (Kwiatkowski et al., 2009; Vance et al., 2009) protein accumulations, respectively. The mutual exclusion of TDP-43 and *FUS* pathology, in combination with the

high structural (Figure 2) and functional (Lagier-Tourenne et al., 2010; Ling et al., 2013; Polymenidou et al., 2012) similarity of the two proteins, suggest that they mediate independent initiation steps, which could eventually lead to activation of common downstream pathways, resulting either for their loss of function or a gain for (Figure 1B).

The loss of normal TDP-43 or *FUS* function is most likely linked to the central role that each protein plays in RNA maintenance and processing. Indeed, both proteins are involved in multiple steps of RNA metabolism, from transcription regulation and pre-mRNA maturation, to mRNA transport, translation and microRNA biogenesis (Lagier-Tourenne et al., 2010; Polymenidou et al., 2012). To investigate how alterations in these two proteins may affect RNA processing and thereby trigger neurodegeneration, we used novel approaches that combine cross-linking, immunoprecipitation with high-throughput sequencing (Figure 3A). This method allowed us to comprehensively define the TDP-43 (Polymenidou et al., 2011) and *FUS* (Lagier-Tourenne et al., 2012) RNA tar-



**Figure 3: TDP-43 and FUS RNA targets highlight their roles in RNA processing**

(A) Schematic representation of cross-linking, immunoprecipitation and high-throughput sequencing protocol (CLIP-seq).

(B) Roles of TDP-43 and FUS on RNA processing via binding on different RNA species, as identified by unbiased screens utilizing high-throughput technologies.

gets within the normal mouse and human brain. We identified binding sites in more than 6,000 or 5,500 genes as the brain RNA targets of TDP-43 and FUS, respectively. The global distribution of their binding sites throughout pre-mRNA, highlight the roles of the two proteins in RNA processing within the nervous system (Figure 3B).

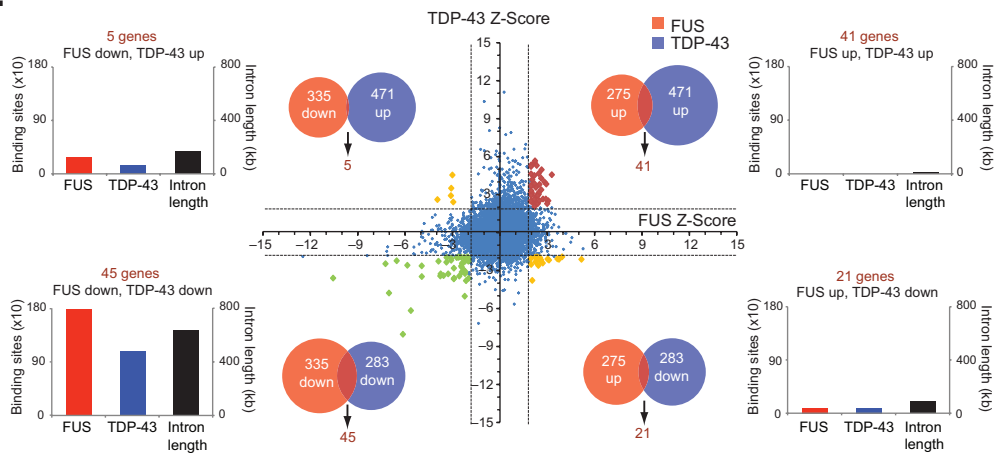
*Maturation of long intron-containing, neuronal RNAs depends on TDP-43 and FUS*

In order to identify the contribution of each protein in maintaining the levels and splicing patterns of RNAs, we have developed a system utilizing antisense oligonucleotide (ASO) silencing through which TDP-43 or FUS were depleted in the normal central nervous system of mice. In this system, TDP-43 or FUS were degraded via endogenous RNase H digestion, which specifically recognizes ASO-pre-mRNA (DNA/RNA) hybrids. These tools enabled us to define RNA-processing alterations resulting from loss of function of either protein, using a genome-wide approach with high-throughput sequencing (RNA-seq). Following ASO-mediated depletion of TDP-43 (or FUS), we found that levels of 601 (or 610) mRNAs were changed and 965 (or 374) splicing events were altered (Lagier-Tourenne et al., 2012; Polymenidou et al., 2011).

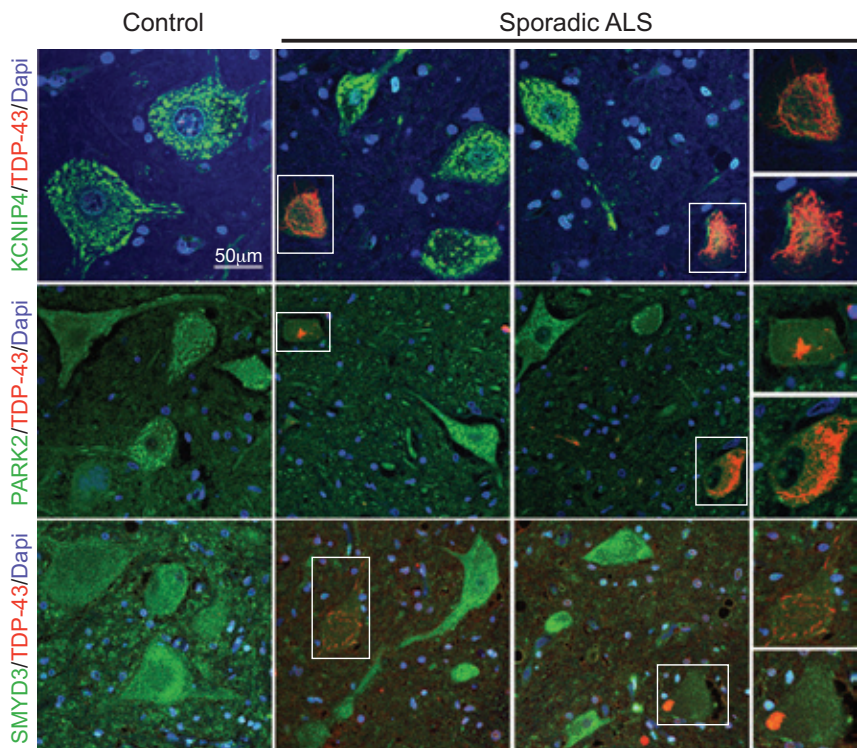
In order to pinpoint changes in expression that resulted from direct interactions of TDP-43 or FUS proteins with their target mRNAs, we compared the RNA-binding sites for each protein (obtained by CLIP-seq) with the degree of expression change upon TDP-43 or FUS knockdown (RNA-seq). While very few TDP-43 or FUS binding sites were identified among the upregulated genes, a striking enrichment of multiple binding sites was observed within the genes that were downregulated upon depletion of each TDP-43 or FUS (Figure 4A). Another striking property of the most downregulated genes upon either TDP-43 or FUS reduction was that they contained exceptionally long introns; for TDP-43 they were sixfold longer than the introns from unaffected or upregulated genes (Figure 4A). Notably, we found that the feature of exceptionally long introns is most prominently represented in brain-enriched transcripts. Most importantly, RNA-targets whose levels were most depleted by reduction in TDP-43 (or FUS) were derived from genes that are essential for the maintenance of neuronal integrity.

Since the mutation or cytoplasmic aggregation of either FUS or TDP-43 cause similar disease phenotypes in humans, and both proteins are involved in the same RNA-processing steps, we hypothesized that the RNA-targets affected by both proteins are likely to

**A.**



**B.**



be the most relevant for disease. Systematic comparison of expression and splicing profiles upon either TDP-43 or FUS depletion revealed that the two proteins regulate a largely distinct set of events; in other words most RNA alterations found after TDP-43 depletion do not coincide with those found after FUS depletion. Nevertheless, the TDP-43 and FUS pathways converge in the regulation of a subset of transcripts that have the following characteristics: 1) they are significantly downregulated with either TDP-43 or FUS loss; 2) they harbor numerous intronic binding sites for both TDP-43 and FUS; 3) they contain exceptionally long introns and 4) their protein products are crucial for normal neuronal function (Figure 4A). Most importantly, as a proof of principle that these events are indeed

altered in human disease, the protein levels of selected common target group transcripts have been investigated in autopsy material from sporadic ALS patients. Three such common target group proteins, namely KCNIP4, Parkin and SMYD3, were found significantly reduced in the majority of cells bearing TDP-43 aggregates (Figure 4B), indicating that this represents a critical pathogenic pathway leading to the selective neuronal vulnerability and degeneration from the misregulation of either TDP-43 or FUS (Lagier-Tourenne et al., 2012; Polymenidou et al., 2011).

#### *Future perspectives*

As we move forward, we are now studying the molecular mechanism of the TDP-43 and FUS-mediated regulation of long intron-containing, neuronal

#### **Figure 4: Maturation of long intron-containing, neuronal RNAs depends on TDP-43 and FUS**

(A) Scatter-plot (center panel) comparing genes that change in expression upon TDP-43 or FUS depletion revealed that the majority of genes that change in one condition are not changed in the other. Venn diagrams in the four quadrants of the scatter-plot present the number of overlapping genes that are misregulated upon depletion of either TDP-43 or FUS, including 45 and 41 genes that were similarly down- (green diamonds) or upregulated (red diamonds), respectively. Few genes were regulated in opposite directions after TDP-43 or FUS depletion (yellow diamonds). Bar graphs showing the number of FUS/ or TDP-43 binding sites (clusters) and the mean intron length within the genes represented by the four quadrants of the scatter-plot. Note the high density of binding sites for both TDP-43 and FUS proteins and the increased intronic length in genes that are downregulated by both FUS and TDP-43 depletion, compared to all other quadrants.

(B) Immunofluorescence localization in spinal cord autopsy samples from control, non-ALS individuals or sporadic ALS (sALS) patients for TDP-43 (red) and either KCNIP4, Parkin or SMYD3 (green). In both control and sALS motor neurons without TDP-43 aggregation KCNIP4, Parkin and SMYD3 show the expected, mainly cytoplasmic localization. Neurons bearing TDP-43 inclusions have dramatically decreased levels of KCNIP4, Parkin or SMYD3. Quantification of KCNIP4, Parkin, SMYD3 or Tubulin levels in individual motor neurons from a total of 11 sporadic ALS patients and 3 control individuals revealed that the majority (~60–70 %) of neurons with TDP-43 inclusions has reduced levels of KCNIP4, Parkin or SMYD3 staining (not shown).

RNAs, as well as how the loss of these and other target RNAs disrupt synaptic function in ALS and FTD. In addition, a major focus in our lab is the direct toxicity of TDP-43 and FUS aggregates. The study of this aspect of ALS and FTD pathogenesis has been compromised by the unfortunate lack of cellular and animal models that faithfully recapitulate protein aggregation (Laferriere and Polymenidou, 2015). Consequently, it remains unclear whether TDP-43 and FUS cytoplasmic aggregates are a primary cause of ALS, an inert byproduct of the disease process, or even the result of a protective cellular response to neurodegeneration. In order to un-

derstand the molecular pathogenesis and to identify potential opportunities for therapeutic interventions for ALS and FTD, we combine high-throughput sequencing with basic biochemistry methods and organotypic slice cultures as well as human cells. We are particularly interested in mimicking the molecular events triggered by aggregation of ALS/FTD-linked proteins by inducing the misfolding and aggregation of their native forms, following a prion-like paradigm. We envision building reliable models to study ALS and FTD, and to identify mechanistic pathways driving their perpetuating progression.

## Literature

- Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., Ikeda, K., Nonaka, T., Mori, H., Mann, D., Tsuchiya, K., Yoshida, M., Hashizume, Y., *et al.* (2006). TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 351, 602–611.
- Blair, I.P., Williams, K.L., Warraich, S.T., Durnall, J.C., Thoeng, A.D., Manavis, J., Blumbergs, P.C., Vucic, S., Kiernan, M.C., and Nicholson, G.A. (2009). FUS mutations in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, pathological, neurophysiological and genetic analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
- Boillee, S., Vande Velde, C., and Cleveland, D.W. (2006). ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 52, 39–59.
- Bruijn, L.I., Houseweart, M.K., Kato, S., Anderson, K.L., Anderson, S.D., Ohama, E., Reaume, A.G., Scott, R.W., and Cleveland, D.W. (1998). Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science* 281, 1851–1854.
- Caselli, R.J., Windebank, A.J., Petersen, R.C., Komori, T., Parisi, J.E., Okazaki, H., Kokmen, E., Iverson, R., Dinapoli, R.P., Graff-Radford, N.R., *et al.* (1993). Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. *Annals of neurology* 33, 200–207.
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I.R., Boeve, B.F., Boxer, A.L., Baker, M., Ruthergford, N.J., Nicholson, A.M., Finch, N.A., Flynn, H., Adamson, J., *et al.* (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 72, 245–256.
- Gijssels, I., Van Langenhove, T., van der Zee, J., Slegers, K., Philtjens, S., Kleinberger, G., Janssens, J., Bettens, K., Van Cauwenbergh, C., Pereson, S., *et al.* (2012). A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *The Lancet Neurology* 11, 54–65.

- Gitcho, M.A., Baloh, R.H., Chakraverty, S., Mayo, K., Norton, J.B., Levitch, D., Hatanpaa, K.J., White, C.L., Bigio, E.H., Caselli, R., *et al.* (2008). TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol* 63, 535–538.
- Gurney, M.E., Pu, H., Chiu, A.Y., Dal Canto, M.C., Polchow, C.Y., Alexander, D.D., Caliendo, J., Hentati, A., Kwon, Y.W., Deng, H.X., *et al.* (1994). Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 264, 1772–1775.
- Ilieva, H., Polymenidou, M., and Cleveland, D.W. (2009). Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *The Journal of cell biology* 187, 761–772.
- Kabashi, E., Valdmanis, P.N., Dion, P., Spiegelman, D., McConkey, B.J., Vande Velde, C., Bouchard, J.-P., Lacomblez, L., Pochigaeva, K., Salachas, F., *et al.* (2008). TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 40, 572–574.
- Kerman, A., Liu, H.-N., Croul, S., Bilbao, J., Rogueva, E., Zinman, L., Robertson, J., and Chakrabartty, A. (2010). Amyotrophic lateral sclerosis is a non-amyloid disease in which extensive misfolding of SOD1 is unique to the familial form. *Acta neuropathologica* 119, 335–344.
- Kwiatkowski, T.J., Bosco, D.A., Leclerc, A.L., Tamrazian, E., Vanderburg, C.R., Russ, C., Davis, A., Gilchrist, J., Kasarskis, E.J., Munsat, T., *et al.* (2009). Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 323, 1205–1208.
- Laferriere, F., and Polymenidou, M. (2015). Advances and challenges in understanding the multifaceted pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Swiss medical weekly* 145, w14054.
- Lagier-Tourenne, C., Polymenidou, M., and Cleveland, D.W. (2010). TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Human molecular genetics* 19, R46–R64.
- Lagier-Tourenne, C., Polymenidou, M., Hutt, K.R., Vu, A.Q., Baughn, M., Huelga, S.C., Clutario, K.M., Ling, S.-C., Liang, T.Y., Mazur, C., *et al.* (2012). Divergent roles of ALS-linked proteins FUS/TLS and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs. *Nature Publishing Group*.
- Ling, S.C., Polymenidou, M., and Cleveland, D.W. (2013). Converging mecha-

- nisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron* 79, 416–438.
- Lomen-Hoerth, C., Anderson, T., and Miller, B. (2002). The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 59, 1077–1079.
- Mackenzie, I.R.A., Bigio, E.H., Ince, P.G., Geser, F., Neumann, M., Cairns, N.J., Kwong, L.K., Forman, M.S., Ravits, J., Stewart, H., *et al.* (2007). Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 61, 427–434.
- Majounie, E., Renton, A.E., Mok, K., Dopper, E.G., Waite, A., Rollinson, S., Chiò, A., Restagno, G., Nicolaou, N., Simón-Sánchez, J., *et al.* (2012). Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology* 11, 323–330.
- Neary, D., Snowden, J.S., and Mann, D.M. (2000). Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *Journal of the neurological sciences* 180, 15–20.
- Neumann, M. (2009). Molecular neuropathology of TDP-43 proteinopathies. *International journal of molecular sciences* 10, 232–246.
- Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., Truax, A.C., Micsenyi, M.C., Chou, T.T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C.M., *et al.* (2006). Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* 314, 130–133.
- Pasinelli, P., and Brown, R.H. (2006). Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 7, 710–723.
- Polymenidou, M., Lagier-Tourenne, C., Hutt, K.R., Bennett, C.F., Cleveland, D.W., and Yeo, G.W. (2012). Misregulated RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain research* 1462, 3–15.
- Polymenidou, M., Lagier-Tourenne, C., Hutt, K.R., Huelga, S.C., Moran, J., Liang, T.Y., Ling, S.C., Sun, E., Wancewicz, E., Mazur, C., *et al.* (2011). Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nature neuroscience* 14, 459–468.
- Rademakers, R., and van Blitterswijk, M. (2013). Motor neuron disease in 2012: Novel causal genes and disease modifiers. *Nature reviews Neurology* 9, 63–64.

- Renton, A.E., Chio, A., and Traynor, B.J. (2014). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature neuroscience* 17, 17–23.
- Renton, A.E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J.R., Schymick, J.C., Laaksovirta, H., van Swieten, J.C., Myllykangas, L., *et al.* (2011). A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron*, 1–19.
- Ringholz, G.M., Appel, S.H., Bradshaw, M., Cooke, N.A., Mosnik, D.M., and Schulz, P.E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 65, 586–590.
- Rosen, D.R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D.A., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O’Regan, J.P., and Deng, H.X. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362, 59–62.
- Sreedharan, J., Blair, I.P., Tripathi, V.B., Hu, X., Vance, C., Rogelj, B., Ackerley, S., Durnall, J.C., Williams, K.L., Buratti, E., *et al.* (2008). TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 319, 1668–1672.
- Tan, C.-F., Eguchi, H., Tagawa, A., Onodera, O., Iwasaki, T., Tsujino, A., Nishizawa, M., Kakita, A., and Takahashi, H. (2007). TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta neuropathologica* 113, 535–542.
- Tateishi, T., Hokonohara, T., Yamasaki, R., Miura, S., Kikuchi, H., Iwaki, A., Tashiro, H., Furuya, H., Nagara, Y., Ohyagi, Y., *et al.* (2010). Multiple system degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients with FUS mutation. *Acta neuropathologica* 119, 355–364.

- Ticozzi, N., Silani, V., LeClerc, A.L., Keagle, P., Gellera, C., Ratti, A., Taroni, F., Kwiatkowski, T.J., Jr., McKenna-Yasek, D.M., Sapp, P.C., *et al.* (2009). Analysis of FUS gene mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis within an Italian cohort. *Neurology* 73, 1180–1185.
- Van Deerlin, V.M., Leverenz, J.B., Bekris, L.M., Bird, T.D., Yuan, W., Elman, L.B., Clay, D., Wood, E.M., Chen-Plotkin, A.S., Martinez-Lage, M., *et al.* (2008). TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *The Lancet Neurology* 7, 409–416.
- Van Langenhove, T., van der Zee, J., Sleegers, K., Engelborghs, S., Vandenberghe, R., Gijselinck, I., Van den Broeck, M., Mattheijssens, M., Peeters, K., De Deyn, P.P., *et al.* Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 74, 366–371.
- Vance, C., Rogelj, B., Hortobágyi, T., De Vos, K.J., Nishimura, A.L., Sreedharan, J., Hu, X., Smith, B., Ruddy, D., Wright, P., *et al.* (2009). Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 323, 1208–1211.
- Wong, P.C., Pardo, C.A., Borchelt, D.R., Lee, M.K., Copeland, N.G., Jenkins, N.A., Sisodia, S.S., Cleveland, D.W., and Price, D.L. (1995). An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron* 14, 1105–1116.
- Yokoseki, A., Shiga, A., Tan, C.-F., Tagawa, A., Kaneko, H., Koyama, A., Eguchi, H., Tsujino, A., Ikeuchi, T., Kakita, A., *et al.* (2008). TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 63, 538–542.





