

Der Nervenarzt

Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde,
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft

Elektronischer Sonderdruck für F. Holsboer

Ein Service von Springer Medizin

Nervenarzt 2010 · 81:1306–1316 · DOI 10.1007/s00115-010-3053-1

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

F. Holsboer

Die Zukunft der Depressionsforschung

Die Zukunft der Depressionsforschung

Abschied von Traditionen

Die Ursachen der Depression zu verstehen und basierend auf neuen Erkenntnissen bessere Therapieformen zu entwickeln, ist ein Forschungsgebiet, das sich seit Jahrzehnten auf drei Ergebnisse stützt:

1. Die Depression hat eine hohe Erbllichkeit.
2. Die Mehrzahl der an Depression Erkrankten kann mit Psychopharmaka erfolgreich behandelt werden.
3. Die Depression manifestiert sich neben psychischen Symptomen in einer Vielzahl von Laborbefunden.

Wie wir allerdings erfahren mussten, trifft das berühmte Zitat Max Plancks „Dem Anwenden muss das Erkennen vorausgehen“ – wie so oft in der Medizin – auch im Fall der Depressionsforschung nur modifiziert zu. Tatsächlich ist die Ursache der Depression bis heute nicht geklärt, dennoch wenden wir Antidepressiva an, deren klinische Wirkung zweifelsfrei dokumentiert ist. Diese Medikamente wurden in den 1950er Jahren in der Schweiz entdeckt. Bereits wenige Jahre nach der Markteinführung von Imipramin bemerkte Jules Angst in einer Publikation, es sei erstaunlich, dass man immer noch nicht wisse, auf welchem Wirkmechanismus die antidepressive Wirkung beruhe [1]. Heute, über ein halbes Jahrhundert später, kennen wir zwar viele pharmakologische Eigenschaften der Antidepressiva und anderer in der Depressions-therapie eingesetzter Medikamente, wachem der verschiedenen Mechanismen aber die Wirkung zu verdanken ist, wissen wir immer noch nicht. Große Erwartungen wurden in die Humangenetik ge-

setzt. Der rapide technologische Fortschritt schien es zu ermöglichen, diejenigen Variationen der Erbsubstanz zu identifizieren, die das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erklären könnten. Die Depressionsgenetik hat zwar einige beachtliche Erfolge aufzuweisen, allerdings fehlen überzeugende Kausalzusammenhänge zwischen Genmutationen und den resultierenden Funktionsänderungen derjenigen Eiweißmoleküle, die den Krankheitsmechanismus auslösen und unterhalten. Demzufolge sind aus der genetischen Forschung noch keine Molekülstrukturen hervorgegangen, deren Funktion durch eine gezielte Intervention mit kleinen chemischen Molekülen moduliert werden könnte und Ideen für neue Medikamente stiften würde. Schließlich existieren zahlreiche Laborbefunde, die Veränderungen der Hirnmorphologie, der Hormonsekretion und der Hirnstromtätigkeit bei Depression nachweisen. Bislang gibt es aber noch wenig Bemühungen, das Potenzial dieser oft nur diskret ausgeprägten Normvarianten als Biomarker zur Unterstützung von Therapieentscheidungen zu nutzen. Die Ursache der Depression ist bis heute nicht geklärt

Es wäre jedoch vollkommen falsch, würde man den jetzigen Stand der Depressionsforschung als enttäuschend oder gar als Rechtfertigung einer grundlegenden Neuorientierung des bisherigen Forschungskonzepts heranziehen. Das Gegenteil ist der Fall. Dass die psychiatrische Forschung noch kein solches Kenntnisniveau erreicht hat wie einige Bereiche der inneren Medizin, etwa die Kardiologie oder Stoffwechselerkrankungen, liegt zum einen an der hohen Komplexität des Gehirns mit seinen nahezu einer Billion Nervenzellen, von de-

nen jede einzelne etwa 10.000 synaptische Verbindungen mit anderen Nervenzellen bildet, und seinen etwa 10 Billionen Gliazellen, deren Einfluss auf komplexe Hirnfunktionen lange Zeit unterschätzt wurde. Im Vergleich zu unserem Gehirn ist das Herz oder die Bauchspeicheldrüse doch erheblich einfacher strukturiert. Auch die nosologische und institutionelle Trennung zwischen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen – die nur im historischen Zusammenhang zu verstehen ist – hat der neurobiologisch ausgerichteten psychiatrischen Kausalforschung nicht gedient. Beide Fachgebiete widmen sich den Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wobei die Neurologie zunächst den für die Forschung wesentlichen Vorsprung besaß, ihre Krankheitsbilder mit objektiven Laborbefunden charakterisieren zu können. Ähnlich wie die therapeutische Zuständigkeit für das Magengeschwür nach Entdeckung seiner Verursachung durch das Bakterium *Helicobacter pylori* von der Analytiker-couch zur Gastroenterologie und Antibiotikatherapie wechselte, wird die vom Psychiater Alois Alzheimer entdeckte Demenz allmählich in die Domäne der Neurologie integriert, seitdem objektivierbare Laborbefunde existieren, die nicht nur diagnostisch wichtig sind, sondern auch zu prüf-baren Kausalhypothesen geführt haben.

➤ Die Unterscheidung zwischen psychisch und somatisch ist überholt

Gerade die Depressionsforschung hat lange Zeit Mühe gehabt, für ihre Hypothesen zur Entstehung krankheitsverursachender Mechanismen auf neurobiologischer Grundlage breite Akzeptanz zu er-

reichen. Erfolge in der Genetik, der Biomarkerforschung, vor allem in den bildgebenden Verfahren, aber auch in der Neuroendokrinologie und Elektroenzephalographie haben die Situation inzwischen verändert. Die Unterscheidung zwischen psychisch und somatisch ist überholt, gibt es doch keine vom somatischen, d. h. zellulären Geschehen losgelöste Mechanismen, durch die Veränderungen von Befinden und Verhalten bis hin zu schweren Symptomen, die charakteristisch für Depression, Manie, Panik, Schizophrenie, Demenz, Autismus oder Sucht sind, erklärbar wären. Damit aber die Depressionsforschung ihre gegenwärtige Dynamik auch für den Patienten nutzbringend weiter entfaltet, müssen nun alle Anstrengungen darauf gerichtet werden, die bereits vorhandenen Erkenntnisse sowie die sich immer rascher vergrößernde Wissensbasis zielführend zu verknüpfen und sich von einigen Traditionen zu verabschieden. Entscheidend wird sein, in den Mittelpunkt der Forschungsarbeit die Neurowissenschaften zu stellen und auf deren Erkenntnissen aufbauend neue Klassifikationssysteme zu entwickeln, die unsere traditionellen Diagnosen ablösen werden.

Diagnosen: ein Hindernis für die Kausalforschung

Es war das große Verdienst Emil Kraepelins, basierend auf genauen psychopathologischen Querschnittsbefunden sowie Verlaufsbeobachtungen ein psychiatrisches Klassifikationssystem zu etablieren. Seine wesentlichen Leitgedanken bestimmen noch heute die diagnostischen Systeme, wie sie etwa von der Weltgesundheitsorganisation in der International Classification of Disease (ICD) niedergelegt sind. Gerade die Aufteilung in die manisch-depressive Krankheit und die Schizophrenie hat, basierend auf der von Kraepelin begründeten empirischen Psychopathologie, gezeigt, wie wichtig Verlaufsbeobachtungen sind. Bis zum heutigen Tag wird die auf der Grundlage psychopathologischer Merkmale begründete Dichotomisierung zwischen Schizophrenie und manisch-depressiver Krankheit allerdings kontrovers diskutiert. So haben sich in humangenetischen Unter-

suchungen mehrere nahezu identische Genvarianten sowohl bei Patienten mit Schizophrenie als auch bei manisch-depressiver Krankheit finden lassen, und einige Genetiker haben deshalb die Frage aufgeworfen, ob sich denn bei dieser Befundlage die Trennung zwischen bipolarer Depression und Schizophrenie noch aufrechterhalten ließe [8]. Den Wert diagnostischer Kategorien könnte man aufgrund anderer genetischer Befunde allerdings noch weiter hinterfragen. So finden sich nicht nur gemeinsame Genvarianten bei Schizophrenie und manisch-depressiver Krankheit [7, 29], sondern auch zwischen unipolarer und bipolarer Depression [5, 10, 21] sowie zwischen bipolarer und unipolarer Depression und Schizophrenie [11]. Auch bei einer Metaanalyse von genomweiten Assoziationsstudien, die 13.800 Patienten mit Depression umfassten, wurden gemeinsame genetische Suszeptibilitätsmarker bei unipolarer und bipolarer Depression bestätigt [22].

Das genetische Risiko, psychiatrisch zu erkranken, hat offensichtlich wenig mit den offiziellen diagnostischen Kategorien zu tun.

Wie wenig sinnvoll es ist, zwischen unipolarer und bipolarer Depression zu unterscheiden, zeigt auch die Langzeitstudie von Angst [2], die eine konstante Konversionsrate von unipolar zu bipolar von 1,25% pro Jahr nachwies, was nichts anderes bedeutet, als dass alle unipolar depressiven Patienten einmal bipolar werden, wenn sie nur lange genug leben.

Kraepelin entwickelte die während seiner Zeit in Heidelberg entstandene Nomenklatur an der von ihm gegründeten Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie weiter, und seine Schule, aus der u. a. Kurt Schneider hervorging, prägt auch heutige Klassifikationssysteme. Die von Kraepelin gegründete Institution war auch Ausgangspunkt der psychiatrischen Genetik. Genvarianten waren Kraepelin mangels geeigneter Technologien natürlich unbekannt. Trotz seiner von objektiven Laborbefunden unabhängigen, allein auf Psychopathologie begründeten diagnostischen Klassifizierung war Kraepelin aber davon überzeugt, durch naturwissenschaftliche Methoden die Ursa-

chen für psychische Erkrankungen entdecken zu können. Der Aufbau seines Instituts mit Abteilungen für Neuroimmunologie, Neuromorphologie, Neuropathologie und Vererbungsforschung legt hierfür Zeugnis ab. Als 7. Direktor des Instituts frage ich mich oft, ob Kraepelin, lebte er heute, nicht selbst die Abgrenzung einzelner diagnostischer Kategorien aufgrund der aktuellen Datenlage aufgeben würde. Besser wäre sicher, psychiatrische Krankheiten dimensional und nicht kategorial zu charakterisieren, wie dies bereits für die Depression versucht wurde. Hier erstreckt sich das Spektrum von der depressiven Persönlichkeit bis hin zur wahnhaften Depression. Diese Vorgehensweise ist zwar plausibler als das Festhalten an Kategorien, allerdings löst sie nicht das Problem fehlender Spezifität bezüglich krankheitsverursachender Mechanismen. Noch fehlt die Spezifität bezüglich krankheitsverursachender Mechanismen. Um dieser Situation gerecht zu werden, muss es das Ziel künftiger Kausalforschung sein, Untergruppen zu definieren, die sich hinsichtlich eines psychopathologischen Merkmals unabhängig von ihrer diagnostischen Zuordnung gleichen. Kognitive Beeinträchtigungen z. B. kommen bei Schizophrenie, schizoaffektiver und bipolarer Störung ebenso vor wie bei unipolarer Depression und einigen anderen psychiatrischen Krankheiten. Es wäre wichtig zu erkennen, ob es hierfür eine Gruppe genetischer Risikofaktoren gibt.

Homogene Untergruppen dank neuer Technologien

Bleibt man bei dem weit gefassten Oberbegriff Depression mit beeinträchtigender depressiver Verstimmung als Leitsymptom, dann kann die Identifizierung von Genvarianten helfen, Untergruppen zu bilden, die hinsichtlich ihrer genetischen Risikomarker homogen sind. Es zeichnet sich ab, dass es für ein so breit definiertes Krankheitsbild wie der Depression (oder engl. „major depression“) keine gemeinsame, bei allen Patienten vorkommende Genvariante gibt. Die Bildung von Untergruppen erfordert sowohl die Möglichkeit, Polymorphismen außerhalb der bekannten Gengrenzen mit hoher Genauigkeit zu entdecken, als auch das Erken-

nen seltener und spontaner Mutationen. Solche Veränderungen können mithilfe neuer Technologien, die das Sequenzieren zahlreicher kurzer (50–100 Basen) DNA-Sequenzen gestattet, identifiziert werden („next generation sequencing“, NGS-Technologie [23]). Im Zuge der hieraus hervorgehenden Ergebnisse wird man auch verstehen, wie verschiedene Polymorphismen in funktional relevanter Weise miteinander in Wechselwirkung treten können.

— **Ein besonderes Augenmerk wird auf Variationen in nichtkodierenden Abschnitten gelegt werden müssen.**

Es wird in funktionalen Studien immer deutlicher, wie stark Polymorphismen, die 300 oder mehr Kilobasen jenseits einer Gengrenze liegen, in die Genaktivität eingreifen können. Die Gesamtlänge der menschlichen DNA beträgt 2–3 Meter, sie ist im Zellkern um Histonmoleküle eng auf einen Radius von einem Drittel eines Millionstel Millimeters zusammengewickelt. Daher kann ein Polymorphismus auch über weite Strecken, d. h. nicht nur bei linear benachbarten Genen regulierend eingreifen. Kodierende DNA-Abschnitte besitzen keine klar definierten Startsequenzen, außerdem wird ein Großteil der Information durch RNA-Moleküle weitergegeben, die sowohl kodierend als auch nichtkodierend sein können. Letztergenannte regulieren oft selbst die Aktivität von Genen, bestimmen durch alternatives Spleißen der mRNA-Vorstufe die spezifische Proteinsynthese und spielen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung biologischer Komplexität. Eine Fehlregulation dieser Syntheseprozesse kann zu Erkrankung führen. Diese Erkenntnisse machen die Quantifizierung von RNA mit hoher Replizierbarkeit erforderlich. Mit den bisher verfügbaren Genexpressionsverfahren auf DNA-Chip-Grundlage gelang dies nicht. Durch Anwendung der NGS-Technologie können diese Ziele erreicht und darüber hinaus bisher unbekannte RNA-Moleküle identifiziert werden.

— **Bei Entdeckung neuer Genvarianten stellt sich immer auch die Frage nach ihrer funktionellen Bedeutung.**

Hierbei haben sich vor allem die Methoden der Mausgenetik bewährt, gestatten sie doch, die Folgen genetischer Veränderungen auf das Verhalten zu untersuchen. Bei der Depression handelt es sich um eine polygene Erkrankung, ohne dass wir eine allen Patienten gemeinsame Genvariante erwarten können. Das Ensemble der Polymorphismen kann sich bei einem Patienten von dem eines anderen völlig unterscheiden, obwohl beide Patienten den gleichen Phänotyp besitzen. Für den Mausgenetiker und den Verhaltensbiologen ergibt sich demnach die Herausforderung, verschiedene humanisierte DNA-Sequenzen, die bei Patienten gefundene Polymorphismen tragen, in das Mausgenom einzuschleusen und die Konsequenzen auf Befinden und Verhalten zu analysieren. Hier wird man bei Mausmodellen möglicherweise an Grenzen stoßen und in Zukunft je nach Fragestellung unterschiedliche Tiermodelle in Anspruch nehmen müssen. Es wäre wünschenswert, durch homologe Rekombination in fertilisierten Oozyten Säugertiermodelle mit komplexerem Verhaltensrepertoire als dem der Maus generieren zu können, um zu verstehen, welche funktionellen Auswirkungen die humangenetischen Befunde bei Patienten mit Depression haben.

Gerade in der Depressionsforschung findet die Frage großes Interesse, ob die Erkrankung mit verminderter Neurogenese in einigen Hirnregionen, z. B. dem Gyrus dentatus des Hippocampus, einhergeht und ob Antidepressiva die Neurogenese stimulieren, um auf diesem Wege ihre klinische Wirkung zu entfalten [25]. Diese Frage ist bis heute nicht gelöst. Zu ihrer Beantwortung scheinen aber Mausmodelle weniger geeignet zu sein als noch vor kurzem erhofft, denn die Neurogenese ist bei Mäusen wesentlich geringer als bei Ratten, und es ist zu vermuten, dass sie bei Menschen noch wesentlich ausgeprägter ist als bei Ratten [26].

Biomarker: ein biologischer Schnappschuss

Dem griechischen Philosophen Heraklit wird der Aphorismus „Alles fließt“ zugeschrieben, der, in die Sprache der Neurowissenschaft übertragen, heißen könnte:

„Das Zusammenspiel zwischen Gehirnzellen und ihren Signalwegen verändert sich von einem Augenblick zum nächsten.“ Dieser steten Veränderung muss bei der Charakterisierung der Patienten mit dem Ziel, pathophysiologisch homogene Untergruppen zu definieren, Rechnung getragen werden. Allein auf der Grundlage von Genotypisierung oder DNA-Sequenzierung kann dies nicht gelingen, denn der Phänotyp ist bei komplexen Erkrankungen wie der Depression immer das Ergebnis der Wechselwirkung zwischen genetischer Disposition und Umwelteinflüssen [4, 27]. Derartige exogene Faktoren können zu bleibenden Veränderungen der Aktivierbarkeit einzelner Gene führen, deren Nukleinbasensequenz bleibt dabei unverändert.

➤ **Der Phänotyp resultiert aus der Wechselwirkung zwischen genetischer Disposition und Umwelteinflüssen**

Hierfür ein Beispiel: Vor etwa 20 Jahren führten wir einen neuroendokrinen Test ein, der recht spezifisch die Regulation der Stresshormonachse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinneachse, HPA-Achse) abbildet [13]. Gibt man Patienten eine niedrige Dosis Dexamethason, so bindet dieses synthetische Steroid ausschließlich an peripheren Glukokortikoidrezeptoren (GR), da die Passage der Bluthirnschranke erschwert ist. In der Peripherie führt dies zur Unterdrückung von Kortikotropin (ACTH) und Kortisol, was schließlich einen zentralen Kortisolmangel mit sich bringt. Als Folge bleiben die Glukokortikoidrezeptoren des Gehirns deaktiviert, was zum Anstieg von Vasopressin führt, das u. a. dem Zweck dient, die HPA-Achse zu stimulieren. Injiziert man mit Dexamethason vorbehandelten Patienten kortikotropinfreisetzendes Hormon (CRH), dann findet auf der Ebene der Hypophyse ein Synergismus zwischen zugeführtem CRH und endogen produziertem Vasopressin statt, der bei Patienten mit verminderter GR-Funktion die durch Dexamethason induzierte Suppression der HPA-Achse aufhebt. Das Ergebnis ist eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen abnormal erhöhte Sekretion von ACTH und Korti-

sol [3]. Diese und zahlreiche komplementäre Beobachtungen waren die Grundlage der Kortikosteroidrezeptorhypothese der Depression [14]. Bei gesunden, psychiatrisch niemals erkrankten Patienten aus Familien, in denen Depression häufig vorkommt, fanden sich ebenfalls erhöhte Kortisolwerte nach Anwendung des beschriebenen Dexamethason/CRH-Tests [15], woraus wir folgerten, dass bei diesen Kontrollpersonen auch eine ererbte Verminderung der GR-Funktion vorliegt. Bei Patienten wie auch in Tiermodellen beobachteten wir, dass Antidepressiva die GR-Funktion wieder normalisieren [14]. Untersuchungen an Menschen, die ein schweres psychisches Trauma erlebt hatten, zeigten, dass auch hier bleibende Veränderungen ihrer HPA-Regulation entstehen können [12, 30]. Besteht diese Regulationsstörung länger, können sich hieraus Depression und Angsterkrankungen entwickeln [9].

► Die Forschung kann heute die exogenen Einflüsse mechanistisch verstehen

Die Depressionsforschung ist heute in der Lage, mithilfe von Tiermodellen diese exogenen Einflüsse bis hin zu detaillierten biochemischen Veränderungen auf unserer Erbsubstanz abzubilden und mechanistisch zu verstehen [24]. Wir haben neugeborene Mäuse über 10 Tage hinweg täglich 3 Stunden von ihren Müttern getrennt. Dieses „frühkindliche“ Trauma hat zu bleibender Erhöhung von Vasopressin im ZNS dieser Tiere geführt und gleichzeitig depressionsähnliche Verhaltensänderungen hervorgerufen. Durch das Trauma wurde die zelluläre Homöostase so stark verändert, dass hierdurch Kinasen aktiviert wurden, die einige Transkriptionsfaktoren phosphorylierten. Darunter ist auch das Protein MeCP2, ein Transkriptionsfaktor, der gemeinsam mit anderen Proteinen die Aktivierbarkeit des Vasopressin-Gens unterdrücken kann. Durch die Phosphorylierung löst sich MeCP2 von seiner DNA-Bindung, wirkt also nicht mehr als Repressor, wodurch die Expression von Vasopressin erhöht wird. In einem zweiten Schritt wird die Bindung von Methylgruppen an die Nukleinbase Zytosin vermindert und hierdurch eine

DNA-Region, durch die das Vasopressin-Gen reguliert werden kann, strukturell so verändert, dass ebenfalls die Aktivität des Vasopressin-Gens erhöht wird. Die bleibenden Veränderungen der Hormonsekretion und des Verhaltens nach Trauma können also einem direkten Einfluss der traumabedingten Zellaktivitätsänderung und den darauf folgenden, genau definierbaren biochemischen Prozessen von der DNA bis zu Hormonen zugeordnet werden. Das Ergebnis ist wegen der konstant erhöhten Vasopressinsekretion eine bleibende Erhöhung der ACTH- und Kortisolsekretion im Dexamethason/CRH-Test.

■ Das Testergebnis ist in diesem Falle ein Biomarker für ein traumabedingtes, also erworbenes Erkrankungsrisiko.

Da die genannten Effekte sowohl in diesen Mäusen als auch in einem Rattenmodell für erhöhte Ängstlichkeit durch Vasopressinrezeptorantagonisten aufgehoben werden können, stellt sich generell die Frage nach der biomarkergesteuerten Spezifität pharmakologischer Interventionen. Es wäre denkbar, einem Menschen, der ein schweres Trauma erlebt hat, ein Medikament zu geben, das die genannten Effekte wie Veränderung der Methylierung von Zytosin oder die Phosphorylierung von MeCP2 aufhält, damit es nicht zur Erhöhung des Risikos einer posttraumatischen Stresserkrankung (PTSD) oder einer Depression kommen kann.

Derartige erworbene zellbiologische „Narben“ stehen derzeit im Mittelpunkt der psychiatrischen Epigenetik, einem Forschungsgebiet, das in Zukunft für das Verständnis von krankheitsverursachenden Mechanismen unentbehrlich sein wird. Biomarker sind in der Lage, sowohl genetisch verankerte Veränderungen physiologischer Abläufe als auch deren Modifikation durch epigenetische Einflüsse abzubilden. In ihnen konvergieren Genetik und Epigenetik. Wir beginnen erst allmählich zu verstehen, wie die transgenerationale Weitergabe epigenetischer Modifikation, also überspitzt gesagt, die „Vererbung von Erfahrungen“ unser Erkrankungsrisiko prägt. Auf epigenetische Prozesse gerichtete pharmako-

Nervenarzt 2010 · 81:1306–1316
DOI 10.1007/s00115-010-3053-1
© Springer-Verlag 2010

F. Holsboer

Die Zukunft der Depressionsforschung

Zusammenfassung

Die Depressionsforschung wird sich auch in Zukunft an der Genetik, der Pharmakologie von Antidepressiva sowie molekularen und klinischen Biomarkern orientieren. Mithilfe neuer Technologien werden Patientenspopulationen mit nahezu gleichen Krankheitsmechanismen identifiziert, die spezifisch mit neuen oder Kombinationen vorhandener Medikamente behandelt werden. Dies bedeutet die Integration neurowissenschaftlicher Erkenntnisse in die Depressionsdiagnostik. Der auf Gentests und Biomarkern gestützte Ansatz der personalisierten Depressionstherapie eröffnet die Möglichkeit, Erkrankungsrisiken früh zu erkennen und gezielt zu intervenieren, bevor die Krankheits-symptome entstehen.

Schlüsselwörter

Depression · Biomarker · Genetik · Antidepressiva · Pharmakotherapie

The future of depression research

Summary

As in the past, future depression research will be oriented to the genetics and pharmacology of antidepressants as well as molecular and clinical biomarkers. Using new technologies patient populations with practically equal disease mechanisms will be identified which can be specifically treated with new drugs or a combination of presently available drugs. This signifies the integration of neuroscientific knowledge into the diagnostics of depression. The application of a personalized depression therapy supported by genetic testing and biomarkers raises the possibility of early recognition of the risk of disease and a targeted intervention before the symptoms of disease emerge.

Keywords

Depression · Biomarkers · Genetics · Antidepressive agents · Pharmacotherapy

Tab. 1 Pharmakologische Eigenschaften von Antidepressiva^a

Antidepressiva
- Verstärken die Funktion der Kortikosteroidrezeptoren
- Sind wirksamer in Gegenwart eines spezifischen Genotyps von FKBP5, das die Stresshormonachse steuert
- Interferieren mit Glutamatrezeptoren
- Verstärken die BDNF-Signalkette
- Erhöhen die Anzahl neuronaler Vorläuferzellen im Hippocampus
- Induzieren Neurogenese im Hippocampus
- Inhibieren Neuritenwachstum im Gehirn
- Induzieren Autophagiemarker
- Inhibieren Phospholipase A ₂
- Beeinflussen Proteinfilamente des Zytoskeletts
- Verändern Energiehaushalt von Mitochondrien und dessen Membranfunktion
- Demethylieren Histon H3 an Lysinpositionen
- Inhibieren die DNA-Methyltransferase
- Interferieren mit GABA _A -, 5HT ₃ -, TREK-1- und HERK/EAG-Ionen-Kanälen
- Modifizieren die Neurosteroidbiosynthese
- Unterdrücken die Ansammlung von Gsa-Protein in cholesterinreichen Mikrodomänen der Zellmembran
- Stimulieren CDP-Diacylglycerol, die Vorstufe des Phospholipids Phosphatidylinositol

^aWährend nahezu alle Antidepressiva die Neurotransmission durch biogene Amine unterstützen, besitzen sie je nach chemischer Struktur unterschiedliche Effekte auf andere Signalketten im zentralen Nervensystem, die ebenfalls mit ihrer differenziellen klinischen Wirkung in Zusammenhang stehen können.

logische Interventionen, etwa nach einem Trauma, bekommen hier nicht nur für den Betroffenen selbst, sondern auch für seine Nachkommen eine bis vor Kurzem noch nicht erkannte Bedeutung.

Personalisierte Depressionstherapie

Wenn es gelungen ist, mithilfe von Gentests und Biomarkern homogene Patientensubpopulationen zu definieren, dann ist das für den Patienten nur dann von Wert, wenn dies zu gezielten, auf den jeweiligen Kausalmechanismus gerichteten Therapien führt [17]. Hier müssen wir feststellen, dass nicht nur die gebräuchlichen diagnostischen Kategorien hinsichtlich der Kausalmechanismen, die sie umfassen, unspezifisch sind. Die Medikamente, die wir zur Behandlung der Depression geben, sind es auch. Nicht nur, dass heute fast regelhaft zur Depressionsbehandlung Kombinationen aus Antidepressiva, Neuroleptika und Antikonvulsiva verabreicht werden. Jedes einzelne Antidepressivum hat selbst eine Vielzahl von pharmakologischen Eigenschaften außerhalb der allen gemeinsamen Effekte auf biogene Amine. In **Tab. 1** sind einige

dieser pharmakologischen Eigenschaften aufgeführt, die auf die vielfältigen, aber differenziellen Mechanismen dieser Medikamente hinweisen. Allerdings können wir diese Unterschiede nicht nutzen, weil uns Gentests und Biomarker fehlen, um herauszufinden, welches Medikament allein oder in Kombination im Einzelfall das Richtige ist, d. h. die beste klinische Wirksamkeit bei geringsten Nebenwirkungen besitzt.

Die Medikamente zur Behandlung der Depression sind unspezifisch

Bedenkt man, dass die Wiederaufnahmemehmung von Serotonin etwa 1 Stunde nach Einnahme eines gebräuchlichen Antidepressivums erfolgt, die Therapieeffekte aber erst nach Wochen, manchmal Monaten eintreten, ist die Frage berechtigt, ob die uns bekannten Mechanismen der Antidepressiva auch diejenigen sind, denen wir ihre klinische Wirkung verdanken. Die Vielfalt der pharmakologischen Effekte der Antidepressiva lässt den Vergleich mit Breitbandantibiotika zu, die wir immer dann geben, wenn das krankheitsverursachende Bakterium unbekannt ist.

Kennen wir den Erreger, ist der Patient mit einem spezifisch wirkenden Antibiotikum besser behandelt.

Die Situation lässt sich gut an einem jüngeren Beispiel einer bisher besonders unglücklich verlaufenden Antidepressivaentwicklung illustrieren: Präklinische Studien zeigten, dass zentrale Hypersekretion von CRH auf Dauer im Tiermodell zu depressionsähnlichen Symptomen führt, die sich nach Blockade der CRH-Signalkette wieder zurückbildeten [16]. Diese Befunde führten zur Entwicklung von CRH-Rezeptor-Antagonisten, und erste klinische „Proof-of-concept-Studien“ unterstützten die Idee, es könnte sich hierbei um eine neue Antidepressivageneration handeln [31]. Später wurden Studien zum Zwecke der Marktzulassung durchgeführt, in denen bei Patienten mit Depression ein Standardantidepressivum mit Placebo und einem CRH-Rezeptor-Antagonisten verglichen wurde. Es wurde also in einer hinsichtlich des Krankheitsmechanismus völlig unspezifischen Patientengruppe ein ebenso unspezifisch wirkendes, bereits etabliertes Antidepressivum mit einem höchst spezifischen, auf den CRH-Mechanismus gerichteten Medikament verglichen. Das ist, um bei der Infektionsbiologie zu bleiben, als ob man bei Unkenntnis des Erregers ein spezifisch wirkendes Antibiotikum mit einem Breitbandantibiotikum vergleichen würde. Das Ergebnis ist hierbei ebenso unschwer vorhersehbar wie es auch nicht überraschte, dass die CRH-Rezeptor-Antagonisten-Studien, die so konzipiert waren, als wollten sie einen neuen „Blockbuster“ entdecken, erfolglos blieben [6].

Ein CRH-Rezeptor-Antagonist kann nur bei den Patienten wirken, die in den relevanten Hirnarealen eine CRH-Überexpression aufweisen.

Weder CRH-Messungen in der Zerebrospinalflüssigkeit noch andere neuroendokrinologische Befunde gaben Anlass zu der Vermutung, alle Patienten mit Depression hätten eine zentrale CRH-Übersekretion.

Um einen Biomarker zu finden, der uns hilft, die für CRH-Rezeptor-Antagonisten geeigneten Patienten zu identifizieren, generierten wir zunächst ein

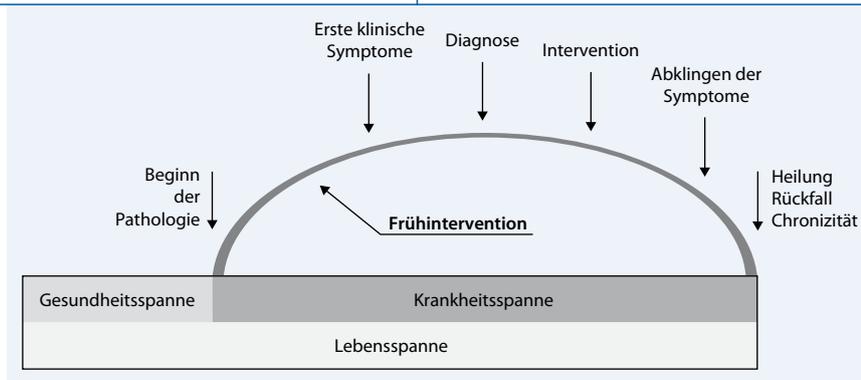


Abb. 1 ▲ Die Lebensspanne teilt sich in eine Gesundheits- und eine Krankheitspanne. Beides, die Lebensspanne und die Krankheitspanne sind in der Vergangenheit immer länger geworden. Die Verlängerung der Gesundheitsspanne erfordert Methoden, die es erlauben, den Beginn des pathologischen Prozesses zu einem Zeitpunkt aufzuspüren, wenn noch keine klinischen Symptome beobachtbar sind und Frühintervention erfolgen kann

transgenes Mausmodell, das CRH in Gehirnzellen bzw. in vorgegebenen Hirnregionen überexprimiert [20]. Diese Mäuse zeigten im Schlaf-Elektroenzephalogramm eine deutliche Veränderung im Sinne einer Desinhibition ihres „Rapid-eye-movement“- (REM-)Schlafs [19]. Derartige Veränderungen des Schlaf-EEG kennen wir von Patienten mit Depression und Kontrollpersonen, denen CRH pulsatil appliziert wurde [16]. Offenbar führt die CRH-Überexpression bei Mäusen zu dieser REM-Schlafveränderung, denn sie war nach Gabe eines CRH-Rezeptor-Antagonisten nicht mehr zu beobachten [19]. Daraufhin untersuchten wir die Schlaf-EEG-Daten derjenigen Patienten mit Depression, die mit CRH-Rezeptor-Antagonisten behandelt worden waren, und fanden, dass diejenigen mit der größten REM-Schlaf-Anomalie auch diejenigen waren, die am besten auf die Therapie mit CRH-Rezeptor-Blockern ansprachen [18]. Wir können noch nicht mit Sicherheit sagen, welcher Zusammenhang zwischen REM-Schlaf-Desinhibition und Ansprechen auf CRH-Rezeptor-Antagonisten besteht. Das Beispiel zeigt aber, wie wichtig es in Zukunft sein wird, Labortests zu entwickeln, um differenzialtherapeutische Entscheidungen zu treffen. Denn je spezifischer wir medikamentös intervenieren, desto mehr müssen wir über die Kausalmechanismen, auf die unsere Therapie gerichtet ist, wissen [17].

Die personalisierte Depressionstherapie der Zukunft wird neben komplexen Biomarkern wie dem Dexamethason/CRH-Test oder dem Schlaf-EEG auch auf

Genexpressionsprofile, d. h. quantitative mRNA-Bestimmung, Proteinbiomarker und Analyse von Metaboliten des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, gestützt sein. Neben Hinweisen, welche der bereits verfügbaren Medikamente aufgrund des individuellen neurobiologischen „Profils“ kombiniert werden sollten, wird die personalisierte Depressionstherapie auch die Forderung nach neuen Medikamenten stellen. Von Skeptikern wird häufig eingewendet, wenn man für jeden entdeckten Krankheitsmechanismus ein neues Medikament entwickeln muss, dann sei das nicht bezahlbar. Daher sei ökonomisch gesehen das Konzept des für alle geeigneten Einheitsmedikaments schon richtig. Auch die Trends der Gesundheitspolitik verstärken, gestützt auf Analysen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), diese Sichtweise.

➤ Wichtig sind Labortests für differenzialtherapeutische Entscheidungen

Dem ist entgegenzuhalten, dass die wesentlichen Kostentreiber bei der Medikamentenentwicklung die Wirksamkeitsstudien und die Sicherheitstoxikologie sind. Die Kosten für diese Bereiche können aber mithilfe der personalisierten Medizin besonders wirksam reduziert werden. Hat man eine Untergruppe definiert, deren Erkrankung durch einen ganz speziellen Mechanismus zustande gekommen ist, dann muss ein auf diesen Mechanismus gerichtetes Medikament bei all diesen

Patienten auch wirken. Das heißt, wenn in einer klinischen Studie an Patienten mit dem gleichen krankheitsverursachenden Mechanismus das hierauf gezielt gerichtete Medikament nicht bei fast allen Betroffenen wirkt, ist das Ziel der personalisierten Medizin verfehlt. Eine Stichprobe von 10 bis 20 Patienten reicht hier, um zu einer klaren Aussage zu kommen. Anders bei dem Einheitsmedikament, dem erhofften „Blockbuster“: Hier müssen Studien an Tausenden von hinsichtlich des Kausalmechanismus heterogenen Patienten in verschiedenen Dosierungen durchgeführt werden, um zu einem Wirksamkeitsnachweis zu gelangen, der die Marktzulassung rechtfertigt.

— Die Kosteneinsparung durch personalisierte Medizin ist offensichtlich.

Das trifft auch für die Sicherheitstoxikologie zu. Wir werden anhand von Biomarkern und Gentests in die Lage versetzt, Laborkonstellationen zu identifizieren, die uns helfen, diejenigen Patienten von der Therapie auszuschließen, bei denen mit unakzeptablen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Dieser Weg ist für gerinnungshemmende Substanzen, HIV- und Krebstherapien bereits erfolgreich beschritten worden.

Die personalisierte Medizin wird die Gesundheitspolitik, Versicherungen und das Geschäftsmodell der Pharmaindustrie von Grund auf ändern. Personalisierte Medizin ist in der Depressionstherapie keine Utopie mehr: Damit ein Medikament gegen Depression wirksam werden kann, muss es in das Hirngewebe eindringen. Dies wird bei vielen körperfremden Substanzen durch P-Glykoproteine erschwert. Diese Moleküle werden von dem *ABCB1*-Gen kodiert, für das verschiedene genetische Varianten beim Menschen bekannt sind. Diese beeinflussen die Funktion des P-Glykoproteins und damit seine Fähigkeit, das Eindringen des Medikaments in das Hirngewebe zu erleichtern oder zu erschweren. Voraussetzung hierfür ist die Bindung des Antidepressivums an das P-Glykoprotein, also dass das Medikament ein Substrat des P-Glykoproteins ist. Durch Genotypisierung von *ABCB1* können wir indirekt die Kapazität des P-

Glykoproteins und dadurch die Fähigkeit eines Antidepressivums erkennen, leicht oder schwer aus der Blutbahn in das Hirngewebe einzudringen. Wenn *ABC1*-Genvarianten vorliegen, durch die das Antidepressivum leicht in das Hirngewebe eindringen kann, finden wir beim Vergleich großer Patientengruppen bessere Therapieergebnisse [28].

— **Ein einfacher Gentest erlaubt also bereits heute die Voraussage des Therapieergebnisses.**

Wir haben noch weitere Gentests entwickelt, die geeignet sind, das Therapieergebnis vorherzusagen, und sind dabei, den klinischen Nutzen einer Kombination dieser Tests in der Routineanwendung zu prüfen.

Von der Heilung zur Prävention

Wenn es uns gelingt, durch Gentests und Biomarker hinsichtlich der krankheitsverursachenden Mechanismen homogene Subgruppen zu bilden, die dann einer spezifisch auf den jeweiligen Mechanismus gerichteten Therapie zugeführt werden, dann stellt sich die Frage, ob diese Strategie nicht auch präventiv genutzt werden kann. Pathologische Prozesse sind oft viele Jahre schon in Gang gekommen, lange bevor die ersten Symptome auftreten. So müssen 80% der dopaminergen Neurone versagen, bevor die ersten extrapyramidal-motorischen Symptome bei Morbus Parkinson auftreten, und neuropathologische Veränderungen entstehen oft über mehr als 10 Jahre hinweg, bevor die ersten klinischen Symptome einer Alzheimer-Demenz bemerkbar werden. Wenn wir also in Zukunft in der Lage sind, mit Gentests und Biomarkern pathologische Mechanismen vor Krankheitsbeginn zu entdecken, dann sollte man spezifische Therapien frühzeitig zur Primärprävention einsetzen können.

— **Durch Frühintervention kann die Krankheit verhindert, zumindest aber ihr Beginn verzögert werden.**

Dieser Weg könnte einen wesentlichen Beitrag zur Verlängerung der Gesundheitsspanne leisten (■ **Abb. 1**).

In Ländern, deren Bevölkerung sich einer immer längeren Lebensspanne erfreut und deren Durchschnittsalter immer höher wird, ist dies eine interessante gesundheitsökonomische Perspektive. Frühintervention ist grundsätzlich nichts Neues in der Medizin, man denke an die Behandlung des Bluthochdrucks, erhöhter Harnsäure- oder Zuckerwerte oder auch an Vorsorgemaßnahmen wie der Koloskopie. Für die Depressionsforschung gilt es nun, nach Labortests zu suchen, die ein überdurchschnittlich erhöhtes Erkrankungsrisiko anzeigen.

Es bleibt dem Einzelnen dann überlassen, welche Konsequenzen er aus dieser Erkenntnis zieht. Sofern Möglichkeiten zur Frühintervention vorliegen, muss abgewogen werden, ob es nicht richtig wäre, hiervon Gebrauch zu machen, sei es den Angehörigen zuliebe oder auch aus Verantwortung gegenüber der Solidargemeinschaft. Die Ausweitung der personalisierten Medizin wird jedenfalls alle im Gesundheitswesen Tätigen vor große Herausforderungen stellen. Für die Erforschung besserer Therapien der Depression gilt dies in besonderem Maße.

Wir haben gelernt, dass sich die Politik in ihren Entscheidungen kurzfristig von aktuellen Stimmungsbildern in der Bevölkerung leiten lässt, während die pharmazeutische Industrie eher risikoscheu kleinschrittige Produktverbesserungen anstrebt. Die akademische Forschung ist nun gefordert, Verantwortung zu übernehmen, aus der Rolle des um Förderung werbenden Bittstellers herauszutreten und aufzuzeigen, dass die Wissenschaft in der Lage ist, die Ergebnisqualität der Therapie selbst so komplexer Erkrankungen wie der Depression zu verbessern und damit den entscheidenden Beitrag zur Erneuerung des Gesundheitssystem zu leisten.

Fazit für die Praxis

Unter den jetzt gültigen Depressionsdiagnosen werden Patienten zusammengefasst, die hinsichtlich der Kausalmechanismen uneinheitlich sind. Daher haben Diagnosen für die Therapiewahl, klinische Prognose und Ursachenforschung nur begrenzten Wert. In Zukunft wird sich die Pharmakotherapie depressiver Syndrome mehr an Gen-

tests und Biomarkern, dagegen weniger an psychopathologischen Befunden orientieren. Die Unterschiede molekularer und systemischer Vorgänge, die zur Depression führen können, erfordern Behandlungsstrategien, die spezifisch auf den jeweiligen krankheitsverursachenden Mechanismus des einzelnen Patienten gerichtet sind. Erst wenn die Integration neurowissenschaftlicher Erkenntnisse in den diagnostischen Prozess erfolgt ist und wir die unterschiedlichen pharmakologischen Wirkmechanismen bestehender und neu entwickelter Antidepressiva verstanden haben, können wir die Ergebnisqualität der Depressionstherapie verbessern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. F. Holsboer
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
holsboer@mippsykl.mpg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Angst J (1961) A clinical analysis of the effects of tofranil in depression. Longitudinal and follow-up studies. Treatment of blood-relations. *Psychopharmacologia* 2:381–407
2. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A (2005) Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 84:149–157
3. Bardeleben U, Holsboer F (1989) Cortisol response to a combined dexamethasone-human corticotrophin-releasing hormone challenge in patients with depression. *J Neuroendocrinol* 1:485–488
4. Barden N, Harvey M, Gagne B et al (2006) Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region points to P2RX7 as a susceptibility gene to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B:374–382
5. Binder E, Salyakina D, Lichtner P et al (2004) Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 36:1319–132
6. Binneman B, Feltner D, Kolluri S et al (2008) A 6-week randomized, placebo-controlled trial of CP-316,311 (a selective CRH1 antagonist) in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 165:617–620
7. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ (2006) Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 32:9–16
8. Craddock N, Owen MJ (2010) The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not gone. *Br J Psychiatry* 196:92–95

9. Kloet ER de, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6:463–475
10. Green EK, Grozeva D, Raybould R et al (2009) P2RX7: a bipolar and unipolar disorder candidate susceptibility gene? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B:1063–1069
11. Green EK, Grozeva D, Jones I et al (2009) The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* (Epub ahead of print)
12. Heim C, Nemeroff CB (2001) The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 49:1023–1039
13. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28:341–356
14. Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23:477–501
15. Holsboer F, Bardeleben U von, Steiger A (1988) Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 48:32–38
16. Holsboer F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 33:181–214
17. Holsboer F (2008) How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci* 9:638–646
18. Holsboer F, Ising M (2010) Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol* 61:81–109
19. Kimura M, Müller-Preuss P, Lu A et al (2010) Conditional CRH overexpression in the mouse brain enhances REM sleep. *Mol Psychiatry* 15(2):154–165
20. Lu A, Steiner MA, Whittle N et al (2008) Conditional CRH overexpressing mice: an animal model for stress-elicited pathologies and treatments that target the central CRH system. *Mol Psychiatry* 13:989
21. Lucae S, Salyakina D, Barden N et al (2006) P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. *Hum Mol Genet* 15:2438–2445
22. McMahon FJ, Akula N, Schulze TG et al (2010) Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat Genet* 42:128–131
23. Metzker ML (2010) Sequencing technology. *Nat Rev Genet* 11:31–46
24. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y et al (2009) Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci* 12:1559–1566
25. Santarelli L, Saxe M, Gross C et al (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805–809
26. Snyder JS, Choe JS, Clifford MA et al (2009) Adult-born hippocampal neurons are more numerous, faster maturing, and more involved in behavior in rats than in mice. *J Neurosci* 29:14484–14495
27. Uher R (2008) The implications of gene-environment interactions in depression: will cause inform cure? *Mol Psychiatry* 13:1070–1078
28. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C et al (2008) Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 57:203–209
29. Williams HJ, Norton N, Dwyer S et al (2010) Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* (Epub ahead of print)
30. Yehuda R, Flory J, Pratchett L et al (2010) Putative Biological Mechanisms for the Association between Early Life Adversity and the Subsequent Development of PTSD. *Psychopharmacology* (Epub ahead of print)
31. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE et al (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 34:171–181

23. Preisausschreiben der ANNA-MONIKA-STIFTUNG „Erforschung der körperlichen Grundlagen und Funktionsstörungen der Depression“

Die ANNA-MONIKA-STIFTUNG zur „Erforschung der körperlichen Grundlagen und Funktionsstörungen der Depression“ setzt einen mit 25.000 Euro dotierten Preis aus. Die zur Einreichung vorgesehenen Studien sollen in enger Verbindung mit einer psychiatrischen Fachklinik bzw. einem Universitäts- oder einem gleichwertigen wissenschaftlichen Institut stehen. Neue Erkenntnisse, die therapeutische Verfahren fördern und neue Wege eröffnen können, sollen darin enthalten sein. Die englischsprachigen Arbeiten können bei dem Vorsitzenden der Kommission, Herrn Prof. Dr. Dr. F. A. Henn, ausschließlich per E-Mail (m.bommers@gospax.com) eingereicht werden. Bitte fügen Sie einen Lebenslauf sowie eine Zusammenfassung der wissenschaftlichen Arbeit bei. Bisher unveröffentlichte Arbeiten oder Studien, die innerhalb der letzten zwei Jahre in einer international anerkannten Fachzeitschrift veröffentlicht wurden, können ebenfalls eingereicht werden. Einsendeschluss ist der 31. März 2011.

Die Einreichung von maximal drei Veröffentlichungen unter Beilegung einer Zusammenfassung aller eingereichten Arbeiten (ca. 600 Wörter) ist obligatorisch. Bis Ende Juli 2011 erfolgt die Preisverteilung. Die Kommission kann, falls ausreichende Arbeiten nicht vorliegen, auf eine Preisverteilung verzichten. Qualifizierte Bewerbungen werden von Einzelpersonen angenommen, jedoch werden auch Nominierungen von Dritten gewünscht. Bei einer Gruppenbewerbung ist der spezifische Beitrag eines jeden Mitglieds deutlich darzulegen.

Weitere Informationen finden Sie unter: www.anna-monika-stiftung.com