

Alternative Therapieansätze bei Depressionen

Dr. med. Ruedi Brodbeck, Facharzt Allgemeine Innere Medizin FMH, Spez. Psychosomatische und Psychosoziale Medizin SAPP

Depressionen gelten heute als multifaktorielle Erkrankungen. Unvollständige Remissionen und Rückfälle können Folge von nicht behandelten, weiterwirkenden Ursachen sein. Oft vernachlässigte, in einem ungünstigen Lebensstil liegende Ursachen, sowie einfache, natürliche und wirkungsvolle Therapiemöglichkeiten werden vorgestellt und deren Wirkungsweise anhand neuerer wissenschaftlicher Konzepte diskutiert. Das Beachten dieser Zusammenhänge wirkt sich günstig auf den Behandlungsverlauf aus.

Gemäss den geltenden Leitlinien¹ erfolgt die Behandlung von Depressionen in der Regel mit Psychotherapie, Pharmakotherapie oder beidem. Bei fehlendem Therapieansprechen nach 3-4 Wochen erfolgt entweder eine Therapieanpassung oder Ergänzung (Augmentation).

Dieses Vorgehen führt bei bloss etwa 30% der Betroffenen zu einer effektiven Heilung. 50% erleiden wiederholt depressive Episoden, während 20% chronisch krank bleiben. Um Rückfällen oder Rezidiven vorzubeugen, wird deshalb empfohlen, die medikamentöse Behandlung über die Akutphase hinaus im Sinne einer Erhaltungstherapie (4-9 Monate), respektive einer prophylaktischen Therapie (ab 1 Jahr), durchzuführen.

Aufgrund dieser eher bescheidenen Behandlungsergebnisse fordern seit längerem verschiedene Autoren zusätzliche Therapieverfahren.

Bei schwer behandelbaren (oder therapieresistenten) Depressionen wird heute oft eine Elektrokonversionstherapie, repetitive transkranielle Magnetstimulation oder eine Behandlung mit Ketamin / Esketamin empfohlen. Am wirkungsvollsten ist dabei die Elektrokonvulsionstherapie, welche allerdings auch bloss eine Remissionsrate von 60% aufweist².

Weshalb sind die Behandlungsergebnisse nicht besser? Wo liegt das Problem? Meines Erachtens sollte die Schuld nicht bei ungenügend qualifizierten Therapeuten oder einer generellen Schwäche der Pharmaindustrie gesucht werden. Es gibt verschiedene gute Therapiekonzepte und mit etwa 350 Mio Betroffenen ist der Markt für die Pharmaindustrie gross genug um ihr Interesse zu wecken. Zur Behandlung vieler Krankheiten hat diese in den letzten Jahrzehnten sehr wirksame Medikamente entwickelt und damit ihre Leistungsfähigkeit unter Beweis gestellt.

Ein Cartoon weist uns auf den Grund des Problems hin. Zwei Männer wischen mit grossem Eifer den nassen Boden auf, während man im Hintergrund sieht, dass der Wasserhahn des überlaufenden Lavabos noch nicht abgestellt worden ist. Meist erst auf den zweiten Blick erkennt der Betrachter, dass es sich bei den beiden Männern um (erfahrene) Ärzte handelt. Rasch wird jedem Betrachter klar, dass sie sich bloss um die Symptome kümmern, nicht jedoch um die Ursachen.

Dies ist leider ein Phänomen, welches ich in vielen Bereichen der Medizin zu erkennen glaube und welches umso bedeutsamer wird, je mehr die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre

¹ Schweizerisches Medizin Forum, 2016; 16(35) 716-724

² Zavorotny et al., Swiss Arch Neurol Psychiatr Psychother. 2022;173:w10075

verstehen lassen, wie (über welche Mechanismen oder Pfade) sich der Lebensstil auf die Gesundheit auswirkt.

Wenn die Behandlung einer Erkrankung bloss symptomorientiert verläuft und die Ursachen, die zur Erkrankung führen weiterwirken, dann führt dies dazu, dass die Erkrankung aufrecht erhalten bleibt. Im Falle von Depressionen kann sich dies in einem fehlenden Therapieansprechen oder im Auftreten von Rezidiven auswirken.

Depressionen werden aufgrund der Symptomatik diagnostiziert, die Ursachen werden nicht berücksichtigt. Verschiedene Autoren³ machen darauf aufmerksam, dass Depression, selbst die majore Depression (MDD), keine einheitliche Erkrankung ist und man besser vom depressiven Syndrom sprechen würde. Wenn die Heterogenität von Depressionen nicht berücksichtigt wird, dann könnte dies zu Fehlbehandlungen führen.⁴

Ein Autorenteam⁵ hat die Schlussfolgerung gezogen, dass Depressionen eine komplexe psychische Erkrankung sind bei der die Patienten unterschiedliche Symptome zeigen können. Aus der besprochenen Literatur geht hervor, dass die **Vielzahl der Symptome im Zusammenhang mit Depressionen höchstwahrscheinlich das Ergebnis von Abweichungen in verschiedenen Aspekten normaler neuronaler Funktionen ist, die von molekularer Ebene bis hin zu neuronalen Schaltkreisen** reichen können. Die Beobachtung, dass klassische Antidepressiva nur bei einer Teilmenge der Patienten wirken, deutet darauf hin, dass bei depressiven Patienten verschiedene neuronale Prozesse gestört sind. Um wirksamere und schneller wirkende Behandlungen für Depressionen zu entwickeln, ist daher noch viel Arbeit nötig, um zu verstehen, wie die Belastung durch Stress zu einer Abfolge von Veränderungen in molekularen, genetischen/epigenetischen Prozessen und schließlich in den neuronalen Signalwegen führt.

Die Forderung Depressionen ganzheitlich zu verstehen und möglichst alle behandelbaren Ursachen anzugehen hat vor über 20 Jahren bereits Dr. Neil Nedley, Facharzt für Gastroenterologie, ein leidenschaftlicher Lebensstilmediziner gestellt. Er fand in der Literatur über 100 verschiedene Risikofaktoren (ursächliche Faktoren) für Depressionen beschrieben. Die meisten konnte er in 10 Kategorien zusammenfassen⁶.

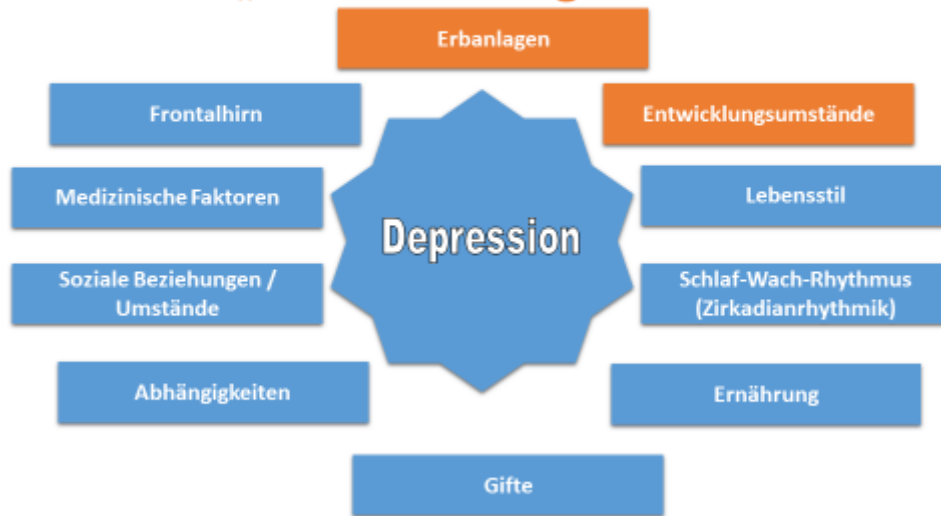
³ Peripheral Markers of Depression J.Clin. Med.2020,9,3793 www.mdpi.com/journal/jcm

⁴ The Mistreatment of Major Depressive Disorder, Joel Paris, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol59, No 3, Mars 2014

⁵ Neuronal correlates of depression; Chaudhury, D., Liu, H. & Han, MH. Cell. Mol. Life Sci. (2015) 72: 4825. doi:10.1007/s00018-015-2044-

⁶ Neil Nedley, MD, Depressionen – ein Ausweg, ISBN 3-929976-08-0

Die 10 „Treffer“-Kategorien



Während Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und andere **Erbanlagen** sowie die **Entwicklungsumstände** nicht beeinflussbar sind, sind die Wirkfaktoren der meisten anderen Ursachenkategorien beeinflussbar oder gar vermeidbar, was somit einer therapeutischen Möglichkeit entspricht.

Im Bereich des **Lebensstils** sind hier z.B. ein regelmässiger Aufenthalt von min. 30Min. / Tag am Tageslicht, das regelmässige Einatmen von frischer Luft und ein regelmässiges Bewegungsprogramm zu erwähnen. Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass regelmässige körperliche Aktivität über die gleiche Wirkstärke wie SSRI verfügen. Ist ein regelmässiger Aufenthalt am Tageslicht nicht möglich, ist der Einsatz einer Lichttherapie zu erwägen. Störungen im „**Schlaf-Wach-Rhythmus**“ werden nicht nur durch Schichtarbeit verursacht, sondern auch durch fehlende feste Schlaf- und Essenszeiten (z.B. auch unterschiedlicher Lebensrhythmus unter der Woche oder am Wochenende). Dadurch kann die Produktion wichtiger Neurotransmitter gestört werden (Serotonin benötigt Licht, Melatonin Dunkelheit).

Die vielleicht am häufigsten übersehene Ursache für Depressionen liegt in einer fehlerhaften **Ernährung**. Negativ wirken sich hier eine ungenügende Zufuhr von Tryptophan (Ausgangssubstrat für die Bildung von Serotonin, enthalten z.B. in Hafer, Gartenbohnen, Mandeln, Sesam, Sojabohnen, geröstete Kürbiskerne und Tofu), Folsäure (schlechtes medikamentöses Ansprechen bei Folsäuremangel, enthalten z.B. in Ananas, Orangen, Erdbeeren, Weintrauben, Erdnüssen, Senfgemüse, Spinat, Kohl, weissen Bohnen, Schwarzenbohnen, Linsen) und Omega-3-Fettsäuren aus (Leinsamen, Walnüsse, Weizenkeim, Soja, Spinat, Mandeln). Ebenfalls ungünstig ist eine hohe Zufuhr von Transfettsäuren (gehärtete pflanzliche Fette, gewisse Milchprodukte, Fleisch) und Arachidonsäure (Fleisch).

Jegliche **Abhängigkeiten** von legalen (Alkohol, Nikotin, Koffein) oder illegalen Substanzen (Cannabis und andere Drogen) wie auch nicht stoffgebundene Abhängigkeiten erhöhen das Depressionsrisiko. Ein gleichzeitiges Angehen aller Abhängigkeiten verbessert die Erfolgsrate. **Gifte** (Blei, Quecksilber, Mangan, Arsen, Wismuth u.a.) gehören heute zu den eher seltenen Ursachen. Eine gewisse Bedeutung kommt vor allem dem Quecksilber zu, da man über den Konsum von belasteten

Meerfischen schnell in den toxischen Bereich gelangen kann. Die Bedeutung der **sozialen Umstände** ist gut bekannt, weswegen hier nicht weiter eingegangen wird.

Eine ganze Reihe **medizinischer Ursachen** oder Begleiterkrankungen gilt es (vor allem bei fehlendem Ansprechen auf die gewählte Behandlung) auszuschliessen, respektive zu therapieren. Es geht hier z.B. um endokrine Erkrankungen (Schilddrüsenunterfunktion, Diabetes), Mangelkrankungen (Anämie, Vitamin B12, Eisenmangel, Vitamin D-Mangel, Folsäuremangel), Kreislaufferkrankungen, neurologische Erkrankungen (St.n. Kopfverletzungen, Schlaganfall, Hirnentzündungen, Epilepsie, Demenz, Parkinson), Entzündungen (viral: Mononukleose, HIV, Hep. C, Grippe; autoimmun: Lupus, Psoriasis u.a.) sowie um Krebs oder andere schwere Erkrankungen.

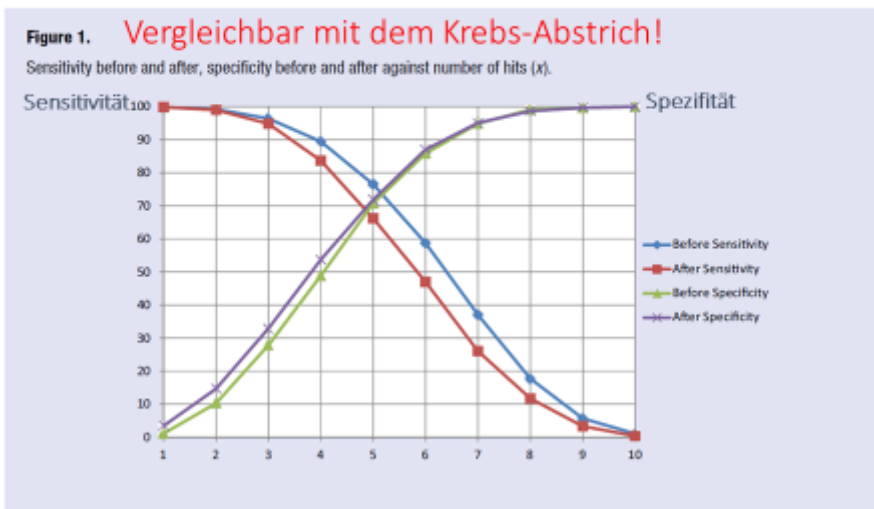
PET-Studien haben gezeigt, dass depressive Patienten bereits präsymptomatisch eine verminderte Durchblutung und Aktivität besonders des Frontallappens aufweisen. Als „**Schädigungen des Frontalhirns**“ wird die letzte Ursachenkategorie zusammengefasst. Dies kann durch bereits erwähnte Verhaltensweisen geschehen (Fehlernährung (z.B. Kohlenhydratarm oder zu üppig mit viel Fleisch, Käse usw.), stoffliche Abhängigkeiten, aber auch mechanische Verletzungen oder die Funktion negativ beeinträchtigende Tätigkeiten wie regelmässiges Unterhaltungsfernsehen, Hören gewisser Musik oder Handlungen gegen das Gewissen.

Dr. Nedley hat beobachtet, dass Depressionen meist erst durch das Zusammenwirken von Faktoren in vier oder mehr Kategorien manifest werden. Ein konsequentes, konsekutives Angehen sämtlicher erkannter ursächlicher Faktoren verbessert den Therapieerfolg und die Prognose einer fachgerecht durchgeführten Standardbehandlung (Psychotherapie, speziell kognitive Verhaltenstherapie, ergänzt mit spirituellen Elementen (=Wahrheitstherapie), falls nötig zusätzlich Antidepressiva) wesentlich. Selbst beim Vorliegen ungünstiger Umstände wie belasteter Vererbung und Entwicklungsumständen und schwierigen sozialen Verhältnissen kann es so (durch eine Steigerung der Resilienz) zu langfristigen Heilungen und in 90% derjenigen, die sein Programm befolgen, zum erfolgreichen Absetzen der Medikation kommen.

Wie eng der Zusammenhang zwischen Lebensstil und Depression ist, zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse⁷ von 4271 Kursbesuchern von Dr. Nedley. Sein Lebensstiltreffertest wäre geeignet das Auftreten von Depressionen vorauszusagen.

⁷ Nedley Depression Hit Hypothesis: Identifying Depression and Its Causes, Neil Nedley, MD, and Francisco E. Ramirez, MD, American Journal of Lifestyle Medicine, Nov/Dez 2016

Zusammenhang Lebensstil und Depression



Nedley Depression Hit Hypothesis: Identifying Depression and Its Causes, Neil Nedley, MD, and Francisco E. Ramirez, MD, American Journal of Lifestyle Medicine, Nov/Dez 2016

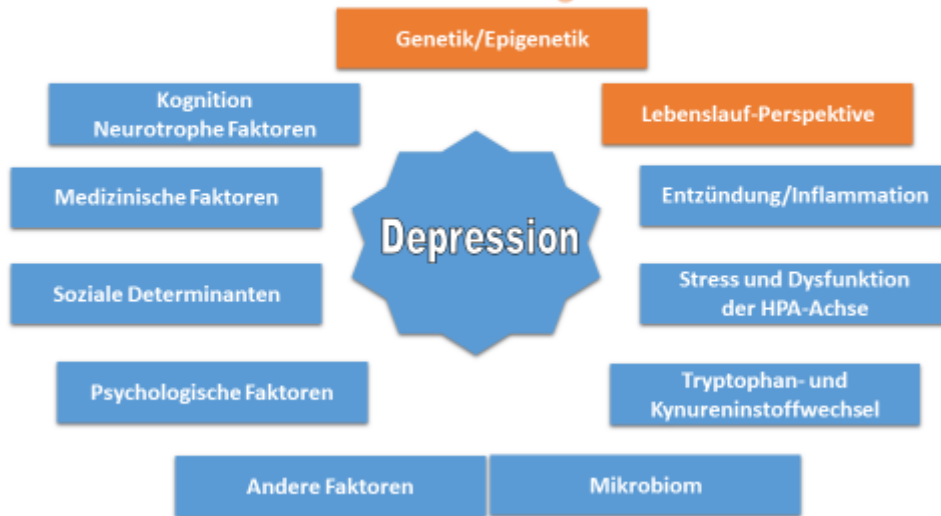
Dieser Zusammenhang zwischen Lebensstil und dem Auftreten von Depressionen ist heute weitgehend erklärbar/verstehbar und diese Erkenntnisse sollten unbedingt in das therapeutische Vorgehen einfließen.

Eine Arbeitsgruppe der University of Cambridge hat kürzlich einen wichtigen Artikel⁸ publiziert, wo der Frage nachgegangen wird, was den eigentlich die Ursachen, die Determinanten von Depressionen sind. In einer ausgiebigen Literatursuche wurden 6335 Dokumente (Primärstudien, Literaturreviews, Systematische Reviews, Metaanalysen, Reports und Kommentare zur Thematik identifiziert und schliesslich 470 Publikationen ausgewertet. Die Ergebnisse ähneln stark denen von Dr. Nedley.

⁸ Remes, O.; Mendes, J.F.; Templeton, P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1633.

Review

Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature



Remes, O.; Mendes, J.F.; Templeton, P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1633.

Ein polnisches Team⁹, welches biologische Marker von Depressionen erforscht hat, erwähnt noch andere Faktoren wie den Stoffwechsel, da z.B. eine bidirektionale Beziehung zwischen Depression und Adipositas und zwischen Depression und Diabetes besteht.

In der folgenden übersichtsartigen Beschreibung der Determinanten einer Depression folge ich nun im Wesentlichen der bereits erwähnten englischen Arbeitsgruppe¹⁰.

Unzweifelhaft gibt es viele **psychologische Faktoren**, die zur Entstehung von Depressionen beitragen. Zu den affektiven Risikofaktoren gehören z.B. ein negatives Selbstkonzept, Empfindlichkeit gegenüber Ablehnung, Neurotizismus, Rumination, negative Emotionalität und andere.

Diese Faktoren können in unterschiedlicher Form auftreten, als Moderatoren oder Mediatoren, Risikofaktoren oder Ergebnisse, und deshalb ist die Entflechtung der Beziehungen zwischen den verschiedenen Faktoren, die mit Depressionen in Zusammenhang stehen, eine komplexe Aufgabe. Das Bearbeiten dieser psychologischen Faktoren gehört in den Bereich der Psychotherapie, deswegen gehe ich hier nicht weiter darauf ein.

Soziale Determinanten sind die Bedingungen im Umfeld, in dem Menschen geboren werden, leben, lernen, arbeiten, spielen usw.; diese beeinflussen die (psychische) Gesundheit. Viele soziale Determinanten stehen mit Depressionen in Verbindung, wie z. B. soziodemografische Faktoren, soziale Unterstützung, und ungünstige Kindheitserfahrungen. Determinanten können auf individueller, sozialer Netzwerk-, Gemeinschafts- und gesellschaftlicher Ebene liegen.

⁹ Nobis, A; Zalewski D, Waszkiewicz N, Peripheral Markers of Depression, *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3793; doi:10.3390/jcm9123793 www.mdpi.com/journal/jcm

¹⁰ Remes, O.; Mendes, J.F.; Templeton, P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1633.

Auch **medizinische Faktoren** spielen eine Rolle, da das Vorhandensein eines körperlichen Krankheitszustandes das Risiko einer Depression erhöhen kann. Eine psychologische Abklärung von körperlich Kranken ist deswegen oft sinnvoll. Allerdings besteht eine grosse Heterogenität im Studiendesign und in der Messung; dies macht den Vergleich der Ergebnisse zwischen und über Studien hinweg schwierig.

Es wurden Zusammenhänge zwischen **genetischen Faktoren** und Depressionen festgestellt. Dabei spielt der vom Gehirn abgeleitete neurotrophe Faktor (BDNF) eine wichtige Rolle. Es bestehen aber Zusammenhänge zwischen Genen der Haupthistokompatibilitätskomplexregion, sowie verschiedenen Gen-Polymorphismen und Depression. Von Interesse sind auch Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) von Genen, die am Tryptophan-Stoffwechsel beteiligt sind.

Zwillingsstudien zeigen (Kendler 2001), dass nur 37% des Risikos eine majore Depression (MDD) zu entwickeln vererbt ist.¹¹ Auch epigenetische Prozesse (DNA-Methylierungsmuster sind mit dem Risiko für die spätere Entwicklung einer MDD assoziiert.

Die Ätiologie der Depression ist multifaktoriell, und um diese psychische Erkrankung wirklich zu verstehen, lohnt es sich, die Wechselwirkung zwischen verschiedenen Faktoren, wie **epigenetischen, genetischen und Umweltfaktoren**, zu untersuchen. Schließlich sind kritische Lebensabschnitte bei der Bewertung der Wechselwirkungen zwischen Gen und Umwelt zu berücksichtigen, um gezielte Interventionen entwickeln zu können.

Es bestehen zudem Wechselwirkungen zwischen genetischen Faktoren und Determinanten, wie negative Lebensereignisse (z. B. Beziehungs- und soziale Schwierigkeiten, schwere Krankheit, Arbeitslosigkeit und Finanzkrisen) und Stressoren (z. B. Tod des Ehepartners, geringfügige Gesetzesverstöße, Nachbarschaft, sozioökonomischer Status). Die wahrgenommene elterliche Unterstützung interagiert mit Genen (GABRR1 und GABRR2).

Gen-Umwelt-Interaktionen sind also wichtig. Depressionen sind sicherlich keine «monogenetischen» Prozesse.

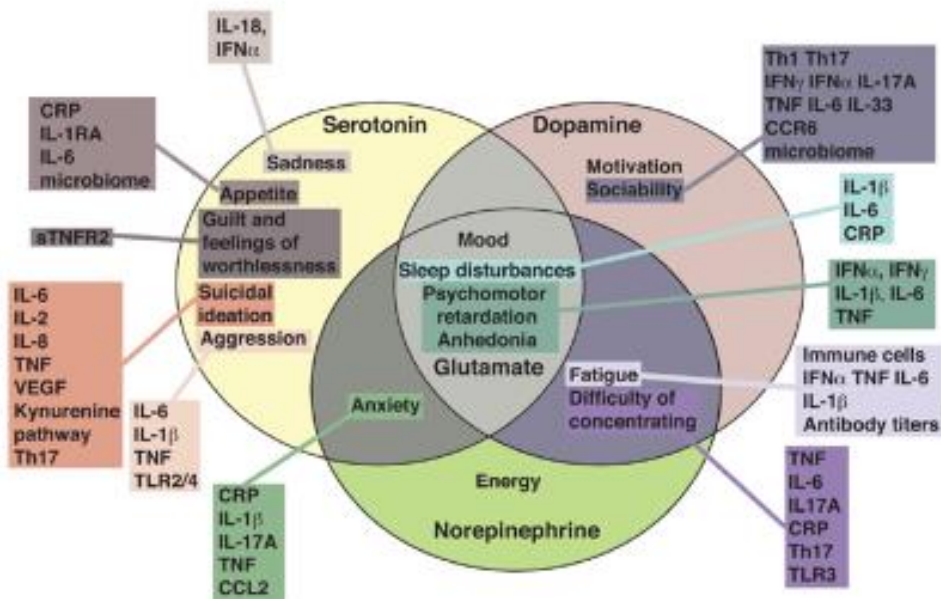
Bei ca. 30% der Betroffenen spielt eine akute, chronische oder subklinische **Entzündung – Inflammation** eine Rolle bei der Entstehung von Depressionen. Entscheidend bei der Entzündung sind aber nicht nur die akuten Symptome, sondern auch die Auswirkungen auf Struktur und Funktion des Gehirns, z.B. Alterungsprozesse, Zellzerfall, neuronale Plastizität u.a.. Der Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Studien wird durch die Verwendung unterschiedlicher Messmethoden erschwert. Trotzdem sind Beziehungen zwischen einzelnen Symptomen und bestimmten Entzündungsfaktoren hergestellt worden¹². Die Beziehungen zwischen pro- und anti-entzündlichen Faktoren sind dabei manchmal komplex und es scheint nicht nur auf die Höhe einzelner Faktoren anzukommen, sondern auf das Verhältnis untereinander.

¹¹ Zitiert in: Aly J and Engmann O (2020) The Way to a Human's Brain Goes Through Their Stomach: Dietary Factors in Major Depressive Disorder. Front. Neurosci. 14:582853

¹² Beurel E, Toups M., Nemeroff CB, The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble: Neuron. 2020 July 22; 107(2): 234-256

The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble

Eléonore Beurel^{1,2}, Marisa Toups³, Charles B. Nemeroff^{3,*}



Neuron. 2020 July 22; 107(2): 234–256. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002.

Eine wichtige Rolle kommt auch dem **Darmmikrobiom** zu. Die Darmbakterien und das Gehirn kommunizieren sowohl über direkte als auch indirekte Wege, die so genannte Darm-Mikrobiota-Hirn-Achse (die bidirektionalen Kommunikationsnetzwerke zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Magen-Darm-Trakt; diese Achse spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase). Ein gestörtes Mikrobiom kann zu Entzündungen führen, die wiederum zu Depressionen führen können. Zudem gibt es mögliche Zusammenhänge zwischen dem Darmmikrobiom, dem Leberstoffwechsel des Wirtes, Gehirn-Entzündung und Depression.

Im Zusammenhang mit Entzündung ist auch der **Kyruneninstoffwechsel** zu erwähnen der durch systemische Entzündung und/oder erhöhte Cortisolspiegel aktiviert wird. Es handelt sich dabei um einen alternativen Stoffwechselweg der Aminosäure Tryptophan, welche die Ausgangssubstanz für die Produktion des Neurotransmitters Serotonin darstellt. Durch eine Aktivierung der Indolamin-2,3 Dioxygenase wird Tryptophan zu Kynurenin verstoffwechselt. Dadurch steht nicht nur weniger Serotonin zur Verfügung, sondern Metaboliten von Kynurenin wirken ihrerseits neuro- und cytotoxisch.

Stress und eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenachse (HPA-Achse) tragen ebenfalls zur Entstehung von Depressionen bei. Stress ist mit der Freisetzung proinflammatorischer Faktoren (z.B. in der Mikroglia des Gehirns) verbunden und schädigt die Neurogenese. Die verschiedenen Determinanten sind in einem komplexen Netz von Ursachen miteinander verknüpft.

Eine Reihe von Studien hat sich mit dem Thema **Kognition** und Gehirn befasst. Die Ergebnisse zeigen, dass Faktoren wie geringe kognitive Fähigkeiten/Funktionen, kognitive Anfälligkeit (Vulnerabilität), kognitive Beeinträchtigung oder Defizite, subjektiver kognitiver Verfall, Regression der dendritischen Verzweigung und Atrophie des Hippocampus/Absterben von Hippocampuszellen, sowie eine beeinträchtigte **Neuroplastizität** und mit der **Neurogenese** zusammenhängende Aspekte mit Depressionen in Verbindung stehen

Unter **neuronaler Plastizität** versteht man die Eigenschaft von Synapsen, Nervenzellen oder auch ganzen Hirnarealen, sich in Abhängigkeit von der Verwendung in ihren Eigenschaften zu verändern. Man unterscheidet dabei kurzfristige reversible Veränderungen (Millisekunden bis ca 10 Minuten dauernd) von langfristigen (irreversiblen) Veränderungen (Stunden- Jahre anhaltend). Neuronale Plastizität ist wesentlich für sämtliche Lern- und Gedächtnisprozesse (Verschaltung von Neuronen) und auch für das Erhalten einer ausgeglichenen Stimmung. Sie beinhaltet die Veränderung/Beeinflussung der Funktion von Synapsen, die Bildung von neuen Synapsen, die Übernahme von neuen Funktionen durch bestehende Zellen/Zellnetzwerke und die Bildung von neuen Zellen, welche Neurogenese genannt wird. Sie geschieht vorwiegend im *Hippocampus* und steht in Zusammenhang mit *Lernen*, mit dem *Gedächtnis* und mit *der Stimmung*. Bei allem, was wir Lernen, sind solche Prozesse beteiligt und auch bei allem, woran wir uns erinnern können. Es gibt eine Beziehung zwischen der *Regulation der Neurogenese* und der *Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen*. *Neuronale Plastizität* ist im *Kindesalter* am *höchsten*, scheint aber ein Phänomen zu sein, das lebenslänglich nachweisbar ist.

Eine gut funktionierende neuronale Plastizität ist für die Gehirngesundheit von essentieller Bedeutung. Gefördert werden kann sie durch eine gesunde Ernährung, genügend und zeitigen Schlaf, gewisse Medikamente (Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer?), Psychotherapie und soziales Training, Körperliche Aktivität und Epigenetische Einflüsse. Es gibt Studien, die zeigen, dass die Kombination von Ernährung und Bewegung noch stärker wirkt, als wenn nur das eine angewendet wird.

Hemmend wirkt sich eine Fehlernährung aus (z.B. viel gesättigte Fettsäuren), Schlafmangel, gewissen Medikamente (Benzodiazepine, Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer?) und Suchtmittel.

Ein Schlüsselfaktor der neuronalen Plastizität ist der Wachstumsfaktor BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Dieser wird nicht nur im Gehirn produziert, sondern auch im Blut und im peripheren Gewebe, was die enge Verbindung von Gehirngesundheit und körperlicher Gesundheit verstehen lässt.

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ist an der Entstehung des Metabolischen Syndroms (abdominale Adipositas, Hypertriglyceridämie, vermindertes HDL-Cholesterin, erhöhter Blutdruck und erhöhter Nüchternblutzucker) und von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer-, Parkinson-, und Huntington-Krankheit und Depressionen beteiligt.¹³ Dabei ist ein Teufelskreis zu beobachten, indem das Metabolische Syndrom zu einer Verminderung von BDNF beiträgt, was neurodegenerative Erkrankungen begünstigt, welche ihrerseits zu einer Verminderung von BDNF beitragen.

Lebensstilmöglichkeiten zur Erhöhung von BDNF bestehen in einem (intensiven) körperlichen Training, periodischem Fasten (Kalorienrestriktion), Modifikation der Ernährung (Bevorzugung pflanzlicher Ernährung statt gesättigte Fette/Zucker), Sonnenlicht, Gewichtsreduktion und Steigerung von sozialen Kontakten.

Wie die Ernährung und körperliche Aktivität als Modulatoren der Neurogenese wirken, illustriert folgende Darstellung:¹⁴

¹³ Motamedi S, Karimi I, Jafari F; The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): Kill two birds with one stone; *Metab Brain Dis* (2017) 32:651–665; DOI 10.1007/s11011-017-9997-0

¹⁴ Hueston CM et al., Stress and adolescent hippocampal neurogenesis: diet and exercise as cognitive modulators; *Transl Psychiatry* (2017) 7, e1081; doi:10.1038/tp.2017.48

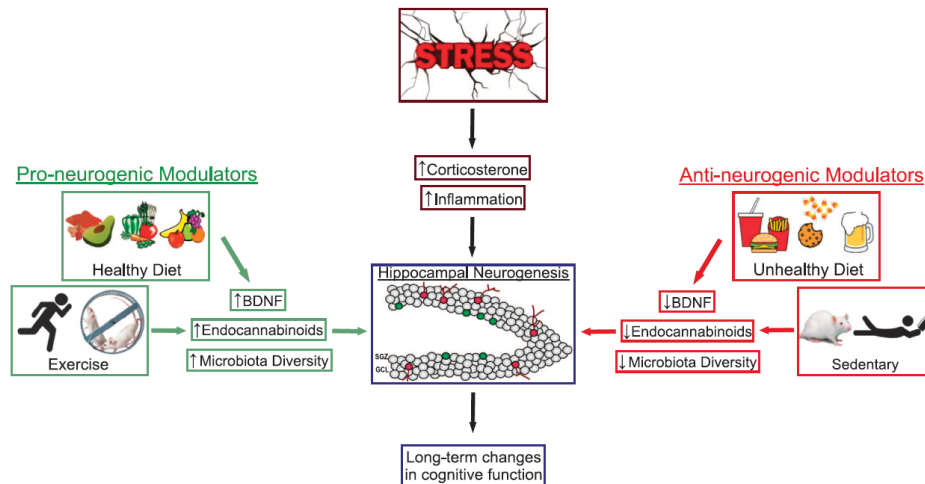


Figure 1. A schematic illustration of the impact of both negative and positive lifestyle factors on stress-induced alterations to neurogenesis in the dentate gyrus of the adolescent hippocampus. BDNF, brain-derived neurotrophic factor; GCL, granular cell layer; SGZ, subgranular zone.

Kognitiver Verfall und kognitive Defizite sind mit einem erhöhten Depressionsrisiko verbunden. Kognitive Defizite können sowohl Ursache als auch Folge von Depressionen sein. Die kognitive Reserve ist wichtig für die Beziehung zwischen Behinderung und Depression. Kognitive Beeinträchtigungen in der Familie werden mit Depressionen in Verbindung gebracht.

Es gibt eine Reihe von **anderen Faktoren**, die mit Depressionen in Verbindung stehen, welche sich nicht so einfach kategorisieren lassen. Dazu gehören eine geringe Lichtexposition tagsüber und/oder Lichtexposition in der Nacht, Gewichtsschwankungen, Wasserverschmutzung, Luftverschmutzung, ungünstige Lernerfahrungen, Fernsehkonsum, Stürze, verschiedene andere biologische Faktoren, Handynutzung, chronische Ultraschallexposition, nächtliche Schichtarbeit, Arbeitsunfälle und andere.

Nicht unterschätzt werden sollte auch die «**Lebenslauf-Perspektive**». Das frühe Leben stellt eine besonders vulnerable Phase dar und hat einen Einfluss auch auf die spätere psychische Gesundheit. Im fortgerückten Alter wird der Rückgang des Sozialkapitals bedeutsam.

Das **Zusammenspiel der verschiedenen Determinanten** wurde bisher zu wenig erforscht. Um die mit dieser komplexen Erkrankung möglichen «Präventions- und Interventionsmethoden zu verfeinern» ist dies jedoch unbedingt nötig.

Wie fehlregulierter Stress, das Mikrobiom, und das Immunsystem in der Entstehung von Depressionen zusammenwirken wurde, von einem irischen Forscherteam beschrieben.¹⁵

¹⁵ Annu. Rev. Psychol. 2020. 71:21.1–21.30; Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome



Figure 1

Depression remains one of the most prevalent psychiatric disorders, with a significant percentage of patients being nonresponsive to treatment. Dysfunction of the balance between the immune system, stress, and gut microbiota can contribute to the development, maintenance, and progression of depression.

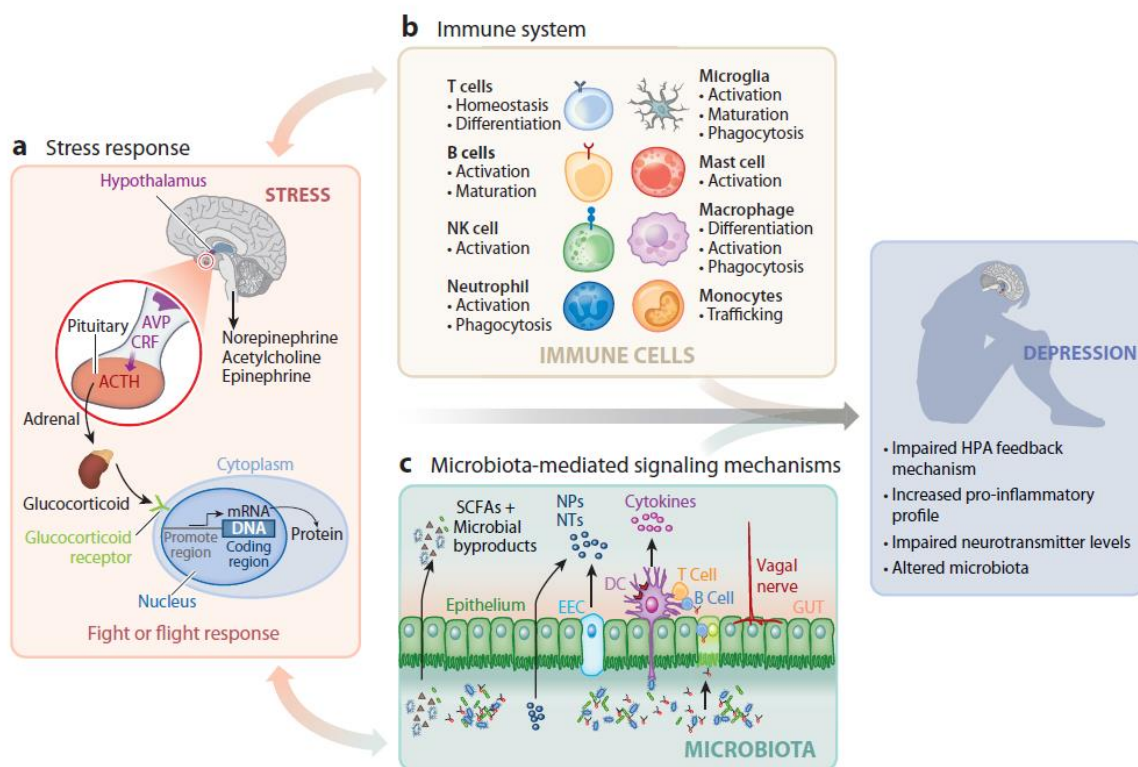


Figure 2

The interconnecting contribution of (a) the stress response via hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activation, (b) the immune system via multiple effector cell types, and (c) the microbiota-mediated signaling mechanisms to centrally mediated events that may lead to depression. Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropic hormone; AVP, arginine vasopressin; CRF, corticotropin-releasing factor; DC, dendritic cell; EEC, enteroendocrine cell; NK, natural killer; NP, neuropeptide; NT, neurotransmitter; SCFA, short-chain fatty acid.

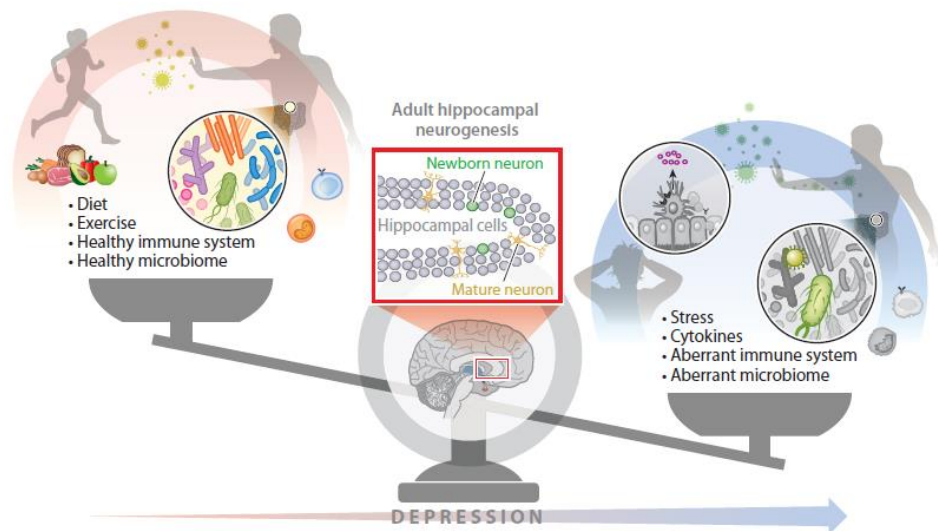


Figure 3

Adult hippocampal neurogenesis is an important modulator in the orchestrated pathways involved in depression. This process is positively influenced by diet and exercise along with a healthy immune system and gut microbiome, while being negatively affected by factors such as stress and an aberrant immune system and gut microbiome. A role for adult hippocampal neurogenesis at the heart of this unholy trinity seems likely, as this crucial process is regulated by this triune.

Als entscheidender Faktor wurde dabei die Neurogenese im Hippocampus identifiziert. Die gestörte Neurogenese ist auch an der (bidirektionalen) Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Depression beteiligt.¹⁶

Lyra e Silva et al.

Connection Between Depression and Diabetes

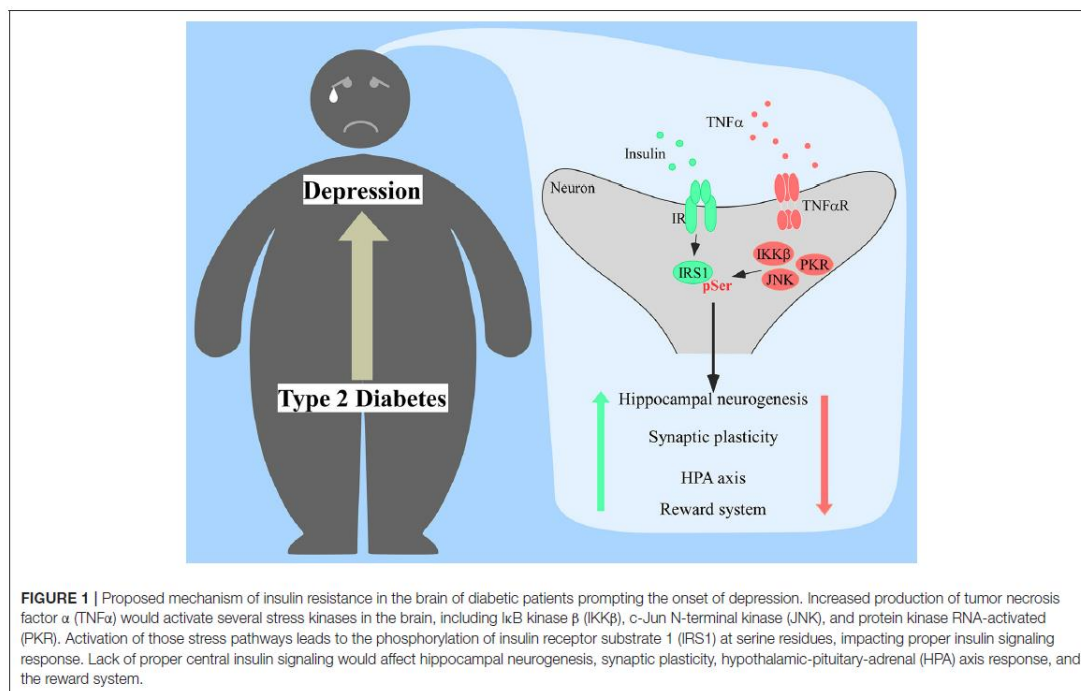


FIGURE 1 | Proposed mechanism of insulin resistance in the brain of diabetic patients prompting the onset of depression. Increased production of tumor necrosis factor α (TNF α) would activate several stress kinases in the brain, including I κ B kinase β (IKK β), c-Jun N-terminal kinase (JNK), and protein kinase RNA-activated (PKR). Activation of those stress pathways leads to the phosphorylation of insulin receptor substrate 1 (IRS1) at serine residues, impacting proper insulin signaling response. Lack of proper central insulin signaling would affect hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis response, and the reward system.

¹⁶ Lyra e Silva et al., Connection between Depression and Diabetes, *Frontiers in Psychiatry*, February 2019, Volume 10, Article 57

Im Zusammenspiel zwischen den verschiedenen Risiko- und Schutzfaktoren ist auch zu beachten, dass eine enge Wechselwirkung zwischen körperlichen und psychischen Krankheiten besteht. Dabei gilt es nicht nur zu berücksichtigen, dass gewissen Phänomene das Zusammenwirken verschiedener Gene benötigen (polygenetisch verursacht sind), sondern auch, dass Gene multiple Effekte bewirken können (pleiotrop sind).

Ein schematisches Modell für die potenziellen pleiotropen Effekte eines gemeinsamen Genortes, der mit Stimmungsstörungen und kardiometabolischen Erkrankungen assoziiert ist, beschreibt eine australische Arbeit von 2017.¹⁷

Genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases
AT Amare *et al*

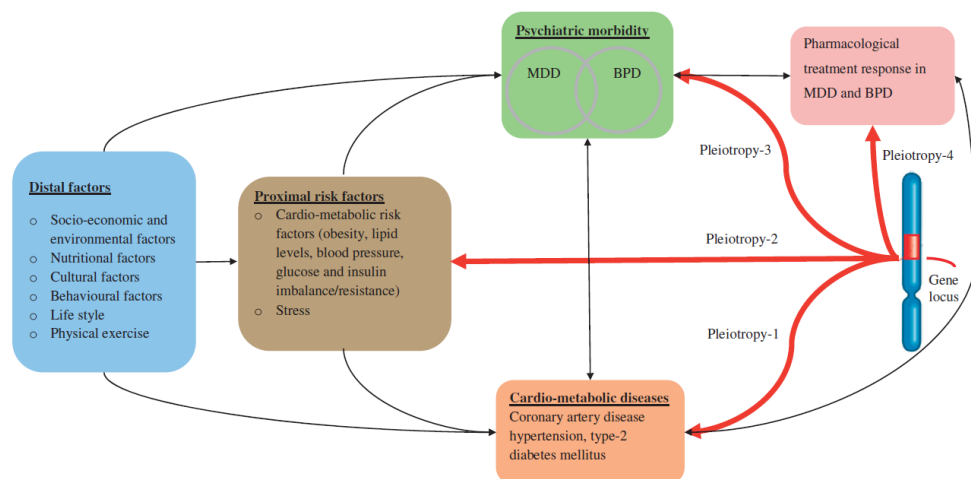


Figure 1. Schematic model for the potential pleiotropic effects of a shared gene locus that is associated with mood disorders and cardiometabolic diseases.^{5,6,26,70,71,75} The distal and proximal factors are obtained from the literature, and the World Health Organization (WHO) often uses the classification. Distal factors refer to those factors that require an intermediate factor to cause diseases, while proximal factors can directly cause diseases. The red bold lines represent the pleiotropic effect of a genetic locus on cardiometabolic diseases and associated risk factors, psychiatric morbidity, i.e. mood disorders and pharmacological treatment response in MDD and BPD. The bi-directional arrows indicate bidirectional epidemiological relationships between the cardiometabolic diseases and mood disorders. BPD, bipolar disorder; MDD, major depressive disorder.

Distale Faktoren beziehen sich auf jene Faktoren, die einen Zwischenfaktor benötigen, um Krankheiten zu verursachen, während proximale Faktoren direkt Krankheiten verursachen können.

In der zitierten Arbeit wird beschrieben, wie 24 Gene über verschiedene biologische Pfade auf verschiedene Krankheiten wie Depressionen (MDD und BPD), Diabetes, Adipositas, Arterielle Hypertonie und Koronare Herzkrankheit einwirken.

¹⁷ Amare A *et al.*, The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies; *Translational Psychiatry* (2017) 7, e1007; doi:10.1038/tp.2016.261

AT Amare et al.; Genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases

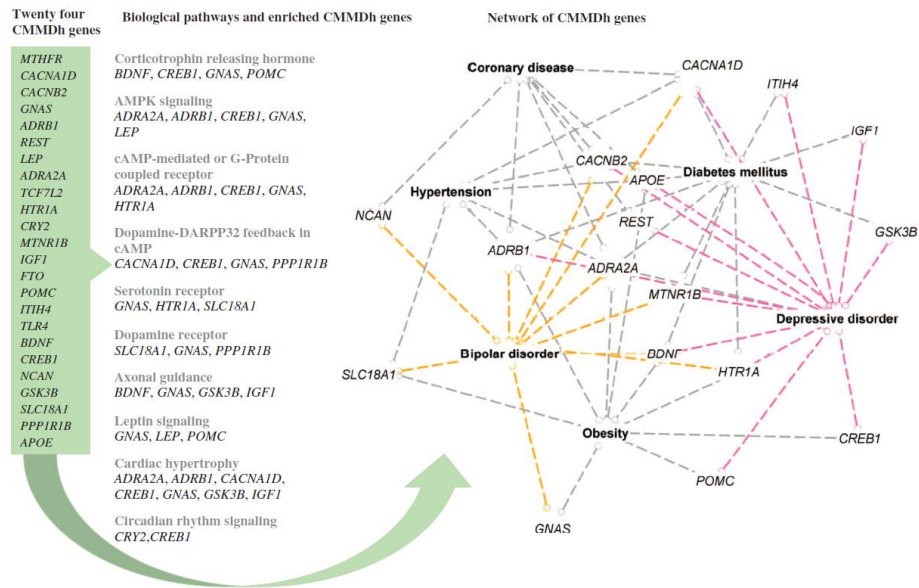


Figure 3. The list of 24 CMMDh genes (left), genes enriched to the top canonical signaling pathways (middle) and the network of these genes with mood disorders and the CMD-Rs (right). In the right, it illustrates ingenuity IPA-generated network of the CMMDh genes with coronary artery diseases, hypertension, diabetes mellitus, obesity, depressive disorder and bipolar disorder. The coloured dotted lines highlights CMMDh genes that were related to bipolar disorder (orange) and depression (red). CMMDh, Cardiometabolic Mood Disorders hub genes; IPA, Ingenuity Pathway Analysis.

Wie wichtig das Zusammenspiel verschiedener Faktoren sein kann, soll ein Vergleich aus der somatischen Medizin zeigen.¹⁸

¹⁸ Yussuf S et al., Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, *Lancet* 2004; 364: 937–52

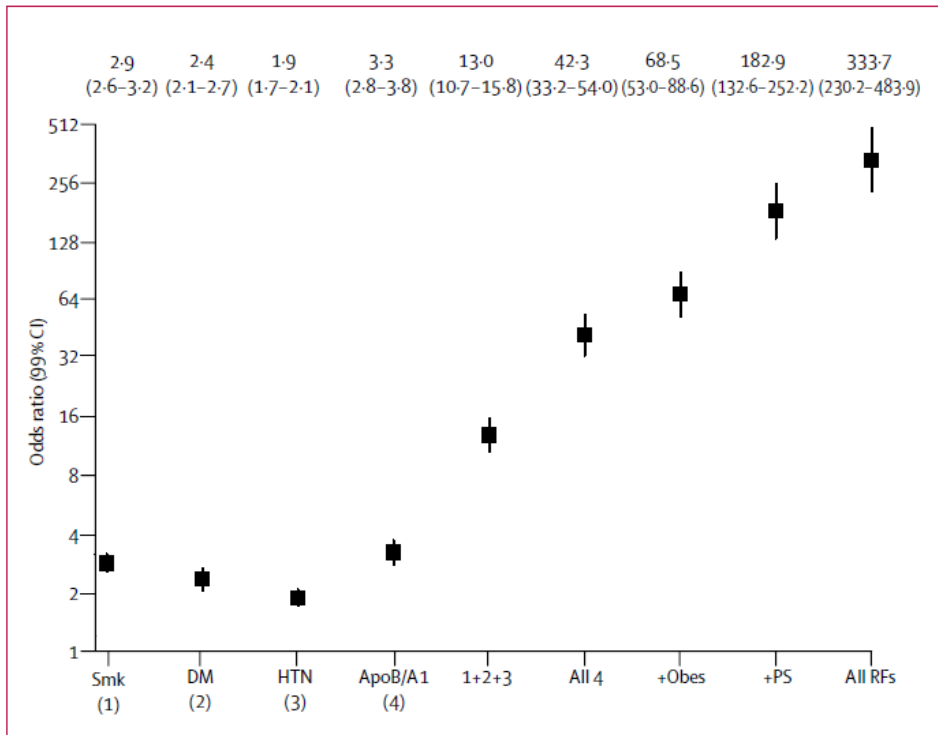


Figure 2: Risk of acute myocardial infarction associated with exposure to multiple risk factors
 Smk=smoking. DM=diabetes mellitus. HTN=hypertension. Obes=abdominal obesity. PS=psychosocial. RF=risk factors. Note the doubling scale on the y axis. The odds ratios are based on current vs never smoking, top vs lowest tertile for abdominal obesity, and top vs lowest quintile for ApoB/ApoA1. If these three are substituted by current and former smoking, top two tertiles for abdominal obesity and top four quintiles for ApoB/ApoA1, then the odds ratio for the combined risk factor is 129.20 (99% CI 90.24-184.99).

Sowohl Schutz- wie auch Risikofaktoren wirken ausgeprägter, wenn sie zusammenwirken. Eine große Fallkontrollstudie hat in 52 Ländern das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden untersucht.¹⁹ Dabei stellte sich heraus, dass dieses Risiko durch einzelne Risikofaktoren wie folgt erhöht wird. Rauchen x 2.9; Zuckerkrankheit x 2.4; hoher Blutdruck x 1.9, ungünstiges Verhältnis der Blutfette x 3.3. Wer nun alle drei erstgenannten Risikofaktoren hatte, dessen Risiko war nicht bloß additiv erhöht (x 7,2), sondern 13-fach erhöht.

Lag zusätzlich eine Fettstoffwechselstörung vor, war das Risiko 42,3fach erhöht (und nicht bloß additiv 10,5fach). Kamen noch Übergewicht und psychosoziale Risikofaktoren dazu, betrug das Risiko das 182,9fache (des Risikos bei Abwesenheit dieser Faktoren). Wenn zudem Schutzfaktoren wie regelmäßiger Konsum von Früchten und Gemüse und körperliche Aktivität fehlten, stieg die Erkrankungswahrscheinlichkeit auf das über 333,7fache.

Könnte etwas Ähnliches nicht auch bei Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen der Fall sein? Verschiedene biologische, soziale, psychische und andere Risiko- oder Schutzfaktoren verstärken sich übermäßig in ihrem Zusammenwirken.

Die zu Beginn zitierte englische Arbeitsgruppe hat ein Modell des Zusammenwirkens verfasst²⁰. Dabei geht sie davon aus, dass möglicherweise physische Faktoren proximale Determinanten der

¹⁹ Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.

²⁰ Vgl. Anhang 1, Remes, O.; Mendes, J.F.; Templeton, P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* 2021, 11, 1633.

Depression sind, die ihrerseits von weiter entfernten sozialen Faktoren wie Deprivation, Umweltereignissen und Ereignisse und soziales Kapital beeinflusst werden.

Meines Erachtens spricht vieles dafür, dass dies zutrifft, weshalb es Sinn macht, einerseits möglichst viele beeinflussbare Faktoren günstig zu beeinflussen und andererseits ganz spezielles Gewicht auf die allgemein zugänglichen, therapeutisch nutzbaren Faktoren zu legen, die weitgehend in unserem selbstwählbaren Lebensstil liegen.

Lichttherapie wird seit längerem bei saisonalen Depressionen angewandt. Sie kann im Tageslicht im Freien erfolgen oder mit einem Lichttherapiegerät mit 10'000 Lux während ca. 30 Minuten. Am besten erfolgt sie zeitig am Morgen, abends sollte helles Licht oder blaues LED-Licht gemieden werden. Zudem ist es günstig, auf regelmässige Mahlzeiten und Zeiten zum Schlafen und Aufstehen acht zu geben.

Die Wirkung von Lichttherapie ist nun jedoch auch bei nichtsaisonalen Depressionen belegt. So beschrieb. eine 2019 nach einem systematischen Review durchgeführte Metaanalyse²¹, dass Lichttherapie und Placebo nicht schlechter als Antidepressivum und Placebo wirken, während Lichttherapie und Antidepressivum eindeutig überlegen sind. Somit wird Lichttherapie zu wenig genutzt und sollte als Erstlinientherapie sowohl für saisonale und auch nichtsaisonale Depressionen verordnet werden.

Eine andere Arbeit²² stellt fest, dass die Wirkung von Lichttherapie bei nicht saisonalen Depressionen bisher in 23 Studien untersucht worden ist. Dabei wurde nachgewiesen, dass Lichttherapie depressive Symptome signifikant reduziert. Lichttherapie scheint besser zu wirken, wenn die Applikation kürzer dauert als 60 Minuten pro Tag.

Auch für **körperliche Aktivität** ist eine therapeutische Wirkung gegen Depressionen gut belegt. Vorzugsweise wird ein Ausdauertraining durchgeführt (aerobe Aktivität), zusätzlich ev. 2x / Woche ergänzt durch ein Krafttraining, im fortgeschrittenen Alter empfiehlt sich auch ein Beweglichkeits- oder Geschicklichkeitstraining. Körperliche Aktivität wird am besten täglich durchgeführt und an die eigenen Vorlieben angepasst, so dass sie gut in den Alltag integriert werden kann und Spass macht.

Eine 1916 publizierte Metaanalyse²³ ergab einen Vorteil gegenüber der üblichen Behandlung oder einer Warteliste. Körperliche Aktivität schnitt vergleichbar wie Psychotherapie oder eine Behandlung mit Antidepressiva ab. Sie könnte eingesetzt werden als Verstärker (Augmentation) einer antidepressiven Behandlung oder auch Alternative zur Behandlung oder einer Warteliste.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit²⁴ wies darauf hin, dass mässig intensive körperliche Aktivität genügt, um depressive Symptome zu reduzieren, dass aber höher-intensive Aktivität wirksamer ist. Zusätzlich

²¹ Geoffrey PA et al., Efficacy of light therapy versus antidepressant drugs, and oft he combination versus monotherapy, in major depressive episodes: A systematic review and meta-analyssis; Sleep Medicine Reviews, Volume 48, December 2019, 101213

²² Tao L, Jiang R et al., Light therapy in non-seasonal depression : An update meta-analysis ; Psychiatry Research, Volume 291, September 2020, 13247

²³ Kvam S. et al., Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis, Journal of Affective Disorders 202 (2016) 67–86

²⁴ Xie Y et al., The Effects and Mechanisms of Exercise on the Treatment of Depression, Front.Psychiatry (2021)12:705559

wurde auf die günstigen Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, den emotionalen Zustand, sowie auf systemische Funktionen hingewiesen.

Bewegung entfaltet ihre Wirkung über psychosoziale und kognitive Faktoren, über entzündungshemmende und antioxidative Faktoren, sie beeinflusst Neurogenese und Neuroplastizität positiv und hat eine Wirkung auf das Immunsystem und die Hypothalamus–Hypophysen-Nebennierenachse.

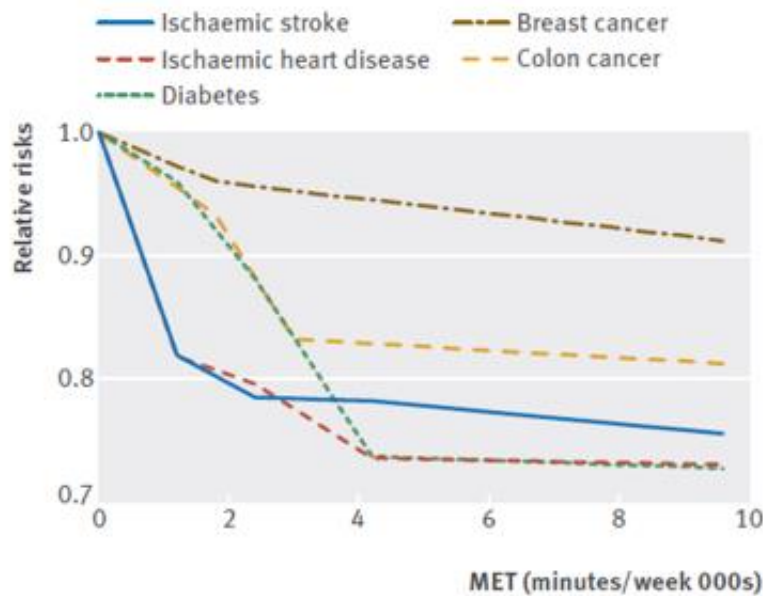
Zu den psychologischen Wirkungen zählt eine Beeinflussung von Selbstwert, Selbstwertgefühl, Selbstwirksamkeit, Selbstvertrauen, Schlafqualität, Lebenszufriedenheit, Selbstwahrnehmung, ev. soziale Unterstützung und weniger Einsamkeit.

Zu den physiologischen Wirkmechanismen gehört eine Reduktion oxidativer Prozesse (Radikalbildung), eine Reduktion von Entzündung (moderate körperliche Aktivität steigert die Produktion von anti-entzündlichen Zytokinen (z.B. IL-10) und reduziert die Produktion von pro-entzündlichen Markern und Zytokinen (wie CRP und IL-6.), führt zu weniger Endothelschaden, fördert endogene antioxidative Schutzsysteme (Expression von Superoxiddismutase, Expression von Glutathion Peroxidase, Expression von Glutathion Reduktase) und reduziert inflammatorische Biomarker (IL-6, Homocystein, TNF-alpha NADH-Oxidase). Bewegung fördert zudem die neuronale Plastizität (steigert Wachstumsfaktoren wie BDNF, VEGF, IGF-1 und wirkt auf die Produktion von Neurotransmittern (Serotonin) und anderen Botenstoffen (Beta-Endorphin, Histone-Methyltransferase G9a, Oxytocin, Arginin Vasopression, u.a.).

Noch nicht definitiv geklärt ist das Ausmass der körperlichen Aktivität, die zur vorbeugenden oder zur therapeutischen Wirkung nötig ist. Die WHO hat ja vor kurzem die entsprechenden Empfehlungen verdoppelt auf 150 bis 300 Minuten / Woche mässige oder mindestens 75 Min / Woche hochintensive Bewegung. Dies entspricht in etwa 600 bis 1200 MET-Minuten. Wenn man allerdings einen Vergleich mit der somatischen Medizin macht, zeigt sich, dass da möglicherweise noch nicht der maximale Effekt erreicht wird, fällt doch das Erkrankungsrisiko für z.B. Diabetes, Koronare Herzkrankheit oder Dickdarmkrebs bis zu einer wöchentlichen Aktivität von 3000 – 4000 MET-Minuten deutlich ab. Letzteres würde einer moderaten Aktivität von etwa 2 Stunden / Tag bedeuten.²⁵

²⁵ Kyu HH et al., Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013; BMJ 2016;354:i3857; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3857>

Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013
 BMJ 2016;354:i3857
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3857>
 Accepted: 01 July 2016



Körperliche Aktivität²⁶ wirkt nicht nur gegen monopolare Depressionen, sondern im Sinne einer Pleiotropie auch gegen andere Erkrankungen wie Angststörungen, bipolare Depressionen, Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssyndrom und Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis. Ungeklärt ist, wie weit diese Wirkung durch andere Lebensstilmaßnahmen verstärkt (gesunde Ernährung) oder gehemmt (Rauchen, Schlafstörungen) wird.

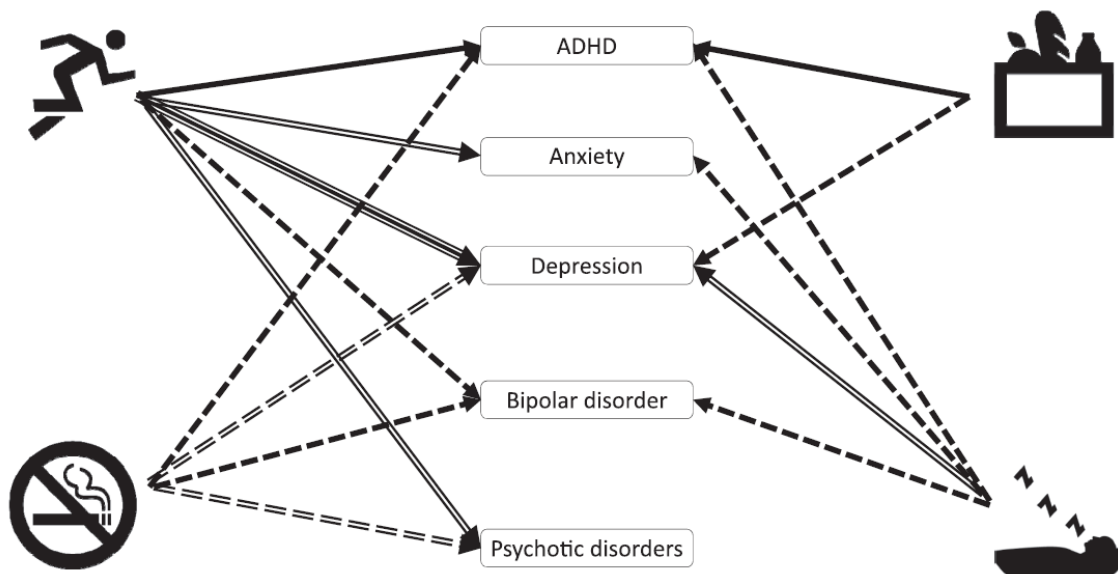


Figure 1 Lifestyle factors in the prevention and treatment of mental illness. The dashed line indicates evidence for protective benefit from either prospective meta-analyses (P-MAs) or Mendelian randomization studies (MRs). The double-dashed line indicates evidence for protective effects from both P-MAs and MRs. The solid line indicates evidence for efficacy in treatment of mental illness from MAs of randomized controlled trials (RCTs). The double solid line indicates convergent evidence from MRs or P-MAs with MAs of RCTs. The treble solid line indicates convergent evidence from all three (P-MAs + MRs + MAs of RCTs). ADHD - attention-deficit/hyperactivity disorder.

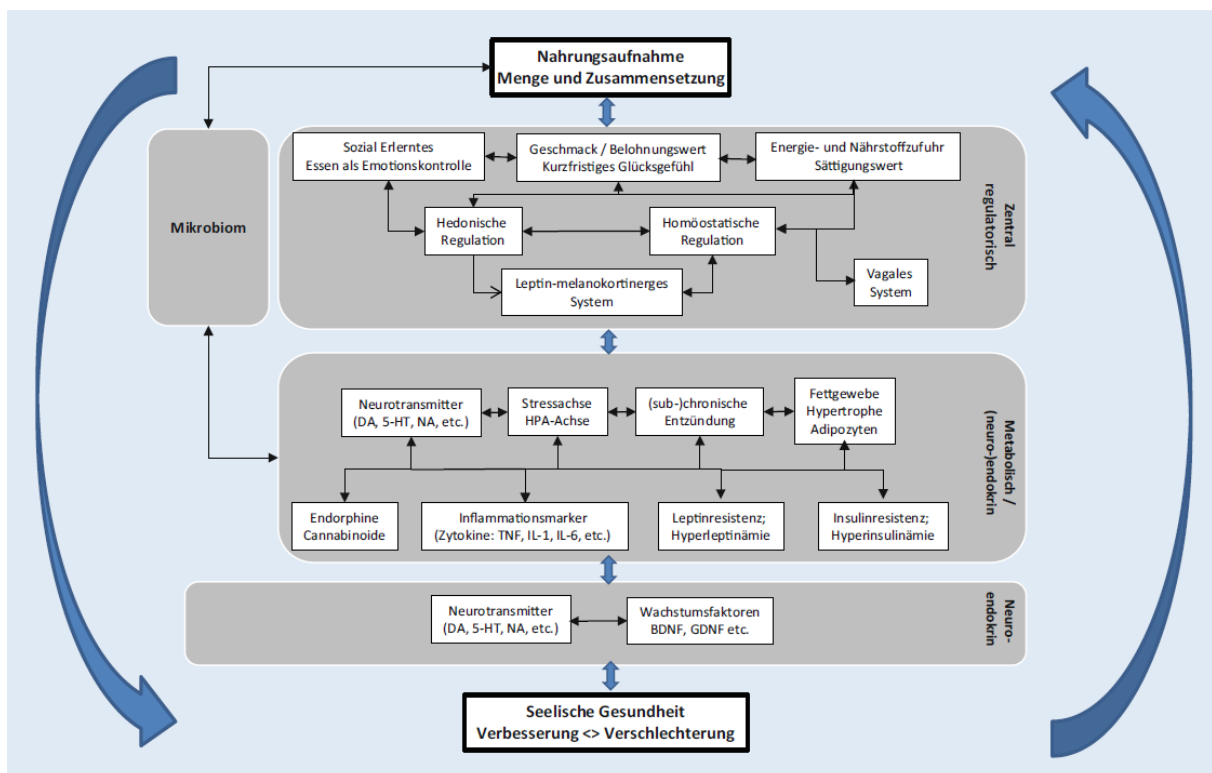
²⁶ Firth J. et al, A meta-review of “lifestyle psychiatry”: the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders; *World Psychiatry* 2020;19:360–380

Der Einfluss der **Ernährung** auf die psychische Gesundheit ist heute gut dokumentiert. Dabei geht es nicht nur um ein Vermeiden von Mangelzuständen (Vit. B6, Vit. B9 (Folsäure), Vit. B12, Mg, Zn, Tryptophan, Omega-3?, Vitamin C). Das, was wir zu viel essen, ist ebenso bedeutsam, wie das, von dem wir zu wenig haben. Die Effekte von schlechter und guter Ernährung sind unabhängig voneinander dokumentiert (Junk food, Western style, gegenüber Mittelmeerkost u.a.). Gesunde Ernährung und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln sind nicht das Gleiche!

Es bestehen positive Korrelation mit positiven Affekten bei Früchten, Gemüse, Olivenöl, Nüssen und Hülsenfrüchten während Soda, Süßigkeit und Fast-Food negative Auswirkungen auf positive Emotionen haben. Negative Emotionen werden durch Nachspeisen und Fastfood gefördert, während sich Gemüse, Früchte und Nüsse hemmend darauf auswirken.²⁷ Es ist günstig, mit einem guten Frühstück zu beginnen und sowohl die Menge der Kalorien wie auch die Zeit der Nahrungsaufnahme einzuschränken (Intervallfasten oder Time Restricted Feeding).

Bereits 2013 hat eine Metanalyse auf eine Dosiswirkungs-beziehung zwischen Adhärenz zu einer Mediterranen Diät und dem Risiko von Depressionen hingewiesen. Ein systematischer Review von 2014 beschreibt eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit von Depressionen durch eine höhere Zufuhr gesunder Kost (Früchte, Gemüse, Fisch, Vollkorn).

Wie komplex die Wechselwirkung zwischen Nahrungsaufnahme und seelischer Gesundheit hält folgendes (vereinfachtes) Schema fest.²⁸



Folgende Hauptwirkmechanismen der Ernährung sind beschrieben worden:

²⁷ M.E. Holt et al. / Mediterranean diet and emotion regulation; Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 7 (2014) 163–172; DOI:10.3233/MNM-140016

²⁸ Libuda L. et al., Ernährung und psychische Erkrankungen, Der Nervenarzt 1-2017 S. 89

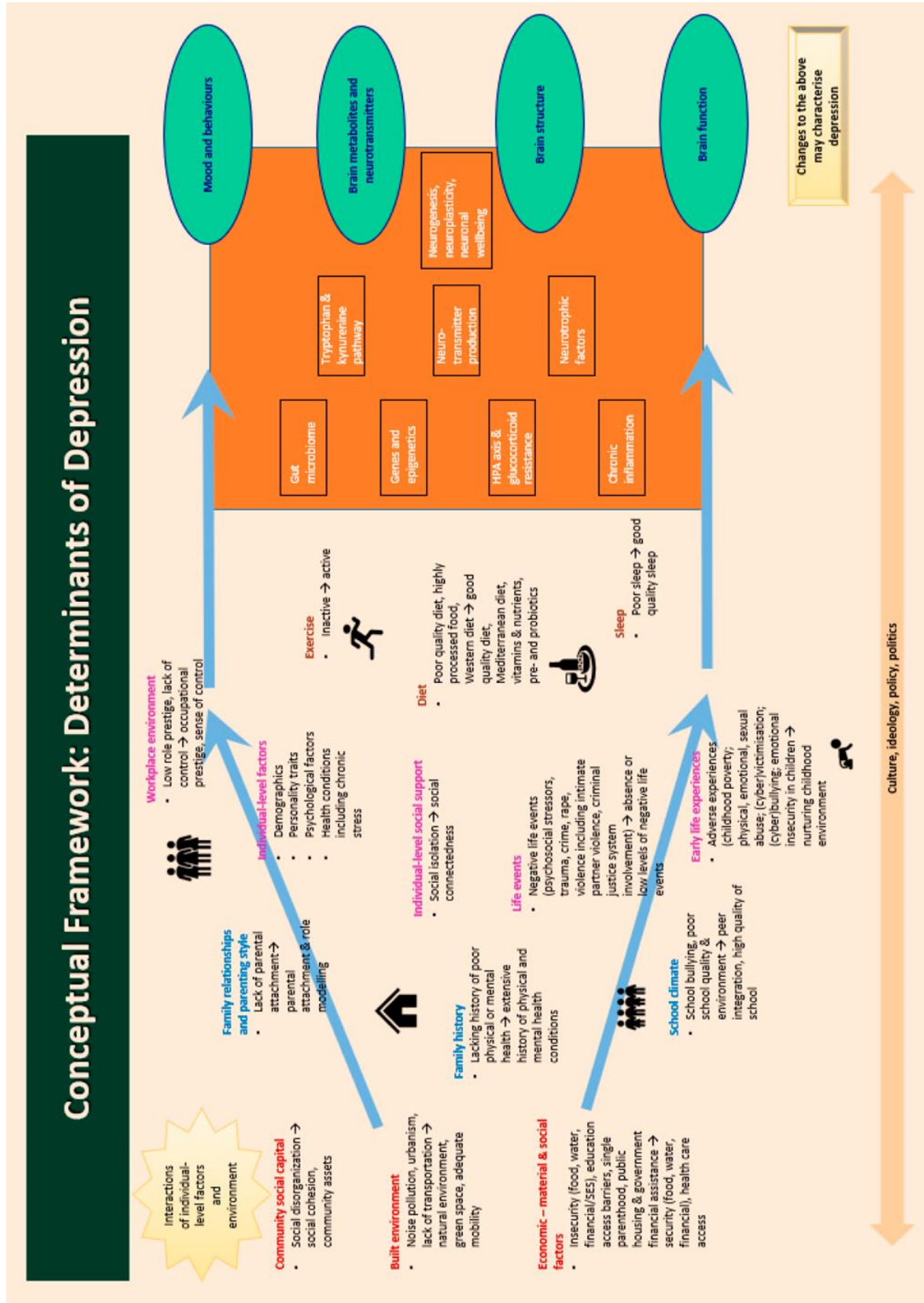
- Reduktion von Entzündung
- Reduktion von oxidativem und nitrosativem Stress
- Förderung der neuronalen Plastizität
- Reduktion der intestinalen Permeabilität
- Verbesserung des Mikrobioms / Darmflora
- Beeinflussung der «Darm-Hirn-Achse»

Schlussfolgerung: Depressionen sind multifaktorielle Erkrankungen. Unvollständige Remissionen und Rückfälle können Folge von nicht behandelten, weiterwirkenden Ursachen sein. Eine Optimierung des Lebensstils stellt eine einfache, natürliche und wirkungsvolle Therapiemöglichkeit dar. Die Wirkungsweise von körperlicher Aktivität, Ernährungstherapie und Lichtapplikationen sind heute weitgehend geklärt. Das Beachten dieser Zusammenhänge wirkt sich günstig auf den Behandlungsverlauf aus. Eine vertiefte Beschäftigung von Ärzten und Psychotherapeuten mit Lebensstilaspekten ist hierzu ebenso nötig wie wohl auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit z.B. Bewegungs- und Ernährungstherapeuten.

In der täglichen Praxis ist es dabei wohl einfacher, einen ganzheitlich gesunden Lebensstil zu fördern, als auf die einzelnen Risikofaktoren und deren Wirkmechanismen einzugehen. Ich persönlich habe dabei gute Erfahrungen mit dem NewstartPlus®-Konzept gemacht. Dabei handelt es sich um ein modernes, international bekanntes, wissenschaftlich bewährtes und ganzheitlich angelegtes Gesundheitskonzept, welches die wesentlichen beeinflussbaren Gesundheitsfaktoren anschaulich zusammenfasst. Jeder einzelne Buchstabe von NewstartPlus® steht für ein Prinzip, das einen entscheidenden Einfluss auf Gesundheit, Glück und Lebensqualität hat. Jedem einzelnen Prinzip kommt dabei eine antidepressive Wirkung zu. Näheres zum NewstartPlus-Konzept findet sich auf [https://www.llq.ch/news-facts/newstart-plus/.](https://www.llq.ch/news-facts/newstart-plus/)



Anhang 1



29

²⁹ Remes, O.; Mendes, J.F.; Templeton, P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1633.