

Depression

Depressiv (lat. *deprimere* „niederdrücken“) bezeichnet umgangssprachlich einen Zustand psychischer Niedergeschlagenheit. In der Psychiatrie wird die **Depression** den affektiven Störungen zugeordnet. Im gegenwärtig verwendeten Klassifikationssystem psychischer und anderer Erkrankungen (ICD 10) lautet die Krankheitsbezeichnung *depressive Episode* oder *rezidivierende (wiederkehrende) depressive Störung*. Die Diagnose wird allein nach Symptomen und Verlauf gestellt. Zur Behandlung depressiver Störungen werden unterschiedliche Verfahren der Psychotherapie, wie beispielsweise tiefenpsychologische oder verhaltenstherapeutische Verfahren eingesetzt. Zusätzlich oder als alleinige Therapie erfolgt die Gabe von Antidepressiva.

Symptome

Die Krankheit Depression (depressive Episode nach ICD-10) ist charakterisiert durch die Symptomverbindung von

- Stimmungseinengung (Verlust der Fähigkeit zu Freude oder Trauer; Verlust der affektiven Resonanz, d. h. der Patient ist durch Zuspruch nicht aufhellbar),
- Antriebshemmung, zu der auch eine Denkhemmung gehört,
- innere Unruhe,
- Schlafstörungen. Diese Schlafstörungen sind Ausdruck eines gestörten 24-Stundenrhythmus. Häufig geht es dem Kranken in den frühen Morgenstunden so schlecht, dass er nicht mehr weiter schlafen kann. Liegt diese Form des gestörten chronobiologischen Rhythmus vor, fühlt sich der Patient am späten Nachmittag und Abend jeweils besser, bis dann einige Stunden nach Mitternacht die depressive Symptomatik in voller Stärke wieder einsetzt.

Weniger beweisend und aus den Kernsymptomen (Grundsymptomen) ableitbar sind übertriebene Sorge um die Zukunft, unter Umständen überbetonte Beunruhigung durch Bagatelstörungen im Bereich des eigenen Körpers (siehe Hypochondrie), das Gefühl der Hoffnungslosigkeit, Minderwertigkeit, Hilflosigkeit, sowie soziale Selbstisolation, Selbstentwertung und übersteigerte Schuldgefühle, dazu Müdigkeit, verringerte Konzentrations- und Entscheidungsfähigkeit, das Denken ist verlangsamt (*Denkhemmung*), sinnloses Gedankenkreisen (Grübelzwang), dazu Störungen des Zeitempfindens. Häufig bestehen Reizbarkeit und Ängstlichkeit. Negative Gedanken und Eindrücke werden über- und positive Aspekte nicht adäquat bewertet. Das Gefühlsleben ist eingeeengt, was zum Verlust des Interesses an der Umwelt führen kann. Auch kann sich das sexuelle Interesse vermindern oder erlöschen (*Libidoverlust*). Bei einer schweren depressiven Episode kann der Erkrankte in seinem Antrieb so gehemmt sein, dass er nicht mehr einfachste Tätigkeiten, wie Körperpflege, Einkaufen oder Abwaschen verrichten kann. Der Schlaf ist nicht erquickend, das morgendliche Aufstehen bereitet Probleme (*Morgentief; Tagesschwankungen*). Bei einer seltenen Krankheitsvariante verhält es sich umgekehrt: Es tritt ein sogenanntes „Abendtief“ auf, d. h. die Symptome verstärken sich gegen Abend und das Einschlafen ist erschwert oder erst gegen Morgen möglich.

Depressive Erkrankungen gehen mit körperlichen Symptomen einher, sogenannten *Vitalstörungen*, wie Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme („Kummerspeck“), häufig auch mit Schmerzen in ganz unterschiedlichen Körperregionen, am typischsten mit einem quälenden Druckgefühl auf der Brust.

Während einer depressiven Episode ist die Infektionsanfälligkeit erhöht.

Je nach Schwere einer Depression kann sie mit latenter oder akuter Suizidalität einhergehen. Es wird vermutet, dass der größte Teil der jährlich zirka 12.000 Suizide in Deutschland auf Depressionen zurückzuführen ist.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Symptomatik einer Depression kann sich bei Frauen und Männern auf unterschiedliche Weise ausprägen. Bei den Kernsymptomen sind die Unterschiede gering. Während bei Frauen eher Phänomene wie Mutlosigkeit und Grübeln verstärkt zu beobachten sind, gibt es bei Männern jedoch deutliche Hinweise darauf, dass sich eine Depression auch in einer Tendenz zu aggressivem Verhalten niederschlagen kann.^[1] In einer Untersuchung bei stationär behandelten Patienten fanden sich bei Männern neben einer vermehrten Klage über Schlaflosigkeit auch deutlich mehr Anzeichen von Reizbarkeit, Verstimmung, schnellem Aufbrausen, Wutanfällen, Unzufriedenheit mit sich und anderen, Neigung zu Vorwürfen und nachtragendem Verhalten, erhöhter Risikobereitschaft, exzessivem Sporttreiben, sozial unangepasstem Verhalten, ausgedehntem Alkohol- und Nikotinkonsum, sowie eines erhöhten Selbstmordrisikos.

Kinder und Jugendliche

Im Entwicklungsverlauf zeigt sich eine Depression in unterschiedlichen Symptomen und Ausprägungen, die grob in verschiedene Phasen zu unterscheiden sind. Ein Kleinkind im Alter von ein bis drei Jahren hat noch nicht die Fähigkeit, sich differenziert zu seinem Befinden zu äußern. Eine Depression erkennt man bei ihm an einem ausdruckslosen Gesicht, erhöhter Irritabilität, und einem gestörten Essverhalten. Das Kind wirkt insgesamt traurig und entwickelt ein selbststimulierendes Verhalten. Dabei besonders auffällig sind beispielsweise Jactatio capitis oder exzessives Daumenlutschen; auch kann genitale Selbstmanipulation früh einsetzen. Das Spielverhalten zeichnet sich durch mangelnde Kreativität oder verminderte Ausdauer aus. Auch kann das Kleinkind eine generelle Spielunlust oder eine generell mangelnde Phantasie entwickeln.

Vorschulkinder zeigen ein trauriges Gesicht und eine verminderte Mimik und Gestik. Sie sind leicht irritierbar und stimmungslabil. Sie können sich nicht freuen, und zeigen introvertiertes oder aggressives Verhalten. Sie sind weniger an motorischer Aktivität interessiert und können stark an Gewicht ab- oder zunehmen. Auch können sie eine Schlafstörung entwickeln. Sie können dann nicht ein- oder durchschlafen oder haben Alpträume.

Schulkinder können meist schon verbal über ihre Traurigkeit berichten. Zusätzlich können sie Suizidgedanken und Schulleistungsstörungen entwickeln. Auch können sie Befürchtungen entwickeln, von ihren Eltern nicht genügend beachtet zu werden.

Jugendliche in der Pubertät zeigen häufig ein vermindertes Selbstvertrauen, sind apathisch, haben Ängste und Konzentrationsmängel. Auch Jugendliche können Leistungsstörungen entwickeln und zirkadiane Schwankungen des Befindens zeigen. Auch psychosomatische Störungen können hier Anzeichen für eine Depression sein. Jugendliche zeigen hierbei schon die Kriterien der depressiven Episode, wie sie bei Erwachsenen zu erkennen sind.^[2]

Diagnose

Klassifikation nach ICD-10

- F32.0 Leichte depressive Episode (Der Patient fühlt sich krank und sucht ärztliche Hilfe, kann aber trotz Leistungseinbußen seinen beruflichen und privaten Pflichten noch gerecht werden, sofern es sich um Routine handelt.)
- F32.1 Mittelgradige depressive Episode (Berufliche oder häusliche Anforderungen können nicht mehr oder - bei Tagesschwankungen - nur noch zeitweilig bewältigt werden).
- F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (Der Patient bedarf ständiger Betreuung. Eine Klinik-Behandlung wird notwendig, wenn das nicht gewährleistet ist).
- F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (Wie F.32.2, verbunden mit Wahngedanken, z. B. absurden Schuldgefühlen, Krankheitsbefürchtungen, Verarmungswahn u. a.).
- F32.8 Sonstige depressive Episoden

F32.9 Depressive Episode, nicht näher bezeichnet

ICD-10 online (WHO-Version 2006) ^[3]

Da die Depression eine sehr häufige Erkrankung ist, sollte sie bereits vom Hausarzt erkannt werden, was aber nur in etwa der Hälfte aller Fälle gelingt. Manchmal wird die Diagnose erst von einem Psychiater oder psychologischen Psychotherapeuten gestellt. Wegen der besonderen Schwierigkeiten der Diagnostik und Behandlung von Depressionen im Kindesalter, sollten Kinder und Jugendliche mit einem Verdacht auf eine Depression grundsätzlich einem Kinder- und Jugendlichenpsychiater oder Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten vorgestellt werden.

Verbreitete Diagnosewerkzeuge sind die Hamilton-Depressionsskala (HAMD), das Beck-Depressionsinventar (BDI) und das Inventar depressiver Symptome (IDS).

Mitunter wird eine Depression von einer anderen Erkrankung überdeckt und nicht erkannt. Eine Depression kann sich auch vorwiegend durch körperliche Symptome – oft Schmerzen – äußern und wird dann als „larvierte Depression“ bezeichnet (die Depression versteckt sich hinter den körperlichen Symptomen wie hinter einer Larve).

In der ICD-10 fallen Depressionen unter den Schlüssel *F32.-* und werden als „depressive Episode“ bezeichnet. Im Falle sich wiederholender Depressionen werden diese unter *F33.-* klassifiziert, bei Wechsel zwischen manischen und depressiven Phasen unter *F31.-*. Die ICD-10 benennt drei typische Symptome der Depression: depressive Stimmung, Verlust von Interesse und Freude sowie eine erhöhte Ermüdbarkeit. Für die Diagnose leichter und mittlerer Episoden schreibt die ICD-10 wenigstens zwei dieser typischen Symptome (in Verbindung mit zwei bzw. mindestens drei weniger typischen Symptomen) vor, für schwere Episoden müssen alle drei typischen Symptome vorhanden sein (zusätzlich wenigstens vier weniger typische Symptome).^[4]

Für Kinder und Jugendliche gelten die gleichen Diagnoseschlüssel wie für Erwachsene. Allerdings kann bei Kindern eine ausgesprochene Verleugnungstendenz vorliegen, und sie können große Schamgefühle haben. In einem solchen Fall kann Verhaltensbeobachtung und die Befragung der Eltern hilfreich sein. Hierbei wird häufig auch die familiäre Belastung in Hinblick auf depressive Störungen sowie anderen Störungen exploriert. Im Zusammenhang mit Depression wird oft eine Anamnese des Familiensystems nach Beziehungs- und Bindungsstörungen sowie frühkindlichen Deprivationen oder auch seelischen, körperlichen und sexuellen Misshandlungen erstellt.

Zu den weiteren diagnostischen Schritten kann auch eine Befragung der Schule oder des Kindergartens hinsichtlich der Befindlichkeit des Kindes oder Jugendlichen zählen. Häufig wird auch eine orientierende Intelligenzdiagnostik durchgeführt, welche eine eventuelle Über- oder Unterforderung aufdecken soll. Spezifische Testverfahren für Depression im Kindes- und Jugendalter sind das Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ) von J. Stiensmeier-Pelster, M. Schürmann und K. Duda und der Depressions-Test für Kinder (DTK) von P. Rossmann.

Differentialdiagnose

- Perniziöse Anämie, Vitamin-B12-Mangel
- Erkrankung der Schilddrüse
- sonstige Anämie^[5] ^[6]
- Fruktosemalabsorption^[7]

Verbreitung

Die Depression ist die am häufigsten auftretende psychische Erkrankung. Das Bundesgesundheitsministerium schätzt, dass vier Millionen Deutsche von einer Depression betroffen sind und dass gut zehn Millionen Menschen bis zum 65. Lebensjahr eine Depression erlitten haben. Aber die Zahlen schwanken. Das hängt zum einen mit der hohen Dunkelziffer zusammen (viele Depressionen werden nicht als solche erkannt) und zum anderen mit der Definition der Krankheit. Der britische NHS erklärt in einer groß angelegten Informationskampagne hingegen, dass fast jeder

Mensch in seinem Leben mindestens einmal an Depression leide. Diese Kampagne richtet sich insbesondere an Männer, die sich ihrer Krankheit meist schämen, diese verheimlichen und so nicht die nötige Hilfe erhalten.

Bei Frauen werden Depressionen im Durchschnitt doppelt so oft wie bei Männern diagnostiziert. Dies kann auf eine verstärkte genetische Disposition von Frauen zur Depression hinweisen, aber auch mit den unterschiedlichen sozialen Rollen und Zuschreibungen zusammenhängen, da deutlich mehr Männer an meist depressionsbedingten Suiziden sterben als Frauen. Bei Männern können sich Depressionen auch anders ausdrücken als bei Frauen. Da sich Männer aber tendenziell seltener in ärztliche Behandlung begeben und dabei weniger über sich erzählen, kommt dies oft nicht zur Kenntnis.

Eine reine Depression im Kindesalter ist selten. Bei Vorschulkindern beträgt sie weniger als 1 % und steigt bei Schulkindern auf 2–3 %. Bei Jugendlichen wird eine Häufigkeit von 7–13 % angegeben. Das Geschlechterverhältnis ändert sich in der Adoleszenz von einem Übergewicht bei Jungen vor der Pubertät zur Dominanz bei Mädchen ab dem zwölften Lebensjahr. Bei diesen Zahlen muss allerdings berücksichtigt werden, dass eine Diagnose vor allem im Vorschulalter sehr schwierig ist. Es treten häufige Komorbiditäten auf.^{[8] [9]}

Entwicklung

In den vergangenen Jahren wurde in den entwickelten Ländern ein Anstieg diagnostizierter Erkrankungen beobachtet. Die Ursachen dafür sind noch unklar.

In westlichen Gesellschaften haben sich andere Indikatoren, die auf psychische Probleme hinweisen (Suizide, Alkoholismus) positiv entwickelt. Aktuelle Studien kommen dementsprechend zu dem Ergebnis, dass die tatsächliche Häufigkeit depressiver Erkrankungen in westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten nicht zugenommen hat. Nach diesem Ergebnis wäre die häufigere Diagnose vor allem auf ein gestiegenes Problembewusstsein und eine höhere Akzeptanz der Erkrankung zurückzuführen.^{[10] [11]}

Allerdings wird auch in Fachkreisen die These vertreten, dass die Zahl der Erkrankungen tatsächlich zunimmt. Ursprung dieser These war vor allem eine Studie von Klerman und Weissman aus dem Jahr 1989, die das "Zeitalter der Depression" ausrief^[12].

Unterschiedliche Formen

Die älteren Bezeichnungen unterscheiden zwischen endogener Depression (*endogen* bedeutet *innen entstanden; infolge veränderter Stoffwechselfvorgänge im Gehirn*; im klinischen Alltag als eine Form der affektiven Psychose bezeichnet), die ohne erkennbare Ursache auftritt (und bei der auch eine genetische Mitverursachung vermutet wird), neurotische Depression – oder auch Erschöpfungsdepression – (verursacht durch länger andauernde belastende Erfahrungen in der Lebensgeschichte) und *reaktive Depression* – als Reaktion auf ein aktuell belastendes Ereignis.

Gegenwärtig ist das deskriptiv (beschreibend) ausgerichtete Diagnose-Schema nach ICD-10 in der psychiatrischen Wissenschaft verbindlich. Es trennt lediglich zwischen depressiven Episoden und rezidivierenden depressiven Störungen. Die Schwere der Depression wird mit *leicht*, *mittelgradig*, *schwer* und *schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen* bezeichnet (vergleiche Abschnitt: „Diagnose“). Dysthymia steht für die chronifizierte Depression.

Depressive Reaktion (ICD-10) ist die frühere reaktive Depression.

Bei der selteneren bipolaren affektiven Störung erkrankt der Patient im Wechsel an Depression und Manie. Die frühere Bezeichnung dieses Krankheitsbildes lautete *manisch-depressive Erkrankung*. Auch hier ist der Begriff „affektive Psychose“ noch gebräuchlich. In abgeschwächter, aber über Jahre sich hinziehender Ausprägung werden diese bipolaren Schwankungen Zykllothymie genannt.

Die Winterdepression ist eine saisonal auftretende Form, für die ein Mangel an Sonnenlicht ursächlich zu sein scheint.

Die Bezeichnung Altersdepression ist überflüssig, da sich eine depressive Episode im Alter nicht von der in jungen Jahren unterscheidet. Allerdings erkranken Ältere häufiger an einer Depression als Jüngere.

Bei etwa 10 % der Frauen kommt es nach einer Geburt zu einer postpartalen Depression, für die hormonelle Ursachen vermutet werden.

Anaklitische Depression

Eine Sonderform der Depression ist die anaklitische Depression (Anaklise = Abhängigkeit von einer anderen Person) bei Babys und Kindern, wenn diese allein gelassen oder vernachlässigt werden. Die anaklitische Depression äußert sich durch Weinen, Jammern, anhaltendes Schreien und Anklammern und kann in psychischen Hospitalismus übergehen.

Somatisierte Depression

Die *somatisierte Depression* (auch maskierte bzw. larvierte Depression genannt) ist eine depressive Episode, die mit **körperlichen Beschwerden** einhergeht: Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Beklemmungen in der Brustregion – hier sind die unterschiedlichsten körperlichen Symptome möglich als „Präsentiersymptome“ einer Depression.

Organische Depression

Organische Depression nennt man depressive Symptome, die durch eine körperliche Erkrankung hervorgerufen werden (z. B. durch eine Hypothyreose), durch Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hypophysen- oder Nebennierenenerkrankungen oder Frontalhirnsyndrom. Nicht zur *organischen Depression* zählen Depressionen im Gefolge von hormonellen Umstellungen, z. B. nach der Schwangerschaft oder in der Pubertät.

Agitierte Depression

Die zur depressiven Symptomatik gehörende *innere Unruhe* kann gelegentlich so gesteigert sein, dass eine Erscheinungsform entsteht, die *agitierte Depression* genannt wird. Der Patient wird getrieben von einem rastlosen Bewegungsdrang, der ins Leere läuft. Zielgerichtete Tätigkeiten sind nicht mehr möglich. Der Kranke läuft umher, kann nicht still sitzen und kann auch Arme und Hände nicht still halten, was häufig mit Händeringen und Nesteln einhergeht. Auch das Mitteilungsbedürfnis ist gesteigert und führt zu ständigem, einförmigen Jammern und Klagen. Die *agitierte Depression* tritt bei älteren Menschen vergleichsweise häufiger auf als in jüngerem und mittlerem Alter.

Atypische Depression

Hauptmerkmale der Atypischen Depression sind die Aufhellbarkeit der Stimmung sowie vermehrter Appetit oder Gewichtszunahme, Hypersomnie, "Bleierne Schwere" des Körpers und eine lang anhaltende Überempfindlichkeit gegenüber subjektiv empfundenen persönlichen Zurückweisungen. "Atypisch" bezieht sich dabei auf die Abgrenzung zur endogenen Depression und nicht auf die Häufigkeit dieses Erscheinungsbildes einer Depression. Etwa 15-40% aller depressiven Störungen sind "atypische Depressionen". In einer aktuellen Studie aus Deutschland betrug der Anteil atypischer Depressionen 15,3%. Patienten mit atypischen Depression hatten im Vergleich zu den anderen depressiven Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit an somatischen Angstsymptomen, somatischen Symptomen, Schuldgedanken, Libidostörungen, Depersonalisation und Misstrauen zu leiden ^[13]

Ursachen

Die Ursachen depressiver Erkrankungen sind komplex und nur teilweise verstanden. Es ist von einem Zusammenwirken mehrerer Ursachen auszugehen: sowohl biologische Faktoren als auch entwicklungsgeschichtliche Erfahrungen, aktuelle Ereignisse und kognitive Verarbeitungsmuster spielen eine Rolle.

Genetische Ursachen

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegen eine genetische Disposition für Depression. Zwillingsstudien zeigen, dass im Vergleich zu Effekten der gemeinsamen familiären Umgebung genetischen Faktoren eine entscheidende Bedeutung zukommt.^[14] So sei das Risiko für Kinder, bei denen ein Elternteil depressiv erkrankt ist, bei 10–15 %, ebenfalls zu erkranken, und bei vorhandener Erkrankung beider Elternteile bei 30–40 %. Kritiker wenden dagegen ein, dass das depressive Verhalten der Eltern Ursache für die Störung der Kinder sein könne.

Die Zwillingsstudien zeigen umgekehrt auch, dass die genetische Komponente nur ein Teilfaktor ist. Selbst bei identischer genetischer Ausstattung (eineiige Zwillinge) erkrankt der Zwillingspartner des depressiven Patienten in weniger als der Hälfte der Fälle. Beim Entstehen einer Depression spielen immer auch Umweltfaktoren eine Rolle. Darüber, wie die mögliche genetische Grundlage der Depression allerdings aussehen könnte, besteht keine Einigkeit. Einvernehmen herrscht nur darüber, dass es ein isoliertes „Depressions-Gen“ nicht gibt.

Zu bedenken ist, dass zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren komplizierte Wechselbedingungen (Genom-Umwelt-Kovarianz) bestehen können. So können genetische Faktoren z. B. bedingen, dass ein bestimmter Mensch durch eine große Risikobereitschaft sich häufig in schwierige Lebenssituationen manövriert.^[15] Umgekehrt kann es von genetischen Faktoren abhängen, ob ein Mensch eine psychosoziale Belastung bewältigt oder depressiv erkrankt.

Konkrete genetische Befunde bei der unipolaren Depression

Ein wesentlicher genetischer Vulnerabilitätsfaktor für das Auftreten einer Depression wird in einer Variation in der Promotorregion des Serotonin-Transportergens 5-HTTLPR vermutet.

5-HTTLPR steht dabei für *Serotonin (5-HT) Transporter (T) Length (L) Polymorphic (P) Region (R)*. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 17q11.1–q12. Es kommt in der Bevölkerung in unterschiedlichen Formen vor (sogenannter „unterschiedlicher Längenpolymorphismus“ mit einem sogenannten „kurzen“ und einem „langen Allel“). Träger des kurzen Allels reagieren empfindsamer auf psychosoziale Stressbelastungen und haben damit ein unter Umständen doppelt so großes Risiko (Disposition), an einer Depression zu erkranken, wie die Träger des langen Allels. Zudem soll das Gen für den Serotonin-Transporter auch die Entwicklung und die Funktion eines wichtigen Emotionsschaltkreises zwischen Amygdala (*Mandelkern*) und dem vorderen subgenualen cingulären Cortex beeinflussen. Dabei wird diskutiert, dass bei den Trägern des kurzen Allels die physiologische „Bremsfunktion“ des *Gyrus cingulus* auf die stressbedingten „negativen“ Angstgefühle in den Mandelkernen nicht ausreichend stattfinden kann. Da die negativen Gefühle somit nicht ausreichend gedämpft werden können, komme es schließlich zu einer depressiven Stimmung^{[16] [17]} (vgl. auch Imaging Genetics).

In einer Meta-Analyse, die im Juni 2009 im Journal of the American Medical Association erschienen ist^[18], wurden die Daten von mehr als 14.000 Menschen aus 14 zuvor veröffentlichten Studien auf diesen Zusammenhang hin untersucht. Insgesamt konnte kein erhöhtes Risiko für depressive Erkrankungen mit der Ausprägung des Serotonintransportergens 5-HTTLPR in Zusammenhang gebracht werden. Auch wenn die Anzahl der schweren Lebensereignisse der Menschen mit dem Genotyp kombiniert wurde, gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Insbesondere konnten die Funde von Avshalom Caspi, 2003 in Science publiziert^[19], nicht repliziert werden. Er und seine Kollegen waren zu dem Ergebnis gekommen, dass mit einer zunehmenden Anzahl von Short-Allelen (also LL < LS/SL < SS) das Erkrankungsrisiko mit der Anzahl der Lebensereignisse weiter steigt. Von den 13 anderen analysierten Studien haben zwei den gegenteiligen Effekt gefunden, also ein verringertes Erkrankungsrisiko bei Short-Allelen, fünf keinen Effekt, drei den Effekt nur bei Frauen oder Trägern des

SS-Polymorphismus und zwei den Effekt wie von Caspi und Kollegen berichtet. Diese Ergebnisse sprechen gegen einen Zusammenhang zwischen dem Serotonintransporter und depressiven Erkrankungen^[20], während die Anzahl der schweren Lebensereignisse allein bei den über 14.000 Menschen das Erkrankungsrisiko signifikant beeinflusste.

Weitere Kandidatengene, die mit dem Auftreten von Depressionen in Verbindung gebracht werden, codieren Enzyme bzw. Rezeptoren, die ebenfalls vor allem im Serotoninstoffwechsel eine wichtige Funktion innehaben: hierzu gehören der Serotoninrezeptor 2A (5-HT_{2A}), die Tyrosinhydroxylase (TH) und die Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1). Auch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT; catecholaminabbauendes Enzym) scheint mit dem Auftreten von Depressionen verbunden zu sein.^[21]

Neurobiologische Faktoren

Als gesichert gilt, dass bei jeder bekannten Form der Depression das serotonale und/oder noradrenerale System gestört ist, das heißt, der Spiegel dieser Neurotransmitter ist zu hoch oder zu niedrig, oder die Resorption/Reizbarkeit der Synapsen ist verändert. Unklar ist jedoch, ob die Veränderung des Serotoninspiegels eine Ursache oder eine Folge der depressiven Erkrankung ist.

Im Blut und Urin von Depressiven lassen sich in der Regel überhöhte Mengen des Stresshormons Kortisol nachweisen.

Depression als Ausdruck von Fehlanpassung an chronischen Stress

Chronischer Stress führt über eine andauernde Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) zu einer übermäßigen Ausschüttung von Glucocorticoiden ins Blut. Bei Depressiven lassen sich überhöhte Mengen des Stresshormons Cortisol im Blut und Urin nachweisen. Deshalb wurde schon früh ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depressionen und Stress vermutet.

Die Steuerung der Glucocorticoidsekretion erfolgt zentral durch die parvozellulären neurosekretorischen Neuronen aus dem *Nucleus paraventricularis* des Hypothalamus. Das Corticotropin Releasing Hormone (CRH), welches von diesen Neuronen gebildet wird, stimuliert zunächst die Bildung und Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Adenohypophyse. ACTH führt über eine Aktivierung der Nebennierenrinde zu einer Ausschüttung von Gluco- und Mineralocorticoiden. Die bei Depressionen beschriebene *Dysregulation der HHN Achse* zeigt sich in einer erhöhten basalen Sekretion von ACTH und Cortisol, in einer verminderten Suppression von Cortisol im Dexamethason Hemmtest und in einer verminderten ACTH-Sekretion nach Gabe von CRF.

Relativ neu ist die Erkenntnis, dass durch die erhöhte Ausschüttung von Glucocorticoiden bei Stress empfindliche Regionen des Gehirns selbst geschädigt werden können. Besonderes Interesse findet in diesem Zusammenhang in der neueren Forschung der zum limbischen System gehörende Hippocampus. Störungen der kognitiven Verarbeitungsprozesse bzw. der Gedächtnisleistungen, wie sie auch bei Depressionen vorkommen, lassen sich funktionell dieser Formation zuordnen. Sie korrelieren mit einer erhöhten Konzentration von Glucocorticoiden in dieser Region als Folge von chronischen Stresseinflüssen. Glucocorticoide scheinen dabei verantwortlich zu sein für die z. B. deutliche „Ausdünnung“ von Dendriten in den Pyramidenneuronen dieser Formation (Regression der apikalen Dendriten in der CA3 Region). Wie neuere MRT-Untersuchungen zeigen, kann es bei Depressionen aufgrund dieser Veränderungen zu einer (rechtsbetonten) Volumenreduktion des Hippocampus kommen.^{[22] [23]}

Der Hippocampus gehört – neben dem *Bulbus olfactorius* – zu den einzigen Regionen des Nervensystems, die in der Lage sind, von sich aus wieder neue Nervenzellen zu bilden (Neuroneogenese bzw. Fähigkeit zur Neuroplastizität). Auch diese Fähigkeit zur Neuroneogenese scheint durch die schädigende Wirkung der Glucocorticoide im Stress bei Depressionen beeinträchtigt zu sein.

Die beschriebenen Veränderungen bei Depressionen gelten andererseits gerade wegen der Fähigkeit des Hippocampus zur Regeneration wiederum als reversibel. Sie lassen sich durch Gabe bestimmter Medikamente (wie z. B. Lithium und bestimmter Antidepressiva) positiv beeinflussen.^[24]

Transmittersysteme, wie das Serotonin- oder Noradrenalinssystem haben im Hinblick auf die Genese von Depressionen nach neueren Erkenntnissen vor allem eine modulierende Wirkung auf emotional gefärbte psychosoziale Stressreaktionen. Dabei wird z. B. durch einen reduzierten Serotoninmetabolismus die adäquate biologische Bewältigung der (Stress-)Gefühle Angst und Aggression beeinträchtigt. Man geht inzwischen davon aus, dass aufgrund mangelnder Serotonin-Transporter in den Bahnen zwischen limbischen und kortikalen Zentren infolge einer kurzen Variante des Serotonin-Transporter-Gens^[25] – im Sinne einer „*gene-by-environment interaction*“ – die Verarbeitungsmöglichkeit für sozial emotionale Stressreaktionen herabgesetzt ist. Dies führt über eine stressbedingte erhöhte Erschöpfbarkeit zur Entwicklung einer depressiven Stimmung. Auch die Stimulierung der CRF-Ausschüttung im Stress wird über serotonerge Bahnen geregelt.

Im Zusammenhang mit den aktuellen Erklärungsmodellen zur Genese von Depressionen beschäftigt sich die pharmakologische Forschung bei der Suche nach neuen wirksamen Substanzen zur Angst- und Depressionsbehandlung mit der Wirkung der CRF-Typ 1-Antagonisten (wie Astressin^[26], Antalarmin^[27])

Das Erklärungsmodell von Depressionen als Fehlanpassung bei chronischen Stresseinflüssen rechtfertigt vielfältige therapeutische Einflussmöglichkeiten vor allem auf die subjektiv dispositionellen Faktoren von Stresserleben und Stressbewältigung.^[28] Im Vordergrund steht dabei allgemein die Stärkung der Resilienz einer Person.

Physiologische Ursachen

Ein biogener Auslöser ist der Mangel an Tageslicht. Bei der so genannten saisonalen (auch: *Winter- oder Herbstdepression* (siehe oben)) treten durch zu wenig Sonnenlicht regelmäßig über die Wintermonate depressive Symptome auf, die im Frühjahr wieder abklingen.

Krankheitserreger als Ursache

Auch chronische Infektionen mit Krankheitserregern wie Streptokokken oder auch Bornaviren stehen im wissenschaftlichen Verdacht, Depressionen auslösen zu können.^{[29] [30]}

Medikamente als Auslöser

Depressive Syndrome können durch die Einnahme oder das Absetzen von Medikamenten und psychotropen Substanzen verursacht werden. Fast zu jeder in der Medizin eingesetzten Wirkstoffgruppe liegen Einzelfallberichte über eine durch Einnahme ausgelöste depressive Symptomatik vor. Die wichtigste Bedingung der Diagnose einer substanzinduzierten affektiven Störung ist der zeitliche Zusammenhang von Einnahme oder Absetzen der Substanz und Auftreten der Symptomatik. Die Substanzen, die am häufigsten Symptome einer Depression verursachen können, sind Antikonvulsiva, Benzodiazepine (vor allem nach Entzug), Zytostatika, Glucocorticoide, Interferone, Antibiotika, Lipidsenker, Neuroleptika, Retinoide, Sexualhormone und Betablocker. Die Unterscheidung zwischen einer substanzinduzierten Depression und einer von Medikamenteneinnahme unabhängigen Depression kann schwierig sein. Grundlage der Unterscheidung ist eine durch einen Psychiater erhobene ausführliche Anamnese.^[31]

Psychologische Theorien zur Depressionsentstehung

Erlernte Hilflosigkeit

Nach Seligmans Depressionsmodell werden Depressionen durch Gefühle der Hilflosigkeit bedingt, die auf unkontrollierbare, aversive Ereignisse folgen. Entscheidend für die erlebte Kontrollierbarkeit von Ereignissen sind die Ursachen, auf die die Person ein Ereignis zurückführt. Nach Seligman führt die Ursachenzuschreibung unangenehmer Ereignisse auf internale, globale und stabile Faktoren zu Gefühlen der Hilflosigkeit, die wiederum zu Depressionen führen. Mittels Seligmans Modell lässt sich die hohe Komorbidität zu Angststörungen erklären: Allen Angststörungen ist gemein, dass die Personen ihre Angst nicht oder sehr schlecht kontrollieren können, was zu Hilflosigkeits- und im Verlauf der Störung auch zu Hoffnungslosigkeitserfahrungen führt. Diese wiederum sind, laut

Seligman, ursächlich für die Entstehung von Depressionen.^[32]

Kognitionen als Ursache

Im Zentrum von Becks Depressionsmodell stehen kognitive Verzerrungen der Realität durch den Depressiven. Ursächlich dafür sind, laut Beck, negative kognitive Schemata oder Überzeugungen, die durch negative Lebenserfahrungen ausgelöst werden. Kognitive Schemata sind Muster, die sowohl Informationen beinhalten als auch zur Verarbeitung von Informationen benutzt werden und somit einen Einfluss auf Aufmerksamkeit, Enkodierung und Bewertung von Informationen haben. Durch Benutzung dysfunktionaler Schemata kommt es zu kognitiven Verzerrungen der Realität, die im Falle der depressiven Person zu pessimistischen Sichtweisen von sich selbst, der Welt und der Zukunft führen (negative Triade). Als typische kognitive Verzerrungen werden u. a. willkürliche Schlüsse, selektive Abstraktion, Übergeneralisierungen und Über- oder Untertreibungen angesehen. Die kognitiven Verzerrungen verstärken rückwirkend die Schemata, was zu einer Verfestigung der Schemata führt. Unklar ist jedoch, ob kognitive Fehlinterpretationen, bedingt durch die Schemata, die Ursache der Depression darstellen oder ob durch die Depression kognitive Fehlinterpretationen erst entstehen.^[32]

Verstärkerverlust

Nach dem Depressionsmodell von Lewinsohn, das auf der operanten Konditionierung der behavioristischen Lerntheorie beruht, entstehen Depressionen aufgrund einer zu geringen Rate an verhaltenskontingenter Verstärkung. Nach Lewinsohn hängt die Menge positiver Verstärkung von der *Anzahl* verstärkender Ereignisse, von der *Menge* verfügbarer Verstärker und von den Verhaltensmöglichkeiten einer Person ab, sich so zu verhalten, dass Verstärkung möglich ist.^[32]

Psychoanalytische Ansätze

In der Psychoanalyse gilt die Depression als eine gegen sich selbst gerichtete Aggression. Als psychische Ursachen für die Depression werden, besonders von psychoanalytisch orientierten Psychologen wie Heinz Kohut, Donald W. Winnicott und im Anschluss Alice Miller, auch dysfunktionale Familien beschrieben. Hier sind die Eltern mit der Erziehungsarbeit überfordert, und von den Kindern wird erwartet, dass sie die Eltern glücklich machen, zumindest aber problemlos „funktionieren“, um das fragile familiäre System nicht aus dem Gleichgewicht zu bringen. Besonders Kinder, die auf solch eine Überforderung mit der bedingungslosen Anpassung an die familiären Bedürfnisse reagieren, sind später depressionsgefährdet. Als handlungsleitendes Motiv kann nun das ständige Erfüllen von Erwartungen entstehen. Die so entstandenen Muster können lange auf einer latenten Ebene bleiben, und beispielsweise durch narzisstische Größenphantasien oder ein Helfersyndrom kompensiert werden. Das narzisstische Über-Ich verzeiht die Ohnmacht nicht: wenn die Überforderung ein nicht mehr erträgliches Maß erreicht, wird aus der latenten eine manifeste Depression (vgl. Erlernte Hilflosigkeit).

Sozialwissenschaftliche Erklärungstheorien zur Depressionsentstehung

Psychosoziale Faktoren

Verluste (Partner, Angehörige, gewohnte Umgebung) können eine depressive Episode auslösen, sofern die genetische Disposition besteht. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass, nachdem eigengesetzlich bereits einmal eine depressive Episode mit Störung der Neurotransmitter aufgetreten war, erneute depressiven Episoden gebahnt sind, d. h. psychische Belastungen stoßen eine praeformierte Neurotransmitter-Entgleisung an.

Häufig nennt der Patient als Ursache seiner Erkrankung vorhandene, zum Teil schon sehr lange bestehende Konflikte. Seien die behoben, wäre er wieder gesund. In der Regel verwechselt der Patient dabei Ursache und Wirkung. Nach Abklingen der depressiven Episode wird die Belastung wie schon vor der depressiven Erkrankung ertragen und bewältigt, ja meist als Belastung gar nicht mehr bezeichnet und als Gegebenheit akzeptiert.

Armut kann Depressionen auslösen. Kinder aus Arbeiterfamilien sind häufiger depressiv als Kinder aus Familien der Mittelschicht.

Depression als Ausdruck einer sozialen Gratifikationskrise

Der Medizinsoziologe Johannes Siegrist hat auf der Grundlage umfangreicher empirischer Studien das Modell der Gratifikationskrise (verletzte soziale Reziprozität) zur Erklärung des Auftretens zahlreicher Stresserkrankungen (wie Herz-/Kreislauf-Erkrankungen, Depression) vorgeschlagen.

Gratifikationskrisen gelten als großer psychosozialer Stressfaktor. Sie können vor allem in der Berufs- und Arbeitswelt, aber auch im privaten Alltag (z. B. in Partnerbeziehungen) als Folge eines erlebten Ungleichgewichtes von wechselseitigem Geben und Nehmen auftreten. Sie äußern sich in dem belastenden Gefühl, sich für etwas engagiert eingesetzt oder verausgabt zu haben, ohne dass dies gebührend gesehen oder gewürdigt wurde. Oft sind solche Krisen mit dem Gefühl des Ausgenutztseins verbunden. In diesem Zusammenhang kann es zu heftigen negativen Emotionen kommen. Dies wiederum kann bei einem Andauern auch zu einer Depression führen.

Hauptartikel: Sozial bedingte Ungleichheit von Gesundheitschancen

Gesundheitsaspekte der Depression

Koronare Herzkrankheit

Die Depression selbst ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Koronare Herzkrankheit.^[33] Bei einem Patienten mit koronarer Herzkrankheit erhöht die Depression wiederum das Risiko auf einen Myocardinfarkt auf das 3 bis 4 fache.^[34] Weiters zeigen eine Reihe von Studien, dass eine akute Depression bei Myocardinfarkt die Mortalität etwa um das 3fache steigert.^[35] Studien zeigen, dass trotzdem bei Patienten mit Myocardinfarkt die Depression vielfach unbehandelt bleibt.^[36] Eine Behandlung der Depression würde günstige Effekte auf die Heilungsaussichten der Patienten haben.^[37] Während trizyklische Antidepressiva (siehe unten) in der Akutphase des Myokardinfarkts nicht zu empfehlen sind, sind SSRI durchaus hilfreich und unproblematisch. Sertralin konnte sogar die Reinfarktrate senken.^[38] Eine weitere Studie bestätigt das für Paroxetin und Fluoxetin.^[39]

Behandlung

Depressionen können in der Regel gut behandelt werden. Infrage kommen die Psychotherapie, physikalische Maßnahmen oder eine medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva. Häufig wird auch eine Kombination aus medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung angewandt.

- Bei der Psychotherapie konzentriert sich die Interaktion zwischen Therapeut und Patient auf das Gespräch. Hier können verschiedene Verfahren zum Einsatz kommen (siehe unten). Ausgeführt wird die Psychotherapie von Psychologischen Psychotherapeuten, Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten oder von ärztlichen Psychotherapeuten. Häufig erfolgt die Gabe von Antidepressiva durch den Hausarzt oder Psychiater auch vor oder während einer Psychotherapie als begleitende Medikation.
- Die psychiatrische oder ärztliche Behandlung ist in der Regel zweigleisig. Sie besteht in der Führung des Patienten durch das psychiatrische/ärztliche Gespräch (nicht gleichzusetzen mit einer Psychotherapie) und in der Gabe von Antidepressiva. Eine Kombination von Psychotherapie und medikamentöser Behandlung kann von Nervenärzten oder in psychiatrischen Kliniken bzw. Fachkrankenhäusern durchgeführt werden.

Psychotherapie

Zur Behandlung der Depression kann ein breites Spektrum psychotherapeutischer Verfahren wirksam eingesetzt werden (aktuelle Übersicht über evaluierte Therapieverfahren bei Hautzinger, 2008^[40]). Hierzu gehören die Kognitive Verhaltenstherapie, die Interpersonelle Psychotherapie, die Analytische Psychotherapie und die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie. Aber auch die Gesprächspsychotherapie, die Gestalttherapie, sowie verschiedene Gesprächs- und Körper-Psychotherapeutische Ansätze, kommen in der Behandlung zum Einsatz.

Die verhaltenstherapeutische Behandlung der Depression basiert heutzutage in der Regel auf der Kognitiven Verhaltenstherapie, wobei der Fokus darauf gerichtet ist, die depressionsauslösenden Denk- und Verhaltensmuster zu erkennen, um sie anschließend Schritt für Schritt zu verändern. Außerdem wird der Patient zu größerer Aktivität motiviert, um sowohl seine persönlichen Verstärkermechanismen wieder zu aktivieren als auch die erwiesenen positiven Wirkungen größerer körperlicher Aktivität auf die Stimmung zu nutzen. Dagegen konzentrieren sich die tiefenpsychologisch orientierten Methoden darauf, die Einsicht in unbewusste Konflikte zu ermöglichen. Häufig entstehen diese schon in der Kindheit. Psychische Probleme und die daraus resultierenden Verhaltensweisen können daraufhin bearbeitet werden. Zu den psychoanalytisch begründeten Verfahren gehören auch Kurzzeitpsychotherapien wie die Interpersonelle Psychotherapie. In gruppentherapeutischen Verfahren wird versucht, die Tendenz zum Rückzug zu überwinden, die verringerten Interaktionsmöglichkeiten zu bessern und die oft reduzierte Fähigkeit, Hilfe in Anspruch zu nehmen, zu fördern. Auch die Angehörigen können in die Therapie einbezogen werden. Rollenspieltechniken (zum Beispiel Psychodrama) können unter anderem helfen, den eigenen, oft eingeengten und festgefahrenen Blick zu überwinden. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die Verarbeitung unterdrückter Gefühle auch durch eine Selbsttherapie funktionieren kann. Die psychotherapeutischen Verfahren können sowohl als einzige Therapie als auch in Kombination mit einer Pharmakotherapie eingesetzt werden.

Pharmakotherapie

In der medikamentösen Behandlung der Depression gab es in den letzten Jahren enorme Fortschritte. Obwohl die Wirksamkeit von Antidepressiva heute gut belegt ist, sind die Wirkmechanismen nach wie vor ungeklärt (Übersicht über die Pharmakologische Therapie der Depression in Szegeedi et al., 2008^[41], Übersicht über Wirkmechanismen in Holsboer-Trachsler et al., 2008^[42]).

Ursprünglich glaubte man, dass Depressive zu wenig des Neurotransmitters Noradrenalin produzieren (sog. Katecholamin-Hypothese), da Medikamente, die den Noradrenalin Spiegel im Gehirn erhöhen, antidepressiv wirken. Später nahm man auch ein Defizit der Transmitter Serotonin und Dopamin an (Monoamin-Hypothese), da andere Antidepressiva die Aktivität dieser Transmittersysteme erhöhen. Moderne Varianten dieser Hypothesen gehen nicht mehr von einem generellen Mangel der Transmitter bei Depressiven aus, sondern führen weitere synaptische Mechanismen an, die zu einer Unteraktivität dieser Transmittersysteme führen können.

Einige Befunde sprechen jedoch dagegen, dass der antidepressive Effekt auf einer Normalisierung oder gar Erhöhung der Transmitteraktivität beruht. (zusammenfassend Brakemeier, 2008^[43]). Antidepressiva wie z.B. SSRI oder SNRI wirken innerhalb von Minuten, indem sie die Konzentration der betreffenden Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöhen. Die antidepressive Wirkung setzt jedoch im Schnitt erst nach ca. zwei bis drei Wochen ein. Das Antidepressivum Trimipramin wirkt antidopaminerg und hat keinen Einfluss auf den Serotonin- oder Noradrenalin Spiegel. Daher müsste es der Theorie nach Depressionen auslösen, anstatt sie zu lindern. Das Antidepressivum Tianeptin ist ein SSRE, erhöht also die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Daher müsste auch dieser Wirkstoff der Theorie nach Depressionen auslösen, anstatt sie zu lindern.^[44]

Aktuelle Theorien gehen davon aus, dass sekundäre Anpassungsmechanismen für den antidepressiven Effekt verantwortlich sind, beispielsweise eine Erhöhung der neuronalen Plastizität durch vermehrte Ausschüttung des so genannten Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (Neurotrophin)^[41].

Die bekanntesten Antidepressiva lassen sich in drei Gruppen einteilen:

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die Selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer werden bei Depressionen heute am häufigsten eingesetzt. Sie haben meist weniger Nebenwirkungen als trizyklische Antidepressiva und wirken ab einer Einnahmedauer von 2 bis 3 Wochen. Sie beruhen auf dem Wirkungsmechanismus der relativen selektiven Wiederaufnahme-Hemmung von Serotonin an der präsynaptischen Membran, wodurch eine „relative“ Erhöhung des Botenstoffs Serotonin erzielt wird.

Serotonin wird bei seiner Erniedrigung in den Stoffwechselfvorgängen im Gehirn für die Pathogenese von Depressionen aber auch von Manien und Obsessionen – sprich Zwangshandlungen – verantwortlich gemacht. Daher werden SSRIs auch erfolgreich gegen Zwangs- und Angstzustände eingesetzt bzw. bei Kombinationen mit Depressionen. Da Serotonin auch bei anderen neural vermittelten Prozessen im ganzen Körper eine Rolle spielt, wie zum Beispiel Verdauung und Gerinnung des Blutes, resultieren daraus auch die typischen Nebenwirkungen, durch Interaktion in andere neural gesteuerte Prozesse.

SSRIs werden seit ca. 1986 eingesetzt, seit 1990 sind sie die am häufigsten verschriebene Klasse von Antidepressiva. Wegen des nebenwirkungsärmeren Profils, vor allem in Bezug auf Kreislauf und Herz, sind sie sehr beliebt. Häufige Nebenwirkungen sind jedoch sexuelle Dysfunktion und/oder Anorgasmie. Diese bilden sich zwar einige Wochen nach Absetzen oder Wechsel des Medikaments fast immer vollständig zurück, können jedoch zu zusätzlichem (Beziehungs-)Stress führen.

Trizyklische Antidepressiva

Die trizyklischen Antidepressiva wurden bis zum Aufkommen der Serotoninwiederaufnahmehemmer am häufigsten verschrieben. Hauptnachteil sind deren Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit, Verstopfung, Müdigkeit, Muskelzittern und Blutdruckabfall). Bei älteren und bei durch Vorerkrankungen geschwächten Menschen ist daher Vorsicht geboten. Zudem wirken einige Trizyklika häufig zunächst antriebssteigernd und erst danach stimmungsaufhellend, wodurch es zu einem höheren Suizidrisiko in den ersten Wochen der Einnahme kommen kann. In den USA müssen aber auch SSRIs einen diesbezüglichen Warnhinweis tragen.

Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)

MAO-Hemmer wirken durch das Blockieren des Enzyms Monoaminoxidase. Dieses Enzym spaltet Amine wie Serotonin und Noradrenalin – also Botenstoffe im Gehirn – und verringert dadurch deren Verfügbarkeit zur Signalübertragung im Gehirn.

MAO-Hemmer werden in selektive und nicht-selektive MAO-Hemmer unterteilt. Selektive reversible Inhibitoren der MAO-A (z. B. Moclobemid) hemmen nur den Typ A der Monoaminoxidase. MAO-B hemmende Wirkstoffe (z. B. Selegilin) werden in erster Linie als Parkinson-Mittel eingesetzt. Nichtselektive irreversible MAO-Hemmer (z. B. Isocarboxazid, Phenelzin, Tranylcypromin), hemmen MAO-A und MAO-B.

Monoaminoxidasehemmer gelten als gut wirksam. Allerdings müssen Patienten, die nichtselektive, irreversible MAO-Hemmer einnehmen, eine strenge, tyraminarme Diät halten. In Verbindung mit dem Verzehr bestimmter Lebensmittel, wie z. B. Käse und Nüssen, kann die Einnahme von nichtselektiven irreversiblen MAO-Hemmern zu einem gefährlichen Blutdruckanstieg führen.

Weitere Antidepressiva

Weitere Präparate sind Noradrenalin-Serotonin-selektive Antidepressiva (NaSSA, Wirkstoff Mirtazapin – ein tetrazyklisches Antidepressivum wie Mianserin; ferner Maprotilin), Duales Serotonerges Antidepressivum (DSA, Wirkstoff Nefazodon), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI, Wirkstoffe Venlafaxin und Duloxetin; ferner Milnacipran), Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI, Wirkstoff Reboxetin; ferner Atomoxetin), Serotonin-Wiederaufnahmeverstärker (SRE, Wirkstoff Tianeptin), Serotonin-Modulatoren (Wirkstoff Trazodon), selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI, Wirkstoff Bupropion). Von

historischer Bedeutung ist auch der Einsatz von Opiaten.

Neuroleptika

Bei therapieresistenten Depressionen werden in einigen Fällen Neuroleptika wie zum Beispiel Olanzapin eingesetzt.

Phasenprophylaxe und Augmentation

Speziell bei manisch-depressiven Störungen wird zur Phasenprophylaxe und als Wirkungsverstärker anderer Antidepressiva zudem Lithium eingesetzt. Nachteil der Lithiumtherapie ist die nötige ständige Überwachung des Lithiumspiegels im Blut, da Über- und Unterdosierung hier nahe beieinander liegen. Alternativ können Stimmungsstabilisatoren wie Lamotrigin, Carbamazepin und Valproinsäure gegeben werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Gabe von Schilddrüsenhormonen, im Regelfall also die Gabe von Thyroxin. Daneben können auch bestimmte Neuroleptika wie Olanzapin oder Chlorprothixen oder synergistische Antidepressivakombinationen zur Prophylaxe und Wirkungsverstärkung gegeben werden. Stimulanzien wie Methylphenidat, Pemolin, Modafinil und Dexamfetamin werden bei therapieresistenten Depressionen zur Augmentation der Antidepressiva verwendet.^[45]

Johanniskraut

Seit mehreren Jahren wird Johanniskraut bei leichten bis mittelschweren Depressionen angewandt. Linde et al. (2008)^[46] fassen in einer Metaanalyse die Ergebnisse von insgesamt 29 kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von standardisierten Johanneskraut-Extrakten (*Hypericum*) zusammen. Die Autoren kommen zu drei Schlussfolgerungen: *Hypericum*-Extrakt ist wirksamer als Placebo, unterscheidet sich nicht in der Wirksamkeit von Standardantidepressiva und hat weniger Nebenwirkungen als Standardantidepressiva. Während die klinische Wirksamkeit mittlerweile als belegt gilt, bestehen bei den Wirkmechanismen noch Unklarheiten. Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass *Hypericum* u.a. ähnliche Veränderungen in den serotonergen und noradrenergen Transmittersystemen bewirkt wie Standardantidepressiva (zusammenfassend siehe Butterwerk et al., 2007^[47] oder Wurglics et al., 2006^[48]).

Um eine ausreichende Wirksamkeit zu erzielen, ist es erstens wichtig, ein standardisiertes *Hypericum*-Präparat einzusetzen und zweitens eine ausreichend hohe Dosis zu wählen. Packungsbeilagen einiger Medikamente empfehlen eine Tagesdosis von 600 mg Extrakt. In der Psychiatrie werden jedoch in der Regel höhere Dosen von 900 bis 1800 mg verwendet. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte experimentell nachgewiesen werden.^[49]

Insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme anderer Medikamente kann es durch den Mechanismus der Enzyminduktion in den Leberzellen zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommen: diese können beispielsweise schneller abgebaut und in ihrer Wirkung abgeschwächt werden.

Besondere Erwähnung verdienen Interaktionen von Johanniskraut mit anderen – potenteren – Antidepressiva: So konnte gezeigt werden, dass Johanniskraut die Wirkung von bestimmten trizyklischen Antidepressiva, wie Amitriptylin und Nortriptylin, durch Beschleunigung ihres Abbaus deutlich verringert.

Bei folgenden Substanzen wird durch Wechselwirkung mit Johanniskraut die Serotoninkonzentration im Zentralnervensystem erhöht, was unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Serotonin-Syndrom führt: Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Mirtazapin, Venlafaxin, Metoclopramid und Trazodon und weitere.

Die Lichtempfindlichkeit der Haut wird durch die Einnahme von Johanniskrautextrakt erhöht. In Studien wird geprüft, den Wirkstoff Hyperizin (einer der Wirkstoffe des Johanniskraut) auch als Sensitizer für die Photodynamische Therapie einzusetzen.

Stationäre Behandlung

Bei hohem Leidensdruck und einem nicht zufriedenstellenden Ansprechen auf ambulante Therapie und Psychopharmaka ist eine Behandlung in einer psychiatrischen Klinik in Erwägung zu ziehen. Eine solche Behandlung bietet verschiedene Vorteile: Der Patient erhält eine Tagesstruktur, es sind intensivere psychotherapeutische und medizinische Maßnahmen möglich, auch solche die ambulant nicht abrechenbar sind und somit insbesondere in der kassenärztlichen Versorgung nicht möglich sind. Häufig ist auch die medikamentöse Einstellung z. B. auf Lithium ein Grund für einen Krankenhausaufenthalt. Dabei ist es auch möglich, sich in einer Tagesklinik tagsüber intensiv behandeln zu lassen, die Nacht aber zu Hause zu verbringen. Psychiatrische Kliniken haben in der Regel offene und geschlossene Stationen, wobei Patienten auch auf geschlossenen Stationen in der Regel Ausgang haben.

Lichttherapie

Bei leicht- bis mittelgradigen depressiven Episoden im Rahmen einer saisonalen Depression kann die Lichttherapie angewendet werden. Hierbei sitzen die Patienten täglich etwa 30 Minuten vor einem Leuchtschirm, der helles weißes Licht ausstrahlt. Bei Ansprechen der Therapie kann diese über alle Wintermonate hinweg durchgeführt werden.

Elektrische/elektromagnetische Stimulationen

Insbesondere bei schweren und über lange Zeit gegen medikamentöse Behandlung resistenten Depressionen kommen gerade in jüngerer Zeit wieder stärker nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren zum Einsatz, deren Wirkprinzipien jedoch weitgehend unklar sind.

Das häufigste diesbezüglich eingesetzte Verfahren ist die Elektrokrampftherapie. In der Epilepsie-Behandlung fiel auf, dass bei Patienten, die gleichzeitig an einer Depression litten, nach einem epileptischen Anfall auch eine Verbesserung der Stimmung auftrat. Die Elektrokrampftherapie wird in Narkose durchgeführt und stellt dann, wenn Medikamente bei schweren Depressionen nicht wirken eine ernsthafte Alternative dar.

Derzeit in einigen Studien befindlich ist die Vagusnerv-Stimulation, bei der eine Art Herzschrittmacher im Abstand von einigen Minuten jeweils kleine elektrische Impulse an den Vagusnerv schickt. Diese Therapie, die ansonsten insbesondere bei Epilepsie-Patienten Anwendung findet, scheint bei etwa 30 bis 40 Prozent der ansonsten therapieresistenten Patienten anzuschlagen.

Ebenfalls getestet wird derzeit die transkranielle Magnetstimulation (TMS), bei der das Gehirn der Patienten durch ein Magnetfeld angeregt wird. Die Anzahl der mit den letztgenannten Verfahren behandelten Studienteilnehmer ist jedoch noch recht gering, so dass derzeit (2004) keine abschließenden Aussagen zu machen sind.

Selbsthilfegruppen

Selbsthilfegruppen sind kein Ersatz für Therapien, sondern sie können eine begleitende Hilfe darstellen. Selbsthilfegruppen können als lebenslange Begleitung und Rückzugsorte dienen. Einige Gruppen wie z. B. die 12-Schritte-Gruppe Emotions Anonymous erwarten keine Voranmeldung, so dass Betroffene spontan bei akuten depressiven Phasen Hilfe suchen können. Hier können Betroffene das Gefühl bekommen, unter Gleichen zu sein und verstanden zu werden. Auch schon alleine die Erkenntnis, dass man nicht alleine auf der Welt ist, mit Schmerz und Ängsten, kann positive Wirkung auf Patienten haben. Als niedrigschwelliges Angebot haben sich Selbsthilfegruppen im ambulanten Bereich etabliert und leisten einen wichtigen Beitrag. In Krankenhäusern und Reha-Kliniken helfen sie Betroffenen, ihre Eigenverantwortung zu stärken und Selbstvertrauen zu erlangen.

Ernährung

Wissenschaftliche Studien lassen auf die besondere Bedeutung von Eicosapentaensäure (EPA) zur Stimmungsaufhellung und günstigen Einflussnahme auf Minderung von Depressionen schließen^[50] ^[51]. EPA ist eine mehrfach ungesättigte Fettsäure aus der Klasse der Omega-3-Fettsäuren..

Der Wirkungsmechanismus der Omega-3-Fettsäure ist noch nicht aufgeklärt, jedoch wird eine Interaktion von Fettsäure und dem Neurotransmitter Serotonin vermutet: ein Mangel an Serotonin wird häufig von einem Mangel an Omega-3-Fettsäure begleitet, umgekehrt scheint die Gabe der Fettsäure zur Erhöhung des Serotoninspiegels zu führen. Die orthomolekulare Medizin versucht außerdem über die Aminosäuren Tyrosin und oder Phenylalanin (meist in der L-Form) Depressionen günstig zu beeinflussen. Die beiden Aminosäuren werden im Körper in Noradrenalin sowie Dopamin umgewandelt. Die Erhöhung dieser Neurotransmitter kann stimmungsaufhellend sein.

Es ist sicher nicht falsch, auch nach Abklingen der depressiven Beschwerden auf eine ausgewogene und gesunde Ernährung zu achten. Dabei spielt vor allem ein gleichmäßiger Blutzuckerspiegel durch regelmäßige Mahlzeiten eine Rolle, ebenso wie ein maßvoller Umgang mit Genussmitteln wie Kaffee, Nikotin und Alkohol dazu beitragen kann, psychisch stabil zu bleiben.

Andere Hilfsmittel

Schlafentzug kann antidepressiv wirksam sein und wird in seltenen Fällen zum kurzfristigen Durchbrechen schwerer Depressionen im therapeutischen Rahmen eingesetzt (allerdings nicht bei einer manisch-depressiven Erkrankung). Die Methode basiert auf der Freisetzung von Serotonin durch die Fasern der hypnogenen Kerne der Raphe, die den Schlaf einleiten sollen.

Verschiedene epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass sportlich aktive Personen ein geringeres Risiko haben als Inaktive, an einer Depression zu erkranken.^[52] Zur antidepressiven Wirkung von Sport bei bereits bestehender Depression existieren ebenfalls eine Reihe kontrollierter Studien, die mehrheitlich eindeutig für klinisch bedeutsame antidepressive Wirkungen von regelmäßigem körperlichem Training sprechen, egal ob Ausdauer- oder Krafttraining.^[52] Eine Form der unterstützenden therapeutischen Maßnahmen ist die Sporttherapie. Wenn Sport im gesellschaftlichen Zusammenhang stattfindet, erleichtert er eine Wiederaufnahme zwischenmenschlicher Kontakte. Ein weiterer Effekt der körperlichen Betätigung ist das gesteigerte Selbstwertgefühl und die Ausschüttung von Endorphinen.

Positive Effekte des Joggings bei Depressionen sind empirisch durch Studien nachgewiesen. 1976 wurde die erste Studie unter dem Titel *"The joy of Running"*^[53] zu diesem Thema veröffentlicht.^[54] In der Studie wurden 28 Personen im Alter von 18 bis 30 Jahren untersucht, die an einer reaktiven Depression litten.^[54] Von diesen Personen unterzogen sich neun einer zeitlich begrenzten Psychotherapie, sieben einer unbegrenzten Psychotherapie und 12 Personen nahmen an einem Laufprogramm von 12 Wochen teil.^[54] Die Studie ergab, dass das Laufprogramm ähnlich gegen Depressionen wirkte wie die Psychotherapien.^[54]

Andere Hausmittel – wie Entspannungstechniken, kalte Güsse nach Sebastian Kneipp, Kaffee oder Schokolade – bieten an Depressionen Erkrankten keine Hilfe, sondern können höchstens Menschen mit leichten depressiven Verstimmungen Linderung verschaffen.

Literatur

Allgemeines

- Hautzinger, M., & de Jong-Meyer, R. (2003). Depressionen. In: Reinecker, H. (Hrsg.). *Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie*. Göttingen: Hogrefe.
- Blöschl, L. (1998). Depressive Störungen. In: Baumann, U. & Perez, M. *Lehrbuch Klinische Psychologie*, Bern: Huber.

Therapie

- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., Emery, G. (2001). *Kognitive Therapie der Depression* (2. Aufl.). Weinheim: Beltz.
- Hautzinger, Martin (2003). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen* (6. Aufl.). Weinheim: Beltz.
- Hoffmann, Nicolas; Hofmann, Birgit (2001). *Verhaltenstherapie bei Depressionen*. 230 Seiten, ISBN 978-3-936142-25-9. Lengerich: Pabst.
- Lasar, M.; Trenckmann, U. (Hrsg.) (2000). *Depressionen – Neue Befunde aus Klinik und Wissenschaft*. 196 Seiten, ISBN 978-3-934252-41-7. Lengerich: Pabst.
- Mentzos, Stavros (1995). *Depression und Manie. Psychodynamik und Therapie affektiver Störungen*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.
- Wolfersdorf, Manfred; Heindl, Andrea (2003). *Chronische Depression – Grundlagen, Erfahrungen und Empfehlungen*. 176 Seiten, ISBN 978-3-89967-064-6. Lengerich: Pabst.
- Bauer, Michael; Berghöfer, Anne; Adli, Mazda (Hrsg.). *Akute und therapieresistente Depressionen Pharmakotherapie – Psychotherapie – Innovationen* (2., vollst. überarb., erw. Aufl., 2005). Berlin: Springer.
- Leff J, Vearnals S, Brewin CR, Wolff G, Alexander B, Asen E et al. (2001) The London depression intervention trial. Randomised control trial of antidepressant vs. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: clinical outcome and costs. *Br J Psychiatry* 177, 95–100

Literatur für Betroffene und Angehörige

- Vitiello, Annunziata (2008). *Schuss vor den Bug oder wie ich meinen Träumen Flügeln wachsen ließ*. 340 Seiten, Hierophant-Verlag, ISBN 978-3-940868-16-9
- Burns, David D.: *Feeling Good. Depressionen überwinden, Selbstachtung gewinnen*. Junfermann Verlag Paderborn 2007, ISBN 3-87387-628-0
- von Brandenstein, Ingrid (2007). *Hinter gläsernen Mauern. Bericht über eine Depression*. 184 Seiten, Books on Demand GmbH, ISBN 978-3-8370-0894-4
- Hoffmann, Nicolas; Hofmann, Birgit (2002). *Depression. Informationsmaterial für Betroffene und Patienten*. 240 Seiten, ISBN 978-3-936142-81-5. Lengerich: Pabst.
- Holsboer, Florian (2009): *Biologie für die Seele. Mein Weg zur personalisierten Medizin*. München: Verlag C.H.Beck, ISBN 978-3-406-58360-5
- Niklewski, Günter, & Riecke-Niklewski, Rose (2003). *Depressionen überwinden: Ein Ratgeber für Betroffene, Angehörige und Helfer* (2. Aufl.). Berlin: Stiftung Warentest, ISBN 3-931908-83-6
- Merkle, Rolf (2001). *Wenn das Leben zur Last wird: Ein praktischer Ratgeber zur Überwindung seelischer Tiefs und depressiver Verstimmungen* (9. Aufl.). Mannheim: PAL, ISBN 3-923614-47-0 [basiert auf der kognitiven Verhaltenstherapie]
- Blum, D., Dauenhauer, M. (2004, 2.Aufl.). *Und wo bleibe ich? Leben mit depressiven Menschen. Ein Leitfaden für Angehörige*. DVG, Ostfildern, ISBN 3-929976-03-X
- Kuiper, Piet C. *Seelenfinsternis, Die Depression eines Psychiaters*. Fischer Taschenbuch 1995, ISBN 3-596-12764-5

Videos

- Manfred Spitzer: *Depression* ^[55]. RealVideo aus der BR-alpha-Reihe Geist und Gehirn (ca. 15 Minuten)

Siehe auch

- Melancholie
- Befindlichkeitsskala
- Psychische Störung
- Trauer
- Verzweiflung

Weblinks

- Versorgungsrichtlinien Depression des Programms Nationale VersorgungsLeitlinien ^[56] (PDF-Datei; 2,50 MB)
- Kompetenznetz Depression ^[57], bundesweites Netzwerk zur Optimierung von Forschung und Versorgung im Bereich depressiver Erkrankungen
- Expertenservice zum Thema Depression, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) ^[58]
- Häufigkeit und klinische Charakteristika von atypisch depressiven Symptomen, *Nervenheilkunde* 2009 28 4: 193-199. ^[59]

Referenzen

- [1] Blickpunkt DER MANN, Wissenschaftliches Journal für Männergesundheit, 2004; 2 (4): 20–23. (<http://www.kup.at/kup/pdf/4853.pdf>)
- [2] Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u. a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 2. überarbeitete Auflage 2003. (<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/028-005.htm>) Deutscher Ärzte Verlag, ISBN 3-7691-0421-8
- [3] <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamt2006/fr-icd.htm>
- [4] World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, S.100-102 (online (<http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>))
- [5] *MayoClinic.com – Vitamin B12 und Depression* (<http://www.mayoclinic.com/health/vitamin-b12-and-depression/AN01543>)
- [6] *Innovations-report – Experten untersuchen Viren als Auslöser psychischer Erkrankungen* (<http://www.innovations-report.de/html/berichte/veranstaltungen/bericht-79613.html>)
- [7] Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Widner B, Fuchs D: *Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression*. In: *Eur. J. Med. Res.* 3, Nr. 6, 1998, S. 295-8. PMID 9620891
- [8] Hautzinger (Hrsg.): Davison und Neale (2002): *Klinische Psychologie*. Weinheim: BeltzPVU.
- [9] E. Heinemann u. H. Hopf (2004): *Psychische Störungen in Kindheit und Jugend*. Stuttgart, Kohlhammer
- [10] Kein Zuwachs – Psychische Krankheiten nehmen nicht zu (http://www.thieme.de/viamedici/aktuelles/wissenschaft/31_psyche.html) 8. November 2008, FZMedNews
- [11] E. Jane Costello, Alaattin Erkanli, Adrian Angold (2006) Is there an epidemic of child or adolescent depression? (<http://www3.interscience.wiley.com/journal/118727203/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>)
- [12] Klerman, Weissman (1989) Increasing rates of depression (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2648043>)
- [13] (Riedel et al. 2009) (http://www.schattauer.de/index.php?id=2290&no_cache=1&artikel=24720)
- [14] Vgl. McGuffin, P., Katz, R., Watkins, S., & Rutherford, J. (1996). A Hospital-Based Twin Register of the Heritability of DSM-IV Unipolar Depression. *Archives of General Psychiatry*, 53, 129–136
- [15] Vgl. Kendler, K.S., Karkowski, L.M., & Prescott, C. A. (1999). Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 837–841
- [16] (<http://www.medizin-medien.info/dynasite.cfm?dssid=4263&dsmid=62544&dspaid=492903>) Genetische Ursache für die Depression entdeckt
- [17] (<http://www.nature.com/neuro/journal/v8/n6/abs/nn1463.html>) Lukas Pezawas et.al- 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression *Nature Neuroscience* 8, 828–834 (2005)
- [18] (<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/301/23/2462>) Risch et al. Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression. *JAMA* 301, 2462-2471 (2009)

- [19] (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/sci;301/5631/386>) Caspi et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386-389 (2003)
- [20] (<http://www.nytimes.com/2009/06/17/science/17depress.html>) Report on Gene for Depression Is Now Faulted, *New York Times* vom 16. Juni 2009
- [21] SCHOSSER A, KINDLER J, MOSSAHEB N, ASCHAUER H. Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2006; 7 (4), 19–24
- [22] (<http://scholar.google.com/url?sa=U&q=http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/161/11/1957>) Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies Poul Videbech, M.D. and Barbara Ravnkilde, Ph.D. *Am J Psychiatry* 161:1957–1966, November 2004
- [23] (<http://www.pnas.org/cgi/content/full/100/3/1387>) Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression, Glenda M. MacQueen*†, Stephanie Campbell‡, Bruce S. McEwen§, Kathryn Macdonald*, Shigeko Amano‡, *PNAS* February 4, 2003 vol. 100 no. 3 1387–1392
- [24] (<http://www.pnas.org/cgi/reprint/101/11/3973>) Stress-induced structural remodeling in hippocampus: Prevention by lithium treatment; Gwendolyn E. Wood et. al.; *PNAS* | March 16, 2004 | vol. 101 | no. 11 | 3973–3978
- [25] (<http://www.medscape.com/medline/abstract/12869766>) Caspi et. al.; Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301(5631):386–9 (ISSN: 1095–9203)
- [26] (<http://www.nature.com/npp/journal/v22/n3/full/1395432a.html>) Behavioral Effects of Central Administration of The Novel CRF Antagonist Astressin in Rats, *Neuropsychopharmacology* (2000) 22 2300–239. Oktober 1038/sj.npp.1395432
- [27] (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12376179&dopt=Abstract) *Brain Res.* 2002 Oct 18;952(2):188–99
- [28] (<http://www.sanp.ch/pdf/2006/2006-05/2006-05-044.PDF>) Daniel Hell: Psychogene Aspekte der Depression, *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 5/2006
- [29] wissenschaft.de: HINTERGRUND – Medizin: Wenn harmlose Erreger psychisch krank machen (<http://www.wissenschaft.de/wissenschaft/hintergrund/277899.html>), 9. Mai 2007
- [30] ZDF-Sendung "Abenteuer Wissen" vom 12. März 2008, Beitrag "Manipulieren Parasiten das Verhalten von Lebewesen?" (<http://abenteuerwissen.zdf.de/ZDFde/inhalt/16/0,1872,7166704,00.html>)
- [31] Frank Block, Christian Prüter (Hrsg.): *Medikamentös induzierte neurologische und psychiatrische Störungen*. Springer Verlag, Berlin 2006. ISBN 978-3-540-28590-8
- [32] Hautzinger, M., & de Jong-Meyer, R. (2003). Depressionen. In: Reinecker, H. (Hrsg.). *Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie*. Göttingen: Hogrefe.
- [33] Anda et al, 1993; Aromaa et al, 1994; Barefoot et al, 1996; Everson et al, 1996; Ford et al, 1998 ; Ferketich et al, 2000; Ariyo et al, 2000; Schulz et al, 2000
- [34] Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug 1;54(3):248-61.
- [35] Carney et al, 1988; Ladwig et al, 1991; Frasure-Smith et al, 1993; Frasure-Smith et al, 1995; Lesperance et al, 2000; Welin et al, 2000 ; Bush et al, 2001
- [36] Luutonen S, Holm H, Salminen JK, Risla A, Salokangas RK. Inadequate treatment of depression after myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Dec;106(6):434-9.
- [37] Berkman LF, et al; Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3106-16.
- [38] Glassman AH, et al; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002 Aug 14;288(6):701-9.
- [39] Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):32-6.
- [40] Hautzinger (2008). Psychotherapie der Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Schwerpunkt Depression, 51, 422–429. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18345471>
- [41] Szegedi et al. (2008). Affektive Störungen. In: Holsboer et al. (Hrsg.). *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Berlin: Springer
- [42] Holsboer-Trachsler & Holsboer (2008). Antidepressiva. In: Holsboer et al. (Hrsg.). *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Berlin: Springer
- [43] Brakemeier et al. (2008). Ätiopathogenese der unipolaren Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. Schwerpunkt Depression, 51(4)
- [44] Brink et al. (2006). Tianeptine: a novel atypical antidepressant that may provide new insights into the biomolecular basis of depression. Recent patents on CNS drug discovery. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221189>.
- [45] Woggon, Brigitte (2005) *Behandlung mit Psychopharmaka* (2. Auflage). Bern: Hans Huber, ISBN 3-456-83538-8
- [46] Linde et al. (2008). St John's wort for major depression. *Cochrane Database for Systematic Reviews*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843608>
- [47] Butterweck et al. (2007). St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704987>

- [48] Wurglics et al. (2006). Hypericum perforatum: a 'modern' herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients. *Clinical Pharmacokinetics*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16640452>
- [49] Kasper et al. (2008). Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in acute treatment of mild depression: a reanalysis of data from controlled clinical trials. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084790>
- [50] Sarris et al (2009). Major depressive disorder and nutritional medicine: a review of monotherapies and adjuvant treatments. *Nutrition Reviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239627>
- [51] David Servan-Schreiber: *Die Neue Medizin der Emotionen. Stress, Angst, Depression: Gesund werden ohne Medikamente*. Goldmann, München 2006, ISBN 3442153530, S. 155f und 319 (Übersetzer: Inge Leipold, Ursel Schäfer).
- [52] Hans-Hermann Dickhut, Gernot Badtke: *Sportmedizin für Ärzte Lehrbuch auf der Grundlage des Weiterbildungssystems der deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP)*. Deutscher Ärzteverlag, 2007, ISBN 3769104722 (Google Books (<http://books.google.de/books?id=QxZARcE3iEkC&printsec=frontcover#PPA195,M1>)).
- [53] Thaddeus Kostrubala: *The Joy of Running*. Lippincott, 1976, ISBN 0397011695.
- [54] Mario Heinrichs: *Sport und Depression - Sporttherapie als Baustein eines Behandlungskonzeptes für Depressionen*. GRIN Verlag, 2007, ISBN 3638760928 (Google Books (http://books.google.de/books?id=qkC_XSL5B70C&printsec=frontcover#PPA12,M1)).
- [55] http://www.br-online.de/cgi-bin/ravi?verzeichnis=alpha/geistundgehirn/v/&file=spitzer_20.rm&g2=1
- [56] http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/nv1_unipolare_depression_lang.pdf
- [57] <http://www.kompetenznetz-depression.de/>
- [58] <http://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.de/npin/npinkrankheit/show.php3?id=15&nodeid=21>
- [59] http://www.schattauer.de/index.php?id=2290&no_cache=1&artikel=24720
-

Quellen und Bearbeiter des Artikels

Depression *Quelle:* <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=64325997> *Bearbeiter:* -enzyklop-, 24-online, 45054, AT, AWI, Aaaah, Abe2005, Acboss, Achak, Achim Raschka, Adokhugi, Aka, Akir, Akmf, AlexR, Almeida, AlterVista, Amonsul, Andante, Andreas Werle, Andreas20, AndyK70, Antaios, Anton Groten, Anton-Josef, Applepie, Arcimboldo, Arno Matthias, Atari-Frosch, Avoided, Ayacop, AydinC, Azog, Babalama, Batte, Bdk, Benzen, Bernd Untiedt, Bertonymus, Blauspferd, BlueCücü, Blumquast, Buecherfresser, Buntfalke, CabaretSavignon, Carl Steinbeißer, Cbrkrueger, Cestoda, Cholo Aleman, ChristophDemmer, Cobold0815, Codc, Conrad v.Wedemeyer, Coptercam, Crazy-Chemist, Cumtember, Curtis Newton, Cymothoa exigua, Cyrus Grisham, D, Daendy, Dapeda, Darev, Dem Zwickelbert sei Frau, DerAnalyst, DerHexer, DerJürgen, Diba, Dickbauch, Die Steffi, Dirk Schneider, Dishayloo, Don Quichote, Doudo, Dr.Smoking, Drahhreg01, Dralon, E-Malte, E.wende, Editorius, Eins, El, Elnolde, Elya, Emes2k, Ephraim33, Eras-mus, ErikDunsing, Fantasy, Fenice, Ferrydun, Fischkopp, Fleischgott, Fouk, Frankipank, Franz Xaver, Friedenlandl, Fundenfuchtzig, GDK, Galletta, Gdarin, GeorgHH, Gerbil, Gerpos, Gesundfuchs, Getüm, Gleiberg, Gohnarch, Grenzdebich, Grochim, Gronau, Gurgelgonzo, Gwendoline, Günter W, H.-P.Haack, H005, HaeB, Hanno Sandvik, Hans Kobeger, HansCastorp, Headcontroller, Heinz-A.Woerdinger, Helge.at, Henning Ihmels, Hermannthomas, Hernani, Himuralibma, HorstTitus, Irmgard, Isis2000, Ja.stiebing, JaiIbird, Janpol, Janwo, Jbo166, Jed, JensG, Jinn, Indvid, Jofi, Jollyroger0222, Joni2, Jpp, Juliana da Costa José, JürgenLex, Kaffeefan, Kai-Hendrik, Kalkfell, Kam Solusar, Karl Wiki, Karl-Henner, Katharina, Katharina1504, Kerioh, Kernnet, KielerPsycho, Kku, Knubbze, Koerpertraining, Krawi, Cricket, Kristina Walter, Kuebi, Kuli, Kurt Jansson, Kurt seebauer, LabFox, Laza, Leipnizkeks, Lentando, Leonore, Leptokurtosis999, Lichtkind, Linum, Luckyfredy, Ludger Lampen, Luegg, Lung, Lycopithecus, M5, MFM, MH, MacRudi, Markus Mueller, Martin Aggel, Martin Bahmann, Martin-vogel, Mathias Schindler, Matze6587, Max Powers, Maximilian Meurer, Me vs Gutenberg, Meister-Lampe, Meister-Mini, Membeth, Meriko, Mesenchym, Metzto, Michael.motzkus, MichaelDiederich, Mikue, MiniStoffel, Mnimfuehr, Modn, Mr. B.B.C., Mr.bloom, Muscari, Mutzehen, Napa, Nemissimo, Nerd, NetReaper, Nina, Nockel12, Nolispann, Numbo3, Nunzia, Nup, Obiawankinobi, Oceanshear, OecherAlemanne, Oese, Olaf1541, Onliner, Oracle of Truth, Palimbel, Pascal Auricht, Pelz, Peter PanDa, Peter200, Pferdefanatiker, Pgassner, Pharaoh han, Philippendula, Philipp-R.Schulz, Pit, Placebo111, Polarlys, Pooky, Postman Lee, PsY.cHo, Pxbokl, Quintero, Quux, Rabauz, RainerB., Raph, Redecke, Richardfabi, Ricky59, RitaC, Robodoc, Rodorm, Rr2000, Ruediger, Ruedisteiger, S1, S8472, Sa-se, Saintswithin, Samech, SaschaECzucha, Sauerteig, Schratmaki, Schrazn, SchriftJaeger, Schwalbe, Seewolf, Sepia, Sibarius, Siebzehnwolkenfrei, Sigune, Sinn, Sir Boris, Smith909, Snipsnapper, Spaetabends, Spinnat, Stefan Kühn, Stefan h, Stefan64, Stephan Schleim, StephanPsy, Stephanschulz, Stern, Sti, Stimme aus dem Off, Streifengrasmaus, Subjekt, Suhadi Sadono, SusannKruppen, SvonHalenbach, Sygeo, T.a.k., THWZ, Tabby tomatc, Template namespace initialisation script, Terabyte, TheK, TheWolf, Thire, Thorbjørn, ThurnerRupert, Tiliboy, Tillmo, Tjoern, Tk, Togo, Tom Ernst, TopChecker, Traitor, Trickstar, Troedelmann, Tschäfer, Tzor, Ufechner, Ulrich Rosemeyer, Ulrich.fuchs, Umdenker, Und es geht doch, Urbanus, Uwe Gille, V.R.S., Valinor, VanGore, Veritémaster, Viciarg, Vondi, WAH, WIKImania, WOBE3333, Wa div, Wachs, Weizenbuddy, Wettig, Wgd, Widescreen, Wiegels, Wikihelp, Wikime, Wiska Bodo, Wissen, Wolfgang K, Wolfgang-gerlach, Wolfgang1018, Wolferman, Wwwfernerat, Xls, Xunderbird, YourEyesOnly, Zabelthau, Zahnstein, Zaphiro, Zenit, Zerowork, Zinnmann, Zornfrucht, Åkebråke, 603 anonyme Bearbeitungen

License

Wichtiger Hinweis zu den Lizenzen

Die nachfolgenden Lizenzen beziehen sich auf den Artikeltext. Im Artikel gezeigte Bilder und Grafiken können unter einer anderen Lizenz stehen sowie von Autoren erstellt worden sein, die nicht in der Autorenlisat erscheinen. Durch eine noch vorhandene technische Einschränkung werden die Lizenzinformationen für Bilder und Grafiken daher nicht angezeigt. An der Behebung dieser Einschränkung wird gearbeitet. Das PDF ist daher nur für den privaten Gebrauch bestimmt. Eine Weiterverbreitung kann eine Urheberrechtsverletzung bedeuten.

Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported - Deed

Diese "Commons Deed" ist lediglich eine vereinfachte Zusammenfassung des rechtsverbindlichen Lizenzvertrages (http://de.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Lizenzbestimmungen_Commons_Attribution-ShareAlike_3.0_Unported) in allgemeinverständlicher Sprache.

Sie dürfen:

- das Werk bzw. den Inhalt **vervielfältigen, verbreiten und öffentlich zugänglich machen**
- Abwandlungen und Bearbeitungen** des Werkes bzw. Inhaltes anfertigen

Zu den folgenden Bedingungen:

- Namensnennung** — Sie müssen den Namen des Autors/Rechteinhabers in der von ihm festgelegten Weise nennen.
- Weitergabe unter gleichen Bedingungen** — Wenn Sie das lizenzierte Werk bzw. den lizenzierten Inhalt bearbeiten, abwandeln oder in anderer Weise erkennbar als Grundlage für eigenes Schaffen verwenden, dürfen Sie die daraufhin neu entstandenen Werke bzw. Inhalte nur unter Verwendung von Lizenzbedingungen weitergeben, die mit denen dieses Lizenzvertrages identisch, vergleichbar oder kompatibel sind.

Wobei gilt:

- Verzichtserklärung** — Jede der vorgenannten Bedingungen kann aufgehoben werden, sofern Sie die ausdrückliche Einwilligung des Rechteinhabers dazu erhalten.
- Sonstige Rechte** — Die Lizenz hat keinerlei Einfluss auf die folgenden Rechte:
 - Die gesetzlichen Schranken des Urheberrechts und sonstigen Befugnisse zur privaten Nutzung;
 - Das Urheberpersönlichkeitsrecht des Rechteinhabers;
 - Rechte anderer Personen, entweder am Lizenzgegenstand selber oder bezüglich seiner Verwendung, zum Beispiel Persönlichkeitsrechte abgebildeter Personen.
- Hinweis** — Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen alle Lizenzbedingungen mitteilen, die für dieses Werk gelten. Am einfachsten ist es, an entsprechender Stelle einen Link auf <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de> einzubinden.

Haftungsbeschränkung

Die „Commons Deed“ ist kein Lizenzvertrag. Sie ist lediglich ein Referenztext, der den zugrundeliegenden Lizenzvertrag übersichtlich und in allgemeinverständlicher Sprache aber auch stark vereinfacht wiedergibt. Die Deed selbst entfaltet keine juristische Wirkung und erscheint im eigentlichen Lizenzvertrag nicht.

GNU Free Documentation License

Version 1.2, November 2002

Copyright (C) 2000,2001,2002 Free Software Foundation, Inc.

51 Franklin St, Fifth Floor, Boston, MA 02110-1301 USA

Everyone is permitted to copy and distribute verbatim copies

of this license document, but changing it is not allowed.

0. PREAMBLE

The purpose of this License is to make a manual, textbook, or other functional and useful document "free" in the sense of freedom: to assure everyone the effective freedom to copy and redistribute it, with or without modifying it, either commercially or noncommercially. Secondly, this License preserves for the author and publisher a way to get credit for their work, while not being considered responsible for modifications made by others. This License is a kind of "copyleft", which means that derivative works of the document must themselves be free in the same sense. It implements the GNU General Public License, which is a copyleft license designed for free software.

We have designed this License in order to use it for manuals for free software, because free software needs free documentation: a free program should come with manuals providing the same freedoms that the software does. But this License is not limited to software manuals; it can be used for any textual work, regardless of subject matter or whether it is published as a printed book. We recommend this License principally for works whose purpose is instruction or reference.

1. APPLICABILITY AND DEFINITIONS

This License applies to any manual or other work, in any medium, that contains a notice placed by the copyright holder saying it can be distributed under the terms of this License. Such a notice grants a world-wide, royalty-free license, unlimited in duration, to use that work under the conditions stated herein. The "Document", below, refers to any such manual or work. Any member of the public is a licensee, and is addressed as "you". You accept the license if you copy, modify or distribute the work in a way requiring permission under copyright law.

A "Modified Version" of the Document means any work containing the Document or a portion of it, either copied verbatim, or with modifications and/or translated into another language.

A "Secondary Section" is a named appendix or a front-matter section of the Document that deals exclusively with the relationship of the publishers or authors of the Document to the Document's overall subject (or to related matters) and contains nothing that could fall directly within that overall subject. (Thus, if the Document is in part a textbook of mathematics, a Secondary Section may not explain any mathematics.) The relationship could be a matter of historical connection with the subject or with related matters, or of legal, commercial, philosophical, ethical or political position regarding them.

The "Invariant Sections" are certain Secondary Sections whose titles are designated, as being those of Invariant Sections, in the notice that says that the Document is released under this License. If a section does not fit the above definition of Secondary then it is not allowed to be designated as Invariant. The Document may contain zero Invariant Sections. If the Document does not identify any Invariant Sections then there are none.

The "Cover Texts" are certain short passages of text that are listed, as Front-Cover Texts or Back-Cover Texts, in the notice that says that the Document is released under this License. A Front-Cover Text may be at most 5 words, and a Back-Cover Text may be at most 25 words.

A "Transparent" copy of the Document means a machine-readable copy, represented in a format whose specification is available to the general public, that is suitable for revising the document straightforwardly with generic text editors or (for images composed of pixels) generic paint programs or (for drawings) some widely available drawing editor, and that is suitable for input to text formatters or for automatic translation to a variety of formats suitable for input to text formatters. A copy made in an otherwise Transparent file format whose markup, or absence of markup, has been arranged to thwart or discourage subsequent modification by readers is not Transparent. An image format is not Transparent if used for any substantial amount of text. A copy that is not "Transparent" is called "Opaque".

Examples of suitable formats for Transparent copies include plain ASCII without markup, Texinfo input format, LaTeX input format, SGML or XML using a publicly available DTD, and standard-conforming simple HTML, PostScript or PDF designed for human modification. Examples of transparent image formats include PNG, XCF and JPG. Opaque formats include proprietary formats that can be read and edited only by proprietary word processors, SGML or XML for which the DTD and/or processing tools are not generally available, and the machine-generated HTML, PostScript or PDF produced by some word processors for output purposes only.

The "Title Page" means, for a printed book, the title page itself, plus such following pages as are needed to hold, legibly, the material this License requires to appear in the title page. For works in formats which do not have any title page as such, "Title Page" means the text near the most prominent appearance of the work's title, preceding the beginning of the body of the text.

A section "Entitled XYZ" means a named subunit of the Document whose title either is precisely XYZ or contains XYZ in parentheses following text that translates XYZ in another language. (Here XYZ stands for a specific section name mentioned below, such as "Acknowledgements", "Dedications", "Endorsements", or "History".) To "Preserve the Title" of such a section when you modify the Document means that it remains a section "Entitled XYZ" according to this definition.

The Document may include Warranty Disclaimers next to the notice which states that this License applies to the Document. These Warranty Disclaimers are considered to be included by reference in this License, but only as regards disclaiming warranties; any other implication that these Warranty Disclaimers may have is void and has no effect on the meaning of this License.

2. VERBATIM COPYING

You may copy and distribute the Document in any medium, either commercially or noncommercially, provided that this License, the copyright notices, and the license notice saying this License applies to the Document are reproduced in all copies, and that you add no other conditions whatsoever to those of this License. You may not use technical measures to obstruct or control the reading or further copying of the copies you make or distribute. However, you may accept compensation in exchange for copies. If you distribute a large enough number of copies you must also follow the conditions in section 3. You may also lend copies, under the same conditions stated above, and you may publicly display copies.

3. COPYING IN QUANTITY

If you publish printed copies (or copies in media that commonly have printed covers) of the Document, numbering more than 100, and the Document's license notice requires Cover Texts, you must enclose the covers that carry, clearly and legibly, all these Cover Texts: Front-Cover Texts on the front cover, and Back-Cover Texts on the back cover. Both covers must also clearly and legibly identify you as the publisher of these copies. The front cover must present the full title with all words of the title equally prominent and visible. You may add other material on the covers in addition. Copying with changes limited to the covers, as long as they preserve the title of the Document

and satisfy these conditions, can be treated as verbatim copying in other respects.

If the required texts for either cover are too voluminous to fit legibly, you should put the first ones listed (as many as fit reasonably) on the actual cover, and continue the rest onto adjacent pages.

If you publish or distribute Opaque copies of the Document numbering more than 100, you must either include a machine-readable Transparent copy along with each Opaque copy, or state in or with each Opaque copy a computer-network location from which the general network-using public has access to download using public-standard network protocols a complete Transparent copy of the Document, free of added material. If you use the latter option, you must take reasonably prudent steps, when you begin distribution of Opaque copies in quantity, to ensure that this Transparent copy will remain thus accessible at the stated location until at least one year after the last time you distribute an Opaque copy (directly or through your agents or retailers) of that edition to the public.

It is requested, but not required, that you contact the authors of the Document well before redistributing any large number of copies, to give them a chance to provide you with an updated version of the Document.

4. MODIFICATIONS

You may copy and distribute a Modified Version of the Document under the conditions of sections 2 and 3 above, provided that you release the Modified Version under precisely this License, with the Modified Version filling the role of the Document, thus licensing distribution and modification of the Modified Version to whoever possesses a copy of it. In addition, you must do these things in the Modified Version:

- **A.** Use in the Title Page (and on the covers, if any) a title distinct from that of the Document, and from those of previous versions (which should, if there were any, be listed in the History section of the Document). You may use the same title as a previous version if the original publisher of that version gives permission.
- **B.** List on the Title Page, as authors, one or more persons or entities responsible for authorship of the modifications in the Modified Version, together with at least five of the principal authors of the Document (all of its principal authors, if it has fewer than five), unless they release you from this requirement.
- **C.** State on the Title Page the name of the publisher of the Modified Version, as the publisher.
- **D.** Preserve all the copyright notices of the Document.
- **E.** Add an appropriate copyright notice for your modifications adjacent to the other copyright notices.
- **F.** Include, immediately after the copyright notices, a license notice giving the public permission to use the Modified Version under the terms of this License, in the form shown in the Addendum below.
- **G.** Preserve in that license notice the full lists of Invariant Sections and required Cover Texts given in the Document's license notice.
- **H.** Include an unaltered copy of this License.
- **I.** Preserve the section Entitled "History", Preserve its Title, and add to it an item stating at least the title, year, new authors, and publisher of the Modified Version as given on the Title Page. If there is no section Entitled "History" in the Document, create one stating the title, year, authors, and publisher of the Document as given on its Title Page, then add an item describing the Modified Version as stated in the previous sentence.
- **J.** Preserve the network location, if any, given in the Document for public access to a Transparent copy of the Document, and likewise the network locations given in the Document for previous versions it was based on. These may be placed in the "History" section. You may omit a network location for a work that was published at least four years before the Document itself, or if the original publisher of the version it refers to gives permission.
- **K.** For any section Entitled "Acknowledgements" or "Dedications", Preserve the Title of the section, and preserve in the section all the substance and tone of each of the contributor acknowledgements and/or dedications given therein.
- **L.** Preserve all the Invariant Sections of the Document, unaltered in their text and in their titles. Section numbers or the equivalent are not considered part of the section titles.
- **M.** Delete any section Entitled "Endorsements". Such a section may not be included in the Modified Version.
- **N.** Do not retitle any existing section to be Entitled "Endorsements" or to conflict in title with any Invariant Section.
- **O.** Preserve any Warranty Disclaimers.

If the Modified Version includes new front-matter sections or appendices that qualify as Secondary Sections and contain no material copied from the Document, you may at your option designate some or all of these sections as invariant. To do this, add their titles to the list of Invariant Sections in the Modified Version's license notice. These titles must be distinct from any other section titles.

You may add a section Entitled "Endorsements", provided it contains nothing but endorsements of your Modified Version by various parties—for example, statements of peer review or that the text has been approved by an organization as the authoritative definition of a standard.

You may add a passage of up to five words as a Front-Cover Text, and a passage of up to 25 words as a Back-Cover Text, to the end of the list of Cover Texts in the Modified Version. Only one passage of Front-Cover Text and one of Back-Cover Text may be added by (or through arrangements made by) any one entity. If the Document already includes a cover text for the same cover, previously added by you or by arrangement made by the same entity you are acting on behalf of, you may not add another; but you may replace the old one, on explicit permission from the previous publisher that added the old one.

The author(s) and publisher(s) of the Document do not by this License give permission to use their names for publicity for or to assert or imply endorsement of any Modified Version.

5. COMBINING DOCUMENTS

You may combine the Document with other documents released under this License, under the terms defined in section 4 above for modified versions, provided that you include in the combination all of the Invariant Sections of all of the original documents, unmodified, and list them all as Invariant Sections of your combined work in its license notice, and that you preserve all their Warranty Disclaimers.

The combined work need only contain one copy of this License, and multiple identical Invariant Sections may be replaced with a single copy. If there are multiple Invariant Sections with the same name but different contents, make the title of each such section unique by adding at the end of it, in parentheses, the name of the original author or publisher of that section if known, or else a unique number. Make the same adjustment to the section titles in the list of Invariant Sections in the license notice of the combined work.

In the combination, you must combine any sections Entitled "History" in the various original documents, forming one section Entitled "History"; likewise combine any sections Entitled "Acknowledgements", and any sections Entitled "Dedications". You must delete all sections Entitled "Endorsements".

6. COLLECTIONS OF DOCUMENTS

You may make a collection consisting of the Document and other documents released under this License, and replace the individual copies of this License in the various documents with a single copy that is included in the collection, provided that you follow the rules of this License for verbatim copying of each of the documents in all other respects.

You may extract a single document from such a collection, and distribute it individually under this License, provided you insert a copy of this License into the extracted document, and follow this License in all other respects regarding verbatim copying of that document.

7. AGGREGATION WITH INDEPENDENT WORKS

A compilation of the Document or its derivatives with other separate and independent documents or works, in or on a volume of a storage or distribution medium, is called an "aggregate" if the copyright resulting from the compilation is not used to limit the legal rights of the compilation's users beyond what the individual works permit. When the Document is included in an aggregate, this License does not apply to the other works in the aggregate which are not themselves derivative works of the Document.

If the Cover Text requirement of section 3 is applicable to these copies of the Document, then if the Document is less than one half of the entire aggregate, the Document's Cover Texts may be placed on covers that bracket the Document within the aggregate, or the electronic equivalent of covers if the Document is in electronic form. Otherwise they must appear on printed covers that bracket the whole aggregate.

8. TRANSLATION

Translation is considered a kind of modification, so you may distribute translations of the Document under the terms of section 4. Replacing Invariant Sections with translations requires special permission from their copyright holders, but you may include translations of some or all Invariant Sections in addition to the original versions of these Invariant Sections. You may include a translation of this License, and all the license notices in the Document, and any Warranty Disclaimers, provided that you also include the original English version of this License and the original versions of those notices and disclaimers. In case of a disagreement between the translation and the original version of this License or a notice or disclaimer, the original version will prevail.

If a section in the Document is Entitled "Acknowledgements", "Dedications", or "History", the requirement (section 4) to Preserve its Title (section 1) will typically require changing the actual title.

9. TERMINATION

You may not copy, modify, sublicense, or distribute the Document except as expressly provided for under this License. Any other attempt to copy, modify, sublicense or distribute the Document is void, and will automatically terminate your rights under this License. However, parties who have received copies, or rights, from you under this License will not have their licenses terminated so long as such parties remain in full compliance.

10. FUTURE REVISIONS OF THIS LICENSE

The Free Software Foundation may publish new, revised versions of the GNU Free Documentation License from time to time. Such new versions will be similar in spirit to the present version, but may differ in detail to address new problems or concerns. See <http://www.gnu.org/copyleft/>.

Each version of the License is given a distinguishing version number. If the Document specifies that a particular numbered version of this License "or any later version" applies to it, you have the option of following the terms and conditions either of that specified version or of any later version that has been published (not as a draft) by the Free Software Foundation. If the Document does not specify a version number of this License, you may choose any version ever published (not as a draft) by the Free Software Foundation.

ADDENDUM: How to use this License for your documents

To use this License in a document you have written, include a copy of the License in the document and put the following copyright and license notices just after the title page:

Copyright (c) YEAR YOUR NAME.

Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document

under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.2

or any later version published by the Free Software Foundation;

with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts.

A copy of the license is included in the section entitled

"GNU Free Documentation License".

If you have Invariant Sections, Front-Cover Texts and Back-Cover Texts, replace the "with...Texts." line with this:

with the Invariant Sections being LIST THEIR TITLES, with the

Front-Cover Texts being LIST, and with the Back-Cover Texts being LIST.

If you have Invariant Sections without Cover Texts, or some other combination of the three, merge those two alternatives to suit the situation.

If your document contains nontrivial examples of program code, we recommend releasing these examples in parallel under your choice of free software license, such as the GNU General Public License, to permit their use in free software.