

Umbrella-Review zur Serotonin-Theorie der Depression: Kritik aus neurobiochemischer Sicht

Peter Riederer, Würzburg

Der Umbrella-Review von Moncrieff et al. zur Serotonin-Theorie der Depression [9] wirft aus Sicht des Neurobiochemikers vor allem eine Reihe von methodologischen Fragen auf: So wundert man sich zum Beispiel über die statistische Einbeziehung von Arbeiten zu Serotoninbestimmungen im Plasma oder 5-Hydroxyindolessigsäure(5-HIAA)-Bestimmungen im Liquor. Serotonin im Plasma zeigt keine Korrelation zu depressiven Symptomen, da es an der Blut-Hirn-Schranke von Monoaminoxidase A metabolisiert wird [7] und daher den Serotoninmetabolismus im Gehirn nicht widerspiegelt. Bestimmungen der 5-HIAA im Liquor geben keine Auskunft über die Umsatzrate Serotonin zu 5-HIAA, sodass die Aussagekraft der solitären 5-HIAA-Bestimmungen mehr als zweifelhaft erscheint. Zudem wurde bei Abnahme von lumbalem Liquor die Körpergröße/Länge der Wirbelsäule der Patienten oft nicht in das Ergebnis eingerechnet. Dies ist aber wichtig, da es einen 5-HIAA Gradienten von subokzipital nach „lumbal“ – mit abnehmender 5-HIAA Konzentration im lumbalen Bereich – gibt [2, 6, 8, 10].

Die Frage, ob Tryptophan-Depletionsstudien einen Beitrag zur Entscheidung liefern, ob ein Serotonindefizit „Depression“ auslöst oder nicht, ist wenigstens als schwierig einzustufen. Die Autoren weisen auf einige der Imponderabilien hin, ohne daraus kritische Schlüsse für die Umbrella-Metaanalyse zu ziehen. Die Anmerkung, dass Tryptophan-Depletion innerhalb von 5 bis 7 Stunden den Serotoninspiegel senkt, ist zweifelhaft. Dies deswegen, weil im Plasma etwa 90 % von Tryptophan in albumingebundener Form vorliegt und nur etwa 10 % in freier Form. Tryptophan-Depletion muss also in der Frühphase der Depletion sämtliches gebundenes Tryptophan freisetzen, was den Plasmaspiegel zunächst erhöht und damit zu einer verstärkten Aufnahme dieser Aminosäure ins Gehirn führt, verbunden mit verstärkter Serotoninsynthese und -metabolismus. Erst in der Folge würde sich die Tryptophan-Depletion im Gehirn negativ auf den Serotoninmetabolismus auswirken. In dieser Phase würden aber andere neutrale Aminosäuren (Tyrosin, Valin, Leucin, Isoleucin), die den gleichen Aminosäuretransportmechanismus zur Passage der Blut-Hirn-Schranke nutzen [1, 3, 4], verstärkt in Gehirnregionen aufgenommen werden und zu Intensivierung ihrer speziellen Metabolismen, einschließlich verstärktem Catecholamin-Metabolismus führen. Wie sich diese grundlegenden metabolischen Verände-

rungen auf das depressive Geschehen auswirken, ist allerdings fraglich. Die Autoren zitieren korrekterweise Young (2013) [11], der die Probleme von Depletionsstudien ausführlich darlegt, ziehen aber nicht den Schluss, dass solche Studien bei der von ihnen gestellten Frage keinen Lösungsbeitrag bringen und daher nicht in die Umbrella-Statistik einbezogen werden sollten.

Berücksichtigt man die unterschiedliche Symptomatik von Patienten mit „Depression“ und die damit verbundenen und betroffenen Gehirnregionen, erscheint es auch mehr als fraglich, ob PET(Positronenemissionstomographie)-Untersuchungen zu speziellen Rezeptorsubtypen, Transporterproteinen usw. an einer undifferenzierten Patientengruppe signifikante Schlussfolgerungen zu einer speziellen Hypothese, hier der Serotonin-Hypothese, zulassen.

Diese Beispiele sollen nur zeigen, dass es nicht verwunderlich ist, dass Moncrieff et al. keinen Zusammenhang von „Serotonin und Depression“ nachweisen konnten. Die Lösung dieser Frage wird nur möglich sein, wenn man Subgruppen-orientiert vorgeht, das heißt, wenigstens die bestehende Hauptsymptomatik (z. B. Denkstörungen, Antriebslosigkeit, Angst sowie auch Bio-Rhythmusstörungen [5]) entsprechenden Gehirnregionen zuordnet und diese mit Bildgebung-gestützter Analytik auf Rezeptoraktivität (Rezeptorbindung bzw. -affinität), Serotonin-Transporter und andere Parameter des Serotoninstoffwechsels untersucht.

Artikel wie jener von Moncrieff et al. sind wegen fraglicher Einschlusskriterien in die Umbrella-Metaanalyse kaum hilfreich, entscheidende Schlussfolgerungen zur Gültigkeit der Serotonin-Hypothese zuzulassen.

Literatur

1. Ashley D V, Curzon G. Effects of long-term low dietary tryptophan intake on determinants of 5-hydroxytryptamine metabolism in the brains of young rats. *J Neurochem* 1981;37:1385–93.

Psychopharmakotherapie 2022;29:190–1.

Prof. Dr. Peter Riederer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg, Margarete-Höppel-Platz 1, 97080 Würzburg, E-Mail: peter.riederer@mail.uni-wuerzburg.de

2. Blennow K, Wallin A, Gottfries CG, et al. Concentration gradients for monoamine metabolites in lumbar cerebrospinal fluid. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;5:5–15.
3. Hargreaves K M, Pardridge WM. Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *J Biol Chem* 1988;263:19392–7.
4. Hawkins RA, O’Kane RL, Simpson IA, Viña JR. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutrition* 2006;136(1 Suppl):218S–26S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.218S>.
5. Hawkins R A, O’Kane RL, Simpson IA, Viña JR. Investigation of the circadian rhythm and rostrocaudal concentration gradient. *Neurochem Int* 2006;128:154–62.
6. Janssens J, Atmosoerodjo SD, Vermeiren YA, Anthony R, den Daas I, De Deyn PP. Sampling issues of cerebrospinal plasma monoamines: Investigation of circadian rhythm and rostrocaudal concentration gradient. *Neurochem Int* 2019;128:154–62.
7. López de Pablo AL, Ajubita M, Criado MC, Marco EJ. MAO activity in serotonergic endings of rat major cerebral arteries. *J Physiol Biochem* 2004;60:23–9. <https://doi.org/10.1007/BF03168217>.
8. López de Pablo AL, Ajubita M, Criado MC, Marco, et al. Concentration gradients of monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:666–8. doi: 10.1136/jnnp.38.7.666.
9. Moncrieff J, et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review. *Mol Psychiatry* 2022; <https://doi.org/10.1038/s4138-022-01661-0>.
10. Sjöström R, Ekstedt J, Anggard E. Concentration gradients of monamine metabolites in human cerebrospinal fluid. *J Neurosurg Psychiatry* 1975;38:666–8.
11. Young SN. Acute tryptophan depletion in humans: a review of theoretical, practical and ethical aspects. *JPN* 2003;38:294–305. <https://doi.org/10.1503/jpn.120209>.

In eigener Sache

Die PPT erneut im Spitzenfeld der LA-MED-Facharztstudie

PPT-Herausgeber und -Redaktion

Im August wurden die Ergebnisse der LA-MED-Facharztstudie 2022 in der Facharztgruppe Neurologie/Psychiatrie veröffentlicht. Sie belegen erneut den Erfolg der *Psychopharmakotherapie* (PPT) als wissenschaftlich orientierte Fachzeitschrift.

In der LA-MED-Facharztstudie wird alle zwei Jahre anhand einer repräsentativen Stichprobe ermittelt, wie umfassend Fachärzte die Zeitschriften ihres Fachgebiets nutzen. Ein wesentlicher Parameter ist dabei der LpA-Wert (Leser pro Ausgabe), der Auskunft darüber gibt, wie viele Empfänger einer Zeitschrift diese auch tatsächlich lesen. An der aktuellen Erhebung bei den Fachärzten für Nervenheilkunde, Neurologen und Psychiatern haben sich 14 Zeitschriftentitel aus dem Bereich Neurologie/Psychiatrie beteiligt. Als fachübergreifender Referenztitel diente das Deutsche Ärzteblatt (Praxis + Klinik). Innerhalb der fachspezifischen Titel gelangte die PPT in Bezug auf den LpA-Wert

- bei der Gesamtstichprobe (Niedergelassene; Chef- und Oberärzte) auf Platz 3 mit 50,6 % (Abb. 1),
 - bei den Chef- und Oberärzten auf Platz 2 mit 61,1 % und befindet sich damit, wie seit ihrer ersten Teilnahme vor 16 Jahren, erneut im Spitzenfeld dieser Erhebung.
- Wir danken Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, für diese anhaltend hohe Wertschätzung unserer wissenschaftlich orientierten Fachzeitschrift. Ihre Anerkennung ist uns Ansporn und Bestätigung in unserem Bestreben, Ihnen regelmäßig fundierte, praxisrelevante Informationen über die Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen zu liefern.

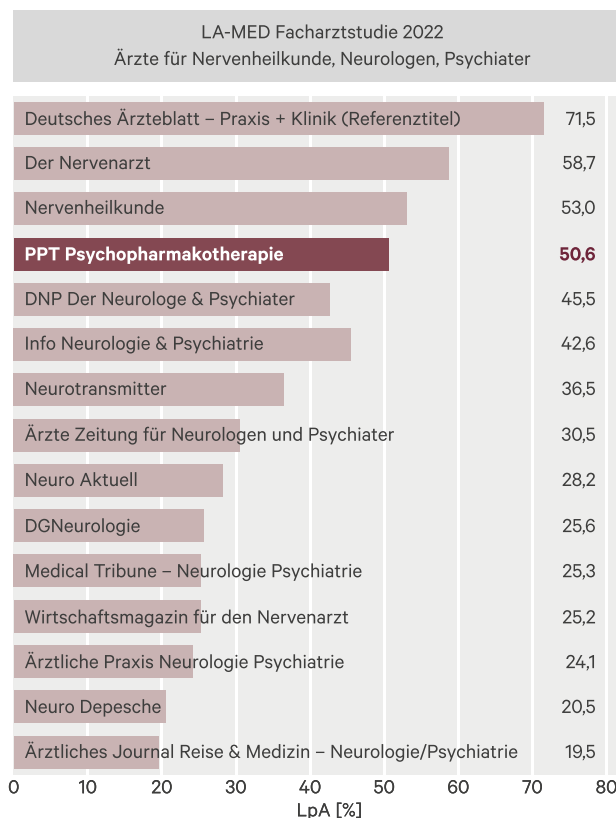


Abb. 1. Daten der LA-MED-Facharztstudie 2022; LpA: Leser pro Ausgabe

Quelle

<https://la-med.de/studien/facharzt-studie/neurologen-psychiater/> (12.09.2022).