

Serotonin-Theorie der Depression in Umbrella-Review nicht bestätigt?

Hans-Jürgen Möller, München, und Siegfried Kasper, Wien

In Umbrella-Reviews werden die Ergebnisse systematischer Reviews und Metaanalysen zu einem Thema zusammengetragen. In einem solchen Review wurde die Serotonin-Theorie der Depression nicht bestätigt. Die Untersuchung wurde nach verschiedenen Subaspekten der Serotonin-Hypothese gegliedert. Für keinen dieser Subaspekte fand sich eine ausreichende Bestätigung. Problematisch sind die therapeutischen Schlussfolgerungen der Studienautoren aus diesem per se wenig überraschenden Ergebnis.

Psychopharmakotherapie 2022;29:187–9.

Die Serotonin-Theorie der Depression, wie die Noradrenalin-Hypothese der Depression ursprünglich in Assoziation mit der Entwicklung der Antidepressiva entstanden, wird schon lange infrage gestellt und durch komplexere neurobiologische Theorien ersetzt. Insofern sind die Ergebnisse der Untersuchung der Arbeitsgruppe von Joanna Moncrieff [11] nicht so sensationell, wie sie in der Laienpresse dargestellt wurden. Zum Verständnis sei die Publikation zunächst kurz vorgestellt.

Umbrella-Review

Methodik

In dem 2022 online publizierten sog. „umbrella review“ von Moncrieff et al. [11] wurden die Ergebnisse aller systematischen Reviews und Metaanalysen zum Thema Serotonin-Theorie der Depression zusammengefasst. Dabei wurde die Serotonin-Theorie in sechs Bereiche untergliedert: Serotonin- und 5-Hydroxyindolessigsäure-(5-HIAA-)Spiegel in Körperflüssigkeiten, Serotonin-Rezeptor-Aktivität, Serotonin-Transporter-(SERT-)Aktivität, Ergebnisse von Tryptophan-Depletionsstudien, SERT-Gen-Level, Interaktion zwischen SERT-Gen und Stress. Diese Bereiche greifen zentrale, aber nicht alle Aspekte der Serotonin-Theorie auf.

Die Qualität der eingeschlossenen Studien und die Aussage-sicherheit („certainty“) wurde nach dem AMSTAR-2-System (A measurement tool to assess systematic reviews 2) und mit einem modifizierten GRADE-System (Grading fo recommendations, assessment, development and evaluation) beurteilt. Es wurden nur Daten von Patienten oder Probanden eingeschlossen, keine tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse.

Berücksichtigt wurden neben systematischen Reviews und Metaanalysen zur Serotonin-Theorie auch einige große Studien, die Daten von Einzelstudien ohne Verwendung syste-

matischer Review-Technik zusammenfassten, und eine große genetische Studie, die mit ihrer UK-weiten Datenbasis mehr Individuen einschloss als alle eingeschlossenen Metaanalysen zusammen. Durch Mitberücksichtigung dieser Studien wird nach Auffassung der Untersucher das Ziel, die Evidenz umfassend abzubilden, am besten erreicht.

Die Untersuchung wurde, soweit aus den dazu publizierten Detailangaben, die hier im Einzelnen nicht dargestellt werden können, ersichtlich, sorgfältig durchgeführt. Nach Auffassung der Studienautoren stellt ein Umbrella-Review, der alle vorliegenden systematischen Reviews und Metaanalysen zusammenfasst, die höchste Stufe der Evidenz-Synthese dar. Das ist sehr fragwürdig!

Ergebnisse

Im Rahmen des PRISMA-Suchprozesses (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) zu den vorgegebenen, auf die Serotonin-Theorie bezogenen Stichworten wurden 360 Studien identifiziert, von denen nach verschiedenen Exklusionsregeln schließlich nur 17 in die Auswertung eingingen.

Für keinen der sechs Untersuchungsbereiche Subhypothesen ergab sich eine signifikante Bestätigung, wenn auch in einigen Bereichen Tendenzen im Sinne der Serotonin-Theorie zu erkennen waren.

Bemerkenswert ist unter anderem, dass das ursprünglich mit viel Begeisterung in der Fachwelt aufgenommene Ergebnis der Studie von Caspi et al. 2003 [2], das eine Interaktion zwischen Polymorphismen des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR) und Stress hinsichtlich des Depressionsrisikos zeigte und von weiteren Studien in der Nachfolgezeit gestützt wurde, unter Einbeziehung neuerer weiterer Studien in jüngsten umfassenden Metaanalysen nicht bestätigt wurde. Interessant ist zum Beispiel auch, dass fast alle neueren (seit 2013) Tryptophan-Depletionsstudien (9 von 10), die die Autoren explizit in Tabelle 2 ihrer Publikation aufführen, negative Ergebnisse zeigten, was nur zum Teil mit einer zu kleinen Fallzahl erklärt werden kann.

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der LMU, Nussbaumstraße 7, 80336 München,

E-Mail: Hans-Juergen.Moeller@med.uni-muenchen.de

em. O. Univ.-Prof. Dr. med. Siegfried Kasper, Medizinische Universität Wien, Zentrum für Hirnforschung, Spitalgasse 4, 1090 Wien, Österreich

Insgesamt gibt es in den einzelnen Bereichen zusammengefasst kaum Ergebnisse, die die Serotonin-Theorie unterstützen, allenfalls schwache Zusammenhänge im Sinne der Theorie in vereinzelt Bereichen. Die diesbezüglichen Ergebnisse zeigen zum Teil einen hohen Grad an Sicherheit. Einige andere Ergebnisse, die im Kontext der Serotonin-Theorie interessant sind, haben einen geringen Grad an Sicherheit.

Die Studienautoren ziehen aus den Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass die Serotonin-Theorie der Depression auf der Basis der Ergebnisse ihrer metaanalytischen Untersuchung nicht bestätigt wurde. Auch wenn die Autoren einige methodische Probleme als Hintergrund für die negativen Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analysen andiskutieren, scheint ihnen das Gesamtergebnis für eine Widerlegung der Serotonin-Hypothese zu sprechen.

Die Studienautoren beschränken sich aber nicht nur auf diese Schlussfolgerung, sondern scheinen mit dem folgenden Satz im Diskussionsteil daraus die Fragwürdigkeit der Antidepressiva-Behandlung abzuleiten: *„The idea that depression is the result of a chemical imbalance [...] influences decisions about whether to take or continue antidepressant medication and may discourage people from discontinuing treatment, potentially leading to lifelong dependence on these drugs“* (S. 11 der Publikation).

Kommentar

Diese therapeutische Schlussfolgerung, um damit anzufangen, ist höchst problematisch, da die Wirksamkeit der Behandlung mit Antidepressiva belegt ist (z. B. [1, 3]), unabhängig von der Gültigkeit der Serotonin-Theorie der Depression. Schon lange wurde die Wirksamkeit der Antidepressiva im Allgemeinen und der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) im Besonderen unabhängig von der Serotonin-Theorie der Depression diskutiert. In diesem Kontext wurde der serotonerge Mechanismus lediglich als gut belegte Eintrittspforte für die antidepressive Wirksamkeit angesehen. Die Autoren betreten mit der erwähnten Schlussfolgerung, die sie insbesondere in der Laienpresse breit verkünden (z. B. Guardian: <https://www.theguardian.com/society/2022/jul/20/scientists-question-widespread-use-of-antidepressants-after-survey-on-serotonin>; *“Thousands of people suffer from side-effects of antidepressants, including the severe withdrawal effects that can occur when people try to stop them, yet prescription rates continue to rise. We believe this situation has been driven partly by the false belief that depression is due to a chemical imbalance. It is high time to inform the public that this belief is not grounded in science.”*) einen für Patienten problematischen Pfad, der insbesondere hinsichtlich der bekannten Non-Compliance-Probleme zu vielen negativen Konsequenzen führen kann. Allerdings geben sie mit dieser gut verpackten Schlussfolgerung möglicherweise auch ihrem besonderen Anliegen Ausdruck, das insbesondere die Arbeiten von Moncrieff seit Langem prägt (s. u.).

Die in dieser Arbeit ausgeführte angebliche Nichtbestätigung der ursprünglich von dem englischen Psychiater Alec Coppen im Jahr 1967 aufgestellten Serotonin-Theorie der Depression bedeutet jedoch nicht, dass diese damit völlig verworfen ist. Wie in anderen Bereichen der Medizin wurde auch die Serotonin-Theorie inzwischen durch verschiedene neuere Ergebnisse der Grundlagenforschung, zum Beispiel zu Neurogenese und Synaptogenese, neuronalen Netzwerken, Neuroendokrinologie, Neuroinflammation und genetischen Charakteristika unabhängig vom serotonergen System erweitert, sodass diese Aspekte in die ätiopathologischen Überlegungen zur Ursache der komplexen Erkrankung der Depression und deren Subgruppen mit herangezogen werden müssen. Die in der Arbeit zitierten Studien zum serotonergen System sind daher nur ein Teil des komplexen Verständnisses der Depression, und die Schlussfolgerung der Autoren, dass die Serotonin-Theorie nicht empirisch substantiiert werden kann, kann aus der vorliegenden Arbeit mit Sicherheit nicht abgeleitet werden. Die Serotonin-Theorie kann als Teilaspekt theoretischer Konzepte und in komplexeren Zusammenhängen durchaus weiterhin eine wissenschaftliche Bedeutung haben.

Der berühmte Wissenschaftstheoretiker Thomas S. Kuhn hat in seinen wissenschaftshistorischen Untersuchungen [8] dargelegt, dass im Gegensatz zu dem Falsifikations-Theorem des ebenso berühmten Wissenschaftstheoretikers und Philosophen Karl Popper komplexe Theorien meistens nicht durch Falsifikation ausgeschieden werden, sondern dass sie im Rahmen von Paradigmen-Wechseln an Interesse verlieren und dann z. B. in einer jüngeren Forschergeneration und/oder im Rahmen hochkomplexer und durch moderne Techniken charakterisierter innovativer Theorie-Ansätze an Interesse verlieren. Bis dahin können sie aber trotz unzureichender Bestätigung noch eine gewisse Nützlichkeit für die Forschung haben. Diese Überlegungen helfen zu verstehen, warum die Serotonin-Theorie bis heute noch als Rahmen-Hypothese eine gewisse Bedeutung hat. Es steht außer Zweifel, dass bei dieser komplexen Erkrankung der Depression Veränderungen im Stoffwechsel des Gehirns – unserem wahrscheinlich kompliziertesten Organ – vorliegen. Ob man dies nun als chemische Imbalance oder als metabolische Veränderung bezeichnen soll oder nicht, ist wahrscheinlich eine Frage des jeweiligen Schwerpunkts der Depression und/oder der durchgeführten Untersuchungen.

Der Umbrella-Review, der vorrangig dem Ansatz eines systematischen Reviews folgt, scheint, soweit auf der Basis der Publikation beurteilbar, dem derzeitigen Standard zu entsprechen und methodisch sorgfältig durchgeführt worden zu sein. Wie in vielen systematischen Reviews und Metaanalysen werden allerdings die diesem Ansatz eigenen methodischen Probleme der einzelnen Studien (z. B. Schwere der Erkrankung, tages- oder jahreszeitlicher Untersuchungszeitpunkt, Menstruationszyklus), die sich wahrscheinlich in einem Um-

brella-Review noch vielfältigen, nicht diskutiert, obwohl sie kritisch zu berücksichtigen sind [9; 12]. Im Zentrum stehen dabei das Problem der Auswahl der einzubeziehenden und der auszuschließenden Studien, die verschiedenen Möglichkeiten der Evidenz-Graduierung und grundsätzliche statistische Probleme der verschiedenen Metaanalysen-Methoden. Zwar gibt es dafür formalistische Regelsysteme, die wohl auch für diese Untersuchung befolgt wurden, aber insbesondere für den Kenner der Materie (z. B. klinischer Psychopharmakologe, z. B. Neuroscience-Forscher) tritt in solchen Studien immer wieder eine Reihe von Fragestellungen/Kritikpunkten auf, insbesondere was die Studien-Selektion betrifft. So werden in Metaanalysen von Antidepressiva-Studien häufig viele frühe Studien, die im Grunde Meilenstein-Charakter haben, ausgeschlossen, weil die Forderung nach sehr formalistischer Beschreibung der Verblindung im Sinne der modernen Cochrane-Regeln nicht erfüllt ist, weil damals Verblindung im Rahmen von Psychopharmaka-Studien als *Terminus technicus* gesehen wurde, der keiner weiteren Detailbeschreibung bedurfte. Man fragt sich, warum in diesem systematischen Umbrella-Review von 360 gefundenen Studien nur 17 in die finale Auswertung/Darstellung kamen. Das ist nur annähernd aus dem Flussdiagramm (Abb. 1 der Publikation) erkennbar. Wegen der von der ursprünglichen Datenlage abgehobenen Abstraktheit von systematischen Reviews und Metaanalysen haben übrigens die Autoren der Therapie-Leitlinien der WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) beschlossen, bei der Evidenzgraduierung zunächst wichtige Einzelstudien zu berücksichtigen und erst in einem zweiten Schritt systematische Reviews mit Metaanalysen [4].

Die durch die Art der Studienauswahl möglichen Beeinflussungs-/Verfälschungs-Tendenzen von systematischen Reviews werden besonders kritisch, wenn die Untersucher selbst einen starken Bias in eine bestimmte Richtung haben. Der Bias insbesondere der Erstautorin Moncrieff ist besonders gravierend. Er ist nicht finanzieller, sondern ideeller Art. Seit vielen Jahren tritt sie durch Neuroscience- und Psychopharmaka-kritische Bücher und Zeitschriftenpublikationen in Erscheinung [5, 10], mit dem Gedanken, dass statt dieser medizinischen Konzepte und Behandlungen zum Wohle der psychische Kranke eine sozio-politische Transformation anzustreben sei [6]. In ihrer kritischen Attitüde schreckt sie selbst nicht vor diskriminierenden Bezeichnungen von Patienten/Studienteilnehmern wie „guinea pigs“ zurück (vgl. Kommentierung in [7]). Sie, wie auch ihr Mitautor Mark A. Horowitz, sind, wie u. a. der im Anhang der Publikation dargestellten Interessenskonflikterklärung zu entnehmen ist, aktiv involviert in Gruppierungen, die die Patienten anleiten/verleiten, Antidepressiva abzusetzen. Sie ist laut Wikipedia Psychiaterin und „Professorin für Kritische und Soziale Psychiatrie“ am University College London und eine führende Persönlichkeit im „Critical Psychiatry Network“. In diesem haben, laut dargestellten Interessenkonflikten, ihre

Koautoren M. A. Horowitz und Tom Stockmann ebenso eine wichtige Rolle inne.

Wie kann man auf dieser Basis neutral und ohne Bias sein? Man fragt sich, was eine Kollegin dazu treibt, ihre ganze berufliche Tätigkeit auf eine solche kritische Basis zu stellen, ohne selbst jemals eine derartige Studie durchgeführt zu haben, und damit, anstatt auf Forschung zu ihrer eigenen Subdisziplin Sozialpsychiatrie, primär den Fokus auf die Kritik von Psychopharmaka und Neuroscience zu setzen. Als Psychiater fragt man sich auch, warum es ein akademisches Subfach „Kritische Psychiatrie“ gibt, da ein analoges Fach in der Medizin, z. B. Kritische Innere Medizin, nicht existiert. Ist das die Konsequenz einer noch immer unklaren Standort-Unsicherheit der Psychiatrie (zwischen den Extremen Sozialwissenschaft und Medizin) bzw. die Konsequenz einer starken Ideologie-Anfälligkeit der Psychiatrie? Man fragt sich auch, warum sich eine Wissenschaftlerin mit offensichtlich vorrangig sozialpsychiatrischem Interesse kritisch dem Gebiet der Biologischen Psychiatrie und Psychopharmakologie zuwendet, für das ihr wahrscheinlich viele Detailkenntnisse fehlen (vgl. Kommentar zu ihrer Kritik der Esketamin-Studien [7]). Schwer vorstellbar, dass sich ein Kardiologie-Spezialist kritisch wissenschaftlich mit dem Gebiet der Endokrinologie auseinandersetzt: Obwohl beide Internisten sind, würde jeder das als Grenzüberschreitung ansehen.

Literatur

1. Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young A & WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders in primary care: Summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:166–76.
2. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–9.
3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357–66.
4. Hasan A, Bandelow B, Yatham LN, Berk M, et al. and WFSBP Guideline Task Force Chairs. WFSBP guidelines on how to grade treatment evidence for clinical guideline development. *World J Biol Psychiatry* 2019;20:2–16. doi: <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1557346>.
5. Horowitz MA, Moncrieff J. Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence for esketamine. *Br J Psychiatry* 2021;219:614–7, doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.89>.
6. Jauhar S, Young AH. Ideology over evidence? *BJPsych Bull* 2018;42:130–1, doi: [10.1192/bjp.2018.32](https://doi.org/10.1192/bjp.2018.32).
7. Kasper S, Young AH, Vieta E, Goodwin G, Meyer-Lindenberg A, Letter to BJPsych in response to Horowitz and Moncrieff (electronic response to Horowitz MA and Moncrieff J). Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence for esketamine. *Br J Psychiatry* 2021;219:619–620, DOI: [10.1192/bjp.2021.161](https://doi.org/10.1192/bjp.2021.161).
8. Kuhn T. Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen. Berlin: Suhrkamp Verlag, 1967.
9. Möller HJ, Maier W. Probleme der Evidenzgraduierung und der Evidenzbasierung komplexer klinischer Entscheidungsprozesse. *Nervenarzt* 2007;78:1014–27.
10. Moncrieff J. The myth of the chemical cure. In: Moncrieff J. *The myth of the chemical cure: A critique of psychiatric drug treatment*. London: Palgrave Macmillan UK 2008, 217–24.
11. 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>.
12. Riederer P. Umbrella-Review zur Serotonin-Theorie der Depression: Kritik aus neurobiochemischer Sicht. *Psychopharmakotherapie* 2022;29:190–1.