

Doch kein Depressions-Gen

Stephan Schleim 11.07.2009

Eine neue Untersuchung entkräftet die Belege für eine genetische Grundlage der Depression

Depressive Erkrankungen sind für die Betroffenen und die Gesellschaft eine große Belastung. Daher wundert es kaum, dass weltweit mit großem Eifer nach ihren körperlichen Ursachen gesucht wird. Ein Zusammenhang mit dem Botenstoff Serotonin schien durch neuere genetische Untersuchungen untermauert worden zu sein. Eine neue Meta-Analyse widerspricht den früheren Funden jedoch vehement. Damit hat das genetische Programm zur Erforschung der Depression und anderer psychischer Erkrankungen einen herben Rückschlag erlitten. Im Gegensatz zu den Genen gelten schwere Lebensereignisse nach wie vor als großer Risikofaktor für Depressionen. Es stellt sich die Frage, ob die Forschungsgelder bei der Suche nach ihren körperlichen Ursachen überhaupt gut angelegt sind.

Depressive Erkrankungen sind für die Betroffenen, ihr soziales Umfeld und die Gesellschaft eine große Belastung. Es wird angenommen, dass weltweit jeder fünfte Mensch im Laufe seines Lebens zumindest einmal unter seiner depressiven Störung leidet. Zu ihren wesentlichen Symptomen zählen der Verlust von Gefühlen, fehlender Antrieb, Unruhe und Schlafstörungen. In manchen Fällen gehen damit auch Konzentrationsstörungen, Ängstlichkeit, Schuldgefühle und sogar Selbsttötungsgedanken einher. Nach einer Untersuchung von Hans-Jürgen Möller, Direktor der Psychiatrie der Münchner Uniklinik, würden etwa 65 Prozent der Erkrankten an den Suizid denken und etwa 15 Prozent von ihnen schließlich durch die eigene Hand sterben.

Auch wirtschaftlich gelten Depressionen als bedeutender Faktor, da sie durch Arbeitsunfähigkeit, Krankengeldzahlungen und Frühberentungen indirekte Kosten verursachen. Vor allem bei erwerbstätigen Frauen kommt das häufig vor. Nach Zahlen des Verbands der Deutschen Rentenversicherungen gehen bei ihnen 37 Prozent aller Frühverrentungen auf seelische Erkrankungen zurück. Insgesamt sind Frauen zwei- bis dreimal so häufig wie Männer von depressiven Erkrankungen betroffen. Aufgrund ihrer großen Bedeutung für die Gesundheit der Deutschen wurden Depressionen 2006 vom Gesundheitsministerium als ein nationales Gesundheitsziel definiert (1). Damit wurden Ziele für eine verbesserte Aufklärung, Prävention, Diagnostik und Behandlung depressiver Erkrankungen definiert.

Depression - eine Gehirnerkrankung?

Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass sich viele Wissenschaftler aus der Psychologie, Psychiatrie und neuerdings auch der klinischen Neurowissenschaft mit den Ursachen und Auswirkungen depressiver Erkrankungen beschäftigen. Erschwert wird ihre Arbeit allerdings dadurch, dass das Krankheitsbild und auch die

Diagnosekriterien diffus sind. Wo hört eine normale Niedergeschlagenheit auf und beginnt ein krankhafter Zustand? Wie lange müssen diese Veränderungen anhalten, um eine psychologische oder psychiatrische Behandlung zu rechtfertigen? Lassen sich die Symptome durch eine Veränderung von Einstellung und Verhalten des Patienten, durch eine Umgestaltung seiner Umwelt oder durch Eingriffe in den Körper, beispielsweise mit Medikamenten oder der Elektrokrampftherapie, am besten behandeln?

In der biologisch ausgerichteten Forschung hat in den letzten Jahren zunehmend die Serotonin-Hypothese an Bedeutung gewonnen. Sie bringt depressive Symptomatik mit einem geringen Spiegel des Botenstoffs Serotonin in Zusammenhang. Dazu passt die große Verbreitung der Serotoninwiederaufnahmehemmer genannten Medikamente, die seit den 1990er Jahren sehr häufig zur Behandlung von Depressionen verschrieben werden. Wie der Name schon sagt, zielen diese Substanzen darauf, die Wiederaufnahme des Botenstoffs im Gehirn zu hemmen und damit seine Konzentration zu erhöhen. Allerdings ist bis heute umstritten, wie gut diese Medikamente verglichen mit Placebos wirken (2). Fakt ist, dass beileibe nicht allen Patienten damit geholfen werden kann, wovon die gut gefüllten psychiatrischen Kliniken und psychotherapeutischen Praxen zeugen.

Auch die Suche nach den genetischen Ursachen der Depression tappte lange Zeit im Dunkeln. Wenn man sich die weltweite Zunahme dieser Erkrankung betrachtet, wie sie seit den 1960er Jahren von Epidemiologen beobachtet wird, mag einen das nicht überraschen. Schließlich finden genetische Mutation und Selektion zu langsam statt, um solche Veränderungen binnen weniger Generationen erklären zu können. Im Gegensatz dazu gab es schon in den 1970er Jahren aussagekräftige Forschungsergebnisse dafür, dass schwere Lebensereignisse sich nachhaltig auf die psychische Gesundheit der Menschen auswirken können. Unter dem englisch "stressful life event" genannten Konzept fasst man unter anderem Todesfälle im engsten Familienkreis, einen Gefängnisaufenthalt, eine Fehlgeburt, Scheidung und Scheitern im Arbeitsleben zusammen. Nüchtern betrachtet ist es nicht überraschend, dass solche Ereignisse auf die Gesundheit wirken - insbesondere dann, wenn es, wie bei Depressionen, um die Gefühlswelt und Motivation der Menschen geht.

Dennoch nehmen viele Forscher nicht so sehr die Geschichte und das Umfeld der Menschen ins Visier, sondern ihren Körper, vor allem das Gehirn. Die Situation änderte sich 2003 schlagartig zugunsten der Serotonin-Hypothese, als Avshalom Caspi vom Kings College in London und seine Kollegen im Wissenschaftsmagazin Science ihre Ergebnisse veröffentlichten. Sie hatten einen Zusammenhang zwischen einem Gen, das den Serotonintransport beeinflusst, den schweren Lebensereignissen und depressiven Erkrankungen gefunden (3). Die Untersuchung von über 800 Neuseeländern im Alter von 26 Jahren kam zu dem Ergebnis, dass je nach Ausprägung des Gens ein verstärktes Depressionsrisiko

vorlag, wenn die Anzahl der Lebensereignisse stieg. Das legte den Schluss nahe, dass manche Menschen aufgrund ihrer genischen Ausstattung besser mit schweren Erfahrungen umgehen konnten als andere, die infolge an einer Depression erkrankten.

Die Veröffentlichung war damals von einem fulminanten Medienecho begleitet worden. Tatsächlich bezeichnete Science selbst den Fund in der Dezemberausgabe 2003 als Durchbruch des Jahres (4). Aber nicht nur in den Medien, sondern auch bei den Kollegen aus der Forschung hat die Arbeit von Caspi und Kollegen deutliche Spuren hinterlassen. In noch nicht einmal sechs Jahren wurde die Studie schon beinahe 1.500-mal zitiert. Zum Vergleich: Selbst die bedeutendste Untersuchung des populären Hirnforschers Antonio Damasio, die 1997 ebenfalls in Science erschienen ist, wurde bisher "nur" 720-mal zitiert, in der doppelten Zeit also noch nicht einmal halb so oft - und das, obwohl die Studie als Beleg dafür gedeutet wurde, dass Menschen ohne Gefühle nicht mehr vernünftig entscheiden könnten.

Doch kein Depressions-Gen

Angesichts dieses Einflusses ist es nicht verwunderlich, dass inzwischen 26 andere Studien den Zusammenhang des Serotonintransporter-Gens mit Depressionen untersucht haben - und auch mit Blick auf viele andere psychische Erkrankungen gab es inzwischen ähnliche Experimente. Diese Situation haben sich Neil Risch vom Institut für Humangenetik der University of California in San Francisco und seine Kollegen jetzt für eine Meta-Analyse zunutze gemacht. In der Untersuchung, die in der Juni-Ausgabe des Journal of the American Medical Association erschienen ist (5), wurden die Daten aus 14 dieser 26 Studien, zu denen die Forscher Zugang erhalten konnten und die zu Caspis ursprünglichem Ansatz passten, umfassend untersucht. In dieser Vorgehensweise wird die verzerrende Auswirkung von Zufallsereignissen, die einzelne Studien verfälschen kann, unwahrscheinlicher gemacht. Außerdem sind so die Daten von mehr als 14.000 Menschen zusammengefasst, was statistisch gesehen bessere Untersuchungen erlaubt.

Das Ergebnis ist ernüchternd und ein herber Rückschlag für die Erforschung der genischen Einflüsse auf depressive Erkrankungen. Die Autoren haben es selbst wie folgt auf den Punkt gebracht:

--Es gab also keine Belege dafür, dass der Genotyp des Serotonintransporters allein oder im Zusammenwirken mit schlimmen Lebensereignissen mit einem höheren Risiko für Depressionen verbunden ist. Das gilt für Männer allein, für Frauen allein und auch dann, wenn man beide Geschlechter zusammennimmt. Das einzige signifikante Ergebnis in den verschiedenen Studien war die starke Verbindung der schlimmen Lebensereignisse mit dem Risiko für Depressionen.--

Von den 13 Studien, die Neil Risch und Kollegen zum Vergleich mit der ursprünglichen Arbeit von Caspi und Kollegen heranzogen, haben zwei tatsächlich den gegenteiligen Effekt herausgefunden: Hier hatten die Menschen ein geringeres Erkrankungsrisiko, wenn sie den zuvor als ungünstig angesehenen Genotyp hatten. In fünf weiteren Studien konnte gar kein statistischer Zusammenhang gefunden werden. In dreien wurde dieser teilweise festgestellt, indem man beispielsweise nur die Daten von Frauen untersuchte. Lediglich die drei verbleibenden Studien konnten den ursprünglich festgestellten Zusammenhang bestätigen.

Was heißt das für die Forschung?

Dieses Ergebnis ist nicht nur für die Erforschung genetischer Einflüsse auf Depressionen, sondern auf psychische Erkrankungen generell ein herber Rückschlag. Gerade mit Blick auf die zunehmende Verbreitung dieser Erkrankungen und vielversprechende Ergebnisse wie die von Caspi und Kollegen werden viele Forschungsanträge gestellt - und auch bewilligt. Die Genetik ist im Laufe ihrer jungen Geschichte schon einige Male überschätzt worden. Insbesondere, wenn es um komplexes menschliches Verhalten geht, sind die Träume der damaligen Pioniere jedoch nicht in Erfüllung gegangen. Daran hat auch das erfolgreiche Humangenomprojekt nichts geändert. Studien wie die hier vorgestellten profitieren zwar von dem Wissen, das die "Entschlüsselung" des menschlichen Genoms und der enorme technische Fortschritt gebracht haben. Das hilft aber alles nichts, wenn das Wissen nichts nutzt und vor allem im Vergleich mit dem bereits Gewussten - hier der Einfluss schlimmer Lebensereignisse - wesentlich schlechter abschneidet. Da stellt sich die Frage, ob man die Gelder nicht lieber zur Verbesserung der Lebensumstände einsetzen sollte, um damit den Erkrankten tatsächlich zu helfen, als die Nadel im Heuhaufen zu suchen.

Die Untersuchung von Caspi und Kollegen weckte die Hoffnung, durch die Hinzuziehung von sogenannten Umweltmaßen - in diesem Fall über die persönliche Vergangenheit der Menschen - doch noch Unterschiede zu identifizieren, die mit der jeweiligen genetischen Ausprägung zusammenhängen. Passend zum Serotonintransportergen gab es hier sogar die Serotonin-Hypothese der Depression und Ergebnisse aus der Hirnforschung, die zur Interpretation der Funde gepasst haben. Die große Aufmerksamkeit zum Trotz ist nun aber schon binnen weniger Jahre die Euphorie gedämpft worden. Erkrankungen, bei denen es eine sehr starke genetische Komponente gibt, werden daher die Ausnahme bleiben. Dies gilt vor allem für psychische Erkrankungen, die sehr stark von den Lebensumständen der Menschen abhängen. Es gibt nur wenige Fälle, wie beispielsweise Chorea Huntington oder der Spinocerebellären Ataxie, bei denen die Genetik einen Ausbruch einer Erkrankung quasi festlegt.

Risch und seine Kollegen verweisen in ihrem Artikel auf eine ganze Reihe anderer Projekte, in denen etwa die genetischen Einflüsse auf die Anzahl der Sexualpartner eines Menschen oder auf kriminelles Verhalten untersucht werden. Sie warnen

explizit davor, die wissenschaftlichen Ergebnisse voreilig in klinische, rechtliche oder soziale Kontexte zu übertragen. Aus ihrer Untersuchung wird deutlich, wie wichtig die Aufgabe in der Wissenschaft ist, die Ergebnisse anderer Forscher zu bestätigen - oder eben auch zu widerlegen. Gerade in pharmakologischer Forschung, bei der die Wirksamkeit von Medikamenten auf die Probe gestellt wird, werden negative Befunde oft aber gar nicht erst veröffentlicht und stehen dann auch für Meta-Analysen nicht zur Verfügung.

Solche Probleme kommen allmählich bei den politischen Entscheidern an, wo man erste Schritte gegen solche Verzerrungen unternimmt. In den USA müssen die Ergebnisse von Medikamentenstudien inzwischen unabhängig von ihrem Ausgang an eine Regierungsbehörde gemeldet werden, wo sie dann auch von anderen Forschern eingesehen werden können. Allerdings gibt es auch den gegenläufigen Trend, immer mehr dieser Forschung in ärmere Länder zu verlagern, wo die rechtlichen Auflagen leichter zu erfüllen sind. Insgesamt erteilt uns das aktuelle Beispiel aber eine Lektion darin, dass Zurückhaltung im Zusammenhang mit wissenschaftlichen Ergebnissen angebracht ist. Auch die modernen, viele Millionen teuren Apparaturen haben nichts daran geändert, dass sich die besten Ergebnisse von heute schon morgen als Irrtümer herausstellen können.

LINKS

- (1) http://www.bmg.bund.de/cln_091/nn_1168258/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2006/pm-07-04-1.html?__nnn=true
- (2) <http://www.heise.de/tp/r4/artikel/27/27371/1.html>
- (3) <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/301/5631/386>
- (4) <http://www.sciencemag.org/cgi/content/summary/302/5653/2039>
- (5) <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/301/23/2462>

Telepolis Artikel-URL: <http://www.heise.de/tp/r4/artikel/30/30661/1.html>

Copyright © Heise Zeitschriften Verlag