

Die Rolle der Ernährung bei Depressionen: Alle therapeutischen Möglichkeiten ausschöpfen

Unsere Ernährung hat einen Einfluss auf unsere Stimmung. Studien zeigen, dass ein ungesunder westlicher Ernährungsstil mit erhöhten Depressionsraten assoziiert ist. Könnte eine gesunde Ernährung demnach Depressionen verhindern? Oder sollte die Ernährung sogar als Therapie in die Behandlungsstrategien der Depression einfließen?



Undine E. Lang



Stefan Borgwardt

von Undine E. Lang und Stefan Borgwardt

Einleitung

Nach Angaben der World Health Organisation (WHO) werden Depressionen im Jahr 2020 an Platz 2 der Erkrankungen mit den meisten eingebüsten Lebensjahren stehen (37). Damit sind Depressionen die relevantesten und teuersten psychiatrischen Erkrankungen. Darüber hinaus sind Depressionen als multikausale Erkrankungen mit einem 1,5- bis 6-fach erhöhten Risiko verbunden, kardiovaskuläre Störungen, Diabetes, Epilepsie, das metabolische Syndrom, eine Alzheimer-Demenz, Schlaganfälle und Krebserkrankungen zu erleiden (28). Dabei lösen Depressionen nicht nur körperliche Erkrankungen aus, sondern körperlich Erkrankte haben auch zu einem hohen Prozentsatz Depressionen (20–50%), die wiederum, wenn sie nicht behandelt werden, die Komplikationsrate, die Mortalität und die Prognose der Grunderkrankung verschlechtern. Auch Übergewicht ist prospektiv mit Depressionen assoziiert. Ernährungsgewohnheiten, die Nahrungsqualität und der Body-Mass-Index (BMI) spielen somit eine wichtige Rolle in der Entwicklung und der Zunahme von depressiven Erkrankungen in der Bevölkerung (20, 45, 27).

Beeinflusst die Ernährung das Auftreten von Depressionen?

In verschiedenen grossen retrospektiven epidemiologischen Studien zeigte sich, dass ein ungesunder westlicher Ernährungsstil mit erhöhten Depressionsraten assoziiert ist (41, 33, 25, 16, 34, 22, 14, 12, 35, 42, 27). Der Genuss von Snacks, Zucker, Frittiertem, gesüssten Getränken, raffiniertem Getreide, prozessiertem Fleisch und Nahrung mit hohem Fettgehalt, Biskuits und Backwaren ist mit einem erhöhten Depressionsrisiko verbunden (41, 33, 25, 16, 34, 22, 14, 12, 35, 42, 27). Umgekehrt zeigt sich, dass eine japanische Kost mit grünem Tee, Früchten, Sojaprodukten und Gemüse mit einer erniedrigten Depressionsrate verbunden zu sein scheint. Auch die mediterrane Diät mit grossen Mengen an Olivenöl, Fisch, Früchten, Nüssen, Gemüse, Geflügel und nicht

prozessiertem Fleisch war mit einem verringerten Depressionsrisiko verbunden (41, 33, 25, 16, 34, 22, 14, 12, 35, 42, 27). In einer grossen Studie, die 4500 Menschen prospektiv untersuchte, zeigte sich, dass das Diätverhalten 39,8 Prozent des Auftretens von Depressionen erklären könnte (17).

Leider sind letztere Studien retrospektiv und könnten lediglich darauf hinweisen, dass depressive Menschen sich anders ernähren. Hochkalorische Snacks und kohlenhydratreiche Ernährung könnten bereits bei zu Depressionen neigenden Menschen dazu dienen, kurzfristig die Stimmung zu heben, und verursachen damit nicht kausal Depressionen. Jedoch könnten Depressionen auch sekundär als Reaktion auf Übergewicht auftreten (durch damit verbundene Prozesse wie Bewegungsmangel, verringerte Aktivität, privates und berufliches Stigma etc.). Eine ganz andere Hypothese wäre, dass sowohl der Depression als auch dem Übergewicht gemeinsame Risikofaktoren zugrunde liegen (geringeres Einkommen, Genetik, Arbeitslosigkeit, Abhängigkeitserkrankungen etc.).

Die Verbindung aus Stimmung und Ernährung

Die Art unserer Ernährung steuert Hormone, Neurotransmittersysteme und Signalkaskaden im Darm, die wiederum Hirnfunktionen wie Plastizität, das Belohnungssystem, die Energieaufnahme, Appetit, Schlaf, Stimmung und kognitive Funktionen beeinflussen können (28, 45, 34). Diese Veränderungen steuern das Essverhalten und könnten im negativen Fall zu chronischen stressassoziierten Erkrankungen, affektiven Störungen und Demenz führen. Einige relevante, derzeit untersuchte Hormone, die vom Darmtrakt ausgeschüttet werden und die Psyche beeinflussen, sind Leptin, Ghrelin, das Insulin Growth Hormon, Cortisol, das Endocannabinoidsystem, Insulin, Cholezystokinin, Neuropeptid Y, Glutamat, Glukose, Insulin, GABA, Gastrin-Releasing-Peptid und der Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (27, 28).

Neuropeptid Y reguliert die Stressantwort, die Nahrungsaufnahme, unseren Schlaf und gibt eine Entzündungsantwort (32). BDNF vermittelt nicht nur die

Nahrungsaufnahme über vagale Afferenzen (24), sondern steuert auch die Vulnerabilität für depressive Erkrankungen. Zudem ist BDNF in die antidepressive Therapie involviert und steuert die Neurogenese (28, 39, 29, 30, 26, 21). Cholezystokinin ist der stärkste bekannte endogene Panikauflöser (47). Das Gastrin-Releasing-Peptid reguliert Angst und Depression in Amygdala und Hippocampus (40). Leptin, Zink und Magnesium wiederum sind potente Antagonisten des NMDA-Rezeptors, und eine Unterversorgung könnte zu einer Störung des NMDA-Rezeptors führen (23).

Ist das Mikrobiom bei Depressionen verändert?

Analysiert man den Stuhl depressiver Patienten, findet sich eine Überrepräsentation bestimmter Bakterienstämme (*Bacteroidales*) und eine Unterrepräsentation wiederum anderer Bakterienstämme (*Bacteroidetes phylum, Oscillibacter, Lachnospiraceae, Alistipes, Bacteroides*) (51, 52). *Alistipes, Bilophila, Firmicutes* und *Bacteroides* können durch diätetische Interventionen modifiziert werden, wenn beispielsweise tierische durch pflanzliche Nahrungsmittel ersetzt werden (49). Eine Einflussnahme auf das Mikrobiom durch diätetische Veränderungen wie Zugabe von Probiotika, Präbiotika oder auch Antibiotika können sich dementsprechend auch auf die Stimmung oder das Suchtverhalten auswirken (50, 52). Insofern kann eine Wiederherstellung eines gesunden vielfältigen Mikrobioms bei der Depression eine neue Behandlungsoption darstellen, vor allem bei Patienten, die zusätzlich über Appetitstörungen, Gewichtsverlust, Übergewicht oder Verstopfung klagen.

Klinische Studien zum Einfluss von Ernährung auf die Stimmung

Insgesamt ist die Datenlage zum Einfluss von Ernährung bei Depressionen noch ausbaufähig, da kaum randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, klinische Studien bei depressiven Patienten vorliegen.

Präbiotika können beim Gesunden zu niedrigeren Stresshormonkonzentrationen führen und die Aufmerksamkeit für positive Stimuli erhöhen (44). Jüngst wurde eine erste kontrollierte, randomisierte Studie mit einem probiotischen Getränk bei gesunden Kontrollen durchgeführt, die zeigte, dass dieses die Stimmung über 3 Wochen signifikant verbessern konnte. Auch die 30-tägige Einnahme einer Kombination aus *Lactobacillus helveticus* und *B. longum* reduzierte depressive und Angstsymptome bei gesunden Menschen (31). Der Cortisolspiegel war in der Behandlungsgruppe zudem niedriger. Des Weiteren wurde in einer aktuellen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie bei depressiv erkrankten Menschen durch die Zugabe einer probiotischen Behandlung die Depression signifikant schneller behandelt (7). Auch bei Menschen, die am Chronic-Fatigue-Syndrom leiden, führte *L. casei Shirota* zu einer verringerten Angstsymptomatik (36).

In einer anderen randomisierten Studie zeigte sich, dass Magnesium eine ähnlich starke Wirkung auf depressive Symptome haben kann wie Imipramin (13). Magnesium könnte also einen antidepressiven Effekt der Medikamente unterstützen (19, 9). Obwohl Fischkonsum mit einer erniedrigten Depressionsrate assoziiert ist, zeigen 97 doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte

Studien, in denen eine Gabe von ungesättigten Fettsäuren (PUFA) bei Depression untersucht wurde, in einer neuen Metaanalyse leider keine signifikanten Therapieeffekte (15, 27). In jüngster Zeit wurden jedoch zwei prospektive Studien durchgeführt, die zeigten, dass eine hoch dosierte Zinkgabe Depressionen reduzieren kann (43, 48). Auch eine vegane Diät kann einen positiven Einfluss auf die Stimmung nehmen (8, 11).

In zwei älteren Studien, die über 28 Tage andauerten, wurde randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert Vitamin C gegeben, und die Wirkung war vergleichbar mit Amitriptylin 150 mg (5, 3).

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Studie zeigte sich, dass Folsäure eventuell den Eintritt einer Depression verzögern und die Stimmung – wenn auch nicht signifikant – verbessern könnte (10).

Eine Behandlung mit Vitamin D könnte bei Patienten mit saisonaler Depression, höherem Alter und geringerer Aktivität wirksam sein (18). Wenn Patienten nach einem Schlaganfall mit B₆, B₁₂ und Folsäure substituiert werden, kann sich das Risiko einer erneuten Depression innerhalb von 7 Jahren um 50 Prozent reduzieren (1, 2). Verschiedene Untersuchungen zeigten auch einen positiven Effekt von Folsäure während einer Depressionstherapie (4). Diätcoaching bei älteren Menschen könnte dementsprechend eine effektive Massnahme sein, um depressive Symptome zu reduzieren, das Wohlbefinden zu steigern und Krankenhausaufnahmen zu verringern (46, 38). Allerdings gibt es auch eine Metaanalyse aus 53 randomisierten Studien, die eine therapeutische Gabe von Folsäure und Vitamin B₁₂ nicht unterstützen (1, 2). Hoffnungsvoll sind neueste Metaanalysen aus der Somatik, die sich dem Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen widmen und zeigen, dass sämtliche prophylaktischen Medikationen wie Statine, Aspirin, Beta-blocker, ACE-Hemmer und so weiter nicht den Effizienzgrad einer mediterranen Diät oder anderer Lifestyle-Modifikationen (Alkoholkonsum, Zigarettenkonsum) erreichen (6).

Merksätze:

- Depressionen lösen nicht nur körperliche Erkrankungen aus, sondern körperlich Erkrankte haben auch zu einem hohen Prozentsatz Depressionen.
- Ein ungesunder westlicher Ernährungsstil ist mit erhöhten Depressionsraten assoziiert.
- Die Art unserer Ernährung steuert Hormone, Neurotransmittersysteme und Signalkaskaden im Darm, die wiederum Hirnfunktionen wie Plastizität, das Belohnungssystem, die Energieaufnahme, Appetit, Schlaf, Stimmung und kognitive Funktionen beeinflussen können.
- Die Wiederherstellung eines gesunden, vielfältigen Mikrobioms könnte bei der Depression eine neue Behandlungsoption darstellen. Allerdings fehlen randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, klinische Studien bei depressiven Patienten bis anhin weitgehend.
- Auch bei Magnesium, ungesättigten Fettsäuren, Folsäure und Vitamin D liessen sich positive Effekte auf die Psyche nachweisen.
- Diätetische Interventionen könnten vielleicht zukünftig eine effiziente, entstigmatisierende, einfach verfügbare und nebenwirkungsarme Behandlungsmethode darstellen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wurden diätetische Interventionen bei Depression noch nicht extensiv untersucht. Sie könnten jedoch eine effiziente, entstigmatisierende, einfach verfügbare und nebenwirkungsarme Methode sein, um das Vorkommen von Depressionen in der Bevölkerung zu vermindern. Zumindest wäre bei besserer Studienlage (prospektive, randomisierte, doppelblinde Therapiestudien) ein Einbezug der Ernährung in die Behandlungsstrategien der Depression perspektivisch möglich und effektiv.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Undine Lang

Klinikdirektorin der Erwachsenen-Psychiatrischen Klinik EPK

Ordinariat Psychiatrie der Universität Basel

Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK) Basel

Wilhelm Klein-Strasse 27

4012 Basel

E-Mail: undine.lang@upkbs.ch

Referenzen:

1. Almeida OP, Ford AH, Flicker L: Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B₁₂ for depression. *Int Psychogeriatr* 2015; 27: 727–737.
2. Almeida OP, Marsh K, Alfonso H, Flicker L, Davis TM, Hankey GJ: B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITA-TOPS-DEP trial. *Ann Neurol* 2010; 68: 503–510.
3. Kay DS, Naylor GJ, Smith AH, Greenwood C: The therapeutic effect of ascorbic acid and EDTA in manic-depressive psychosis: double-blind comparisons with standard treatments. *Psychol Med* 1984; 14: 533–539.
4. Lazarou C, Kapsou M: The role of folic acid in prevention and treatment of depression: an overview of existing evidence and implications for practice. *Complement Ther Clin Pract* 2010; 16: 161–166.
5. Naylor GJ, Smith AH: Vanadium: a possible aetiological factor in manic depressive illness. *Psychol Med* 1981; 11: 249–256.
6. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A: The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med* 2015; 128: 229–238.
7. Akkashah G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A: Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016; 32: 315–20.
8. Beezhold BL, Johnston CS, Daigle DR: Vegetarian diets are associated with healthy mood states: a cross-sectional study in Seventh Day Adventist adults. *Nutr J* 2010; 9: 26.
9. Panagiotakos DB, Mampelkou E, Pitsavos C, Kalogeropoulos N, Kas-torini CM, Papageorgiou C, Papadimitriou GN, Stefanadis C: Fatty acids intake and depressive symptomatology in a Greek sample: an epidemiological analysis. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 586–594.
10. Sharpley AL, Hockney R, McPeake L, Geddes JR, Cowen PJ: Folic acid supplementation for prevention of mood disorders in young people at familial risk: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2014; 167: 306–311.
11. Agarwal U, Mishra S, Xu J, Levin S, Gonzales J, Barnard ND: A multicenter randomized controlled trial of a nutrition intervention program in a multiethnic adult population in the corporate setting reduces depression and anxiety and improves quality of life: the GEICO study. *Am J Health Promot* 2015; 29: 245–254.
12. Akhondzadeh S, Gerbarg PL, Brown RP: Nutrients for prevention and treatment of mental health disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2013; 36: 25–36.
13. Barragán-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F: Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res* 2008; 21: 218–223.
14. Beezhold BL, Johnston CS: Restriction of meat, fish, and poultry in omnivores improves mood: A pilot randomized controlled trial. *Nutrition* 2012; 11: 9.
15. Bloch MH, Hannestad J: Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 1272–1282.
16. Chan R, Chan D, Woo J: A Prospective Cohort Study to Examine the Association between Dietary Patterns and Depressive Symptoms in Older Chinese People in Hong Kong. *PLoS One* 2014; 9: e105760.
17. Dipnall JF, Pasco JA, Meyer D, Berk M, Williams LJ, Dodd S, Jacka FN: The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J Affect Disord* 2015; 174: 215–24.
18. Dumville JC, Miles JN, Porthouse J, Cockayne S, Saxon L, King C: Can vitamin D supplementation prevent winter-time blues? A randomised trial among older women. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 151–153.
19. Eby GA 3rd, Eby KL: Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses* 2010; 74: 649–660.
20. Flórez KR, Dubowitz T, Ghosh-Dastidar MB, Beckman R, Collins RL: Associations between Depressive Symptomatology, Diet, and Body Mass Index among Participants in the Supplemental Nutrition Assistance Program. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 1102–1108.
21. Gallinat J, Schubert F, Brühl R, Hellweg R, Klär AA, Kehler C, Wirth C, Sander T, Lang UE: Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2010; 49: 767–771.
22. Gangwisch JE, Hale L, Garcia L, Malaspina D, Opler MG, Payne ME, Ros-som RC, Lane D: High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 454–463.

23. Ghafari M, Whittle N, Miklósi AG, Kotlowsky C, Schmuckermair C, Berger J, Bennett KL, Singewald N, Lubec G: Dietary magnesium restriction reduces amygdala-hypothalamic GluN receptor complex levels in mice. *Brain Struct Funct* 2015; 220: 2209–2221.
24. Homan P, Grob S, Milos G, Schnyder U, Eckert A, Lang U, Hasler G: The role of BDNF, leptin, and catechol-amines in reward learning in bulimia nervosa. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 18: 5.
25. Jacka FN, Rothern C, Taylor S, Berk M, Stansfeld SA: Diet quality and mental health problems in adolescents from East London: a prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013; 48: 1297–1306.
26. Lang UE, Bajbouj M, Gallinat J, Hellweg R: Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology* 2006; 187: 56–59.
27. Lang UE, Beglinger C, Schweinurth N, Walter M, Borgwardt S: Nutritional aspects of depression. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37(3): 1029–43.
28. Lang UE, Borgwardt S: Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem* 2013; 31: 761–77.
29. Lang UE, Hellweg R, Gallinat J: BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 795–798.
30. Lang UE, Hellweg R, Kalus P, Bajbouj M, Lenzen KP, Sander T, Kunz D, Gallinat J: Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 95–99.
31. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdí A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM: Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755–764.
32. Morales-Medina JC, Dumont Y, Quirion R: A possible role of neuropeptide Y in depression and stress. *Brain Res* 2010; 1314: 194–205.
33. Nanri A, Eguchi M, Kuwahara K, Kochi T, Kurotani K, Ito R, Pham NM, Tsuruoka H, Akter S, Jacka F, Mizoue T, Kabe T: Macronutrient intake and depressive symptoms among Japanese male workers: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Res* 2014; 220: 263–268.
34. Opie RS, O'Neil A, Itsiopoulos C, Jacka FN: The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2015; 18: 2074–2093.
35. Opie RS, O'Neil A, Itsiopoulos C, Jacka FN: The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2015; 18: 2074–93.
36. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N: Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol* 2013; 74: 580–591.
37. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Dis Pathog* 2009; 1: 6.
38. Reddy MS: Depression: The Gut and the Burden. *Indian J Psychol Med* 2010; 32: 1–2.
39. Reynolds CF 3rd, Cuijpers P, Patel V, Cohen A, Dias A, Chowdhary N, Oke-reke OJ, Dew MA, Anderson SJ, Mazumdar S, Lotrich F, Albert SM: Reynolds Early intervention to reduce the global health and economic burden of major depression in older adults. *Annu Rev Public Health* 2012; 33: 123–35.
40. Ricken R, Adli M, Lange C, Krusche E, Stamm TJ, Gaus S, Koehler S, Nase S, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Heinz A, Rapp MA, Borgwardt S, Hellweg R, Lang UE: Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute depressive patients increase during lithium augmentation of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 806–809.
41. Roesler R, Henriques JA, Schwartzmann G: Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5: 197–204.
42. Ruusunen A, Lehto SM, Mursu J, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J, Vuolteenainen S: Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord* 2014; 159: 1–6.
43. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Covas MI, Arós F, Romaguera D, Gómez-Gracia E, Lapetra J, Pintó X, Martínez JA, Lamuela-Raventós RM, Ros E, Gea A, Wärnberg J, Serra-Majem L: Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med* 2013; 11: 208.
44. Sawada T, Yokoi K: Effect of zinc supplementation on mood states in young women: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 331–333.
45. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW: Probiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232: 1793–801.
46. Schweinurth N, Borgwardt S, Walter M, Lang UE: Depression and Obesity. In: *Obesity*. Page
47. Stahl ST, Albert SM, Dew MA, Lockovich MH, Reynolds CF 3rd: Coaching in healthy dietary practices in at risk older adults: a case of indicated depression prevention. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 499–505.
48. Ströhle A, Romeo E, di Michele F, Pasini A, Hermann B, Gajewsky G, Holsboer F, Rupprecht R: Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type A receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 161–168.
49. Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, McElduff P, Hure A, Byles J, Attia J: Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: findings from two Australian cohorts. *J Affect Disord* 2014; 166: 249–257.
50. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Vanma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ: Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559–563.
51. Leclercq S, Matamoros S, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, Windey K, Tremaroli V, Bäckhed F, Verbeke K, de Timary P, Delzenne NM: Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E4485–93.
52. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al: Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1155–1162.
53. Luna-Ra, Foster JA: Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Current Opin in Biotechnology* 2015; 32: 35–41.