Ernährungseffekten auf der Spur – Wie die Genetik helfen kann, Zusammenhänge zwischen Ernährung und seelischer Gesundheit aufzudecken

Lars Libuda^{1,2}, Johannes Hebebrand¹, Manuel Föcker³, Triinu Peters¹ und Anke Hinney¹

¹ Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, LVR-Klinikum Essen, Kliniken und Institut der Universität Duisburg-Essen, Deutschland

² Institut für Ernährung, Konsum und Gesundheit, Fakultät für Naturwissenschaften, Universität Paderborn, Deutschland

³ Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster, Universität Münster, Deutschland

Zusammenfassung: *Einleitung:* Klassische ernährungsepidemiologische Studien (Beobachtungsstudien und randomisierte Interventionsstudien) zeigen, dass die Ernährung ein wichtiger Ansatzpunkt für die Prävention und Therapie psychischer Störungen sein könnte. Diese Studientypen haben allerdings Limitationen, die bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden müssen. In dieser narrativen Übersichtsarbeit wird beschrieben, wie genetische Studien ein Bindeglied darstellen können, um einen Zusammenhang zwischen Ernährung und psychischen Störungen herzustellen. *Methodik:* Im Artikel werden verschiedene Ansätze genetischer phänotypübergreifender Analysen sowie Beispiele für deren Anwendungen in der ernährungspsychiatrischen Forschung beschrieben. Darüber hinaus werden spezifische Voraussetzungen sowie Stärken und Schwächen diskutiert. *Ergebnisse:* Als Methoden genetischer phänotypübergreifender Analysen sind im Rahmen ernährungspsychiatrischer Forschung bislang genetische Korrelationsanalysen, Look-up-Analysen sowie Mendelsche Randomisierungsstudien (MR-Studien) eingesetzt worden. Genetische Korrelationsanalysen und Look-up-Analysen geben erste Hinweise auf mögliche genetische Überlappungen zwischen einer psychischen Störung und einem Stoffwechselweg und/oder der Versorgung mit einem spezifischen Nährstoff. MR-Studien sind weitergehende Detailanalysen mit dem Ziel, Kausalzusammenhänge zu identifizieren, beinhalten allerdings sehr spezifische Grundvoraussetzungen für ihre Durchführung. *Schlussfolgerung:* Genetische phänotypübergreifende Analysen sind eine sinnvolle Ergänzung der klassischen Ernährungsepidemiologie. Insbesondere signifikante Ergebnisse von MR-Studien sind eine wichtige Grundlage zur Entwicklung geeigneter Ernährungsinterventionen, die in nachfolgenden randomisiert kontrollierten Interventionsstudien mit deutlich erhöhter Erfolgsaussicht getestet werden können. Sie sind somit wichtige Instrumente einer effizienten ernährungspsychiatrischen Forschung.

Schlüsselwörter: Ernährungspsychiatrie, Nährstoffe, psychische Störungen, seelische Gesundheit, Genetik, phänotypübergreifende Studien

Nutrition and mental health – how findings from genetic studies can support the identification of dietary effects

Abstract: *Introduction:* Numerous studies indicate that dietary interventions could be an important approach to the prevention and treatment of mental disorders. However, conventional nutritional epidemiological approaches (e.g., observational studies and randomized controlled trials, RCTs) have specific limitations to consider when interpreting the results. This article examines whether genetic studies could help to establish a link between diet and the prevention of mental disorders. Furthermore, it examines whether it is possible to draw conclusions about causal relationships. *Methods:* This narrative review describes various approaches of genetic cross-phenotype studies and presents examples of their applications in nutritional psychiatry. In addition, it discusses specific requirements as well as the strengths and limitations of the respective approaches. *Results:* To date, in the context of nutritional psychiatry, genetic correlation analyses, look-up analyses, and Mendelian randomization (MR) studies have been used for genetic crossphenotype analyses. Genetic correlation and look-up analyses provide initial evidence of possible overlap between specific mental disorders and metabolic pathways or specific nutrients. MR studies are used for detailed analyses that aim to identify causal relationships. However, MR is based on specific assumptions that must be met and considered when results are interpreted. *Conclusion:* Genetic cross-phenotype analyses are a useful amendment to conventional nutritional epidemiological research. In particular, positive results from MR studies provide an important fundament for identifying and developing suitable dietary interventions, which in turn increases the chance of success upon testing in subsequent RCTs. Accordingly, genetic cross-phenotype analyses are important instruments for increasing the efficiency in nutritional psychiatric research.

Keywords: Nutritional psychiatry, nutrients, mental disorders, mental health, genetics, cross-phenotype studies

Einleitung

Psychische Störungen wie Angststörungen und Depression nehmen häufig bereits im Kindes- und Jugendalter ihren Anfang (Kessler et al., 2005). Aktuelle Daten aus repräsentativen Studien in Deutschland bestätigen die Bedeutung der Kindheit und Jugend als kritische Phase in der Pathogenese: Bei mehr als 17% der Kinder und Jugendlichen wurden Anzeichen von psychischen Gesundheitsproblemen festgestellt, am häufigsten Anzeichen von Depressionen, Angstzuständen und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS; Klasen, Meyrose, Otto, Reiss & Ravens-Sieberer, 2017). Die hohe gesundheitspolitische Relevanz psychischer Störungen ist angesichts weltweit steigender Prävalenzen nicht auf Deutschland beschränkt: Zwischen 1990 und 2017 beispielsweise stieg die Inzidenz von depressiven Störungen, der weltweit häufigsten psychischen Störungen, um 49,9% auf mehr als 258 Millionen Betroffene (Liu et al., 2020). Dieser Entwicklung entsprechend steigt somit auch der Bedarf an effektiven und effizienten Behandlungs- und Präventionsansätzen.

Lebensstilmodifikationen sind in der Therapie psychischer Störungen neben Psychopharmakotherapie und Psychotherapie bereits ein essenzieller Bestandteil. Als ein im Prinzip modifizierbarer Lebensstilfaktor könnte auch die Ernährung ein wichtiger Ansatzpunkt sein. Die Ernährung scheint schon bei der Pathogenese psychischer Störungen eine Rolle zu spielen und könnte somit einen vielversprechenden Präventions- und Therapieansatz z.B. bei depressiven Störungen darstellen (Adan et al., 2019; Carnegie et al., 2020; Lassale et al., 2019; Libuda, Antel, Hebebrand & Föcker, 2017; Sarris et al., 2015). Gerade die Ernährung in der Kindheit als kritische Phase bei der Entstehung psychischer Störungen könnte hier von besonderer Bedeutung sein, da Defizite in der Nährstoffversorgung in dieser Phase nachhaltige Auswirkungen haben könnten.

Studien zu Zusammenhängen zwischen Ernährung und psychischen Störungen – Datenlage und Limitationen

Die Rolle der Ernährung wurde insbesondere in Bezug auf depressive Störungen vergleichsweise intensiv untersucht. In einer Metaanalyse von 41 Beobachtungsstudien bei Erwachsenen wurde eine inverse Assoziation zwischen verschiedenen Indizes der Ernährungsqualität und dem Risiko für Depression festgestellt, d.h., eine gute Ernährungsqualität war mit einem niedrigeren Depressionsrisiko verbunden (Lassale et al., 2019). Charakteristisch für eine hohe Ernährungsqualität waren über die verschiedenen zugrundeliegenden Studien hinweg u.a. ein hoher Verzehr von

Obst, Gemüse und Nüssen sowie ein niedriger Verzehr von Fleischwaren. Als mögliche Wirkmechanismen der Ernährung in Bezug auf Depression werden u.a. die Beeinflussung von oxidativem Stress, chronischer Inflammation und der Darm-Hirn-Achse diskutiert (Lassale et al., 2019). Angesichts solch ermutigender Studienergebnisse wurde gefordert, ernährungsmedizinische Ansätze als „Nutritional Psychiatry“, also Ernährungspsychiatrie, in die Therapie und Prävention psychischer Störungen zu integrieren (Sarris et al., 2015).

Ein möglicher Ansatz könnte eine Verbesserung der Versorgung mit einzelnen Nährstoffen sein, die durch eine entsprechende Nährstoffsupplementation im Prinzip niederschwellig umsetzbar wäre. Als Ansatzpunkte werden Nährstoffe wie Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren, S-Adenosylmethionin und N-Acetylcystein bei Störungsbildern wie Depression, bipolarer Störung oder Schizophrenie besonders intensiv diskutiert (Sarris et al., 2015). Darüber hinaus häufen sich Hinweise, dass sich mögliche Anwendungsgebiete nicht auf diese Nährstoffe und/oder Störungsbilder beschränken. Beispielsweise könnte in Kindheit und Jugend die Versorgung mit Nährstoffen wie Folat und Vitamin B12, die im Stoffwechsel von C1-Einheiten (z.B. Methyl-, Formaldehyd- oder Formiatreste) involviert sind, eine Rolle bei der Entstehung von Depression spielen (Esnafoğlu & Ozturan, 2020). In Bezug auf weitere Störungsbilder im Kindes- und Jugendalter lag z.B. bei Vitamin D der bisherige Forschungsschwerpunkt auf Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) und ADHS (Föcker et al., 2017).

Am Beispiel der Forschung zu Vitamin D zeigen sich die Limitationen der derzeitigen Forschung zum Thema Ernährung und psychische Störungen, wodurch therapeutische und insbesondere präventive Effekte derzeit nicht abschließend beurteilt werden können. Erkenntnisse zum Thema Vitamin D und psychischen Störungen in der Kindheit beruhen bislang in erster Linie auf Beobachtungsstudien (Föcker et al., 2017). Diese klassischen ernährungs-epidemiologischen Ansätze erlauben aufgrund allgemeiner Limitationen keine direkten Rückschlüsse auf mögliche Kausalzusammenhänge. Zu diesen Limitationen zählt *reverse causation* (Carnegie et al., 2020), was in diesem Zusammenhang bedeutet, dass eine ungesunde Ernährung bzw. eine schlechte Nährstoffversorgung in Beobachtungsstudien nicht nur Ursache, sondern auch Resultat einer zugrunde liegenden psychischen Störung sein kann. Beispielsweise könnte eine bestehende Depression Auswirkungen auf Ernährungsgewohnheiten haben, woraus letztlich eine schlechte Nährstoffversorgung resultiert. Darüber hinaus kann eine schlechte Nährstoffversorgung einen insgesamt ungesunden Lebensstil z.B. mit geringer körperlicher Aktivität oder hoher Stressexposition widerspiegeln. Bei unzureichender statistischer

Berücksichtigung solcher Störfaktoren in Beobachtungsstudien spricht man von *residual confounding* (Carnegie et al., 2020). Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) werden aufgrund der zufälligen Verteilung auf Interventions- und Kontrollgruppe als Goldstandard zum Nachweis von Kausalzusammenhängen angesehen, liefern aber nicht zwangsläufig direkt eindeutige Ergebnisse: In einer ersten doppelblinden RCT mit 100 Jugendlichen mit Depression und gleichzeitigem Vitamin-D-Mangel haben wir nach 4-wöchiger Supplementation heterogene Ergebnisse beobachtet: In Bezug auf Selbstangaben der Patient_innen zu ihrer depressiven Symptomatik mittels Beck Depression Inventory-II (BDI-II) wurde kein Unterschied zwischen der Vitamin-D- und der Placebo-Gruppe festgestellt. In dem (verblindeten) Elternurteil zeigte sich dagegen ein antidepressiver Effekt der Vitamin-D-Supplementation (Föcker et al., 2018; Libuda, Timmesfeld, Antel, 2020). Eine abschließende Beurteilung der therapeutischen Effektivität einer Vitamin-D-Supplementation zur Behandlung einer depressiven Symptomatik im Kindes- und Jugendalter ist somit weiterhin nicht möglich. In der Regel müssen mehrere RCTs und ggf. Metaanalysen durchgeführt werden, um die Effektivität einer Ernährungsintervention valide beurteilen zu können. In Bezug auf die Vitamin-D-Supplementation wurden im Erwachsenenalter bereits mehrere Metaanalysen von RCTs durchgeführt, die insgesamt heterogene Ergebnisse zeigten (Gowda, Mutowo, Smith, Wluka & Renzaho, 2015; Li et al., 2014; Shaffer et al., 2014; Spedding, 2014; Vellekkatt & Menon, 2018). Es deutet sich an, dass bei Erwachsenen positive Effekte einer Vitamin-D-Supplementation auf die Depressivität in erster Linie bei gleichzeitig vorliegenden Vitamin-D-Mangel und diagnostizierter Depression zu beobachten sind (Föcker et al., 2017; Shaffer et al., 2014; Spedding, 2014). Im Kindes- und Jugendalter ist die Studienlage noch unzureichend.

In Bezug auf präventive Aspekte der Ernährung sind Aufwand und Kosten für RCTs ungleich höher: Zum einen werden besonders bei Krankheiten mit geringer Inzidenz sehr große Stichproben für eine ausreichende statistische Aussagekraft benötigt (Harroud & Richards, 2018). Zum anderen sind langfristige Interventionen und Nachbeobachtungszeiträume von mehreren Jahren erforderlich, um einen kritischen Zeitrahmen der Pathogenese abzudecken (Harroud & Richards, 2018). Um die Wirksamkeit der Intervention valide beurteilen zu können, ist zudem eine langfristige Compliance der Studienteilnehmer_innen Voraussetzung. Kürzlich zeigte eine solche RCT mit mehr als 18000 Teilnehmer_innen im Alter über 50 Jahren über einen Beobachtungszeitraum von mehr als 5 Jahren keinen Effekt einer täglichen Vitamin-D-Supplementation auf die Inzidenz von Depression (im Vergleich zur Placebo-Gruppe; Okereke et al., 2020); eine Erklärung für dieses negative

Ergebnis könnte eine problematische Compliance der Teilnehmer_innen sein. Ob eine Vitamin-D-Supplementation möglicherweise in früheren Lebensphasen präventive Effekte haben könnte, kann diese Studie nicht beantworten.

Für eine systematische Bewertung der präventiven und therapeutischen Bedeutung der Nährstoffversorgung wäre angesichts der großen Anzahl von Nährstoffen mit denkbarer Beteiligung an der Pathogenese einer oder mehrerer psychischer Störungen eine inflationäre Anzahl zeitaufwendiger und kostspieliger RCTs erforderlich. Als eine Möglichkeit zur Lösung dieser Problematik und gleichzeitiger effizienter Nutzung vorhandener Ressourcen wurde kürzlich vorgeschlagen, Erkenntnisse genetischer Studien zum Metabolismus für eine datengetriebene Hypothesengenerierung und Identifikation potenzieller Ziele von Ernährungsinterventionen mit möglichst hoher Erfolgsaussicht zu nutzen, die dann gezielt in RCTs getestet werden (Adan et al., 2019).

Genetische Studien zu psychischen Störungen, Ernährung und Metabolismus

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) einschließlich ihrer Metaanalysen zielen darauf ab, genetische Varianten bzw. Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms [SNPs]) zu identifizieren, die mit der Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung polygen vererbter Phänotypen in Zusammenhang stehen. Die meisten SNPs (mehr als 90 %) liegen in nichtkodierenden Bereichen, häufig mit großer Distanz zum nächsten Gen. Aus diesem Grund ist der biologische Effekt der SNPs meist nicht bekannt. Es ist anzunehmen, dass solche SNPs z.B. durch Änderung der Transkription einen Einfluss auf die Genexpression haben. Um herauszufinden, durch welche biologischen Mechanismen der assoziierte SNP den untersuchten Phänotyp oder das Risiko für Krankheiten ändert, sind funktionelle Post-GWAS-Analysen notwendig (Gallagher & Chen-Plotkin, 2018).

GWAS wurden nicht nur für zahlreiche somatische Erkrankungen, sondern auch für ein breites Spektrum von psychischen Störungen durchgeführt, u.a. ADHS, Angststörungen, Schizophrenie und Depression bzw. depressive Symptome. Ergebnisse zu Effektschätzern und *p*-Werten aller analysierten SNPs sind beispielsweise für GWAS des Psychiatric Genomics Consortium (PGC) öffentlich verfügbar und können grundsätzlich für weiterführende Analysen genutzt werden (Tabelle 1). Im GWAS Catalog werden publizierte GWAS zu verschiedenen spezifischen Phänotypen aufgeführt und können dort recherchiert werden (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>).

In den letzten Jahren haben GWAS dazu beigetragen, wesentliche Fortschritte bei der Aufklärung der polygenen

Tabelle 1. Beispiele öffentlich verfügbarer GWAS-Gesamtergebnisse für spezifische psychische Störungen des Psychiatric Genomics Consortium (PGC).

Psychische Störung	Aktuellste Publikation	Fälle [N]	Kontrollen [N]	Genomweit signifikante Loci
ADHS	(Demontis et al., 2018)	20 183	35 191	12
Alkoholbezogene Störung	(Walters et al., 2018)	14 904	37 944	5
Anorexia nervosa	(Watson et al., 2019)	16 992	55 525	8
Autismus-Spektrum-Störung	(Grove et al., 2019)	18 381	27 969	5
Bipolare Störung	(Stahl et al., 2019)	20 352	31 358	30
Depression	(Wray et al., 2018)	135 458	334 901	44
PTBS	(Nievergelt et al., 2018)	32 428	174 227	3
Schizophrenie	(Lam et al., 2019)	56 418	78 818	208
Tourette-Syndrom	(Yu et al., 2019)	4 819	9 488	0

Anmerkungen: ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung.

Grundlagen psychischer Störungen zu erzielen. Beispielsweise für Schizophrenie konnte eine hohe Anzahl genomweit signifikanter Loci ($n = 145$) identifiziert werden (Pardiñas et al., 2018). Zuletzt wurden in einer Metaanalyse auf Grundlage asiatischer und europäischer Kohorten mit insgesamt 56 418 Fällen und 78 818 Kontrollen insgesamt 208 unabhängige Loci für Schizophrenie berichtet (Lam et al., 2019). Ein kontinuierlicher Fortschritt ist jedoch weiterhin erforderlich, da derzeit für die meisten psychischen Phänotypen nur ein kleiner Teil der Familien- bzw. zwillingsbasierten Heritabilitätsschätzungen durch genomweit signifikante SNPs erklärt werden kann (Brainstorm Consortium et al., 2018).

Im Vergleich zu den meist niedrigen Effektstärken genetischer Loci, die in GWAS zu psychischen Störungen identifiziert wurden, wurden für den Biomarker-Metabolismus nicht nur größere Anzahlen relevanter Loci identifiziert, sondern auch wesentlich größere Effekte bzw. Beiträge zur Varianzerklärung. In einer der ersten GWAS zum Metabolismus (insgesamt 163 Stoffwechselmerkmale) erklärte der Locus mit der größten Effektstärke 36,3 % des Verhältnisses zwischen Phosphatidylcholin C36:3 und C36:4, obwohl diese Studie mit nur 1809 deutschen Proband_innen (zusätzlich 422 britische Zwillinge für konfirmatorische Analysen) eine vergleichsweise geringe Teilnehmerzahl aufwies (Illig et al., 2010). Eine der bislang umfassendsten Studien ergab 145 genomweit signifikante unabhängige SNP-Assoziationen mit Metaboliten im Blut und einen mittleren Beitrag genomweit signifikanter Stoffwechsel-SNPs zur Metabolitenvarianz von 6,9 % (Bereich 1 bis 62 %; Shin et al., 2014).

Neben diesen genetischen Befunden zu komplexen Stoffwechselwegen wurden auch GWAS zur Versorgung

mit einzelnen Nährstoffen durchgeführt. Das sogenannte SUNLIGHT-Konsortium untersuchte beispielsweise genetische Varianten, die mit der Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D), dem Indikator für die individuelle Vitamin-D-Versorgung, assoziiert sind. In dieser bis vor Kurzem noch größten GWAS zur Vitamin-D-Versorgung mit mehr als 79 000 Proband_innen konnten sechs unabhängige Loci identifiziert werden, die genomweit signifikant mit der 25(OH)D-Konzentration assoziiert waren und insgesamt 2,8 % der Varianz erklärten (Jiang et al., 2018). Der enorme Fortschritt der GWAS-Forschung wird angesichts der Tatsache deutlich, dass nur 2 Jahre später in der aktuellsten GWAS zu 25(OH)D mit mehr als 417 000 Studienteilnehmer_innen der UK-Biobank-Studie bereits 143 unabhängige Loci identifiziert wurden (Revez et al., 2020).

Shin et al. (2014) stellten die Hypothese auf, dass anhand von GWAS identifizierte Loci mit möglichem Einfluss auf den Metabolismus unser Verständnis der Veranlagung für genetische Krankheiten verbessern und die Identifizierung von Wirkstofftargets ermöglichen könnten. Dieser Hypothese folgend könnten diese GWAS-Ergebnisse auch dazu beitragen, die kausale Rolle von umweltbedingten und veränderbaren Determinanten wie der Ernährung näher zu untersuchen. Ein Ansatz zur Erreichung dieses Ziels ist die Verknüpfung von GWAS-Daten zu verschiedenen Phänotypen in phänotypübergreifenden Analysen, um somit gemeinsame genetische Mechanismen zu identifizieren, die auf Verbindungen zwischen diesen Stoffwechselmerkmalen und der jeweiligen interessierenden Erkrankung bzw. Störung hinweisen.

Phänotypübergreifende Analysen zur Verknüpfung genetischer Erkenntnisse zu Ernährung, Metabolismus und psychischen Störungen

Phänotypübergreifende Analysen (engl. *cross-phenotype studies*) wurden in der Vergangenheit bereits zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen psychischen Störungen genutzt (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019). GWAS-Daten zu verschiedenen Phänotypen können mit verschiedenen Verfahren, die nachfolgend beschrieben werden, zusammengebracht und in Bezug auf Überlappungen untersucht werden. Anhand von Beispielen – insbesondere zur bislang so intensiv untersuchten Rolle von Vitamin D – soll verdeutlicht werden, wie diese Verfahren bereits genutzt werden, um Zusammenhänge zwischen Nährstoffen, Stoffwechselwegen und psychischen Störungen zu untersuchen.

Genetische Korrelationen

Genetische Überlappung zwischen zwei Phänotypen können als genetische Korrelation anhand von Cross-Trait-Linkage-Disequilibrium-Score-Regression (LDSC) dargestellt werden (Zheng, Erzurumluoglu, Elsworth, 2017). Voraussetzung ist, dass Ergebnisse u. a. zu Effektschätzern und p -Werten aller analysierten SNPs beider Phänotypen vorliegen. Auf Basis aller SNPs, für die bei beiden Phänotypen Informationen vorliegen, wird dann der genetische Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Phänotypen berechnet.

Genetische Korrelationen wurden beispielsweise zwischen dem BMI und kindlicher Adipositas, Schizophrenie und bipolaren Störungen, Anorexia nervosa und Schizophrenie sowie bipolarer Störung und Bildungsstand beobachtet (Bulik-Sullivan et al., 2015). Auch zwischen Biomarkern der Nährstoffversorgung und dem Risiko für psychische Erkrankungen wurden bereits genetische Korrelationen berechnet. Beispielsweise wurden für Vitamin D in der neuesten GWAS auf Grundlage der UK Biobank genetische Korrelationen zwischen der 25(OH)D-Konzentration und Autismus-Spektrum-Störungen, Depression, bipolarer Störung und Schizophrenie beobachtet. Die stärkste (inverse) genetische Korrelation ($r = .24$; $p = 1.6 \times 10^{-14}$) wurde mit Intelligenz festgestellt (Revez et al., 2020). Das bedeutet, dass die genetische Prädisposition zu einer hohen 25(OH)D-Konzentration mit dem Risiko für eine niedrige Intelligenz genetisch assoziiert ist. Die Autor_innen vermuten hier einen eher indirekten Zusammenhang: Eine hohe Intelligenz könnte mit einer besseren Ausbildung einhergehen und diese wiederum mit Arbeit in geschlossenen Räumen, d. h. weniger Sonnenlichtexposition (Revez et al., 2020).

Genetische Korrelationen auf Basis der gesamten analysierten SNPs sind ein erster Hinweis auf generelle, „globa-

le“ Überlappungen zweier Phänotypen auf genetischer Ebene. Individuelle Überlappungen einzelner Loci sind hierbei von untergeordneter Bedeutung. Für diese Analysen müssen jedoch vollständige GWAS-Ergebnislisten verfügbar sein.

Genetische Look-up-Analysen

Genetische Look-up-Analysen kombinieren Ergebnisse von GWAS zweier (oder mehrerer) Phänotypen und zielen darauf ab, einzelne SNPs zu identifizieren, die einen Teil der Varianz beider Phänotypen erklären (Hebebrand et al., 2018). In der Praxis wird dazu eine Liste aller genomweit signifikanten SNPs aus GWAS zu Phänotyp A (z. B. 25(OH)D) erstellt (Abbildung 1). Im zweiten Schritt werden für diese SNPs aus den Ergebnislisten von GWAS zu Phänotyp B (z. B. Depression) die jeweiligen Assoziationen identifiziert und nach signifikanten Ergebnissen gesucht. Im Prinzip wäre somit eine Look-up-Analyse bereits möglich, wenn für beide Phänotypen gleichzeitig die Ergebnisse zu einem einzigen identischen SNP (Effektschätzer und p -Werte) vorliegen. Das Grundprinzip dieses Ansatzes ist, dass SNPs, die gleichzeitig mit beiden Phänotypen assoziiert sind, eine direkte Assoziation zwischen diesen beiden Phänotypen anzeigen könnten.

Look-up-Analysen wurden in der Vergangenheit bereits intensiv und erfolgreich zwischen Körpergewichtsstatus und psychischen Störungen durchgeführt. So zeigte sich, dass einzelne Risiko-Allele für Adipositas gleichzeitig mit psychischen Störungen wie ADHS (Albayrak et al., 2013) und Alzheimer Demenz (Hinney et al., 2014) zusammenhängen. Eine Look-up-Analyse der 1000 SNPs mit den niedrigsten p -Werten in GWAS zu Anorexia nervosa ergab für Varianten an drei chromosomalen Loci einen potenziellen Einfluss auf den Body-Mass-Index (BMI; Hinney et al., 2017). Dieses Ergebnis war u. a. vor dem Hintergrund, dass zu diesem Zeitpunkt keine genomweit signifikanten Loci für AN bekannt waren, besonders interessant. Die genomweite Signifikanz eines der identifizierten Loci für die Gewichtsregulation wurde später im jüngsten GWAS für BMI bestätigt (Yengo et al., 2018). In einer rezenten Look-up-Analyse bestätigte sich der Hinweis auf eine starke Überlappung zwischen Körpergewichtsstatus und dem Risiko für psychische Störungen und assoziierten Phänotypen:

Abbildung 1. Schematische Darstellung einer genetischen Look-up-Analyse.

Von 1005 genomweit signifikanten SNPs für BMI, Körperzusammensetzung und Körperfettverteilung wurden für 40 unabhängige Loci Zusammenhänge mit zumindest einer von 15 psychischen Störungen bzw. Merkmalen festgestellt. Die Mehrzahl der Loci war mit Schizophrenie, Bildungsstand und/oder Intelligenz verbunden, weniger Assoziationen ergaben sich für bipolare Störungen, Neurotizismus, ADHS, Depression, depressive Symptome und Wohlbefinden. In dieser Look-up-Analyse war keiner der 1005 berücksichtigten SNPs nach Korrektur für multiples Testen signifikant mit dem Risiko für Anorexia nervosa assoziiert (Peters et al., 2020). Diese Ergebnisse können einen Hinweis darauf liefern, welche gemeinsamen Mechanismen bei der Entstehung von Adipositas und psychischen Störungen eine Rolle spielen könnten.

Im Forschungsbereich Ernährungspsychiatrie können genetische Look-up-Analysen eine Grundlage zur Identifikation genetischer Überschneidungen zwischen potenziell ernährungsbedingten Merkmalen (z.B. Biomarker- und Energiemetabolismus oder Mikronährstoffstatus) und dem Risiko für psychische Störungen bilden. In einer ersten systematischen Look-up-Analyse genomweit signifikanter Loci für Metabolitenkonzentrationen im menschlichen Blut oder Urin konnten wir eine erhebliche genetische Überlappung mit dem BMI und psychischen Phänotypen beobachten: 5 bis 10 % der Regionen, die für die Regulierung der Blut-/Urin-Metabolitenpiegel relevant waren, waren gleichzeitig signifikant mit BMI und psychischen Phänotypen assoziiert (Hebebrand et al., 2018). Diese SNP-basierte genetische Verbindung mit dem Metabolismus war insbesondere bei BMI, Schizophrenie und Bildungsniveau erkennbar. Besonders häufig wurden Überlappungen mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate als Indikator für die Nierenfunktion beobachtet, wobei Look-up-Analysen keine Rückschlüsse über kausale Zusammenhänge z.B. zwischen Nierenfunktion und Schizophrenie-Risiko erlauben. Darüber hinaus konnten wir einen genetischen Locus identifizieren, der gleichzeitig mit dem Risiko eines Vitamin-D-Mangels als auch mit dem Risiko für ADHS assoziiert war (Hebebrand et al., 2018). Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass mindestens ein Locus, der für die Vitamin-D-Konzentration relevant ist, auch das Risiko für ADHS beeinflusst.

Look-up-Analysen sind mit vergleichsweise geringem Aufwand durchführbar, da alle notwendigen statistischen Analysen bereits in den jeweiligen GWAS durchgeführt und in den Ergebnislisten festgehalten wurden. Look-up-Analysen können einen ersten Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen zwei Phänotypen liefern, allerdings sind signifikante Ergebnisse allein noch kein Beweis für einen direkten Zusammenhang und insbesondere noch kein Beleg für Kausalität.

Mendelsche Randomisierungsstudien (MR-Studien)

MR-Studien sind dazu geeignet, kausale Zusammenhänge zwischen einem Expositionsfaktor und einem Outcome, z.B. einer somatischen Erkrankung oder psychischen Störung, mittels einer genetischen Instrumentenvariablen als Proxy für den Expositionsfaktor zu ermitteln (Davey, Smith & Hemani, 2014; König & Greco, 2018; Zheng, Baird, Borges, 2017). In einer *two-sample*-MR-Studie dienen alle SNPs, die in einem GWAS zu dem zu untersuchenden Expositionsfaktor (also z.B. einem Biomarker der Nährstoffversorgung) genomweit signifikante Assoziationen aufweisen, als genetisches Instrument (Carnegie et al., 2020). Die Effekte dieser SNPs, z.B. auf eine spezifische psychische Störung, werden in einem zweiten (unabhängigen) GWAS-Datensatz zum jeweiligen Störungsbild identifiziert (Carnegie et al., 2020). Untersucht wird somit, ob die genetisch prädiizierte Nährstoffversorgung, als Proxy für die lebenslange Versorgung mit diesem Nährstoff, mit dem Risiko für die Entstehung einer Erkrankung oder psychischen Störung (z.B. Depression oder ADHS) assoziiert ist.

Das Konzept der MR-Studien impliziert eine natürliche „Quasi-Randomisierung“, da die individuelle Allel-Konstellation und damit auch die Verteilung der instrumentellen Variablen, in diesem Fall die genetisch prädiizierte Versorgung mit einem Nährstoff, zufällig bei der Konzeption bestimmt wird (Abbildung 2). Ähnlich wie bei einer RCT resultiert aus dieser natürlichen Randomisierung auch eine zufällige Verteilung potenzieller Störgrößen, wodurch das Risiko für *residual confounding* minimiert wird (König & Greco, 2018). Auch das Risiko für *reverse causation*, einer weiteren Limitation klassischer Beobachtungsstudien, ist ausgeschlossen, da der individuelle Genotyp bei der Konzeption festgelegt wird und nicht Resultat der Erkrankung oder psychischen Störung sein kann (Smith & Ebrahim, 2003; Zheng et al., 2017).

In der somatischen Ernährungsforschung sind MR-Studien generell bereits seit einigen Jahren etabliert. Bereits 2008 war unsere Arbeitsgruppe an der Analyse seltener

Abbildung 2. Schematische Darstellung einer Mendelschen Randomisierungsstudie.

Mutationen des LDL-Rezeptor-Gens (LDLR) beteiligt, die eine familiäre Hypercholesterinämie verursachen und damit das Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße erhöhen. Mittels MR-Analyse konnte gezeigt werden, dass eine häufige Variante am LDLR-Genort die LDL-C-Spiegel und damit das Risiko für eine Erkrankung der Herzkranzgefäße beeinflusst (Linsel-Nitschke et al., 2008). Später waren wir an einer MR-Studie beteiligt, die darauf hinweist, dass ein höherer BMI zu niedrigeren 25(OH)D-Konzentrationen führt, während andersherum die Auswirkungen der 25(OH)D-Konzentration auf den BMI wahrscheinlich gering sind (Vimalaswaran et al., 2013). Eine rezente MR-Analyse im Rahmen der aktuellen GWAS-Daten zur 25(OH)D-Konzentration bestätigte die Hypothese, dass ein hoher BMI kausal mit einer niedrigen 25(OH)D-Konzentration zusammenhängt, während andersherum ein kausaler Effekt der 25(OH)D-Konzentration auf den BMI nicht gezeigt werden konnte (Revez et al., 2020).

Eine systematische Literaturrecherche zeigte kürzlich, dass auch in Bezug auf psychiatrische Störungen bereits einige MR-Studien zu potenziell kausalen Effekten verschiedener Vitamine und Mineralstoffe sowie der Lipid- und Glukosehomöostase durchgeführt wurden (Carnegie et al., 2020). Interessanterweise gehörte Vitamin D zu den Nährstoffen, die in diesen MR-Studien im Bereich Ernährungspsychiatrie besonders häufig untersucht wurden. Diese Studien weisen darauf hin, dass die 25(OH)D-Konzentration kausale, protektive Effekte insbesondere bezüglich des Risikos für Alzheimer Demenz hat (Larsson, Traylor, Markus & Michaelsson, 2018; Mokry et al., 2016). Dagegen konnte in Bezug auf Depression eine protektive Wirkung nicht bestätigt werden (Michaelsson, Melhus & Larsson, 2018). In Beobachtungsstudien wurde dagegen eine Assoziation zwischen niedrigen 25-(OH)D-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für Depressionen bei Erwachsenen beobachtet (Querschnittsstudien: Odds Ratio = 1.31, 95 % CI: 1.0 bis 1.71, $p = .05$; Kohortenstudien: Hazard Ratio = 2.21, 95 % CI: 1.40 bis 3.49, $p = .0007$; Anglin, Samaan, Walter & McDonald, 2013).

Aufgrund dieser unklaren Datenlage haben wir eine ergänzende *two-sample*-MR-Studie durchgeführt, die nicht allein auf eine diagnostizierte majore Depression, sondern Effekte auf depressive Symptome im Allgemeinen fokussierte (Libuda et al., 2019). Basis der instrumentellen Variable waren sechs SNPs des SUNLIGHT-Konsortiums, die in einer GWAS mit 79366 Proband_innen europäischer Abstammung genomweit signifikant mit der 25(OH)D-Konzentration assoziiert waren. Auch diese MR-Studie ergab auf genetischer Ebene keine Hinweise auf kausale Effekte der 25(OH)D-Konzentration auf die Ausprägung depressiver Symptome, womit die Ergebnisse der MR-Studien von Michaelsson et al. (2018) bestätigt wurden. Es wird diskutiert, dass widersprüchliche Ergebnisse zwi-

schen Beobachtungsstudien und MR-Studien darauf hindeuten, dass die zuvor in Beobachtungsstudien festgestellten Zusammenhänge auf *reverse causation* und *residual confounding* zurückzuführen sind (König & Greco, 2018). In Anbetracht der Ergebnisse der beiden MR-Studien zu Depression bei Personen europäischer Abstammung kann geschlussfolgert werden, dass es derzeit keinen Hinweis darauf gibt, dass eine Verbesserung der Vitamin-D-Versorgung, z.B. durch obligatorische Vitamin-D-Supplementation, in der Allgemeinbevölkerung bedeutende präventive Effekte bezüglich des Auftretens depressiver Störungen haben würde. Auch für ADHS ergab eine rezente MR-Studie keinen Hinweis auf einen protektiven Effekt von 25(OH)D (Libuda, Naresh et al., 2020). Es kann daher vermutet werden, dass eine RCT mit Supplementation von Vitamin D zur Verringerung des Risikos für ADHS insgesamt geringe Erfolgchancen hätte. Ob es allerdings Subgruppen geben könnte, die von einer Supplementation profitieren würden, kann anhand dieser MR-Ergebnisse nicht beurteilt werden.

MR-Studien sind im Vergleich zu Look-up-Analysen aufgrund der damit verbundenen notwendigen zusätzlichen statistischen Analysen aufwendiger, haben aber den großen Vorteil, dass sie Kausalzusammenhänge untersuchen können. Bei der Interpretation von Ergebnissen aus MR-Studien müssen allerdings spezifische Besonderheiten dieses Studientyps berücksichtigt werden. Beispielsweise spiegeln die berechneten Effektschätzer die Effekte einer lebenslangen Exposition, also z. B. der lebenslangen 25(OH)D-Konzentration, wider. Damit könnte einerseits der zu erwartende Effekt in RCTs aufgrund der – in Bezug auf eine lebenslange Exposition – vergleichsweise kurzen Intervention überschätzt werden (Carnegie et al., 2020). Andererseits kann die Bedeutung einer Exposition in sensiblen Lebensphasen (z. B. in frühen Phasen einer Störungsentwicklung) in MR-Studien nicht verlässlich abgebildet werden (Carnegie et al., 2020). Zusätzliche Limitation ist, dass ein linearer Zusammenhang zwischen Exposition und Outcome zugrunde gelegt wird. Beispielsweise bei der 25(OH)D-Konzentration ist es aber durchaus denkbar, dass gerade besonders niedrige Werte das Risiko z. B. für Depressionen oder ADHS erhöhen, aber bei 25(OH)D-Konzentrationen, die im Bereich einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung liegen, keine zusätzlichen oder vielleicht sogar negative Effekte auftreten könnten (Carnegie et al., 2020).

Neben diesen generellen Limitationen gibt es Kernanahmen, die für eine Durchführung von *two-sample*-MR-Studien erfüllt sein müssen. Erste Voraussetzung ist die Existenz eines starken genetischen Instruments (Carnegie et al., 2020; König & Greco, 2018), d.h., es müssen SNPs bekannt sein, die genomweit signifikant mit dem zu untersuchenden Expositionsfaktor zusammenhängen und einen relevanten Anteil dessen Varianz zwischen Individuen er-

klären. Darüber hinaus wird vorausgesetzt, dass der Zusammenhang zwischen dem genetischen Instrument und dem Outcome-Phänotyp ausschließlich über den Expositions-faktor zustande kommt und es keinen Zusammenhang zwischen dem genetischen Instrument und möglichen Confoundern gibt (König & Greco, 2018). Eine Verletzung dieser Annahmen kann zu verzerrten Ergebnissen führen, beispielsweise wenn das genetische Instrument in einer MR-Studie zu Effekten von Vitamin D auf das Depressionsrisiko nicht nur mit der 25(OH)D-Konzentration, sondern gleichzeitig mit der körperlichen Aktivität im Freien und der daraus resultierenden Sonnenlichtexposition verbunden ist. Direkt getestet werden kann allerdings nur die Existenz eines starken genetischen Instruments (starkes Instrument: F-Statistic > 0). Die letzten beiden Annahmen können nur indirekt durch zusätzliche statistische Verfahren geprüft werden (z.B. Egger's Intercept), die damit für eine aussagekräftige MR-Studie obligatorisch sind.

Diskussion

Basierend auf den oben genannten Befunden genetischer phänotypübergreifender Analysen kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Ernährung einen wichtigen – angesichts der Einschränkungen klassischer Ernährungsstudien möglicherweise unterschätzten – Einfluss auf die psychische Gesundheit haben kann. Erste Look-up- und MR-Analysen, die auf öffentlich verfügbaren Ergebnislisten von GWAS mit hohen Probandenzahlen basieren, belegen deren Potenzial zur Identifikation potenzieller Auswirkungen von Nährstoffen und Metaboliten auf psychische Störungen (Carnegie et al., 2020; Hebebrand et al., 2018). Die dargestellten Methoden für phänotypübergreifende Analysen haben spezifische Stärken und Schwächen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Angesichts der beschriebenen Schwierigkeiten und Herausforderungen der ernährungspsychiatrischen Forschung haben Carnegie et al. (2020) in einem hochrangig publizierten Artikel kürzlich explizit MR-Studien als eine effiziente Möglichkeit zur Entwicklung von Ernährungsinterventionen und Identifikation zugrunde liegender Mechanismen hervorgehoben. Aus unserer Sicht erscheint es sinnvoll, verschiedene Methoden genetischer phänotypübergreifender Analysen miteinander zu kombinieren, um deren Stärken zu maximieren bzw. deren Schwächen auszugleichen. So könnten in einem ersten Schritt genetische Korrelationen und/oder Look-up-Analysen durchgeführt werden. Die daraus resultierenden positiven Ergebnisse könnten in einem anschließenden zweiten Schritt mittels bidirektionaler MR-Studien auf Kausalität geprüft werden. Diese kombinierte Vorgehensweise haben wir kürzlich erstmalig für die bereits

beschriebene systematische Analyse von Zusammenhängen zwischen BMI, der Körperfettverteilung und psychischen Störungen bzw. assoziierten Phänotypen durchgeführt (Peters et al., 2020). Die Look-up-Analyse ergab, dass Assoziationen zwischen psychischen Störungen bzw. Merkmalen und Parametern der Körperfettverteilung adjustiert für den BMI auf nur sieben Loci beschränkt waren – fast alle für Schizophrenie. Die anschließende MR-Studie verstärkte den Befund der Look-up-Analyse weiter, da selbst bei Schizophrenie kein kausaler Effekt der Körperfettverteilung festgestellt wurde (Peters et al., 2020). Somit scheint eine BMI-unabhängige Rolle des Körperfetts bei der Entstehung dieser Störung von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Zukünftig sollten kombinierte Ansätze genetischer phänotypübergreifender Analysen Fortschritte und neue Entwicklungen der einzelnen Instrumente berücksichtigen. So wurden kürzlich erstmalig in einer einzigen phänomweiten MR-Studie Effekte der genetisch prädiszierten 25(OH)D-Konzentration auf 920 verschiedene Erkrankungen untersucht (Meng et al., 2019). Vorteil der gleichzeitigen Berücksichtigung dieser großen Anzahl verschiedener Outcomes ist eine verlässliche Einschätzung möglicher Pleiotropie-Effekte. Darüber hinaus wurden phänomweite MR-Studien als initialer Schritt bei der Planung von RCTs vorgeschlagen, um das Risiko möglicher Nebenwirkungen einschätzen zu können (Carnegie et al., 2020). Eine aktuelle Studie zur Rolle von 25(OH)D ist noch einen Schritt weiter gegangen und kombinierte auf Grundlage der Daten der UK Biobank Ansätze klassischer Beobachtungsstudien mit phänomweiten MR-Analysen (Ye, Yang, Wang & Zhao, 2020). Die Kombination beider Ansätze zeigte in dieser Studie positive Effekte von Vitamin D auf die Körpergröße, ein vermindertes Risiko für Eierstockkrebs, Multiple Sklerose und Oberschenkelfrakturen. Diese kombinierten Ansätze konnten also die prinzipielle Bedeutung der Vitamin-D-Versorgung für präventive und gesundheitsförderliche Aspekte bestätigen, während eindeutige Belege für positive Auswirkungen auf die mentale Gesundheit weiterhin ausstehen.

Schlussfolgerung

Genetische Befunde und phänotypübergreifende Analysen sind neben den klassischen Forschungsansätzen der Ernährungsepidemiologie ein wichtiges zusätzliches Instrument zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Ernährung und psychischen Störungen. Sinnvoll erscheint ein systematisches Vorgehen mit Berechnung genetischer Korrelationen und/oder Look-ups in einem ersten Schritt und einer anschließenden Analyse positiver Befunde mittels MR-Studien. Neueste Entwicklungen deuten an, dass eine Kombination zwischen phänotypübergreifenden Ana-

lysen und klassischen Ansätzen von Beobachtungsstudien eine optimale Grundlage für die Entwicklung erfolgversprechender Ernährungsinterventionen sein könnte. Für eine letztliche Beurteilung der Effektivität dieser Ernährungsintervention werden weiterhin RCTs benötigt, die nun allerdings auf Grundlage genetischer Befunde effizienter geplant werden können.

Literatur

- Adan, R.A.H., van der Beek, E.M., Buitelaar, J.K., Cryan, J.F., Hebebrand, J., Higgs, S. et al. (2019). Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *European Neuropsychopharmacology*, 29, 1321–1332.
- Albayrak, Ö., Pütter, C., Volckmar, A.-L., Cichon, S., Hoffmann, P., Nöthen, M.M. et al. (2013). Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162B, 295–305.
- Anglin, R.E.S., Samaan, Z., Walter, S.D. & McDonald, S.D. (2013). Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 202, 100–107.
- Brainstorm Consortium, Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Walters, R.K., Bras, J. et al. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360, eapp8757.
- Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Anttila, V., Gusev, A., Day, F.R., Loh, P.-R. et al. (2015). An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nature Genetics*, 47, 1236–1241.
- Carnegie, R., Zheng, J., Sallis, H.M., Jones, H.J., Wade, K.H., Evans, J. et al. (2020). Mendelian randomisation for nutritional psychiatry. *Lancet Psychiatry*, 7, 208–216.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell*, 179, 1469–1482 e1411.
- Davey Smith, G. & Hemani, G. (2014). Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Human Molecular Genetics*, 23(R1), R89–98.
- Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E. et al. (2018). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51, 6375.
- Esnafoğlu, E. & Özturan, D.D. (2020). The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. *Child and Adolescent Mental Health*, 25, 249255.
- Föcker, M., Antel, J., Grasmann, C., Führer, D., Timmesfeld, N., Öztürk, D. et al. (2018). Effect of an vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients – a randomized controlled trial: Study protocol. *BMC Psychiatry*, 18, 57.
- Föcker, M., Antel, J., Ring, S., Hahn, D., Kanal, O., Öztürk, D. et al. (2017). Vitamin D and mental health in children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26, 1043–1066.
- Gallagher, M.D. & Chen-Plotkin, A.S. (2018). The post-GWAS era: From association to function. *American Journal of Human Genetics*, 102, 717–730.
- Gowda, U., Mutowo, M.P., Smith, B.J., Wluka, A.E. & Renzaho, A.M. (2015). Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*, 31, 421–429.
- Grove, J., Ripke, S., Als, T.D., Mattheisen, M., Walters, R.K., Won, H. et al. (2019). Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature Genetics*, 51, 431–444.
- Harroud, A. & Richards, J.B. (2018). Mendelian randomization in multiple sclerosis: A causal role for vitamin D and obesity? *Multiple Sclerosis Journal*, 24, 80–85.
- Hebebrand, J., Peters, T., Schijven, D., Hebebrand, M., Grasmann, C., Winkler, T.W. et al. (2018). The role of genetic variation of human metabolism for BMI, mental traits and mental disorders. *Molecular Metabolism*, 12, 1–11.
- Hinney, A., Albayrak, Ö., Antel, J., Volckmar, A.-L., Sims, R., Chapman, J. et al. (2014). Genetic variation at the CELF 1 (CUGBP, elav-like family member 1 gene) locus is genome-wide associated with Alzheimer's disease and obesity. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 165B, 283–293.
- Hinney, A., Kesselmeier, M., Jall, S., Volckmar, A.-L., Föcker, M., Antel, J. et al. (2017). Evidence for three genetic loci involved in both anorexia nervosa risk and variation of body mass index. *Molecular Psychiatry*, 22, 192–201.
- Illig, T., Gieger, C., Zhai, G., Römisch-Margl, W., Wang-Sattler, R., Prehn, C. et al. (2010). A genome-wide perspective of genetic variation in human metabolism. *Nature Genetics*, 42, 137–141.
- Jiang, X., O'Reilly, P.F., Aschard, H., Hsu, Y.H., Richards, J.B., Dupuis, J. et al. (2018). Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nature Communications*, 9, 260.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R. & Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 593–602.
- Klasen, F., Meyrose, A.-K., Otto, C., Reiss, F. & Ravens-Sieberer, U. (2017). Mental problems of children and adolescents in Germany. Results of the BELLA study. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 165, 402–407.
- König, I.R. & Greco, F.M.D. (2018). Mendelian randomization: Progressing towards understanding causality. *Annals of Neurology*, 84, 176–177.
- Lam, M., Chen, C.-Y., Li, Z., Martin, A.R., Bryois, J., Ma, X. et al. (2019). Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nature Genetics*, 51, 1670–1678.
- Larsson, S.C., Traylor, M., Markus, H.S. & Michaelsson, K. (2018). Serum parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin d, and risk of alzheimer's disease: A mendelian randomization study. *Nutrients*, 10, 1243.
- Lassale, C., Batty, G.D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sanchez-Villegas, A., Kivimäki, M. et al. (2019). Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular Psychiatry*, 24, 965–986.
- Li, G., Mbuagbaw, L., Samaan, Z., Falavigna, M., Zhang, S., Adachi, J.D. et al. (2014). Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99, 757–767.
- Libuda, L., Antel, J., Hebebrand, J. & Föcker, M. (2017). Ernährung und psychische Erkrankungen. Schwerpunkt depressive Störungen. *Nervenarzt*, 88, 87–101.
- Libuda, L., Laabs, B.-H., Ludwig, C., Buhlmeier, J., Antel, J., Hinney, A. et al. (2019). Vitamin D and the risk of depression: A causal relationship? Findings from a Mendelian randomization study. *Nutrients*, 11, 1085.
- Libuda, L., Naresh, R., Ludwig, C., Laabs, B.-H., Antel, J., Föcker, M. et al. (2020). A Mendelian randomization study on causal effects of 25(OH)vitamin D levels on attention deficit/hyperactivity disorder. *European Journal of Nutrition*. doi:10.1007/s00394-020-02439-2

- Libuda, L., Timmesfeld, N., Antel, J., Hirtz, R., Bauer, J., Führer, D. et al. (2020). Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: Results of a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59, 34153424.
- Linsel-Nitschke, P., Götz, A., Erdmann, J., Braenne, I., Braund, P., Hengstenberg, C. et al. (2008). Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian randomisation study. *PLoS One*, 3, e2986.
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F. & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*, 126, 134–140.
- Meng, X., Li, X., Timofeeva, M. N., He, Y., Spiliopoulou, A., Wei, W.-Q. et al. (2019). Phenome-wide Mendelian-randomization study of genetically determined vitamin D on multiple health outcomes using the UK Biobank study. *International Journal of Epidemiology*, 48, 1425–1434.
- Michaelsson, K., Melhus, H. & Larsson, S. C. (2018). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and major depression: A Mendelian-randomization study. *Nutrients*, 10, 1987.
- Mokry, L. E., Ross, S., Morris, J. A., Manousaki, D., Forgetta, V. & Richards, J. B. (2016). Genetically decreased vitamin D and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 87, 2567–2574.
- Nievergelt, C. M., Maihofer, A. X., Klengel, T., Atkinson, E. G., Chen, C.-Y., Choi, K. W. et al. (2018). Largest genome-wide association study for PTSD identifies genetic risk loci in European and African ancestries and implicates novel biological pathways. doi:10.1101/458562.
- Okereke, O. I., Reynolds, 3rd, C. F., Mischoulon, D., Chang, G., Vyas, C. M., Cook, N. R. et al. (2020). Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: A randomized clinical trial. *JAMA*, 324, 471–480.
- Pardiñas, A. F., Holmans, P., Pocklington, A. J., Escott-Price, V., Ripke, S., Carrera, N. et al. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature Genetics*, 50, 381–389.
- Peters, T., Nullig, L., Antel, J., Naaresh, R., Laabs, B.-H., Tegeler, L. et al. (2020). The role of genetic variation of BMI, body composition, and fat distribution for mental traits and disorders: A look-up and Mendelian randomization study. *Frontiers in Genetics*, 11, 373.
- Revez, J. A., Lin, T., Qiao, Z., Xue, A., Holtz, Y., Zhu, Z. et al. (2020). Genome-wide association study identifies 143 loci associated with 25 hydroxyvitamin D concentration. *Nature Communications*, 11, 1647.
- Sarris, J., Logan, A. C., Akbaraly, T. N., Amminger, G. P., Balanzá-Martínez, V., Freeman, M. P. et al. (2015). Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*, 2, 271–274.
- Shaffer, J. A., Edmondson, D., Wasson, L. T., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N. et al. (2014). Vitamin D supplementation for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, 76, 190–196.
- Shin, S.-Y., Fauman, E. B., Petersen, A.-K., Krumsiek, J., Santos, R., Huang, J. et al. (2014). An atlas of genetic influences on human blood metabolites. *Nature Genetics*, 46, 543–550.
- Smith, G. D. & Ebrahim, S. (2003). 'Mendelian randomization': Can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology*, 32, 1–22.
- Spedding, S. (2014). Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*, 6, 1501–1518.
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V. et al. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, 51, 793803.
- Vellekkatt, F. & Menon, V. (2018). Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Postgraduate Medicine*, 65, 7480.
- Vimaleswaran, K. S., Berry, D. J., Lu, C., Tikkanen, E., Pilz, S., Hiraki, L. T. et al. (2013). Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Medicine*, 10, e1001383.
- Walters, R. K., Polimanti, R., Johnson, E. C., McClintick, J. N., Adams, M. J., Adkins, A. E. et al. (2018). Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 21, 1656–1669.
- Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A. et al. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics*, 51, 1207–1214.
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A. et al. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50, 668681.
- Ye, Y., Yang, H., Wang, Y. & Zhao, H. (2020). A comprehensive genetic and epidemiological association analysis of vitamin D with common diseases/traits in the UK Biobank. *Genetic Epidemiology*, 45, 2435.
- Yengo, L., Sidorenko, J., Kemper, K. E., Zheng, Z., Wood, A. R., Weedon, M. N. et al. (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700,000 individuals of European ancestry. *Human Molecular Genetics*, 27, 3641–3649.
- Yu, D., Sul, J. H., Tsetsos, F., Nawaz, M. S., Huang, A. Y., Zelaya, I. et al. (2019). Interrogating the genetic determinants of Tourette's syndrome and other tic disorders through genome-wide association studies. *American Journal of Psychiatry*, 176, 217–227.
- Zheng, J., Baird, D., Borges, M.-C., Bowden, J., Hemani, G., Haycock, P. et al. (2017). Recent developments in Mendelian randomization studies. *Current Epidemiology Reports*, 4, 330–345.
- Zheng, J., Erzurumluoglu, A. M., Elsworth, B. L., Kemp, J. P., Howe, L., Haycock, P. C. et al. (2017). LD Hub: A centralized database and web interface to perform LD score regression that maximizes the potential of summary level GWAS data for SNP heritability and genetic correlation analysis. *Bioinformatics*, 33, 272–279.

Historie

Manuskript eingereicht: 02.02.2021

Nach Revision angenommen: 22.04.2021

Onlineveröffentlichung: 11.06.2021

Förderung

Open-Access-Veröffentlichung ermöglicht durch die Universität Paderborn.

Interessenkonflikt

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Prof. Dr. oec.troph. Lars Libuda

Institut für Ernährung, Konsum und Gesundheit

Fakultät für Naturwissenschaften

Universität Paderborn

Warburger Str. 100

33098 Paderborn

Deutschland

lars.libuda@uni-paderborn.de