

Externe Nr. **Muster H665**

Name	Muster	Geburtsdatum	23.01.1964	Auftrag Nr.	12804679
Vorname	Manni	Geschlecht	männlich	Eingang am	25.05.2022
Probenentnahme am	25.05.2022 00:00	Validiert von	Dr. Herbert Schmidt	Befundstatus	Endbericht
Probenmaterial	E	Validiert am	26.08.2022	Befundstatus am	25.05.2022

Test	Ergebnis	Einheit	Normbereich	Vorwert	Probenmaterial Methode
Genetik					
Profil Emotionale Befindlichkeit					
5HTR2A (rs6311)	TT				E*
COMT (rs4680)	AG				E*
DRD2 (rs1800497)	GG				E*
FKBP5 (rs13600780)	CT				E*
MTHFR (rs1801131)	GG				E*
MTHFR (rs1801133)	GG				E*
SLC6A4 (rs16965628)	CG				E*
TPH1 (rs7933505)	AA				E*
TPH2 (rs4570625)	GG				E*
BDNF (rs6265)	TT				E*
MAO-A (rs6323)	3,5/3,5				E*
Legende	:				NA)

Grün: vorteilhafter Genotyp
 Gelb: leicht eingeschränkter Genotyp
 Rot: nachteiliger Genotyp
 Achtung: Nicht jede Mutation muss mit einer Einschränkung einhergehen!

Auftrag **12804679**
 Eingang **25.05.2022**
 Bericht **24.02.2023**
 Name **Muster**
 Vorname **Manni**
 Geburtsdatum **23.01.1964**

**biovis Diagnostik MVZ
 GmbH**

Justus-Staudt-Str. 2
 65555 Limburg Offheim

Tel: 06431 / 21248-0
 Fax: 06431 / 21248-66
 Email: info@biovis.de

Index STEF

Profil Emotionale Befindlichkeit

Die emotionale Grundbefindlichkeit eines Menschen wird zu nicht unwesentlichen Teilen durch seine genetische Prädisposition mitbestimmt. Natürlich spielen eine bedeutende Rolle auch Erfahrungen, die ein Mensch in seinem Leben (besonders in der Kindheit) gemacht hat. Allerdings hat nicht zuletzt die Salutogenese-Forschung des Soziologen Aaron Antonovsky gezeigt, dass die Resilienz selbst gegen traumatische Erlebnisse und die Ressourcen, damit umzugehen, individuell ausgeprägt ist.¹ Die Genforschung hat nun gezeigt, dass diese Resilienz nicht ausschließlich erworben wird, sondern vielmehr auch in den Genen liegt. Unterschiedliche Polymorphismen in Genen, die für die emotionale Grundausstattung eines Menschen eine wichtige Rolle spielen, werden in unserem Profil untersucht. Prädispositionen für depressive Zustände, für emotionale Instabilität, ein Suchtverhalten (Alkohol, Tabak) sowie zu ängstlichem und depressivem Verhalten können so identifiziert werden.

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
<i>5HTR2a</i>	Eingeschränkte Serotoninwirkung Erhöhtes Risiko für Depressionen und weitere Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis, v. a. auch bei Kindern Erhöhtes Risiko für SSRI-induzierte Nebenwirkungen
<i>BDNF</i>	Neigung zu Angststörungen und Depressionen Erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten bei Depression Vermindertes und zeitverzögertes Ansprechen auf Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI)
<i>COMT</i>	AA = Met/Met -> niedrigere COMT-Enzymaktivität = "Sorgenkind" Höhere Dopaminwerte Niedrigere Schmerzschwelle Erhöhte Anfälligkeit für Stress und Schlafstörungen Aber effizientere Informationsverarbeitung Medikamente werden z.T. langsamer abgebaut Gestörter Abbau von Catechol-Östrogenen Erhöhtes Risiko für östrogen-abhängige Tumore Erhöhtes Risiko für Blutdruckschwankungen Erhöhtes Risiko für hohe Homocysteinspiegel und KHK GG = Val/Val -> höhere COMT-Enzymaktivität = "Krieger" Niedrigere Dopaminspiegel Höhere Schmerzschwelle Bessere Stressresilienz
<i>DRD2</i>	Erhöhtes Risiko für Suchtverhalten (v.a. für Alkohol und Nikotin, aber auch anderen Drogen) Erhöhtes Risiko für bestimmte neuropsychiatrische Störungen Beeinträchtigung aus eigenen Fehlern zu lernen Erhöhte Prädisposition für chronische Nierenerkrankungen, Bluthochdruck und Fettleibigkeit
<i>FKBP5</i>	Erhöhtes Depressionsrisiko Häufiger auftretende depressive Episoden Besseres Ansprechen auf Antidepressiva einschließlich Citalopram

Auftrag **12804679**
 Eingang **25.05.2022**
 Bericht **24.02.2023**
 Name **Muster**
 Vorname **Manni**
 Geburtsdatum **23.01.1964**

**biovis Diagnostik MVZ
 GmbH**

Justus-Stadt-Str. 2
 65555 Limburg Offheim

Tel: 06431 / 21248-0
 Fax: 06431 / 21248-66
 Email: info@biovis.de

Index STEF

MAO-A	Schneller Katecholaminabbau, dadurch reduzierte Wirkdauer wichtiger Neurotransmitter im synaptischen Spalt Beeinträchtigte Stressregulation Erhöhtes Risiko für (schwere) depressive Erkrankungen
MTHFR	Erniedrigte Folatspiegel Erhöhte Homocysteinspiegel Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
SLC6A4 (5HTT/SERT)	Eingeschränkte Funktion des Serotonin-Transporters Defizitäre Serotoninspiegel Emotionale Instabilität Erhöhtes Risiko für Angststörungen und depressive Erkrankungen Geringeres Ansprechen auf Therapien mit SSRI
TPH1	Eingeschränkte Umwandlung von Tryptophan in 5-HTP Verminderte Serotoninbildung TPH1: Vorkommen v.a. in peripheren Geweben, Störungen assoziiert mit Reizdarm und indirekt mit Schizophrenie
TPH2	TPH2: Vorkommen v.a. im Gehirn, erhöhtes Risiko für Angststörungen und schwere depressive Episoden

5HT2a

Ein funktioneller Polymorphismus im *5HT2a*-Gen (Serotonin-2a-Rezeptor-Gen) (rs6311) stört die Serotonin-Signalweiterleitung und führt zu einer Dysfunktion des 5HT2a-Rezeptors. In wissenschaftlichen Studien konnte der Gendefekt mit vielen zentralnervösen Störungen in Verbindung gebracht werden.ⁱⁱ Für das Vorliegen des C-Allels wird u. a. eine Assoziation mit Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis belegt. Insbesondere Kinder, die homozygot das C-Allel tragen, zeigen demnach signifikant schwerere Krankheitsverläufe als die Vergleichsgruppe.ⁱⁱⁱ Einige der wichtigsten Antidepressiva setzen an der 5HT2a-Schnittstelle an und blockieren den Rezeptor. Die Expression des Serotoninrezeptors 5HT2A erfolgt v. a. im Hippocampus und im frontalen Cortex.

Das Serotonin-2A-Rezeptor-Gen (5HT2a) zeigt den unauffälligen TT-Genotyp. Es kann von einer normalen Serotoninwirkung auf den Serotonin-2A-Rezeptor ausgegangen werden.

BDNF

Das menschliche Gehirn ist fähig, sich permanent weiterzuentwickeln. Eine zentrale Rolle bei der Neuroplastizität des Gehirns spielt der Brain-Derived-Neurotrophic-Faktor (BDNF). Kognitive Leistungen wie abstraktes Denken, Lernen und Gedächtnis sind ohne diesen besonderen Stoff nicht möglich. Unsere Untersuchung weist Polymorphismen im *BDNF*-Gen nach, die Einfluss auf die Bildung des Nervenwachstumsfaktors BDNF nehmen und mit Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis assoziiert sind. Beim *BDNF*-Gen-Polymorphismus Val66Met (rs6265) wird anstelle des kompetenten Nervenwachstumsfaktors BDNF eine unreife, deutlich schwächer wirksame Form des Proteins gebildet.^{iv} Ihr Auftreten ist vor allem bei Trägern des A-Allels mit einer Neigung zu Angststörungen, Depressionen und einem erhöhten Risiko für suizidales Verhalten unter Depression verbunden.^v Auf eine Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) sprechen diese Patienten nur mit einer deutlichen Zeitverzögerung an.^{vi} Ob allgemeine, BDNF-stimulierende Therapieansätze wie kalorische Restriktion, Sport und die Gabe bestimmter Mikronährstoffe zu einer Verbesserung der Befindlichkeit beitragen können, bleibt unklar. Sie sollten dennoch Teil der Behandlung sein.^{vii}

Auftrag **12804679**
Eingang **25.05.2022**
Bericht **24.02.2023**
Name **Muster**
Vorname **Manni**
Geburtsdatum **23.01.1964**

**biovis Diagnostik MVZ
GmbH**

Justus-Staudt-Str. 2
65555 Limburg Offheim

Tel: 06431 / 21248-0
Fax: 06431 / 21248-66
Email: info@biovis.de

Index

STEF

Das *Brain-derived-Neurotrophic-Faktor-Gen (BDNF)* zeigt den homozygoten TT-Genotyp. Es liegt die genetische Prädisposition für eine stark reduzierte Enzymaktivität vor. Der vorgefundene Genotyp korreliert mit einem deutlich erhöhten Risiko für Angststörungen und depressive Erkrankungen. Auf eine Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) sprechen betroffene Patienten vermindert an.

COMT

Das *COMT*-Gen kodiert ein Enzym des Nervensystems, das die Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin abbaut, indem es ihnen eine Methylgruppe aus SAM-e überträgt.^{viii} Der rs4680-Polymorphismus ist verbunden mit einer geringeren Aktivität des COMT-Proteins und höheren Dopaminwerten im präfrontalen Kortex (Gehirn) (AA) sowie einer höheren Aktivität des COMT-Proteins und niedrigeren Dopaminwerten im präfrontalen Kortex (Gehirn) (GG). Im Gehirn baut COMT Dopamin und Noradrenalin je nach Genotyp in unterschiedlichem Maße ab. Dies beeinflusst, wie viel von diesen Neurotransmittern vorhanden ist. Im Körper baut COMT verschiedene Verbindungen ab, darunter östrogenähnliche Hormone. AA gilt als das ‚Risiko‘- oder ‚schlechte‘ Allel, unter anderem, weil dieses Allel-Träger nicht gut mit Stress umgehen können und weil ein niedrigerer COMT-Wert Probleme mit der Methylierung und dem Abbau von Östrogen-Nebenprodukten (Katechol-Östrogenen) verursachen kann.^{ix}

Das *COMT*-Gen zeigt den AG-Genotyp mit intermediärer Enzymaktivität. Es kann von einer normalen Abbaugeschwindigkeit der Katecholamine ausgegangen werden.

DRD2-Gen

Das *DRD2*-Gen kodiert den Dopamin-D2-Rezeptor (DRD2). Er ist einer von fünf verschiedenen Dopaminrezeptoren. Mehrere pathologische Zustände wie die Parkinson-Krankheit, Schizophrenie und das Restless Legs-Syndrom werden mit einer Dysregulation der dopaminergen Signalübertragung in Verbindung gebracht. Der Polymorphismus rs1800497(T) wird mit einer reduzierten Anzahl von Dopamin-Bindungsstellen im Gehirn in Verbindung gebracht, und man nimmt an, dass er eine Rolle bei Alkoholisimus, Rauchen und bestimmten neuropsychiatrischen Störungen spielt.^x Die verringerte Anzahl von Dopamin-Bindungsstellen könnte bei der Nikotinsucht eine Rolle spielen, indem sie einen unterstimulierten Zustand hervorruft, der durch Rauchen (und/oder den Konsum anderer Drogen) gemildert werden kann.^{xi} Der Polymorphismus wird auch mit einer verringerten Fähigkeit zum Fehler-Coping und einem verstärkten Suchtverhalten in Verbindung gebracht.^{xii}

Der vorliegende Genotyp GG ist mit einer normalen Anzahl an Dopamin-Bindungsstellen D2 im Gehirn assoziiert. D2-Rezeptoren haben zwei Hauptaufgaben v.a. im ZNS: Zum einen wirken sie hemmend auf die Signalweiterleitung ein, zum anderen erhöhen sie die Permeabilität der Kaliumkanäle, wodurch das Ruhepotential einer Nervenzelle stabilisiert wird. Bei der vorliegenden Form besteht ein erhöhtes Risiko für Depressionen nach sehr belastenden Lebensereignissen.

FKBP5

Das *FKBP5*-Gen kodiert das FK506-bindende Protein 5 oder die FKBP-Prolyliso-merase 5. FKBP5 reguliert Teile des Immunsystems und grundlegende Zellfunktionen. Es ist auch ein wichtiger Bestandteil der Stressreaktion. Es reguliert die Empfindlichkeit von Glukokortikoidrezeptoren. Das bedeutet, dass es die Wirkung von Stresshormonen auf den Körper verändern kann. Der Polymorphismus rs1360780(T) erhöht das Risiko, in einen depressiven Zustand zu geraten; Träger des Allels sprechen allerdings besser auf Antidepressiva an.^{xiii}

Auftrag 12804679
Eingang 25.05.2022
Bericht 24.02.2023
Name Muster
Vorname Manni
Geburtsdatum 23.01.1964

**biovis Diagnostik MVZ
GmbH**

Justus-Stadt-Str. 2
65555 Limburg Offheim

Tel: 06431 / 21248-0
Fax: 06431 / 21248-66
Email: info@biovis.de

Index

STEF

Es wurde der heterozygote CT Genotyp nachgewiesen. Dieser geht mit einem erhöhten Depressionsrisiko einher.

MAO-A

Das *MAO-A*-Gen kodiert die Monoaminoxidase A, welche unter anderem Serotonin und Dopamin abbaut. Das dabei entstehende Metabolit 5-Hydroxyindolacetaldehyd wird dann über das Enzym Aldehyd-Dehydrogenase (ADH) zu 5-Hydroxyindolessigsäure weiter verstoffwechselt und über den Urin ausgeschieden. Der Polymorphismus rs6323(G) kodiert eine höhere Aktivitätsform des Enzyms und steht in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für schwere depressive Episoden.^{xiv}

Sowohl das 3,5 Repeat Allel als auch das 4,0 Repeat Allel des MAO-A-Gens ist mit verstärkter Enzym-Aktivität assoziiert. Insofern ist nicht nur bei Homozygotie, sondern auch bei einer Heterozygotie für diese funktionell gleichsinnig wirkenden Allele eine genetische Prädisposition für einen schnellen Abbau der Katecholamine gegeben. Da die hohe Enzymaktivität die Wirkdauer wichtiger Neurotransmitter im synaptischen Spalt reduziert, wird die Stressregulation durch niedrige Neurotransmitterspiegel beeinträchtigt. Das Risiko für ein Auftreten depressiver Erkrankungen ist erhöht.

MTHFR

Das *MTHFR*-Gen kodiert ein Enzym, das als Methylentetrahydrofolat-Reduktase oder MTHFR bekannt ist. Dieses Enzym ist von zentraler Bedeutung für den Folatstoffwechsel, die DNA-Produktion und die Methylierungswege, die für alle Körperfunktionen wichtig sind.^{xv} Eine niedrige MTHFR-Aktivität (rs1801133 bzw. C677T) kann zu einem Anstieg von Homocystein, einer entzündlichen Aminosäure, führen. Erhöhtes Homocystein kann sich abträglich auf die Gesundheit auswirken; es wurde mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, eingeschränkter Gehirnfunktion und Autoimmunität in Verbindung gebracht.^{xvi} Zusammen mit dem Polymorphismus rs1801131 (bzw. A1298C) ist rs1801133 mit einer Empfänglichkeit für Vitiligo verbunden laut einer Metastudie.^{xvii} Zudem erhöhen entsprechende Mutationen das Risiko für die Entstehung venöser Thrombosen und Migräne.

Es wurde lediglich eine homozygote Punktmutation im SNP rs1801131 festgestellt. Eine Mutation im SNP rs1801133 ist nicht vorhanden. Die alleinige Mutation im SNP rs1801131, wie in diesem Fall, geht nicht mit einem erhöhten Risiko einher.

SLC6A4 (5HTT/SERT)

Das *SLC6A4*-Gen kodiert den Serotonin-Transporter (SERT). Weil Serotoninals Resource wertvoll ist, wird es nach der Signalübertragung im Gehirn wiederverwertet. Dies leitet der Serotonin-Transporter (SERT) in die Wege, der das Serotonin aus dem synaptischen Spalt aufnimmt, in das präsynaptische Neuron zurückbefördert und so erneut verfügbar macht. Der Polymorphismus rs16965628 ist mit dem Auftreten emotionaler Instabilität assoziiert.^{xviii}

Das Serotonin-Transporter-Gen (SERT) zeigt den heterozygoten CG- Genotyp. Es liegt die genetische Prädisposition für eine leicht eingeschränkte Funktion des Serotonin-Transporters vor. Aufgrund defizitärer Serotoninspiegel korreliert der vorgefundene Genotyp mit einem erhöhten Risiko für Angststörungen und depressive Erkrankungen.

TPH1

Das *TPH1*-Gen kodiert eines der Enzyme der Tryptophan-Hydroxylase (TPH). TPH ist der Name für Enzyme, die die Aminosäure L-Tryptophan in die Aminosäure 5-Hydroxytryptophan umwandeln. Dieser Prozess ist wesentlich für die Biosynthese von Serotonin. Der Mensch hat neben zwei Isoformen des Enzyms TPH1, die in mehreren Geweben des Körpers gebildet werden, eine zweite Variante TPH2, die nur im Gehirn

Auftrag **12804679**
Eingang **25.05.2022**
Bericht **24.02.2023**
Name **Muster**
Vorname **Manni**
Geburtsdatum **23.01.1964**

**biovis Diagnostik MVZ
GmbH**

Justus-Stadt-Str. 2
65555 Limburg Offheim

Tel: 06431 / 21248-0
Fax: 06431 / 21248-66
Email: info@biovis.de

Index

STEF

nachgewiesen wurde. Der Polymorphismus rs7933505 des TPH1-Gens wird indirekt mit dem Auftreten von Schizophrenie in Verbindung gebracht.^{xix}

Es wurde der AA Genotyp nachgewiesen. Das C-Allel ist assoziiert mit erhöhtem Risiko für Schizophrenie und Angstzuständen. Da TPH1 v.a. auch in den enterochromaffinen Zellen Pankreas und des Duodenums gebildet werden, kann eine Mutation auch mit einem erhöhten Risiko für Reizdarm und mit einer reduzierten peripheren Serotoninbildung einher gehen.

TPH2

Das *TPH2*-Gen kodiert die Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2). TPH2 ist ein Enzym, das zur Produktion des chemischen Botenstoffs Serotonin beiträgt. TPH2-Varianten können die Aktivität von TPH2 verringern. Dies kann zu einer geringeren Serotoninproduktion führen. Die Verbindung von TPH2-Polymorphismen mit psychiatrischen Krankheitsbildern wird diskutiert.^{xx} Die TPH2-Variante rs4570625 wird mit dem Auftreten schwerer depressiver Episoden in Verbindung gebracht.^{xxi}

Das Tryptophan-Hydroxylase2-Gen (TPH2) zeigt im rs4570625 den häufiger auftretenden GG- Genotyp. Dieser ist in diesem Fall mit einem erhöhten Risiko für Angststörungen assoziiert und wird mit dem Auftreten schwerer depressiver Episoden in Verbindung gebracht.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre Biovis-Diagnostik

Achtung: Die aufgeführten Empfehlungen stellen nur Hinweise auf Basis der erhobenen Befunde und etwaiger klinischer Angaben dar. Sie sind ausschließlich an die medizinische Fachperson (Arzt oder Therapeut) gerichtet und **nicht** zur Weitergabe an den Patienten gedacht. Sie können nicht die Beurteilung und Therapie vor Ort durch den behandelnden Arzt / Therapeuten ersetzen. Die Verantwortung für die letztendliche Maßnahme / Auswahl / Dosierung liegt im Einzelfall bei dem jeweiligen verantwortlichen Arzt oder Therapeuten. Beachten Sie bitte auch, dass bei bestehenden Grunderkrankungen und bei der Einnahme von gewissen Medikamenten Kontraindikationen / Wechselwirkungen mit den empfohlenen Arzneimitteln / Nährstoffsupplementen auftreten können. Diese müssen vor Beginn der Therapie durch den Arzt oder Therapeuten abgeklärt werden.

Zum Erreichen eines besonderen medizinischen Zweckes können bei einzelnen Substanzen die Dosierungsempfehlungen über denen der EU-Verordnung 2016/128 liegen.

Auftrag **12804679**
Eingang **25.05.2022**
Bericht **24.02.2023**
Name **Muster**
Vorname **Manni**
Geburtsdatum **23.01.1964**

**biovis Diagnostik MVZ
GmbH**

Justus-Stadt-Str. 2
65555 Limburg Offheim

Tel: 06431 / 21248-0
Fax: 06431 / 21248-66
Email: info@biovis.de

Index

STEF

Literaturquellen:

ⁱ Antonovsky A. Health, stress, and coping. New perspectives on mental and physical well-being, San Francisco 1979; Antonovsky A. Unraveling the mystery of health. How people manage stress and stay well, San Francisco 1987; Antonovsky A. Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit. Erweiterte deutsche Ausgabe von Alexa Franke, Tübingen 1997.

ⁱⁱ Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 15;60(2):84-92. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.08.024. Epub 2005 Nov 21. PMID: 16300747.

ⁱⁱⁱ Gadow KD, Smith RM, Pinsonneault JK. Serotonin 2A receptor gene (HTR2A) regulatory variants: possible association with severity of depression symptoms in children with autism spectrum disorder. *Cogn Behav Neurol*. 2014 Jun;27(2):107-16. doi: 10.1097/WNN.000000000000028. PMID: 24968012; PMCID: PMC8745376.

^{iv} Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003 Jan 24;112(2):257-69. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7. PMID: 12553913; Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004 May 5;24(18):4401-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004. PMID: 15128854; PMCID: PMC6729450.

^v Sarchiapone M, Carli V, Roy A, Iacoviello L, Cuomo C, Latella MC, di Giannantonio M, Janiri L, de Gaetano M, Janal MN. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2008;57(3):139-45. doi: 10.1159/000142361. Epub 2008 Jul 7. PMID: 18600033; Schenkel LC, Segal J, Becker JA, Manfro GG, Bianchin MM, Leistner-Segal S. The BDNF Val66Met polymorphism is an independent risk factor for high lethality in suicide attempts of depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 16;34(6):940-4. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.023. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20433887.

^{vi} Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016 Mar;102:72-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26519901; PMCID: PMC4763983.

^{vii} Bawari S, Tewari D, Argüelles S, Sah AN, Nabavi SF, Xu S, Vacca RA, Nabavi SM, Shirooie S. Targeting BDNF signaling by natural products: Novel synaptic repair therapeutics for neurodegeneration and behavior disorders. *Pharmacol Res*. 2019 Oct;148:104458. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104458. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31546015.

^{viii} Heinz A, Smolka MN. The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci*. 2006;17(3):359-67. doi: 10.1515/revneuro.2006.17.3.359. PMID: 16878403.

^{ix} Lovallo WR, Enoch MA, Sorocco KH, Vincent AS, Acheson A, Cohoon AJ, Hodgkinson CA, Goldman D. Joint Impact of Early Life Adversity and COMT Val158Met (rs4680) Genotypes on the Adult Cortisol Response to Psychological Stress. *Psychosom Med*. 2017 Jul/Aug;79(6):631-637. doi: 10.1097/PSY.0000000000000481. PMID: 28452825; PMCID: PMC5489380.

^x Pohjalainen T, Rinne JO, Nägren K, Lehtikainen P, Anttila K, Syvälahti EK, Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry*. 1998 May;3(3):256-60. doi: 10.1038/sj.mp.4000350. PMID: 9672901.

^{xi} Blum K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, Taub M, Montgomery AR, Sheridan PJ, Cull JG. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics*. 1996 Aug;6(4):297-305.

^{xii} Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, Ullsperger M. Genetically determined differences in learning from errors. *Science*. 2007 Dec 7;318(5856):1642-5. doi: 10.1126/science.1145044. PMID: 18063800.

^{xiii} Lekman M, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ, Lipsky R, Wisniewski SR, Manji H, McMahon FJ, Paddock S. The FKBP5-gene in depression and treatment response—an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun 15;63(12):1103-10. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.10.026. Epub 2008 Jan 11. PMID: 18191112; PMCID: PMC2587308; Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, Papiol S, Seaman S, Lucae S, Kohli MA, Nickel T, Künzel HE, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Kern N, Brunner J, Modell S, Baghai T, Deiml T, Zill P, Bondy B, Rupprecht R,

Auftrag **12804679**
Eingang **25.05.2022**
Bericht **24.02.2023**
Name **Muster**
Vorname **Manni**
Geburtsdatum **23.01.1964**

**biovis Diagnostik MVZ
GmbH**

Justus-Stadt-Str. 2
65555 Limburg Offheim

Tel: 06431 / 21248-0
Fax: 06431 / 21248-66
Email: info@biovis.de

Index

STEF

Messer T, Köhnlein O, Dabitz H, Brückl T, Müller N, Pfister H, Lieb R, Mueller JC, Löhmussaar E, Strom TM, Bettecken T, Meitinger T, Uhr M, Rein T, Holsboer F, Muller-Myhsok B. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet.* 2004 Dec;36(12):1319-25. doi: 10.1038/ng1479. Epub 2004 Nov 21. PMID: 15565110.

^{xiv} Zhang J, Chen Y, Zhang K, Yang H, Sun Y, Fang Y, Shen Y, Xu Q. A cis-phase interaction study of genetic variants within the MAOA gene in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2010 Nov 1;68(9):795-800. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.004. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20691428.

^{xv} Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25449138.

^{xvi} Bouzidi N, Hassine M, Fodha H, Ben Messaoud M, Maatouk F, Gamra H, Ferchichi S. Association of the methylene-tetrahydrofolate reductase gene rs1801133 C677T variant with serum homocysteine levels, and the severity of coronary artery disease. *Sci Rep.* 2020 Jun 22;10(1):10064. doi: 10.1038/s41598-020-66937-3. PMID: 32572074; PMCID: PMC7308346.

^{xvii} Zhang HZ, Wu JH, Huang Q, Yang Q, Sima Q, Chen KY, Li ZR, He GH. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) rs1801131 and rs1801133 polymorphisms with susceptibility to vitiligo: A meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Jul;20(7):2359-2368. doi: 10.1111/jocd.13857. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33219596.

^{xviii} Cengiz M, Okutan SN, Bayoglu B, Sakalli Kani A, Bayar R, Kocabasoglu N. Genetic Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene, SLC6A4 rs16965628, Is Associated with Obsessive Compulsive Disorder. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015 May;19(5):228-34. doi: 10.1089/gtmb.2014.0319. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25751280.

^{xix} Andreou D, Saetre P, Werge T, Andreassen OA, Agartz I, Sedvall GC, Hall H, Terenius L, Jönsson EG. Tryptophan hydroxylase gene 1 (TPH1) variants associated with cerebrospinal fluid 5-hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid concentrations in healthy volunteers. *Psychiatry Res.* 2010 Dec 30;180(2-3):63-7. doi: 10.1016/j.psychres.2009.11.018. Epub 2010 May 23. PMID: 20580984.

^{xx} Ottenhof KW, Sild M, Lévesque ML, Ruhé HG, Booij L. TPH2 polymorphisms across the spectrum of psychiatric morbidity: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Sep;92:29-42. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.018. Epub 2018 May 19. PMID: 29775696.

^{xxi} Gao J, Pan Z, Jiao Z, Li F, Zhao G, Wei Q, Pan F, Evangelou E. TPH2 gene polymorphisms and major depression – a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(5):e36721. doi: 10.1371/journal.pone.0036721. Epub 2012 May 31. PMID: 22693556; PMCID: PMC3365065.