

## 6. Diskussion

### 6.1. Gruppenvergleiche der schizophrenen Patienten gegen die gesunden Probanden

Die Verteilung sowohl der Genotypen als auch der Allele ist in der Gruppe der Patienten ähnlich wie in der der Probanden. Der  $\chi^2$ -Test und der Homogenitätstest nach Rao waren beide nicht signifikant (Kapitel 5.2.). Damit bestätigt sich die in dieser Arbeit aufgestellte Nebenhypothese 1 (Kapitel 3.) nicht.

Ein signifikantes Ergebnis, das heißt, die Häufung eines Genotyps in der einen Gruppe und die Verminderung dieses Genotyps in der anderen Gruppe, könnte man bei einem monokulären krankheitsverursachenden Gen erwarten. Für die Annahme eines multiplikativen Multilokusmodells (Kapitel 2.1.2.1.) und den bei der Suche nach einem Suszeptibilitätsgen (Kapitel 2.1.2.1.) entstehenden Problemen ist ein positives Ergebnis bei diesen geringen Fallzahlen sehr unwahrscheinlich. Das negative Ergebnis passt damit gut in die Strategie, Suszeptibilitätsgene mit Hilfe eines dazwischengeschalteten intermediären Phänotyps zu ermitteln. Verschiedene Forschungsgruppen konnten zwar direkte Zusammenhänge zwischen anderen Genveränderungen und Diagnosen herstellen, aber diese Zusammenhänge konnten häufig nicht reproduziert werden (Kapitel 2.1.2.2.).

Die Verteilung des Alters und des Geschlechts weist eine signifikant ungleiche Verteilung auf die Gruppe der Patienten und die Gruppe der gesunden Probanden auf (Abschnitt 5.2.). Dies könnte auf Selektionseffekte zurückzuführen sein. Da Geschlechterdifferenzen (Kapitel 2.2.2.2.) und Altersdifferenzen (Kapitel 2.2.2.1.) für die Amplituden der akustisch evozierten N100 Amplitude bekannt sind, wurden wegen der ungleichen Verteilungen des Alters und des Geschlechts diese Komponenten in die MANOVA bzw. ANOVA aufgenommen (Kapitel 5.5.).

## 6.2. Gruppenvergleiche zwischen den Genotypen innerhalb der gesunden Probanden und innerhalb der schizophrenen Patienten

Sowohl die Genotypen der gesunden Probanden als auch der schizophrenen Patienten befinden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium. Alter und Geschlecht sind gleich über die einzelnen Genotypen in der Gruppe der Gesunden wie auch in der Gruppe der Kranken verteilt.

## 6.3. Verteilung von klinischen Daten auf die Genotypen der schizophrenen Patienten.

Lediglich bei der Krankheitsdauer in Jahren fand sich ein Trend (Kapitel 5.4.), alle anderen klinischen Daten waren über die Genotypen der Patienten gleich verteilt. Ein positiver Befund hätte für eine Modulation des Krankheitsverlaufes durch einen Genotyp gesprochen. Aufgrund der schon geringen Fallzahlen und der Verteilung der Ergebnisse über eine Vielzahl von Zellen, ist eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse mit ihren kleinen Gruppen nicht möglich.

## 6.4. Diskussion der MANOVA

Die in anderen Forschungsgruppen gefundenen Ergebnisse über eine kleinere akustisch evozierte N100 Amplitude in der Gruppe der schizophrenen Patienten gegenüber der Gruppe gesunder Probanden (Kapitel 2.2.2.6.) hat sich in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Damit konnte die in Kapitel 3 aufgestellte Haupthypothese 1 untermauert werden.

Auch eine Amplitudenveränderung mit steigendem Alter (Kapitel 2.2.2.1.) konnte, wie in der Nebenhypothese 2 vermutet (Kapitel 3.), nachgewiesen werden. Wir können dies als einen positiven Qualitätsnachweis für unsere Studie werten.

Für den Faktor Geschlecht (Kapitel 2.2.2.2.) fanden sich keine signifikanten Werte. Eine fragliche Geschlechterabhängigkeit der akustisch evozierten N100 Amplitude konnte somit nicht nachgewiesen werden. Die in Kapitel 3 aufgestellte Nebenhypothese 3 konnte somit nicht bestätigt werden.

Für den in der Haupthypothese 2 (Kapitel 3.) angenommenen Einfluss der Genotypen auf die akustisch evozierte N100 Amplitude an Fz und Cz zusammen wurden in der MANOVA signifikante Ergebnisse ermittelt (Kapitel 5.5.4.). Diese Ergebnisse konnten für beide Elektroden getrennt in der Post Hoc ANOVA bestätigt werden. Besonders die Amplituden der Genotypen 76/78 und 80/82 scheinen gegenüber den Amplituden der Genotypen 76/82, 78/80, 78/82 und 80/80 verringert zu sein. Dieser Effekt zeigte sich deutlich bei der Durchführung der Kontrastanalyse in der kombinierten Patienten/Probanden Gruppe (Diagramm 4) und in der Patientengruppe (Diagramm 5). Besonders in der Patientengruppe war die Anzahl der gefundenen Signifikanzen und Trends hoch. In der gesunden Probandengruppe (Diagramm 6) kam es nicht zu diesem Effekt. Nicht einmal ein Trend konnte hier mit der Kontrastanalyse ermittelt werden. Daraus resultiert die Schlussfolgerung, dass die Amplitudenveränderungen in der Gesamtgruppe eine Folge der Amplitudenveränderungen in der Patientengruppe sind. Der Effekt einer Amplitudenveränderung über die verschiedenen Genotypen scheint also hauptsächlich bei den schizophrenen Patienten zu existieren. Dies konnte bei der Prüfung der Genotyp-Diagnoseninteraktion (Kapitel 5.5.5.) gegenüber den akustisch evozierten N100 Amplituden jedoch nicht bestätigt werden.

Dieses Ergebnis passt damit zu dem aufgestellten multiplikativen multilocus Modell als genetische Grundlage der Schizophrenie. So

ist die Diagnose Schizophrenie nicht direkt an einen bestimmten Genotyp gebunden (Kapitel 6.1.). Für eine Veränderung intermediärer pathophysiologischer Marker der Schizophrenie konnten aber Kandidatengene festgestellt werden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Genotypen 76/78 und 80/82 nicht die Ursache der Schizophrenie sind. Sie besitzen aber einen Einfluss auf die akustisch evozierte N100 Amplitude als intermediären Phänotyp der Erkrankung.

Leider ist die Wirkung des (CA)<sub>n</sub> Dinukleotid-Genpolymorphismus auf Struktur und Funktion des D2 Rezeptors noch völlig unerforscht. Wir können dennoch versuchen, eine Voraussage über die Funktion der den Genotypen entsprechenden Rezeptoren zu machen. Neuroleptika blockieren die Dopaminrezeptoren und führen über eine Herabregulation des Rezeptors bei erhöhtem Dopaminspiegel zu einer Abnahme der Symptome (Kapitel 2.1.1.). Geht man weiterhin von einer Amplitudenabnahme als Maß für die neuropathologischen Prozesse der Schizophrenie aus, so wäre bei den Genotypen 76/78 und 80/82, die mit einer verkleinerten Amplitude einhergehen, mit einer verstärkten Rezeptorwirkung zu rechnen. Umgekehrt müsste für die Genotypen 76/82, 78/80, 78/82 und 80/80, welche mit einer nicht so stark verringerten Amplitude einhergehen, die Rezeptorwirkung am Dopamin D2 Rezeptor relativ geringer sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie beruhen für genetische Untersuchungen auf relativ geringen Fallzahlen. Verstärkt wird dieses Problem durch die Aufteilung der schon geringen Fallzahlen auf eine große Menge von verschiedenen Genotypen, so dass die zu vergleichenden Gruppen teilweise nur aus wenigen Personen bestehen. Dieses senkt die statistische Aussagekraft der durchgeführten Untersuchungen.

An dem Problem der Aufteilung der Genotypen wurde intensiv gearbeitet. Es wurden verschiedene Modelle untersucht, bei denen die Gruppen nicht einfach nach Genotyp, sondern nach bestimmten Allelfrequenzen geordnet sind. In unserem Falle sind dies sechs

Gruppen mit einer Basenpaarlänge von 74 bis 78 kb. Da jede Person zwei Allele besitzt, muss sie somit auch zweimal in den Gruppen enthalten sein. In gleicher Weise gingen Virgos et al. (2001) in ihrer Assoziationsstudie für die Diagnose Schizophrenie und den (GT)<sub>n</sub> Dinucleotid-Genpolymorphismus auf dem DRD2 Rezeptorgen beziehungsweise den (CA)<sub>n</sub> Dinucleotid-Genpolymorphismus auf dem Neutrophin-3 Gen vor.

Leider konnten wir mit Hilfe dieses Modells keine positiven Ergebnisse erzielen, die unsere Haupthypothese 2 bezüglich einer Assoziation zwischen dem (CA)<sub>n</sub> Dinucleotid-Genpolymorphismus und der akustisch evozierten N100 Amplitude (Kapitel 3.) bestätigt hätten.

Es bleibt also für weitere Forschungen Raum, unsere Messungen mit größeren Fallzahlen und weiter verfeinerten Auswertungsmethoden zu erhärten.