

5. Ergebnisse

5.1. Auswahl der (CA)_n Dinukleotidsequenzen und Fälle

Die (CA)_n Dinukleotidsequenzen wurden durch das Max-Delbrück-Zentrum Berlin ermittelt und zur Verfügung gestellt. Die Sequenzen mit einer Länge von 74, 76, 78, 80, 82 und 84 kb (Kapitel 2.1.2.3.) verhalten sich ähnlich wie Allele und sind somit zweimal auf dem menschlichen Genom vorhanden. Wir erhalten nach Kombination der zwei für eine Person ermittelten (CA)_n Dinukleotidsequenzen den entsprechenden Genotyp. Als erstes erfolgte die Bestimmung der Anzahl der ermittelten Genotypen für die gesunden Probanden und die schizophrenen Patienten gemeinsam:

Genotyp	Häufigkeit	Prozent
74/78	1	0,3
74/80	1	0,3
76/76	4	1,1
76/78	14	3,8
76/80	42	11,5
76/82	28	7,7
78/78	7	1,9
78/80	43	11,8
78/82	17	4,7
80/80	96	26,3
80/82	91	24,9
80/84	3	0,8
82/82	18	4,9
Gesamt	365	100,0

Tab.2: Gesamtgruppe aller untersuchten Fälle.

Aus dieser Gesamtgruppe der untersuchten kranken und gesunden Personen wurden die Genotypen mit einer Anzahl unter zehn Personen aus den weiteren Berechnungen entfernt. Dies betrifft die Gruppen 74/78, 74/80, 76/76, 78/78 und 80/84. Der Grund

dafür ist die Annahme, dass die zu kleinen Gruppen mit ihrer geringen statistischen Kraft das Ergebnis in positiver bzw. negativer Weise beeinflussen könnten.

Die Amplitudenhöhen der eingehenden Fälle müssen der Gausschen Normalverteilung entsprechen. Sie wurden deshalb mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest überprüft. Bei zwei Fällen lag die Amplitudenhöhe an der Fz und Cz Elektrode außerhalb der vierfachen Standardabweichung. Erst nachdem diese aus der Gesamtgruppe entfernt wurden (Sachs 1978), konnte eine Standardnormalverteilung der Amplitudenhöhen festgestellt werden.

Genotyp	Häufigkeit	Prozent
76/78	14	4,0
76/80	41	11,8
76/82	28	8,1
78/80	42	12,1
78/82	17	4,9
80/80	96	27,7
80/82	91	26,2
82/82	18	5,2
Gesamt	347	100,0

Tab. 3: Ausgewählte Untersuchungsgruppe.

Die so ausgewählte Untersuchungsgruppe bildet die Grundlage für alle weiteren Berechnungen.

5.2. Gruppenvergleiche der schizophrenen Patienten gegen die gesunden Probanden

In einem zweiten Schritt wurde die ausgewählte Untersuchungsgruppe in die Gruppe der Probanden und die der Patienten geteilt. Die Gruppen wurden hinsichtlich verschiedener Parameter und mit Hilfe verschiedener Tests verglichen. Es konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Allele nach Prüfung mit dem Homogenitätstest nach Rao festgestellt werden ($\chi^2=0,2736$; $df=3$; $p>0,05$). Auch die Genotypen (χ^2 -Test: $\chi^2=4,855$; $df=7$; $p=0,678$) waren nicht signifikant auf die Gruppen verteilt. Das Geschlecht (χ^2 -Test: $\chi^2=16,274$; $df=1$; $P<0,001$) und das Alter (T-Test bei unabhängigen Stichproben: $T=-5,977$; $df=260$; $p<0,001$) hingegen wiesen eine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den Probanden und den Patienten auf.

	Gesunde Probanden	Schizophrene Patienten
N (m/w) ¹⁾	249 (129/120)	98 (74/24)
Alter±SA ²⁾	41±15,3	32,4±10,4
Allelfrequenz 76±SA ³⁾	0,1205±0,0146	0,1173±0,0230
Allelfrequenz 78±SA ³⁾	0,1024±0,0136	0,1122±0,0225
Allelfrequenz 80±SA ³⁾	0,5321±0,0224	0,5153±0,0357
Allelfrequenz 82±SA ³⁾	0,2450±0,0193	0,2551±0,0311
Genotyp (N (%)) ⁴⁾	76/78 8 (3,2%)	6 (6,1%)
Genotyp (N (%)) ⁴⁾	76/80 32 (12,9%)	9 (9,2%)
Genotyp (N (%)) ⁴⁾	76/82 20 (8,0%)	8 (8,2%)
Genotyp (N (%)) ⁴⁾	78/80 33 (13,3%)	9 (9,2%)
Genotyp (N (%)) ⁴⁾	78/82 10 (4,0%)	7 (7,1%)
Genotyp (N (%)) ⁴⁾	80/80 67 (26,9%)	29 (29,6%)
Genotyp (N (%)) ⁴⁾	80/82 66 (26,5%)	25 (25,5%)
Genotyp (N (%)) ⁴⁾	82/82 13 (5,2%)	5 (5,1%)

Tab. 4: Zwischengruppenvergleich von demographischen Daten und der Allel- und Genotypfrequenz von schizophrenen Patienten und gesunden Probanden.

1) $\chi^2=16,274$; $df=1$; $P<0,001$

2) $T=-5,977$; $df=260$; $p<0,001$

3) $\chi^2=0,2736$; $df=3$; $p>0,05$

4) $\chi^2=4,855$; $df=7$; $p=0,678$

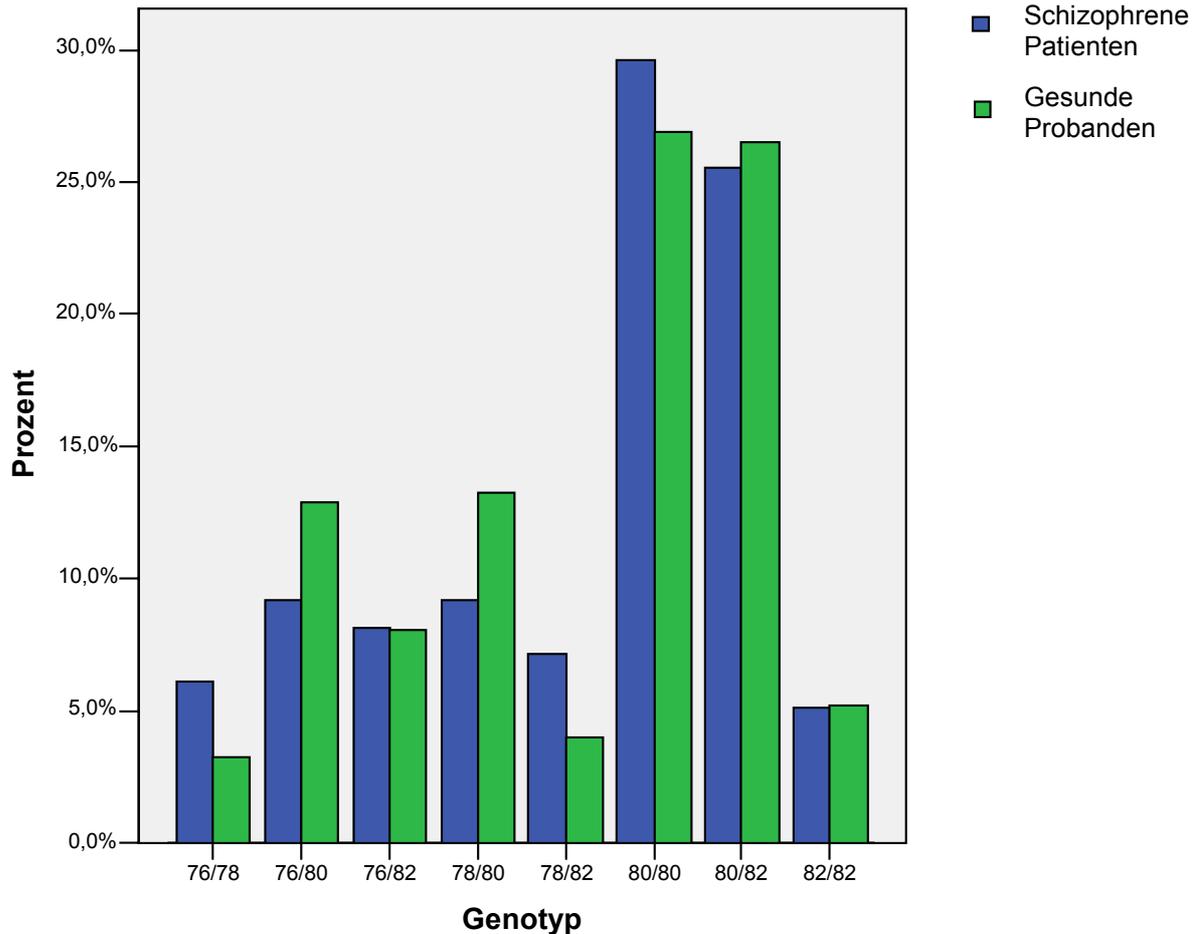


Diagramm 1: Verteilung der einzelnen Genotypen auf schizophrene Patienten und gesunde Probanden.

5.3. Gruppenvergleiche zwischen den einzelnen Genotypen innerhalb der gesunden Probanden und innerhalb der schizophrenen Patienten

Die Gruppe der Probanden befindet sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=10,907$; $df=6$; $p>0,05$). Eine unterschiedliche Verteilung der Geschlechter (χ^2 -Test: $\chi^2=6,422$; $df=7$; $p=0,491$) und des Alters (ANOVA erstellt mit Alter als abhängige Variable und Genotyp als Faktor: $F=1,494$; $df=7$; $p=0,170$) auf die Genotypen konnte nicht festgestellt werden.

Gesunde Probanden	Anzahl (%)	Geschlecht m/w ¹⁾	Alter±SA ²⁾
Gesamt	249 (100%)	129/120	41,0±15,3
76/78	8 (3,2%)	5/3	46,1±18
76/80	32 (12,9%)	14/18	36,6±12,9
76/82	20 (8,0%)	9/11	42,1±19,0
78/80	33 (13,3%)	22/11	39,2±14,0
78/82	10 (4,0%)	7/3	51,5±12,2
80/80	67 (26,9%)	32/35	42,4±15
80/82	66 (26,5%)	34/32	40,7±16,2
82/82	13 (5,2%)	6/7	37,1±12,4

Tab. 5: Geschlechts- und Altersverteilung zwischen den Genotypen der gesunden Probanden.

1) $\chi^2=6,422$; $df=7$; $p=0,491$

2) $F=1,494$; $df=7$; $p=0,170$

Die Gruppe der Patienten befindet sich ebenfalls im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=10,058$; $df=6$; $p>0,05$). Eine signifikante Verteilung der Geschlechter ($\chi^2=5,635$; $df=7$; $p=0,583$) und des Alters (ANOVA erstellt mit Alter als abhängige Variable und Genotyp als Faktor: $F=0,922$; $df=7$; $p=0,493$) auf die Genotypen konnte auch hier nicht festgestellt werden.

Schizophrene Patienten	Anzahl (%)	Geschlecht m/w ¹⁾	Alter±SA ²⁾
Gesamt	98 (100%)	74/24	32,4±10,4
76/78	6 (6,1%)	4/2	31,7±8,4
76/80	9 (9,2%)	7/2	29,8±10,2
76/82	8 (8,2%)	6/2	33,8±10,4
78/80	9 (9,2%)	8/1	34,7±17,0
78/82	7 (7,1%)	4/3	34,4±13,0
80/80	29 (29,6%)	25/4	29,9±7,8
80/82	25 (25,5%)	17/8	33,1±6,7
82/82	5 (5,1%)	3/2	40,6±20,2

Tab. 6: Geschlechts- und Altersverteilung zwischen den Genotypen der schizophrenen Patienten.

1) $\chi^2=5,635$; $df=7$; $p=0,583$

2) $F=0,922$; $df=7$; $p=0,493$

5.4. Verteilung von klinischen Daten auf die Genotypen der schizophrenen Patienten

Bei der Verteilung unterschiedlicher klinischer Daten konnte kein signifikantes Muster über die Genotypen festgestellt werden. Lediglich bei der Krankheitsdauer in Jahren wurde ein Trend beobachtet (einfaktorielle ANOVA mit 92 einbezogenen Fällen: $F=2,050$; $df=7$; $p=0,058$). Hierbei scheinen die Genotypen 82/82 eine besonders hohe und die Genotypen 78/82 eine besonders geringe Krankheitsdauer in Jahren zu besitzen. Dieser Trend ist jedoch aufgrund der sehr geringen Fallzahlen in diesen Gruppen mit Zurückhaltung zu betrachten.

	N	Krankheitsdauer in Jahren ¹⁾	Alter bei Erstmanifestation ²⁾	Episodenzahl ³⁾	Neuroleptika-einnahme ^{a,4)}	a) typisch ⁵⁾	a) atypisch ⁶⁾	PANSS pos. Punkte ⁷⁾	PANSS neg. Punkte ⁸⁾
Ges.	98	7,2±7,4	25,1±8,1	2,9±11,4	71	34	48	18,3±6,4	20,5±6,5
76/78	6	4,6±4,7	27,1±9,0	2,6±1,1	4	1	3	18,3±6,0	19,0±4,2
76/80	9	7,1±7,2	22,7±7,2	3,0±2,5	5	3	3	21,9±7,4	25,0±5,4
76/82	8	7,3±7,8	26,5±10,3	3,1±3,5	5	2	5	18,3±4,6	20,5±6,7
78/80	9	5,4±5,4	29,3±13,8	3,3±3,4	6	2	6	19,1±6,0	17,3±5,0
78/82	7	3,5±3,4	27,5±11,0	4,3±4,1	5	3	3	16,1±6,4	22,3±7,6
80/80	29	8,0±6,8	22,4±5,6	4,4±4,2	25	12	15	16,9±6,3	19,1±5,2
80/82	25	6,4±5,7	26,5±6,7	0,1±21,7	17	10	10	19,6±6,6	21,1±8,6
82/82	5	17,5±16,6	23,1±4,6	6,0±4,1	4	1	3	16,8±8,7	21,8±4,4

Tab. 7: Verteilung klinischer Daten auf die Genotypen.

- 1) 92 einbezogene Fälle: $F=2,050$; $df=7$; $p=0,058$
- 2) 93 einbezogene Fälle: $F=1,217$; $df=7$; $p=0,303$
- 3) 88 einbezogene Fälle: $F=0,338$; $df=7$; $p=0,934$
- 4) 98 einbezogene Fälle: $\chi^2=5,079$; $df=7$; $p=0,650$
- 5) 94 einbezogene Fälle: $\chi^2=20,3$; $df=21$; $p=0,502$
- 6) 94 einbezogene Fälle: $\chi^2=3,5$; $df=7$; $p=0,832$
- 7) 89 einbezogene Fälle: $F=0,832$; $df=7$; $p=0,564$
- 8) 89 einbezogene Fälle: $F=1,207$; $df=7$; $p=0,308$

5.5. Erstellung der multifaktoriellen Varianzanalyse (MANOVA)

Ob die Amplitudenhöhen eine signifikante Verteilung auf die Genotypen und die Diagnose aufweisen, wird durch die folgende MANOVA ermittelt. Da eine Beeinflussung der akustisch evozierten N100 Amplitude durch Geschlecht und Alter vermutet wird

(Kapitel 2.2.2.1. und 2.2.2.2.) und sich diese Parameter ungleich auf die Diagnosegruppen verteilen (Kapitel 5.2.), müssen diese in der Berechnung berücksichtigt werden. Das MANOVA-Modell wurde deshalb wie folgt aufgebaut:

Als abhängige Variablen gingen die akustisch evozierten N100 Amplituden an der Fz und Cz Elektrode ein. Als feste Faktoren wurden Genotyp, Geschlecht und Diagnose benutzt. Die Kovariate bildete das Alter.

	MANOVA	Post Hoc ANOVA	
Abhängige Variable	N100-Amplitude Fz, Cz	N100- Amplitude Fz	N100- Amplitude Cz
Alter	WilksL=0,971 F_{2;313}=4,75 p=0,009	F=9,523 df=1 p=0,002	F=5,138 df=1 p=0,024
Geschlecht	WilksL=0,993 F _{2;313} =1,120 p=0,328	F=0,342 df=1 p=0,559	F=1,818 df=1 p=0,178
Diagnose	WilksL=0,955 F_{2;313}=7,308 p=0,001	F=12,507 df=1 p<0,001	F=13,170 df=1 p<0,001
Genotyp	WilksL=0,918 F_{14;626}=1,948 p=0,020	F=2,930 df=7 p=0,006	F=2,357 df=7 p=0,023
GenotypxDiagnose	WilksL=0,959 F _{14;626} =0,944 p=0,510	F=0,688 df=7 p=0,682	F=0,894 df=7 p=0,511
GenotypxGeschlecht	WilksL=0,905 F_{14;626}=2,276 p=0,005	F=3,159 df=7 p=0,003	F=4,258 df=7 p<0,001

Tab. 8: Ergebnisse der MANOVA und ANOVA mit N100 Amplitude an Fz und Cz als abhängige Variablen, den Faktoren Genotyp, Diagnose, Geschlecht und der Kovariate Alter (347 einbezogene Fälle, davon 249 gesunde Probanden und 98 schizophrene Patienten).

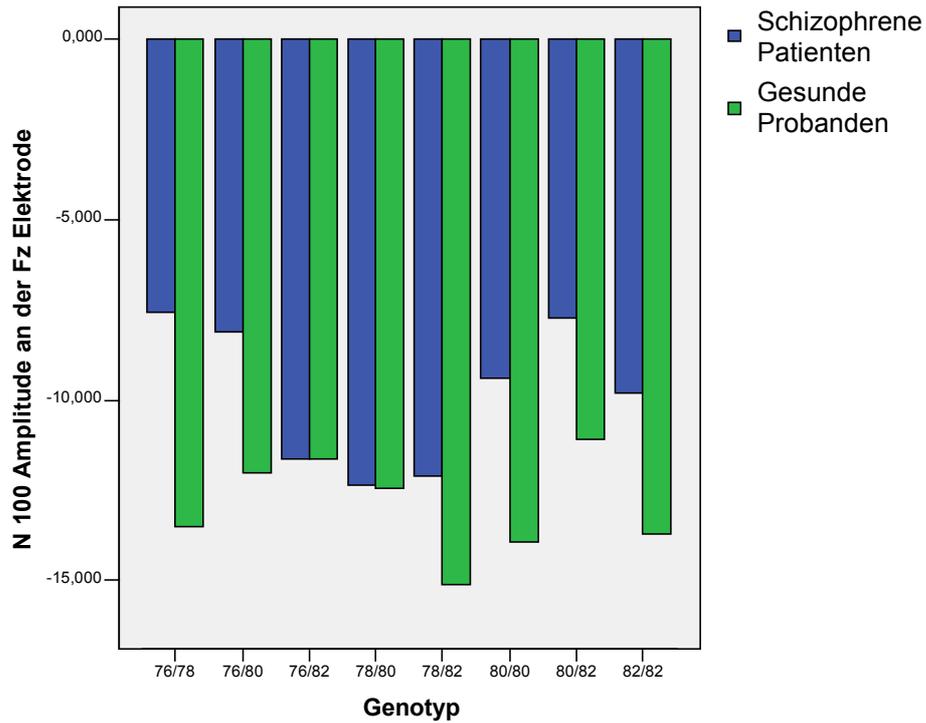


Diagramm 2: Verteilung der Amplitudenhöhen an Elektrode Fz über Genotyp und Diagnose.

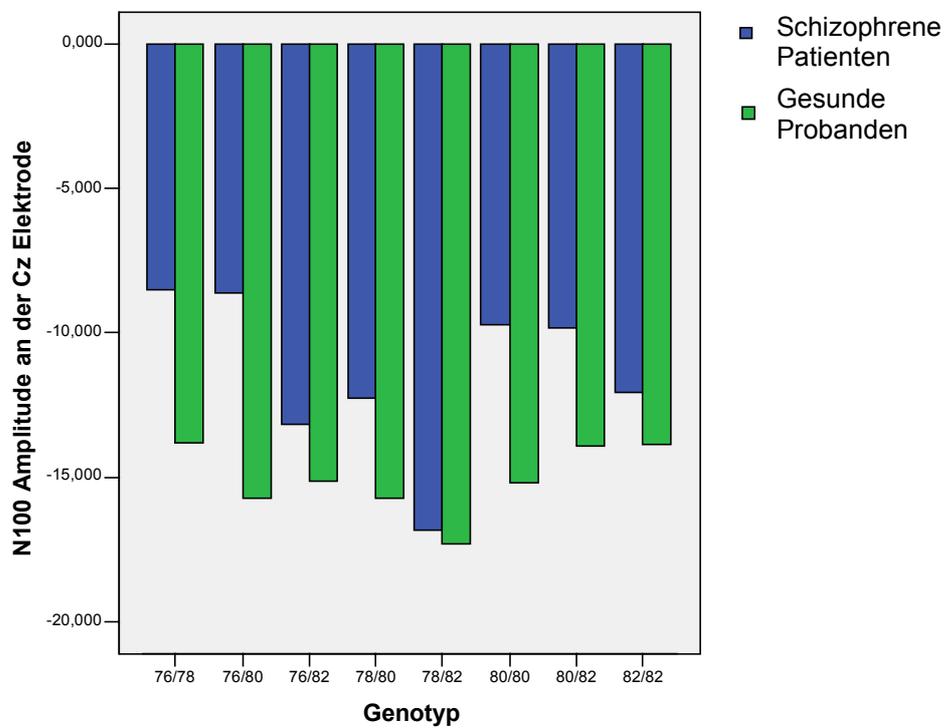


Diagramm 3: Verteilung der Amplitudenhöhen an Elektrode Cz über Genotyp und Diagnose.

5.5.1. Einfluss der Kovariate Alter auf die akustisch evozierte N100 Amplitude

Wir ermittelten für das Alter signifikante Werte in der MANOVA (WilksL=0,971; $F_{2,313}=4,75$; $p=0,009$) und in den ANOVAs für Fz ($F=9,523$; $df=1$; $p=0,002$) und Cz ($F=5,138$; $df=1$; $p=0,024$). Somit konnte die Nebenhypothese 2 (Kapitel 3.) und der in Kapitel 2.2.2.1. beschriebene Einfluss des Alters bestätigt werden.

5.5.2. Einfluss des Faktors Geschlecht auf die akustisch evozierte N100 Amplitude

Die Nebenhypothese 3 (Kapitel 3.) und die unter 2.2.2.2. beschriebene Vermutung einer geschlechterspezifischen Verteilung der Amplitudenhöhen konnte von uns nicht nachgewiesen werden. Weder in der MANOVA noch in den ANOVAs konnten signifikante Werte für das Geschlecht ermittelt werden.

5.5.3. Einfluss des Faktors Diagnose auf die akustisch evozierte N100 Amplitude

Hier bestätigten sich unsere Haupthypothese 1 (Kapitel 3.) und unsere Vermutung aus Kapitel 2.2.2.6..

Die akustisch evozierte N100 Amplitude ist bei schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Probanden verringert. Diagramm 2 und Diagramm 3 geben einen Überblick über die Verteilung der in diesem Zusammenhang durch die vorliegende Arbeit ermittelten unterschiedlichen Amplitudenhöhen. Sowohl in der MANOVA (WilksL=0,955; $F_{2,313}=7,308$; $p=0,001$) als auch in den beiden ANOVAs für Fz ($F=12,507$; $df=1$; $p<0,001$) und Cz ($F=13,170$; $df=1$; $p<0,001$) wurden signifikante Werte gefunden.

Eine weitere Prüfung dieses Zusammenhanges mittels einer Kontrastanalyse für Fz ($F=3,422$; $p<0,001$) und Cz ($F=3,804$; $p<0,001$) konnte dieses Ergebnis zusätzlich erhärten (Tabelle 9).

	Fz	Cz
Schizophrene Patienten vs. Gesunde Probanden	F=3,422 p<0,001	F=3,804 p<0,001

Tab. 9: Kontrastanalyse innerhalb des zuvor unter Kapitel 5.5. durchgeführten MANOVA Modells berechnet. Die akustisch evozierte N100 Amplitude ist an beiden Elektroden bei den schizophrenen Patienten kleiner als bei den gesunden Probanden.

5.5.4. Einfluss des Faktors Genotyp auf die akustisch evozierte N100 Amplitude

Die Haupthypothese 2 (Kapitel 3.) der Untersuchung zielte auf diesen Zusammenhang. Auch hier bestätigten die MANOVA (WilksL=0,918; $F_{14;626}=1,948$; $p=0,020$) und die beiden ANOVAs für Fz ($F=2,930$; $df=7$; $p=0,006$) und Cz ($F=2,357$; $df=7$; $p=0,023$) einen signifikanten Einfluss des Genotyps auf die akustisch evozierten N100 Amplituden. Besonders die Genotypen 76/82, 78/80, 78/82 und 80/80 scheinen höhere N100 Amplituden und die Genotypen 76/78 und 80/82 eine besonders verringerte N100 Amplitude in der Gesamtgruppe zu besitzen (Diagramm 4). So ergaben sich in der Kontrastanalyse, welche immer gegen die Amplitude des Genotyp 76/78 geführt wurde, für die Genotypen 76/82 (Cz: $p=0,044$), 78/82 (Cz: $p=0,004$) und 80/80 (Fz: $p=0,040$; Cz: $p=0,017$) in der Gesamtgruppe signifikante Werte (Tabelle 10).

Eine ähnliche Verteilung der höchsten und tiefsten Amplituden fand sich in der Patientengruppe wieder (Diagramm 5). In der Kontrastanalyse, welche wiederum immer gegen die Amplitude des Genotyps 76/78 geführt wurde, waren die Genotypen 78/82 (Fz: $p=0,071$; Cz: $p=0,004$) und 80/80 (Fz: $p=0,044$; Cz: $p=0,027$)

signifikant. Bei den Genotypen 76/82 (Cz:p=0,065) und 82/82 (Cz:p=0,073) fand sich ein positiver Trend.

In der Gruppe der gesunden Probanden fiel die Verteilung der Amplituden nicht so eindeutig aus. Es konnte mit der Kontrastanalyse kein signifikantes Ergebnis ermittelt werden.

		Fz	Cz
Alle untersuchten Personen (N=247)	76/82 vs.76/78	F=-2,090 p=0,323	F=-4,623 p=0,044
	78/82 vs.76/78	F=-4,026 p=0,069	F=-6,927 p=0,004
	80/80 vs.76/78	F=-3,801 p=0,040	F=-4,789 p=0,017
Schizophrene Patienten (N=98)	76/82 vs.76/78	F=-5,562 p=0,140	F=-6,805 p=0,065
	78/82 vs.76/78	F=-6,621 p=0,071	F=-10,562 p=0,004
	80/80 vs.76/78	F=-6,570 p=0,044	F=-7,046 p=0,027
	82/82 vs.76/78	F=-5,152 p=0,197	F=-7,002 p=0,073

Tab.10: Kontrastanalyse innerhalb des zuvor unter 5.5.

durchgeführten MANOVA Modells berechnet. Bei den Vergleichen innerhalb der Genotypen besitzt der Genotyp 76/78 bei allen signifikanten Ergebnissen die kleinere Amplitude. Innerhalb der gesunden Probandengruppe fanden sich keine signifikanten Kontraste, deshalb wurden sie in der Tabelle nicht aufgeführt.

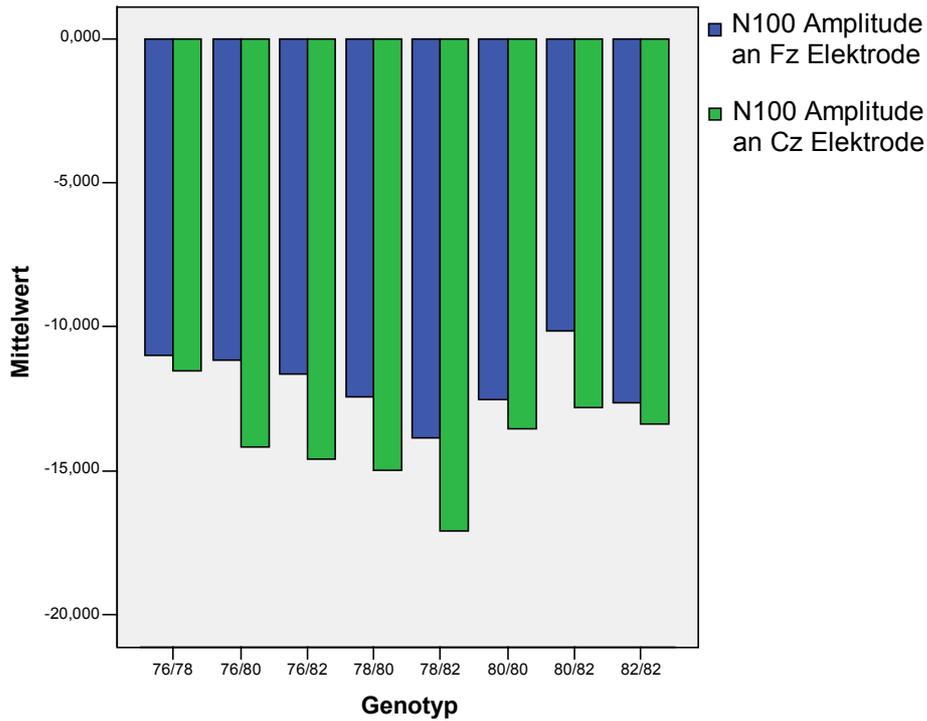


Diagramm 4: Einfluss des Genotyps auf die Amplitudenwerte bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden zusammen.

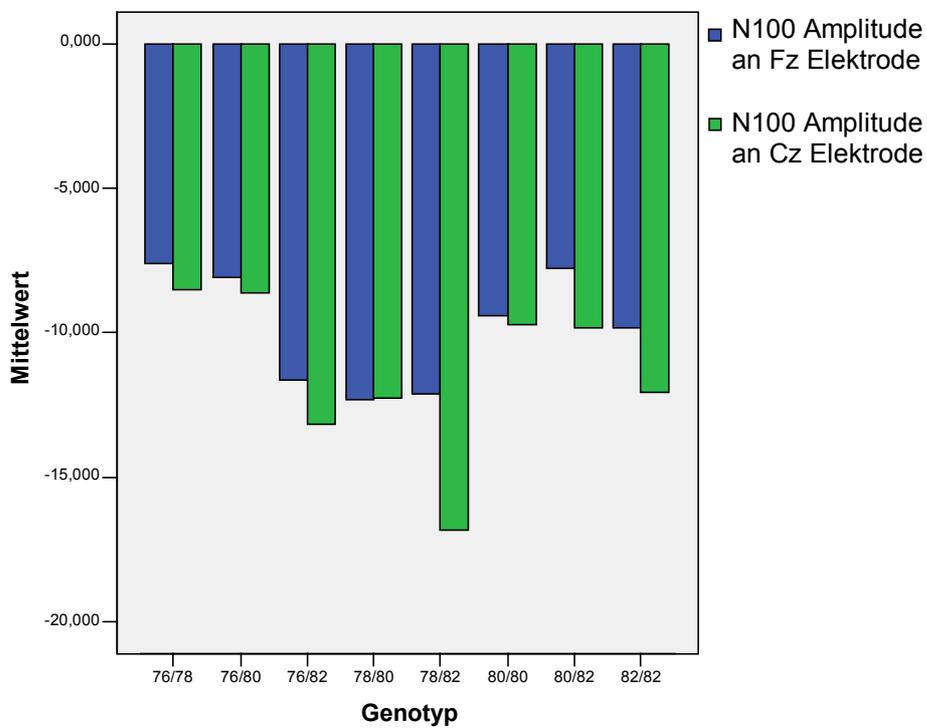


Diagramm 5: Einfluss des Genotyps auf die Amplitudenwerte bei schizophrenen Patienten.

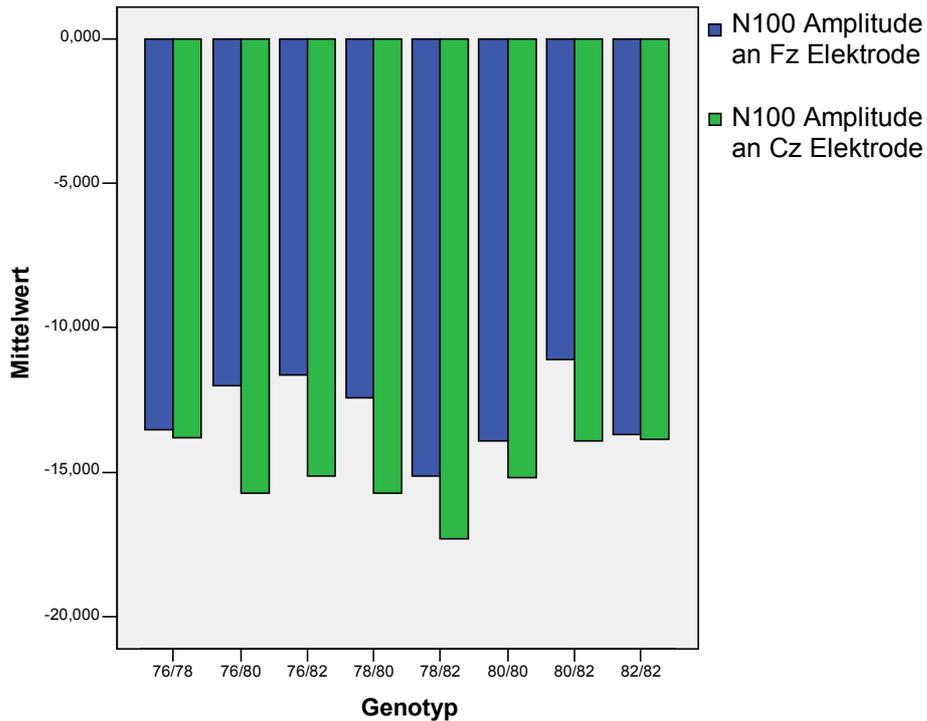


Diagramm 6: Einfluss des Genotyps auf die Amplitudenwerte bei gesunden Probanden.

5.5.5. Einfluss der Genotyp-Diagnoseninteraktion auf die akustisch evozierte N100 Amplitude

Es konnte keine Genotyp-Diagnoseninteraktion gegenüber der Amplitudenhöhe nachgewiesen werden. Sowohl in der MANOVA (WilksL=0,959; $F_{14;626}=0,944$; $p=0,510$) als auch in den ANOVAs für Fz ($F=0,688$; $df=7$; $p=0,682$) und Cz ($F=0,894$; $df=7$; $p=0,511$) konnten keine signifikanten Werte ermittelt werden (Tabelle 8).

5.5.6. Einfluss der Genotyp-Geschlechterinteraktion auf die akustisch evozierte N100 Amplitude

Auch wenn wir keine Zusammenhänge zwischen Geschlecht und akustisch evozierter N100 Amplitude nachweisen konnten (Kapitel 5.5.2.), fand sich eine Genotyp-Geschlechterinteraktion. Die

ermittelten Werte betragen in der MANOVA: $WilksL=0,905$;
 $F_{14;626}=2,276$; $p=0,005$ und in den ANOVAs für Fz: $F=3,159$; $df=7$;
 $p=0,003$ bzw. für Cz: $F=4,258$; $df=7$; $p<0,001$ (Tabelle 8).