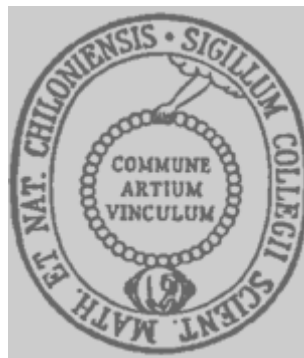


Familienstudie zur Genotyp-Phänotyp-Interaktion
zwischen ausgewählten chronobiologischen Parametern
und dem menschlichen Uhrengen *hPER3*

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel



vorgelegt von
Felix Bredenow
Kiel
Oktober 2011

Referentin:..... Prof. Dr. M. Dittmar
Korreferent:..... Prof. Dr. G.B. Hartl
Vorsitzende:..... Prof. Dr. A. Holzheid
3. Prüfer:..... Prof. Dr. T. Roeder
Tag der mündlichen Prüfung..... 28.11.2011

Zum Druck genehmigt: Kiel, 28.11.2011

Der Dekan

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Chronobiologie.....	1
1.1.1 Chronobiologie beim Menschen.....	4
1.1.2 Chronotypen beim Menschen.....	8
1.1.3 Alternsprozesse nach Chronotyp und Schlafarchitektur.....	9
1.1.4 Generierung zirkadianer Rhythmen auf molekularer Basis und die Rolle des humanen Uhrengens <i>Period3 (hPER3)</i>	11
1.1.5 Normalvarianten und Krankheitsbilder chronobiologischer Parameter und die Rolle von <i>hPER3</i>	16
1.1.6 Das humane <i>Period3</i> -Gen.....	20
1.1.7 Das humane <i>Period3</i> -Protein.....	22
1.2 Genotyp-Phänotyp-Interaktionen.....	23
1.2.1 Haplotypen, Kopplung und Kopplungsungleichgewicht.....	24
1.2.2 Transmissionsungleichgewicht und Transmission-Disäquilibrium-Test (TDT).....	27
1.2.3 Test auf Genotyp-Phänotyp-Assoziation: Fall-Kontroll-Studie.....	28
2. Zielsetzungen	30
3. Probanden, Material und Methoden	32
3.1 Probanden.....	32
3.2 Material.....	33
3.3 Methoden.....	35
3.3.1 Fragebogenerhebungen und Phänotypenkodierungen	35
3.3.1.1 Allgemeiner Fragebogen.....	36
3.3.1.2 Morningness Eveningness-Fragebogen (D-MEQ).....	36
3.3.1.3 Münchner Chronotyp-Fragebogen (MCTQ).....	37
3.3.1.4 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).....	38
3.3.1.5 Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	39
3.3.1.6 Seasonal Pattern Assessment-Fragebogen (SPAQ).....	40
3.3.2 Molekulargenetische Methoden.....	41
3.3.2.1 DNA-Extraktion	41
3.3.2.2 DNA-Konzentrationsbestimmung.....	43
3.3.2.3 Polymerasekettenreaktion (PCR)	44
3.3.2.4 Agarose-Gelelektrophorese.....	47

3.3.2.5 Sequenzierung.....	49
3.3.3 Bioinformatische Testverfahren.....	51
3.3.3.1 TDT-Test.....	52
3.3.3.2 Fall-Kontroll-Studien.....	54
3.3.3.3 Power implemented Family Based Association Test (PBAT).....	56
3.3.3.4 Haploview.....	63
3.3.4 Statistische Testverfahren.....	68
3.3.4.1 Kolmogoroff-Smirnoff-Test.....	68
3.3.4.2 Levene-Test auf Varianzhomogenität.....	68
3.3.4.3 t-Test für unverbundene Stichproben nach Student.....	69
3.3.4.4 u-Test.....	69
3.3.4.5 Korrelationsanalyse.....	69
3.3.4.6 Chi-Quadrat-Test.....	70
3.3.4.7 Fishers Exakter Test.....	70
4. Ergebnisse.....	71
4.1 Deskriptive Kennzeichen der Probanden.....	71
4.2 Merkmalsverteilungen der kontinuierlichen Phänotypen, separat nach Alters- und Geschlechtergruppen.....	72
4.2.1 Verteilungen nach Chronotyp (D-MEQ).....	73
4.2.2 Verteilungen nach Chronotyp (Schlafmittelpunkt).....	77
4.2.3 Verteilungen nach Schlafqualität.....	80
4.2.4 Verteilungen nach Tagesschläfrigkeit.....	84
4.2.5 Verteilungen nach Saisonalität.....	87
4.3 Merkmalsverteilungen der kategorialen Phänotypen, separat nach Alters- und Geschlechtergruppen.....	91
4.3.1 Verteilungen nach Chronotyp (D-MEQ).....	91
4.3.2 Verteilungen nach Chronotyp (Schlafmittelpunkt).....	95
4.3.3 Verteilungen nach Schlafqualität.....	99
4.3.4 Verteilungen nach Tagesschläfrigkeit.....	101
4.3.5 Verteilungen nach Saisonalität.....	103
4.3.6 Verteilungen nach saisonaler Depression.....	105
4.4 Zusammenhänge zwischen den Chronotypenkategorien.....	107
4.4.1 Kinder-Kollektiv.....	107
4.4.2 Eltern-Kollektiv.....	108
4.5 Prüfung der Genotypenverteilungen auf Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.....	110

4.6	Genetische Kopplung der untersuchten Marker und Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen.....	111
4.7	Kopplungsanalysen bei dichotomen Phänotypen mittels TdT.....	113
4.7.1	Kopplungen zwischen genetischen Markern und Chronotyp.....	114
4.7.2	Kopplungen zwischen genetischen Markern und Schlafqualität.....	116
4.7.3	Kopplungen zwischen genetischen Markern und Tagesschläfrigkeit.....	116
4.7.4	Kopplungen zwischen genetischen Markern und Saisonalität sowie saisonaler Depression.....	116
4.8	Kopplungsanalysen bei kontinuierlichen Phänotypen mittels TDT.....	117
4.8.1	Kopplungen zwischen genetischen Markern und Chronotyp.....	118
4.8.2	Kopplungen zwischen genetischen Markern und Schlafqualität.....	118
4.8.3	Kopplungen zwischen genetischen Markern und Tagesschläfrigkeit.....	118
4.8.4	Kopplungen zwischen genetischen Markern und Saisonalität.....	119
4.9	Assoziationsanalysen bei dichotomen Phänotypen.....	119
4.9.1	Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp.....	120
4.9.2	Assoziationen zwischen genetischen Markern und Schlafqualität.....	128
4.9.3	Assoziationen zwischen genetischen Markern und Tagesschläfrigkeit...	128
4.9.4	Assoziationen zwischen genetischen Markern und Saisonalität sowie saisonaler Depression.....	129
5.	Diskussion	132
5.1	Einordnung der Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen in einen Internationalen Kontext.....	132
5.2	Einfluss der Polymorphismen auf den Chronotyp.....	135
5.3	Einfluss der Polymorphismen auf die Schlafqualität.....	144
5.4	Einfluss der Polymorphismen auf die Tagesschläfrigkeit.....	146
5.5	Einfluss der Polymorphismen auf Saisonalität/ saisonale Depression.....	148
5.6	Fehlerdiskussion.....	154
5.7	Ausblick.....	160
6.	Zusammenfassung /Summary	162
7.	Literaturverzeichnis	168
8.	Anhang	182
A 1	Probandeninformation und Einverständniserklärung.....	182
A 2	Allgemeiner Fragebogen.....	184
A 3	D-MEQ-Fragebogen.....	188

A 4	MCTQ-Fragebogen.....	194
A 5	PSQI-Fragebogen.....	196
A 6	ESS-Fragebogen.....	201
A 7	SPAQ-Fragebogen.....	202
A 8	Prüfung der Normalverteilung der kontinuierlichen Merkmale.....	206
A 9	Allel- Genotyp- und Haplotypfrequenzen, allgemein und nach Phänotypen.....	207
A 10	Kopplungsanalysen mittels TDT-Tests.....	229
	Dichotome Merkmale	229
	Kontinuierliche Merkmale.....	239
A 11	Assoziationsanalysen dichotomer Phänotypen.....	244
	Chronotyp.....	244
	Schlafqualität.....	267
	Tagesschläfrigkeit.....	271
	Saisonalität/saisonale Depression.....	275
9.	Danksagung	283
10.	Eidesstattliche Erklärung.....	284

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
µl	Mikroliter
A	Adenin
Abb.	Abbildung
ATP	Adenosin-Triphosphat
bp	Basenpaare (basepairs)
bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
ca.	circa
CAU	Christian-Albrechts-Universität
Chi ²	Chi ² -Wert
CKIε	Kaseinkinase I ε
CRSD	Schlafstörungen, die auf circadianen Störungen beruhen (Circadian Rhythm Sleep Disorders)
C _t	Theshold-Cycle
D-MEQ	MEQ validiert für Deutschland nach Griefhahn et al. (2003)
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dNTP	Deoxynucleotid-Triphosphat
DSPS	Syndrom der rückverlagerten Schlafphase (Delayed Sleep Phase Syndrome)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramme
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EtOH	Ethanol
FAM	Fluorescein
FASAP	Familiäres Syndrom der vorverlagerten Schlafphase (Familialy Advanced Sleep Phase Syndrome)
G	Guanin
g	Gramm
g	Relative Zentrifugalbeschleunigung
GSS	Global Seasonality Score
h	Heritabilität
<i>hBMAL1</i>	Humanes Brain and Muscle ARNT-like
<i>hPER3</i>	Humanes Period Homolog 3
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
i.d.R.	In der Regel
L	Liter
Lsg.	Lösung
M	Mol
mA	Milliampere
max.	maximal
MEQ	Morningness-Eveningness-Questionnaire
MCTQ	Munich Chronotype Quesionnaire
min.	Minute
mM	milliMol
mRNA	messenger RNA
MSF	Schlafmittelpunkt an freien Tagen (midsleep on free days)
MSH	Mundschleimhaut
NCBI	National Center for Biotechnology Information

Fortsetzung Abkürzungsverzeichnis	
Abkürzung	Erklärung
N	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natronlauge
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natronlauge
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NREM	Non-Rapid-Eye-Movement
OD	Optische Dichte (optical density)
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
Prob.	Proband/in
PSQI	Pittsburgh Sleep-Quality-Index
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r _s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
REM	Rapid-Eyes-Movements
RNA	Ribonucleinsäure
RT	Raumtemperatur
RT	Reverse Transkription
s.o.	Siehe oben
s.u.	Siehe unten
SCN	Suprachiasmatische Nuclei
SNP	Einzelbasenaustausch (single nucleotide polymorphism)
sog.	sogenannte
SPAQ	Seasonal Pattern Assessment Questionnaire
SWS	Slow-Wave-Sleep
T	Thymin
Tab.	Tabelle
<i>Taq</i>	<i>Thermus aquaticus</i>
TBE	Tris-Borat-EDTA-Puffer
T _m	Melting-Temperature (Schmelztemperatur)
U	Uracil
u.a.	Unter anderem
usw.	Und so weiter
V	Volt
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. Nr.	Titel	S.
Abb. 1	Blumenuhr nach Carl von Linné.	3
Abb. 2	Tagesverlauf der menschlichen Körpertemperatur	4
Abb. 3	Die Verschaltung des externen Zeitgebers Licht in den supra-chiasmatischen Nuklei	5
Abb. 4	Entrainment und Free-running-Rhythmus in der Chronobiologie	5
Abb. 5	Sitz und Organisation des SCN beim Menschen	6
Abb. 6	Lichtinduzierte Aktivierung der PER-Gene	7
Abb. 7	Aktivitäts- und Ruhephasen von Menschen verschiedenen Alters	9
Abb. 8	Im Alter veränderte Schlafphasen des Menschen	10
Abb. 9	Schlafzeit über die Lebensspanne des Menschen	11
Abb. 10	RNA-Polymerase II-Komplex und Transkriptionsfaktoren	12
Abb. 11	Schema der negativen Rückkopplungsschleife der PER und CRY-Gene	14
Abb. 12	Schematische Darstellung der Rolle des <i>hPER3</i> -Gens bei der Erzeugung biologischer Rhythmen in den suprachiasmatischen Nuclei	15
Abb. 13	Circadiane Normalvarianten und Krankheitsbilder mit genetischen Suszeptibilitätsfaktoren	17
Abb. 14	Struktur des <i>hPER3</i> -Gens	20
Abb. 15	Basenfolge im Exon 18 des Gens <i>hPER3</i>	21
Abb. 16	Das menschliche PER3-Protein	23
Abb. 17	Rekombination während der Reifeteilung mit partiellen Chromosomenaustauschen in einem frühen Zeitpunkt der Meiose	24
Abb. 18	Veränderung des Kopplungsgleichgewichtes r innerhalb von Generationen	27
Abb. 19	Studiendesign einer Fall-Kontroll-Studie	28
Abb. 20	Schema der Polymerasekettenreaktion zur Amplifizierung eines DNA-Fragments	45
Abb. 21	Abhängigkeit der DNA-Amplifikation von der Zyklenzahl	46
Abb. 22	Schema der Agarose-Gelelektrophorese	49
Abb. 23	Bild eines Gels mit DNA-Amplifikaten in der Geldokumentationsanlage	49
Abb. 24	Sequenzierung nach der Didesoxymethode	50
Abb. 25	Auszug aus einer Sequenzierdatei mit einem SNP	51
Abb. 26	Ausschnitt aus einer PBAT-Familiendatei	60
Abb. 27	Phänotypen-Textdatei für PBAT mit 9 Phänotypen	61
Abb. 28	Ausschnitt aus einer PBAT-Ergebnisdatei einer Kopplungsanalyse mit drei Phänotypen	62
Abb. 29	Beispiel einer deskriptiven Markeranalyse durch Haploview	64
Abb. 30	Ausschnitt aus einer Haploview-Familiendatei für Fall-Kontroll-Studien	66
Abb. 31	Info-Datei für drei verschiedene Marker mit den relativen Markerdistanzen	66
Abb. 32	Visualisierung der Ergebnisse der Kopplungsanalyse dreier Polymorphismen in Haploview	67
Abb. 33	Verteilungen der inversen D-MEQ-Punkte nach Altersgruppe	73
Abb. 34	Verteilungen der inversen D-MEQ-Punkte nach Geschlecht im Elternkollektiv	74
Abb. 35	Verteilungen der inversen D-MEQ-Punkte nach Geschlecht im Kinderkollektiv	76
Abb. 36	Verteilungen des Schlafmittelpunktes (MSF) nach Altersgruppen	77

Fortsetzung Abbildungsverzeichnis		
Abb. Nr.	Titel	S.
Abb. 37	Verteilungen des Schlafmittelpunktes nach Geschlecht im Elternkollektiv	78
Abb. 38	Verteilungen des Schlafmittelpunktes nach Geschlecht im Kinderkollektiv	79
Abb. 39	Verteilungen der PSQI-Punktwerte nach Altersgruppe	81
Abb. 40	Verteilungen der PSQI-Punktwerte nach Geschlecht im Elternkollektiv	82
Abb. 41	Verteilungen der PSQI-Punktwerte nach Geschlecht im Kinderkollektiv	83
Abb. 42	Verteilungen der ESS-Punktwerte nach Altersgruppe	84
Abb. 43	Verteilungen der ESS-Punktwerte nach Geschlecht im Elternkollektiv	85
Abb. 44	Verteilungen der ESS-Punktwerte nach Geschlecht im Kinderkollektiv	86
Abb. 45	Verteilungen der GSS-Punktwerte nach Altersgruppe	87
Abb. 46	Verteilungen der GSS-Punktwerte nach Geschlecht im Elternkollektiv	89
Abb. 47	Verteilungen der GSS-Punkte nach Geschlecht in der jungen Generation	90
Abb. 48	D-MEQ-Chronotypenverteilung nach Altersgruppe	91
Abb. 49	D-MEQ: Verteilung der Chronotypen nach Alter und Geschlecht	92
Abb. 50	D-MEQ: Chronotypenverteilung der in den beiden Altersgruppen nach der Altersvalidierung	93
Abb. 51	D-MEQ validiert: Verteilung der Phänotypen nach Alter und Geschlecht	94
Abb. 52	Verteilung der 10%-MSF-Chronotypen nach Alter und Geschlecht	97
Abb. 53	Verteilung der 30%-MSF-Cronotypen nach Alter und Geschlecht	98
Abb. 54	Verteilung der Schlafqualität nach Altersgruppe	99
Abb. 55	Verteilung der Schlafqualität nach Alter und Geschlecht	100
Abb. 56	Verteilung der Tagesschläfrigkeit nach Altersgruppe	101
Abb. 57	Verteilung der Tagesschläfrigkeit nach Alter und Geschlecht	102
Abb. 58	Verteilungen der Saisonalität nach Altersgruppe	103
Abb. 59	Verteilungen der Saisonalität nach Alter und Geschlecht	104
Abb. 60	Verteilungen der SAD nach Altersgruppe	105
Abb. 61	Verteilung der SAD nach Alter und Geschlecht	106
Abb. 62	Das humane <i>hPER3</i> -Protein	142
Abb. 63	CRY-Bindung und dadurch mögliche Genregulation des 4-Repeat-Produktes im Gegensatz zum 5-Repeat-Genprodukt	142

Tabellenverzeichnis

Tab. Nr.	Titel	S.
Tab. 1	Biologische Rhythmen im Pflanzen- und Tierreich	1
Tab. 2	Verwendete Materialien und Chemikalien	33
Tab. 3	Einteilung der Chronotypen nach Schlafmittelpunkt	37
Tab. 4	Schema der DNA-Extraktion aus Sputum	42
Tab. 5	Schema der DNA-Extraktion mittels des Invisorb Spin Swab® Kits	43
Tab. 6	Verwendete Primer	46
Tab. 7	Zusammensetzung des 50µL-Ansatzes für die PCR	47
Tab. 8	Schema des Thermocycler-Programms	47
Tab. 9	Herstellung eines 2%-Vol. Agarosegels	48
Tab. 10	Durchführung des Transmissions-Disäquilibrium-Testes	53
Tab. 11	Vier-Felder-Tafel einer schematischen Fall-Kontroll-Studie	55
Tab. 12	Auswahl der richtigen empirischen Verteilung der Phänotypen für die Berechnung der Nullhypothese	58
Tab. 13	Alpha- und Betafehler in der statistischen Aussage	59
Tab. 14	Ergebnisse eines TdT-Tests bei Familientrios mittels Haploview	64
Tab. 15	Ergebnis eines Assoziationstests für ältere unverwandte Männer mittels Haploview	65
Tab. 16	Interpretationsschema der Haploview-Darstellung der Kopplungsanalysen	67
Tab. 17	Anzahl, Alter und Geschlecht der Probanden	71
Tab. 18	Familiensituation der Probanden	71
Tab. 19	Familienstand der Probandengruppen	72
Tab. 20	D-MEQ: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen	74
Tab. 21	Unterschiede in den D-MEQ-Punktmittelwerten zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter	74
Tab. 22	D-MEQ: Eltern - deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	75
Tab. 23	D-MEQ: Kinder - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	76
Tab. 24	Schlafmittelpunkt: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen	77
Tab. 25	Unterschiede im mittleren Schlafmittelpunkt zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter	78
Tab. 26	Schlafmittelpunkt: Eltern - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	79
Tab. 27	Schlafmittelpunkt: Kinder - deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	80
Tab. 28	PSQI: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen	81
Tab. 29	Unterschiede in den mittleren PSQI-Punktwerten zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter	81
Tab. 30	PSQI: Eltern - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	82
Tab. 31	PSQI: Kinder - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	83

Fortsetzung Tabellenverzeichnis		
Tab. Nr.	Titel	S.
Tab. 32	ESS: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen	84
Tab. 33	Unterschiede in den mittleren ESS-Punktwerten zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter	85
Tab. 34	ESS: Eltern - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	86
Tab. 35	ESS: Kinder - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	87
Tab. 36	GSS: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen	88
Tab. 37	Unterschiede in den mittleren GSS-Punktwerten zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter	88
Tab. 38	GSS: Eltern - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	89
Tab. 39	GSS: Kinder - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen	90
Tab. 40	D-MEQ: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen	91
Tab. 41	D-MEQ: Altersunterschiede in den Chronotypenverteilungen nach Geschlecht	92
Tab. 42	D-MEQ: Geschlechtsunterschiede der Chronotypenverteilung innerhalb der Altersgruppen	93
Tab. 43	D-MEQ validiert: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen	93
Tab. 44	D-MEQ validiert: Altersunterschiede in der Chronotypenverteilung innerhalb der Geschlecht	94
Tab. 45	D-MEQ validiert: Geschlechtervergleich der Phänotypenverteilung bei validierten Chronotypen im Elternkollektiv	95
Tab. 46	Verteilung der Phänotypen und Mittelwerte des MSF bei einem 10%-Perzentil für Früh- und Spättypen	95
Tab. 47	Altersunterschiede in der 10%-MSF-Chronotypenverteilung nach Geschlecht	96
Tab. 48	Geschlechtsunterschiede der 10%-MSF-Chronotypenverteilung innerhalb der Altersgruppen	97
Tab. 49	Verteilung der Phänotypen und Mittelwerte des MSF bei einem 30%-Perzentil für Früh- und Spättypen	97
Tab. 50	Altersunterschiede in den 30%-MSF-Chronotypenverteilungen nach Geschlecht	98
Tab. 51	Geschlechtsunterschiede der 30%-MSF-Chronotypenverteilung innerhalb der Altersgruppen	98
Tab. 52	Schlafqualität: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen	99
Tab. 53	Altersunterschiede in der Schlafqualität nach Geschlecht	100
Tab. 54	Geschlechtsunterschiede der Schlafqualität innerhalb der Altersgruppen	100
Tab. 55	Tagesschläfrigkeit: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen	101
Tab. 56	Altersunterschiede in der Tagesschläfrigkeit nach Geschlecht	102
Tab. 57	Geschlechtsunterschiede der Tagesschläfrigkeit innerhalb der Altersgruppen	102
Tab. 58	Saisonalität: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen	103
Tab. 59	Altersunterschiede in der Verteilung der Saisonalität nach Geschlecht	104

Fortsetzung Tabellenverzeichnis		
Tab. Nr.	Titel	S.
Tab. 60	Geschlechtsunterschiede der Saisonalität innerhalb der Altersgruppen	104
Tab. 61	SAD: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen	105
Tab. 62	Altersunterschiede in der Verteilung der SAD nach Geschlecht	106
Tab. 63	Geschlechtsunterschiede der SAD innerhalb der Altersgruppen	106
Tab. 64	Kinder: Korrelationen der numerischen Schlafmittelpunkte mit den inversen D-MEQ-Punktwerten	107
Tab. 65	Kinder: Korrelationen der Verteilungen der Chronotypeneinteilungen	108
Tab. 66	Eltern: Korrelationen der numerischen Schlafmittelpunkte mit den inversen D-MEQ-Punktwerten.	108
Tab. 67	Eltern: Korrelationen der Chronotypenverteilungen	109
Tab. 68	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht der untersuchten Marker in den Probandenkollektiven	110
Tab. 69	Kopplung der verschiedenen Marker in Fall-Kontroll-Studien	112
Tab. 70	Kopplung der verschiedenen Marker im TDT-Test	113
Tab. 71	Kopplung des Del45*4-Allels mit dem 10%-MSF-Frühtyp, analysiert mittels Haploview	115
Tab. 72	Kopplung des SNP2*T-Allels mit dem 30%-MSF-Spättyp, analysiert mittels Haploview	115
Tab. 73	Kopplung des Del45*4-Allels mit dem 30%-MSF-Frühtyp, analysiert mittels Haploview	116
Tab. 74	Kopplungen von Haplotypen mit der Saisonalität, analysiert mittels PBAT	117
Tab. 75	Kopplungen von Markern mit dem GSS-Punktwert, analysiert mittels PBAT	119
Tab. 76	Assoziationen von Markern mit dem D-MEQ-Spättyp, analysiert mittels Haploview	120
Tab. 77	Assoziationen von Markern mit dem D-MEQ-Spättyp, analysiert mittels SPSS	121
Tab. 78	Assoziation des C4-Haplotyps mit dem D-MEQ-Frühtyp, analysiert mittels SPSS	122
Tab. 79	Assoziationen von Markern mit dem 10%-MSF-Spättyp, analysiert mittels Haploview	122
Tab. 80	Assoziationen von Markern mit dem 10%-MSF-Spättyp, analysiert mittels SPSS	123
Tab. 81	Assoziationen von Markern mit dem 30%-MSF-Spättyp, analysiert mittels Haploview	124
Tab. 82	Assoziationen von Markern mit dem 30%-MSF-Spättyp, analysiert mittels SPSS	125
Tab. 83	Assoziationen von Markern mit dem 30%-MSF-Frühtyp, analysiert mittels Haploview	126
Tab. 84	Assoziationen von Markern mit dem 30%-MSF-Frühtyp, analysiert mittels SPSS	127
Tab. 85	Assoziationen von Markern mit der Tagesschläfrigkeit, analysiert mittels Haploview	128
Tab. 86	Assoziationen von Markern mit der Tagesschläfrigkeit, analysiert mittels SPSS	129
Tab. 87	Assoziationen von Markern mit der Saisonalität, analysiert mittels Haploview	129
Tab. 88	Assoziationen von Markern mit der Saisonalität, analysiert mittels SPSS	130
Tab. 89	Assoziation der Haplotyps C5C mit SAD, analysiert mittels Haploview	131
Tab. 90	Assoziationen von Markern mit SAD, analysiert mittels SPSS	131

Fortsetzung Tabellenverzeichnis		
Tab. Nr.	Titel	S.
Tab. 91	Frequenzen der Allel- und Genotypfrequenzen im Vergleich mit Literaturangaben	132
Tab. 92	Allelfrequenzen des Minisatelliten aus der vorliegenden Studie im Vergleich mit internationaler Literatur hinsichtlich des Spättyps	140

1. Einleitung

1.1 Chronobiologie

Viele Prozesse in der Natur laufen in sich wiederholenden Zyklen ab, die von äußeren und inneren Faktoren beeinflusst werden. Die endogenen Zyklen, die in Tieren, aber auch in Pilzen bis hin zu einzelligen Lebewesen gefunden werden können (Dunlap 1993), werden in der Forschung unter dem Begriff der Chronobiologie untersucht. „Ein Rhythmus ist gegeben durch die identische Wiederholung der zeitlichen Abfolge von Änderungen einer Variablen“ (Fleissner 1996, S. 527). Die zugrundeliegenden, auf biochemischer, physiologischer und verhaltensbiologischer Ebene (Phillips 2009) ablaufende Mechanismen, die in der Evolution zu teilweise extrem komplexen Regelwerken geführt haben, steuern den Schlaf-Wachrhythmus und somit die Tag- oder Nachtaktivität von Lebewesen, die Paarungszeit oder die Anpassung an klimatische Extreme. So können Eidechsen regelmäßig vor Einbruch des Winters ihren Körper so dehydrieren, dass er komplett durchfriert, um im nächsten Frühjahr wieder zum Leben zu erwachen (Glandt 2001). Somit sind diese Mechanismen grundlegend an den gesamten ökologischen Mechanismen beteiligt, die die Natur funktionieren lassen.

Dabei sind die zeitlichen Abstände der Zyklen im Tierreich ebenso unterschiedlich wie ihre Funktionen. Tabelle 1 gibt einige Beispiele für unterschiedliche Zeitbereiche chronobiologischer Rhythmen an.

Tabelle 1: Biologische Rhythmen im Pflanzen- und Tierreich

Begriff	Zeitbereich	Beispiel
-----	Millisekunden- bis Sekundenbereich	Repetitive Nervenimpulse, Thetawellen des schlafenden Menschen
-----	Minutenbereich	Herzschlag des Menschen
ultradian	<16 Stunden	Hungergefühl des Menschen, Fettverbrennungsanregung über das autonome Nervensystem, Basic Rest Activity Cycle
circatidal	im Rhythmus der Gezeiten	Aktivität von Muscheln und der Winkerkrabbe
circadian	etwa 24 Stunden (16 bis 32 Stunden)	Schlaf-Wachrhythmus des Menschen, Körpertemperatur des Menschen, Zellteilungsrythmus
circalunar	monatlich	Menstruationsrhythmus von Frauen, Paarung von Borstenwürmern im Mittelmeer
saisonal	im Wandel der Jahreszeiten	Blattentwicklung und -färbung der Pflanzen, Wohlbefinden des Menschen
circannual	jährlich	Vogelzug, Vermehrung des Paolowurms

Die Rhythmen, welche ohne exogenen Reize generiert werden und somit auch unter Bedingungen auftreten, die von jeglichem Zeitgeber abgeschlossen sind (frei laufende Rhythmen), werden endogene Rhythmen genannt und bilden den Kernforschungsbereich der Chronobiologie. Wie schon in Tabelle 1 aufgezeigt, spielen sich diese endogenen Zyklen in verschiedenen Zeitrahmen ab. Cytoplasmatische oder membrangebundene Mechanismen befinden sich im Sekunden- oder Millisekundenbereich, während Regelmechanismen in der Proteinbiosynthese längere Rhythmen aufweisen (Fleissner 1996).

Circadiane Rhythmik

Der Begriff circadian ist abgeleitet aus dem Lateinischen (circa = lat. etwa, dies = lat. Tag) und beschreibt eine Rhythmuslänge der Zyklen von etwa 24 Stunden. Die Grenzen liegen hierbei jedoch bei den meisten circadianen Merkmalen zwischen 16 und 32 Stunden (Refenetti und Menaker 2001). Auch circadiane Rhythmen werden endogen generiert und werden meist durch einen äußeren rhythmischen Reiz synchronisiert. Dieser Vorgang wird allgemein als Entrainment bezeichnet (Pittendrigh 1981, Roenneberg 2010). Der Reiz, welcher eine Synchronisation bewirkt, trägt den Begriff „Zeitgeber“. Der wahrscheinlich bedeutendste Zeitgeber im Tierreich ist der Hell-Dunkel-Zyklus. So ist die Hell-Dunkel-Periodik auch der ausschlaggebende Zeitgeber für circadiane Rhythmen. Moyes und Schulte (2008) beschreiben die circadiane Rhythmik daher als eine vorhersagbare tägliche Variation von Parametern, welche mit dem Hell-Dunkelzyklus verknüpft sind. Circadiane Rhythmik beeinflusst den Zellteilungszyklus bei Bakterien, die Körpertemperaturschwankungen des Menschen, die Photosyntheserate bei Pflanzen oder die Tag- und Nachtaktivität bei verschiedenen Tierarten. Circadiane Rhythmen sind in sämtlichen Phyla zu finden (Bünning 1963) und zeigen durch ihre evolutive Konservierung die Bedeutung im Tierreich. 1971 veröffentlichte Aschoff ein Experiment mit Fliegen, in dem er nachwies, dass die Lebensspanne extrem verkürzt wird, wenn der 24-Stunden-Rhythmus wiederholt gestört wird (Aschoff et al. 1971). Pittendrigh und Minis (1972) zeigten zudem eine verkürzte Lebensdauer, wenn der Rhythmus auf einen anderen als 24 Stunden festgelegt wird. Daraus schlossen sie, dass Eukaryoten optimal im 24-Stunden-Rhythmus leben. Hypothetisch wird angenommen, dass die circadiane Rhythmik sich entwickelt hat, als der Anteil an ultravioletter Strahlung am Gesamtlicht noch wesentlich erhöht war. Eine Verlagerung der aktiven Phase in die nächtlichen Stunden kann einen evolutiven Selektionsvorteil für die Organismen gehabt haben, da die Gefahr von tagaktiven Räubern erheblich reduziert wurde (Pittendrigh 1993). Im Pflanzenreich führt die Phototaxis zu einer optimalen Nutzung der Sonnenstrahlen von der ersten Minute an.

Dieses Phänomen führte einst zur Entdeckung der endogenen circadianen Rhythmik. Der französische Astronom Jean-Jaques D'Ortus veröffentlichte 1729 seinen Artikel „Observation Botanique“ in Paris. In diesem beschrieb er, wie die Pflanze *Solstitium solstitium*, auch Sonnenwende genannt, ihre Blätter auch in konstanter Dunkelheit morgens öffnete und abends schloss. Das Experiment wurde 1759 von Henri-Louis Duhamel du Monceau wiederholt, diesmal in einem temperaturkonstanten Raum und wiederum in völliger Dunkelheit. Er stellte fest, dass die Blattbewegung auch keine Reaktion auf Temperaturschwankungen sein konnte. Im 19. Jahrhundert machte der Schweizer Alphonse de Candolle weitere Experimente hierzu mit Mimosen, die lichtunabhängig jeden Tag die Blätter früher öffnete, jedoch postulierte erst Charles Darwin eine innere Uhr der Mimose mit dem von ihm angenommenen biologischen Vorteil der maximalen Lichtnutzung mit jedem Tag, den die Sonne im Laufe des Jahres früher aufgeht.

Da die Blütenöffnung verschiedener Pflanzenarten strengen Rhythmen folgt, postulierte Carl von Linné bereits 1745 ohne das Wissen über endogene Rhythmik eine Blumenuhr (Abb. 1). Hierbei handelt es sich um eine Uhr ohne Zeiger, anhand welcher man die Uhrzeit am Öffnungszustand verschiedener Pflanzen abschätzen konnte. Das Ziffernblatt besteht aus Blumen, welche im Zeitabstand einer Stunde aufgezeichnet wurden, innerhalb der sich die Blüten der entsprechenden Pflanze öffnen oder schließen. Somit kann am Öffnungszustand der Blumen stundengenau die Uhrzeit abgelesen werden.



Abb. 1: Blumenuhr nach Carl von Linné. Der Öffnungszustand der umgebenden Blüten kann mit der Uhr abgeglichen werden, und dadurch auf die Uhrzeit zurückgeschlossen werden. Quelle: [1]

1.1.1 Chronobiologie beim Menschen

Heute weiß man um die Vielzahl endogener Rhythmen in allen Phyla und die Forschung konzentriert sich im Bereich der Chronobiologie auf die Mechanismen und potentielle physiologische Auswirkungen bei einem „Vor- oder Nachgehen“ oder einem partiellen Ausfall dieser biologischen Uhren beim Menschen. Der erste groß angelegte Versuch, die innere Uhr des Menschen zu identifizieren, unternahm die Physiologen Jürgen Aschoff und Rütger Wever Mitte der 60er Jahre. Als weitere Begründer der Forschung im Bereich Chronobiologie in der Zoologie sind Colin Pittendrigh und Erwin Bünning zu nennen, wobei letzterer speziell die humane Rhythmik untersuchte. Bünning veröffentlichte 1958 das Werk „Die physiologische Uhr“, dessen zweite Auflage zusätzlich den Untertitel „Zeitmessung in Organismen mit ungefähr tagesperiodischen Schwingungen“ (Bünning 1963) trug. Aschoff stellte 1955 erstmalig fest, dass die Körpertemperatur des Menschen einer circadianen Rhythmik folgt (Aschoff 1955). Der Verlauf der oralen Körpertemperatur ist in Abbildung 2 zu sehen.

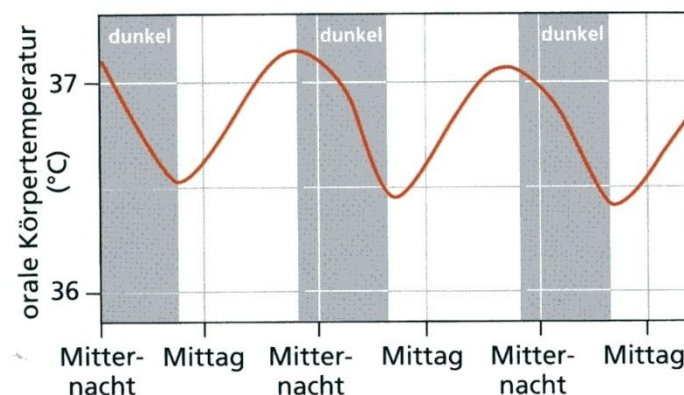


Abb.2: Tagesverlauf der menschlichen Körpertemperatur (Quelle: Silverthorn 2009, S.300)

In der Folge führte Aschoff weitere Versuche zu circadianen Rhythmen bei Menschen durch. In den so genannten „Bunker-Experimenten“ ließ er freiwillige Probanden längere Zeit ohne Kontakt mit Informationen über die Außenwelt sowie externen Zeitgebern in Bunkern in der Nähe von Andechs wohnen. In diesen befand sich alles zum Leben Notwendige. Die Räume waren klimatisiert. Während dieser Experimente stellte sich heraus, dass die Freilaufperiode des Menschen nicht 24 Stunden, sondern 25 Stunden beträgt (Aschoff 1965).

Ein Organisator für diese Rhythmik konnte in verschiedenen Tierstämmen nachgewiesen werden und sitzt beim Menschen in den suprachiasmatischen Nuklei (Yamaguchi et al. 2003). Diese Hauptuhr (Schrittmacher) ist eine übergeordnete Struktur, die innere Rhythmik generiert und mit externen Zeitgebern wie Licht synchronisiert (Entrainment). Abbildung 3 zeigt schematisch den Mechanismus des Entrainments.

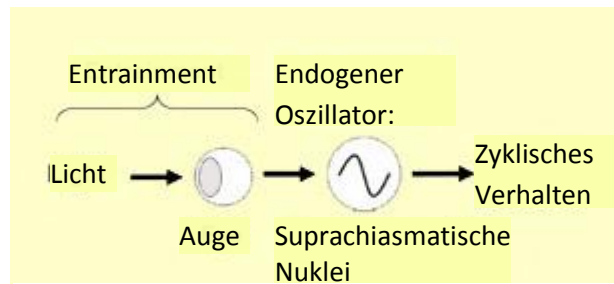


Abbildung 3: Beispiel für Entrainment: Die Verschaltung des externen Zeitgebers Licht in den suprachiasmatischen Nuklei. Verändert nach [2].

Das wohl prominenteste Beispiel für Entrainment ist der Hell-Dunkel-Zyklus und die dadurch bedingte Anpassung an den 24-Stunden-Rhythmus. Wie Aschoff bereits 1965 herausfand, ist der endogene Rhythmus des Menschen ohne den äußeren Zeitgeber Licht im Mittel länger als 24 Stunden. Licht kann die innere Phase (s. Abb. 4) zurücksetzen. Somit ist eine Anpassung an den 24-Stunden Rhythmus möglich (Cermakin und Boivin 2003). Licht führt zu einer Hemmung der Melatonin-Synthese und damit zum Wachzustand. Dieser Mechanismus ist besonders stark bei hellen Lichtquellen und wird in der Medizin zur Behandlung von Krankheiten verwendet, die eine Fehlsynchronisation der internen Phase mit dem externen Tag aufweisen, wie z.B. die saisonale Depression (Seasonal Affective Disorder, SAD) und der subsyndromalen Variante (s-SAD) (Kasper et al. 1988, Wehr et al. 1991).

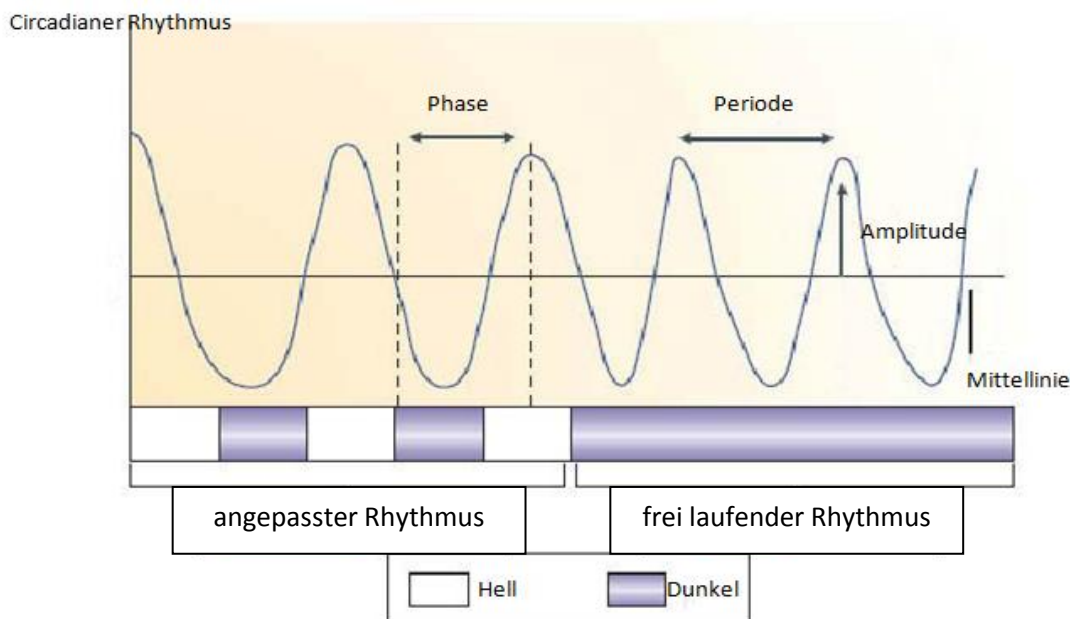


Abbildung 4: Entrainment und frei laufender Rhythmus in der Chronobiologie sowie die gängigste Terminologie. Verändert nach Bell-Pederson et al. (2005), S.3.

Bei den meisten Tieren sitzt dieser Schrittmacher in unmittelbarer Nähe zum Sehzentrum. Diese auch als „Sitz der inneren Uhr“ (Fleissner 1996) bezeichnete kleine Ansammlung von Zellen sendet durch zyklische Genaktivität in regelmäßigen Abständen Signalkaskaden aus. Da diese Organisatoren am Beginn einer ganzen Signalkaskade stehen, haben sie großen Einfluss auf die rhythmische Physiologie.

Beim Menschen und anderen Säugetieren sitzt der Komplex oberhalb des optischen Chiasmata an der Basis des linken und rechten Hypothalamus. Daher trägt der paarig angelegte Organisator den Namen Suprachiasmatische Nuklei (SCN). Sitz und Aussehen dieser Region ist in Abbildung 4 dargestellt.

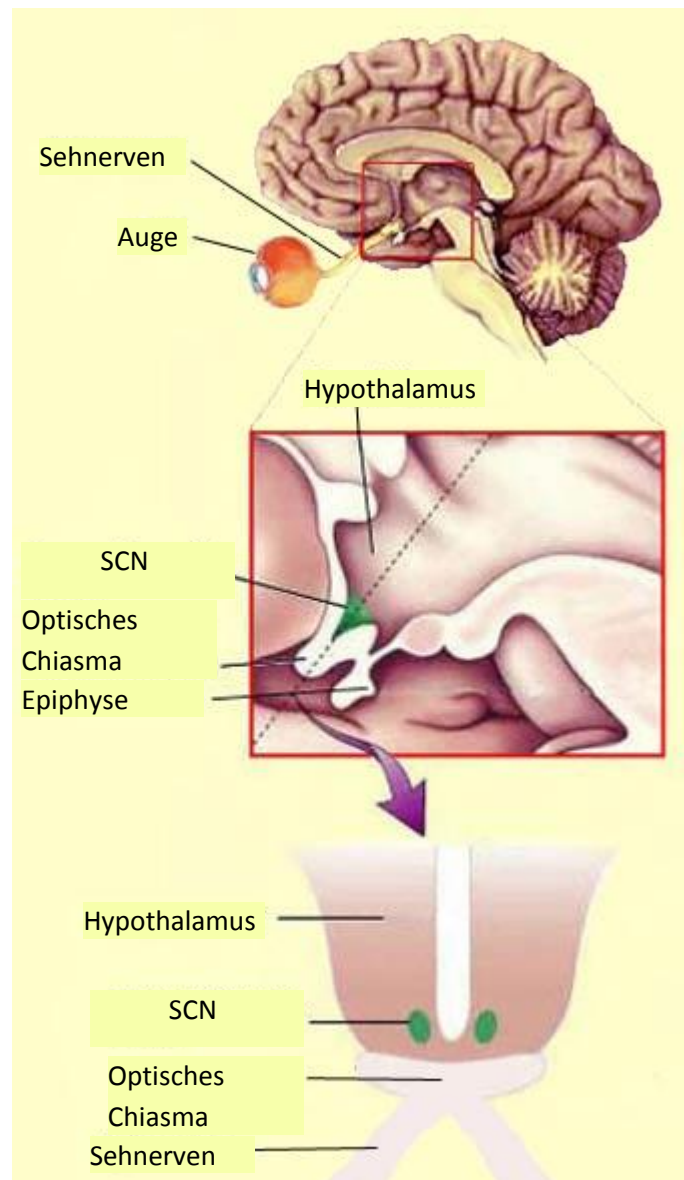


Abbildung 5: Suprachiasmatische Nuklei: Sitz und Organisation beim Menschen. Verändert nach [3].

Neben dem SCN existieren noch einige andere so genannte periphere Oszillatoren in verschiedenen Organen beim Menschen. So ist beispielsweise der Temperaturverlauf in den Extremitäten des Menschen entgegengesetzt dem des Gesichtsfeldes (Aschoff 1955). Nach verschiedenen Experimenten konnte gezeigt werden, dass die Organe des Menschen und anderer Säugetiere eine vom SCN unter Laborbedingungen unabhängige zyklische Genaktivität aufweisen (Tosini und Menaker 1996, Yamazaki et al. 2000, Basalobre et al. 1998, Basalobre et al. 2000 u.a.). Unter anderem wurde dies auch in der Säugetierleber nachgewiesen (Yoo et al. 2004). Diese peripheren Oszillatoren können, da isoliert von Licht und SCN, nicht vom Entrainment durch Licht abhängig sein. Der Nahrungsrhythmus dient daher hauptsächlich als Zeitgeber für periphere Oszillatoren (Damiola et al. 2000, Stokken et al. 2001, Schibler et al. 2003).

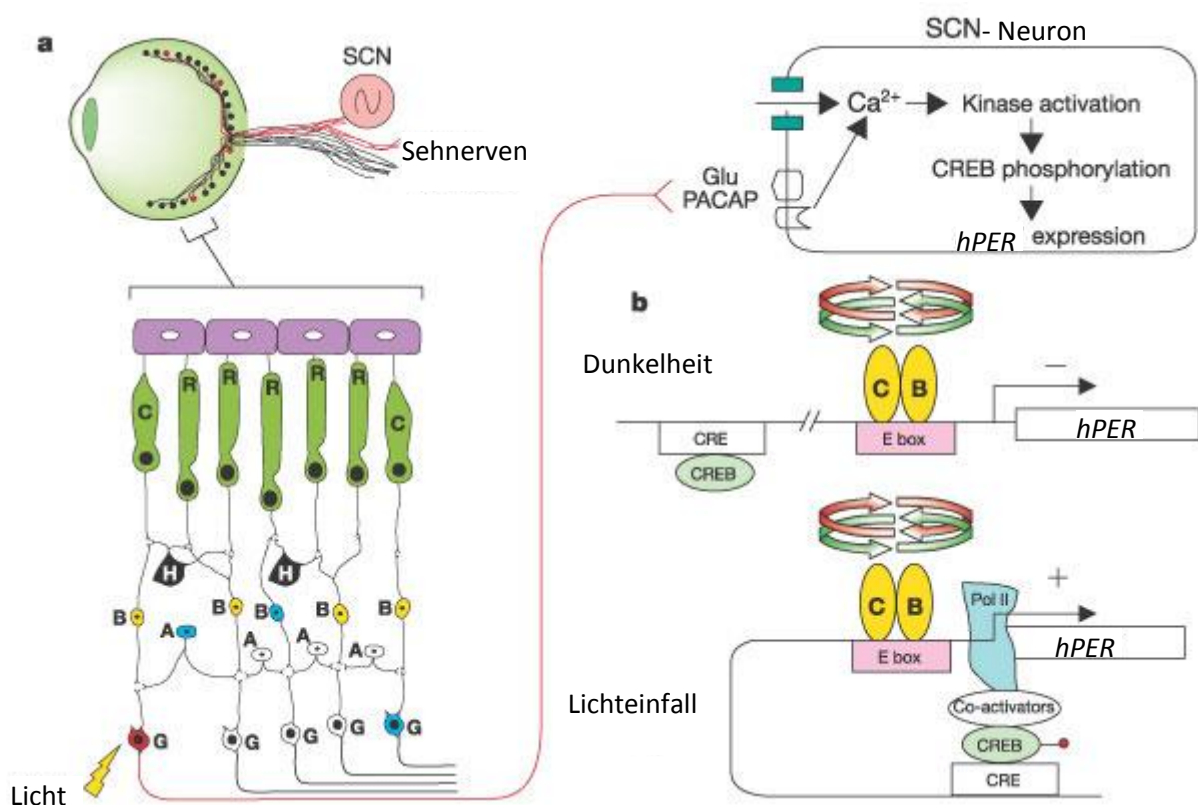


Abbildung 6: Lichtinduzierte Aktivierung der PER-Gene. Melanopsin-Positive Zellen (G) erhalten Licht von Zapfen (C) und Stäbchen (R), über Amakrinzellen (A) und Bipolare Zellen (B). Der genaue Effekt der Signalübertragung auf die Melanopsin-positiven Zellen ist noch unklar. Glutamat (Glu) und PACAP sind Mediatoren für die Übertragung von Licht auf die hPER-Gene. Licht aktiviert die hPER-Expression durch Phosphorylierung von CREB, unabhängig vom CLOCK/BMAL1-Polymer (C, B). Pfeile zeigen schematisch die molekularen Rückkopplungsschleifen (Verändert nach Reppert und Weaver 2002, S.937).

Rezente Säugetiere erhalten Informationen bezüglich der Lichtstärke über die Augen. Hierbei spielen jedoch die Zapfen und Stäbchen eine untergeordnete Rolle, sondern mehr das Pigment Melanopsin, welches in den retinalen Ganglienzellen für die Lichtaufnahme und die Weiterleitung an die SCN verantwortlich ist (Gooley et al. 2010, Hattar et al. 2002), die wiederum hormonelle Signale senden, die in einer Kaskade die Genexpression regulieren (Phillips 2009). Das Pigment ist strukturell mit den Opsinen verwandt. Eine Regulation der *hPER*-Gene durch Lichtinformation ist schematisch in Abbildung 6 dargestellt.

1.1.2 Chronotypen beim Menschen

Wie bereits in Kapitel 1.1.1 erwähnt, spielt in der Chronobiologie die Synchronisation der internen Phase mit externen Zeitgebern eine wichtige Rolle. Die Differenz zwischen der internen Phase und dem externen Zeitgeber wird als Entrainmentphase bezeichnet („phase of entrainment“, Roenneberg et al. 2003). Ist die interne Phase vorverlagert, spricht man von Frühtypen, Individuen mit verzögerter interner Phase werden als Spättypen bezeichnet. Die interne Phase (s. Abb. 4) der Frühtypen ist kürzer, die der Spättypen länger (Duffy et al. 2001). Im Volksmund spricht man daher von Frühtypen bei Menschen, die im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung früh ins Bett gehen und früh aufstehen. Bei Spättypen ist dies umgekehrt. Dies hat zur Folge, dass Spättypen zu einem früheren Zeitpunkt und Frühtypen zu einem späteren Zeitpunkt ihrer Phase schlafen gehen. Daraus ergibt sich auch, dass der Zeitpunkt des Erwachens bei Spättypen näher am Körperkerntemperaturtiefpunkt liegt als dies bei Frühtypen der Fall ist (Duffy et al. 1999). Da die Schwankungen der Körperkerntemperatur endogen bedingt und unabhängig vom Entrainment sind, wachen beide Chronotypen zu einer unterschiedlichen Phase ihrer Körpertemperaturrhythmik auf. Dadurch begründet sich auch die schlechtere Allgemeinverfassung bei Spättypen zum Zeitpunkt des Aufstehens (Baehr et al. 2000). Aber nicht nur der Verlauf der Körperkerntemperatur über den Tag ist ein Zeichen der inneren Tageslänge. Auch in der Produktion von Melatonin und Cortisol und deren Peakzeiten ist ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar (Bailey et al. 2001, Mongrain et al. 2004). Zudem wird den Spättypen in einer Studie von Paine et al. (2006) ein generell schlechterer Gesundheitsstatus als den Frühtypen zugeschrieben, was wahrscheinlich auf gesellschaftliche Zwänge zurückzuführen ist, die mit der inneren Phase kollidieren (Paine et al. 2006). Park et al. (1998) zeigten als Konsequenz eine kürzere Schlafdauer dieses Chronotypus durch alle Altersgruppen hinweg. Frühtypen hingegen können sich mit den durch die Gesellschaft vorgegebenen Tagesverläufen besser synchronisieren als Spättypen.

1.1.3 Alterungsprozesse im Chronotyp und der Schlafarchitektur

Der Chronotyp ist nicht konstant. Er unterliegt einem Wechsel, welcher das Individuum nach der Geburt bis zu einem Alter von ca. 19 Jahren seine Phase kontinuierlich verzögern lässt (Park et al. 2002), was einer Entwicklung zum Spättyp gleichkommt. Nach einer Plateauphase fängt dann ab einem Alter von 29 Jahren eine kontinuierliche Verschiebung der Phase hin zum Frühtypen, also eine Verfrühung, an (Duffy et al. 1998, Dijk et al. 2001, Jones et al. 2007). Eine kontinuierliche Entwicklung des Chronotyps ist jedoch schon wesentlich früher zu beobachten. Kinder folgen im ersten Monat ihrer Geburt dem erstmals von Kleitman (1963) beschriebenen Basic-Rest-Activity-Cycle, der bei Neugeborenen 50 Minuten, bei Adulten ca. 90 Minuten dauert und währenddessen sich Hoch- und Tiefphasen abwechseln. Dieser ultradiane Rhythmus führt bei Neugeborenen zu einem ultradianen rhythmischen Schlafmuster mit vierstündigen Aktivitätshöhepunkten durch Hunger, das sich langsam im Laufe der ersten Lebensmonate hin zu einer Tagesrhythmik mit einer nächtlichen Ruhephase entwickelt (Abb. 8).

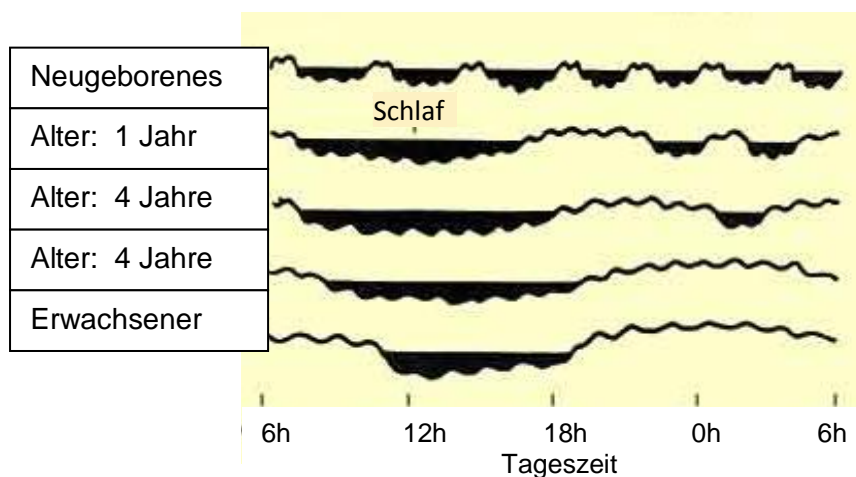


Abbildung 7: Aktivitäts- und Ruhephasen von Menschen verschiedenen Alters. Verändert nach [4].

Die zunehmende Verzögerung der Phase im Jugendalter ist endogen und wird von einer Vielzahl von Faktoren gesteuert. Sie erreicht ein Maximum bei Männern um das 21., bei Frauen um das 17. Lebensjahr (Tonetti et al. 2008). Schlafmangel aus der Woche wird am Wochenende kompensiert (Shinkoda et al. 2000, Andrade et al. 1992).

Der Aspekt der Altersabhängigkeit wird in dieser Studie von besonderer Bedeutung sein, da den altersbedingten Veränderungen im Chronotyp in der späteren Kategorisierung Rechnung getragen werden muss. Das Eltern- und das Kinderkollektiv erfordern daher eine separate Phänotypeneinteilung in Bezug auf Früh- und Spättypen.

Allerdings verändert sich nicht nur der Chronotyp mit zunehmendem Alter. Im Alter nimmt die Amplitude der Genexpression im SCN ab. Dadurch erniedrigen sich auch die Amplituden von Melatonin, Cortisol und der Körperkerntemperatur (Dijk et al. 2000, Van Cauter et al. 1998, Czeisler et al. 1992) sowie ihre Peakzeiten über die Phase (Yoon et al. 2002). Es kommt zudem zu einer Veränderung der Architektur der Schlafphasen (Myers und Badia 1995, Weitzman et al. 1982), die dazu führt, dass nicht mehr durchgeschlafen wird (Abb. 8). Zudem verändert sich die Sensibilität auf Licht (Rosenberg et al. 1991, Zhang et al. 1996). Hofman und Swaab (2005) zeigten in einer Post-Mortem-Studie, dass der SCN im Alter zudem degenerativen Prozessen unterworfen ist und so seinen Einfluss auf den ventrolateralen präoptischen Nucleus (VLPO) und den posterioren lateralen Hypothalamus verliert. Die beiden Zentren steuern das Verhältnis von Wachheit zu Schlaf (Cajochen et al. 2006).

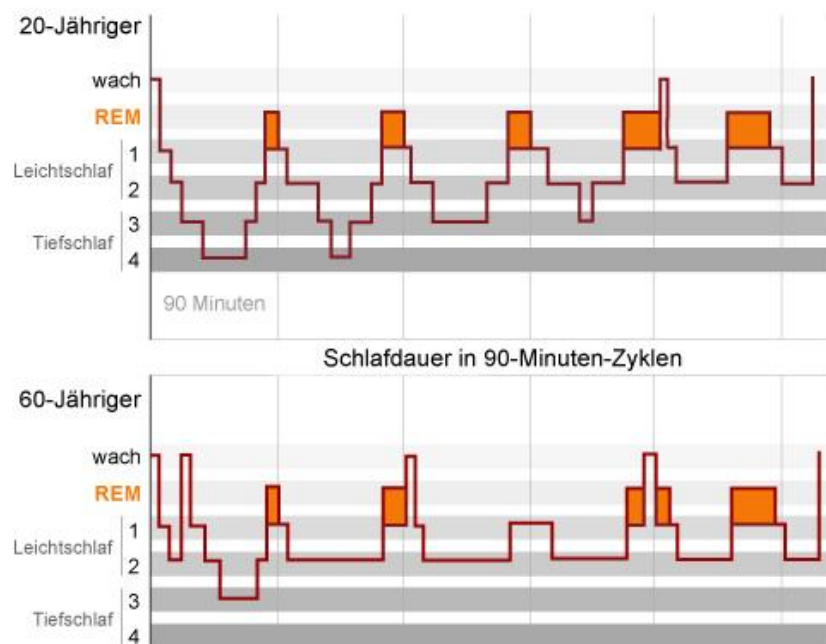


Abbildung 8: Im Alter veränderte Schlafphasen des Menschen. Verändert nach Spork (2007), S. 199.

Dies führt dazu, dass ältere Menschen ein verändertes Schlafverhalten gegenüber jüngeren Menschen zeigen. Diese Veränderung ist charakterisiert durch einen abnehmenden Nachtschlafanteil, welcher besonders die Zeit nach dem Körperkerntemperaturtiefpunkt betrifft (Duffy et al. 1999) sowie einen zunehmenden Tagschlafanteil (Park et al. 2002), der besonders am Abend zu einer weiteren Vorverschiebung der Phase führt (Yoon et al. 2002b). Tagschlaf tritt besonders bei älteren Spättypen auf (Park et al. 1998). Degenerative Prozesse im SCN mit dem Alter wurden bereits von Swaab et al. (1985) beschrieben. Diese Prozesse äußern sich in einer Abnahme der circadianen Regulation des Schlafes (Cajochen

et al. 2006). Insgesamt kann mit zunehmendem Alter eine Abnahme des Schlafanteils an der Tagesaktivität beobachtet werden (Abb. 9). Dies wurde auch in einer Studie von Park et al. (1998) beschrieben. Es ist somit in Anlehnung an die genannten Schlaftheorien auch beim Menschen zu vermuten, dass ausreichender Schlaf für die Lebensdauer verantwortlich ist.

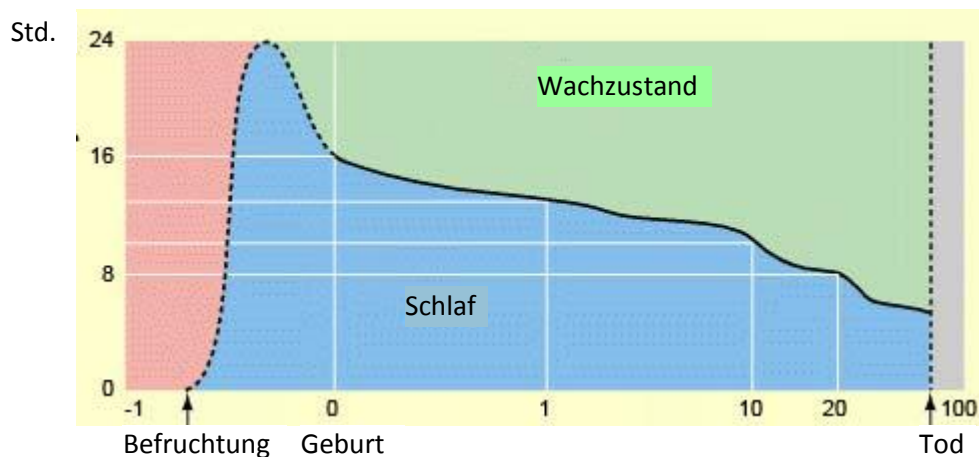


Abbildung 9: Schlafzeit über die Lebensspanne des Menschen. Verändert nach [5].

1.1.4 Generierung circadianer Rhythmen auf molekularer Basis und die Rolle des humanen Uhrgens *Period3 (hPER3)*

Wenn Gene für die humane Rhythmik verantwortlich sein können, müssen sie eine rhythmische Genaktivität aufweisen, wie sie bereits im SCN gefunden wurde. Die Grundlagen dieser zyklischen Genaktivität sollen in diesem Kapitel erläutert werden.

Bei Eukaryoten sind nie alle Gene gleichzeitig aktiv. Die DNA ist dicht um kugelförmige Proteine, die Histone, zu Heterochromatin gepackt. Werden Gene abgelesen, so kommt es zur Auflockerung der Struktur im betreffenden Bereich, welcher nun Euchromatin genannt wird. Dies wird durch Anlagerung von DNA-bindenden Proteinen und die Azetylierung der Histone bewirkt und stellt die Voraussetzung der Transkription dar. Proteincodierende Gene werden von der RNA-Polymerase II transkribiert. Dies bedeutet eine Einzelstrang-Kopie der DNA, in der Thymin durch Uracil ersetzt ist. Die DNA wird zu diesem Zweck im betreffenden Bereich in Einzelstränge gespalten, die in 5´ zu 3´-Richtung von der RNA-Polymerase II dimerisiert wird. So entsteht die komplementäre Kopie, die mRNA. Damit dieser Prozess stattfinden kann, besitzen die Gene eine Promotorregion, die Bindungssequenzen für die DNA-Polymerase II beinhaltet sowie eine vorhergehende „upstream activity sequence“, an die Proteine binden können, die diese Bindung modulieren. Die so genannte TATA-Box bestimmt den Transkriptionsstart an der Position +1. Zusätzlich existieren verschiedene „enhancer“-Sequenzen, an die bestimmte Proteine zur Transkriptionsverstärkung binden

können. Die RNA-Polymerase ist ein Holoenzym, bestehend aus dem Kernkomplex und mehreren anderen obligatorischen Transkriptionsfaktoren sowie zusätzlichen Transkriptionsfaktoren mit einer UAS-Region (upstream activating sequence) und Proteinen, die die beiden Strukturen verbinden. Proteine mit einer UAS regulieren die Bindung des Polymerasekomplexes an die DNA und sind im Beispiel der molekularen circadianen Rhythmik Komplexe aus Genprodukten von Uhrengenen. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 10 zu sehen.

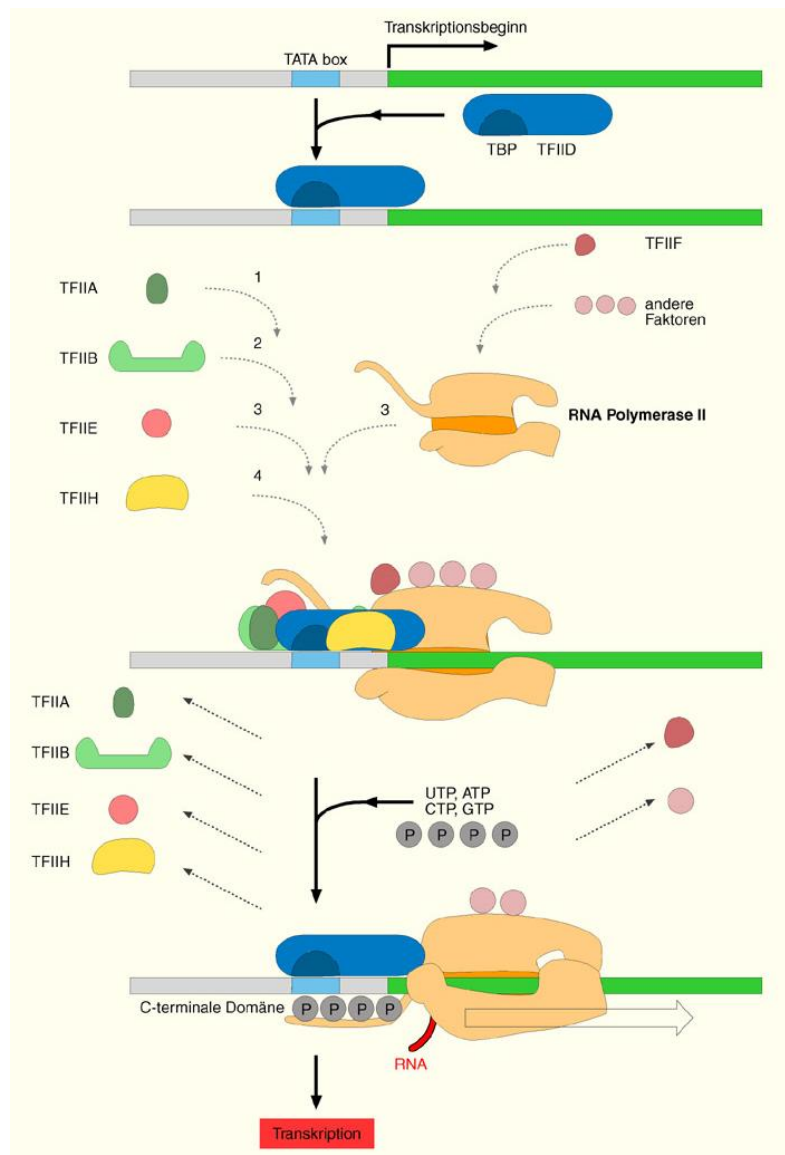


Abbildung 10: RNA-Polymerase II-Komplex und Transkriptionsfaktoren. Quelle: [6] TF = Transkriptionsfaktor

An die entstehende mRNA-Sequenz wird an der Position +1 GTP angelagert, was als cap-Struktur bezeichnet wird. Analog heißt das Sequenzende cap-Ende. Diese Struktur verhindert einen Abbau durch Nukleasen und ist in der Translation von entscheidender

Bedeutung. Das Guanin an Position 7 wird zusätzlich methyliert. Am Ende des transkribierten Bereiches stoppt die RNA-Polymerase II an der Poly-A-Sequenz AAUAAA, die RNA wird in aufwärts 10-15 Basen vor Ende in 3'-Richtung geschnitten und ein Ende aus Adenosinen angehängt.

Posttranskriptional werden die in der DNA nicht-codierenden Bereiche, die Introns, entfernt. Dieser Vorgang ist als Spleißen oder RNA-Prozessierung bekannt und kann durch mehrere Enzyme durchgeführt werden. So strukturiert kann die mRNA aus dem Nukleus transportiert werden. An den Ribosomen findet schließlich die Translation zum Protein statt. tRNA, bestehend aus einer t-förmigen RNA-Struktur, einem zur RNA komplementären Nukleotidtriplett und einer gebundenen Aminosäure, wird vom ribosomalen Komplex komplementär zur RNA-Sequenz in 5'-3'-Richtung zusammengelagert und die Aminosäuren zu einem Polypeptid verknüpft, welches durch posttranslationale Modifikation zum entsprechenden Enzym umgebaut wird. Diese Proteine können als Enzyme oder Transmitterstoffe direkt aktiv sein oder als Transkriptionsfaktoren fungieren.

Im Bereich der zyklischen Genaktivität, wie sie in den im SCN aktiven Uhrengenen entdeckt wurde, regulieren die Gene über ihre Produkte ihre eigene Transkription (negative Rückkopplungsschleifen), was in einem Rhythmus mündet, der zirka 24-Stunden beträgt (Yagita et al. 2000, Dunlap 1999, Reppert und Weaver 2001, Maywood et al. 2003). Abbildung 11 zeigt schematisch das Prinzip einer negativen Rückkopplungsschleife. Diese negativen Rückkopplungsschleifen beruhen auf der genregulatorischen Funktion der Proteine auf die sie codierenden Gene. Sie können einzeln wirken, doch im Falle des circadianen Regulierungsapparates lagern sie sich als Polymere zusammen, um genregulatorisch aktiv zu sein (Lee et al. 2004). Wird das Gen abgelesen, entstehen kontinuierlich Genprodukte, die konzentrations- und phosphorylierungsabhängig wieder in den Nukleus transportiert werden und dort ihre eigene Produktion hemmen (Yagita 2002, Archer et al. 2003, Lee et al. 2004). Im Falle des Gens *hPER3* sind es die Genprodukte der Gene *hCRY*, *hPER* und die Kaseinkinase I, welche phosphoryliert einen genregulatorischen Komplex bilden (Kloss 1996, Lee et al. 2004). Das Gen *hPER3* ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, da in der aktuellen Forschung unterschiedliche Meinungen zu seiner Funktion existieren, wie im Folgenden kurz beschrieben werden soll.

Rhythmische Oszillationen durch Rückkopplungsschleifen von *hPER3* wurden nicht nur im zentralen SCN nachgewiesen, sondern auch in der Peripherie festgestellt, z.B. in Leukozyten (Archer et al. 2008). Diese Rhythmen haben allerdings eine schwache Amplitude und können vom SCN gesteuert werden. Im Tiermodell mit Mäusen wurde eine lichtunabhängige endogene Oszillation von *mPer3* nachgewiesen (Takumi et al. 1998), jedoch existiert eine Blaulichtabhängigkeit der *hPER3*-Oszillation über das Sehpigment Melanopsin (Ackermann

et al. 2009, vgl. auch Abb. 6). Aus der Beobachtung, dass *mPER3*-Knock-Out-Mäuse jedoch nur eine leicht verkürzte Spontanperiode haben, wurde jedoch gefolgert, dass *Per3* keine essenzielle Rolle als Bestandteil des Kernoszillators bei Säugetieren spielt (Shearman et al. 2000b, Bae et al. 2001, Lee et al. 2004).

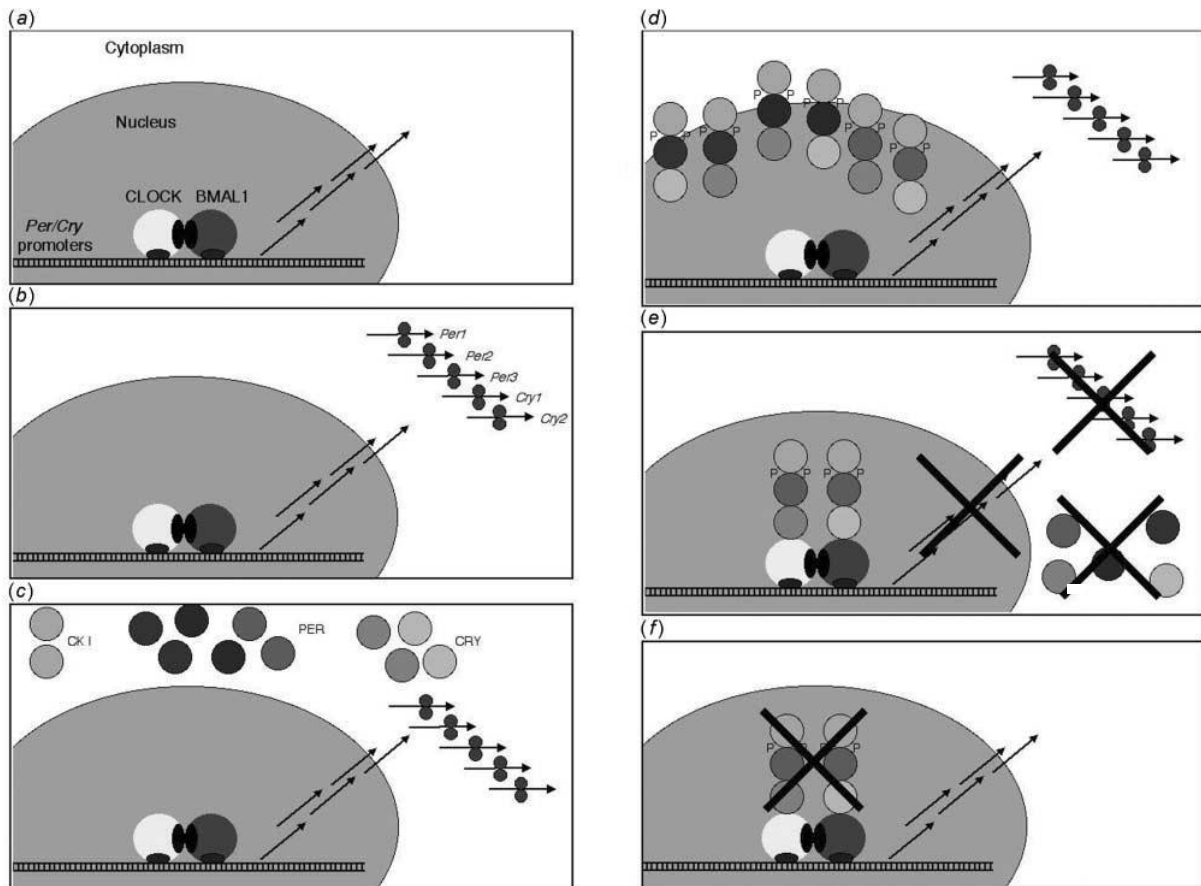


Abbildung 11: Schema der negativen Rückkopplungsschleife der *PER* und *CRY*-Gene. Das CLOCK/BMAL1-Dimer bindet an die *Per/Cry*-Promotoren (a), es kommt zur Synthese *Per/Cry* mRNA und Translation von *PER/CRY*-Proteinen (c), die dimerisieren (d), in den Nucleus transportiert werden und ihre eigene Produktion hemmen (e). Konzentrationsabhängige Abdiffusion vom CLOCK/BMAL1-Dimer startet den Zyklus erneut (f). Verändert nach Archer et al. (2003).

Trotz dieser Ergebnisse wird angenommen, dass *PER3* ein funktioneller, wenn auch nicht alleinig grundlegender Bestandteil des circadianen Systems ist. Es wurde vermutet, dass *PER3* als Protein des sog. Clock-Outputs fungiert (Cermakian et al. 2001, Chang und Reppert 2001, Clayton et al. 2001, Reppert und Weaver 2002). Über die PAS-Domänen können *PER*-Proteine mit Transkriptionsfaktoren der bHLH-PAS-Familie zu genregulatorisch funktionsfähigen Komplexen polymerisieren. Dies ist einer der relevanten Mechanismen zur Genregulation durch *PER3* (Shearman et al. 2000a), der folgend genauer erklärt werden soll. Das Gen *hPER3* ist Bestandteil der negativen Rückkopplungsschleife, in welcher *PER3* seine eigene Produktion hemmt (s. Abb. 12). Dies geschieht, indem *PER3* durch

Kaseinkinase I ϵ (CKI ϵ) phosphoryliert und in den Nucleus transferiert wird. Dort bildet es mit den Genprodukten der Uhrengene *hCRY*, *hPER1* und *hPER2* einen Komplex, der als Inhibitor auf die Transkription des *hPER3*-Gens wirkt. Zudem fungieren die PER-Proteine zusätzlich als Transkriptionsfaktoren für andere Uhrengene des Kernoszillators (z.B. *hBMAL*) und verschiedene sog. „downstream–Gene“, wie clock-controlled-genes (ccgs), die beispielsweise über Hormonausstoß von Melatonin oder Cortisol die physiologischen Reaktionen des Körpers auf die circadiane Rhythmik steuern. Zur Überführung der Genprodukte in den Nucleus bedarf es einer Phosphorylierung, die durch die Kaseinkinase I ϵ (CKI ϵ) vorgenommen wird (Akashi et al. 2002).

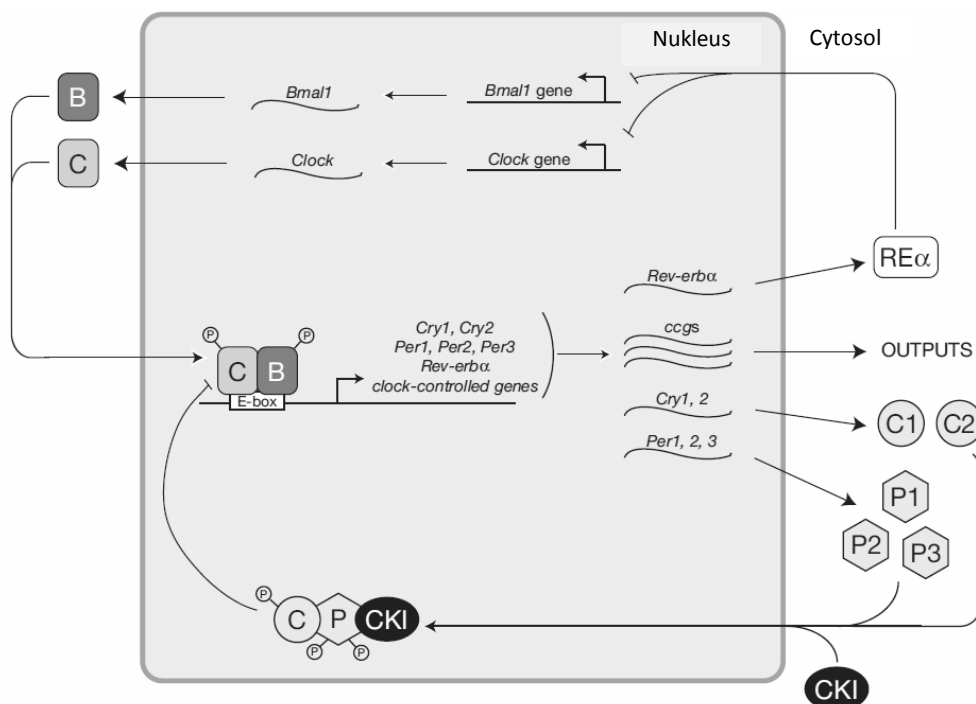


Abb. 12: Schematische Darstellung der Rolle des *hPER3*-Gens bei der Erzeugung biologischer Rhythmen in den suprachiasmatischen Nuclei (SCN): die Transkription des *hPer3*-Gens sowie weiterer Uhrengene wird durch die CLOCK/BMAL1-Dimere (Genprodukt der Uhrengene *hClock* und *hBmal1*) aktiviert. Das im Zytoplasma gebildete PER3-Protein wiederum dort durch Kaseinkinase I ϵ (CKI ϵ) phosphoryliert und in den Nucleus transferiert, wo es im Komplex mit anderen Proteinen die eigene Transkription hemmt (Quelle: Cermakian und Boivin 2003, S.208).

Mutationen oder Deletionen in dem zur Phosphorylierung elementaren Bereich können also die Überführungsrate in den Nucleus senken und somit funktionellen Einfluss auf die Frequenz der rhythmischen Genexpression und respektive den circadianen Rhythmus nehmen. Solche Polymorphismen liegen unter anderem im Exon 18 der *hPER3*-Gens (Archer et al. 2003, Artioli et al. 2007), die in der vorliegenden Studie untersucht werden.

1.1.5 Normalvarianten und Krankheitsbilder chronobiologischer Parameter und die Rolle von *hPER3*

Die moderne Wissenschaft setzt sich zunehmend mit dem Zusammenspiel circadianer Rhythmen und circadianer Krankheitsbilder auseinander. Dieser Bereich wurde mit dem Namen „Circadian Rhythm Sleep Disorders“ (CRSD) eingeführt (Rahman et al. 2010). Da die vorliegende Studie nicht nur Normalvarianten der Phänotypen (Früh- und Spättypen), sondern auch Krankheitsbilder mit einer chronobiologischen Grundlage untersucht (Tagesschläfrigkeit, Schlafqualität, saisonale Depression), soll hier auf den aktuellen Stand der Forschung zur Genotyp-Phänotyp-Interaktion bei chronobiologischen Krankheitsbildern eingegangen werden.

Die Grundlage der genetisch bedingten circadianen Krankheitsbilder ist in der veränderten Struktur den Gene zu suchen. Veränderungen in der DNA-Sequenz können demnach durch Fehler in der Nukleotidabfolge einen Fehler in der Aminosäuresequenz des Genprodukts bewirken. Hierzu zählen unter anderem die Substitution, Deletion oder Insertion einer Base, aber auch kurze DNA-Bereiche, welche durch Chromosomenbrüche vervielfältigt wurden (VNTR, Variable Number of Tandem Repeats), wie eine hier betrachtete, sich vier- oder fünfmalig wiederholende Sequenz im Exon 18 des Gens *hPER3*. Im Falle eines Einzelbasenaustausches spricht man von einem SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Dieser kann einen Aminosäureaustausch im Peptid bewirken. Dies ist aber aufgrund des semikonservativen Codes der Aminosäuretripletts nicht zwingend notwendig. Es gibt die Möglichkeiten der stummen Mutation ohne Aminosäureaustausch, der missense-Mutation mit Aminosäureaustausch und der nonsense-Mutation, in der durch Mutation ein Stopp-Codon entsteht. Allerdings muss auch ein Aminosäureaustausch nicht zwangsweise eine Veränderung der Quartärstruktur des Proteins bedeuten und die Funktion einschränken oder inhibieren. Durch oben beschriebene Mutationen können entweder bereits Fehler in der Transkription oder funktionsgesteigerte, aber auch funktionseingeschränkte bis funktionslose Genprodukte entstehen, welche über die negativen Rückkopplungsschleifen Einfluss auf die zyklische Genaktivität und somit auf den circadianen Rhythmus haben können.

Nicht alle Mutationen jedoch rufen Krankheitsbilder hervor. Viele Normalvarianten chronobiologischer Parameter wurden diesbezüglich schon untersucht, mit vielfachem Augenmerk auf das Gen *hPER3*. Einen Zusammenhang mit dem Chronotyp und einer Punktmutation wurde erstmals von Katzenberg (1998) beschrieben. Insgesamt sind in der aktuellen Forschung viele kodierende Polymorphismen in humanen Uhrengenen bekannt (Hawkins et al. 2008). Archer et al. (2003) beschrieben einen Zusammenhang des Chronotyps mit dem VNTR-Längenpolymorphismus im Exon 18 der Gens *hPER3*. Sie

fanden einen Zusammenhang des Spättyps mit dem 4/4-Genotyp und eine Assoziation des 5/5-Genotyps mit dem Frühtyp. Archer et al. (2007) fanden zudem Veränderungen der Schlafarchitektur bei dem auch in dieser Studie untersuchten Längenpolymorphismus in Exon 18 des Gens *hPER3*.

Einige Mutationen wurden in der aktuellen Forschung jedoch auch mit chronobiologischen Krankheitsbildern in Zusammenhang gebracht. Eine zentrale Rolle in der Forschung spielte hierbei wiederum das Gen *hPER3*. Neben den normalen Chronotypen „Frühtyp“ und „Spättyp“ existieren seltenere Extremvarianten, die als extrem frühe Frühtypen (Zubettgehzeit schon am Nachmittag) und sehr späte Spättypen (Zubettgehzeit erst gegen sechs Uhr morgens) definiert werden können (Mongrain et al. 2004). Hierbei handelt es sich nicht mehr um chronobiologische Normalvarianten, sondern um Erkrankungen, die als „Syndrom der rückverlagerten Schlafphase“ (Delayed Sleep Phase Syndrome, DSPS) (Weitzman et al. 1981) bzw. Syndrom der vorverlagerten Schlafphase (Advanced Sleep Phase Syndrome, ASPS) bezeichnet werden. Eine schematische Darstellung bietet Abbildung 13.

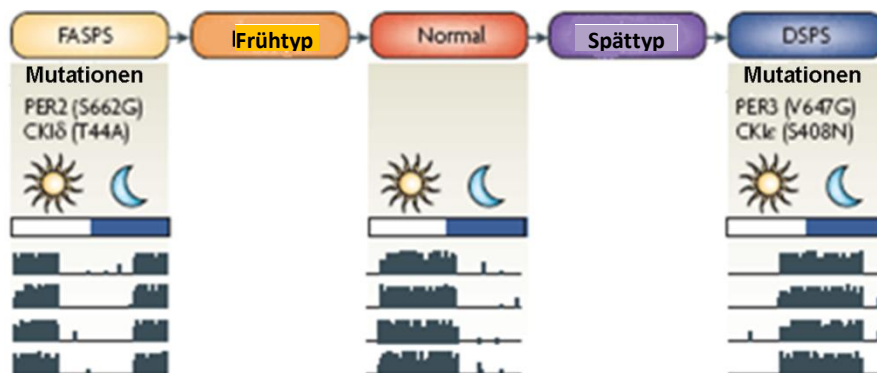


Abb.13: Circadiene Normalvarianten und Krankheitsbilder mit genetischen Suszeptibilitätsfaktoren (Verändert nach Gallego 2007, S.146)

Ebisawa et al. (2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen DSPS und *hPER3* und identifizierten fünf häufig auftretende Sequenzvarianten, die vier Haplotypen zugeordnet werden konnten (H1 bis H4), wobei immer der Repeat-Bereich des VNTR in Exon 18 eingeschlossen war. Einer dieser Haplotypen (H4) konnte als Suszeptibilitätsfaktor für DSPS identifiziert werden. Für das Fehlen des dritten Repeats in Exon 18 von *hPER3* wurde vermutet, dass sich hieraus eine verminderte Phosphorylierungsrate des Proteins ergibt. In Analogie zur Entstehung von ASPS durch die Punktmutation in *hPER2* (s. u.) könnte DSPS durch die Deletion des dritten Repeats in der VNTR von *hPER3* zu erklären sein. Archer et al. (2003) zeigten diesbezüglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 4-Repeat und dem Auftreten von DSPS. Hierbei waren 75% der DSPS-Patienten homozygot für den

4-Repeat in der VNTR-Region, wohingegen keiner der Patienten homozygot für den 5-Repeat war. Eine Erklärung fanden Archer et al. (2003) in der Funktion des Repeat-Bereichs als Phosphorylierungsstelle durch CKI ϵ . So stellen 32% der Repeat-Region potentielle Phosphorylierungsstellen dar, welche durch CKI ϵ phosphoryliert werden können und somit die Stabilität des Proteins herabsetzen sowie seine Überführung in den Nukleus gewährleisten.

Das zweite Krankheitsbild, welches als konträres Pendant verstanden werden kann, war das „Familiäre Syndrom der vorverlagerten Schlafphase“ (Familial Advanced Sleep Phase Syndrome, FASAP) (Jones et al. 1999). Das Krankheitsbild äußert sich in einer extremen Frühtypentendenz, die in einer Familie gehäuft auftritt. Diese Frühtypentendenz ist so massiv, dass eine Teilnahme am sozialen Leben praktisch unmöglich wird. Es handelt sich hierbei um eine autosomal dominant vererbte Krankheit, bei der in einer Familienstudie eine um bis zu vier Stunden vorverlagerte Schlafphase und eine auf 23,3 Stunden verkürzte Periodenlänge nachgewiesen wurde (Jones et al. 1999). Toh et al. (2001) erkannten den Auslöser dieser Krankheit im Gen *hPER2*, bei dem ein Aminosäureaustausch von Glycin statt Serin durch eine Mutation bedingt stattfand und die Bindungsstelle für das zur Phosphorylierung wichtige Enzym Casein Kinase 1 blockiert war. Später wurde zudem eine Assoziation dieser Krankheit mit dem CKI δ -Gen gefunden (Xu et al. 2005).

Auch bipolare Störung und Schizophrenie werden mit Mutationen in Uhrengenen assoziiert (Mansour et al. 2006). Ebenso werden jahreszeitliche Krankheitsbilder mit circadianen Rhythmen und Uhrengenen in Zusammenhang gebracht, bislang allerdings nicht mit *hPER3*. Winterdepression ist das prominenteste Beispiel (Seasonal Affective Disorder, SAD) (Mansour et al. 2006, Lamont et al. 2007a, 2007b, Kripke et al. 2009, Johannsson et al. 2003, Artioli et al. 2007). Es werden zwei Ausprägungen unterschieden: SAD und subsyndromale SAD (s-SAD, Kasper et al. 1989, Wehr et al. 1991), deren Prävalenz in der europäischen Bevölkerung bei ca. 4,3% bzw. 17,8% liegt (Winkler et al. 2002). Die Krankheit ist sowohl in einer sommerbezogenen (jahreszeitliche Sommerdepression) als auch einer winterbezogenen Ausprägung (jahreszeitliche Winterdepression) bekannt, wobei die Winterdepression das häufigere Krankheitsbild darstellt (Wehr und Rosenthal 1989, Kasper et al. 1989). Sie tritt als Folge der im Winter verkürzten Tage auf (Rosen et al. 1990) und ist somit auf eine Desynchronisation der endogenen und exogenen (tageslichtinduzierten) Phase zurückzuführen. Daher existieren verschiedene Studien, die auf einen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von SAD mit dem Breitengrad hindeuten, jedoch sind die Ergebnisse uneinheitlich (Potkin et al. 1986, Rosen et al. 1990, Muscettola et al. 1995, Partonen et al. 1993, Mersch et al. 1999, Pereira et al. 2005). Im Falle der Winterdepression treten die typischen Symptome wie eine vermehrte

Kohlenhydrataufnahme, hohes Schlafbedürfnis und Abgeschlagenheit auf (Rosenthal et al. 1984). Die subsyndromale Variante zeigt eine abgeschwächte Symptomatik (Kasper et al. 1989, Wehr et al. 1991).

Es gibt einige Untersuchungen mit dem Ziel, die verschiedenen Polymorphismen in *hPER3*-Gen mit emotionalen Störungen, so auch mit SAD, in Zusammenhang zu bringen (Mansour et al. 2006, Lamont et al. 2007a, 2007b, Kripke et al. 2009, Johannsson et al. 2003, Artioli et al. 2007). Es wurde zwar kein direkter Zusammenhang mit dem SNP rs2859387 in Exon 18 und zwei weiteren Polymorphismen in anderen Exons des *hPER3*-Gens gefunden (Mansour et al. 2006, Kripke et al. 2009, Johannsson et al. 2003), doch konnte diesen Polymorphismen eine Rolle als Suszeptibilitätsfaktoren zugesprochen werden. Es konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen dem 4-Repeat der VNTR in Exon 18 des *hPER3*-Gens und verschiedenen sozialen und emotionalen Variablen wie verschlechterte Stimmung am Abend und ein weites Spektrum an Stimmungsschwankungen gefunden werden (Artioli et al. 2007). Interessanterweise zeigten Probanden, welche einer Phasenverzögerung unterzogen wurden, Symptome depressiver Verstimmung (Rosenthal et al. 1984). Da der 4-Repeat mit extremer Abendpräferenz und DSPS in Zusammenhang gebracht wird (Archer et al. 2003), was gleichbedeutend mit einer verzögerten Phase ist, kommt dieser Polymorphismus als Suszeptibilitätsfaktor somit in Betracht. Weiterhin fanden Elmore et al. (1993) einen positiven Zusammenhang zwischen Abendpräferenz und SAD bei Frauen, welche signifikant öfter an SAD leiden als Männer (Thompson und Isaacs 1988, Muscettola et al. 1995). Dies passt gut zur „Phase Shift Hypothesis“ von Lewy et al. (1988), derzufolge Symptome der SAD dann auftreten, wenn endogene Rhythmen, wie der Melatonin- oder Körperkerntemperaturrhythmus, phasenverzögert sind, verglichen mit dem Rhythmus der exogener Zeitgeber (z.B. Tageslicht) oder dem Schlaf/Wachrhythmus. Diese Phasenverzögerung ist eine direkte Folge der genetischen Rhythmik und kann mit den bereits erwähnten Symptomen der *hPER3* 4/4-Träger in Zusammenhang gebracht werden.

Da die von den Uhrengenen zyklisch produzierten Transkriptionsfaktoren sich nicht nur auf die physiologische Rhythmik des Menschen auswirken, sondern verschiedene genetische Transkriptionskaskaden des Zellzyklus steuern, untersuchten Fu et al. (2003) die Rolle der Gene in der Zellteilung und Zhu et al. (2005) führten eine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie des oben genannten *hPER3*-Längenpolimorphismus bei Brustkrebspatientinnen durch. Sie fanden eine erhöhte Krebsrate bei homozygoten Trägern des 5-Repeats. Zudem wurden deregulierte Expressionsrhythmen in allen drei *hPER*-Homologen bei Krebspatienten gefunden (Chen et al. 2005).

Es gibt viele circadiane Krankheitsbilder, die mit genetischen Polymorphismen in Uhrengenen assoziiert werden, allerdings existieren auch auf physiologischer Basis

Veränderungen in der Stärke der Symptome verschiedener Krankheitsbilder mit circadianem Rhythmus. So erstellte Ohdo (2010) einen Tageskalender, der die zunehmende Symptomatik schwerer Krankheitsbilder im Tagesverlauf darstellt. Dieses Phänomen könnte mit der kürzlich erforschten circadianen Uhr im Immunsystem in Verbindung gebracht werden (Keller 2008).

1.1.6 Das humane Period3-Gen

Das humane Uhrgen *Period 3* (*hPER3*) befindet sich auf dem Chromosom 1p36 (NCBI, Gene ID. 8863). Das Gen besteht aus 21 Exons und umschließt einen Bereich von über 50 kbp (Abb.14). Es kodiert ein Protein aus 1210 Aminosäuren (Miyazaki et al. 2004). Das Gen leitet sich aus einer Vervielfältigung des invertebralen *Period*-Gens ab, welches sich später in die humanen Gene *hPER1*, *hPER2* und *hPER3* differenzierte (Tauber et al. 2004). Das PER3-Protein ist nicht so nahe mit den beiden anderen PER-Proteinen verwandt wie PER1 und PER2 untereinander. So beträgt die Aminosäureidentität zwischen *hPER3* und *hPER1* 39%, diejenige zwischen *hPER3* und *hPER2* 38% (Miyazaki et al. 2004).

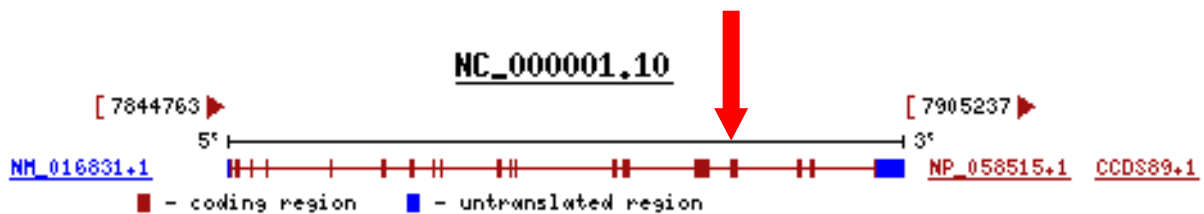


Abb. 14: Struktur des *hPER3*-Gens. Die codierenden Regionen (21 Exons) kennzeichnen rote Balken. In Exon 18 ist eine polymorphe Region mit einer Wiederholungssequenz von 54 bp lokalisiert. Exon 18 ist mit einem roten Pfeil gekennzeichnet. Quelle:[12].

Ein Screening des *hPER3*-Gens auf Polymorphismen ergab 20 Polymorphismen in den Exons 11, 15, 17, 18 und 20, die im PER3-Protein zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führen (Ebisawa et al. 2001, Hawkins et al. 2008). Fünf dieser nicht-synonymen Polymorphismen traten häufig auf und betrafen vier SNPs und ein Längenpolymorphismus in Form einer polymorphen Repeat-Region (AB047537), also einer Wiederholungssequenz mit einer variablen Wiederholung (VNTR) von 54 Basen, welche beim Menschen entweder vier- oder fünfmal vorhanden war. Alle dieser Polymorphismen standen miteinander im Kopplungsungleichgewicht, d.h. sie wurden ohne Rekombination zwischen Ihnen zusammen als Haplotyp vererbt. Es ergaben sich insgesamt vier Haplotypen. Kürzlich wurde in einer weiteren Studie ein weiterer SNP (rs10462021) in Exon 20 identifiziert (Hawkins et al. 2008).

Der VNTR in Exon 18 wurde von verschiedenen Autoren auf ihre Funktion untersucht (Kripke et al. 2009, Artioli et al. 2006, Ebisawa et al. 20001, Bendetti et al. 2008 u.a.). Dieser Bereich kodiert für eine Domäne des aktiven Zentrums im PER3-Protein, die in Zusammenhang mit der Phosphorylierung durch die Kaseinkinase I steht. Die VNTR ist in verschiedener Ausprägung in vielen Säugetierklassen vorhanden. Bei Hund, Katze und Maus findet sich nur eine Kopie des 54 bp-Repeats, wohingegen bei Primaten die Zahl zwischen drei und sieben Repeats schwankt (Jenkins et al., 2005). Der 5-Repeat, d.h. das lange Allel unterscheidet sich von dem kürzeren Allel (4-Repeat, Genbank AB057537) durch eine Insertion der Nukleotide 3031-3084, welche gleichbedeutend mit dem dritten Repeat ist (Archer et al., 2003). Fraglich ist jedoch, ob es sich um eine Deletion oder eine Insertion durch Chromosomenbruch handelt. So formulieren Nadkarni et al. (2005) und Archer et al. (2005) den 5-Repeat als Neuvariante.

Des Weiteren existieren im Exon 18 zwei SNPs, welche die VNTR umgeben. 97 bp vor dem Längenpolymorphismus befindet sich der SNP rs2640908. Dieser C/T-SNP stellt eine stumme Mutation dar. Daher kommt es beim Basenaustausch zu keiner Änderung der Aminosäuresequenz des Genproduktes. Der zweite SNP hingegen, rs2640909 T/C, hat einen Aminosäureaustausch von Methionin zu Threonin auf Proteinebene zur Folge. Die Frequenzen der Allele und Genotypen der drei Polymorphismen aus der Literatur für die europäische Bevölkerung ist in Tabelle 91 (s. S. 132) dargestellt. Beide SNPs wurden in der aktuellen Forschung bisher wenig untersucht, wobei vermutet wurde, dass der SNP rs2640909 ausschließlich mit dem 4-Repeat gekoppelt auftritt (Ebisawa et al. 2001). In Abbildung 15 ist der Bereich des Exon 18 der Gens *hPER3* mit dem Längenpolymorphismus und den beiden SNPs zu sehen.



Abbildung 15: Basenfolge im Exon 18 des Gens *hPER3*. Die in dieser Studie verwendeten Primersequenzen sind unterstrichen, der potenziell deletierte dritte Repeat ist rot gekennzeichnet, ebenso wie die beiden flankierenden SNPs.

1.1.7 Das PER3-Protein

Das PER3-Protein besitzt eine PAS-Bindungsdomäne zum Zwecke der Protein-Protein-Interaktion sowie eine „Cytoplasmatic Location Domain“ (CLD), welche zur Lokalisierung des Proteins im Cytoplasma dient (Okamura et al., 2002; Takumi et al., 1998). Des Weiteren besitzt das PER3-Protein ein „Nuclear Localization Signal“ (NLS) (Miyazaki et al. 2004, Yagita et al. 2000), welches für die posttranslationale, CRY-abhängige Lokalisation des Proteins im Nukleus verantwortlich ist. Dieser Vorgang ist sehr wichtig für die Funktion der circadianen Rhythmen zugrunde liegenden Feedbacksysteme bei der Genregulation. Weitere funktionelle Domänen der PER-Proteine sind ein „Nuclear Export Signal“ (NES) und eine Bindungsstelle für Genprodukte des Uhrengens *hCRY*, mit denen die PER-Proteine einen genregulatorisch aktiven Komplex bilden, über welchem sie ihre eigene Produktion inhibieren (Archer et al. 2003). Um genregulatorisch wirksam sein zu können, muss das PER3-Protein die Kaseinkinase I ϵ binden, welche das Protein phosphoryliert und somit eine Degradation ermöglicht (Kloss 1996, Lee et al. 2004, Archer et al. 2003, Vielhaber et al. 2000). Diese Bindung wird durch die CKI ϵ - Bindungsdomäne (CKID) ermöglicht. Lee et al. (2004) beschrieb eine im Vergleich zu PER1 und PER2 schwache Bindung des PER3-Proteins an CRY und die Kaseinkinase und damit erschwerte Phosphorylierung durch CKI ϵ . Die in dieser Studie untersuchten drei Polymorphismen haben unterschiedliche Auswirkungen auf die Struktur des Proteins. Der SNP rs2640908 bewirkt auf Nukleotidebene einen Austausch von Cytosin zu Thymin; die Mutation bleibt aber auf der Proteinebene stumm und es kommt zu keinem Aminosäureaustausch. Der SNP rs2640909 hingegen, gekennzeichnet durch einen Austausch von Thymin zu Cytosin bewirkt auf Proteinebene einen Aminosäureaustausch von Methionin zu Threonin, welcher direkt in einer Phosphorylierungsdomäne für CKI ϵ liegt. Der AB047537 Längenpolymorphismus mit vier- oder fünfmaliger Wiederholung einer 54 bp-Sequenz liegt ebenfalls in dieser Domäne. Durch die zusätzliche Wiederholung vergrößert sich das Protein um 18 Aminosäuren. Die CRY-Bindungsdomäne liegt direkt in der dritten (4-Repeat) bzw. vierten (5-Repeat) Wiederholungssequenz (Miyazaki et al. 2004). Eine schematische Darstellung bietet Abb. 16.

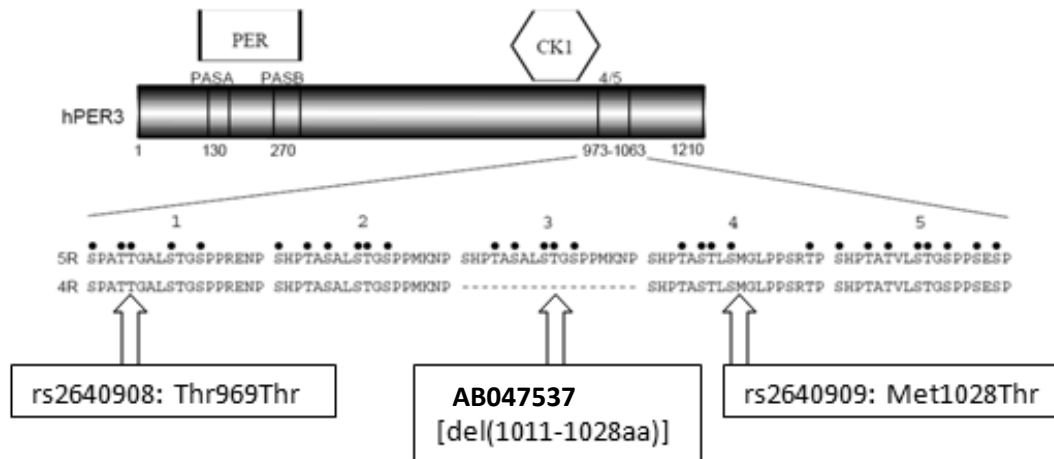


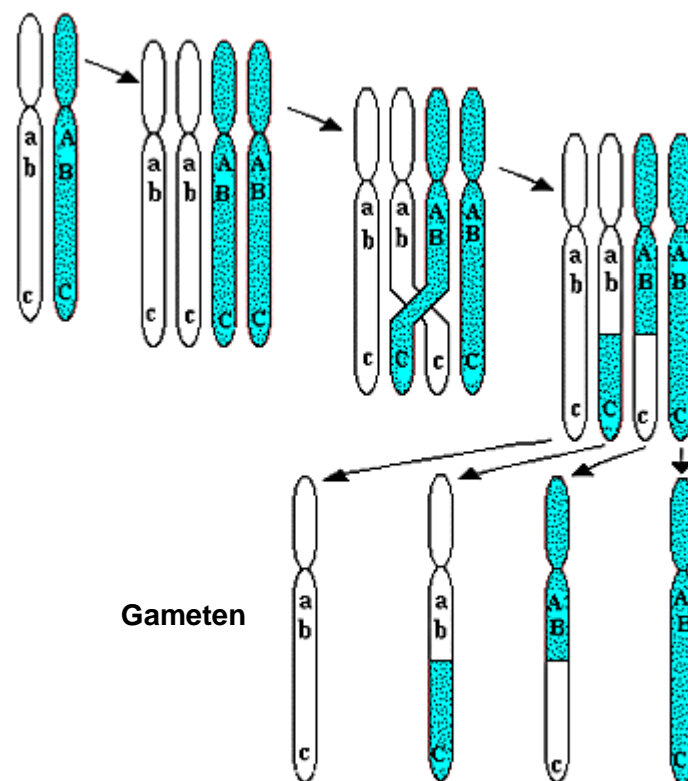
Abb. 16. Das menschliche PER3-Protein mit geteilter PAS-Domäne (PAS A und PAS B) zur Interaktion mit anderen Uhren-Proteinen, potenzieller Kaseinkinase-Bindungsstelle (CKIBD) und polymorpher Repeatregion. Unten: Vergrößerung der Repeatregion, Darstellung der 4 bzw. 5 Wiederholungssequenzen. Punkte markieren potenzielle Phosphorylierungsstellen. Die drei Polymorphismen sind mit ihrer späteren Position im Protein ebenfalls eingetragen. (Quelle: Archer et al. 2003, S. 414)

1.2 Genotyp-Phänotyp-Interaktionen

Wie bereits im Kapitel 1.1.5 erwähnt, können Einzelmutationen einen Einfluss auf die circadiane Rhythmik ausüben. Jedoch können auch Kombinationen von Allelen einen Phänotyp bedingen, wenn sie sich gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken. Liegen diese Allele auf einem Chromosom und werden sie ohne nennenswerte Rekombination zwischen Ihnen vererbt, so spricht man von Haplotypen. Diese Haplotypen können, ebenso wie Einzelmutationen auf ihren Einfluss auf einen bestimmten Phänotyp geprüft werden. Dies geschieht in Familienstudien mit einem TDT-Test (Transmission-Disäquilibrium-Test), der überprüft, ob bestimmte Allele oder Haplotypen bei einem definierten Phänotyp überdurchschnittlich häufig von den Eltern auf die Kinder vererbt werden. Sollen keine Familien, sondern ein Kollektiv nicht miteinander Verwandter Individuen untersucht werden, so kann eine Fall-Kontroll-Studie angewandt werden, welche untersucht, ob innerhalb eines Phänotyps ein Allel, Genotyp oder Haplotyp überzufällig häufig vertreten ist. Diese Methoden sollen im kommenden Kapitel behandelt werden.

1.2.1 Haplotypen, Kopplung und Kopplungsungleichgewicht

Ein Haplotyp besteht aus zwei oder mehreren Markern auf einem Chromosom, die aufgrund schwacher Rekombination zwischen ihnen besonders häufig gemeinsam auftreten und somit nicht der nach Mendel geltenden unabhängigen Vererbung folgen. Dies wird Kopplungsungleichgewicht genannt (Linkage Disequilibrium, LD). Die Wahrscheinlichkeit eines solchen Kopplungsungleichgewichts sinkt mit zunehmendem Abstand zwischen den Markern auf einem Chromosom und den durch die Meiose vorkommenden Crossing Overs, also Rekombinationen (s. Abb. 17).



Crossing-Over und Rekombination während der Meiose

Abbildung 17: Rekombination während der Reifeteilung mit partiellen Chromosomenaustauschen in einem frühen Zeitpunkt der Meiose. Verändert nach Morgan (1915), S. 61

Liegen zwei Marker auf unterschiedlichen Chromosomen, ist die Wahrscheinlichkeit gemeinsamer Vererbung $P = \frac{1}{2}$, da nach den Mendelregeln jedes Allel unabhängig vererbt wird. Liegen beide nahe zusammen auf demselben Chromosom, steigt die Wahrscheinlichkeit auf $P = 1$ an. Die Häufigkeit der Rekombinationsfrequenz wird Θ genannt. Die Rekombinationsfrequenz ist also die Wahrscheinlichkeit, dass beide Marker rekombinant

sind. Diese Größe erlaubt in Genom-Screenings die Lokalisation von Polymorphismen und die Schätzung von Entfernungen mehrerer Genorte. Für Studien mit nicht verwandten Individuen sollten die Marker verschieden (polymorph) sein. Für Familienstudien bedeutet es allerdings, dass mindestens ein Elternteil heterozygot sein muss.

Man kann drei Szenarien der Rekombinationsfrequenz unterscheiden: 1. $\Theta = \frac{1}{2}$ (keine Kopplung), 2. $\Theta < \frac{1}{2}$ (Kopplung) und 3. $\Theta = 0$ (sehr enge Kopplung). Das Maß für die Kopplung zweier Loci wird als LOD-Score bezeichnet. Er ist der dekadische Logarithmus des Likelihood-Ratios der Rekombinationsfraktion. Zur Bestimmung des Likelihood-Ratios (LR) der Kopplung berechnet man die Likelihood-Daten der Rekombinationen Θ und setzt sie mit den Likelihood-Daten der Nullhypothese keiner Kopplung $\Theta = \frac{1}{2}$ in Beziehung. Als nächstes berechnet man den dekadischen Logarithmus und erhält somit den LOD-Score (Stachan und Read 1999):

$1. LR = L(\Theta) / L(\Theta = 1/2)$ $2. LOD = \log(LR) = \log(L(\Theta) / L(\Theta = 1/2))$ <p style="text-align: center;">L = Likelihood</p>

Bei kleinen beobachteten Rekombinationsfrequenzen erhöht sich der Wert des LOD. Eine Kopplung zwischen zwei Markern besteht bei einem LOD-Score ab einem Wert von $LOD > 3$ (Stachan und Read 1999). Dies bedeutet eine um 1000fach größere Wahrscheinlichkeit der gemeinsamen Übertragung zweier Loci als ohne Kopplung anzunehmen wäre. Besonders bedeutungsvoll sind LOD-Punkte bei der Identifizierung von Chromosomenabschnitten, den Quantitative Trait Loci (QTL), die die Ausprägung eines quantitativen Merkmals bestimmen. Ein zweiter Wert zur Bestimmung des Kopplungsungleichgewichts ist D' , genannt D-Prime. Im Folgenden soll ein fiktives Beispiel diese Zusammenhänge verdeutlichen. Es sollen zwei diallele Marker A und B auf Kopplung untersucht werden. Die Frequenzen sind:

Haplotyp	Frequenz
A_1B_1	X_{11}
A_1B_2	X_{12}
A_2B_1	X_{21}
A_2B_2	X_{22}

Die Frequenzen der einzelnen Allele können somit hypothetisch aus den Haplotypenfrequenzen errechnet werden. Hieraus folgt:

Allel	Frequenz
A1	$p1 = X_{11} + X_{12}$
A2	$p2 = X_{21} + X_{22}$
B1	$q1 = X_{11} + X_{21}$
B2	$q2 = X_{12} + X_{22}$

Nach Mendels Regeln wären somit $p1 + p2 = 1$ und $q1 + q2 = 1$. Damit würde sich ohne Kopplung ergeben, dass das Produkt der Einzelfrequenzen die Gesamtfrequenz der Haplotypen ergeben würde:

$$p_1q_1 = X_{11}$$

$$p_1q_2 = X_{12}$$

$$p_2q_1 = X_{21}$$

$$p_2q_2 = X_{22}$$

Ist dies nicht der Fall, so existiert eine Abweichung zwischen den nach Mendel erwarteten Allelfrequenzen und den beobachteten. Diese Differenz ist D. D kann Werte von Null (keine Kopplung) bis eins (starke Kopplung) annehmen. Oft benutzt wird jedoch nicht D, sondern der normalisierte D'. Dieser errechnet sich, indem der gefundene Wert D durch den theoretisch errechneten dividiert wird [11].

Beide Kennwerte sagen etwas über die Kopplung zweier Marker aus. Sie werden in Haploview ausgegeben und grafisch veranschaulicht. Eine enge Kopplung zwischen zwei Markern kann im Laufe von Generationen allerdings durch wiederholte Rekombination verloren gehen. Zwei entstandene Mutationen sind also, solange nicht sehr eng beieinanderliegend, nicht für immer im Kopplungsungleichgewicht. Abbildung 18 illustriert diesen Effekt.

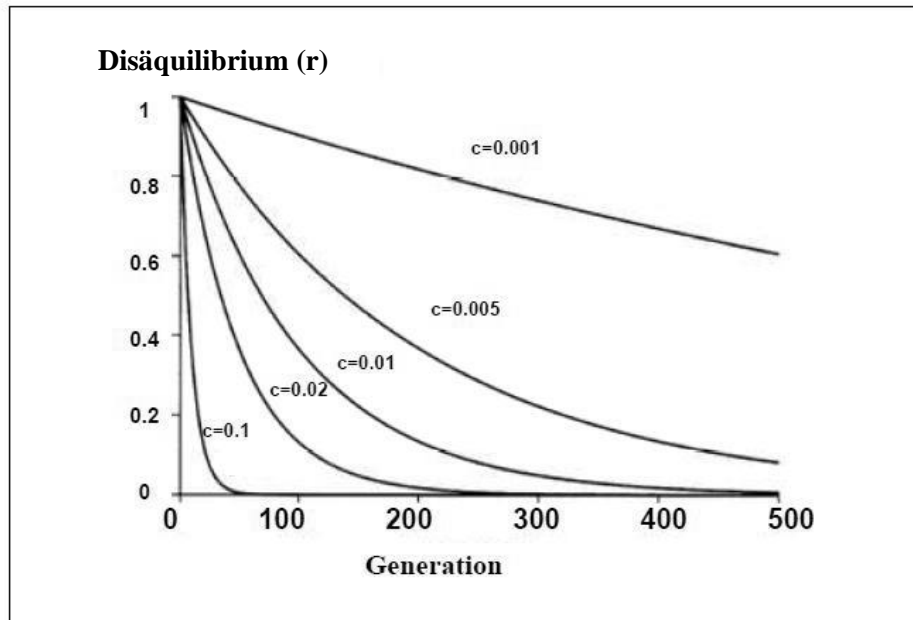


Abbildung 18: Veränderung des Kopplungsdisäquilibriums r innerhalb von Generationen mit einer Rekombinationsrate c . Quelle: Depner (2009), S.31

1.2.2 Transmissionsungleichgewicht und Transmission-Disäquilibrium-Test (TDT)

Ein Transmissionsungleichgewicht beschreibt die überzufällig häufige Vererbung eines Polymorphismus bei einem bestimmten Phänotyp von Eltern auf das Kind. Sollen, wie in der vorliegenden Studie, Einflüsse eines bestimmten Allels oder Haplotyps auf die Ausprägung eines Phänotyps untersucht werden, so ist eine zuverlässige Testmethode der Transmission-Disäquilibrium-Test (TDT). Der TDT wurde von Spielman et al. (1993) eingeführt. Er sollte ursprünglich das Vererbungsungleichgewicht bei erwartetem Zusammenhang zwischen einem Marker und einem Phänotyp erfassen, kann aber, was in der aktuellen Forschung genutzt wird, auch diesen Zusammenhang im Falle eines Kopplungsungleichgewichtes zwischen Marker und Suszeptibilitätsallel angeben. Dies geschieht in den meisten Fällen über einen genetischen Marker, einen Bereich, der mit dem vermuteten und noch nicht exakt lokalisierten krankheitsverursachenden Polymorphismus des Gens in einem Kopplungsungleichgewicht steht. Das heißt, dass beide Bereiche bei einem bestimmten Phänotyp (medizinisch meist eine Krankheit) überdurchschnittlich häufig zusammen vererbt werden, es treten somit zwischen den beiden Markern selten Rekombinationen auf. Dieser Effekt wird durch das Kopplungsungleichgewicht beschrieben. Dieses ist umso höher, je näher beide Marker zusammenliegen und kann für den Fall der Betrachtung eines Markers, dessen Lokalisation bekannt ist und der einen direkten Suszeptibilitätsfaktor darstellt, gleich eins angenommen werden. In diesem Fall wird die Erkennung eines direkten

Zusammenhang zwischen dem Phänotyp und einem Suszeptibilitätsallel möglich. Der Test ist somit sehr gut zur Identifizierung von eventuellen Suszeptibilitätsgenen (candidate genes) geeignet. Die Aussagekraft (Power) des Tests steigt mit zunehmendem LD. In dieser Studie ist dieser Aspekt jedoch nicht von Bedeutung, da die drei untersuchten Polymorphismen sehr eng zusammenliegen und somit eine Kopplung anzunehmen ist. Hier soll der direkte Einfluss der Polymorphismen auf einen Phänotyp untersucht werden. Der Test kann nur Familien berücksichtigen, in denen wenigstens ein Elter heterozygot für das betrachtete Allel bzw. den Marker ist, da ansonsten keine Aussage über die Vererbung der Allele getroffen werden kann. Eine methodische Beschreibung findet sich in Kapitel 3.3.3.1.

1.2.3 Test auf Genotyp-Phänotyp-Assoziation: Fall-Kontroll-Studien

Eine Fall-Kontroll-Studie wird definiert als Studie, die eine Gruppe Individuen mit einem Phänotyp einer Gruppe ohne diesen Phänotyp gegenüberstellt. Diese beiden Gruppen werden bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines Allels, Genotyps oder Haplotyps untersucht, die man als ausschlaggebenden Faktor für diesen betrachteten Phänotyp vermutet (Last 1988). Die Häufigkeitsverteilungen beider Gruppen bezüglich des untersuchten Polymorphismus oder Haplotyps werden über einen Chi²-Test verglichen. Für diese Studie war diese Analyse von besonderer Bedeutung, da mittels TDT-Test nur die Phänotypen der Kindergeneration für Berechnungen eines Zusammenhangs zwischen einem genetischen Merkmal und einem Phänotypen zugänglich sind. Mittels Fall-Kontroll-Studien können ergänzende Analysen an den Phänotypen der Elterngeneration durchgeführt werden. Das Studiendesign ist schematisch in Abbildung 19 dargestellt.

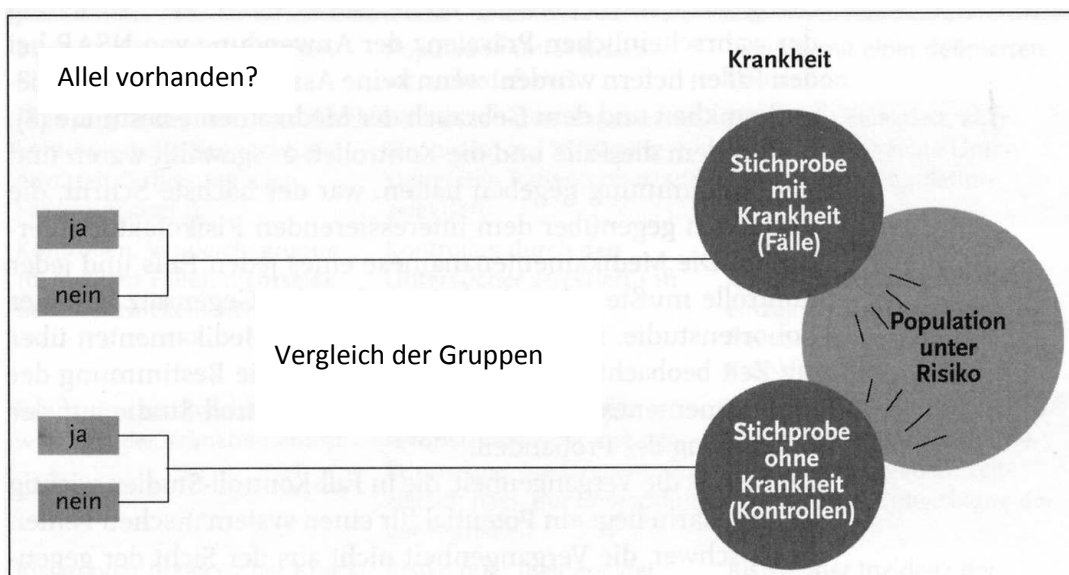


Abbildung 19: Studiendesign einer Fall-Kontroll-Studie. Verändert nach Fletcher (1999)

Fall-Kontroll-Studien waren lange Zeit das Mittel der Wahl für allelische Assoziationsstudien. Ihr Nachteil besteht im eventuell auftretenden Stratifikationseffekt bei einer ungeeigneten Stichprobe. Es wird z.B. ein krankheitsverursachendes Allel untersucht und in der Fall-Gruppe befinden sich wesentlich mehr schwarzhaarige Menschen als in der Kontrollgruppe. In diesem Fall kann das Allel, was für eine schwarze Haarfarbe kodiert, irrtümlich aufgrund seiner erhöhten Frequenz in der Fallgruppe für das krankheitsverursachende Allel gehalten werden (Scheinassoziation). Dieser Effekt tritt häufig in Stichproben aus Populationen unterschiedlicher ethnischer Herkunft auf. Daher sollten sich die Fall- und Kontrollgruppen

1. im Bezug auf nicht-untersuchte Merkmale homogen sein,
2. nicht zu klein sein und
3. bei geschlechts- oder altersabhängigen Variablen nach diesen Kriterien getrennt werden,
4. gleicher oder ähnlicher ethnischer Herkunft sein.

Fall-Kontroll-Studien können für allelische Assoziationsstudien verwendet werden, sind jedoch nicht hierauf beschränkt. So fand Sir Richard Doll im Jahr 1950 mittels Fall-Kontroll-Studien erstmals eine Assoziation zwischen Rauchen und Lungenkrebs.

Streng genommen sollte der Untersucher aus Fall-Kontroll-Studien keine Kausalität ableiten. Jedoch können, wie im oberen Beispiel zu erkennen, Vermutungen formuliert werden. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik, wie sie in der vorliegenden Studie verwendet wurde, findet sich in Kapitel 3.3.3.2.

2. Zielsetzung

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass Uhrengene eine grundlegende Rolle bei der endogenen Erzeugung und Regulation biologischer Rhythmen des Menschen spielen (von Schantz 2008, Ebisawa et al 2001, Archer et al. 2003). Eine wichtige Rolle kommt dem humanen *Period3*-Gen (*hPER3*-Gen) zu, welches mit der Ausprägung verschiedener Chronotypen und circadianen Krankheitssymptomen assoziiert wurde zu (Archer et al. 2003, Jones et al. 2007, Ebisawa et al. 2001, Artioli et al 2007). Bisher liegen nur vereinzelte Populationsstudien vor (Archer et al. 2003, Ebisawa et al. 2001, Jones et al. 2007). Die Phosphorylierungsregion, in der der 4/5-Längenpolymorphismus liegt, beinhaltet zwei weitere SNPs: rs2640908 C/T und rs2640909 T/C (vgl. Kap. 1.1.6 und 1.1.7). Diese sind in der Literatur noch nicht als funktionelle Polymorphismen erwähnt. Da letzterer SNP einen Aminosäureaustausch Met1028Thr zur Folge hat, ist zu vermuten, dass er neben dem Längenpolymorphismus eine Rolle in der Bindungs- und Phosphorylierungsfähigkeit des Proteins innehat, die bisher noch nicht untersucht wurde. Der SNP rs2640908 hat zwar keinen Aminosäureaustausch zur Folge, könnte aber im Transkriptionsmechanismus eine Rolle spielen. Zudem wurden Daten aus Familien-Kopplungsstudien in der aktuellen Forschung noch nicht erhoben. Das zentrale Ziel der vorliegenden Dissertation ist deshalb, im Rahmen einer Familienstudie (Kopplungsstudie) Zusammenhänge zwischen häufigen biallelen Polymorphismen im *hPER3*-Gen (Markerallelen) und fünf definierten chronobiologischen Phänotypen (Chronotyp, Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit, Saisonalität und jahreszeitliche Depression) zu untersuchen. Ein weiteres Ziel ist, diese Befunde auf Populationsebene durch eine Assoziationsstudie zu erweitern. Die zentrale Annahme lautet, dass die Polymorphismen in der codierenden Region in Exon 18 von *hPER3* die interne Phase und Tageslänge beeinflussen und somit direkten Einfluss auf den Chronotyp, Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit, Saisonalität und saisonale Depression nehmen. Zudem soll ein ausgeprägtes Vererbungsungleichgewicht dieser Genotypen bezogen auf die betrachteten oben genannten Phänotypen gezeigt werden.

Ein wichtiger Polymorphismus im *hPER3*-Gen stellt hierbei eine vier- oder fünfmalige Wiederholung einer 54bp-Sequenz dar. In diesem Repeat liegende DNA-Sequenzen kodieren Bereiche eines Phosphorylierungszentrums und einer Proteinbindungsdomäne im PER3-Protein (Archer et al. 2003). Ihn umgeben in Exon 18 der SNP rs2640908 (relative Position -97bp) und der SNP rs2640909 (relative Position +25 bp). Im Einzelnen soll untersucht werden, ob

1. dieser Polymorphismus allein oder als Haplotyp in Kombination mit den ihn flankierenden SNPs für den **Chronotyp** des Menschen eine wichtige Rolle spielt. Der Polymorphismus beeinflusst die interne Phasenlänge und damit den Phänotyp Früh- versus Spättyp (Archer et al. 2003, Jones et al. 2007).
2. dieser Polymorphismus allein oder als Haplotyp in Kombination mit den ihn flankierenden SNPs für die **Schlafqualität** des Menschen eine wichtige Rolle spielt. Da er die Schlafarchitektur und die kognitive Leistungsfähigkeit nach Schlafentzug beeinflusst (Viola et al. 2007) und damit auch den Phänotyp „guter oder schlechter Schläfer“, soll dieser Einfluss in der vorliegenden Studie untersucht werden.
3. dieser Polymorphismus allein oder als Haplotyp in Kombination mit den ihn flankierenden SNPs einen Einfluss auf die **Tagesschläfrigkeit** des Menschen hat. Da der Tagesschläfrigkeit eine Rolle als circadianer Phänotyp zugeschrieben wird (Johns 1993), ist ein Zusammenhang der Phänotypen „gute oder schlechte Schlafqualität“ mit Uhrengenen, so auch mit *hPER3*, zu untersuchen.
4. dieser Polymorphismus allein oder als Haplotyp in Kombination mit den ihn flankierenden SNPs für die Suszeptibilität eines Menschen für **saisonale Depression** und dem Aspekt jahreszeitliche Sensibilität (**Saisonalität**) eine wichtige Rolle spielt. Da saisonale Depressionen (SAD, Seasonal Affective Disorder) von der unterschiedlichen Lichteinfallslänge hervorgerufen werden können, bedeutet eine extrem lange oder kurze interne Phase ein besonders hohes Risiko eine Desynchronisation zwischen internem und externem Rhythmus, also ein fehlendes Entrainment, und somit ein höheres Risiko, an SAD zu erkranken. Daher sollen hier die Phänotypen „saisonale Depression vorhanden oder nicht vorhanden“ und „Saisonalität vorhanden oder nicht vorhanden“ untersucht werden.

3. Probanden, Material und Methoden

Im folgenden Kapitel werden das für diese Studie rekrutierte Probandenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien, die verwendeten Materialien (tabellarisch) und die für diese Studie verwendeten Auswertungsmethoden beschrieben.

3.1 Probanden

Untersucht werden sollte der Zusammenhang zwischen Varianten des *hPER3*-Gens und verschiedenen Phänotypen (Chronotypen, Schlafqualitätstypen, Tagesschläfrigkeitstypen und saisonale Depression). Dies erfolgte in Form einer Familienstudie und einer Populationsstudie. Die ethnische Zugehörigkeit war mitteleuropäisch, um eventuelle ethnisch bedingte Genfrequenzunterschiede zu vermeiden.

Die Probandeneinwerbung erfolgte in universitären Veranstaltungen der Abteilung für Humanbiologie, über Aushänge, private Anschreiben, Zeitungsartikel und die Internetseite der Universität.

Die Fragebogenerhebung und die Mundschleimhautprobennahme erfolgten in der Abteilung für Humanbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel oder bei den Probanden zu Hause. Letztere wurde mittels Sputum und Abstrichbesteck vorgenommen. In Fällen, in denen eine große örtliche Distanz von mehr als 40km existierte, wurden Fragebögen und Abstrichbesteck mit Rückfrankierung auf dem Postweg versandt.

Einschlusskriterien für die Indexprobanden waren:

- Ein Alter zwischen 20 und 29 Jahren (Frauen) bzw. 21 und 29 Jahren (Männer),
- Keine schlafbezogenen oder auf das Schlafverhalten Einfluss nehmende Krankheiten

Ausschlusskriterien für die Indexprobanden waren:

- Adoptivkinder oder solche, die nicht leibliches Kind eines der beiden Elternteile waren,
- Ein Alter unter 20 Jahren (Frauen) bzw. 21 Jahren (Männer) und über 29 Jahren.

Im Rahmen der Familienstudie wurden 100 Familientrios aus Vater-Mutter-Kind untersucht.

Im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie wurden aus dem oben genannten Kollektiv für die Familienstudie 200 nicht miteinander verwandte adulte und 100 nicht miteinander verwandte junge Probanden untersucht. Hierbei wurde zusätzlich in Geschlechtergruppen unterteilt, so

dass für Fall-Kontroll-Studien insgesamt sechs Gruppen zur Verfügung standen: 200 Eltern vs. 100 Kinder, 100 ältere Männer vs. 100 ältere Frauen, 34 jüngere Männer vs. 66 jüngere Frauen.

Das Alter der „Kinder“ (Indexprobanden) und ihrer Geschwister wurde auf 20-29 Jahre (Frauen) bzw. 21-29 Jahre (Männer) begrenzt, da in diesem Zeitraum der Chronotyp keinen entwicklungsbezogenen Veränderungen mehr unterliegt. Das Mindestalter bei jüngeren Frauen wurde herabgesetzt, da sie zu einem früheren Entwicklungszeitpunkt ihre Phasenverzögerung beenden (Roenneberg 2004). Ausgeschlossen werden Adoptivkinder und Indexprobanden mit ausgeprägten Schlafstörungen, Restless-Legs-Syndrom oder ähnlichen, den Schlaf beeinflussenden Krankheiten.

Zusätzlich zu den Indexprobanden wurden beide leiblichen Elternteile untersucht, wobei dieselben Ausschlusskriterien in Hinsicht auf schlafbedingte Krankheiten galten.

Es wurden ausschließlich volljährige und einwilligungsfähige Probanden in die Studie einbezogen. Das Studiendesign wurde der Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel zur Begutachtung vorgelegt. Die Ethikkommission gab ein positives Votum ab. Vor Studienbeginn werden die Probanden über Zielsetzung und Durchführung der Studie aufgeklärt und geben anschließend ihr schriftliches Einverständnis ab.

3.2 Material

Im folgenden Teil der Arbeit werden die in den molekulargenetischen, bioinformatischen und formalstatistischen Analysen verwendeten Materialien tabellarisch aufgeführt (Tab. 4).

Tabelle 4: verwendete Materialien und Chemikalien

Chemikalien	
2-Propanol (Isopropanol) Rotipuran ≥ 99,8%	Roth, Karlsruhe
Agarose Broad Range	Roth, Karlsruhe
Ethanol Rotipuran ≥ 99,8%	Roth, Karlsruhe
Ethidiumbromidlösung 1% (10mg / ml)	Roth; Karlsruhe
Natriumchlorid ≥ 99%	Roth, Karlsruhe
TRI [®] Reagent BD	Sigma-Aldrich, Steinheim
EDTA	Roth; Karlsruhe
SDS	Roth, Karlsruhe
Wasser	
LiChrosolv [®] Wasser für die Chromatographie	Merck, Darmstadt
Wasser doppelt destilliert	Roth, Karlsruhe

Fortsetzung Tabelle 4	
Enzyme, Standards und dNTPs	
6 x Orange loading dye solution	Fermentas, St. Leon-Rot
dNTP-Mix (Deoxynucleoside Triphosphate Set)	Fermentas, St. Leon-Rot
FastStart Taq DNA	Roche, Mannheim
O´GeneRuler™ 50bp DNA Ladder Plus, ready-to-use	Roche, Mannheim
RNASE AWAY®	Molecular Bio Products, San Diego, Californien, USA
RNase AWAY™	Roth, Karlsruhe
Taq DNA Polymerase	Roche, Mannheim
Puffer	
10 x PCR-Puffer	Roche Diagnostics; Mannheim
Rotiphorese® 10 x TBE Puffer	Roth, Karlsruhe
Tris-Borate-EDTA buffer, 10x Concentrate	Sigma, Steinheim
UltraPure® 10 x TBE Buffer	Invitrogen, Darmstadt
Oligonukleotide und Sonden	
Die in dieser Arbeit verwendeten Promer wurden von der Firma MWG Eurofins synthetisiert und HPLC-gereinigt	Eurofins MWG Operon, Ebersberg
Kits	
Invisorb SpinSwab Kit®	Invitex, Hamburg
Thermocycler:	
TGradient	Biometra, Göttingen
Zentrifugen:	
Mikro 120	Hettich Zentrifugen; Tuttlingen
Rotina 38R	Hettich Zentrifugen; Tuttlingen
Gelkammern und Powersupply:	
Horizon® 58R	Whatman Biometra; Göttingen
Horizon® 11-14	Whatman Biometra; Göttingen
Gel-Dokumentationsanlage:	
Gel Jet Imager	INTAS, Göttingen
Reagenzglasschüttler:	
IKA VF2	IKA ,Staufen
IKA® -Lab-Dancer	IKA ,Staufen
Photometer und Küvetten:	
Biophotometer	Eppendorf, Hamburg
NanoDrop	Peqlab, Erlangen
UVette (50-2000 µl)	Eppendorf, Hamburg
Gefrierschränke:	
Premium NO FROST	Liebherr, Ochsenhausen
Pipetten:	
Eppendorf Research® (2,5 µl; 10 µl; 100 µl, 1000 µl)	Eppendorf, Hamburg
Eppendorf Research® pro 8-Kanal	Eppendorf, Hamburg
Mikrowelle und Heizblöcke:	
HLC Heizblock Thermostat HBT 130-2	Heap Labor Consult; Bovenden
Mikrowelle WP-100 P17	Hanseatic, Löhne

Fortsetzung Tabelle 4	
Spitzen und Reaktionsgefäße:	
0,2ml Thermo-Tube	ABgene, Epsom, Surrey, GB
Biosphere [®] –Qualitätsspitzen(2,5 µl; 10 µl; 100 µl, 1000 µl)	Sarstedt, Nürmbrecht
Ep T.I.P.S 300 µl	Eppendorf, Hamburg
Multi [®] -Reaktionsgefäße 1,7 ml	Roth; Karlsruhe
Multi [®] -Reaktionsgefäße 2 ml	Roth; Karlsruhe
Zentrifugenröhrchen 50 ml	Sarstedt; Nürmbrecht
Handschuhe:	
Rotiprotect [®] -Latex (puderfreie Handschuhe)	Roth, Karlsruhe
Rotiprotect [®] -Nitril Einmalhandschune	Roth, Karlsruhe
Sonstiges:	
Eismaschine	
Labortimer SKT338N	Roth, Karlsruhe
Computerprogramme	
MS Office	Microsoft, Hamburg
MS Excel	Microsoft, Hamburg
SPSS 15.0 für Windows PC, SPSS 16.0 für Windows PC	SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA
Haploview, Version 4.1	J. Barrett et al., Broad Institute, Cambridge, GB
PBAT, Version 3.61	C. Lange, Harvard School of Public Health, Cambridge, GB
BioEdit, Version 7.0.9	T. Hall, Ibis Biosciences, Illinois, USA
Chromas, Version 2.0.8	Technelysum Ltd., AU
Datenbanken	
NCBI	http: / / www.ncbi.nlm.nih.gov

3.3 Methoden

3.3.1 Fragebogenerhebungen und Phänotypenkodierungen

Für die Untersuchung des Einflusses der drei genetischen Polymorphismen auf verschiedene chronobiologische Phänotypen war eine zuverlässige Phänotypenerfassung nötig. Bei den in dieser Studie untersuchten Merkmalen (Phänotypen) handelt es sich um den Chronotyp (Früh- vs. Spättyp), die Schlafqualität (guter vs. schlechter Schläfer), die Tagesschläfrigkeit (vorhanden vs. nicht vorhanden) und die saisonale Depression (vorhanden vs. nicht vorhanden). Die Phänotypenerfassung erfolgte mit folgenden international anerkannten, für Deutschland validierten Fragebögen.

3.3.1.1 Allgemeiner Fragebogen

Der allgemeine Fragebogen (s. Anhang A 2) wurde in der Abteilung für Humanbiologie des Zoologischen Instituts der Christian Albrechts Universität zu Kiel entwickelt. Er besteht aus 17 Fragen zum Alter, Geschlecht, Familienstand, zur Wohnsituation und Berufstätigkeit. Dieser Fragebogen diente zur Charakterisierung des Probandenkollektivs hinsichtlich der deskriptiven Kennzeichen. Zusätzlich werden der Gesundheitszustand der Probanden erfragt sowie bestimmte Krankheiten, die Einfluss auf chronobiologische Parameter nehmen können, erhoben. Der Fragebogen enthielt zudem einige Fragen zur Einnahme von Kontrazeptiva für Frauen, sowie eine Abfrage über den durchschnittlichen Genussmittelkonsum.

Es fand für diesen Fragebogen keine phänotypische Auswertung im Sinne eines über TDT oder Assoziationsstudie zu analysierenden Phänotyps statt. Die erhobenen Daten dienten im Falle der Haplotypen für die Assoziationsanalysen dichotomer und kontinuierlicher Merkmale.

3.3.1.2 Morningness-Eveningness-Fragebogen (D-MEQ)

Der Horne-Östberg-Fragebogen, auch Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ, s. Anhang A 3) genannt, teilt die Probanden in Frühtypen (Lerchen, Larks), Spättypen (Eulen, Owls) und Mischtypen ein. Der D-MEQ wurde von Horne und Östberg (1976) entwickelt und wird in dieser Studie in der für Deutschland validierten Version von Griefahn et al. (2001) eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus 19 Fragen, die darauf abzielen, den Zeitrahmen der größten Bereitschaft für Aktivität bzw. die präferierten Schlaf- und Wachzeiten zu erfassen. Die Punkteskala reicht von 16 bis 86 Punkten, mit den höchsten Punktzahlen bei Frühtypen und den niedrigsten bei Spättypen. Die Cut-Off-Kriterien liegen bei bis 41,9 Punkten für Spättypen und über 59 Punkten für Frühtypen. Im mittleren Bereich befinden sich die Mischtypen.

Der Fragebogen wurde 2004 einer Altersvalidierung unterzogen (Taillard et al. 2004). Die Studie zeigte, dass sich in einem Altersbereich von 44-53 Jahren eine Verschiebung zum Frühtyp manifestierte und die Cutoff-Kriterien wurden für Europa entsprechend angepasst. Die neuen Cutoffs definieren Spättypen ab 64 Punkten und Frühtypen bis einschließlich 53 Punkten. Dazwischen befinden sich die Mischtypen. Diese Kategorisierung wurde in dieser Studie bei dem Elternkollektiv anstatt der klassischen MEQ-Einteilung aufgrund der oben erwähnten Verschiebung des Chronotyps zum Frühtyp mit zunehmendem Alter angewandt.

Dichotome Phänotypen:

Es wurden nach der kategorialen Einteilung nur Früh- oder Spättypen als Merkmalsträger ausgewählt. Diese Auswahl galt bei Kindern für die ursprüngliche Kategorisierung, bei Eltern für die nach Tallard et al. (2004) vorgeschlagene. Betreffend letzterer wurden gemäß den von Tallard et al. (2004) empfohlenen Auswertungskriterien für ältere Menschen nur die D-MEQ-Punkte der beiden Elternteile neu kategorisiert, die Einteilung der Kinder hingegen blieb gleich. Es wurden jeweils die Frühtypen als Merkmalsträger kategorisiert und alle anderen Phänotypen, also Intermediär- und Spättypen, als nicht-Merkmalsträger eingestuft. Analog wurde mit den Spättypen verfahren. Somit ergaben sich für jede Chronotypeneinteilung zwei Phänotypen (Früh- und Spättyp).

Kontinuierliche Phänotypen:

Die Punkte, welche im D-MEQ erreicht wurden, wurden invers als kontinuierliches Merkmal verwendet, wobei die Spättypentendenz nun umso höher ist, je höher die Punktzahl ist. Diese Umrechnung erfolgte, damit im Vergleich zu den über den Schlafmittelpunkt als kontinuierliches Merkmal Vorzeichengleichheit herrscht.

3.3.1.3 Münchner-Chronotyp-Fragebogen (MCTQ)

Der Münchner-Chronotyp-Fragebogen (MCTQ, s. Anhang A 4) stellt ebenfalls einen Fragebogen zur Unterscheidung zwischen Morgen- und Spättypen dar. Er wurde von Rönneberg et al. (2003) eingeführt. Im Unterschied zum D-MEQ unterscheidet er zwischen dem chronobiologischen Verhalten an Arbeitstagen und an freien Tagen. Die Chronotypbewertung des MCTQ-Fragebogens korreliert hoch mit der Chronotypbewertung des D-MEQ-Fragebogens (Rönneberg et al. 2007). Er bezieht sich bei der Chronotypbewertung auf den neu eingeführten Parameter Schlafmittelpunkt, der sehr gut mit hormonellen chronobiologischen Parametern korreliert (Terman et al. 2001). Zavada et al. (2005) führten einen Vergleich zwischen dem D-MEQ und dem MCTQ durch, wobei an ersterem festgestellt wurde, dass er eher Präferenzen abfragt und nicht die Synchronisation der inneren Uhr mit regelmäßig wiederkehrenden Umgebungsfaktoren (Entrainment) und somit keine direkte Messung des Chronotyps sei. Beim MCTQ hingegen werden für Arbeitstage und freie Tage separat die tatsächlichen Schlafparameter erfragt. Zudem erfasst der MCTQ die Aufenthaltszeit des Probanden im Freien an Arbeits- und freien Tagen. Hierbei handelt es sich um eine Variable, die hochgradig mit dem Schlafmittelpunkt an freien Tagen korreliert (Rönneberg et al. 2003). Darüber hinaus beinhaltet der Fragebogen eine

Selbsteinschätzung des Probanden in verschiedenen Altersbereichen, eine Einschätzung der Eltern, der Geschwister und des Partners.

Dochotome Phänotypen:

Die Einteilung der Phänotypen erfolgte nach dem numerischen Schlafmittelpunkt an freien Tagen. Früh- und Spättypen wurden als 10%-Perzentil der Schlafmittelpunktverteilung charakterisiert und jeweils als Merkmalsträger analog zu der oben beschriebenen Prozedur in die Input-Files eingefügt. Die Früh- und Spättypentendenz wurde als 30%-Perzentil der Schlafmittelpunktverteilung definiert und entsprechend in diese Kategorisierung fallende Probanden als Merkmalsträger bezeichnet. Da der Hore-Östberg-Fragebogen keine Geschlechtsdifferenzierung bietet, werden auch hier keine Geschlechtsdifferenzierungen vorgenommen. Die 10%- bzw. 30%-MSF-Perzentile werden von der Gesamtpopulation der Kinder und der Eltern nach Altersgruppen separat berechnet. Tabelle 3 zeigt die Einteilungen nach Altersgruppen.

Tabelle 3: Einteilung der Chronotypen nach Schlafmittelpunkt

Chronotyp	num. Schlafmittelpunkt (Std.)	
	Eltern	Kinder
10%-MSF-Frühtyp	<2,52	<3,30
10%-MSF-Spättyp	>3,96	>6,33
30%-MSF-Frühtyp	<3,08	<4,96
30%-MSF-Spättyp	>3,77	>5,02

Kontinuierliche Phänotypen:

Als kontinuierlicher Phänotyp wurde der numerische Schlafmittelpunkt in der Einheit Stunden nach Mitternacht gewählt, wobei die Spättypentendenz umso höher war, je höher der Wert des numerischen Schlafmittelpunktes, respektive je später die Lage des Schlafes war.

3.3.1.4 Pittsburgh Sleep-Quality-Index (PSQI)

Dieser Fragebogen erlaubt eine Differenzierung der Schlafqualität in die Phänotypen „gute Schläfer“, d.h. Menschen mit einer guten Schlafqualität, und „schlechter Schläfer“, d.h. Menschen mit schlechter Schlafqualität. Der von Buysse et al. (1989) entwickelte Fragebogen (s. Anhang A 5) erfasst die subjektive Schlafqualität. Er besitzt eine sehr gute Sensibilität und Spezifität, wie in verschiedenen Studien gezeigt wurde (Buyusse et al. 1989, Wittchen et al. 2001, Doi et al. 2001). Der Fragebogen setzt sich aus 18 Fragen zusammen, die Schlafdauer, -qualität und Schlaflatenzlatenz, Tagesschläfrigkeit, Schlafmittelkonsum und Schlafstörungen erfassen. Zudem werden Parameter wie Zubettgehzeit, Einschlafzeit und

Aufstehzeit erfragt. Die Auswertung erfolgt mit einer vorgegebenen Excel-Datei. Es können maximal 21 Punkte erreicht werden. Hierbei lassen sich die Phänotypen „gute Schläfer“ (0-5 Punkte) und „schlechte Schläfer“ (6-21 Punkte) voneinander differenzieren.

Dichotome Phänotypen

Gemäß der von Buyusse et al. (1989) beschriebenen Einteilung wurden Probanden mit einer PSQI-Punktzahl >6 als Merkmalsträger mit schlechter Schlafqualität, alle in der Punktzahl darunter liegenden Probanden als nicht-Merkmalsträger eingestuft.

Kontinuierliche Phänotypen

Als kontinuierlicher Phänotyp wurde der PSQI-Punktwert verwendet. Eine steigende Punktzahl bedeutet abnehmende Schlafqualität.

3.3.1.5 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Dieser Fragebogen differenziert zwischen Phänotypen mit Tagesschläfrigkeit versus Phänotypen ohne Tagesschläfrigkeit in Alltagssituationen. Der ESS-Fragebogen (s. Anhang A 6) wurde von Johns (1991) eingeführt. Er bietet gegenüber anderen Fragebögen zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit wie den Multiple Sleep Latency Test (MSLT, Caskardon 1986) den Vorteil der Schnelligkeit und Einfachheit. Er zielt darauf ab, nicht die Tagesschläfrigkeit direkt, sondern die Einschlafwahrscheinlichkeit in verschiedenen Situationen mit unterschiedlich einschläfernder Natur (soporific nature, Johns 1994) zu erfassen (Johns 2000). Er besteht aus acht Fragen, wobei der Proband die potenzielle Wahrscheinlichkeit, in verschiedenen ausgewählten Alltagssituationen einzuschlafen, auf einer Skala von 0 – 3 Punkten bewerten kann. Insgesamt können 24 Punkte erreicht werden, die zwischen Probanden ohne Tagesschläfrigkeit (0 – 10 Punkte) und Probanden mit Tagesschläfrigkeit (11 – 24 Punkte) differenzieren lassen.

Dichotome Phänotypen

Entsprechend der von Johns (1991) vorgeschlagenen Einteilung wurden Probanden mit einer ESS-Punktzahl >11, also ausgewiesener Tagesschläfrigkeit, als Merkmalsträger eingestuft. Alle anderen Probanden wurden als nicht-Merkmalsträger kategorisiert.

Kontinuierliche Phänotypen

Als kontinuierlicher Phänotyp wurde der ESS-Punktwert gewählt. Steigende Punktzahl bedeutet zunehmende Tagesschläfrigkeit.

3.3.1.6 Seasonal Pattern Assessment-Fragebogen (SPAQ)

Der SPAQ (s. Anhang A 7) ist ein Fragebogen zur Erfassung der saisonalen Depression (i.d.R. Winterdepression, selten Sommerdepression). Es lassen sich Phänotypen mit jahreszeitlicher Depression von Phänotypen ohne jahreszeitliche Depression voneinander unterscheiden. Der von Rosenthal et al. (1987) entwickelte Fragebogen enthält drei Kriterien, anhand derer eine Aussage über eine jahreszeitliche Depression und deren Ausprägung möglich ist. Das erste Kriterium ist der Global Seasonality Score (GSS, Frage 1), hier auch Saisonalität genannt, der sich aus sechs Fragen des Fragebogens zur jahreszeitlichen Veränderung der Variablen Befinden, soziale Aktivität, Appetit, Schlaf, Gewicht und Energie errechnet. Die Antworten reichen von „keine Veränderung“ (0 Punkte) bis „extreme Veränderung“ (4 Punkte), so dass maximal 24 Punkte erreicht werden können. Das zweite Kriterium dieses Fragebogens für jahreszeitliche Depression stellt die Frage nach einem gefühlten Problem beim Wechsel der Jahreszeiten (Frage 2). Fünf Antwortmöglichkeiten von „kein Problem“ (0 Punkte) bis „invalidisierend“ (4 Punkte) sind möglich. Das dritte Kriterium stellt verschiedene Fragen zu gefühlten Veränderungen, welche der Proband nach seinem Empfinden verschiedenen Monaten zuordnen muss (Frage 3). So entsteht ein „Fenster“, welches die Ausprägung der Krankheit (Sommer- oder Winterdepression versus keine Depression) zeigt. Dieses ist sehr variabel zwischen verschiedenen Studien (Mersch et al. 1999). Die Auswertung erfolgt nach den Kriterien von Kasper et al. (1989). SAD liegt somit dann vor, wenn ein GSS ab 11 Punkten und eine Problemstärke ab 2 Punkten bei einem Probanden zusammen auftreten (Kasper et al. 1989, Kasper et al. 1991).

Dichotome Phänotypen: SAD

Sind die ersten beiden Kriterien erfüllt, kann saisonale Depression angenommen werden, das letzte Kriterium findet nur im Sinne der Unterscheidung Anwendung. Kann saisonale Depression angenommen werden, sind diese Probanden Merkmalsträger.

Dichotome Phänotypen: GSS

Weist der Proband eine GSS-Punktwert ≥ 11 auf, so gilt er als Merkmalsträger für Saisonalität.

Kontinuierliche Phänotypen: GSS

Als kontinuierlicher Phänotyp wurde der GSS-Punktwert gewählt. Je höher dieser ist, umso anfälliger ist der Proband für Saisonalität.

3.3.2 Molekulargenetische Methoden

3.3.2.1 DNA-Extraktion

Hierfür wurden Mundschleimhautproben genommen. Dies erfolgte entweder an der Universität Kiel, Zoologisches Institut, Abteilung für Humanbiologie, am Botanischen Garten 9, 24118 Kiel, Raum 607 statt, bei den Probanden zu Hause, oder via Postversand. Die Mundschleimhautproben wurden in der Abteilung für Humanbiologie der Universität Kiel aufbereitet.

Vor der Probenentnahme haben die Probanden mindestens eine halbe Stunde keine Nahrung und keine Getränke zu sich genommen.

Die Probenentnahme erfolgte zweimalig wie nachfolgend beschrieben:

Gewinnung des Sputums mittels Mundspülung:

Befüllen eines 50 mL-Falcons mit ca. 45 mL Leitungswasser,
Umfüllung des Röhrcheninhaltes in ein sauberes Glas (oder Pappbecher),
Einteilung des Glasinhaltes in zwei Schlucke, wobei mit jedem der Mund ca. 30 Sekunden stark gespült wird,
Rückführung der Munschleimhautsuspension in das Röhrchen (Spucken).

Nach Abzentrifugation der Mundschleimhautzellen (MSH-Zellen), welche fünf Minuten bei 4000 rpm durchgeführt wird, werden beide Pellets vereint und die DNA-Extraktion durchgeführt.

Die DNA-Extraktion aus Sputum erfolgte nach dem Schema in Tabelle 4. Sämtliche verwendeten Lösungen wurden wie folgt angesetzt:

1. **10% SDS-Lösung:** 1 g SDS + 10 ml HPLC-H₂O
2. **50 mM Tris-HCl pH8 + 10 mM EDTA + 2%-Vol. SDS-Lösung:** 1,45 mL 690 mM Tris-[HCl] pH8 + 0,07448 g EDTA + 4 mL 10% SDS-Lösung + 14,55 ml HPLC-H₂O
3. **TE (= 10 mM Tris pH8 + 1 mM EDTA):** 0,145 ml 690 mM Tris-[HCl] pH8 + 0,0037 g EDTA + 9,855 ml HPLC-H₂O
4. **4,5 M NaCl-Lösung:** 2,63 g NaCl + 10 ml HPLC-H₂O

Tabelle 4: Schema der DNA-Extraktion aus Sputum

Zeitansatz	Arbeitsprozess
2 Min.	Pellet ratschen, aufnehmen in 400 µL 50 mM Tris-HCL pH 8 / 10 mM EDTA / 2%-Vol. SDS-Lsg., vortexen, überführen in 2 mL Eppendorfgefäß
5 Min.	Inkubation bei 65°C, anschließend 250 µL 4.5 M NaCl zugeben
4 Min.	Zentrifugation bei 13000 rpm
2 Min.	Überstand in neues 2 mL Eppendorfgefäß überführen und mit gleichem Volumen 100%-Vol. Isopropanol vereinigen
10-15 Min.	Inkubation bei Raumtemperatur
10 Min.	Zentrifugation bei 13000 rpm
1 Min.	Abkippen des Überstandes, Waschen mit 70%-Vol. Ethanol
10 Min.	Zentrifugation bei 13000 rpm, anschließend Abkippen des Überstandes
30 Min.	Lufttrocknung des Pellets bei Raumtemperatur bis der Ethanolgeruch verschwunden ist
1 Min.	Pellet in 55 mL TE-Puffer lösen
2-3 Tage	Lagerung im Kühlschrank
Dauerhaft	Lagerung im Gefrierschrank bei -21°C

Gewinnung von Mundschleimhautzellen mittels Abstrich

Diese Methode wurde in Kombination mit der Extraktion von DNA aus Mundschleimhaut durch das Invitek Invisorb Spin Swab Kit® bei Selbstdurchführung durch die Probanden im Falle eines Versandes aufgrund großer Distanz verwendet. Es galten dieselben Prätestbedingungen wie bei der Gewinnung des Sputums. Diese Prozedur wurde stets mit einem neuen Abstrichbesteck wiederholt, um im Falle einer missglückten DNA-Extraktion über eine Ersatzprobe zu verfügen. Es wurde zudem darauf geachtet, dass die Proben während und nach der Entnahme nicht verunreinigt wurden.

Beschriften der entsprechenden Felder auf dem Röhrchen des Abstrichbestecks mit Alter und Geschlecht,

Entnahme des Abstrichbestecks aus der Verpackung,

Reiben mit dem Wattetupfer an der Innenseite der Wange für ca. 30 Sekunden,

Rückführung des Wattetupfers in die Verpackung.

Die Extraktion erfolgte gemäß beigefügtem Protokoll des Invitek Invisorb Spin Swab Kits® (Tab. 5).

Tabelle 5: Schema der DNA-Extraktion mittels des Invisorb Spin Swab® Kits

Zeitansatz	Arbeitsschritt	
1 Min.	Vorbereitung: Inkubieren der benötigten Menge an Elutionspuffer bei 65°C im Thermoblock	
1 Min.	Überführen von 600 µl Lysepuffer und 20 µl Proteinase K-Lösung in ein gelbes 1,5 ml Tube	
1 Min.	Die Wattespitze des Abstrichbestecks abschneiden und in die Lösung überführen	
20 Min.	Den Inhalt des Tubes bei 65°C unter ständigem Bewegen inkubieren.	
1 Min.	Vorsichtig die Wattespitze aus der Lösung entfernen; Ausdrücken des Inhaltes am Gefäßrand, 300 µl Bindepuffer zur Lösung hinzufügen	
2 Min.	Überführung der Suspension in einen Filteraufsatz, der auf ein gelbes 2ml Tube gesetzt wird.	
1 Min.	Zentrifugation bei 10000 rpm, danach Filtrat verwerfen	
2 Min	Filteraufsatz wieder aufsetzen und 700 µl Waschpuffer aufgeben. 30 sec Zentrifugieren bei 10000 rpm, Filtrat verwerfen.	2x
3 Min.	Filter wieder aufsetzen und 2 Minuten bei 13000 rpm Zentrifugieren, um EtOH-Reste zu vermeiden. Tube und Filtrat verwerfen	
2 Min.	Aufsetzen des Filteraufsatzes auf ein neues 1,5 ml Tube. Hinzufügen von 40 – 100 µl des vorgewärmten Elutionspuffers (je nach vermuteter DNA-Ausbeute).	
1 Min.	Zentrifugation bei 10000 rpm	
2 Min.	Entfernen des Filteraufsatzes	
unbegrenzt	Lagerung bei -21°C	

Die extrahierte DNA wurde, unabhängig von der Art der Extraktion und unter pseudonymisierter Probandennummer, im Gefrierschrank bei -21°C gelagert.

3.3.2.2 DNA-Konzentrationsbestimmung

Die Bestimmung von Nukleinsäure-Konzentrationen erfolgte photometrisch im Biophotometer von Eppendorf (Verdünnung 1:59) in Wasser. Das Prinzip der photometrischen Messung beruht auf dem Lambert-Beer'schen Gesetz:

$$A = e \times c \times d$$

Mit A = Absorption

e = Extinktionskoeffizient (substanzspezifisch)

c = Konzentration

d = Länge des optischen Wegs in cm

Je höher die Absorption, desto höher ist die Konzentration der enthaltenen Nukleinsäuren. Der Reinheitsgrad der DNA ist durch folgende Werte angegeben:

A 260 / 230: Hinweis auf Verunreinigung mit Proteinen bei einem Verhältnis von < 1,8.

A 260 / 280: Hinweis auf in der Lösung verbliebene Phenolate oder organische Salze aus der Extraktion bei einem Verhältnis von < 2,0.

3.3.2.3 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Die Polymerasekettenreaktion (Polymerase-Chain-Reaction, PCR) dient zur selektiven Vervielfältigung von DNA-Abschnitten und wurde in der vorliegenden Studie genutzt, um die polymorphen Bereiche selektiv zu amplifizieren, um in der Folge eine Gelelektrophorese und Sequenzierung vornehmen zu können. Mullis und Faloona entwickelten die Methode (Mullis und Faloona 1987). Sie ist charakterisiert durch einen sich in einer definierten Anzahl wiederholenden Zyklus von drei Phasen: Denaturierung, Hybridisierung bzw. Anlagerung (Annealing) und Verlängerung (Elongation).

1. Denaturierung: Der Reaktionsmix wird auf 95°C erhitzt. Die beiden komplementären DNA-Stränge der Template-DNA trennen sich (Denaturierung).
2. Hybridisierung: Der Reaktionsmix wird auf 62°C abgekühlt. Die Primer binden bei dieser ihnen charakteristischen Annealing-Temperatur an den ihnen komplementären Sequenzen der Einzelstränge der denaturierten DNA. Die Annealingtemperatur wird so gewählt, dass sie etwa 5°C unterhalb der Schmelztemperatur der Primer liegt. Die Schmelztemperatur (melting temperature, T_m) ist die Temperatur, bei der 50% der Oligonukleotide nicht an die DNA gebunden sind. Sie ist abhängig von der von der Länge, der Basenzusammensetzung und der Basenabfolge innerhalb des Moleküls (Breslauer et al. 1986).
3. Verlängerung (Elongation): Bei 72°C werden im letzten Schritt die DNA-Einzelstränge von den Primern an von der DNA-Polymerase mittels der in der Lösung vorhandenen Nukleotide in 3`-5`-Richtung zu doppelsträngiger DNA komplettiert. Hierbei lagert sich das hitzestabile Enzym Taq-Polymerase, ursprünglich aus dem thermophilen Bakterium *Thermus aquaticus* stammend, zunächst an den Primern an, und beginnt dann, dNTPs aus der Lösung komplementär zum Matrizen-Strang anzufügen und so einen zweiten, komplementären Strang aufzubauen. Die Dauer der Elongationsphase ist proportional zur Größe des Amplikons.

Eine schematische Darstellung der PCR ist Abbildung 18 zu entnehmen.

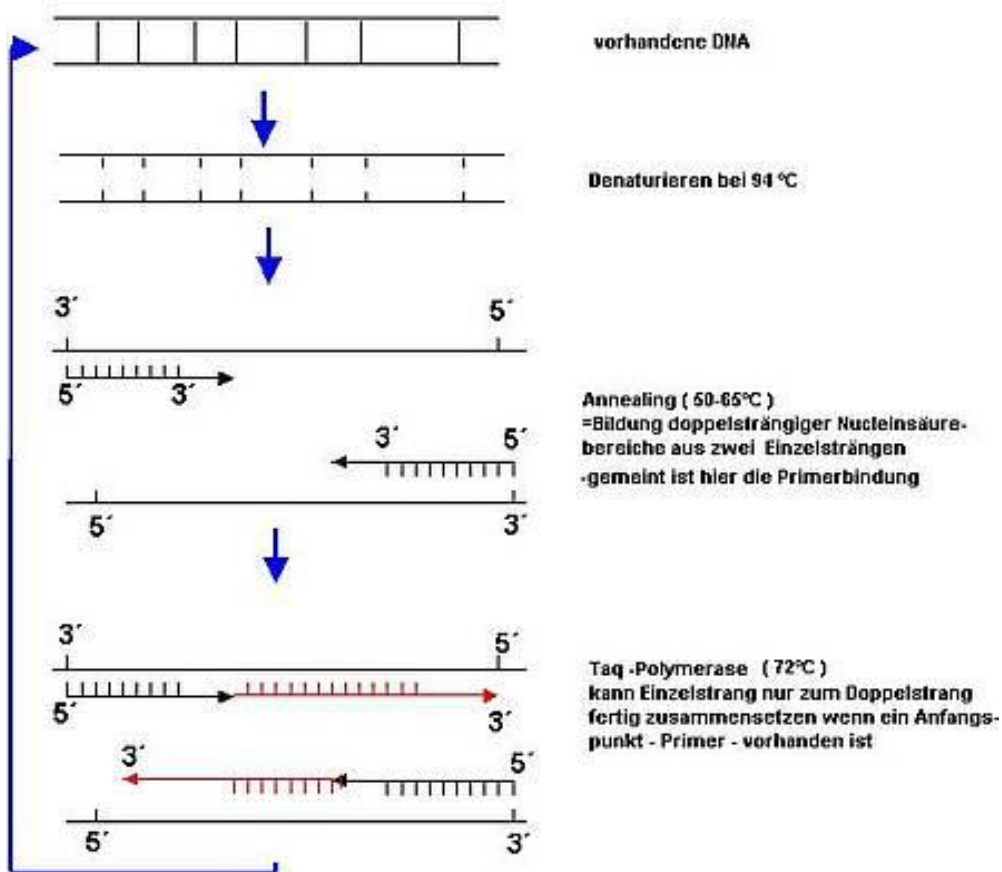


Abb. 20: Schema der Polymerasekettenreaktion zur Amplifizierung eines DNA-Fragments. Quelle: [7]

Durch die wiederholte Abfolge dieser drei Schritte wird also theoretisch die Kopien-Anzahl eines Amplikons während eines Zyklus verdoppelt und so eine exponentielle Replikation von definierten DNA-Sequenzabschnitten ermöglicht. Die Anzahl der Amplifikate lässt sich wie folgt berechnen:

$$N = N_0 \times 2^n$$

Wobei N = Kopienzahl nach n Zyklen

N_0 = Anzahl der Ausgangskopien zu Beginn der PCR

n = Anzahl der durchgeführten PCR-Zyklen

Die Anzahl der erhaltenen Amplifikate ist abhängig von der Menge der Template-DNA. Somit erhöht sich die Anzahl mit steigender Template-Konzentration und mit der Anzahl der Zyklen. Eine sehr hohe Anzahl von Zyklen (meist höher als 36) ist meist jedoch nicht angemessen und eher kontraproduktiv, da ab einem bestimmten Zeitpunkt alle in dem Ansatz enthaltenen dNTPs, Primer etc. bereits in Amplifikate eingefügt sind. Eine weitere Wiederholung von PCR-Zyklen bringt dann kein neues PCR-Produkt mehr (Plateauphase, s. Abb. 21). Im

Gegenteil kann es hierbei schließlich zur Bildung von unspezifischen Produkten kommen, welche später in der Gelelektrophorese zu Störungen führen (Mühlhardt, 2008).

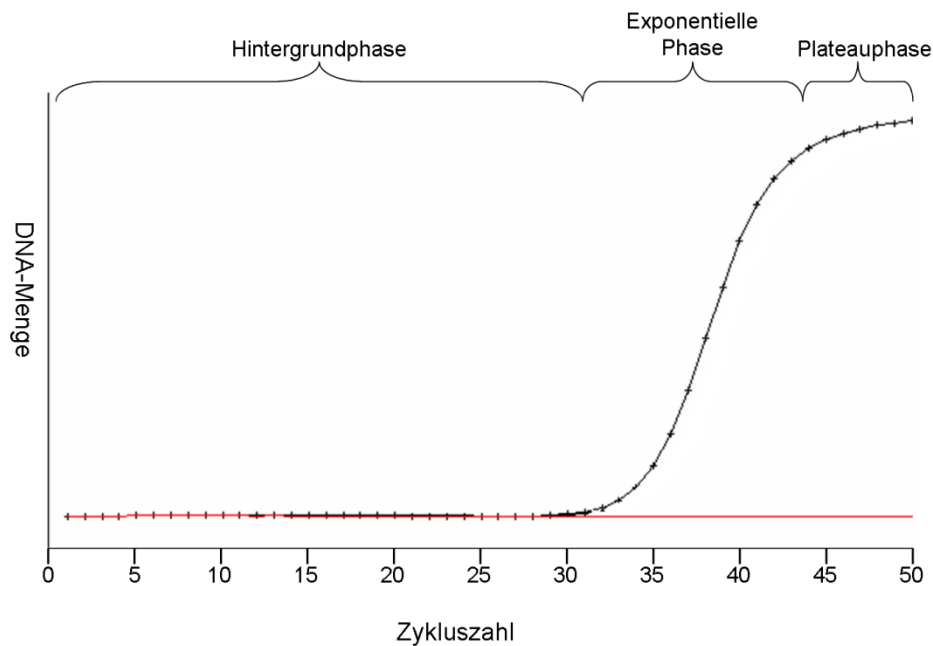


Abbildung 21: Abhängigkeit der DNA-Amplifikation von der Zykluszahl. Verändert nach [8].

Verwendete Primer:

Die in dieser Studie verwendeten Primer sind in Tabelle 6 angegeben, ebenso die zu erwartenden Amplikonlängen.

Tabelle 6: Verwendete Primer

Name	Sequenz	T_m	Amplikonlänge (bp) (4 / 5-Repeat)
Per3-F	5'-TGTCTTTTCATGTGCCCTTACTT-3'	56,50°C	341 / 395
Per3-R	5'-GGCATTGGAGTTTGAAACATTAG-3'	57,08°C	341 / 395

T_m = Schmelztemperatur

Primerverdünnung:

Da die Primer der Firma Eurofins trocken als Reinprodukt geliefert wurden, erfolgte in einem ersten Schritt unter Zugabe von HPLC-Wasser eine Verdünnung auf 100 μ M. Die Wasserzugabe richtete sich nach der Menge der Oligonukleotide und variierte mit der Bestellung. Nach Vortexen und 1,5 Stunden Inkubation bei Raumtemperatur wurden durch eine weitere Verdünnung mehrere 10 μ M-Aliquots hergestellt, welche direkt für die PCR verwendet werden konnten.

Danach wurden die Proben der Probanden mittels PCR amplifiziert und mittels anschließender Gelelektrophorese für die polymorphe Repeatregion genotypisiert, wobei je

nach Genotyp entweder den 4-Repeat, den 5-Repeat oder bei Heterozygotie beide Varianten vorkamen. Somit ergaben sich zwei Fragmente unterschiedlicher Länge. Die Annealingtemperatur betrug 62°C und als Thermocycler wurde das Modell T-Gradient Thermoblock der Firma Biometra, Göttingen genutzt. In Tabelle 7 ist das Standardprotokoll für einen 50 µL-Ansatz angegeben. Die Zusammenpipettierung erfolgte auf Eis.

Tabelle 7: Zusammensetzung des 50 µL-Ansatzes für die PCR

Menge (µl)	Komponente
37,1	H ₂ O
5,0	10x PCR Puffer
0,5	dNTPs (c=100 mM)
2,5	Vorwärtsprimer (c=10 pmol / µl)
2,5	Rückwärtsprimer (c=10 pmol / µl)
0,4	Taq-Polymerase
2,0	Template (z.B. dsDNA)
50 µl Gesamtvolumen	

Die Amplifikation wurde mit 36 Zyklen durchgeführt. Schließlich wird die Lösung auf 4°C abgekühlt. Tabelle 8 gibt das Standardprogramm des Thermocyclers wider.

Tabelle 8: Schema des Thermocycler-Programms

Schritt	Temperatur	Dauer	
Deckeltemperatur	99°C	dauerhaft	
Initiale Denaturierung	95°C	5 bis 10 min	
Denaturierung	95°C	30 sec	36x
Annealing	62°C	30 sec	
Elongation	72°C	30 sec	
Finale Elongation	72°C	5 bis 10 min	
Kühlung	4°C	dauerhaft	

3.3.2.4 Agarose-Gelelektrophorese

Das Grundprinzip beruht auf einer Auftrennung verschieden langer Amplifikate nach Größe in einem elektrischen Feld. Aufgrund der negativen Ladung der DNA wandern die Amplifikate in einem angelegten elektrischen Feld vom Minus- zum Pluspol. Die Wanderungsgeschwindigkeit von linearen DNA Molekülen ist umgekehrt proportional dem log₁₀ der Anzahl der Basenpaare (bzw. dem Molekulargewicht). Die Wanderung der DNA erfolgt in einem Gel aus Agarose, einem langkettigen Polysaccharid aus glycosidisch verbundener D-Galaktose und 3,6-Anhydrogalactose, welches aus Rotalgen (Gattungen Gelidium und Gracillaria) durch Entfernung von Agaropektins gewonnen wird. In Lösung

kommt es beim Erstarren durch Abkühlen zu einer Ausbildung von Doppelhelices, die sich in Gruppen zu relativ dicken Fäden zusammenlagern. Diese Struktur verleiht Gelen hohe Stabilität bei großen Porendurchmessern. Innerhalb dieser Poren wandert die DNA im elektrischen Feld. Die Wandergeschwindigkeit der DNA ist abhängig von der Porengröße bzw. der Konzentration des Agarosegels sowie der angelegten Spannung.

Als Puffer diente Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (Tris), welches mit einem pKa-Wert von 8,3 bei 20 °C eine gute Pufferkapazität zwischen pH 7,2 -9,0 besitzt.

Die Anfärbung zur späteren Identifikation unter UV-Licht in der Geldokumentationsanlage erfolgte mittels Ethidiumbromid (5-Ethyl-3,8-diamino-6-phenyl-phenanthridiniumbromid). Es interkaliert in der Zwischenräumen der Doppelhelix (bis zu 3 Moleküle je 10 Basen), und es kommt bei einer Anregung unter UV-Licht (260-360nm) durch Charge-Transfer-Prozesse zu einer Verschiebung des Absorptionsspektrums (ursprünglich rot-orangene Fluoreszenz-Emission ~ 590 nm), welche in der Geldokumentationsanlage als weißes Leuchten erscheint.

Die Gelelektrophorese wurde in der vorliegenden Studie zur Identifizierung der Wiederholungssequenz mit einer fakultativ auftretenden Deletion eines 54 bp-Fragmentes genutzt. Die Amplifikate aus der vorhergehenden PCR lieferten hier eine Aussage über Homo- oder Heterozygotie hinsichtlich des betrachteten Vierer- oder Fünferrepeat des AB047537 Längenpolymorphismus.

Das Standardprotokoll zum Herstellen eines 2%-Vol.-Gels und zur Durchführung der Gelelektrophorese ist in Tabelle 9 aufgelistet. Zur Beschickung des Gels wurden je 5 µL Template mit 1,6 µL Ladepuffer vermischt und in die Geltaschen pipettiert. Für die Basenpaarleiter wurden 2 µL der Basenpaarleiter mit 3 µL 1xTBE-Puffer und 1,6 µL Ladepuffer vermischt. In jeder Elektrophorese lief eine Leerprobe mit, die aus Mastermix ohne Template bestand.

Tabelle 9: Herstellung eines 2%-Vol. Agarosegels

Zeitansatz	Arbeitsschritt
5 Min.	Lösen von 0,45 g Agarose in 30 mL 1xTBE-Puffer, Aufkochen in der Mikrowelle bei 600 W im Erlenmeyerkolben
5 Min.	Überführung der Lösung in ein 50 mL Falcongefäß, Abkühlen auf ca. 50°C.
1 Min.	Zugabe von 1,5 µL Ethidiumbromid, gute Durchmischung
15 Min.	Verteilung des Gels auf den Schlitten der Gelkammer, Einsetzen des Kamms, auf Aushärtung des Gels warten.
2 Min.	Aufgießen mit 1xTBE-Puffer bis zu den Polen der Gelkammer, Entfernung des Kamms.
5 Min.	Pipettieren der Templates in die Taschen des Gels
20 Min.	Gelkammer bei einer Spannung von 55 V betreiben
40 Min.	Gelkammer bei einer Spannung von 90 V betreiben
10 Min.	Entfernung des Gels aus der Kammer, Betrachtung unter UV-Licht in der Geldokumentationsanlage

Das Arbeitsschema für die Gelelektrophorese ist in Abb. 22 dargestellt. Abb. 23 zeigt ein exemplarisches Bild, welches mit der Geldokumentationsanlage aufgenommen wurde.

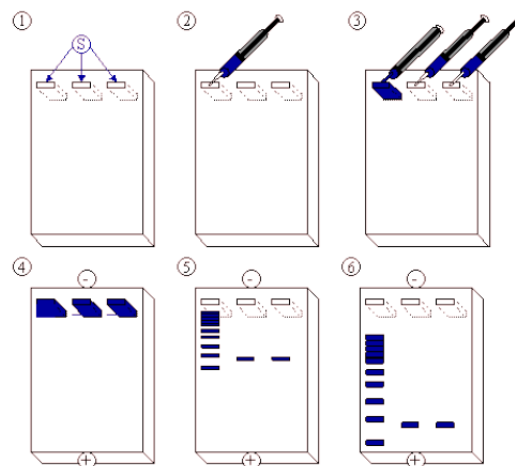


Abbildung 22: Schema der Agarosegelelektrophorese, in der linken Spur befindet sich ein DNA-Gemisch mit bekannten Fragmentgrößen (Adkins und Burmeister, 1997, S. 48)

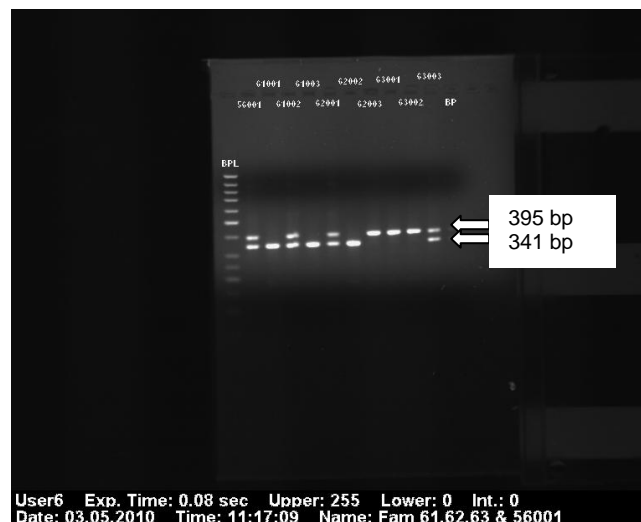


Abbildung 23: Bild eines Gels mit DNA-Amplifikaten in der Geldokumentationsanlage

3.3.2.5 Sequenzierung

Mittels der Sequenzierung nach Sanger kann die Reihenfolge der Nukleotide innerhalb eines Amplifikats erfasst werden. Sie wurde 1977 von Sanger entwickelt. Die Methode ähnelt der PCR, da ausgehend von einem an einen Einzelstrang der Template-DNA gebundenen Primer Elogationsreaktionen zu einem komplementären Strang durch eine Polymerase

durchgeführt werden. Den Einzelnukleotiden für die komplementäre Verlängerung, den vier Desoxyribonukleotid-Triphosphaten (dNTPs), werden jedoch zusätzlich Didesoxyribonukleotid-Triphosphate (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) hinzugefügt. Diesen fehlt nicht nur die 2`OH-Gruppe, sondern ebenfalls die 3`OH-Gruppe, welche für die Verknüpfung der Desoxyribonukleotide mit dem 5`-Ende der Phosphatgruppe notwendig ist. Entsprechend kommt es somit immer dann, wenn eines dieser ddNTPs eingebaut wird, zu einer Kettenabbruchreaktion. Somit entstehen verschieden lange Fragmente, welche in einer Kapillare nach Größe aufgetrennt werden. Da alle nur möglichen Fragmentlängen entstehen, wird das Amplifikat vollständig sequenziert (Wink und Wehrle 1994). Zur Identifizierung der Sequenzprodukte werden diese auf ein denaturierendes Polyacrylamidgel (6 %, 7 mol/l Harnstoff) aufgetragen. Durch eine vorherige Labelung der ddNTPs mit [³⁵S]dATP kann nun die Nukleotidabfolge ermittelt werden. Eine schematische Darstellung findet sich in Abb. 24.

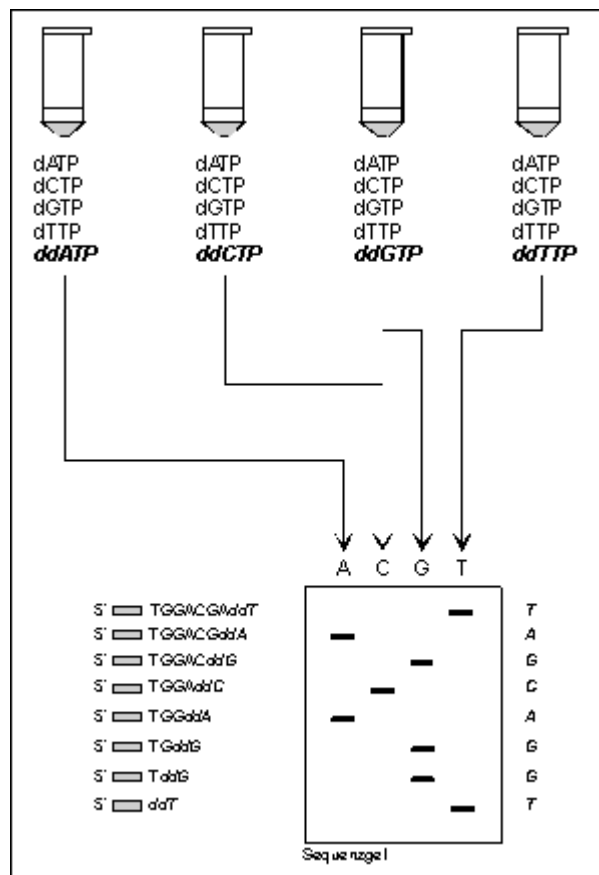


Abb. 24: Sequenzierung nach der Dideoxymethode, modifiziert nach Wink & Wehrle, 1994

Für moderne Sequenzierungen erfolgt eine vorherige Kopplung der vier ddNTPs mit einem Fluoreszenzfarbstoff jeweils unterschiedlicher Farbe. Somit kann mit einem Laser das entsprechende Endnukleotid des Fragments detektiert werden. Ein Ausschnitt eines

Sequenzierausdruckes ist in Abbildung 25 zu sehen. SNPs sind durch die Überlagerung zweier Basen erkennbar (roter Pfeil).

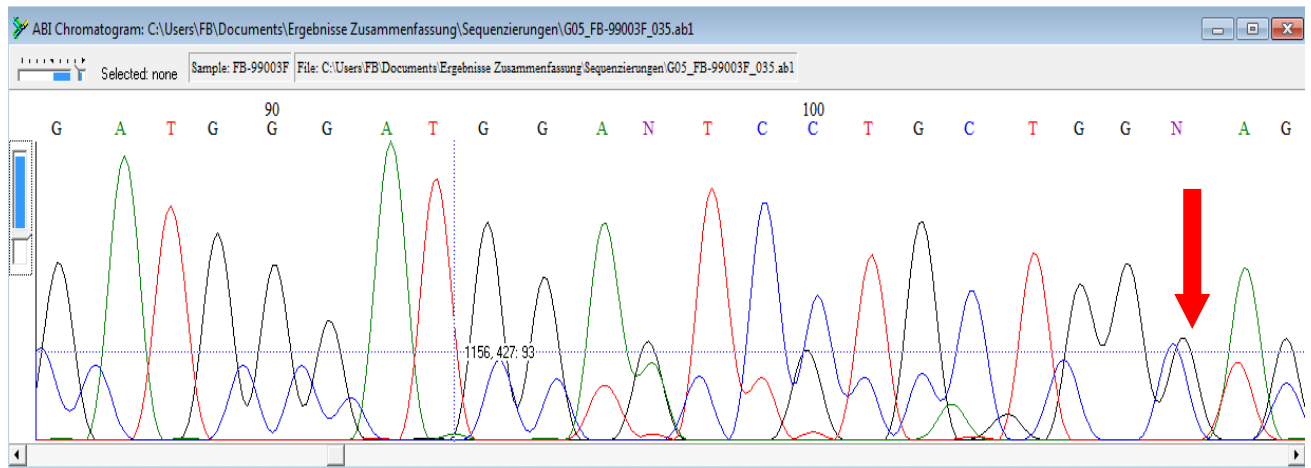


Abbildung 25: Auszug aus einer Sequenzierdatei mit einem SNP

Vorbereitung der Amplifikate

Das Auftragsblatt des UKSH für externe Sequenzierungen wurde ausgefüllt. 20 µl der jeweiligen Templates wurde in 200 µl-8er Stripes pipettiert. Pro Reaktion wurden bei homozygoten Individuen zudem 2 µl des Vorwärtsprimers, bei heterozygoten zusätzlich 2 µl des Rückwärtsprimers in separate Tubes der 8er-Stripes beigefügt. Die Primer entsprechen denen der PCR, wurden jedoch mit HPLC-Wasser auf 3,5 mM verdünnt.

Durchführung der Sequenzierung

Zur Identifizierung der SNPs rs2640908 im zweiten Repeat und rs2640909 im vierten Repeat werden die PCR-Produkte im Universitätsklinikum Kiel (UKSH) mittels Sanger-Sequenzierung sequenziert und die digitalisierten Sequenzen anschließend in der Abteilung für Humanbiologie mit den Programmen Chromas Lite Version 2.01 der Firma Technelysium Ltd Pty und BioEdit Sequence Alignment Editor Version 7.0.9.0. von T.A. Hall ausgewertet.

3.3.3 Bioinformatische Testverfahren

Bioinformatische Programme wurden in dieser Studie verwendet, um den Einfluss genetischer Polymorphismen auf chronobiologische Phänotypen zu zeigen. Für die Haplotypenanalysen, basierend auf den drei untersuchten *hPER3*-Gen-Polymorphismen rs2640908, rs2640909 und AB047537 wurden die Programme PBAT, Version 3.61

(C.Lange) und Haploview, Version 4.1 (J.C. Barrett, B. Fry, M.J. Daly) eingesetzt. Letzteres diente ebenfalls, neben dem Statistikprogramm SPSS, zur Durchführung von Fall-Kontroll-Analysen (s. Kap. 1.2.3 und 3.3.3.2). Zusätzlich zeigt Haploview das LD für die verschiedenen betrachteten und potentiell in einem Vererbungsungleichgewicht stehenden Polymorphismen an. Beide Programme nutzen zur Familienanalyse verschiedene Modifizierungen des klassischen TDT-Tests, welcher in Kapitel 1.2.2 kurz umrissen wurde und folgend im Kapitel 3.3.3.1 näher beschrieben werden soll. PBAT bietet zusätzlich die Möglichkeit der Kopplungsanalyse bei kontinuierlichen Merkmalen. Sämtliche Testverfahren beruhen ursprünglich auf der Berechnung eines Chi-Quadrat-Testes für eine Übertransmission oder Assoziation eines Haplotyps oder eines SNPs bei einem betrachteten Phänotyp.

3.3.3.1. Transmissions-Disäquilibrium-Test (TDT-Test)

Mittels des TDT-Tests werden in dieser Studie genetische Kopplungen zwischen einem Allel und einem Phänotyp anhand von Familientrios untersucht. Es wird ermittelt, ob besondere Allele bei Auftreten eines bestimmten Phänotyps überdurchschnittlich häufig von den Eltern auf das Kind vererbt werden. Der TDT wird als Chi²-Test durchgeführt, wobei die erwarteten Allelhäufigkeiten bei einer vom Phänotyp unabhängigen Vererbung mit den gefundenen Allelhäufigkeiten im Kinderkollektiv verglichen werden. Der klassische TDT setzt daher ein nur aus Merkmalsträgern bestehendes Kinderkollektiv und Familientrios aus Kind und leiblichen Eltern voraus. Diese können nur in die Auswertung eingehen, wenn mindestens ein Elternteil bezüglich des betrachteten Polymorphismus heterozygot ist. Eine schematische Darstellung des klassischen TDT-Test nach Spielman et al. (1993) zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Durchführung des Transmissions-Disäquilibrium-Testes (Spielman et al. (1993))

Transmittiertes Allel*	Nicht-transmittiertes Allel*		
	A1	A2	Gesamt
A1	a	b	a + b
A2	c	d	c + d
Gesamt	a + c	b + d	2n

* = transmittiert von Eltern auf das Kind

Dieser Abbildung ist zu entnehmen, warum der TDT-Test nur bei heterozygoten Eltern aussagekräftig ist. Eine Vererbung kann bei homozygoten Eltern nicht nachverfolgt werden.

Der TDT-Test überprüft die Wahrscheinlichkeit der unabhängigen Vererbung jedes Allels mit den errechneten Quotienten $b/(b+c)$ und $c/(b+c)$ unter der Nullhypothese keines Zusammenhangs zwischen dem untersuchten Marker und dem vorliegenden Phänotyp.

Diese Nullhypothese wird mit einem Chi-Quadrat-Test geprüft, dessen Prüfgröße χ^2 sich wie folgt errechnet:

$$\chi^2 = \frac{[b - (b+c)/2]^2}{(b+c)/2} + \frac{[c - (b+c)/2]^2}{(b+c)/2} = \frac{(b-c)^2}{b+c}$$

Im Falle von einer in dem hier genutzten Programm PBAT (s. Kap. 3.3.3.3) integrierten Funktion können Familien mit homozygoten Eltern allerdings als interne Kontrollen verwendet werden (Lange et al. 2003a) und eine weitere ermöglicht das Handling multipler Phänotypen (Lange et al. 2003b). Eine besondere Form des TDT ermöglicht die Rekonstruktion fehlender Elternteile (Knapp 1999) und eine neuere Entwicklung erlaubt die Auswertung von Geschwisterpaaren (Xu et al., 2007). Zudem ist es möglich, neben dichotomen Phänotypen auch quantitative Merkmale zu untersuchen (Lange et al. 2002, Ewens et al. 2008). Dies ist für diese Studie von besonderer Bedeutung, da viele der Variablen (z. B. Horne-Östberg-Punkte) als quantitative Merkmale betrachtet, jedoch bei Bedarf auch in dichotome Phänotypen eingeteilt werden können.

Der TDT-Test ist von Vorteil, da er nicht anfällig gegen Populationsstratifikation ist. Populationsstratifikation bezeichnet den Effekt unterschiedlicher Allelfrequenzen in einer aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen bestehenden Stichprobe. Dieser Effekt kann im Fall von Fall-Kontroll-Studien zu einer Fehllassoziation führen. Kopplungen mittels TDT sind von dieser Fehlerquelle nicht betroffen. Dies verschafft dem TDT als familiengenetischem Test einen klaren Vorteil gegenüber Fall-Kontroll-Studien (s. Kap. 3.3.3.1). Die Möglichkeit zur Durchführung eines TDT besteht in allen hier verwendeten biostatistischen Programmen. Die Programme testen jeweils alle vorhandenen Phänotypen gegen einen SNP oder einen Haplotypen. Die Phänotypen werden wie folgt kodiert:

Merkmalsträger = 2

Nicht-Merkmalsträger = 1

Da an jedem Polymorphismus oder Haplotyp mehrere Phänotypen getestet werden, muss in jedem Fall eine Bonferronikorrektur erfolgen. Dies bedeutet die Multiplikation der P-Werte mit der Anzahl der durchgeführten Teste.

Beispiel:

Es wird auf eine Assoziation der Phänotypen A, B, C und D mit dem Haplotypen T5C getestet. Sei die Assoziation Zwischen dem Haplotypen T5C ausgewiesen mit $P = 0,008$. So errechnet sich der korrigierte Wert für die Irrtumswahrscheinlichkeit P' nach:

$$P' = P \times 4 \text{ (für vier Teste A, B, C und D)}$$

In diesem Falle ergibt sich somit eine korrigierte Irrtumswahrscheinlichkeit von

$$P' = 0,008 \times 4 = \underline{0,032}.$$

Die Analyse kann neben Einzelallelen auch mit Haplotypen erfolgen. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden in den Ergebnissen der Kopplungs- und Assoziationsanalysen für die untersuchten Polymorphismen folgende Abkürzungen verwendet:

rs2640908: SNP1

rs2640909: SNP2

AB047537 Längenpolymorphismus: Del45

In Haplotypen wurden die entsprechenden Allele in ihrer räumlichen Reihenfolge angegeben. Diese ist gegeben durch rs2640908, AB047537, rs2640909.

Beispiele:

C5C \triangleq C-Allel des rs2640908, 5-Repeat des AB047537, C-Allel des rs2640909

C5 \triangleq C-Allel des rs2640908, 5-Repeat

5C \triangleq 5-Repeat des AB047537, C-Allel des rs2640909

3.3.3.2 Fall-Kontroll-Studien

Fall-Kontroll-Analysen werden meist in klinischen Studien durchgeführt, da Familientrios als Probandenkollektiv in großer Anzahl oft schwer zu rekrutieren sind. Der Test vergleicht Allel-, Genotyp und Haplotypenhäufigkeiten bei Gruppen aus Fällen (Merkmalsträgern) und Kontrollen (nicht-Merkmalsträger). In dieser Studie werden Analysen dieser Art mittels der Programme Haploview (Version 4.1) und SPSS (Version 16.0) durchgeführt. Die Methodik

soll hier anhand eines Beispiels verdeutlicht werden, dessen Berechnung den in der vorliegenden Studie angewandten entspricht. Betrachtet wird eine Probandengruppe des Phänotyps F (Fälle) sowie eine Probandengruppe, die diesen Phänotyp nicht aufweist, K (Kontrollen). Betrachtet werden beide Gruppen hinsichtlich eines Gens mit den Allelen M und M'. Es ergibt sich daraus folgende Vier-Felder-Tafel (s. Tab. 11):

Tabelle 11: Vier-Felder-Tafel einer schematischen Fall-Kontroll-Studie

	F	K	Total
M	A	B	A + B
M'	C	D	C + D
	A + C	B + D	N

A, B, C, D = Anzahl der jeweiligen Probanden, F = Phänotyp F, K = Kontrollen, M = Allel M vorhanden, M' = Allel M' vorhanden

Die Fälle (A + C) werden nun mit den Kontrollen (B + C) hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens (Frequenz) der Allele verglichen. Dies geschieht mit dem oben aufgeführten Vier-Felder-Chi²-Test. Unterscheiden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Verhältnisses des Auftretens der Allele voneinander und kommt beim Phänotyp F das Allel M als im Chi²-Test signifikant häufiger vor, so sagt man, das Allel M sei mit dem Phänotyp F assoziiert. Eine Anpassung des Signifikanzniveaus mittels Bonferronikorrektur erfolgt analog Kap. 3.3.3.1. Für die analysierten dichotomen Phänotypen mussten Kodierungen in den beiden Programmen wie folgt vorgenommen werden.

Für das Einlesen in Haploview wurden die Kategorien wie folgt erstellt:

Merkmalsträger = 2

Nicht-Merkmalsträger = 1

Für die Berechnungen mit SPSS wurde folgende Einteilung gewählt:

Merkmalsträger = 1

Nicht-Merkmalsträger = 0

3.3.3.3 Power-implemented Family Based Association Test (PBAT)

Als Programm zur TDT-Analyse von Einzelpolymorphismen und Haplotypen wurde das Programm PBAT, Version 3.61 (C. Lange 2008) genutzt. Das Programm nutzt einen TDT-Test, wie oben beschrieben, allerdings mit einigen Erweiterungen. Allgemein formuliert, basiert PBAT-Teststatistik U (Laird et al. 2000) auf Linearkombination der Kinder-Phänotypen T und der Genotypen, wobei die erwarteten Werte mit den sich aus der Stichprobe ergebenden verglichen werden:

$$U = S - E(S), S = \sum_{ij} T_{ij} X_{ij}$$

T_{ij} bezeichnet hier den Phänotyp T des Kindes j der Familie i . Der potentielle genetische Effekt des untersuchten Polymorphismus auf diesen Phänotyp wird durch X_{ij} (Marker Score) angegeben.

Berechnungsmöglichkeiten

Das Programm ist in der Lage, mit Phänotypen gekoppelte Haplotypen und Einzelpolymorphismen unter Angabe der statistischen Aussagekraft (Power) zu berechnen. Zudem können Phänotypen in Gruppen zusammengefasst werden, was die Power der Aussagen erhöht. Die Phänotypen können sowohl dichotom als auch kontinuierlich kodiert sein. Bei Einzelpolymorphismen wird zudem das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht berechnet. Das Programm errechnet zu jeder Kopplung zwischen Haplotyp oder SNP und dem betrachteten Phänotypen die Irrtumswahrscheinlichkeit P , die Frequenz des Haplotypen oder SNPs in der Stichprobe, die statistische Power P und die Heritabilität h^2 . Die Irrtumswahrscheinlichkeit P kann negativ ausfallen, wenn die Kopplung zwischen dem Allel und dem Phänotyp negativ ist, d. h. wenn ein Allel signifikant seltener bei einem Phänotyp vererbt wird. Das Signifikanzniveau muss bei multiplem Testen angepasst werden oder die ausgewiesene Irrtumswahrscheinlichkeit bei einem Niveau von 5% gegebenenfalls mittels Bonferronikorrektur zur Vermeidung der Alphafehlerakkumulation manuell oder per Voreinstellung modifiziert werden. Diese Korrektur erfolgt gruppenweise, so dass die Irrtumswahrscheinlichkeit für eine Assoziation mit einem bestimmten Marker mit der Anzahl der Assoziationsteste für die verschiedenen Phänotypen multipliziert wird.

Für Einzelpolymorphismen und Haplotypen gibt PBAT einen Wert für den genetischen Effekt des gekoppelten Markers an. Dies ist die Heritabilität (h^2). Der Wert von h^2 gibt an, welchen Prozentsatz der Varianz des entsprechend betrachteten Phänotyps durch den ausgewählten

genetischen Marker erklärt werden. Gegeben sei ein Phänotyp F. Dann berechnet sich die Heritabilität nach:

$$h^2 = \text{Var}(F - F(\text{erwartet})) / \text{Var}(F)$$

F = Phänotyp F, Var = Varianz

Der im Zähler stehende Term bedeutet die Varianz des Wertes beobachteten Phänotypen abzüglich des vorhergesagten Phänotyps (berechnet aus einem s.g. empirischen Markerscore basierend auf einem hypothetischen Einfluss auf den Phänotyp F, multipliziert mit der genetischen Effektgröße beta). Im Nenner steht die Varianz des Phänotypen F (berechnet aus dem beobachteten Wert abzüglich des Mittelwertes). Die Heritabilität kann theoretisch 0%-100% betragen, abhängig von der richtigen Wahl der Marker und dem genetischen Einfluss auf den Phänotyp. Das Vorzeichen der Heritabilität zeigt die Richtung des genetischen Effektes des Markers oder der betrachteten Marker an. Diese Größe kann ein positives Vorzeichen tragen (im Falle eines positiven Zusammenhangs zwischen Phänotyp und der Anzahl an Markerallelen) oder negativ sein (im Falle eines negativen Zusammenhangs). Daher ist dieser Wert streng genommen nur für Einzelpolymorphismen oder Längenpolymorphismen mit mehreren Ausprägungen (Variable Number of Tandem Repeats, VNTRs) gültig. Zudem beschränkt sich der Wert im Rahmen der Programmkonzeption auf eine 1-Marker-1-Phänotyp-Kopplung. Daher sind die Werte für die Heritabilität im Falle von polygenen Merkmalen (wie chronobiologischen Parametern, welche auf der Basis negativer Rückkopplungsschleifen beruhen) zu vernachlässigen. Zudem kann es bei polygen bestimmten Phänotypen zu einer unzuverlässigen Angabe oder gar Fehlberechnung der Heritabilität mit abnormal hohen Werten kommen.

Für die Berechnung der Kopplungen gibt es unterschiedliche Modi: FBAT-GEE, mit welchem verschieden verteilte Phänotypen simultan berechnet werden können (Lange et al. 2003), und FBAT-PC für altersbedingte Krankheits-Studien. Die Assoziation kann getestet werden unter den Szenarien von Kopplung und keiner Assoziation und keiner Kopplung und keiner Assoziation. In die Berechnung können Ko- und Gruppierungsvariablen einbezogen werden. Die beobachtete Verteilung der Genotypen wird mit der Verteilung letzterer unter der Nullhypothese verglichen, welche „Kopplung der Marker ohne Assoziation“ oder „keine Kopplung der Marker und keine Assoziation“ lauten kann und von der die Höhe der Power statistisch abhängig ist. Hierzu kann der Nutzer aus verschiedenen empirischen Phänotypenverteilungen wählen. Diese haben keinen Einfluss auf die signifikanten Kopplungen, können aber ebenfalls die statistische Power erhöhen. Die Wahl der

empirischen Verteilungen wird in Tabelle 12 erklärt. Die Wahlmöglichkeiten bestehen zwischen fünf Algorithmen. Der Algorithmus nach Jiang et al. (2006) ist ideal für altersbedingte Krankheits-Studien, Studien, bei denen nicht *a priori* ein Einfluss des Markers auf das Phänotypenbild angenommen wird sowie bei Kollektiven aus vorhandenen und nicht vorhandenen Phänotypen. Der Algorithmus nach Murphy et al. (2006) wird bei klassischen TDT-Testen mit ausschließlich Phänotypenträgern in der F1-Generation verwendet und bei kategorialen Phänotypen. Es gibt zwei Alternativen zum Murphy-Algorithmus, die ebenfalls nur in den oben genannten Fällen anwendbar sind ([9], s. Tab. 12). Für Studien mit kontinuierlich verteilten Phänotypen wird das Modell „0“ gewählt, bei dem keine empirische Verteilung im Sinne dichotomer Phänotypen zugrundegelegt wird.

Tabelle 12: Auswahl der richtigen empirischen Verteilung der Phänotypen für die Berechnung der Nullhypothese. Verändert nach [9]

Phänotyp	Kopplung nur bei Merkmalsträgern zu erwarten?		
	Ja	Nein	Nicht vorhersagbar
Nur Merkmalsträger			Murphy
Dichotom	Murphy	Jiang	Jiang
Kategorial			Murphy

Das Offset hat, neben der Wahl der richtigen Verteilung und der Nullhypothese, ebenfalls einen großen Einfluss auf die berechnete Power. Hiermit werden die Phänotypen gewichtet. Idealerweise liegt das Offset für dichotome Phänotypen außerhalb, für kontinuierlich verteilte Phänotypen innerhalb des Populationsmittelwertes (Lange und Laird 2002a, 2002b, 2002c). Für klassische TDT-Studien mit nicht-Merkmalsträgern wird ein Offset von 1 gewählt, für TDT-Studien mit ausschließlich Merkmalsträgern sollte kein Offset gewählt werden [9]. Für alle dazwischen liegenden Szenarien wird die Option „Standard Phenotypic Residuals“ gewählt, die den Populationsmittelwert des Phänotyps darstellt [9]. Zudem gibt es eine Option „Optimal Power“, die die Power der FBAT-Statistik maximiert. Die Verteilung unter der Nullhypothese wird errechnet unter der Verwendung der Mendelschen Regeln und wird angepasst zu einer ausreichenden Statistik, welche bestmöglich robust gegen Störungen und Misspezifikation ist (Rabinowitz und Laird (2000); Lazzeroni und Lange (2001)). Diese Methodik ermöglicht auch die Einbeziehung/Simulation fehlender elterlicher Genotypen. Die Teststatistik gründet sich auf die Ansätze von Laird et al. (2000).

Der Begriff der statistischen Power ist ein Maß für die Aussagekraft einer signifikanten Kopplung. In einer statistischen Aussage sind zwei Arten von Fehlern möglich. Der Alpha-Fehler, auch Fehler 1. Art genannt, tritt dann auf, wenn die Berechnungen zur Bejahung der

Alternativhypothese führen, obwohl der tatsächlich zutreffende Sachverhalt durch die Nullhypothese beschrieben wird. α ist also die Wahrscheinlichkeit, dass die Testgröße zur Ablehnung der Nullhypothese führt, wenn die Nullhypothese in Wirklichkeit wahr ist.

Der Beta-Fehler beschreibt gegenteiligen Sachverhalt: Die Nullhypothese wird angenommen, obwohl die Alternativhypothese zutrifft. Die Testgröße für die richtige Annahme der Alternativhypothese ist entsprechend $P = 1 - \beta$. Dieser Begriff wird statistische Power genannt und trifft somit eine Aussage über die Qualität des gefundenen Zusammenhangs. Eine schematische Darstellung findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Alpha- und Betafehler in der statistischen Aussage

	Wahrer Sachverhalt: H0	Wahrer Sachverhalt: H1
Statistisch berechnet: H0	Richtige Entscheidung Teststärke: Irrtumswahrscheinlichkeit P	Fehler 2. Art Wahrscheinlichkeit β
Statistisch berechnet: H1	Fehler 1. Art Wahrscheinlichkeit α	Richtige Entscheidung Teststärke: Power p ($1 - \beta$)

Der Beta-Fehler soll laut Cohen (1969) das Vierfache des α -Signifikanzniveaus (5%) betragen und daher bei 20% liegen. Somit liegt die Power idealerweise bei $p \geq 0.8$ (80%). PBAT errechnet zu jeder Assoziation, ob signifikant, also mit einem P-Wert unter $p = 0,05$, oder nicht, und gibt die Power für diese Aussage als Dezimalen aus.

Die Power ist bei genetischen Assoziationsstudien abhängig von der richtigen Wahl der Marker, die entweder selbst die Suszeptibilitätsfaktoren darstellen oder mit ihnen eng gekoppelt sein sollten, der Stichprobengröße, der Wahl des richtigen Vererbungsschemas sowie der Gewichtung der Phänotypen, des Offsets (Lange and Laird 2002a,). Somit kann die Power bei polygen bedingten Merkmalen, analog zur Heritabilität, vernachlässigt werden.

Berechnung von Kopplungen der Marker mit dichotomen Phänotypen

Die Berechnungen gründen sich auf eine erweiterte Form des TDT-Tests, wie eingangs gezeigt. Hierbei wird zuerst die Familien-Textdatei eingeladen. Dieser besteht aus einer Editor-formatierten Textdatei, der die Verwandtschaftsverhältnisse mittels zugehöriger Nummer erfasst. Im Falle eines Trios besitzen alle Familienmitglieder eine Familiennummer, eine Individual-Identifikationsnummer sowie eine Nummer des Vaters und der Mutter. Diese sind bei Trios nur beim Kind vorhanden, bei weiter verzweigten Familien entsprechend bis zur ältesten Generation. Es folgen Geschlecht, codiert mit 2 = Frau und 1 = Mann, dem Krankheitsstatus, codiert mit 1 = Nicht-Merkmalsträger und 2 = Merkmalsträger sowie die Markerallele, wobei jeder Marker nur aus zwei Allelen besteht. Ein Beispiel gibt Abbildung 26.

1	1001	1002	1003	2	1	2	2	3	1	2	4
1	1002	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4
1	1003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	4
2	2001	2002	2003	2	1	2	4	1	1	2	4
2	2002	0	0	1	1	2	4	1	1	2	4
2	2003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	2
3	3001	3002	3003	2	1	2	4	3	1	4	4
3	3002	0	0	1	1	2	4	1	1	2	4
3	3003	0	0	2	2	2	2	3	1	4	4
4	4001	4002	4003	1	1	2	2	3	1	2	4
4	4002	0	0	1	1	2	2	1	1	2	2
4	4003	0	0	2	1	2	2	3	3	4	4
5	5001	5002	5003	2	1	2	2	3	1	2	4
5	5002	0	0	1	2	2	2	3	1	2	2
5	5003	0	0	2	1	2	2	3	1	2	4
6	6001	6002	6003	2	1	2	2	3	1	4	4
6	6002	0	0	1	2	2	2	3	3	4	4
6	6003	0	0	2	1	2	4	1	1	4	4
7	7001	7002	7003	2	1	2	4	3	1	4	4
7	7002	0	0	1	1	2	2	3	1	4	4
7	7003	0	0	2	1	4	4	1	1	2	4
8	8001	8002	8003	2	1	2	2	1	1	2	4
8	8002	0	0	1	1	2	2	3	1	2	4
8	8003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	4
9	9001	9002	9003	2	1	2	2	1	1	2	4
9	9002	0	0	1	1	2	2	1	1	2	4
9	9003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	4
10	10001	10002	10003	2	2	2	4	1	1	4	4
10	10002	0	0	1	2	2	4	3	1	4	4
10	10003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	4
11	11001	11002	11003	2	1	2	2	1	1	4	4
11	11002	0	0	1	2	2	4	1	1	2	4
11	11003	0	0	2	1	2	2	3	1	2	4
12	12001	12002	12003	2	2	2	2	3	1	2	4
12	12002	0	0	1	1	2	2	3	3	2	2
12	12003	0	0	2	1	2	4	1	1	2	4
13	13001	13002	13003	2	1	2	2	1	1	4	4
13	13002	0	0	1	1	2	2	1	1	4	4
13	13003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	4
14	14001	14002	14003	1	1	4	4	1	1	4	4
14	14002	0	0	1	1	2	4	3	1	2	4
14	14003	0	0	2	1	4	4	1	1	4	4

Abbildung 26: Ausschnitt aus einer PBAT-Familiendatei: Spalte1 = Familiennummer, Spalte 2 = Individuennummer, Spalte 3, 4 = Individuennummern des Vaters und der Mutter (nur bei Kindern), Spalte 5 = Geschlecht, Spalte 6 = Probandenstatus, ab Spalte 7 = Markerallele.

Danach erfolgt das Einlesen einer Phänotypen-Textdatei, welcher die Informationen über die Phänotypen (dichotom und kontinuierlich) enthält. Hierbei ist zur Synchronisation wichtig, dass die Individuen-Identifikationsnummern in Familien- und Phänotypen-Textdatei übereinstimmen. Da hier, genau wie später in Haploview, der Phänotyp der Eltern keinen Einfluss auf die Berechnung des TDT hat, da dieser sich nur auf deren Genotypen bezieht, ist eine Einbeziehung der elterlichen Phänotypen in diese Datei nicht nötig. Der Aufbau einer solchen Datei ist in Abbildung 27 zu sehen.

Da in die Berechnung keine Kovariablen einbezogen wurden, wurden in der Folge direkt die Berechnungsparameter ausgewählt. Als Modus wurde FBAT-GEE gewählt. Dieser Modus erlaubt es, dichotome und kontinuierliche Phänotypen gemeinsam zu berechnen. In dieser Studie wurden die Berechnungen für die Phänotypenkategorien jedoch wegen Verfeinerung der Berechnungen separat durchgeführt. Die Gewichtung der Phänotypen erfolgte nach Empfehlung der Vertriebsfirma der kommerziellen Programmvariante „Golden Helix“ als „Standard Phenotypic Residuals“, also als Populationsmittelwert, da verschiedene Phänotypen gleichzeitig analysiert wurden und die F1-Generation nicht wie im klassischen TDT nur aus Merkmalsträgern bestand.

	MEQd	MCTQd	PSQId	ESSd	GSSd	SADD	MEQ	PSQI	ESS	GSS				
1	1001	1	1	2	1	2	1	33	7	1	12			
1	1002	1	1	1	1	1	1	30	3	7	5			
1	1003	1	1	1	1	1	1	38.5	4	8	4			
2	2001	1	1	1	1	1	1	49.5	3	9	8			
2	2002	1	1	1	1	1	1	41	4	8	8			
2	2003	1	1	1	1	1	1	36.5	4	10	2			
2	2004	1	1	2	1	1	1	46	6	2	5			
3	3001	1	1	1	1	1	1	48	5	9	1			
3	3002	1	1	1	1	1	1	36.5	5	2	6			
3	3003	1	1	2	2	1	1	43	6	14	6			
4	4001	1	1	1	1	1	1	55.7	5	9	6			
4	4002	1	1	1	1	1	1	41.5	3	5	3			
4	4003	2	1	1	1	1	1	63.5	1	3	0			
5	5001	1	1	1	1	2	2	53.5	5	10	16			
5	5002	1	1	1	2	1	1	49	2	11	0			
5	5003	1	1	1	1	1	1	44	2	5	1			
6	6001	2	1	2	1	1	1	60	11	6	9			
6	6002	1	1	1	2	1	1	53	2	11	3			
6	6003	1	1	1	1	1	1	46	5	6	10			
7	7001	1	1	1	1	2	1	48	5	10	12			
7	7002	1	1	2	1	1	1	33	6	8	3			
7	7003	1	1	2	1	1	1	47	6	10	10			
8	8001	1	1	1	1	1	1	39	3	6	9			
8	8002	1	1	2	1	1	1	54.5	7	6	8			
8	8003	1	1	2	1	1	1	43	14	5	6			
9	9001	2	1	1	1	1	1	63	4	3	10			
9	9002	1	1	1	1	1	1	42	2	4	8			
9	9003	1	1	1	1	1	1	33	4	5	9			
10	10001	1	1	2	2	2	1	38	9	12	13			
10	10002	1	1	1	2	2	2	52	2	11	15			
10	10003	1	1	2	1	2	2	36	6	10	15			
11	11001	1	1	2	1	2	2	36.5	7	8	14			
11	11002	1	1	2	2	1	1	33	6	14	6			
11	11003	1	1	1	1	1	1	32	3	8	3			
12	12001	1	1	1	2	1	1	34	1	6	6			
12	12002	1	1	2	1	2	2	20	8	7	11			
12	12003	1	1	1	1	1	1	27.5	3	6	3			
13	13001	1	1	1	1	2	1	40	5	7	12			
13	13002	2	1	1	1	1	1	61	2	4	10			
13	13003	1	1	2	1	2	2	36.5	6	5	16			

Abbildung 27: Phänotypen-Textdatei für PBAT mit 9 Phänotypen. Erste Spalte = Familien-ID, 2. Spalte = Individuen-ID, ab 3. Spalte = Phänotypen (Spalte 3-8 dichotom, Spalte 9-12 kontinuierlich)

Der Gewichtung der Merkmalsträger kommt bei Studien, welche nicht ausschließlich aus Merkmalsträgern bestehen, eine besondere Bedeutung zu (Lange 2002a, 2002b, 2002c), da die Power essentiell davon abhängt. Als Offset wurde in dieser Studie der Populationsmittelwert gewählt, da das Kollektiv der Indexprobanden nicht ausschließlich aus Merkmalsträgern bestand. Die Berechnung erfolgte wie im Folgenden beschrieben. Sei der beobachtete Phänotyp T und dessen Mittelwert $M(T)$. Dann berechnet sich das Offset m nach:

$$m = T - (M(T))$$

Es kann nun eine Single-SNP-Analyse oder eine Haplotypenanalyse vorgenommen werden, wobei PBAT die relativen Distanzen zwischen den Markern nicht in die Berechnung mit einbezieht. Im Falle einer Haplotypenanalyse kann die Anzahl der einzubeziehenden Marker gewählt werden, oder man lässt sämtliche Kombinationen zu. Zugleich kann zwischen den einzubeziehenden Phänotypen einzeln oder als Kombination in beliebiger Menge gewählt werden. Als Basis zur Erstellung der Nullhypothese wurde aufgrund des direkten Testens der einzelnen Marker gegen einen Phänotyp die Hypothese „Linkage and no Association“, also Kopplung der Marker ohne Assoziation angenommen, da Marker und Suszeptibilitätslokus identisch waren. Wie oben bereits erwähnt, wurde für die Konstruierung der Verteilung unter

der Nullhypothese der Algorithmus nach Jiang (2006) gewählt. Das Vererbungsschema wurde additiv gewählt, da der Erbgang nicht bekannt ist, da es sich hier um polygene Phänotypen handelt. Zudem kann bei der Kopplungsanalyse von Haplotypen kein klarer Erbgang vorausgesetzt werden.

Nach erfolgter Berechnung muss die Ergebnisdatei in Microsoft Excel eingeladen und konfiguriert werden. Je nach Berechnung finden sich einer oder mehrere Polymorphismen in der ersten Spalte. Es folgen Frequenz und bei einzelnen SNPs die Abweichungen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, die Anzahl informativer Familien mit mindestens einem heterozygoten Elter, die statistische Irrtumswahrscheinlichkeit P für den Zusammenhang mit dem Marker und dem Phänotyp und die Power p. Sind mehrere Phänotypen ausgewählt, werden diese einzeln geführt und die in die Berechnung integrierten mit „1“ gekennzeichnet. Zusätzlich berechnet das Programm die Heritabilität des Phänotyps oder der Phänotypengruppe. Abbildung 28 zeigt einen exemplarischen Ausschnitt aus einer Ergebnisdatei.

Marker	allele	freq	HW	freq_parent	HW_parents	fam	pvalue(FBAT)	power(FBAT)	ESSd	GSSd	heritability	heritability
Del45	4	0.675	0.9676	0.63861	0.5441	66	0.0331	0.3512	1	0	-0.00788	-0.08582
Del45	5	0.325	0.9676	0.36138	0.5441	66	0.0331	0.3512	1	0	0.00788	0.085827
Del45	4	0.675	0.9676	0.63861	0.5441	66	0.0485	0.3549	0	1	-0.05239	-0.085827

Abbildung 28: Ausschnitt aus einer Ergebnisdatei einer Kopplungsanalyse mit drei Phänotypen

Berechnung von Kopplungen der Marker mit kontinuierlichen Phänotypen

Die Berechnung der Kopplungen von Markern mit kontinuierlichen Phänotypen erfolgte analog der für Assoziationsstudien mit dichotomen Phänotypen wie oben beschrieben. Ein Unterschied besteht in der selektiven Wahl kontinuierlicher Phänotypen aus der Phänotypendatei (s. Abb. 27). Die Familiendatei ist dieselbe. Als Offset wird analog „Standard Phenotypic Residuals“ ausgewählt, folgend den Empfehlungen von „Golden Helix“. Ebenfalls gleich bleibt die Annahme von genetischer Kopplung ohne Assoziation. Die Phänotypen werden hier allerdings vor der Berechnung mittels Umwandlung in Z-Punkte „zentriert“. Anders als in der Berechnung von Assoziationen dichotomer Phänotypen wird die empirische Verteilung der Phänotypen unter der Nullhypothese hier nicht mit Algorithmen berechnet. Hierfür wurde der voreingestellte Modus „0“ gewählt. Als genereller Berechnungsmodus wurde auch hier FBAT-GEE verwendet.

Die Ergebnisdatei unterscheidet sich nicht von dem in Abbildung 28 gezeigten Beispiel. Lediglich sind in der Berechnung kontinuierlicher Assoziationen kleinere Werte für die

statistische Power p zu erwarten. Analog zur Berechnung von Kopplungen bei dichotomen Phänotypen sind die P-Werte bei Übertransmission eines Allels positiv, bei Untertransmission negativ. Selbiges gilt für die Heritabilität als Ausrichtung des genetischen Effekts. Ein positives Vorzeichen zeigt eine verstärkte Symptomatik bei Allelträgern, ein negatives einen abgeschwächten Phänotyp.

3.3.3.4 Haploview

Zur TDT-Analyse und für Fall-Kontroll-Studien für Einzelpolymorphismen und Haplotypen wurde das Programm Haploview, Version 4.1 (J.C. Barrett, B. Fry, M.J. Daly) verwendet. Mit diesem Programm wurde für die Kopplungsanalyse der klassische TDT-Test (s. Kap. 3.3.3.1) durchgeführt. Assoziationsstudien fanden als Fall-Kontroll-Studien statt (s. Kap. 3.3.3.2). Die allgemeinen Möglichkeiten und die speziellen Anwendungen des Programms in dieser Studie werden in diesem Kapitel dargestellt.

Berechnungsmöglichkeiten

Das Programm Haploview kann sowohl einen klassischen TDT durchführen als auch Fall-Kontroll-Studien für einzelne Marker oder Haplotypen unverwandter Individuen. Der betrachtete Phänotyp muss dichotom kodiert werden. Es kann nur ein Phänotyp pro Rechenoperation analysiert werden. Beide Berechnungen unterscheiden sich im Format der Familiendatei. Beiden gemeinsam ist jedoch die obligatorische Implementierung einer Informationsdatei, die die absoluten oder relativen Abstände der Marker auf dem Chromosom oder innerhalb des Gens definiert. Aus dieser Datei wird in der Analyse dann der Name des Markers entnommen und eine LOD-Grafik mit den Kopplungsgrößen zwischen den verschiedenen Markern erstellt. Diese Funktion ist im letzten Teil des Kapitels erläutert. Zudem berechnet Haploview die Hardy-Weinberg-Gleichgewichte für die einzelnen Marker. Diese wurden für die vorliegende Studie verwendet (s. Kap. 4.6).

Im Unterschied zum vorher beschriebenen Programm PBAT kann Haploview nur einen dichotomen Phänotyp zur Berechnung der Assoziation heranziehen. Daher muss für jeden Phänotyp eine eigene Familiendatei geschrieben werden. Haploview verzichtet somit auf eine externe Phänotypendatei. Der Vorteil dieses Programms ist jedoch, dass hiermit genetische Kopplung zwischen den Markern unter Einbezug der relativen Alleldistanzen zueinander berechnet werden kann, welche, wie bereits oben erwähnt, in einer separaten Info-Datei eingeladen werden.

Durchführung des TDT-Tests in Haploview

Das Programm Haploview führt wahlweise einen Parent-TDT oder einen klassischen TDT-Test durch. Daher können nur dichotome Phänotypen untersucht werden. Eine Assoziationsstudie mit kontinuierlichen Phänotypen ist nicht möglich. Der TDT-Test kann für einzelne Marker und deren Allele sowie für Haplotypen mit streng gekoppelten Markern (LOD-Wert ≥ 3) berechnet werden. Die Kodierung der Allele entspricht 1-4, stellvertretend für die vier Basen A, G, C und T. Die Ausgabevariablen sind der Marker, das beim betrachteten Phänotypen übertransmittede Allel bzw. der Haplotyp, das Verhältnis der Allelhäufigkeiten (transmittiert/untransmittiert) dieser Übertransmission in den Gruppen der Merkmalsträger gegenüber den nicht-Merkmalsträgern sowie der χ^2 -Wert und der P-Wert für diese Übertransmission (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Ergebnisse eines TDT-Tests bei Familientrios mittels Haploview: Das Allel 4 des Polymorphismus Del45 ist in dem betrachteten Phänotypen sehr signifikant übertransmittiert ($P = 0,0028$)

Marker	Allel	transmittiert / untransmittiert	χ^2	P
Del45	4	18 / 4	8,909	0,0028

P = P-Wert, χ^2 = χ^2 -Wert

Hierbei bezieht sich das Programm ausschließlich auf die parental Genotypen und den F1-Phänotyp. Daher werden, wie im klassischen TDT üblich, in der Familiendatei die parental Genotypen und die der F1-Generation aufgeführt. Ebenso wird die Familienzugehörigkeit kodiert, indem die Familie insgesamt eine Nummer trägt und sich Vater, Mutter und Kind aufeinander beziehen. Nachfolgend wird das Geschlecht und anschließend der Status des Indexprobanden eingegeben (1 = nicht-Merkmalsträger, 2 = Merkmalsträger). Es folgen die Allele der einzelnen Marker, wobei jeder Marker nur aus zwei Allelen bestehen darf. Die Anzahl der Allele ist also doppelt so groß wie die der Marker. Nach dem Einlesen von Familiendatei und Informationsdatei werden zuerst die deskriptiven Markermerkmale ausgegeben. Ein Beispiel gibt Abbildung 29.

#	Name	Position	ObsHET	PredHET	HWpval	%Geno	FamTrio	MendErr	MAF	Alleles	Rating
1	snp1	0	0.315	0.292	0.4066	100.0	100	0	0.178	C:T	<input checked="" type="checkbox"/>
2	del45	97	0.415	0.465	0.1613	100.0	100	0	0.368	A:G	<input checked="" type="checkbox"/>
3	snp2	122	0.37	0.403	0.3045	100.0	100	0	0.28	T:C	<input checked="" type="checkbox"/>

Abbildung 29: Beispiel einer deskriptiven Markeranalyse durch Haploview. # = Nummer des Markers, Name = Name des Markers, Position = relative Position des Markers, ObsHet und PredHed = gefundene und berechnete Heterozygotität, HWpval = P-Wert für Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, %Geno = prozentualer Anteil der in die Berechnung involvierten Genotypen, FamTrio = in die Studie involvierte Familien, MendErr = Anzahl von Mendelfehlern im Marker, MAF = Allelfrequenz des selteneren Allels, Alleles = Verhältnis von über- zu untransmittiertem Allel, Rating = Marker wird in die Analyse einbezogen (Haken) oder nicht.

Familien mit einem Mendelfehler in einem der Marker werden für die Analyse dieses Markers ausgeschlossen.

Der klassische TDT bezieht sich auf Familientrios mit Kindern als Merkmalsträger. Haploview kann jedoch auch mit einem gemischten Kollektiv arbeiten. Es können allerdings keine Kovariablen in die Berechnung mit einbezogen werden. Ein Beispiel für eine solche Familiendatei findet sich in Abbildung 26, da sowohl Haploview als auch PBAT dieses Dateiformat verwenden.

Berechnung von Fall-Kontroll-Studien in Haploview

Es ist möglich, auch Fall-Kontroll-Studien mit Haploview durchzuführen. Hierbei wird kein TDT, sondern ein klassischer χ^2 -Test für Einzelmarker oder Haplotypen berechnet (vgl. Kap. 123 und 3.3.3.2). Hierzu dürfen keine verwandten Individuen verwendet werden, sondern nur untereinander unverwandte Kollektive wie die Eltern und die Kinder und innerhalb dieser Gruppen Männer und Frauen. Ein Ergebnisausdruck eines solchen Tests ist in Tabelle 15 für die Berechnung des Frühtyps nach Schlafmittelpunkt (MSF-Frühtyp) bei älteren Männern zu sehen. Die Gruppe, für die diese Assoziation berechnet wurde, der entsprechende Marker und das überzufällig häufige Allel, das Allelverhältnis Fälle/Kontrollen (F/K, Merkmalsträger/Nicht-Merkmalsträger) als Träger des SNPs und des Phänotyps, die χ^2 -Prüfgröße und der P-Wert auf 5%-Signifikanzniveau werden ausgegeben.

Tabelle 15: Ergebnis eines Assoziationstests für ältere unverwandte Männer zwischen dem MCTQ-Chronotyp und dem C-Allel des SNP1.

Gruppe	Marker	Allel	F / K	χ^2	P
Ältere Männer	SNP1	C	0,298 / 0,176	1,585	0,2081

P = P-Wert, χ^2 = χ^2 -Wert

Die deskriptiven Statistiken für die entsprechenden Marker werden wie im TDT-Test ausgegeben (s. Abb. 29), allerdings dann nur für die entsprechend analysierte Gruppe. Da die Individuen untereinander nicht verwandt sein dürfen, erfordert die Durchführung der Fall-Kontroll-Studien auch ein anderes Dateiformat als die normale Familiendatei. Man behilft sich mit der Referenz zu nicht-existenten Eltern (ähnlich dem Format für Eltern in der Familiendatei). Zudem darf jede Individuen-ID nur einmal auftauchen, weshalb die Individuelle Nummerierung erneuert werden muss. Zudem muss die Familien-ID neu nummeriert werden, da die Nummern keinesfalls redundant sein dürfen. Die übrige Datei ist dieselbe wie die oben beschriebene Familiendatei. Ein Beispiel eines solchen Formats zeigt Abbildung 30.

3005	3002	0	0	1	1	2	4	1	1	2	4
3006	3003	0	0	2	1	2	2	3	1	4	4
4005	4002	0	0	1	1	2	2	1	1	2	2
4006	4003	0	0	2	1	2	2	3	3	4	4
5005	5002	0	0	1	1	2	2	3	1	2	2
5006	5003	0	0	2	1	2	2	3	1	2	4
6005	6002	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4
6006	6003	0	0	2	1	2	4	1	1	4	4
7005	7002	0	0	1	2	2	2	3	1	4	4
7006	7003	0	0	2	1	4	4	1	1	2	4
8005	8002	0	0	1	1	2	2	3	1	2	4
8006	8003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	4
9005	9002	0	0	1	1	2	2	1	1	2	4
9006	9003	0	0	2	2	2	2	1	1	2	4
10005	10002	0	0	1	1	2	4	3	1	4	4
10006	10003	0	0	2	2	2	2	1	1	2	4
11005	11002	0	0	1	2	2	4	1	1	2	4
11006	11003	0	0	2	2	2	2	3	1	2	4
12005	12002	0	0	1	2	2	2	3	3	2	2
12006	12003	0	0	2	2	2	4	1	1	2	4
13005	13002	0	0	1	1	2	2	1	1	4	4
13006	13003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	4
14005	14002	0	0	1	1	2	4	3	1	2	4
14006	14003	0	0	2	1	4	4	1	1	4	4
15005	15002	0	0	1	1	2	2	1	1	2	4
15006	15003	0	0	2	1	2	4	3	1	4	4
16005	16002	0	0	1	2	2	2	3	3	4	4
16006	16003	0	0	2	2	2	4	3	1	4	4
17005	17002	0	0	1	1	2	2	3	1	4	4
17006	17003	0	0	2	1	2	2	3	1	2	4
18005	18002	0	0	1	1	2	4	3	1	4	4
18006	18003	0	0	2	1	2	4	1	1	2	4
19005	19002	0	0	1	1	2	2	3	1	4	4
19006	19003	0	0	2	1	2	2	3	1	2	4
20006	20003	0	0	1	2	2	2	1	1	2	2
20007	20004	0	0	2	1	2	2	1	1	2	2
23005	23002	0	0	1	2	2	2	1	1	2	4
23006	23003	0	0	2	1	2	2	1	1	2	2
24005	24002	0	0	1	1	2	4	3	1	4	4
24006	24003	0	0	2	1	2	4	1	1	2	4
25005	25002	0	0	1	1	2	2	1	1	2	4
25006	25003	0	0	2	1	2	2	3	1	2	4

Abbildung 30: Ausschnitt aus einer Haploview-Datei für Fall-Kontroll-Studien: Spalte 1 = Familiennummer, Spalte 2 = Individuennummer, Spalte 3, 4 = Individuennummern des Vaters und der Mutter (keine Referenzen angegeben), Spalte 5 = Geschlecht, Spalte 6 = Probandenstatus, ab Spalte 7 = Markerallele.

Es müssen daher pro untersuchtem Phänotyp für den TDT-Test eine Familiendatei, für die Fall-Kontroll-Studien sechs separate Dateien erstellt werden: Eltern, Kinder, Jungen, Mädchen, Väter und Mütter, um einerseits einen eventuellen Altersaspekt und andererseits einen Geschlechtsaspekt in der Ausprägung eines Merkmals zu erkennen.

Ein gemeinsamer Aspekt beider Analysemethoden mit Haploview ist die Informationsdatei. Er gibt die relative Position der Marker zueinander in Basen an und enthält den Namen der Marker. Abbildung 31 zeigt eine Informationsdatei.

```

|snp1 0
|del45 97
|snp2 122

```

Abbildung 31: Informationsdatei für drei verschiedene Marker mit den relativen Markerdistanzen.

In diesem Falle bedeutet dies, dass sich zwischen SNP1 und Del45 97 Basen Abstand befinden, zwischen Del45 und SNP2 25 Basen und zwischen SNP1 und SNP2 122 Basen. Diese Abstände werden benötigt, um bei einem TDT-Test oder einer Fall-Kontroll-Studie eine grafische Darstellung der Kopplung der Marker vorzunehmen. Es werden als Grundeinstellung die LOD-Punkte berechnet und das Kopplungsungleichgewicht D' als Zahl

in die Raute, die die Kopplung zwischen zwei Markern darstellt, eingefügt oder bei starker Kopplung weggelassen. Ein Interpretationsschema in Tabelle 16 hilft bei der Auswertung.

Tabelle 16: Interpretationsschema der Haploview-Darstellung der Kopplungsanalysen, LOD = Rekombinationswahrscheinlichkeit, D' = Kopplungswahrscheinlichkeit

	$D' < 1$	$D' = 1$
LOD < 2	Weiß	Blau
LOD > 2	Pink / Rot	Dunkelrot

Rote Rauten repräsentieren demnach ein statistisch signifikantes Kopplungsungleichgewicht zwischen zwei Markern mit $LOD > 2$. Mit steigendem Kopplungsungleichgewicht D' werden die Rottöne tiefer. Weiße Rauten zeigen einen D' -Wert von $D' < 1$ ohne statistische signifikante Kopplung an und blaue Rauten zeigen $D' = 1$ an, jedoch ohne statistisch signifikant zu sein. Ein Beispiel ist in Abbildung 32a und 32b für zwei separate Probandenkollektive gezeigt.

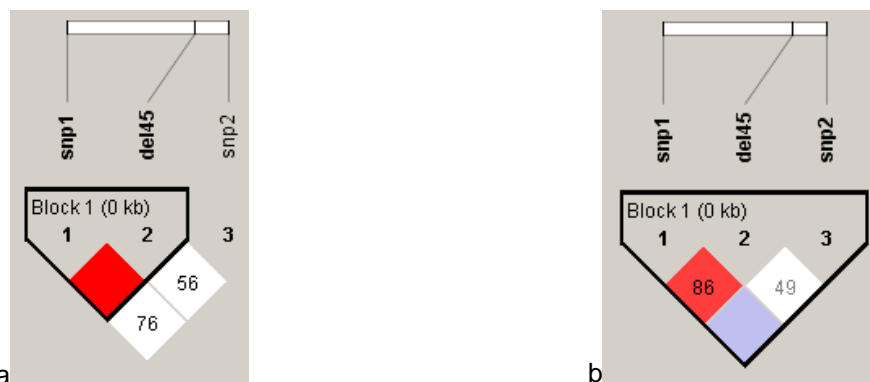


Abbildung 32a, b: Visualisierung der Kopplungsanalyse dreier Polymorphismen in Haploview

In dieser Studie wurde aufgrund unterschiedlich starker Kopplung der Marker in den verschiedenen Gruppen (hervorgerufen durch unterschiedliche Stichprobengröße) nicht die Standard-Kopplungsanalyse für Haplotypen gewählt, die einen D' -Wert von 1 und 95% der informativen Marker in starkem LD voraussetzt. Alternativ wurde die „solid spine of LD“-Option genutzt, die Haplotypen zwischen zwei Markern in starkem LD berechnet, ungeachtet der Kopplung der dazwischenliegenden Marker (s. Abb. 32 b). Dies hat, wie in Abbildung 32a zu sehen, zur Folge, dass bei unzureichender Kopplung von SNP1 und SNP2 in einer Gruppe nur Haplotypen mit zwei Markern (SNP1 und Del45) gebildet werden können. Der zugrundeliegende Algorithmus von Quin et al. (2002) sorgt für eine hochgradig exakte Frequenzberechnung und eine korrekte Haplotypenberechnung aus Allel-daten ohne Phaseninformation.

3.3.4 Statistische Testverfahren

Die allgemeine statistische Auswertung erfolgt mit dem Programm SPSS für Windows, Versionen 15.0 bzw. 16.0, der Firma SPSS Inc. Fall-Kontroll-Vergleiche sowie Verteilungsvergleiche für dichotome Phänotypen wurden mittels des Chi²-Tests durchgeführt. Normalverteilungen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest geprüft. Fall-Kontroll-Studien für kontinuierliche Phänotypen erfolgten bei normalverteilten Ausprägungen mittels t-Test für unverbundene Stichproben nach Student und bei nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-u-Test. Gleiches gilt für die Analyse der Phänotypenverteilungen. Allen statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bei zweiseitiger Fragestellung zugrunde gelegt.

3.3.4.1 Kolmogorov-Smirnoff-Anpassungstest

Die Prüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung der Daten, wichtig besonders bei der Voraussetzung für weitere Analysen, erfolgt mittels des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests. Er beruht auf dem Vergleich einer empirischen kumulierten Verteilung mit einer kumulierten erwarteten Referenzverteilung, in diesem Fall die Normalverteilung. Die maximal zwischen den beiden Verteilungen auftretende Differenz wird zur Berechnung der Prüfgröße Z herangezogen. Mit ihr kann aus einer Tabelle der kritische Wert für einen bestimmten Stichprobenumfang bei gewähltem Signifikanzniveau abgelesen werden. Die Nullhypothese besagt, dass zwischen beobachteter und erwarteter Verteilung kein Unterschied besteht und somit die Werte normalverteilt sind.

3.3.4.2 Levene-Test auf Varianzhomogenität

Mittels des Levene-Tests können kontinuierliche Variablen zweier Stichproben hinsichtlich der Homogenität ihrer Varianzen untersucht werden. Dies ist als Voraussetzung für den unten genannten t-Test von Bedeutung, da Gruppen, die sich signifikant in ihren Varianzen unterscheiden, im Mittelwertvergleich einen anderen Prüfgröße des t-Testes (s.u.) aufweisen als solche, deren Varianzen homogen sind.

3.3.4.3 t-Test für ungepaarte Stichproben nach Student

Vorraussetzung für die Durchführung eines t-Tests ist das Vorhandensein normalverteilter Daten, was mit dem vorher durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest geprüft wurde. Der t-Test für ungepaarte Stichproben dient dem Vergleich der Mittelwerte von zwei Gruppen, die voneinander unabhängig sind. Es wird die Prüfgröße t errechnet aus der empirischen Mittelwertdifferenz und dem geschätzten Standardfehler der Mittelwertdifferenz. Der Parameter t wird mit der kritischen Prüfgröße des t-Testes t_{crit} aus einer Tabelle verglichen, wobei gilt:

$t > t_{crit}$: Die Nullhypothese (die Gruppen unterscheiden sich nicht) wird abgelehnt. Analog dazu wird die Nullhypothese bei $t < t_{crit}$ aufrechterhalten.

3.3.4.4 u-Test

Der u-Test nach Mann und Whitney ist, wie der t-Test, ein Test zum Vergleich von Mittelwerten. Allerdings ist es kein parametrischer Test, sondern orientiert sich nach Rangsummen. Daher muss zur Durchführung dieses Tests keine Normalverteilung vorhanden sein. Wie auch der t-Test wird in diesem als Nullhypothese kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden zu vergleichenden unabhängigen Stichproben gesetzt.

3.3.4.5 Korrelationsanalyse

Korrelationsanalyse nach Pearson

Die Korrelationsanalyse zeigt bestehende Zusammenhänge zwischen zwei zufälligen Variablen auf. Es wurden in dieser Arbeit verschiedene Korrelationskoeffizienten genutzt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) setzt normalverteilte metrische Daten voraus, die in einem linearen Zusammenhang stehen. Er reicht von -1 bis $+1$. Positive Korrelationskoeffizienten beschreiben einen gleichsinnigen Zusammenhang der zwei Variablen und negative Korrelationskoeffizienten einen gegensinnigen Zusammenhang. Der Zusammenhang ist umso stärker, je näher der Wert des Korrelationskoeffizienten bei $+1$ oder -1 liegt.

Korrelationsanalyse nach Spearman

Die Korrelationsanalyse nach Spearman ist ein nonparametrischer Test und setzt daher, im Gegensatz zur Korrelationeanalyse nach Pearson, keine Normalverteilung voraus. Der Korrelationskoeffizient (r_s) beschreibt ebenfalls einen monotonen Zusammenhang zwischen

zwei Variablen und reicht wie letzterer von -1 bis +1. Erstere, positive Korrelationen beschreiben einen Zusammenhang der zwei Variablen gemäß „je mehr, desto mehr“. Der Zusammenhang ist umso stärker, je näher der Korrelationskoeffizient bei +1 oder -1 liegt.

3.3.4.6 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test ist ein Test auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel und wird in dieser Studie für die Berechnung von Fall-Kontroll-Studien verwendet. Da der Test nur auf stochastische Unabhängigkeit testet, muss keine Normalverteilung vorliegen. Entsprechend kann der Test auch zwischen zwei ordinal- oder nominalskalierten Variablen durchgeführt werden. Der Test untersucht, ob bestimmte Ausprägungsmerkmale zweier Variablen unabhängig voneinander auftreten oder im Umkehrschluss zusammen auftreten. Weichen die bei Unabhängigkeit erwarteten Werte stark von den vorliegenden ab, so ist die Prüfgröße χ^2 groß. Wenn sie den bei einem Signifikanzniveau von 5% erwarteten Wert übertrifft, so muss die Nullhypothese der Unabhängigkeit beider Variablen verworfen werden.

Der χ^2 -Test ist jedoch nur dann aussagekräftig, wenn mindestens 80% der Felder eine Häufigkeit von mehr als fünf aufweisen. Ist dies nicht der Fall, so wird Fishers Exakter Test berechnet.

3.3.4.7 Fishers Exakter Test

Der χ^2 -Test ist als asymptotischer Test erst ab einer bestimmten Stichprobe statistisch signifikant. Fishers Exakter Test, auch exakter χ^2 -Test genannt, zeichnet sich durch seine Robustheit auch bei geringen Stichprobengrößen aus. Er wird dann berechnet, wenn in der Vier-Felder-Tafel des χ^2 -Tests mindestens ein Feld eine Häufigkeit kleiner fünf aufweist. Da er ohne Prüfgröße auskommt, wird als Ergebnis nur ein P-Wert ausgegeben. P-Werte, die in der Studie mit diesem Test berechnet wurden, enthalten also keinen χ^2 -Wert.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Kennzeichen der Probanden

Tabelle 17 zeigt die Altersverteilung des Probandenkollektivs und die Anzahl nach Geschlecht und Altersgruppe. Insgesamt bestand das Probandenkollektiv aus 100 Familientrios, entsprechend 200 Eltern und 100 Kindern.

Tabelle 17: Anzahl, Alter und Geschlecht der Probanden

Testvariable	Gruppe	N	MW	SD	Minimum	Maximum
Alter (J.)	Söhne	34	24,59	2,29	21	29
	Töchter	66	22,55	2,18	20	28
	Väter	100	54,32	6,08	42	72
	Mütter	100	51,90	5,85	41	70
	Total	300	43,15	15,01	20	72

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 18 zeigt die Familiensituation der Probanden an. Es ist zu erkennen, dass die jungen männlichen Probanden maximal 1 Kind hatten. Der Mittelwert liegt bei 0,03. Die jungen Frauen hingegen hatten maximal zwei Kinder mit einem Mittelwert von 0,06. Das Maximum an Kindern liegt in der Elterngeneration bei 5 Kindern. Der Mittelwert lag bei den in dieser Studie untersuchten Eltern bei 2,35 Kindern.

Tabelle 18: Familiensituation der Probanden

Testvariable	Gruppe	N	MW	SD	Minimum	Maximum
Anzahl Kinder	Söhne	34	0,03	0,17	0	1
	Töchter	66	0,06	0,30	0	2
	Väter	100	2,35	0,98	1	5
	Mütter	100	2,35	1,02	1	5
	Total	300	1,58	1,37	0	5

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

In Tabelle 19 ist der Beziehungsstatus der Probanden in verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppe angegeben. Oberhalb finden sich die absoluten Zahlen, unterhalb sind die Prozente in der jeweiligen Gruppe zu erkennen. Nur ein jüngerer Proband jeder Geschlechtsgruppe war verheiratet, alle anderen ledig. In der Elterngeneration waren drei Väter ledig sowie eine Mutter. Sechs Väter und sieben Mütter lebten geschieden, alle anderen sind verheiratet.

Tabelle 19: Familienstand der Probandengruppen. Angegeben sind relative und absolute Häufigkeiten

Gruppe	ledig	verheiratet	geschieden / getrennt	Total
Söhne	33 97,1%	1 2,9%	0 0,0%	34 100,0%
Töchter	65 98,5%	1 1,5%	0 0,0%	66 100,0%
Väter	3 3,0%	91 91,0%	6 6,0%	100 100,0%
Mütter	1 1,0%	92 92,0%	7 7,0%	100 100,0%
Total	102 34,0%	185 61,7%	13 4,3%	300 100,0%

91,2% der jungen Männer und 98,5% der jungen Frauen wurden in Deutschland geboren. Bei der Elterngeneration waren es im Kollektiv der älteren Männer 92%, bei den älteren Frauen 94%. Der zweitgrößte Anteil der Probanden (1,7% der Gesamtprobandenzahl) wurde in Polen geboren. Dies trifft bei 2% der Mütter und Väter sowie 2,9% der jungen Männer zu. Je 1% der Gesamtprobandenzahl stammt aus Kasachstan und Dänemark. Die verbleibenden Länder gehen nur zu 0,3% in die Gesamtstatistik ein. Die jungen Männer lebten im Mittel schon seit 24,3 Jahren in Mitteleuropa, bei den jungen Frauen sind es 22,6 Jahre. Im Kollektiv der Eltern lebten die Väter im Mittel seit 52,8 Jahren, die Frauen seit 50,90 Jahren in diesem geographischen Bereich.

4.2 Merkmalsverteilungen der kontinuierlichen Phänotypen, separat nach Alters- und Geschlechtergruppen

Als kontinuierliche Phänotypen wurden Phänotypen mit einer quantitativen Ausprägung betrachtet, in der die Merkmalsstärke des Phänotyps mit steigender Punktzahl angegeben wird. Als kontinuierliche Phänotypen wurden im Falle des inversen D-MEQ, PSQI, ESS und GSS die Punktwerte herangezogen. Im Fall des numerischen Schlafmittelpunktes wurde dieser selbst verwendet. Um vergleichbare Werte für beide Chronotypeneinteilungen zu bekommen, wurden hier die Punktzahlen des D-MEQ invertiert. Dies bedeutet, dass der erreichte D-MEQ-Punktwert von 100 abgezogen wurde und somit Spättypen höhere Werte und Frühtypen niedrige Werte zugewiesen wurden. Um später in den Assoziationsanalysen Gruppenunterschiede besser interpretieren zu können, wurden die Verteilungen der einzelnen Merkmale in den verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen, welche später in den Assoziationsstudien analysiert werden sollten, untersucht.

Es wurden zunächst die Verteilungen der Vergleichsgruppen grafisch nebeneinander aufgetragen, wobei in die Histogramme die Normalverteilungskurven integriert wurden. In der Folge wurden Mittelwertvergleiche der entsprechenden Gruppen bezüglich der verschiedenen kontinuierlichen Phänotypen durchgeführt.

4.2.1 Verteilungen nach Chronotyp (D-MEQ)

Abbildung 33 zeigt die Verteilungen des inversen D-MEQ-Punktwerts nach Altersgruppen. Diese wurden ermittelt, indem die D-MEQ-Punktezahl des Probanden von 100 subtrahiert wurde. Das Elternkollektiv bestand aus 200, das Kollektiv der Kinder aus 100 Individuen.

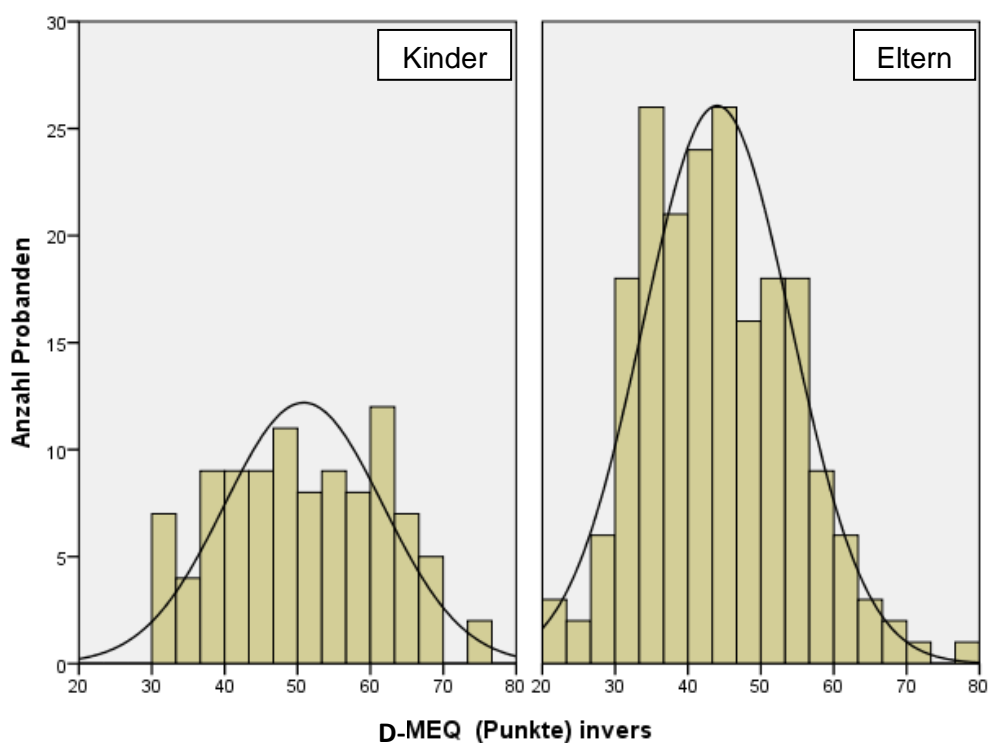


Abbildung 33: Verteilungen der inversen D-MEQ-Punkte nach Altersgruppe

In Tabelle 20 sind Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung der D-MEQ-Punkteverteilungen in den beiden Probandenkollektiven angegeben. Es ist ein kleinerer Mittelwert in der Gruppe der Eltern gegenüber dem Kinderkollektiv zu verzeichnen, was eine Neigung zum Frühtyp Elternkollektiv und zum Spättyp im Kinderkollektiv bedeutet. Es wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test zur Untersuchung der D-MEQ-Punkte beider Altersgruppen auf Normalverteilung durchgeführt und keine signifikanten Abweichungen gefunden (s. Anhang A 8, Tab. 1). Die Mittelwertdifferenzen wurden auf signifikante Abweichungen mittels t-Test nach Student für unverbundene Stichproben untersucht. Es konnte ein

hochsignifikanter Mittelwertunterschied zwischen den beiden Altersgruppen festgestellt werden ($P < 0,001$).

Tabelle 20: D-MEQ: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen

Altersgruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Kinder	100	50,86	10,91	5,36	298	<0,001
Eltern	200	43,99	10,20			

N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung
t = Prüfgröße des t-Testes, FG = Freiheitsgrade, P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Ein t-Test nach Student für unverbundene Stichproben auf Altersunterschiede in der Verteilung der inversen D-MEQ-Punkte nach Geschlecht zeigte sowohl in der Gruppe der Männer als auch in der Gruppe der Frauen signifikante Unterschiede. Bei den Männern war der Altersunterschied im mittleren D-MEQ-Punktwert sogar hochsignifikant ($P < 0,001$). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21: Unterschiede in den D-MEQ-Punktmittelwerten in den Altersgruppen beider Geschlechter

Geschlecht	Altersgruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männlich	Kinder	34	55,96	9,49	6,56	132	<0,001
	Eltern	100	43,51	9,59			
Weiblich	Kinder	66	48,21	10,71	2,19	164	0,030
	Eltern	100	44,48	10,81			

Abkürzungen s. unter Tab. 20

Abbildung 34 zeigt die Verteilung der D-MEQ-Punkte nach Geschlecht in der Elterngeneration. In Tabelle 22 sind die deskriptive Statistik und der Mittelwertvergleich zwischen den Geschlechtern aufgeführt. Ein minimal höherer Mittelwert und damit Tendenz zum Spättyp ist in der Gruppe der älteren Frauen zu erkennen. Nach einem Test auf Normalverteilung ohne signifikante Abweichungen (s. Tabelle 1 im Anhang A 8) wurde ein t-Test auf signifikante Mittelwertunterschiede durchgeführt. Es ist erkennbar, dass sich ältere Männer und ältere Frauen nicht signifikant in ihren mittleren D-MEQ-Punktwerten voneinander unterscheiden ($P > 0,05$).

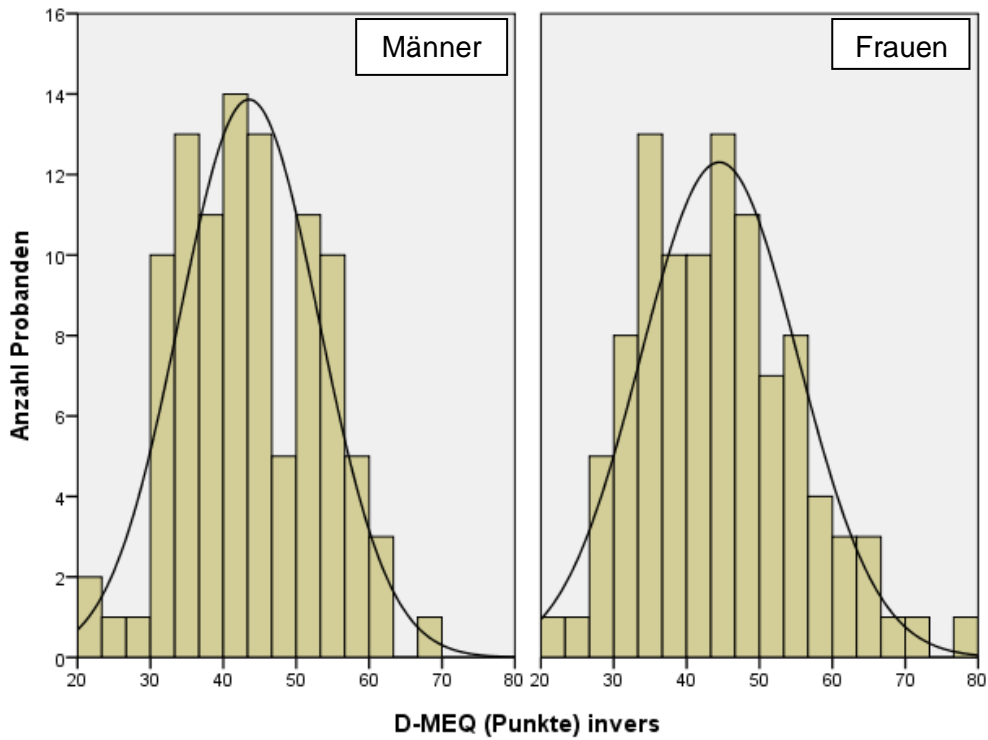


Abbildung 34: Verteilungen der inversen D-MEQ-Punkte nach Geschlecht im Elternkollektiv

Tabelle 22: D-MEQ: Eltern - deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	100	43,51	9,59	-0,67	198	0,503
Frauen	100	44,48	10,81			

Abkürzungen s. unter Tab. 20

Abbildung 35 zeigt die Verteilungen der inversen D-MEQ-Punkte im jüngeren Probandenkollektiv nach Geschlecht. Eine Verschiebung des inversen D-MEQ-Punktwertes zu höheren Werten und damit zum Spättyp ist in der Gruppe der jüngeren Männer zu erkennen.

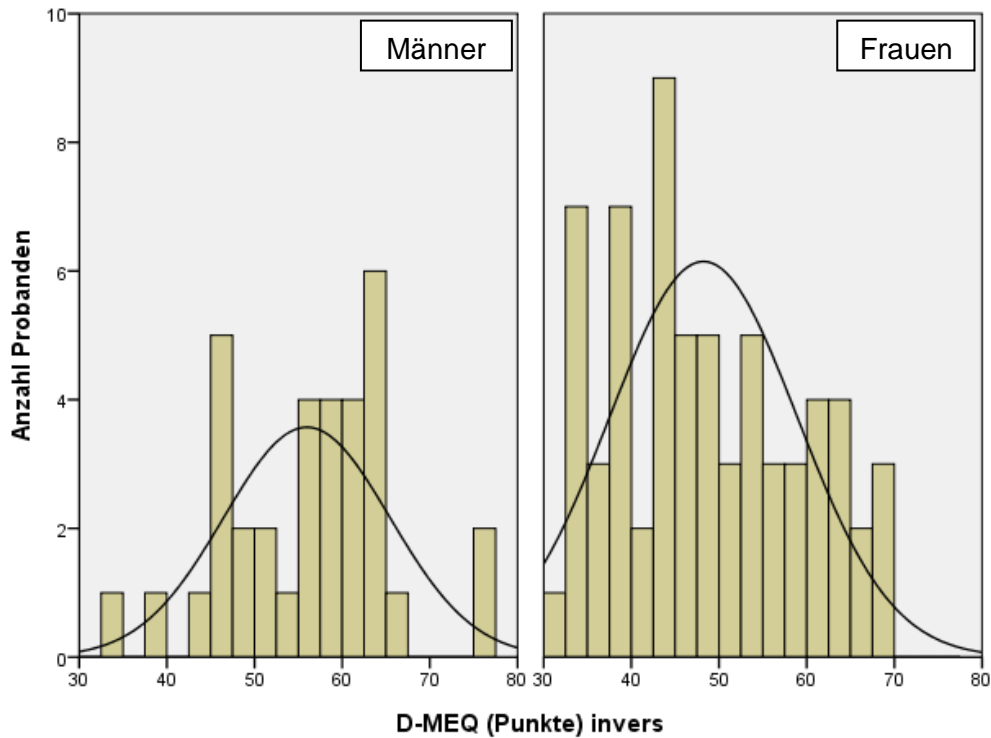


Abbildung 35: Verteilungen der inversen D-MEQ-Punkte nach Geschlecht im Kinderkollektiv

Ein Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte keine signifikanten Abweichungen der Verteilungen beider Gruppen von der Normalverteilung (Tab.1, Anhang A 8). In Tabelle 23 sind die Mittelwerte und der Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen im Kinderkollektiv aufgelistet. Im Geschlechtervergleich weist hier das männliche Kollektiv einen höheren Mittelwert auf. Diese Mittelwertdifferenz sehr signifikant ($P = 0,001$).

Tabelle 23: D-MEQ: Kinder - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	34	55,96	9,49	3,56	98	0,001
Frauen	66	48,21	10,71			

Abkürzungen s. unter Tab. 20

4.2.2 Verteilungen nach Chronotyp (Schlafmittelpunkt)

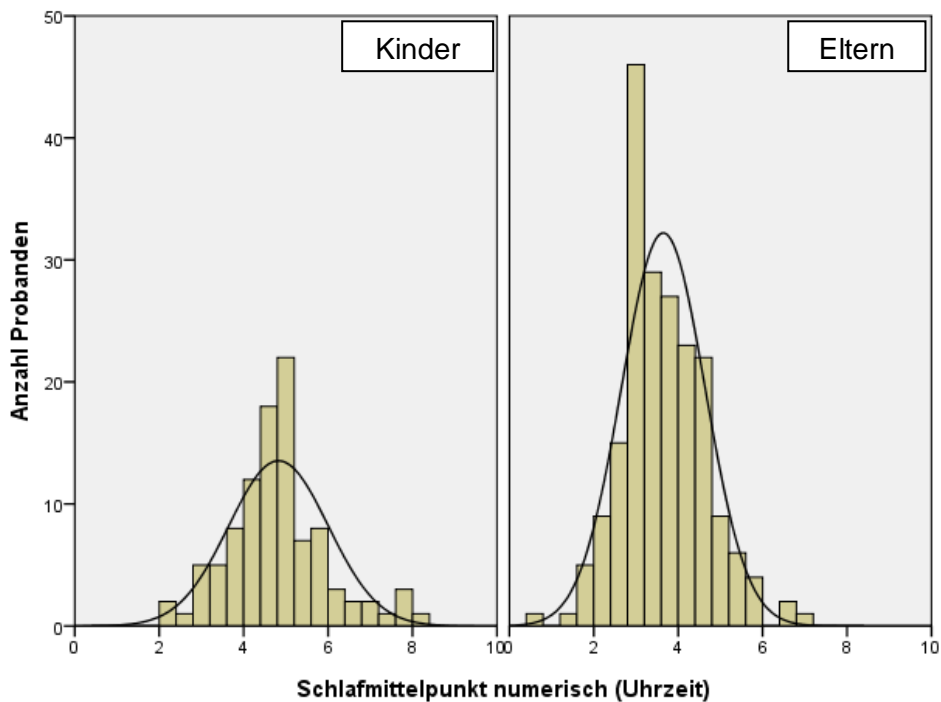


Abbildung 36: Verteilungen des Schlafmittelpunktes (MSF) nach Altersgruppen

Abbildung 36 zeigt die Verteilung des numerischen Schlafmittelpunktes in beiden Altersgruppen. Es kann ein zu späteren Uhrzeiten verschobenes Häufigkeitsmaximum im jungen Kollektiv erkannt werden. In Tabelle 24 sind die deskriptive Statistik und der Mittelwertvergleich zwischen beiden Probandenkollektiven aufgelistet. Es ist der bereits in Abbildung 36 ersichtliche höhere Mittelwert und damit Spättypentendenz im jüngeren Probandenkollektiv zu erkennen. Die Differenz liegt bei 1,18 Stunden. In beiden Kollektiven wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichungen der Daten von der Normalverteilung durchgeführt, dessen Ergebnisse in im Anhang A 8 (Tab. 2) aufgeführt sind. In keiner Gruppe bestand eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung. Mittels t-Test konnte jedoch ein hochsignifikanter Mittelwertunterschied im numerischen Schlafmittelpunkt zwischen beiden Altersgruppen ($P < 0,001$) gefunden werden, wobei das Kollektiv der Kinder einen hochsignifikant späteren Schlafmittelpunkt gegenüber dem Elternkollektiv zeigt.

Tabelle 24: Schlafmittelpunkt: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen

Altersgruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Kinder	100	4,82	1,18	9,11	298	<0,001
Eltern	200	3,64	0,99			

N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, t = Prüfgröße des t-Testes, FG = Freiheitsgrade, P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Ein weiterer t-Test wurde für unverbundene Stichproben zur Überprüfung von mittleren altersbedingten Differenzen im Schlafmittelpunkt durchgeführt. In beiden Gruppen wurden hochsignifikante Unterschiede im Mittelwert des numerischen Schlafmittelpunktes zwischen den Altersgruppen jedes Geschlechts gefunden (s. Tab. 25). Diese zeigen in jeder Geschlechtsgruppe einen späteren Schlafmittelpunkt im jüngeren Probandenkollektiv auf.

Tabelle 25: Unterschiede im mittleren Schlafmittelpunkt zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter

Geschlecht	Altersgruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männlich	Kinder	34	5,36	1,27	8,04	132	<0,001
	Eltern	100	3,70	0,95			
Weiblich	Kinder	66	4,55	1,03	5,85	164	<0,001
	Eltern	100	3,59	1,03			

Abkürzungen s. unter Tab. 24

In Abbildung 37 ist die Verteilung des numerischen Schlafmittelpunktes im Elternkollektiv nach Geschlecht dargestellt. Es ist eine Verschiebung des numerischen Schlafmittelpunktes zu späteren Zeiten in der Gruppe der älteren Männer erkennbar.

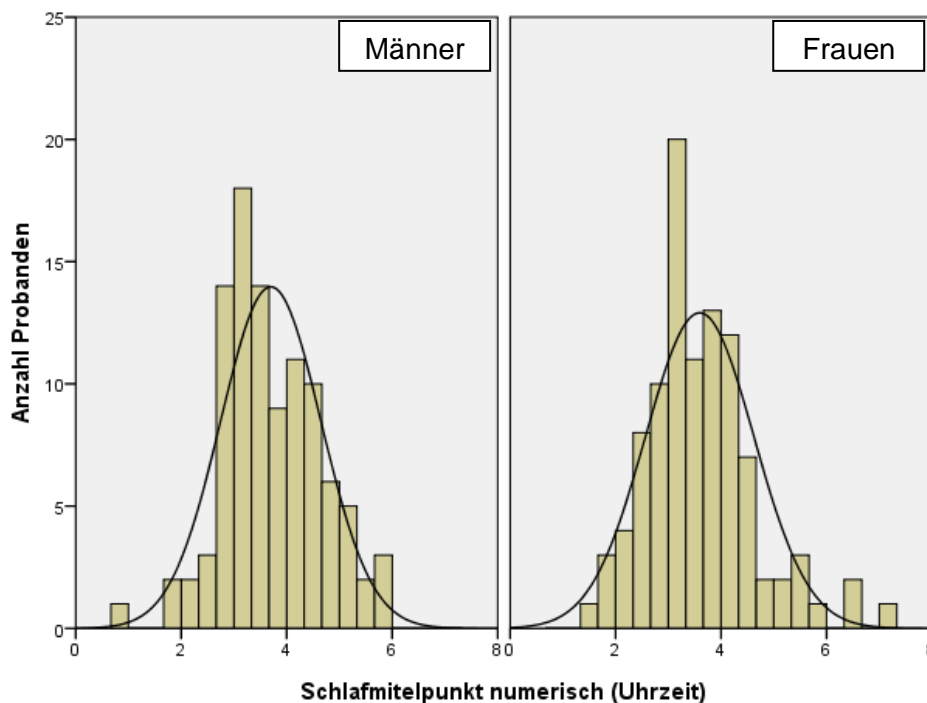


Abbildung 37: Verteilungen des Schlafmittelpunktes nach Geschlecht im Elternkollektiv

Tabelle 26 zeigt die deskriptive Statistik und den Mittelwertvergleich der mittleren Schlafmittelpunkte beider Geschlechtergruppen des Elternkollektivs. Ein späterer mittlerer Schlafmittelpunkt ist, wie schon in Abbildung 37, in der Gruppe der älteren Männer zu beobachten. Die Differenz beträgt 0,11 Stunden. Ein t-Test nach Student für unabhängige Stichproben ergab keine signifikanten Mittelwertunterschiede der beiden Geschlechtergruppen im Elternkollektiv ($P > 0,05$).

Tabelle 26: Schlafmittelpunkt: Eltern - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	100	3,70	0,95	0,74	198	0,461
Frauen	100	3,59	1,03			

Abbildung s. unter Tab. 24

In Abbildung 38 sind die Histogramme für beide Geschlechter innerhalb des jungen Probandenkollektivs aufgetragen. In der Gruppe der Männer ist, analog zum Elternkollektiv, ein leicht zu späteren Zeiten verschobener Schlafmittelpunkt zu erkennen.

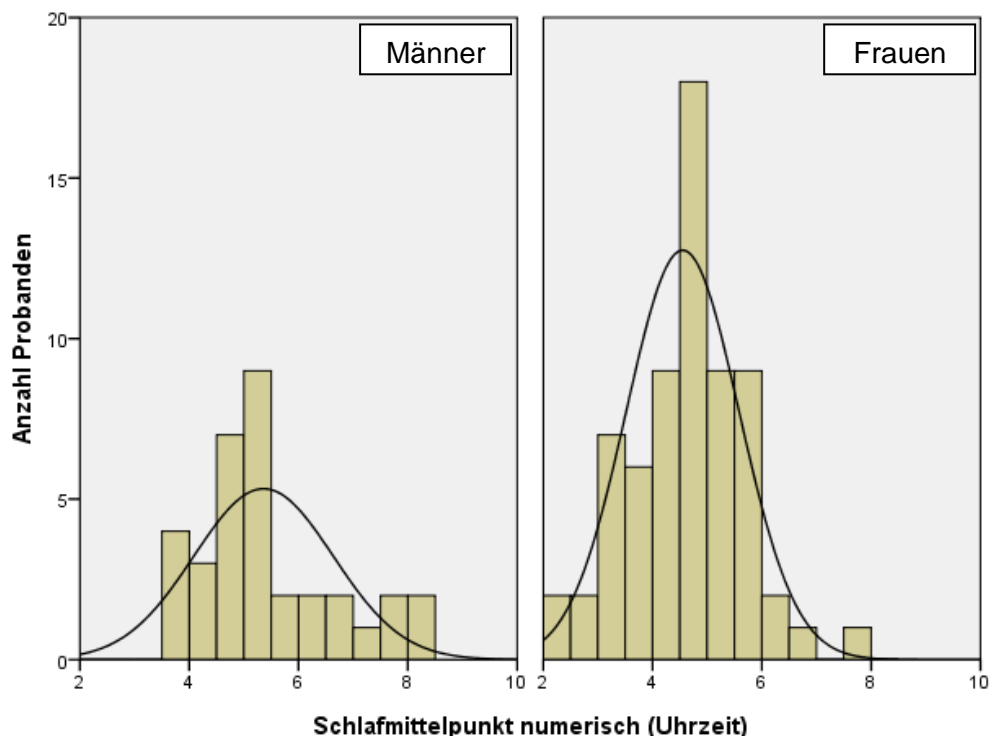


Abbildung 38: Verteilungen des Schlafmittelpunktes nach Geschlecht im Kinderkollektiv

In Tabelle 27 sind die Mittelwerte der Schlafmittelpunkte der beiden Geschlechtergruppen und deren Mittelwertvergleich aufgeführt. Die Differenz beträgt 0,81 Stunden. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab keine signifikanten Abweichungen der beiden Verteilungen

von der Normalverteilung (s. Anhang A 8, Tab. 2). Ein anschließender t-Test für unverbundene Stichproben zur Überprüfung signifikanter Mittelwertdifferenzen ergab eine sehr signifikante Differenz zwischen den mittleren numerischen Schlafmittelpunkten der Geschlechtergruppen von $P = 0,001$.

Tabelle 27: Schlafmittelpunkt: Kinder - deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	34	5,36	1,27	3,43	98	0,001
Frauen	66	4,55	1,03			

Abkürzungen s. unter Tab. 24

4.2.3 Verteilungen nach Schlafqualität

Abbildung 39 zeigt die Verteilungen der PSQI-Punkte in den beiden Altersgruppen. Eine leichte Abweichung der Verteilungen von der Normalverteilungskurve ist hier bereits im Elternkollektiv zu erkennen. Das junge Probandenkollektiv hingegen weist keine Abweichung von der Normalverteilung auf. Die PSQI-Mittelwerte und der Mittelwertvergleich zwischen den mittleren PSQI-Punktwerten der beiden Altersgruppen sind in Tabelle 28 aufgeführt. Die Gruppe der Kinder zeigte einen um 0,26 Punkte erhöhten PSQI-Mittelwert. Ein Kolmogorov-Smirnov-Test ergab für beide Stichproben eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (s. Anhang A 8, Tab.3). Daher wurde kein t-Test nach Student, sondern ein Mann-Whitney-u-Test angewandt, um zu prüfen, ob die beiden Altersgruppen sich in ihren mittleren PSQI-Punktwerten signifikant voneinander unterscheiden. Die Daten sind in Tabelle 28 zu sehen. Mit $P = 0,099$ ist statistisch kein signifikanter Unterschied erkennbar, jedoch liegt der Wert nahe an der 5%-Signifikanzgrenze.

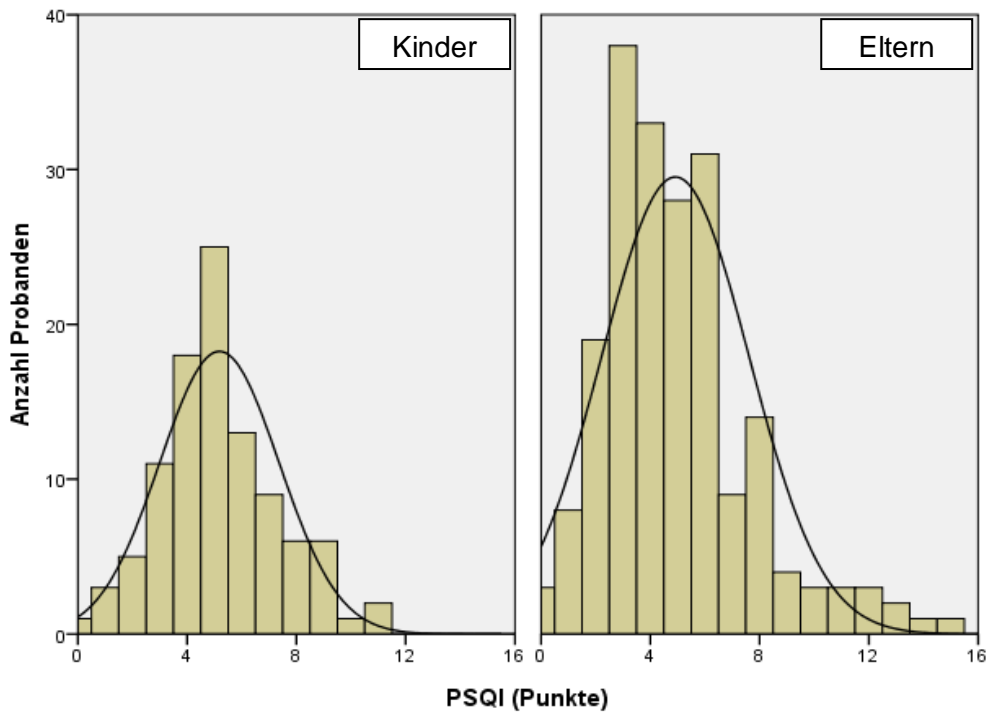


Abbildung 39: Verteilungen der PSQI-Punktwerte nach Altersgruppe

Tabelle 28: PSQI: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen

Altersgruppe	N	MW	SD	Mann-Whitney u	P
Kinder	100	5,18	2,19	8843,50	0,099
Eltern	200	4,92	2,70		

N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mann-Whitney u = Prüfgröße des u-Testes, P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Es wurden ebenfalls Mann-Whitney-u-Tests für beide Geschlechtergruppen nach dem Alter durchgeführt, da die Probandenkollektive der Kinder innerhalb der Geschlechter zwar normalverteilt waren, aber die Geschlechterkollektive der Eltern diese Voraussetzung nicht erfüllten. Die deskriptiven Merkmale und die Rangkorrelationsanalyse sind in Tabelle 29 zu sehen. In keiner Geschlechtergruppe konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen hinsichtlich des mittleren PSQI-Punktwerts festgestellt werden.

Tabelle 29: Unterschiede in den mittleren PSQI-Punktwerten zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter

Geschlecht	Altersgruppe	N	MW	SD	Mann-Whitney u	P
Männlich	Kinder	34	5,12	2,22	1398,50	0,119
	Eltern	100	4,62	2,46		
Weiblich	Kinder	66	5,21	2,18	313,00	0,571
	Eltern	100	5,21	2,91		

Abkürzungen s. unter Tab. 28

Abbildung 40 zeigt die Verteilungen der PSQI-Punkte des Elternkollektivs getrennt nach Geschlecht an. In beiden Fällen weichen die Punktwerte der Gruppen linksseitig von der Normalverteilung ab, haben jedoch eine ähnliche Verteilung.

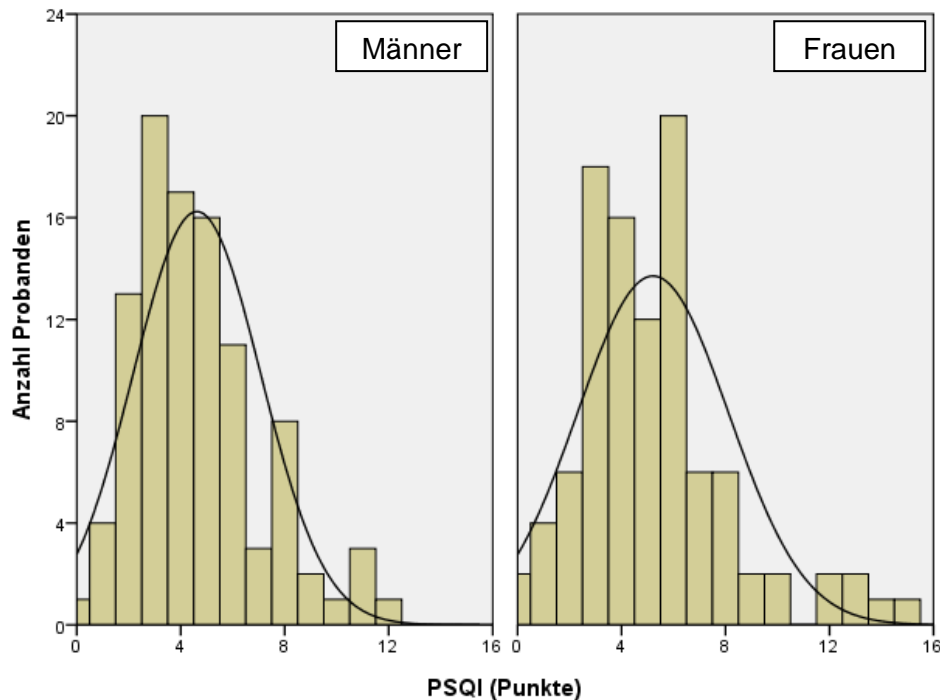


Abbildung 40: Verteilungen der PSQI-Punktwerte nach Geschlecht im Elternkollektiv

Ein Kolmogorov-Smirnov-Test ergab eine statistisch signifikante Abweichung der Verteilungen der älteren Männer und Frauen von der Normalverteilung (S. Tab. 3, Anhang A 8). Die P-Werte wurden bei den Männern mit $P = 0,023$ und bei den Frauen mit $P = 0,005$ angegeben und sind im Anhang gelistet. Augenscheinlich ist der PSQI-Mittelwert in der Gruppe der älteren Frauen im Vergleich mit der Gruppe der älteren Männer um 0,45 Punkte erhöht. Zur Untersuchung der beiden Geschlechtsgruppen auf signifikante Mittelwertunterschiede wurde daher ein Mann-Whitney-u-Test durchgeführt, der keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen zeigte (s. Tab. 30).

Tabelle 30: PSQI: Eltern - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	Mann-Whitney u	P
Männer	100	4,62	2,46	4371,00	0,121
Frauen	100	5,21	2,91		

Abkürzungen s. unter Tab. 28

In Abbildung 41 sind die Verteilungen der PSQI-Punkte des Kinderkollektivs nach Geschlecht aufgetragen. Es fällt eine ähnliche PSQI-Punktverteilung in beiden Geschlechtsgruppen auf. Zudem ist eine gute Passform der Verteilungen an die Normalverteilung zu entnehmen.

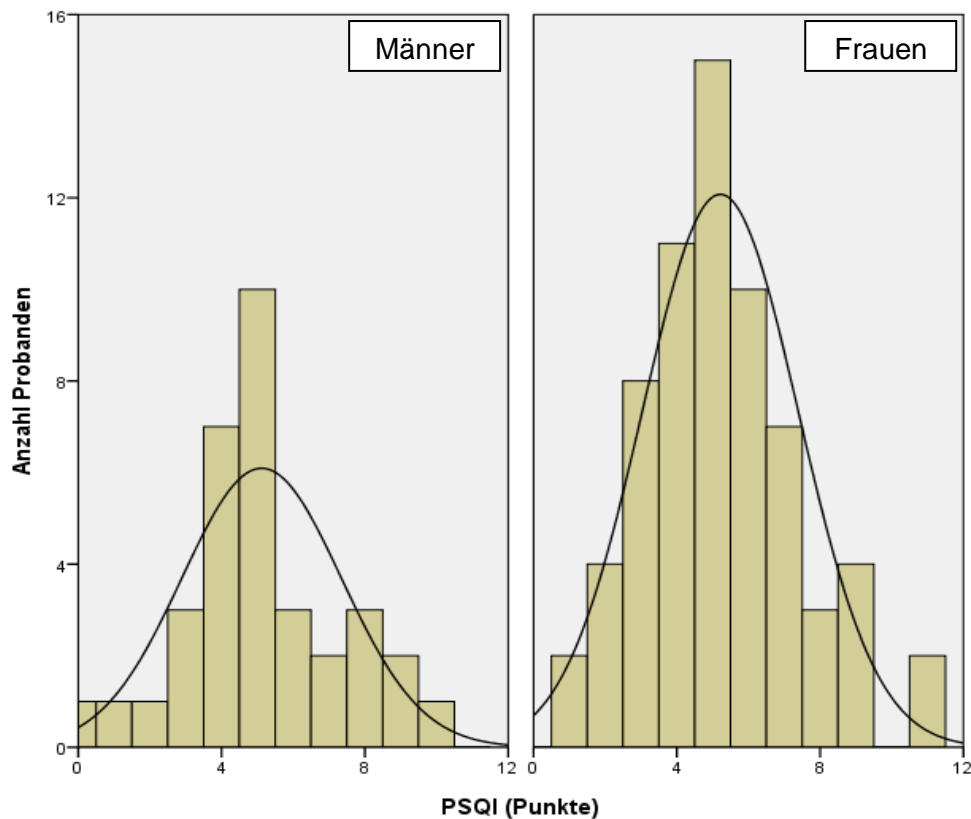


Abbildung 41: Verteilungen der PSQI-Punktwerte nach Geschlecht im Kinderkollektiv

Tabelle 31 zeigt die deskriptive Statistik und die Mittelwertvergleiche zu dem Merkmal in beiden Gruppen an. Der Mittelwertunterschied zwischen den Geschlechtern beträgt lediglich 0,09 Punkte. Ein Kolmogorov-Smirnov-Test ergab Normalverteilung für beide Gruppen (s. Tab. 3, Anhang A 8). Daher wurde ein t-Test nach Student für unverbundene Stichproben durchgeführt, welcher keinen statistisch signifikanten Mittelwertunterschied in den PSQI-Punktwerten der beiden Geschlechtergruppen zeigte ($P > 0,05$).

Tabelle 31: PSQI: Kinder - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	34	5,12	2,23	-0,98	98	0,321
Frauen	66	5,21	2,18			

Abkürzungen s. Tabelle 28, t = Prüfgröße des t-Testes, FG = Freiheitsgrade, P = Irrtumswahrscheinlichkeit

4.2.4 Verteilungen nach Tagesschlufigkeit

Abbildung 42 zeigt die ESS-Punkteverteilungen in den zwei verschiedenen Altersgruppen an. Es ist zu erkennen, dass die Verteilungen der ESS-Punkte sich im Rahmen der Normalverteilung bewegen. Ein Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte für keine der beiden Verteilungen eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (Tabelle 4, Anhang A 8). Die Mittelwerte, der Mittelwertvergleich und Standardabweichungen der ESS-Punktwerte beider Gruppen finden sich in Tabelle 32.

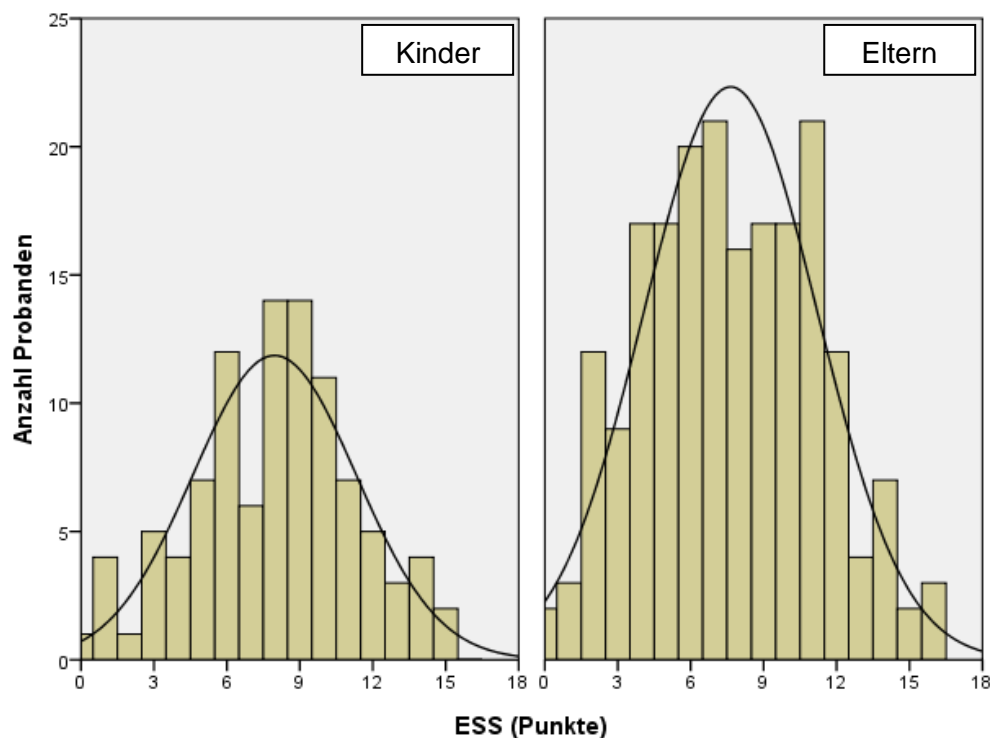


Abbildung 42: Verteilungen der ESS-Punktwerte nach Altersgruppe

Das junge Probandenkollektiv weist einen um 0,32 Punkte höheren Mittelwert gegenüber dem älteren Kollektiv auf. Es erfolgte ein t-Test nach Student für unabhängige Stichproben. Mittels diesem konnte kein signifikanter Unterschied im ESS-Mittelwerten für die beiden Altersgruppen gezeigt werden (s. Tab. 32).

Tabelle 32: ESS: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen

Altersgruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Kinder	100	7,96	3,36	0,75	298	0,457
Eltern	200	7,64	3,57			

N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, t = Prüfgröße des t-Testes, FG = Freiheitsgrade, P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Zusätzlich wurden t-Tests für die Altersgruppen jeden Geschlechts durchgeführt, um einen potentiellen Alterseffekt in beiden Geschlechtergruppen zu erkennen. Es konnte festgestellt werden, dass sich in keinem Geschlecht signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Altersgruppen zeigten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Tabelle 33: Unterschiede in den mittleren ESS-Punktwerten zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter

Geschlecht	Altersgruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männlich	Kinder	34	7,59	3,80	-0,36	132	0,718
	Eltern	100	7,84	3,41			
Weiblich	Kinder	66	8,15	3,13	1,28	164	0,203
	Eltern	100	7,44	3,74			

Abkürzungen s. unter Tab. 32

In Abbildung 43 finden sich die Histogramme der ESS-Punkteverteilungen für die beiden elterlichen Geschlechtergruppen. Es sind augenscheinlich keine systematischen Abweichungen der Gruppen von der Normalverteilung zu erkennen. Ein Kolmogorov-Smirnov-Test ergab ebenfalls keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung (s. Tab. 4, Anhang A 8).

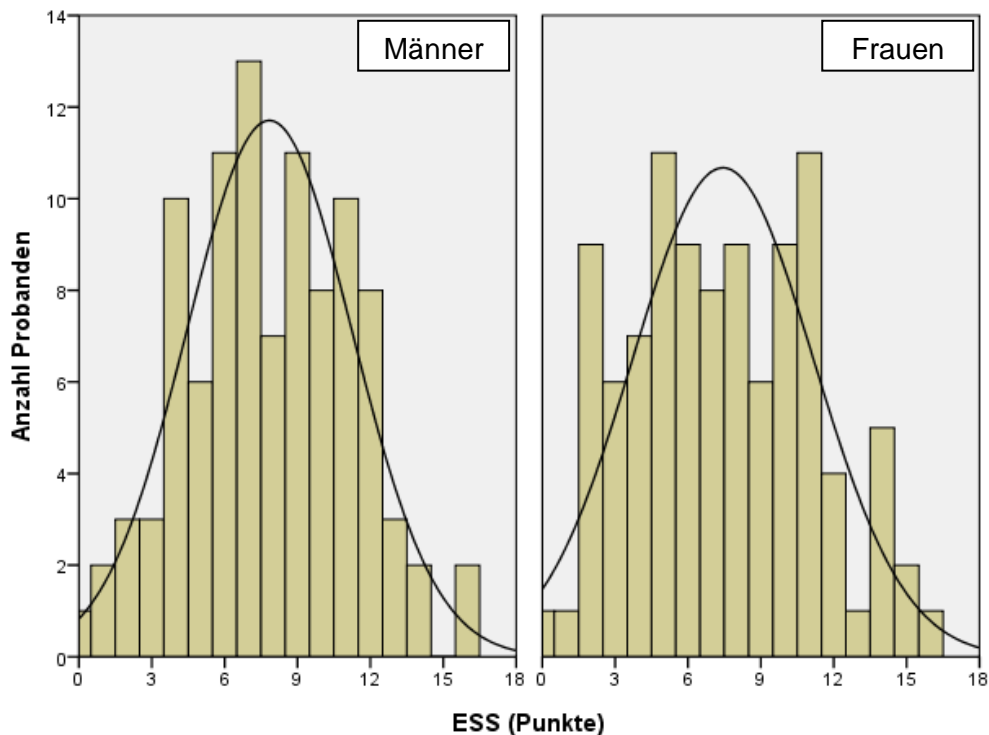


Abbildung 43: Verteilungen der ESS-Punktwerte nach Geschlecht im Elternkollektiv

Die Mittelwerte und der Mittelwertvergleich der mittleren ESS-Punktwerte beider elterlichen Geschlechtergruppen mit Standardabweichung finden sich in Tabelle 34. Das männliche Kollektiv weist einen um 0,40 Punkte höheren Mittelwert auf. Die Durchführung eines t-Test nach Student für unabhängige Stichproben konnte mit $P = 0,430$ keinen signifikanten Unterschied aufzeigen.

Tabelle 34: ESS: Eltern - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	100	7,84	3,41	0,79	198	0,430
Frauen	100	7,44	3,74			

Abkürzungen s. unter Tab. 32

Abbildung 44 zeigt die Verteilungen der ESS-Punkte der beiden Geschlechter innerhalb des jungen Probandenkollektivs. Die Verteilungen sind augenscheinlich nicht systematisch von der Normalverteilungskurve abweichend. Auch ein Kolmogorov-Smirnov-Test ergab keine signifikanten Abweichungen (s. Tab. 4, Anhang A 8). Zwischen den beiden Geschlechtergruppen ist ein Unterschied von 0,56 Punkten vorhanden. Hierbei liegt der höhere Mittelwert beim Kollektiv der jüngeren Frauen. Es wurde ein t-Test nach Student für unabhängige Stichproben durchgeführt, der eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 0,430$ auswies (s. Tab. 35). Entsprechend konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Geschlechtergruppen festgestellt werden.

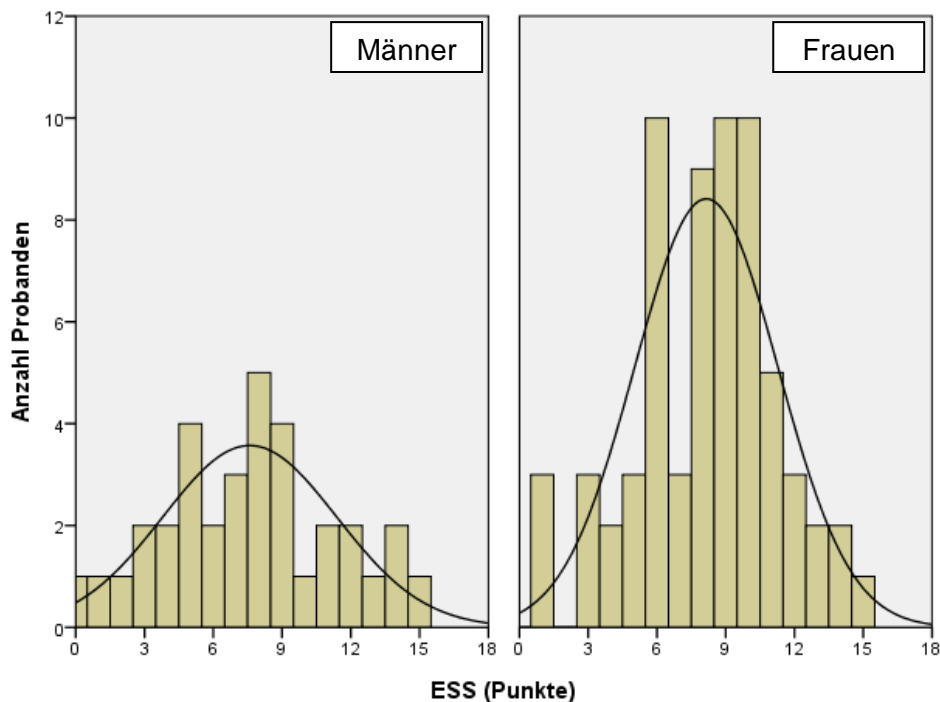


Abbildung 44: Verteilungen der ESS-Punktwerte nach Geschlecht im Kinderkollektiv

Tabelle 35: ESS: Kinder - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	34	7,59	3,80	-0,79	98	0,430
Frauen	66	8,15	3,13			

Abkürzungen s. unter Tab. 32

4.2.5 Verteilungen nach Saisonalität

In Abbildung 45 sind die GSS-Punkteverteilungen der beiden unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt. Augenscheinlich sind keine systematischen Abweichungen von der Normalverteilung zu erkennen. Auch ein Kolgomorov-Smirnov-Test (s. Tab. 5, Anhang A 8) zeigte keine signifikante Abweichung der beiden Verteilungen von der Normalverteilung. Tabelle 36 zeigt die deskriptive Statistik sowie den Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen. Zwischen den Gruppen ist ein Mittelwertunterschied von 1,76 Punkten zu sehen, wobei der höhere Mittelwert in dem jungen Probandenkollektiv auftritt. Ein t-Test nach Student für unabhängige Stichproben wurde durchgeführt und zeigte einen sehr signifikanten Mittelwertunterschied zwischen den Gruppen mit $P = 0,001$.

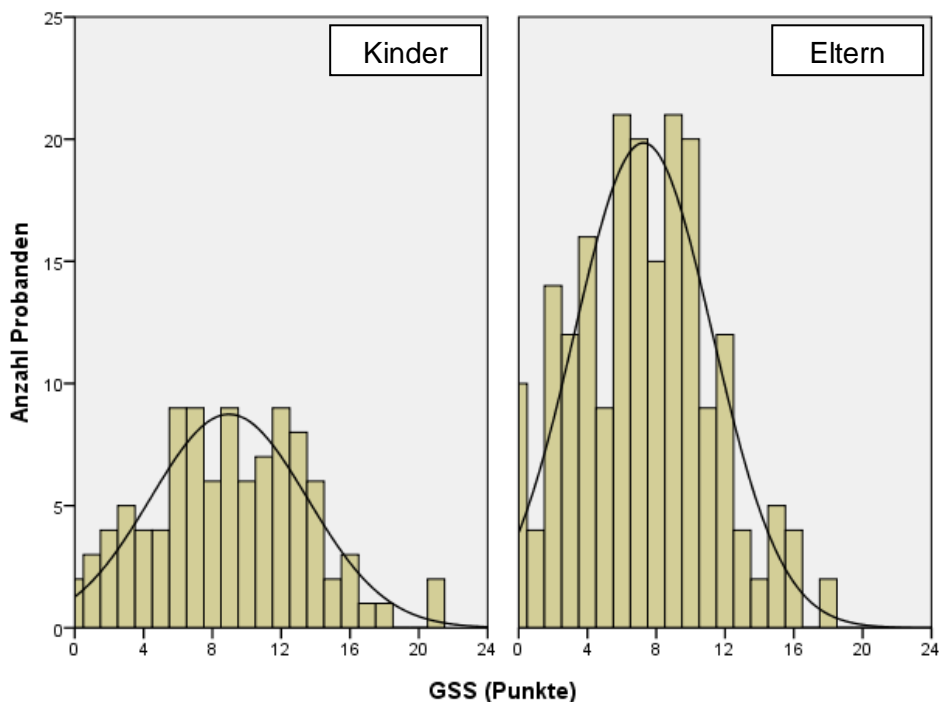


Abbildung 45: Verteilungen der GSS-Punktwerte nach Altersgruppe

Tabelle 36: GSS: Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Altersgruppen

Altersgruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Kinder	100	8,96	4,56	3,32	298	0,001
Eltern	200	7,25	4,02			

N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, t = Prüfgröße des t-Testes, FG = Freiheitsgrade, P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Es wurden Mittelwertvergleiche innerhalb der Geschlechter in den verschiedenen Altersgruppen mittels t-Tests nach Student für unverbundene Stichproben durchgeführt. Einzig in der Gruppe der Frauen konnte ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den Altersgruppen im GSS-Punktwert festgestellt werden ($P = 0,007$) (s. Tab. 37).

Tabelle 37: Unterschiede in den mittleren GSS-Punktwerten zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter

Geschlecht	Altersgruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männlich	Kinder	34	7,88	5,03	1,31	132	0,191
	Eltern	100	6,77	3,98			
Weiblich	Kinder	66	9,52	4,24	2,74	164	0,007
	Eltern	100	7,73	4,03			

Abkürzungen s. unter Tab. 36

Abbildung 46 zeigt die Verteilung der GSS-Punkte im Elternkollektiv, getrennt nach Geschlechtergruppen. Es sind keine systematischen Abweichungen zu erkennen. Ein Kolmogorov-Smirnov-Test zur Untersuchung signifikanter Abweichungen von der Normalverteilung ermittelte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den GSS-Punktwertverteilungen in beiden Geschlechtergruppen und der Normalverteilung (s. Tab. 5, Anhang A 8). Zwischen den Gruppen existiert jedoch ein Unterschied. Die deskriptive Statistik, Mittelwerte und der Mittelwertvergleich sind in Tabelle 38 dargestellt. Das Kollektiv der Frauen zeigt einen um 1,03 Punkten höheren mittleren GSS-Punktwert als das der Männer. Ein t-Test nach Student für unverbundene Stichproben zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtergruppen der Elterngeneration, jedoch liegt der Wert mit $P = 0,091$ nahe der Signifikanzgrenze.

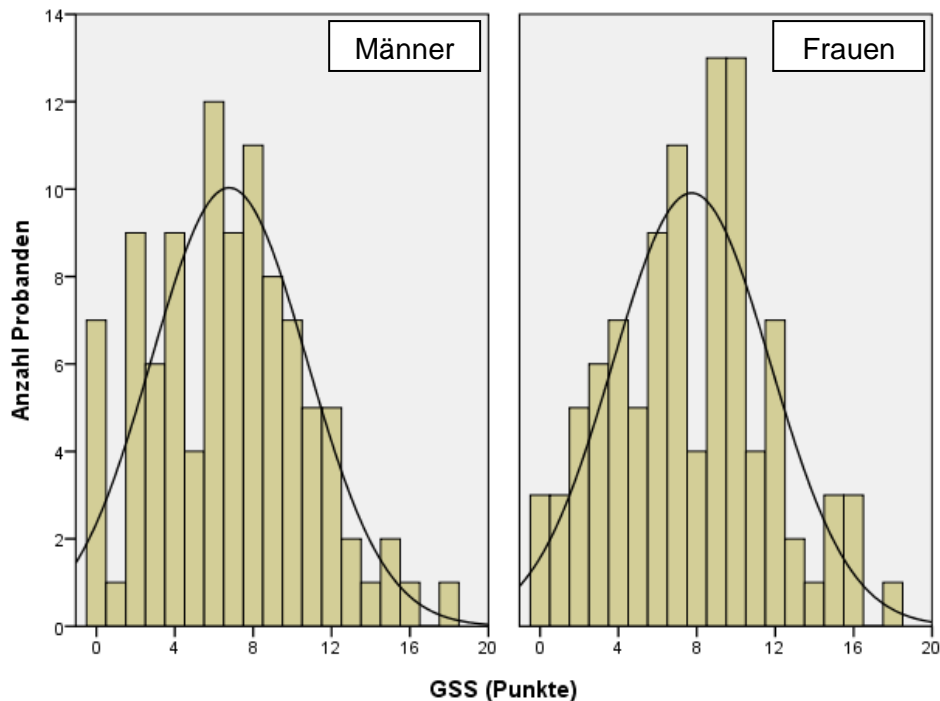


Abbildung 46: Verteilungen der GSS-Punktwerte nach Geschlecht im Elternkollektiv

Tabelle 38: GSS: Eltern - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	100	6,77	3,98	-1,70	198	0,091
Frauen	100	7,73	4,03			

Abkürzungen s. unter Tab. 36

Abbildung 47 zeigt die Verteilungen der GSS-Punktwerte im Kinderkollektiv, separat nach Geschlecht. Es ist in keiner Geschlechtsgruppe eine systematische Abweichung von der Normalverteilung zu erkennen. Ein Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zur Untersuchung der Verteilungen auf Normalverteilung ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 5, Anhang A 8). Tabelle 39 zeigt die deskriptive Statistik, Mittelwerte und den Mittelwertvergleich der beiden Probandengruppen. Zwischen den Gruppen existiert ein Mittelwertunterschied von 1,64 Punkten, wobei der höhere Mittelwert im weiblichen Kollektiv auftritt. Ein t-Test nach Student für unabhängige Stichproben zwischen den Gruppen ergab mit $P = 0,090$ keinen signifikanten Mittelwertunterschied, wobei der P-Wert jedoch sehr nahe der 5%-Signifikanzgrenze liegt.

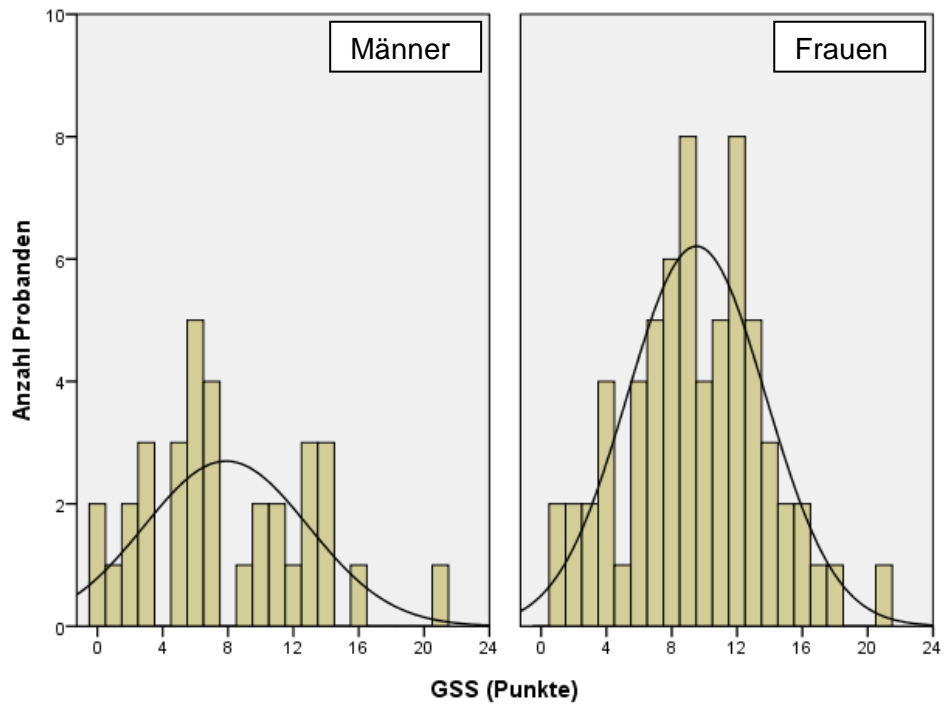


Abbildung 47: Verteilungen der GSS-Punkte nach Geschlecht im Kinderkollektiv

Tabelle 39: GSS: Kinder - Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen

Gruppe	N	MW	SD	t	FG	P
Männer	34	7,88	5,03	-1,71	98	0,090
Frauen	66	9,52	4,24			

Abkürzungen s. unter Tab. 36

4.3 Merkmalsverteilungen der kategorialen Phänotypen, separat nach Alters- und Geschlechtergruppen

Die Phänotypen der zuvor untersuchten kontinuierlichen Merkmale wurden kategorisiert. Diese Maßnahme war für eine Erfassung der dichotomen Phänotypen, welche später in dieser Arbeit in den Kopplungs- und Assoziationsanalysen als Merkmalsträger oder nicht-Merkmalsträger kodiert werden sollen, nötig. Das Merkmal „saisonale Depression“ konnte nur als dichotomes Merkmal verwendet werden. Die Einteilungskriterien für die Phänotypenerfassung wurden bereits im Kapitel 3.3.1 „Fragebogenerhebungen und Phänotypenkodierungen“ vorgestellt. Die Familien wurden in Altersgruppen eingeteilt (Eltern und Kinder) und nach Geschlecht geordnet, welche später in den Assoziationsstudien untersucht werden sollen. Tests auf Verteilungsunterschiede zwischen den Altersgruppen und zwischen den Geschlechtern jeder Altersgruppe erfolgten mittels Chi²-Tests. Für Einteilungen mit wenigen Merkmalsträgern wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

4.3.1 Verteilungen nach Chronotyp (D-MEQ)

Die Verteilung der Phänotypen, kategorisiert nach dem validierten Horne-Östberg Questionnaire (D-MEQ, 2001), ist Abbildung 48 zu sehen. Die Häufigkeit der Spättypen an der Gesamtpopulation im Kinderkollektiv ist 24% höher als in der Gruppe der Eltern. Im Elternkollektiv existieren umgekehrt im Bezug auf ihre Gesamtpopulation 19% mehr Frühtypen als im Kinderkollektiv. Beim Mischtyp zeigt sich keine große Differenz zwischen den beiden Altersgruppen. Ein durchgeführter und in Tabelle 40 dargestellter Chi²-Test ergab eine hochsignifikant unterschiedliche Verteilung in den beiden Altersgruppen mit $P < 0,001$.

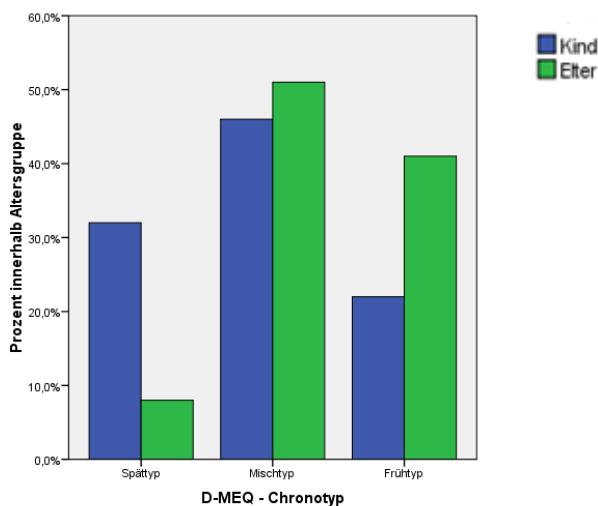


Tabelle 40: D-MEQ: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen

N	Chi ²	FG	P
300	31,28	2	<0,001

N = Anzahl, Chi² = Chi²-Wert,
 FG = Freiheitsgrade,
 P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Abbildung 48: D-MEQ-Chronotypenverteilung nach Altersgruppe

In Abbildung 49 sind die relativen Häufigkeiten der Chronotypen bei den zwei Altersgruppen nach Geschlecht getrennt dargestellt. Starke Abweichungen zeigen sich bei den Männern, wobei hier die jüngeren Männer einen hohen Anteil an Spättypen und geringen Anteil an Frühtypen im Vergleich mit älteren Männern aufweisen. Bei den Frauen ist eine große Differenz zwischen den Altersgruppen im Anteil der Spättypen zu erkennen. In der Gruppe der jüngeren Frauen zeigt sich ein mehr als doppelt so großer Anteil an Spättypen (22,7%) als bei der der älteren Frauen (11,0%).

Der Chi²-Test für beide Geschlechtergruppen, dessen Wert in Tabelle 41 angegeben ist, zeigt, dass diese Differenz zwischen den Verteilungen der Altersgruppen bei Männern hochsignifikant ist (P<0,001). Bei den Frauen ist ebenfalls ein Unterschied vorhanden, jedoch ist dieser nicht statistisch signifikant (P > 0,05).

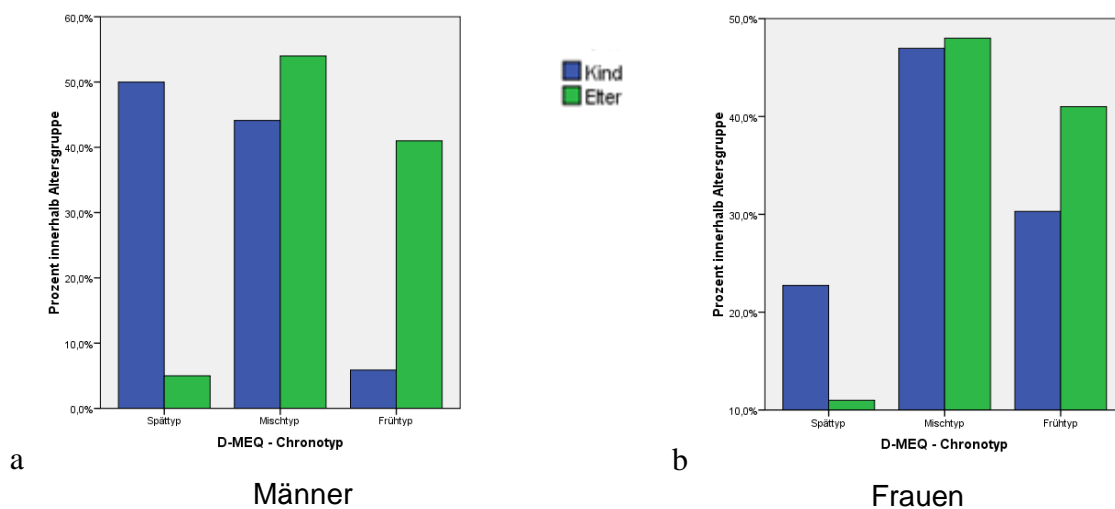


Abbildung 49a, 49b: D-MEQ: Verteilung der Chronotypen nach Alter und Geschlecht

Tabelle 41: D-MEQ: Altersunterschiede in den Chronotypenverteilungen nach Geschlecht

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Männer	134	41,53	2	<0,001
Frauen	166	4,74	2	0,094

Abkürzungen s. unter Tab. 40

Aus Abbildung 49 kann man entnehmen, dass sich im Kinderkollektiv in Bezug auf die Früh- und Spättypen unterschiedliche Verteilungen ergeben. Die Männer stellen 50% Spättypen innerhalb Ihrer Gruppe, die Frauen nur 22,7%. Die Frühtypen hingegen sind bei den Frauen mit 30,3% vertreten, während die Population der Männer 5,9% Frühtypen aufweist. Derart große Differenzen zwischen den Verteilungen sind im Elternkollektiv zwischen den Geschlechtern nicht erkennbar.

In Tabelle 42 sind die Ergebnisse der Chi²-Tests auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Chronotypenverteilungen innerhalb der beiden Altersgruppen dargestellt. Es ergab sich

ein sehr signifikanter Unterschied ($P = 0,003$) in der Chronotypenverteilung der Kinder zwischen den Geschlechtergruppen.

Tabelle 42: D-MEQ: Geschlechtsunterschiede der Chronotypenverteilung innerhalb der Altersgruppen

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Eltern	200	2,60	2	0,272
Kinder	100	11,34	2	0,003

Abkürzungen s. unter Tab. 40

D-MEQ validiert nach Taillard et al. (2004)

Im Folgenden wurde die Phänotypenverteilung beim älteren und jüngeren Probandenkollektiv nach der Validierung der elterlichen Phänotypen nach Taillard et al. (2004) untersucht. Diese Altersvalidierung wurde im Hinblick auf die mit dem Alter zunehmende Frühtyp tendenz und den damit unterrepräsentierten Spättyp vorgenommen. Die Einteilung der Chronotypen ist im Kapitel 3.3.1 beschrieben. Die Validierung soll den altersbedingten Verteilungsunterschied, wie weiter oben erkennbar, minimieren. Um zu zeigen, dass im folgenden Verlauf der Studie eine ausschließliche Nutzung der altersvalidierten Chronotypeneinteilung für die Verlässlichkeit der Ergebnisse erfolgen soll, wird diese in diesem Kapitel analog zur klassischen Einteilung (s.o.) untersucht.

Wie in Abbildung 50 zu erkennen ist, liegen die relativen Häufigkeiten von Früh-, Misch- und Spättyp der beiden Altersgruppen im Vergleich zum unvalidierten elterlichen Phänotyp enger beieinander. Die großen Unterschiede bei den Früh- und Spättypen aus den Abbildungen 48 und 49 sind hier nicht mehr zu erkennen. Der Chi²-Test zeigt auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Phänotypenverteilungen (s. Tab. 43).

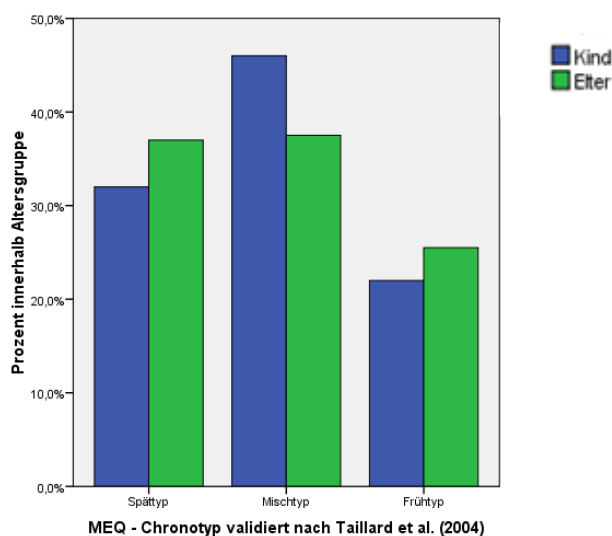


Abbildung 50: D-MEQ: Chronotypenverteilung in den beiden Altersgruppen nach der Altersvalidierung

Tabelle 43: D-MEQ validiert: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen

N	Chi ²	FG	P
300	2,00	2	0,368

Abkürzungen s. unter Tab. 40

Abbildung 51 beschreibt den Vergleich der beiden Altersgruppen hinsichtlich ihrer Chronotypenverteilung nach Geschlecht nach erfolgter Validierung der elterlichen Phänotypen nach Taillard et al. (2004). In der Gruppe der Männer ist beim Früh- und Spättyp immer noch ein Häufigkeitsunterschied zu erkennen. So ist im Kollektiv der jüngeren Männer um 15% höherer Spättypenanteil zu finden als im Kollektiv der älteren Männer, die jedoch 19,1% mehr Frühtypen stellen. Bei den Frauen fällt ein um 16,3% höherer Anteil an Spättypen bei den jüngeren Frauen im Vergleich zu den älteren Frauen auf. Die Verteilungsunterschiede bei den Männern in Bezug auf Früh- und Spättypen sind klar zu erkennen, ebenso die nach Alter unterschiedlichen Häufigkeiten der Spättypen bei Frauen. Nach einem Chi²-Test konnte für die Männer noch eine signifikant unterschiedliche Verteilung in den beiden Altersgruppen gezeigt werden (P = 0,046), bei den Frauen hingegen waren die Verteilungen nicht signifikant voneinander verschieden (s. Tabelle 44). Insgesamt fällt aber auf, dass die Häufigkeitsdifferenzen zwischen den Verteilungen im Vergleich zu Abbildung 49 abgenommen haben. Somit kann festgestellt werden, dass die Altersvalidierung einen positiven Effekt auf die Verteilungsunterschiede zwischen den Altersgruppen hatte. Dieser betrifft bei den Frauen die Mischtypen und Frühtypen, bei Männern die Mischtypen und Spättypen.

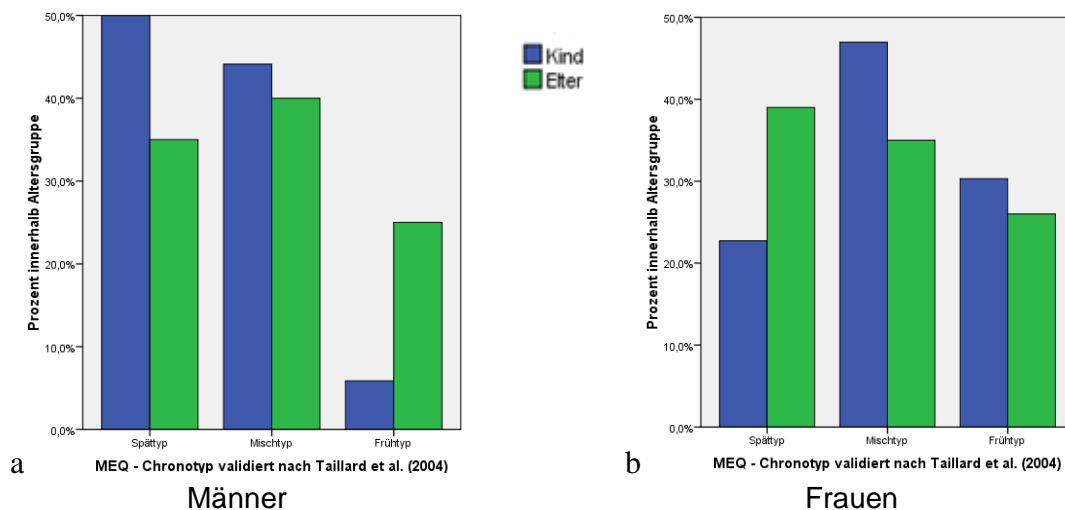


Abbildung 51a, 51b: D-MEQ validiert: Verteilung der Phänotypen nach Alter und Geschlecht

Tabelle 44: D-MEQ validiert: Altersunterschiede in der Chronotypenverteilung nach Geschlecht

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Männer	134	6,18	2	0,046
Frauen	166	4,94	2	0,085

Abkürzungen s. unter Tab. 40

Tabelle 45 beschreibt das Ergebnis des Chi²-Test für die Verteilungen der Chronotypen für beide Geschlechter der Elterngeneration nach der Validierung der Chronotypen nach Taillard et al. (2004). Die Verteilungen der Phänotypen weicht zwischen den beiden Geschlechtern nicht signifikant voneinander ab (P = 0,752).

Tabelle 45: D-MEQ validiert: Geschlechtervergleich der Phänotypenverteilung bei validierten Chronotypen im Elternkollektiv

N	Chi ²	FG	P
200	0,57	2	0,752

Abkürzungen s. unter Tab. 40

4.3.2 Verteilungen nach Chronotyp (Schlafmittelpunkt)

Chronotypen nach 10%-Schlafmittelpunktsperzentil

Die Kategorisierung der Chronotypen erfolgte nach dem Schlafmittelpunkt an freien Tagen, wobei in der ersten Phänotyp-Kategorisierung Früh- und Spättypen als 10%-Perzentil der Verteilung des numerischen Schlafmittelpunktes an freien Tagen (MSF) angenommen wurden. Tabelle 46 zeigt die Verteilung nach Altersgruppen.

Tabelle 46: Verteilung der Phänotypen und Mittelwerte des MSF bei einem 10%-Perzentil für Früh- und Spättypen

Gruppe	Chronotyp	N	MW	SD
Kinder	10%-MSF-Spättyp	10	7,27	0,62
	Mischtyp	80	4,76	0,67
	10%-MSF-Frühtyp	10	2,89	0,36
	Total	100	4,83	1,18
Eltern	10%-MSF-Spättyp	20	5,58	0,59
	Mischtyp	159	3,61	0,62
	10%-MSF-Frühtyp	21	2,10	0,45
	Total	200	3,65	0,99

N = Anzahl, MW = Mittelwert des numerischen Schlafmittelpunktes, SD = Standardabweichung

Es ist zu erkennen, dass das Kollektiv der älteren Probanden innerhalb jedes Chronotyps systematisch niedrigere mittlere MSF-Werte aufweist, also einen früheren Schlafmittelpunkt hat. Da unabhängig vom Geschlecht aus jeder Altersgruppe das erste und letzte 10%-Perzentil für Früh- und Spättypen gewählt wurde, wurden zwischen beiden Altersgruppen keine Verteilungsunterschiede untersucht. Abbildung 52 zeigt die Verteilungen in den beiden Alterskategorien nach Geschlecht. In der Gruppe der jungen Männer ist die relative

Häufigkeit der Spättypen fast doppelt so hoch wie im Kollektiv der älteren Männer. Im Gegensatz dazu sind keine jungen Männer anhand des 10%-MSF-Kriteriums als Frühtypen identifiziert worden. Bei den Frauen ist in der älteren Population der Anteil an Spättypen doppelt so hoch wie in der jüngeren Generation. Jüngere Frauen zeigen hier 2,5% mehr Frühtypen als das Kollektiv der älteren Frauen. Dieses Verhältnis ist umgekehrt zu dem der Männer.

Die zur Überprüfung auf Verteilungsunterschiede durchgeführten Chi²-Tests ergaben jedoch in keinem Gruppenvergleich signifikante Unterschiede. Allerdings konnten aufgrund der fehlenden Frühtyp-Kategorie im Kollektiv der jungen Männer (vgl. Abb. 52) in der jungen Generation keine Verteilungsunterschiede berechnet werden, da eine der Zellen der Feldertafel leer war. Somit konnte auch kein exakter Test berechnet werden (s. Tab. 47).

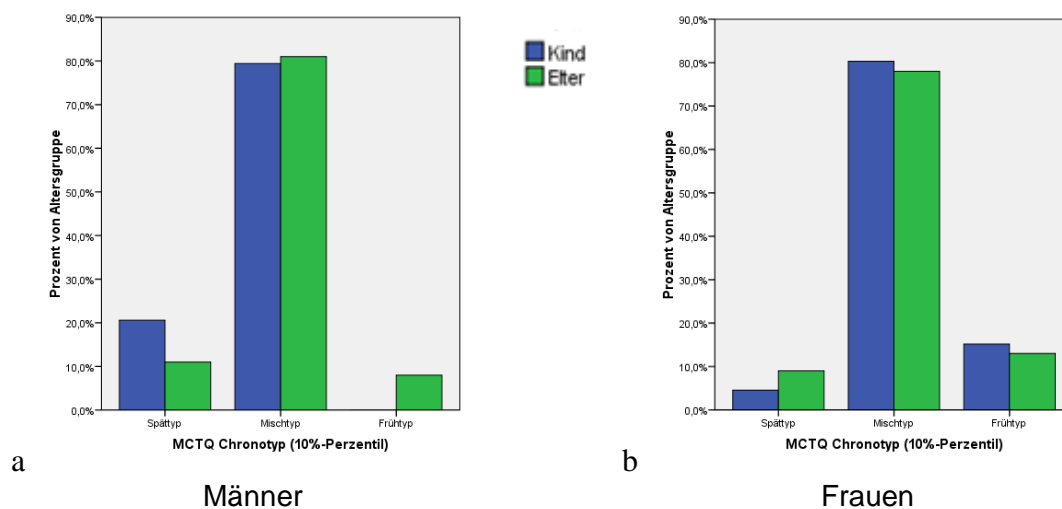


Abbildung 52a, 52b: Verteilung der MSF-Chronotypen nach Alter und Geschlecht

Tabelle 47: Altersunterschiede in der 10%-MSF-Chronotypenverteilung nach Geschlecht

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Männer	134	4,46	2	0,107*
Frauen	166	1,25	2	0,535

Abkürzungen s. unter Tab. 40, * = Berechnung wegen fehlender Kategorie nicht möglich

Wie schon in Abbildung 52 zu erkennen, sind die Verteilungen in der jungen Population in den beiden Geschlechtern bezüglich der Früh- und Spättypen entgegengesetzt. Die Tabelle 48 zeigt die Ergebnisse der Verteilungsvergleiche der verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht. Beim älteren Probandenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied erkannt werden. Im Kollektiv der Kinder hingegen waren die Verteilungen beider Geschlechter zwar sehr signifikant unterschiedlich (P = 0,004), jedoch war in einer der Zellen ein Wert gleich null, somit ist die Berechnung nicht aussagekräftig.

Tabelle 48: Geschlechtsunterschiede der 10%-MSF-Chronotypenverteilung innerhalb der Altersgruppen

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Eltern	200	1,45	2	0,485
Kinder	100	10,93	2	0,004*

Abkürzungen s. unter Tab. 40, * = Berechnung wegen fehlender Kategorie nicht möglich

Chronotypen nach 30%-Schlafmittelpunktsperzentil

Da bei einem 10%-Perzentil des MSF in den Chronotypengruppen Früh- und Spättyp nur wenige Individuen vorhanden waren und eine statistische Auswertung erschwerten, wurde zusätzlich ein 30%-Perzentil des MSF für Früh- und Spättypen definiert. Dieses ist mehr als ein moderater Chronotyp zu verstehen, und der Phänotyp wird für das bessere Verständnis im Folgenden als 30%-MSF-Chronotyp bezeichnet. Die Ergebnisse dieser Kategorisierung sind in Tabelle 49 aufgeführt, wiederum aufgeteilt in beide Altersgruppen. Wiederum ist zu erkennen, dass die MSF-Mittelwerte im Elternkollektiv in den einzelnen Chronotypenkategorien sehr viel niedriger liegen als beim Kinderkollektiv. Bei einem 30%-Perzentil des MSF als Kategorisierungsinstrument liegen beispielsweise die Mittelwerte der Spättypen der Eltern unter denen der Mischtypen der Kinder. Dasselbe Phänomen ist bei den elterlichen Mischtypen und den Frühtypen im jungen Kollektiv zu beobachten.

Tabelle 49: Verteilung der Phänotypen und Mittelwerte des MSF bei einem 30%-Perzentil für Früh- und Spättypen

Gruppe	Chronotyp	N	MW	SD
Kinder	30%-MSF-Spättyp	33	6,07	0,91
	Mischtyp	34	4,79	0,22
	30%-MSF-Frühtyp	33	3,62	0,58
	Total	100	4,83	1,18
Eltern	30%-MSF-Spättyp	67	4,74	0,67
	Mischtyp	66	3,54	0,25
	30%-MSF-Frühtyp	67	2,65	0,47
	Total	200	3,65	0,99

N = Anzahl, MW = Mittelwert des numerischen Schlafmittelpunktes, SD = Standardabweichung

In den Abbildungen 53a und 53b sind die Chronotypverteilungen beider Geschlechter nach Alter grafisch dargestellt. Man kann eine gegensätzliche Tendenz der Chronotypen von Spät- nach Frühtyp bei den Männern und Frauen des jüngeren Kollektivs erkennen. Auch in der Elterngeneration zeigen sich Verteilungsunterschiede. So sind in der Gruppe der älteren Männer mehr Spät- und weniger Frühtypen als in der Gruppe der älteren Frauen zu erkennen.

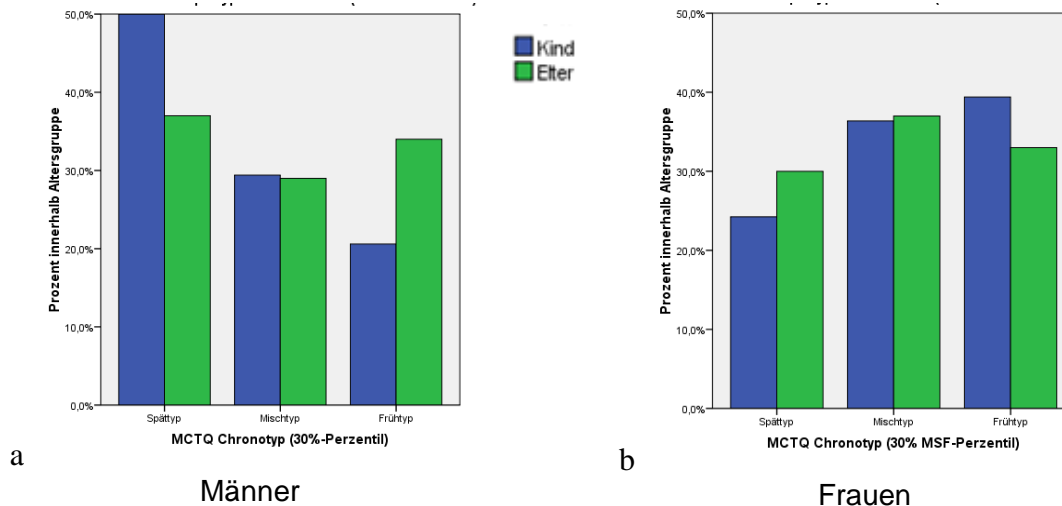


Abbildung 53a, 53b: Verteilung der 30%-MSF-Chronotypen nach Alter und Geschlecht

Zwischen den Altersgruppen innerhalb der beiden Geschlechter zeigte sich kein systematischer Unterschied. In der Gruppe der Männer stellt die Gruppe der Eltern einen größeren Anteil an Frühtypen als das junge Kollektiv und einen geringeren Anteil an den Spättypen. Bei den Frauen ist dieses Verhältnis genau umgekehrt, sowohl bei Früh- als auch bei Spättypen. Allerdings sind diese Unterschiede zwischen den Verteilungen, wie in Tabelle 50 zu erkennen ist, statistisch nicht signifikant ($P > 0,05$).

Tabelle 50: Altersunterschiede in den 30%-MSF-Chronotypenverteilungen nach Geschlecht

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Männer	134	2,56	2	0,278
Frauen	166	0,94	2	0,626

Abkürzungen s. unter Tab. 40

In den Abbildungen 53a und 53b konnte bereits eine gegensätzliche Tendenz zwischen den Geschlechtern im jungen Probandenkollektiv erkannt werden. In der Elterngeneration ist ebenfalls ein Unterschied zwischen den Geschlechtern zu erkennen, wobei die Männer mehr Früh- und Spättypen, dafür aber weniger Mischtypen als die Frauen aufwiesen. Die Verteilungsunterschiede zwischen den Geschlechtern waren allerdings nicht statistisch signifikant, im Gegensatz zu dem systematischen Verteilungsunterschied zwischen den Geschlechtern im Kinderkollektiv, der signifikant war ($P = 0,027$; s. Tab. 51).

Tabelle 51: Geschlechtsunterschiede der 30%-MSF-Chronotypenverteilung innerhalb der Altersgruppen

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Eltern	200	1,72	2	0,424
Kinder	100	7,24	2	0,027

Abkürzungen s. unter Tab. 40

4.3.3 Verteilungen nach Schlafqualität

Die Auswertung wurde durch die vorgegebene Microsoft Office Excel-Datei durchgeführt. Kategorisierung erfolgte nach guter oder schlechter Schlafqualität entsprechend in „gute“ oder „schlechte“ Schläfer, welche nach Altersgruppe (Eltern und Kinder) und Geschlecht unterteilt sind. Abbildung 54 zeigt die Auswertungsergebnisse der beiden Altersgruppen. Die relativen Häufigkeiten der schlechten Schläfer sind in beiden Altersgruppen ähnlich. In der Gruppe der Eltern sind 36%, in der der Kinder 35,5% schlechte Schläfer vorhanden. Es ist kein Unterschied zwischen den Altersgruppen hinsichtlich der Verteilung der Schlafqualität zu erkennen. Dies zeigt sich auch im Chi²-Test. Wie in Tabelle 52 angegeben, weichen die Verteilungen statistisch nicht signifikant voneinander ab (P = 0,932).

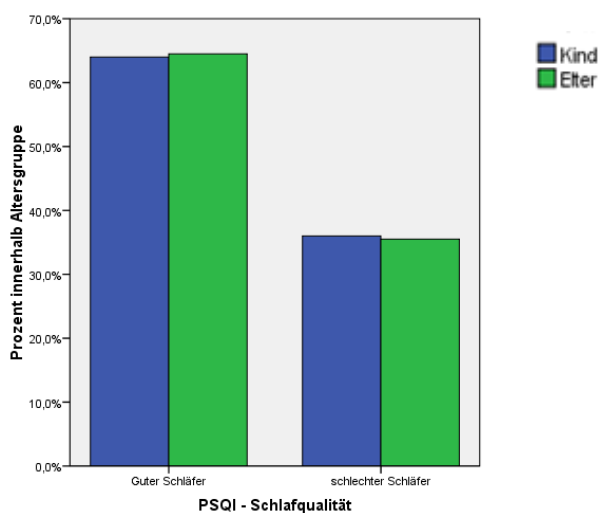


Tabelle 52: Schlafqualität: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen

N	Chi ²	FG	P
300	0,007	1	0,932

N = Anzahl, Chi² = Chi²-Wert,
 FG = Freiheitsgrade,
 P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Abbildung 54: Verteilung der Schlafqualität nach Altersgruppe

In Abbildung 55 sind die Verteilungen der Schlafqualität der beiden Altersgruppen nach Geschlecht dargestellt. Innerhalb der Geschlechter sind die Häufigkeiten der guten und schlechten Schläfer sehr ähnlich, wobei der Anteil der schlechten Schläfer bei den älteren Frauen minimal, um 2,6%, erhöht ist. Es kann aus den Abbildungen kein systematischer Unterschied festgestellt werden, wobei die Verteilungen in der Gruppe der Frauen in den Altersgruppen allerdings minimal uneinheitlicher sind als in der Gruppe der Männer. Ein Chi²-Test auf Verteilungsunterschiede zwischen den Altersgruppen nach Geschlecht ergab für kein Geschlecht einen signifikanten Unterschied, wie Tabelle 53 dargestellt ist.

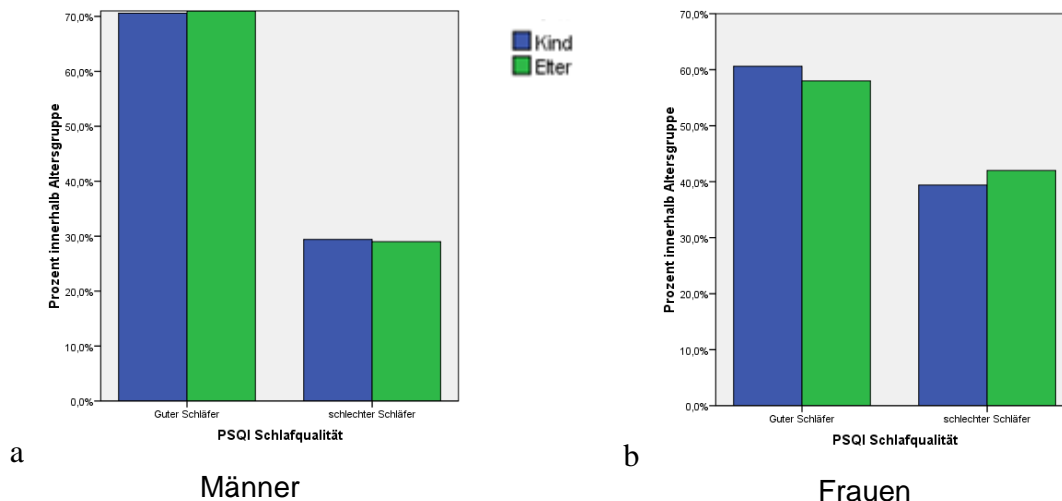


Abbildung 55a, 55b: PSQI: Verteilung der Phänotypen nach Alter und Geschlecht

Tabelle 53: Altersunterschiede in der Schlafqualität nach Geschlecht

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Männer	134	0,00	1	0,964
Frauen	166	0,11	1	0,738

Abkürzungen s. Tabelle 52

In den Abbildungen 55a und 55b können hinsichtlich der Geschlechter innerhalb der beiden Altersgruppen kleine Unterschiede in der Schlafqualität festgestellt werden. Bei den Frauen ist der relative Anteil an schlechten Schläfern gegenüber den Männern erhöht. Dies gilt für beide Altersgruppen, wobei der Unterschied in der Gruppe der Eltern größer ist. Ein Test auf signifikante Verteilungsunterschiede konnte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern im Kinderkollektiv aufzeigen. Allerdings ist der erhöhte Anteil der schlechten Schläfer bei den Frauen im Elternkollektiv mit $P = 0,055$ im Häufigkeitsvergleich sehr nahe an der 5%-Signifikanzgrenze (s. Tab. 54).

Tabelle 54: Geschlechtsunterschiede der Schlafqualität innerhalb der Altersgruppen

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Eltern	200	3,69	1	0,055
Kinder	100	0,97	1	0,325

Abkürzungen s. unter Tab. 52

4.3.4 Verteilungen nach Tagesschläfrigkeit

Die Kategorisierung der Phänotypen erfolgte dichotom nach nicht vorhandener Tagesschläfrigkeit (0-10 Punkte) oder vorhandener Tagesschläfrigkeit (10-21 Punkte). In Abbildung 56 sind die Verteilungen der Phänotypen nach Altersgruppe geordnet dargestellt. Die Anteile an von Tagesschläfrigkeit betroffenen Individuen liegen in den beiden Altersgruppen nahe beieinander, jedoch existiert ein in der Elterngeneration 1,5% höherer Anteil an tagesschläfrigen Individuen. Mittels eines Chi²-Test zwischen den beiden Verteilungen der Altersgruppen konnte kein signifikanter Verteilungsunterschied gezeigt werden (s. Tab. 55).

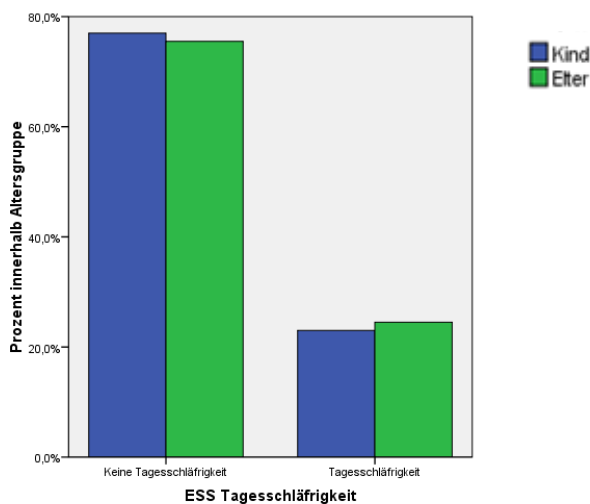


Tabelle 55: Tagesschläfrigkeit: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen

N	Chi ²	FG	P
300	0,08	1	0,774

Abkürzungen s. unter Tab. 52

Abbildung 56: Verteilung der Tagesschläfrigkeit nach Altersgruppe

Abbildung 57 zeigt die Verteilungen der Tagesschläfrigkeit in beiden Altersgruppen nach Geschlecht. Im Vergleich mit dem jüngeren Probandenkollektiv zeigen sich in der Elterngeneration leicht erhöhte relative Häufigkeiten von Probanden mit Tagesschläfrigkeit in jedem Geschlecht. Der Unterschied beträgt bei den Männern 1,5%, bei den Frauen 1,3%. Der Anteil der tagesschläfrigen Individuen ist im Elternkollektiv im Vergleich zum Kinderkollektiv somit minimal größer. Mit einem Chi²-Test konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen zwischen den Altersgruppen beider Geschlechter gezeigt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten betragen P = 0,863 (Männer) und P = 0,850 (Frauen) (s. Tabelle 56).

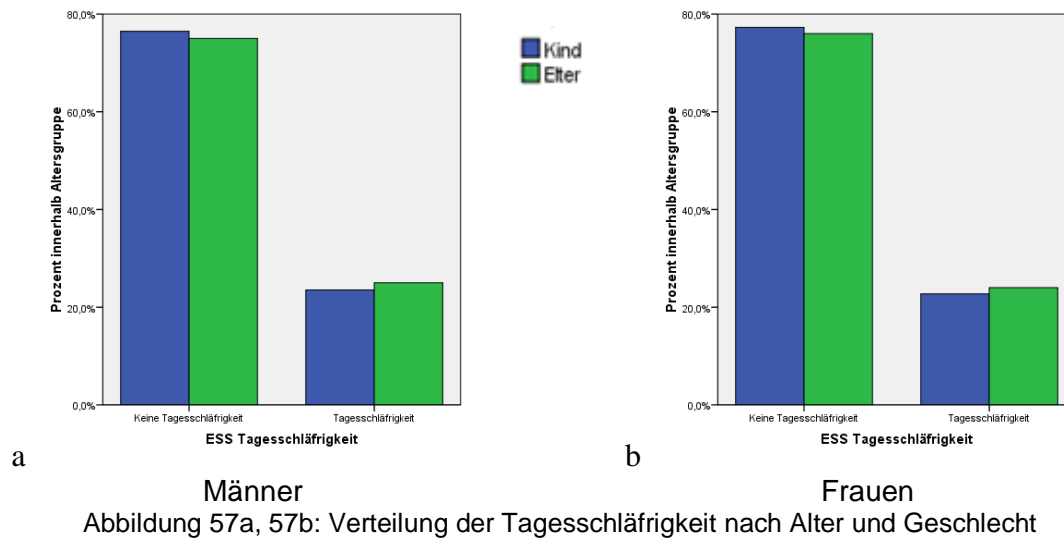


Tabelle 56: Altersunterschiede in der Tagesschläfrigkeit nach Geschlecht

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Männer	134	0,03	1	0,863
Frauen	166	0,04	1	0,850

Abkürzungen s. unter Tab. 52

Bezüglich der Verteilung nach Geschlecht innerhalb der Altersgruppen konnten in Abbildungen 57a und 57b bereits keine augenscheinlichen Unterschiede festgestellt werden. Eine statistische Analyse auf Verteilungsunterschiede mittels Chi²-Test bestätigte dies. In Tabelle 57 sind die Ergebnisse des Tests auf Verteilungsunterschiede der Tagesschläfrigkeit zwischen den Geschlechtern der jeweiligen Altersgruppe angegeben. Wie zu erkennen ist, weichen die Verteilungen innerhalb der Altersgruppen nicht signifikant voneinander ab.

Tabelle 57: Geschlechtsunterschiede der Tagesschläfrigkeit innerhalb der Altersgruppen

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Eltern	200	0,03	1	0,869
Kinder	100	0,01	1	0,928

Abkürzungen s. unter Tab. 52

4.3.5 Verteilungen nach Saisonalität

Es wurde der GSS-Score als separates Kriterium aus dem SPAQ herausgelöst und als Indikator für jahreszeitliche Befindlichkeitsschwankungen betrachtet, im Folgenden Saisonalität genannt. Die Verteilungen zwischen den Altersgruppen und den Geschlechtern beider Altersgruppen wurden analysiert. Abbildung 58 beschreibt die Verteilungen der Probanden mit erfülltem GSS-Kriterium (Saisonalität) getrennt nach Altersgruppen. Es ist ein Unterschied in den beiden Gruppen festzustellen. Im Elternkollektiv erfüllen 19,0% der Probanden das GSS-Kriterium, im jungen Probandenkollektiv sind es 38,0%. Somit tauchen in der jüngeren Probandengruppe doppelt so viele Phänotypenträger auf wie in der älteren. Ein in Tabelle 58 angegebener Test auf Verteilungsunterschiede bestätigte, dass die Verteilungen der beiden Altersgruppen sich hochsignifikant voneinander unterscheiden. Der Unterschied ist auf dem 0,001%-Niveau signifikant. Dunkle Tage wurden von allen Probanden, die das Kriterium erfüllten, als stimmungsverschlechternd bewertet.

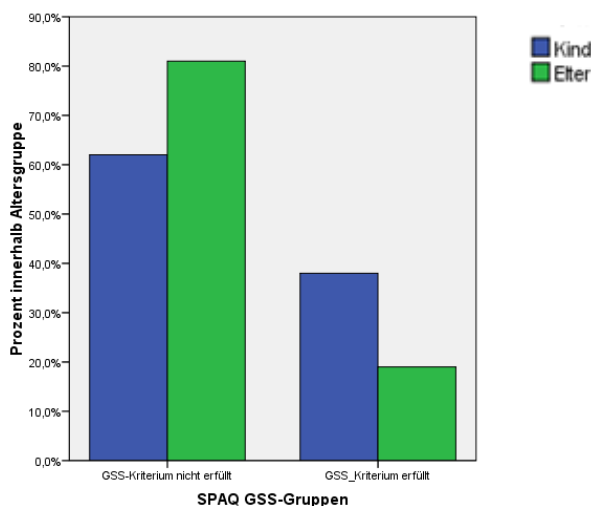


Tabelle 58: Saisonalität: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen

N	Chi ²	FG	P
300	12,72	1	<0,001

Abkürzungen s. unter Tab. 52

Abbildung 58: Verteilungen der Saisonalität (△erfülltem GSS-Kriterium) nach Altersgruppe

In Abbildung 59 finden sich die Verteilungen der Phänotypen, sortiert nach Altersgruppe und Geschlecht. In beiden Geschlechtern fallen zwischen den Altersgruppen Unterschiede auf. Bei den Männern sind im jungen Kollektiv 32,4% Phänotypenträger, im Elternkollektiv hingegen sind es nur 17%. Dieselbe Tendenz ist in der Gruppe der Frauen zu erkennen. Während 40,9% des jungen weiblichen Probandenkollektivs Saisonalität aufweisen, trifft dies im weiblichen Elternkollektiv nur bei 21% der Probandinnen zu. Ein Test zur Überprüfung auf signifikante Verteilungsunterschiede ergab bei der Gruppe der Männer eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 0,057$ (s. Tab. 59). Somit sind die Verteilungen nicht

signifikant verschieden, aber der Wert liegt sehr nahe an der Signifikanzgrenze. Bei den Frauen ergab sich ein sehr signifikanter Unterschied zwischen den Verteilungen ($P = 0,006$).

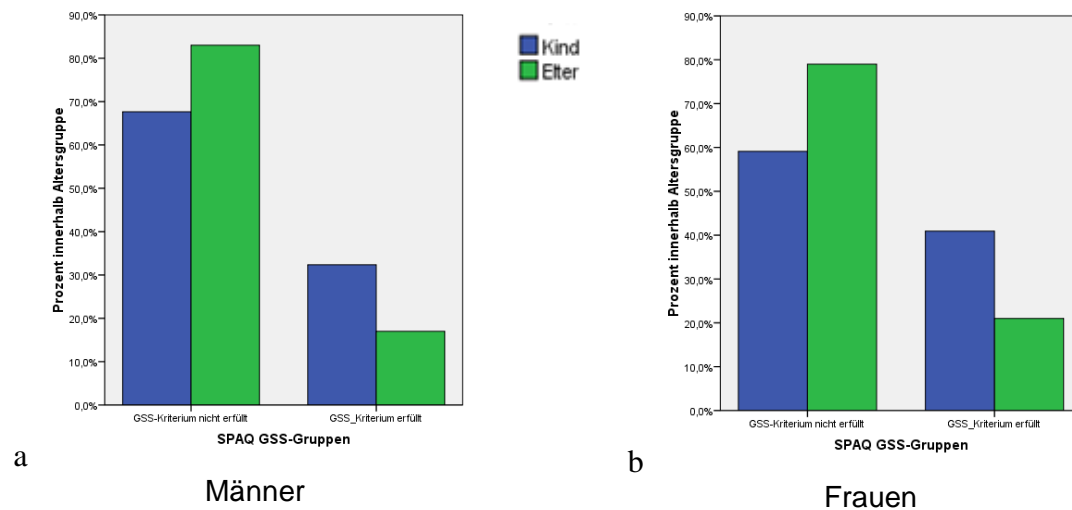


Abbildung 59a, 59b: Verteilungen der Saisonalität nach Alter und Geschlecht

Tabelle 59: Altersunterschiede in der Verteilung der Saisonalität nach Geschlecht

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Männer	134	3,62	1	0,057
Frauen	166	7,67	1	0,006

Abbildungen s. unter Tab. 52

In den Abbildungen 59a und 59b konnte bereits man eine ähnliche Verteilung beider Geschlechter bezogen auf die Altersgruppe erkennen. Tabelle 60 beschreibt den Chi²-Test zur Überprüfung von Verteilungsunterschieden zwischen den Geschlechtern beider Altersgruppen. Bei dem jüngeren Probandenkollektiv liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Phänotypenverteilungen der beiden Geschlechter vor ($P = 0,404$). Gleiches gilt für die Elterngeneration ($P = 0,471$).

Tabelle 60: Geschlechtsunterschiede der Saisonalität innerhalb der Altersgruppen

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Eltern	200	0,52	1	0,471
Kinder	100	0,70	1	0,404

Abkürzungen s. unter Tab. 52

4.3.6 Verteilungen nach saisonaler Depression

Saisonale Depression (SAD) wurde über die von Kasper et al. (1989) aufgestellten Kriterien ermittelt (s. Kap. 3.3.1) und als dichotomer Phänotyp betrachtet, der nachfolgend auf Alters- und Geschlechtsunterschiede untersucht werden sollte. Abbildung 60 zeigt die Verteilung von saisonaler Depression in den beiden Altersgruppen. Es existiert ein um 7,5% höherer Anteil an unter SAD leidenden Probanden im jungen Kollektiv im Vergleich zum älteren Probandenkollektiv. Ein Test auf signifikante Unterschiede in Tabelle 61 zeigte einen Wert von $P = 0,074$ an. Damit sind die beiden Verteilungen der unterschiedlichen Altersgruppen auf dem 5%-Signifikanzniveau nicht voneinander verschieden, jedoch liegt der Wert nahe an der Signifikanzgrenze.

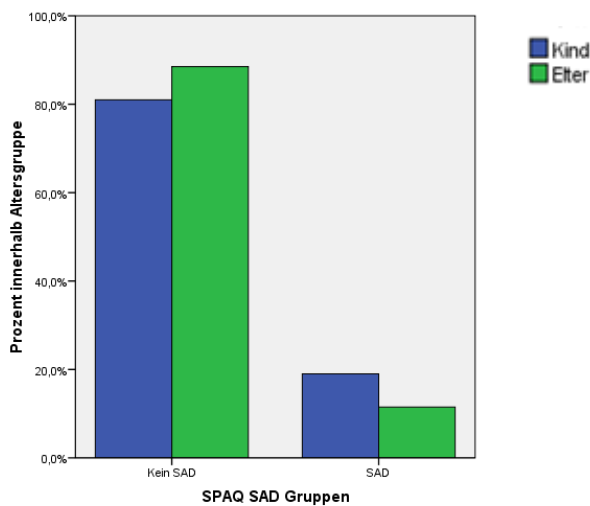


Tabelle 61: SAD: Vergleich der Phänotypenverteilungen beider Altersgruppen

N	Chi ²	FG	P
300	3,12	1	0,078

Abkürzungen s. unter Tab. 52

Abbildung 60: Verteilungen der SAD nach Altersgruppe

Abbildung 61 zeigt die Verteilungen der Phänotypen nach Alter und Geschlecht. Bei den Männern stellt das junge Kollektiv einen um 4,7% höheren Anteil an SAD-identifizierten Individuen als das männliche Elternkollektiv. In der Gruppe der Frauen sind im Kinderkollektiv im Vergleich zum Elternkollektiv ebenfalls mehr Probandinnen von SAD betroffen. Der Unterschied beträgt hier 8,2%. Innerhalb der Altersgruppen lässt sich bei der Gruppe der Eltern ein um 3% höherer SAD-Anteil bei den Frauen gegenüber den Männern erkennen, bei dem jungen Probandenkollektiv sind es 6,5% mehr innerhalb der Gruppe der Frauen gegenüber den Männern. Tabelle 62 zeigt diese Verteilungsunterschiede zwischen den Altersgruppen nach Geschlecht. Weder in der Gruppe der Männer, noch in der Gruppe der Frauen ist ein signifikanter Verteilungsunterschied zwischen den Altersgruppen

vorhanden. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten liegen bei $P = 0,452$ bei der Gruppe der Männer und $P = 0,161$ in der Gruppe der Frauen.

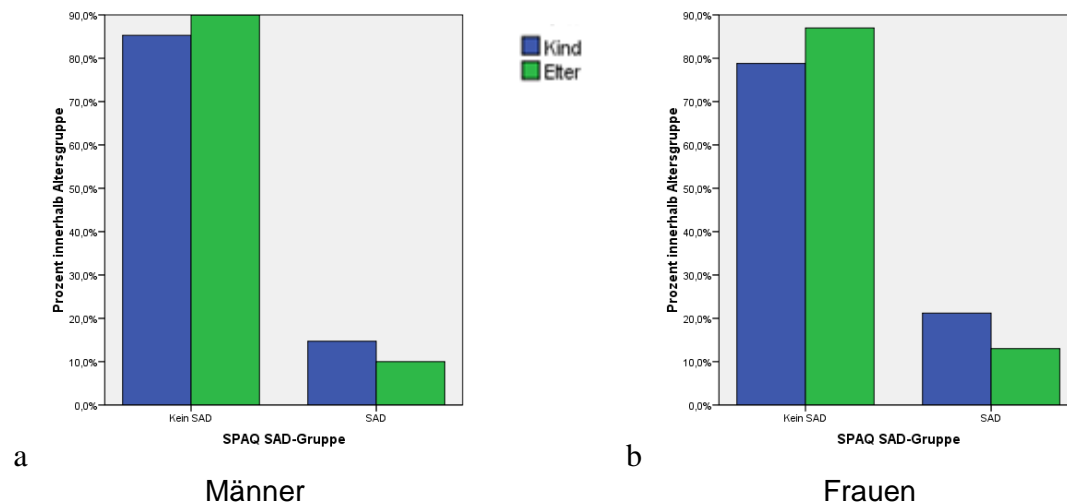


Abbildung 61a, 61b: Verteilungen der SAD-Phänotypen nach Alter und Geschlecht

Tabelle 62: Altersunterschiede in der Verteilung der SAD nach Geschlecht

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Männer	134	0,57	1	0,452
Frauen	166	1,97	1	0,161

Abkürzungen s. unter Tab. 52

In den Abbildungen 61a und 61b sind die Verteilungen von SAD in den Altersgruppen jedes Geschlechts dargestellt. Es ist innerhalb der Altersgruppen jeweils ein höherer Anteil an SAD in der Gruppe der Frauen zu erkennen, der statistisch untersucht wurde. Tabelle 63 zeigt die Resultate der Tests auf Verteilungsunterschiede zwischen den Geschlechtern innerhalb der Altersgruppen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($P > 0,05$).

Tabelle 63: Geschlechtsunterschiede der SAD innerhalb der Altersgruppen

Gruppe	N	Chi ²	FG	P
Eltern	200	0,44	1	0,506
Kinder	100	0,62	1	0,432

Abkürzungen s. unter Tab. 52

4.4 Zusammenhänge zwischen den Chronotypenkategorien

In diesem Kapitel soll beschrieben werden, wie die Einteilungen der Chronotypen nach dem D-MEQ und dem Schlafmittelpunkt miteinander korrelieren, um zu erkennen, ob mit beiden Methoden derselbe Phänotyp ermittelt wird. Dies geschah für die Kollektive der Eltern und Kinder separat, da die Eltern bezüglich der Einteilung nach D-MEQ altersvalidiert wurden (s. Kap. 3.3.1). Die Originaleinteilung nach Horne und Östberg (1969) fand aufgrund der Verteilungsverschiebung zum Frühtyp (s. Kap. 4.2.1) in dieser Studie nur im Kinderkollektiv Anwendung.

4.4.1 Kinder

Der numerische Schlafmittelpunkt der Kinder korrelierte positiv mit den inversen Punkten des D-MEQ. Dieser Zusammenhang ist hochsignifikant (s. Tab. 64).

Tabelle 64: Kinder: Korrelationen der numerischen Schlafmittelpunkte mit den inversen D-MEQ-Punktwerten

Testvariable		MSF (Uhrzeit)
D-MEQ Punkte invers	r	0,696
	P	<0,001
	N	100

N = Anzahl, P = Irrtumswahrscheinlichkeit, r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

Eine Korrelationen zwischen den Phänotypenklassen der 10%- und 30%-Perzentile des MSF mit denen des D-MEQ waren in allen Fällen positiv, allerdings in ihrer Höhe nur moderat. Erkennbar ist eine minimal abgeschwächte Korrelation zwischen den D-MEQ-Chronotypen und den 30%-MSF-Chronotypen im Vergleich zur 10%-MSF-Einteilung. Die beiden MSF-basierten Phänotypen korrelieren ebenfalls nur moderat miteinander; die Korrelation ist ebenso stark wie die mit dem D-MEQ-Phänotypen. Die Korrelationen wurden mittels Spearman-Korrelation für nicht-parametrische Variablen durchgeführt (s. Tabelle 65). Alle Korrelationen sind hochsignifikant ($P < 0,001$).

Tabelle 65: Kinder: Korrelationen zwischen den Phänotypen der verschiedenen Chronotypeneinteilungen

Testvariable		MCTQ - Chronotyp (30%-Gruppe MSF)	MCTQ - Chronotyp (10%-Gruppe MSF)	D-MEQ - Chronotyp (Gruppe)
MCTQ - Chronotyp (30%-Gruppe MSF)	r	1,000	0,550	0,537
	P	-	<0,001	<0,001
	N	100	100	100
MCTQ - Chronotyp (10%-Gruppe MSF)	r	0,550	1,000	0,553
	P	<0,001	-	<0,001
	N	100	100	100
D-MEQ - Chronotyp (Gruppe)	r	0,537	0,553	1,000
	P	,000	,000	-
	N	100	100	100

Abkürzungen s. Tabelle 64

Beim Vergleich Chronotypenkategorien zeigt sich, dass die 30%-MSF-Perzentilgruppen im Kinderkollektiv ähnlich hoch mit den D-MEQ-Chronotypengruppen und den 10%-Perzentilgruppen korrelieren. Da alle drei Einteilungen im selben Maße miteinander korrelieren, kann angenommen werden, dass durch alle derselbe Phänotyp beschrieben wird.

4.4.2 Eltern

Mittels Pearson-Korrelation wurde ein Zusammenhang zwischen Schlafmittelpunkt und den inversen Punkten des D-MEQ untersucht. Beide Variablen waren normalverteilt. Die Variablen korrelieren positiv und hochsignifikant (s. Tab. 66).

Tabelle 66: Eltern: Korrelationen der numerischen Schlafmittelpunkte mit den inversen D-MEQ-Punktwerten

Testvariable		MSF (Uhrzeit)
D-MEQ Punkte invers	r	0,641
	P	<0,001
	N	200

Abkürzungen s. Tabelle 64

Es wurden weiterhin Spearman-Korrelationen für nicht-parametrische Variablen zwischen den Phänotypen des D-MEQ in der validierten Version nach Taillard et al. (2004), der 10%-MSF-Einteilung sowie der 30%-MSF-Einteilung vorgenommen. Die Korrelation ist für den validierten D-MEQ-Phänotyp höher mit der 30%-MSF-Einteilung als mit der 10%-MSF-

Einteilung. Die erste Korrelation ist moderat, die zweite mäßig (s. Tab. 67). Alle Korrelationen sind hochsignifikant ($P < 0,001$).

Tabelle 67: Eltern: Korrelationen der Chronotypenverteilungen

Testvariablen		MCTQ - Chronotyp (30%-Gruppe MSF)	MCTQ - Chronotyp (10%-Gruppe MSF)	D-MEQ - Chronotyp validiert (Taillard et al. 2004)
MCTQ - Chronotyp (30%-Gruppe MSF)	r	1,000	0,553	0,566
	P	-	<0,001	<0,001
	N	200	200	200
MCTQ - Chronotyp (10%-Gruppe MSF)	r	0,553	<0,001	0,356
	P	<0,001	-	<0,001
	N	200	200	200
D-MEQ - Chronotyp validiert (Taillard et al. 2004)	r	0,566	0,356	1,000
	P	<0,001	<0,001	-
	N	200	200	200

Abkürzungen s. Tabelle 64

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in beiden Altersgruppen die kontinuierlichen Merkmale des numerischen Schlafmittelpunktes und der D-MEQ-Punkteinteilung hoch miteinander korrelieren. Die kategorisierten Phänotypen hingegen weisen niedrigere Korrelationen zwischen den verschiedenen Methoden eine niedrigere Korrelation miteinander auf.

Insgesamt fällt zudem auf, dass die Korrelationen zwischen validiertem D-MEQ, 10%-MSF-Perzentilgruppen und 30%-MSF-Perzentilgruppen unterschiedlich hoch sind. Die 10%-MSF-Perzentilgruppen korreliert niedriger mit der altersvalidierten D-MEQ-Kategorisierung im Kollektiv der älteren Probanden. Die 30%-MSF-Perzentilgruppen hingegen weisen in der Korrelation mit den validierten D-MEQ-Chronotypengruppen einen höheren Korrelationskoeffizienten auf. Im älteren Probandenkollektiv sollte somit zur Chronotypenbestimmung die Einteilung nach 30%-MSF-Perzentil verwendet werden und die 10%-MSF-Einteilung weniger Beachtung finden.

4.5 Prüfung der Genotypenverteilung auf Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Tabelle 68 enthält Informationen der untersuchten Marker hinsichtlich der Differenz der beobachteten und berechneten Heterozygotität und somit der Abweichung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium, welches eine zufällige Verteilung der Allele in der Population nach den Mendel-Regeln beschreibt.

Tabelle 68: Hardy-Weinberg-Gleichgewicht der untersuchten Marker in den Probandenkollektiven

Gruppe	Name	ObsHET	PredHET	HW-P	MAF	Allele
Eltern	SNP1	0,310	0,289	0,454	0,175	C / T
	Del45	0,415	0,465	0,161	0,368	4 / 5
	SNP2	0,370	0,403	0,304	0,280	T / C
ältere Männer	SNP1	0,340	0,295	0,246	0,180	C / T
	Del45	0,480	0,484	1,000	0,410	4 / 5
	SNP2	0,320	0,365	0,311	0,240	T / C
ältere Frauen	SNP1	0,280	0,282	1,000	0,170	C / T
	Del45	0,350	0,439	0,066	0,325	4 / 5
	SNP2	0,420	0,435	0,857	0,320	T / C
Kinder	SNP1	0,340	0,320	0,821	0,200	C / T
	Del45	0,460	0,455	1,000	0,350	4 / 5
	SNP2	0,380	0,375	1,000	0,250	T / C
jüngere Männer	SNP1	0,412	0,360	0,817	0,235	C / T
	Del45	0,412	0,438	0,952	0,324	4 / 5
	SNP2	0,471	0,389	0,499	0,265	T / C
jüngere Frauen	SNP1	0,303	0,298	1,000	0,182	C / T
	Del45	0,485	0,463	0,958	0,364	4 / 5
	SNP2	0,333	0,367	0,613	0,242	T / C

ObsHET = beobachtete Heterozygotität, PredHET = erwartete Heterozygotität, HW-P = P-Wert für des Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, MAF = Frequenz des selteneren Allels

Alle Polymorphismen zeigen Signifikanzwerte mit $P > 0,05$ und sind damit im Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die erwarteten Heterozygotitäten befinden sich nahe den beobachteten. Somit ist eine zufällige Allelverteilung in allen Probandenkollektiven anzunehmen.

4.6 Genetische Kopplung der untersuchten Marker und Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen

Um die gemeinsame Vererbung der untersuchten Markern festzustellen und zu erkennen, ob zwischen Ihnen Rekombination auftritt, wurden mittels Haploview Kopplungstests der Marker durchgeführt. Das ist für diese Studie von Bedeutung, da Haplotypen nur für eng miteinander gekoppelte Marker ohne Rekombination formuliert werden können. Somit ist diese Untersuchung vorbereitend für die Haplotypenanalysen notwendig.

Bereits in den Sequenzierausdrucken konnten Hinweise auf Kopplung von Allelen gefunden werden. So wiesen Individuen, welche homozygot für den 5-Repeat waren, ausschließlich das T-Allel des SNP2 (rs2640909), nicht jedoch das alternative C-Allel auf. Hinsichtlich des Minisatelliten heterozygote Individuen wiesen das T-Allel häufig auf, jedoch homozygote 4-Repeat-Träger niemals. Der C/T-SNP1 (rs2640908) schien nicht solchen Regelmäßigkeiten zu folgen.

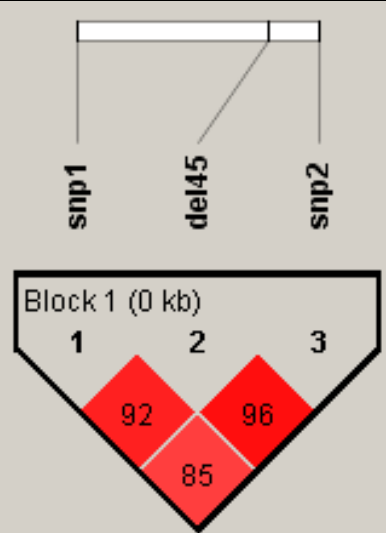
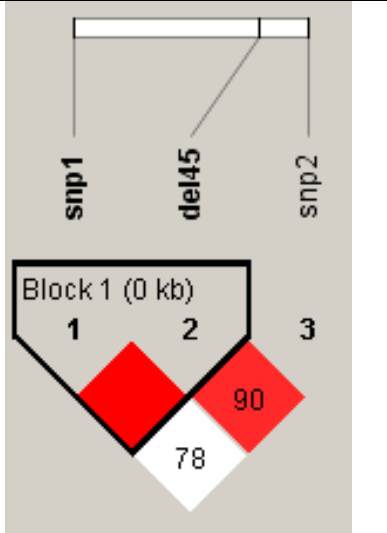
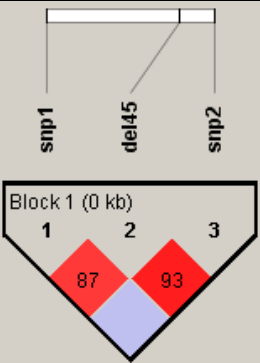
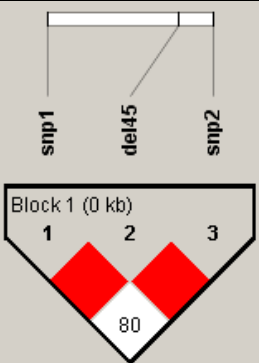
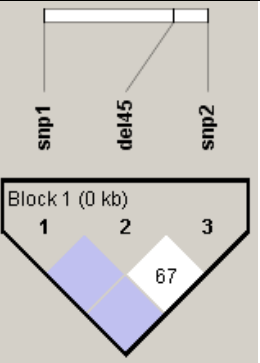
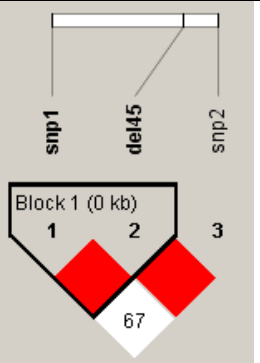
Um diese Beobachtung zu untersuchen, erfolgte eine Kopplungsanalyse mittels Haploview. In Tabelle 69 ist die Kopplung der Marker in den verschiedenen Fall-Kontroll-Gruppen mittels LOD und schematisch mittels D' -Grafik angegeben. In Letzterer sind die relativen Distanzen zwischen den Markern zu erkennen. Die Stichproben zeigen eine höhere Kopplung des Del45 mit dem SNP2 (rs2640909) als zwischen SNP1 (rs2640908) und Del45. Dies gilt sowohl für das Kollektiv der Eltern (LOD = 15,33 bzw. LOD = 6,03) als auch für das Kollektiv der Kinder (LOD = 4,55 bzw. LOD = 4,10). Die gleiche Beobachtung kann in den Kollektiven der älteren Frauen, der älteren Männer sowie der jüngeren Frauen nachvollzogen werden (s. Tab. 69). In diesen Gruppen sind die SNPs SNP1 und SNP2 miteinander nur schwach gekoppelt, was sich in einem LOD-Wert < 3 oder einem D' -Wert ohne Signifikanz äußert. Letztere sind in der Grafik blau hinterlegt. Allein das Kollektiv der jüngeren Männer scheint dieser Regelmäßigkeit nicht zu folgen. Die Marker sind in keinem Fall signifikant miteinander gekoppelt und die Kopplung SNP2-Del45 ist hier die schwächste (LOD = 0,62).

Im TDT-Test zeigte sich allerdings eine Kopplung aller Marker (bei einem Grenzwert von LOD > 3), wobei in Analogie zu den oben gefundenen Ergebnissen die Kopplung SNP1-SNP2 am schwächsten war (LOD = 5,24). Dies kann Tabelle 70 entnommen werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Kopplung in allen Gruppen zwischen dem Del45 und dem SNP2 am höchsten ist. Diese Tendenz bestätigt sich ebenfalls in der TDT-Analyse (s. Tabelle 70). Insgesamt kann also angenommen werden, dass eine Kopplung zwischen allen Markern besteht, jedoch Rekombination bezüglich des Del45 stattfand, wenn auch nur in kleinem Rahmen, wobei das C-Allel des SNP2 ausschließlich in Kombination mit dem 4-Repeat zu finden zu sein scheint. Die Kopplungsschwankungen in

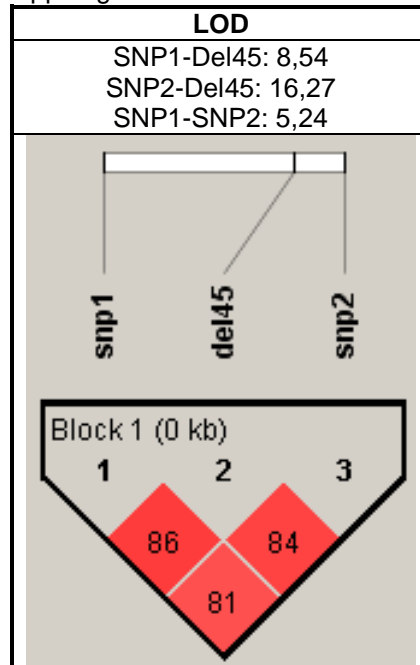
den Geschlechtergruppen, speziell im Kollektiv der jüngeren Männer, rühren von verschiedenen Stichprobengrößen her. Die Werte aus der TDT-Analyse sind von allen hier dargestellten als am verlässlichsten zu betrachten, da sie sich auf alle Individuen bezieht.

Tabelle 69: Kopplung der verschiedenen Marker in Fall-Kontroll-Studien

Eltern		Kinder	
LOD			
SNP1-Del45: 6,03 SNP2-Del45: 15,88 SNP1-SNP2: 2,74		SNP1-Del45: 4,10 SNP2-Del45: 4,55 SNP1-SNP2: 1,35	
			
Männer	Frauen	Männer	Frauen
LOD			
SNP1-Del45: 2,90 SNP2-Del45: 7,27 SNP1-SNP2: 1,30	SNP1-Del45: 3,50 SNP2-Del45: 8,75 SNP1-SNP2: 1,65	SNP1-Del45: 1,40 SNP2-Del45: 0,62 SNP1-SNP2: 1,00	SNP1-Del45: 2,65 SNP2-Del45: 4,50 SNP1-SNP2: 0,63
			

Für jeden Phänotyp wurden die Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen in den Fall- sowie der Kontrollgruppen berechnet. In Anhang A 9 finden sich diese Ergebnisse, sortiert nach den Probandengruppen der Fall-Kontroll-Studien sowie den einzelnen chronobiologischen Phänotypen.

Tabelle 70: Kopplung der verschiedenen Marker im TDT-Test



4.7 Kopplungsanalysen bei dichotomen Phänotypen mittels TDT

In dem folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Kopplungsanalysen mittels PBAT und Haploview aufgeführt. Mit Haploview und PBAT wurden Kopplungsanalysen von Allel- und Haplotypen mit dem betrachteten Merkmal mittels TDT-Test vorgenommen. Hierbei wurden alle möglichen, sich aus den Allelen der untersuchten Marker ergebenden Haplotypen auf Kopplungen mit den jeweiligen Phänotypen überprüft. Allen Kopplungen wurde zunächst ein 5%-Signifikanzniveau zugrunde gelegt und dieses anschließend mittels Bonferronikorrektur angepasst. Da die Anzahl der zu testenden Phänotypen $N = 10$ beträgt, wurden hierbei sämtliche P-Werte mit der Anzahl der durchgeführten Teste multipliziert.

Kopplungen, bei denen das betrachtete Allel in der Gruppe der Merkmalsträger signifikant häufiger vererbt wird als rechnerisch angenommen (Übertransmission), werden als positive Kopplungen, solche mit einer signifikanten Untertransmission des Allels als negative Kopplungen bezeichnet.

4.7.1 Kopplungen zwischen genetischen Markern und Chronotyp

Spättyp nach dem D-MEQ

Es konnten im TDT-Test mittels PBAT keine signifikanten Übertransmissionen der betrachteten SNPs und Haplotypen beim Spättyp mittels D-MEQ gefunden werden. Dasselbe gilt für die Analysen mittels Haploview. Hier ergaben sich ebenfalls in einer Analyse der einzelnen Polymorphismen und Haplotypen keine signifikanten Kopplungen mit dem D-MEQ-Spättyp. Die vollständigen Ergebnisse finden sich in den Tabellen 1 und 2 im Anhang A 10.

Frühtyp nach dem D-MEQ

Analog zum D-MEQ-Spättyp wurde im Folgenden auch der D-MEQ-Frühtyp auf mögliche Kopplungen mit den untersuchten Allelen und Haplotypen getestet. Hinsichtlich eines potentiellen Transmissionsungleichgewichts der einzelnen Polymorphismen oder Haplotypen konnten keine statistisch signifikanten Über- oder Untertransmissionen beim D-MEQ-Frühtyp gefunden werden. Dies gilt für die Analyse mittels PBAT als auch für die Analyse durch Haploview. Die Gesamtergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 im Anhang A 10 aufgelistet.

Spättyp nach dem Schlafmittelpunkt (10%-Perzentil)

Mittels TDT-Test wurden die 10%-MSF-Spättypen auf eine potentielle Übertransmission von Einzelpolymorphismen oder Haplotypen getestet. Jedoch ergaben sich weder mittels Haploview noch mittels PBAT signifikante Kopplungen. Die Gesamtergebnisse sind in den Tabellen 5 und 6 im Anhang A 10 zu finden.

Frühtyp nach dem Schlafmittelpunkt (10%-Perzentil)

In der Analyse mittels PBAT konnten keine signifikanten Kopplungen zwischen den betrachteten genetischen Markern und dem 10%-MSF-Frühtyp gezeigt werden. In Tabelle 71 ist das Ergebnis der Einzel-SNP-Analyse durch Haploview dargestellt. Mittels Haploview konnte eine Übertransmission des 4-Repeats im 10%-MSF-Frühtyp nahe dem 5%-Signifikanzniveau gefunden werden ($P = 0,059$). Nach der Bonferronikorrektur blieb das

Ergebnis nicht signifikant. Die vollständigen Ergebnisse sind Tabelle 7 und 8 im Anhang A 10 zu entnehmen.

Tabelle 71: Kopplung des Del45*4-Allels mit dem 10%-MSF-Frühtyp, analysiert mittels Haploview

Polymorphismus	Allel	N	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P	P (korr.)
Del45	4	68	0,630	6 / 1	3,57	0,059	0,588

P = Irrtumswahrscheinlichkeit, (korr.) = korrigiert für multiple Teste, N = Anzahl an informativen Familientrios

Spättyp nach dem Schlafmittelpunkt (30%-Perzentil)

Mittels PBAT konnten keine signifikanten Kopplungen zwischen einem der untersuchten Allele und dem 30%-MSF-Spättyp auf dem 5%-Signifikanzniveau gefunden werden.

Tabelle 72 zeigt die berechneten signifikanten Zusammenhänge von Markern und Haplotypen mit dem 30%-MSF-Spättyp, berechnet mittels Haploview. Es konnte eine signifikante Kopplung des 30%.MSF-Spättyps mit dem SNP2*T-Allel (P = 0,050) gezeigt werden. Letztere war nur auf 5%-Niveau signifikant, jedoch nicht mehr nach der Bonferronikorrektur (P(korr.) = 0,498).

Die gesamten Ergebnisse aus beiden Analysen sind in Tabelle 9 und 10 im Anhang A 10 aufgeführt.

Tabelle 72: Kopplung des SNP2*T-Allels mit dem 30%-MSF-Spättyp, analysiert mittels Haploview

Polymorphismus	Allel	N	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P	P(korr.)
SNP2	T	58	0,717	15 / 6	3,88	0,050	0,498

Abkürzungen s. unter Tab. 71

Frühtyp nach dem Schlafmittelpunkt (30%-Perzentil)

Bei einer Berechnung mittels PBAT konnten im 30%-MSF-Spättyp keine signifikanten Über- oder Untertransmissionen gezeigt werden.

Tabelle 73 zeigt eine signifikante Kopplung zwischen dem 4-Repeat und dem 30%-MSF-Frühtyp, berechnet mit Haploview. Es wurde eine mit P = 0,050 signifikante Kopplung festgestellt, bei welcher das 4-Repeat bei Merkmalsträgern häufiger übertragen wird als bei nicht-Merkmalsträgern. Nach der Bonferronikorrektur blieb diese Übertransmission nicht signifikant (P(korr.) = 0,496). Ein ähnliches, knapp über dem 5%-Signifikanzniveau liegendes Ergebnis konnte bereits in der Analyse des 10%-MSF-Frühtyps gefunden werden (vgl. Tab. 71). Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 11 und 12 im Anhang A 10 zusammengefasst.

Tabelle 73: Kopplung des Del45*4-Allels mit dem 30%-MSF-Frühtyp, analysiert mittels Haploview

Polymorphismus	Allel	N	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P	P (korr.)
Del45	4	68	0,630	15 / 6	3,59	0.050	0,496

Abkürzungen s. unter Tab. 71

4.7.2 Kopplungen zwischen genetischen Markern und Schlafqualität

Es ergaben sich keine signifikanten Kopplungen zwischen einer schlechten Schlafqualität und einem der untersuchten Marker. Dies gilt für Haploview als auch für PBAT. Die vollständigen Ergebnisse finden sich in Tabelle 13 und 14 im Anhang A 10.

4.7.3 Kopplungen zwischen genetischen Markern und Tagesschläfrigkeit

Es konnten mittels TDT-Test keine signifikanten Kopplungen zwischen den betrachteten Polymorphismen und den sich aus ihnen ergebenden Haplotypen gefunden werden. Dies gilt für die Analyse mittels PBAT als auch für die Analyse mittels Haploview. Die gesamten Berechnungen sind im Anhang A 10 in den Tabellen 15 und 16 aufgeführt.

4.7.4 Kopplung zwischen genetischen Markern und Saisonalität sowie saisonaler Depression

Tabelle 74 zeigt die Kopplungen zwischen Haplotypen und der Saisonalität, ermittelt durch PBAT. Die Haplotypen T4, 4C und T4C zeigen eine Untertransmission bei Probanden mit Saisonalität ($P = 0,050$ bzw. $P = 0,043$ bzw. $P = 0,046$), wohingegen der Haplotyp 5T eine Übertransmission bei Merkmalsträgern aufweist ($P = 0,033$). Somit werden die genannten, den 4-Repeat beinhaltenden Haplotypen auf Probanden mit Saisonalität signifikant seltener, der Haplotyp 5T signifikant häufiger vererbt.

Tabelle 74: Kopplungen von Haplotypen mit der Saisonalität, analysiert mittels PBAT

Polymorphismen	Haplotyp	N	Frequenz	P	P (korr.)	Power	Heritabilität
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,050	-0,500	0,199	0,024
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,042	-0,420	0,158	0,041
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,033	0,330	0,110	0,026
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,045	-0,450	0,050	0,038

Abkürzungen s. unter Tab. 71

Mittels Haploview hingegen konnte keine Kopplung im Bereich des 5%-Signifikanzniveaus zwischen einem Marker oder einem Haplotyp und der Saisonalität gefunden werden. Die Tabellen mit den Daten sind im Anhang A 10 in den Tabellen 17 und 18 aufgeführt.

Ferner konnten keine signifikanten Kopplungen zwischen saisonaler Depression und einem genetischen Marker oder einem Haplotyp gezeigt werden. In den Tabellen 19 und 20 im Anhang A 10 finden sich die diesbezüglichen Ergebnisse.

4.8 Kopplungsanalysen für kontinuierliche Phänotypen mittels TDT

In diesem Kapitel sind die Resultate der Kopplungstests für kontinuierliche Phänotypen aufgelistet. Die Phänotypendefinitionen sind in Kapitel 3.3.1 erklärt. Steigende Punktzahl (oder analog späterer numerischer Schlafmittelpunkt im Falle der MSF-Chronotypeneinteilung) bedeuten eine Zunahme der Ausprägung des betrachteten Phänotyps. Alle Kopplungen wurden mit PBAT errechnet. Es wurden die kontinuierlichen Phänotypen „D-MEQ-Punktwert“, „numerischer Schlafmittelpunkt“, „PSQI-Punktwert“, „ESS-Punktwert“ und „GSS-Punktwert“ auf Kopplung mit allen Allelen der betrachteten Marker sowie den sich aus ihnen ergebenden Haplotypen getestet.

Es wurde zunächst ein 5%-Signifikanzniveau zugrunde gelegt, welches später mittels Bonferronikorrektur durch Multiplikation mit der Anzahl der Tests für jedes Allel oder jeden Haplotyp angepasst wurde. Da im Falle der kontinuierlichen Merkmale fünf Phänotypen betrachtet werden, wurden die erhaltenen P-Werte mit fünf multipliziert, um den korrigierten Wert (P(korr.)) zu erhalten.

Die Definitionen für positive oder negative Kopplungen gelten analog wie in Kap. 4.9 beschrieben.

4.8.1 Kopplungen zwischen genetischen Markern und Chronotyp

D-MEQ-Punktwert

Mittels PBAT konnten keine signifikanten Kopplungen zwischen einem der ausgewählten genetischen Marker oder eines Haplotyps mit dem über den D-MEQ ermittelten Punktwert gezeigt werden. Eine Auflistung mit den ausführlichen Ergebnissen befindet sich im Anhang A 10 in der Tabelle 21.

Numerischer Schlafmittelpunkt

Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem numerischen Schlafmittelpunkt und den betrachteten genetischen Markern oder Haplotypen. Keine der Kopplungen war auf dem 5%-Niveau signifikant. Die vollständigen Ergebnisse sind Tabelle 22 im Anhang A 10 zu entnehmen.

4.8.2 Kopplungen zwischen genetischen Markern und Schlafqualität

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSQI-Punktwert und den untersuchten genetischen Markern oder Haplotypen gefunden. Keine der errechneten Kopplungen war auf dem 5%-Niveau signifikant. Die vollständigen Daten sind in Tabelle 23 im Anhang A 10 aufgelistet.

4.8.3 Kopplungen zwischen genetischen Markern und Tagesschläfrigkeit

Es ergaben sich keine Kopplungen zwischen dem ESS-Punktwert und den untersuchten Allelen und Haplotypen auf dem 5%-Signifikanzniveau. Die Gesamtergebnisse sind in Tabelle 24 im Anhang A 10 einsehbar.

4.8.4 Kopplungen zwischen genetischen Markern und Saisonalität

Tabelle 75 enthält die Ergebnisse der Kopplungstests der Marker und Haplotypen hinsichtlich des GSS-Punktwertes mittels PBAT. Das SNP1*T-Allel sowie die Haplotypen T4 und TC sind signifikant mit dem GSS-Punktwert gekoppelt. Alle gefundenen Kopplungen sind auf 5%-Niveau signifikant ($P = 0,027$ bzw. $P = 0,023$ bzw. $P = 0,041$). Die maximale Heritabilität liegt beim SNP1*T-Allel bei 2,3%. Die P-Werte sind negativ, daher sind das Allel und der Haplotyp auf Merkmalsträger seltener vererbt als unter der Nullhypothese „keine Kopplung zwischen Marker und Phänotyp“ angenommen. Der genetische Effekt ist hingegen positiv. Die Haplotypen T4 und TC ergaben bereits in der Analyse des dichotomen Merkmals Saisonalität signifikante Untertransmissionen (vgl. Tab. 74). Keine der hier berechneten Kopplungen war nach der Bonferronikorrektur signifikant ($P(\text{korr.}) > 0,050$). Die Gesamtergebnisse sind in Tabelle 25 des Anhangs A 10 aufgelistet.

Tabelle 75: Kopplungen von Markern mit dem GSS-Punktwert, analysiert mittels PBAT

Polymorphismen	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	P (korr.)	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,019	-0,095	0,188	0,023
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,015	-0,075	0,141	0,014
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,041	-0,250	0,395	0,007

Abkürzungen s. unter Tab. 71, GSS = Global Seasonality Score

4.9 Assoziationsanalysen bei dichotomen Phänotypen

Um alters- oder geschlechtsabhängige Assoziationen zwischen Allelen bzw. Haplotypen und den untersuchten dichotomen Phänotypen zu ermitteln, wurden Fall-Kontroll-Studien (Assoziationstests) durchgeführt. Insbesondere sollen hiermit die Ergebnisse der Kopplungsstudien im dem dem TDT-Test nicht phänotypisch zugänglichen Kollektiv der Eltern untersucht werden. In den beiden Altersgruppen und den sich daraus ergebenden Geschlechtergruppen wurden Assoziationstests mit den dichotomen Phänotypen gemäß Kapitel 3.3.3.2 durchgeführt. Hierbei wurde innerhalb jeder Gruppe das Kollektiv der Merkmalsträger und nicht-Merkmalsträger hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines Allels oder Haplotyps verglichen. Dies geschah mittels Haploview und SPSS über Chi²-Tests, denen ein 5%-Signifikanzniveau zugrunde gelegt wurde. Das Signifikanzniveau wurde

anschließend mittels Bonferronikorrektur angepasst, wie bereits im Kapitel 4.7 beschrieben wurde.

Eine positive Assoziation eines Allels mit einem Phänotyp wird im Folgenden als eine signifikant erhöhte Frequenz dieses Allels in der Gruppe der Merkmalsträger gegenüber der Kontrollgruppe definiert. Die Definition einer negativen Assoziation erfolgt analog für eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigte Allelfrequenz in der Gruppe der Merkmalsträger.

4.9.1 Assoziation zwischen genetischen Markern und Chronotyp

Spättyp nach D-MEQ

Tabelle 76 beschreibt die signifikanten, über Haploview berechneten Assoziationen einzelner Marker und Haplotypen mit dem validierten D-MEQ-Spättyp. Es ist eine signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Frequenz des SNP2*C-Allels ($P = 0,031$) beim Spättyp im Kollektiv der älteren Männer zu erkennen. Eine weitere, jedoch ebenfalls nur auf dem 5%-Niveau signifikante, ebenfalls erhöhte Frequenz bei Merkmalsträgern konnte für den Haplotyp C4C im selben Kollektiv gezeigt werden ($P = 0,027$, $P(\text{korr.}) = 0,270$).

Nach der Bonferronikorrektur jedoch waren die oben genannten Assoziationen nicht mehr signifikant ($P(\text{korr.}) > 0,050$).

Tabelle 76: Assoziationen von Markern mit dem D-MEQ-Spättyp, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F / K	Chi ²	P	P(korr.)
Ältere Männer (N=100)	SNP2	C	0,329 / 0,192	4,63	0,031	0,310
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,322 / 0,184	4,83	0,027	0,270

P = Irrtumswahrscheinlichkeit, Chi² = Chi²-Wert, F / K = Frequenz der Allele in Fällen / Kontrollen, (korr.) = korrigiert für multiple Teste,

In Tabelle 77 sind die über SPSS mittels Chi²-Test berechneten Assoziationen des D-MEQ-Spättyps mit den betrachteten Markern und resultierenden Haplotypen dargestellt. Es konnten besonders im Kollektiv der älteren Männer Assoziationen zwischen Haplotypen und dem D-MEQ-Spättyp gefunden werden. Allen Haplotypen gemein ist die Anwesenheit des SNP2*C-Allels, welches auch einzeln bei diesem Kollektiv eine signifikant erhöhte Frequenz im Spättyp aufweist ($P = 0,010$, $P(\text{korr.}) = 0,100$). Dies gilt somit ebenfalls für die Haplotypen 4C ($P = 0,024$, $P(\text{korr.}) = 0,240$) und C4C ($P = 0,010$, $P(\text{korr.}) = 0,100$), analog den Ergebnissen der Analysen mittels Haploview (vgl. Tab.76), sowie auch für den Haplotyp 5C

($P = 0,005$, $P(\text{korr.}) = 0,050$) und den Haplotyp C5C ($P = 0,005$, $P(\text{korr.}) = 0,050$). Diese Ergebnisse sind auffällig, da sie für jeden betrachteten Haplotyp, unabhängig von seiner Kombination mit den Allelen des Minisatteliten, erhöhte Frequenzen bei Merkmalsträgern gegenüber Kontrollen zeigen und nur in diesem Kollektiv auftraten.

Im Probandenkollektiv der älteren Frauen zeigt der Haplotyp C4 beim Spättyp eine signifikant erniedrigte Frequenz gegenüber der Kontrollgruppe ($P = 0,034$, $P(\text{korr.}) = 0,340$). Im Elternkollektiv zeigte sich eine erhöhte Frequenz des Haplotypen 5C bei Merkmalsträgern ($P = 0,012$, $P(\text{korr.}) = 0,120$).

Im Kollektiv der Kinder ergab sich eine signifikant erniedrigte Frequenz des 4-Allels beim D-MEQ Spättyp ($P = 0,024$, $P(\text{korr.}) = 0,240$).

Außer den Assoziationen der Haplotypen 5C und C5C im Kollektiv der älteren Männer blieb nach der Bonferronikorrektur keine Assoziation signifikant ($P(\text{kor.}) > 0,050$).

Tabelle 77: Assoziationen von Markern mit dem D-MEQ-Spättyp, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Polymorphismus	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Ältere Männer (N = 100)	SNP2	C	0,571 / 0,308	6,59	0,010	0,100
	Del45 SNP2	4 C	0,571 / 0,338	5,07	0,024	0,240
	Del45 SNP2	5 C	0,286 / 0,077	7,79	0,005	0,050
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,571 / 0,308	6,59	0,010	0,100
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,286 / 0,077	7,78	0,005	0,050
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	C 4	0,718 / 0,885	4,51	-0,034	-0,340
Eltern (N = 200)	Del45 SNP2	5 C	0,257 / 0,119	6,27	0,012	0,120
Kinder	Del45	4	0,750 / 0,926	-*	0,024	0,240

Abkürzungen s. unter Tab. 76, * = Berechnung durch Fishers exakten Test

Frühtyp nach D-MEQ

Mittels Haploview konnten keine signifikanten Allelfrequenzunterschiede zwischen der Kontrollgruppe und dem D-MEQ-Frühtyp für ein Allel oder einen Haplotyp gezeigt werden.

In Tabelle 78 beschreibt eine signifikant erhöhte Frequenz des Haplotyps C4 beim D-MEQ-Frühtyp im Vergleich zur Kontrollgruppe im Kollektiv der älteren Frauen, welche mittels SPSS berechnet wurde. Auffällig ist hierbei, dass dieser Haplotyp hinsichtlich des D-MEQ-Spättyps für dieses Kollektiv bereits eine signifikant erniedrigte Frequenz aufwies (vgl. Tab. 83). Dieses Ergebnis war allerdings nur auf 5%-Niveau signifikant, jedoch nicht nach der Bonferronikorrektur ($P = 0,036$, $P(\text{korr.}) = 0,360$). In den Tabelle 3 und 4 im Anhang A 11 finden sich alle errechneten Daten.

Tabelle 78: Assoziation des C4-Haplotyps mit dem D-MEQ-Frühtyp, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	C 4	0,962 / 0,770	4,77	0,036	0,360

Abkürzungen s. unter Tab. 76

Spättyp nach dem Schlafmittelpunkt (10%-Perzentil)

Tabelle 79 enthält die signifikanten Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen dem 10%-MSF-Spättyp und den betrachteten Markern sowie Haplotypen, berechnet mittels Haploview. Es wurden zwei signifikante Assoziationen im Kollektiv der älteren Frauen gefunden, jedoch keine in anderen Probandenkollektiven. Es konnte eine signifikant erhöhte Frequenz des SNP2*T-Allels ($P = 0,011$, $P(\text{korr.}) = 0,110$) und eine erniedrigte Frequenz des C4C-Haplotypen ($P = 0,013$, $P(\text{korr.}) = 0,130$) beim 10%-MSF-Spättyp gezeigt werden. Keine der Assoziationen war nach der Bonferronikorrektur signifikant ($P(\text{korr.}) > 0,050$).

Tabelle 79: Assoziationen von Markern mit dem 10%-MSF-Spättyp, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Ältere Frauen (N=100)	SNP2	T	0,944 / 0,654	6,36	0,011	0,110
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,056 / 0,339	6,12	0,013	0,130

Abkürzungen s. unter Tab. 76

Tabelle 80 beschreibt die über SPSS berechneten signifikanten Frequenzunterschiede zwischen dem 10%-MSF-Frühtyp und der Kontrollgruppe für die beachteten Marker sowie Haplotypen. Alle Marker/Haplotypen zeigen bei der Gruppe der Merkmalsträger signifikant erniedrigte Frequenzen gegenüber der Kontrollgruppe, also negative Assoziationen.

Assoziationen des Allels SNP2*C sowie der Haplotypen 4C und C4C mit dem 10%-MSF-Spättyp wurden im Kollektiv der älteren Frauen berechnet ($P = 0,012$, $P(\text{korr.}) = 0,120$ bzw. $P = 0,013$, $P(\text{korr.}) = 0,130$ bzw. $P = 0,012$, $P(\text{korr.}) = 0,120$). Letzterer Haplotyp zeigte bereits mittels Haploview für dieses Kollektiv eine negative Assoziation (vgl. Tab.79).

Im Kollektiv der jüngeren Frauen konnte im 10%-MSF-Spättyp eine signifikant erniedrigte Frequenz des 4-Repeats gefunden werden ($P = 0,047$, $P(\text{korr.}) = 0,470$), welche ebenfalls im Kollektiv der Kinder insgesamt zu finden ist ($P = 0,024$, $P(\text{korr.}) = 0,240$). Zusätzlich ergab sich im Probandenkollektiv der Kinder ein überzufällig selten auftretender C4-Haplotyp im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($P = 0,021$, $P(\text{korr.}) = 0,210$).

Nach der Korrektur gemäß Bonferroni blieb keine der oben genannten Assoziationen mit dem 10%-MSF-Spättyp signifikant. Die gesamten Berechnungen sind den Tabellen 5 und 6 im Anhang A 11 zu entnehmen.

Tabelle 80: Assoziationen von Markern mit dem 10%-MSF-Spättyp, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Ältere Frauen (N=100)	SNP2	C	0,111 / 0,571	6,97	0,012	0,120
	Del45 SNP2	4 C	0,111 / 0,560	6,63	0,013	0,130
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,111 / 0,571	6,97	0,012	0,120
Jüngere Frauen (N = 66)	Del45	4	0,333 / 0,889	-*	0,047	0,470
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,600 / 0,900	7,16	0,024	0,240
	SNP1 Del45	C 4	0,600 / 0,878	5,45	0,041	0,410

Abkürzungen s. unter Tab. 76, * = Berechnung durch Fishers exakten Test

Auffällig ist der in allen Gruppen selten auftretende 4-Repeat im 10%-MSF-Spättyp. In allen drei Kollektiven ist entweder der 4-Repeat selbst (jüngere Frauen und Kinder) oder in Kombination als Haplotyp (ältere Frauen) signifikant selten im 10%-MSF-Spättyp, verglichen mit der Kontrollgruppe. Auch das SNP2*C-Allel zeigte diesen Effekt im Kollektiv der älteren Frauen, während über Haploview eine erhöhte Frequenz des SNP2*T-Allels für Merkmalsträger in diesem Kollektiv gefunden wurde.

Frühtyp nach dem Schlafmittelpunkt (10%-Perzentil)

Weder mittels SPSS noch mit Haploview ergaben sich im Vergleich mit Kontrollen signifikante Häufigkeitsunterschiede der Marker oder Haplotypen im 10%-MSF-Frühtyp. Die gesamten Daten aus der Analyse sind in den Tabellen 7 und 8 im Anhang A 11 aufgeführt.

Spättyp nach dem Schlafmittelpunkt (30%-Perzentil)

Tabelle 81 beschreibt die über Haploview berechneten Assoziationen zwischen den betrachteten genetischen Markern und dem 30%-MSF-Spättyp. Es konnten signifikante Assoziationen nur in den jungen Probandenkollektiven gezeigt werden.

Positive Assoziationen, also eine erhöhte Allelfrequenz in der Gruppe der Merkmalsträger gegenüber Kontrollen, wurden für den 5-Repeat (P = 0,009, P(korr.) = 0,090) und den ihn enthaltenden Haplotypen C5T (P = 0,018, P(korr.) = 0,180) im Kollektiv der jungen Männer gefunden.

Im Kollektiv der jungen Frauen traten bei Merkmalsträgern überzufällig häufig der 5-Repeat ($P = 0,007$, $P(\text{korr.}) = 0,070$) und das SNP2*T-Allel ($P = 0,024$, $P(\text{korr.}) = 0,240$) auf. Die Haplotypen 5T sowie C5 zeigen Kollektiv ebenfalls eine signifikant erhöhte Frequenz in der Gruppe der 30%-MSF-Spättypen ($P = 0,007$, $P(\text{korr.}) = 0,070$).

Tabelle 81: Assoziationen von Markern mit dem 30%-MSF-Spättyp, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Jüngere Männer (N=34)	Del45	5	0,471 / 0,176	6,72	0,009	0,090
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,436 / 0,174	5,51	0,018	0,180
Jüngere Frauen (N=66)	Del45	5	0,562 / 0,300	7,22	0,007	0,070
	SNP2	T	0,906 / 0,710	5,09	0,024	0,240
	SNP1 Del45	C 5	0,562 / 0,300	7,22	0,007	0,070
	Del45 SNP2	5 T	0,562 / 0,300	7,22	0,007	0,070
Kinder (N=100)	Del45 SNP2	4 C	0,094 / 0,290	5,08	0,024	0,240
	Del45	5	0,515 / 0,269	11,81	<0,001	0,006
	SNP2	T	0,848 / 0,701	5,10	0,024	0,240
	SNP1 Del45	C 4	0,348 / 0,500	4,10	0,042	0,420
	SNP1 Del45	C 5	0,515 / 0,269	11,81	<0,001	0,006

Abkürzungen s. unter Tab. 76

Im Kindergesamtkollektiv konnte, analog zum Kollektiv der jüngeren Frauen, eine signifikant erhöhte Frequenz des SNP2*T-Allels beim 30%-MSF-Spättyp gezeigt werden ($P = 0,024$, $P(\text{korr.}) = 0,240$). Analog zu den Kollektiven der jüngeren Frauen und Männer wurde im Kinderkollektiv zudem ein überzufälliges Auftreten des 5-Repeats gezeigt, welches hochsignifikant war ($P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$). Der Haplotyp C5 trat ebenfalls hochsignifikant häufiger bei diesem Phänotyp gegenüber der Kontrollgruppe auf ($P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$), während das Verhältnis für den Haplotyp C4 in diesem Kollektiv bei Merkmalsträgern umgekehrt war ($P = 0,024$, $P(\text{korr.}) = 0,240$).

Auffällig ist die überzufällige Häufigkeit des 5-Repeat bei Merkmalsträgern gegenüber den Kontrollgruppen bei allen drei jungen Probandenkollektiven. Dieser Frequenzunterschied ist sehr signifikant für das Kollektiv der jungen Frauen ($P = 0,007$, $P(\text{korr.}) = 0,070$) sowie für das der jungen Männer ($P = 0,009$, $P(\text{korr.}) = 0,090$). Im Gesamtkinderkollektiv ist diese erhöhte Allelfrequenz des 5-Repeats beim 30%-MSF-Spättyp hochsignifikant ($P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$).

Nach der Bonferronikorrektur blieben die Assoziation des 5-Repeats und des C5-Haplotyps im Kollektiv der Kinder signifikant ($P(\text{korr.}) = 0,006$), in den Kollektiven der jungen Frauen und Männer lagen diese Assoziationen nach der Korrektur nahe der 5%-Signifikanzgrenze ($P(\text{korr.}) = 0,070$ bzw. $P(\text{korr.}) = 0,090$).

Tabelle 82 beinhaltet die Ergebnisse der Chi²-Tests zur Prüfung von Frequenzunterschieden der genetischen Marker bzw. Haplotypen zwischen betrachteten moderaten Spättyp und den Kontrollen mittels SPSS.

Die meisten Assoziationen sind, analog zu den Ergebnissen der Berechnungen mittels Haploview, im Kindergesamtkollektiv sowie den Kollektiven der jüngeren Frauen und Männer zu finden. Auffällig ist eine systematisch geringere Häufigkeit des 4-Allels, des C4- und des 4C-Haplotypen in der Gruppe der Merkmalsträger im Vergleich mit den Kontrollen. Die gegenüber den Kontrollen erniedrigte Frequenz des 4-Allels beim 30%-MSF-Spättyp ist bei den Kollektiven der jüngeren Frauen sowie dem Kindergesamtkollektiv sogar sehr signifikant ($P = 0,005$, $P(\text{korr.}) = 0,050$ bzw. $P = 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,010$). Dieser Effekt konnte für die Kollektive der Kinder und der jüngeren Frauen für die den 4-Repeat enthaltenden Haplotypen bereits mittels Haploview gezeigt werden (vgl. Tab. 81).

Tabelle 82: Assoziationen von Markern mit dem 30%-MSF-Spättyp, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Jüngere Männer (N=100)	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,706 / 0,353	4,25	0,039	0,390
Ältere Frauen (N=100)	Del45	4	0,700 / 0,914	7,56	0,012	0,120
	SNP1 Del45	C 4	0,667 / 0,886	6,83	0,009	0,090
Jüngere Frauen (N=66)	Del45	4	0,625 / 0,940	-*	0,005	0,050
	SNP2	C	0,181 / 0,480	4,29	0,038	0,380
	Del45 SNP2	4 C	0,181 / 0,480	4,29	0,028	0,280
	Del45 SNP2	5 T	0,820 / 0,520	4,29	0,038	0,380
	SNP1 Del45	C 5	0,812 / 0,520	4,29	0,038	0,380
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,812 / 0,480	5,44	0,020	0,200
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,812 / 0,480	5,44	0,020	0,200
Kinder (N=100)	Del45	4	0,697 / 0,655	-*	0,001	0,010
	Del45	5	0,758 / 0,507	5,72	0,017	0,170
	SNP2	C	0,242 / 0,507	6,38	0,012	0,120
	Del45 SNP2	4 C	0,242 / 0,507	6,38	0,012	0,120
	Del45 SNP2	5 T	0,758 / 0,493	6,38	0,012	0,120
	SNP1 Del45	C 4	0,727 / 0,910	-*	0,033	0,330
	SNP1 Del45	C 5	0,758 / 0,493	6,38	0,012	0,120
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,273 / 0,478	3,84	0,050	0,500
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,758 / 0,448	8,58	0,003	0,030

Abkürzungen s. unter Tab. 76, * = Berechnung durch Fishers exakten Test

Eine gegensätzliche Assoziation ist für das 5-Allel sowie die Haplotypen C5 und 5T erkennbar. Hier ist für die jüngeren Probandenkollektive eine systematisch höhere Frequenz bei Merkmalsträgern im Vergleich zu den Kontrollen erkennbar. Der Haplotyp C5T zeigt bei allen jüngeren Probandengruppen im 30%-MSF-Spättyp eine signifikant erhöhte Frequenz. Im Gesamtkollektiv der Kinder ist diese genannte Assoziation sehr signifikant ($P = 0,003$,

P(korr.) = 0,030). Die Beobachtungen einer überzufälligen Häufigkeit des 5-Allels bei 30%-MSF-Spättypen bei der Berechnung mittels SPSS stimmen ebenfalls mit den über Haploview errechneten Assoziationen überein (vgl. Tab. 81). Sämtliche Ergebnisse der Analysen sind in Tabelle 9 und 10 im Anhang A 11 zu finden.

Nach der Bonferronikorrektur blieb die geringe Häufigkeit des 4-Allels bei Merkmalsträgern für die Kollektive der jüngeren Frauen und der Kinder signifikant ($P(\text{korr.}) < 0,050$). Dasselbe gilt für die erhöhte Häufigkeit des C5T-Haplotypen in der Gruppe der Merkmalsträger im Kollektiv der Kinder ($P(\text{korr.}) = 0,030$).

Somit kann als Zusammenfassung aus den Berechnungen in Tabelle 81 und 82 mittels der beiden Programme eine überzufällige Häufigkeit des 5-Repeats sowie eine signifikant erniedrigte Häufigkeit des 4-Repeats beim 30%-MSF-Spättyp festgehalten werden.

Frühtyp nach dem Schlafmittelpunkt (30%-Perzentil)

Tabelle 83 zeigt die Ergebnisse der Assoziationsanalyse zwischen den betrachteten genetischen Markern und dem 30%-MSF-Frühtyp mittels Haploview. Es wurde eine signifikant höhere Häufigkeit des C4C-Haplotypen im 30%-MSF-Frühtyp gegenüber Kontrollen im Kollektiv der älteren Frauen gefunden ($P = 0,045$, $P(\text{korr.}) = 0,450$). Dasselbe gilt im Kollektiv der jüngeren Frauen für den C4-Haplotyp ($P = 0,022$, $P(\text{korr.}) = 0,200$). Beim 30%-MSF-Spättyp waren diese Frequenzverhältnisse umgekehrt (vgl. Tab. 81, 82).

Keine der beiden Assoziationen war jedoch nach der Bonferronikorrektur signifikant.

Tabelle 83: Assoziationen von Markern mit dem 30%-MSF-Frühtyp, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,407 / 0,268	4,01	0,045	0,450
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1 Del45	C 4	0,577 / 0,375	5,18	0,022	0,220

Abkürzungen s. unter Tab. 76

In Tabelle 84 sind die mit SPSS berechneten Assoziationen zwischen dem 30%-MSF-Frühtyp und den genetischen Markern und Haplotypen zusammengefasst.

Auffällig ist, dass Haplotypen, welche den 5-Repeat enthalten, in den Kollektiven der jüngeren Frauen und der Eltern signifikant seltener bei den Merkmalsträgern als bei den Kontrollen auftreten.

Die umgekehrte Beobachtung gilt für die Kollektive der älteren Männer, jüngeren Frauen und Eltern für die den 4-Repeat enthaltenden Haplotypen.

Die Ergebnisse im Kollektiv der jüngeren Männer hingegen sind uneinheitlich. Signifikant erhöhte Frequenzen für Merkmalsträger gegenüber Kontrollen ergeben sich hier für alle gefundenen Haplotypen. Dies gilt daher für den Haplotyp T4T ($P = 0,028$, $P(\text{korr.}) = 0,280$) sowie ebenso für den Haplotyp T5T ($P = 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,010$) beim 30%-MSF-Spättyp. Systematische Auffälligkeiten fehlen somit für dieses Kollektiv.

Nach der Bonferronikorrektur blieb einzig die oben genannte Assoziation des T5-Haplotypen im Kollektiv der jüngeren Männer ($P(\text{korr.}) < 0,050$) für den 10%-MSF-Frühtyp signifikant. Die Gesamtdaten sind im Anhang A 11 in den Tabellen 11 und 12 aufgeführt.

Der im 30%-MSF-Frühtyp häufig auftretende 4-Repeat, im Gegensatz zum selteneren 5-Repeat für die meisten Kollektive, zeigt ein genau umgekehrtes Verhältnis der Allele verglichen mit den systematischen Erkenntnissen aus den Assoziationen mit dem 30%-MSF-Spättyp.

Tabelle 84: Assoziationen von Markern mit dem 30%-MSF-Frühtyp, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Ältere Männer (N = 100)	Del45 SNP2	4 T	0,618 / 0,818	4,81	0,028	0,280
Jüngere Männer (N=34)	SNP1	T	0,857 / 0,333	-*	0,028	0,280
	SNP1 Del45	T 4	0,857 / 0,333	-*	0,028	0,280
	SNP1 Del45	T 5	0,714 / 0,074	-*	0,001	0,010
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,875 / 0,333	-*	0,028	0,280
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,571 / 0,074	-*	0,010	0,100
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,857 / 0,296	-*	0,012	0,120
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP2	C	0,575 / 0,300	5,00	0,038	0,380
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,538 / 0,275	4,65	0,031	0,310
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,385 / 0,675	5,40	0,020	0,200
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,200	-*	0,018	0,180
Eltern (N = 200)	SNP1 Del45	T 5	0,060 / 0,173	4,89	0,027	0,270
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,060 / 0,165	4,40	0,036	0,360

Abkürzungen s. unter Tab. 76, * = Berechnung durch Fishers exakten Test

4.9.2 Assoziationen zwischen genetischen Markern und Schlafqualität

Über Haploview oder SPSS konnten keine signifikanten Frequenzunterschiede der Marker oder Haplotypen zwischen Merkmalsträgern und Kontrollen gefunden werden. Tabellen 13 und 14 im Anhang A 11 enthalten sämtliche Ergebnisse dieser Analysen.

4.9.3 Assoziationen zwischen genetischen Markern und Tagesschläfrigkeit

Die Berechnungen in Haploview führten nur in der Gruppe der jüngeren Männer zu signifikanten Frequenzunterschieden der Marker/Haplotypen zwischen Merkmalsträgern und Kontrollen. Diese zeigen für die Merkmalsträger eine überzufällige Häufigkeit des SNP2*C-Allels ($P = 0,014$, $P(\text{korr.}) = 0,140$), und des C4C-Haplotypen in der Gruppe der jungen Männer ($P = 0,041$, $P(\text{korr.}) = 0,410$). Der C5T-Haplotyp zeigt für dieses Kollektiv für die Gruppe der Merkmalsträger eine signifikant erhöhte Frequenz signifikant gegenüber den Kontrollen ($P = 0,016$, $P(\text{korr.}) = 0,160$). Allerdings waren diese Assoziationen nach erfolgter Bonferronikorrektur nicht mehr signifikant ($P(\text{korr.}) > 0,050$). In Tabelle 85 sind die Assoziationen der Marker und Haplotypen mit der Tagesschläfrigkeit zusammengestellt.

Tabelle 85: Assoziationen von Markern mit der Tagesschläfrigkeit, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Jüngere Männer (N = 34)	SNP2	C	0,500 / 0,192	5,95	0,014	0,140
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,062 / 0,379	5,79	0,016	0,160
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,438 / 0,187	4,14	0,041	0,410

Abkürzungen s. unter Tab. 76

Tabelle 86 beschreibt die über SPSS errechneten Frequenzunterschiede zwischen den einzelnen Markern und Haplotypen für die Merkmalsträger mit Tagesschläfrigkeit gegenüber einer Kontrollgruppe ohne dieses Merkmal. Im Kollektiv der jüngeren Männer konnte eine signifikant erniedrigte Frequenz des Del45*5-Allels ($P = 0,011$, $P(\text{korr.}) = 0,110$) und des Haplotyps 5T ($P = 0,011$, $P(\text{korr.}) = 0,110$) sowie C5 ($P = 0,011$, $P(\text{korr.}) = 0,110$) bei Merkmalsträgern gefunden werden.

Zudem lag im Kollektiv der jüngeren Frauen eine ebenfalls erniedrigte Frequenz des T5-Haplotypen bei Probandinnen mit Tagesschläfrigkeit im Vergleich mit der Kontrollgruppe vor ($P = 0,023$, $P(\text{korr.}) = 0,230$). Wegen der geringen Anzahl an Merkmalsträgern mussten alle Assoziationen mit dem exakten Test nach Fisher berechnet werden. Keine dieser Assoziationen war nach der Bonferronikorrektur signifikant ($P(\text{korr.}) > 0,050$).

Es ist auffällig, dass die gefundenen Assoziationen fast ausschließlich im Kollektiv der jüngeren Männer auftraten und im Falle des 5-Allels oder ihn enthaltenden Haplotypen eine erniedrigte Frequenz bei Merkmalsträgern zeigten. Die ausführlichen Ergebnisse sind in den Tabellen 15 und 16 im Anhang A 11 aufgelistet.

Tabelle 86: Assoziationen von Markern mit der Tagesschläfrigkeit, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Jüngere Männer (N = 34)	Del45	5	12,5 / 69,2	-*	0,011	0,110
	Del45 SNP2	5 T	12,5 / 65,4	-*	0,011	0,110
	SNP1 Del45	C 5	12,5 / 69,2	-*	0,011	0,110
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1 Del45	T 5	0,078 / 0,333	-*	0,023	0,230

Abkürzungen s. unter Tab. 76, * = Berechnung durch Fishers exakten Test

4.9.4. Assoziationen zwischen genetischen Markern und Saisonalität sowie saisonaler Depression

Es konnten Frequenzunterschiede zwischen Merkmalsträgern und Kontrollen für Allele und Haplotypen bezüglich des GSS-Kriteriums gezeigt werden, welches einen Teilaspekt des SAD-Diagnoseinstruments SPAQ darstellt und eine schwankende jahreszeitliche Befindlichkeit (Saisonalität) anzeigt.

Tabelle 87 beschreibt diese Frequenzunterschiede. Die Berechnungen fanden mittels Haploview statt. Hierbei wurden im Kollektiv der jungen Frauen eine signifikant erhöhte Allelfrequenz des SNP2*T-Allels ($P = 0,011$, $P(\text{korr.}) = 0,110$) sowie des 5-Allels und der C5- und 5T-Haplotypen bei Merkmalsträgern im Kollektiv der jüngeren Frauen ($P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$) festgestellt. Es konnte zusätzlich eine signifikant erniedrigte Frequenz des C4- ($P = 0,007$, $P(\text{korr.}) = 0,070$) und des 4C-Haplotypen ($P = 0,011$, $P(\text{korr.}) = 0,110$) bei Merkmalsträgern im Vergleich zu Kontrollen gezeigt werden.

Tabelle 87: Assoziationen von Markern mit der Saisonalität, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Jüngere Frauen (N = 66)	Del45	5	0,537 / 0,244	11,87	<0,001	0,006
	SNP2	T	0,870 / 0,679	6,33	0,011	0,110
	SNP1 Del45	C 4	0,315 / 0,551	7,20	0,007	0,070
	SNP1 Del45	C 5	0,537 / 0,244	11,87	<0,001	0,006
	Del45 SNP2	5 T	0,537 / 0,244	11,87	<0,001	0,006
	Del45 SNP2	4 C	0,130 / 0,321	6,33	0,011	0,110
Kinder (N = 100)	Del45 SNP2	5 T	0,444 / 0,279	5,71	0,016	0,160

Abkürzungen s. unter Tab. 76

Nach der Bonferronikorrektur blieben jedoch nur die Assoziationen des 5-Repeats und der C5- und 5T-Haplotypen in der Gruppe der jüngeren Frauen signifikant ($P(\text{korr.}) = 0,006$).

In Tabelle 88 sind die mittels SPSS berechneten Assoziationen der Marker und Haplotypen mit der Saisonalität dargestellt. Es konnten, analog zu den Ergebnissen der Berechnungen

mittels Haploview, nur signifikante Assoziationen für die Kollektive der jüngeren Frauen sowie der Kinder insgesamt gefunden werden.

Tabelle 88: Assoziationen von Markern mit der Saisonalität, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Jüngere Frauen (N=66)	Del45	4	0,704 / 0,974	9,92	0,002	0,020
	Del45	5	0,815 / 0,462	8,34	0,004	0,040
	SNP2	C	0,222 / 0,538	6,60	0,010	0,100
	Del45 SNP2	4 C	0,222 / 0,538	6,60	0,010	0,100
	Del45 SNP2	5 T	0,815 / 0,436	9,48	0,002	0,020
	SNP1 Del45	C 4	0,704 / 0,949	-*	0,012	0,120
	SNP1 Del45	C 5	0,815 / 0,436	9,48	0,002	0,020
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,185 / 0,513	7,28	0,007	0,070
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,741 / 0,436	6,02	0,014	0,140
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,593 / 0,846	5,36	0,021	0,210
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,763 / 0,935	-*	0,028	0,280
	SNP2	C	0,289 / 0,500	4,29	0,038	0,380
	Del45 SNP2	4 C	0,289 / 0,500	4,29	0,028	0,280
	Del45 SNP2	5 T	0,711 / 0,500	4,29	0,038	0,380
	SNP1 Del45	C 4	0,737 / 0,919	6,16	0,013	0,130
	SNP1 Del45	C 5	0,711 / 0,500	4,29	0,038	0,380
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,632 / 0,855	6,63	0,010	0,100

Abkürzungen s. unter Tab. 76, * = Berechnung durch Fishers exakten Test

Bei Letzterem konnten für den 4-Repeat und einige diesen enthaltenden Haplotypen signifikant geringere Häufigkeiten bei Merkmalsträgern im Vergleich zu Kontrollen gezeigt werden. Jedoch war keine dieser Assoziationen nach der Bonferronikorrektur noch signifikant ($P(\text{korr.}) > 0,050$).

Dieselbe Beobachtung konnte im Kollektiv der jüngeren Frauen gemacht werden, wobei die geringe Häufigkeit des 4-Allels bei Merkmalsträgern im Vergleich mit der Kontrollgruppe sogar sehr signifikant war ($P = 0,002$, $P(\text{korr.}) = 0,020$). Im Gegensatz dazu ließ sich eine sehr signifikant überzufällige Häufigkeit des 5-Allels ($P = 0,004$, $P(\text{korr.}) = 0,040$) sowie der Haplotypen 5T und C5 ($P = 0,002$, $P(\text{korr.}) = 0,020$) bei Probanden mit dem Merkmal „Saisonalität“ zeigen. Die genannten Assoziationen blieben alle nach der Korrektur für multiple Teste signifikant ($P(\text{korr.}) < 0,050$). Die gesamten Berechnungen sind in den Tabellen 17 und 18 im Anhang A10 zusammengefasst.

Die Ergebnisse beider Programme stimmen in den systematisch veränderten Allelhäufigkeiten für den Del45-Polymorphismus und ihn beinhaltende Haplotypen bezüglich des Merkmals Saisonalität im Kollektiv der jüngeren Frauen überein. Das 4-Allel ist bei Merkmalsträgern seltener und das 5-Allel häufiger als bei Kontrollen zu finden.

Saisonale Depression (Seasonal Affective Disorder, SAD)

Mittels Haploview wurden die Allel- und Haplotypenhäufigkeiten bei Merkmalsträgern für den Phänotyp „Saisonale Depression“ denen von nicht betroffenen Kontrollen gegenübergestellt. Hier ergab sich mittels Berechnung mittels Haploview eine überzufällige Häufigkeit des C5C-Haplotypen im Kollektiv der jüngeren Männer ($P = 0,030$, $P(\text{korr.}) = 0,300$) für Merkmalsträger, wie in Tabelle 89 dargestellt. Diese Assoziation war jedoch nach der Bonferronikorrektur nicht mehr signifikant.

Tabelle 89: Assoziation der Haplotyps C5C mit SAD, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Jüngere Männer (N=34)	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,105 / 0,004	4,68	0,030	0,300

Abkürzungen s. unter Tab. 76

Mittels SPSS konnten zwei weitere Assoziationen mit SAD gezeigt werden, welche beide negativ waren, wie Tabelle 90 zu entnehmen ist. Wiederum im Kollektiv der jüngeren Männer war das SNP1*C-Allel bei Merkmalsträgern signifikant seltener als bei Kontrollen ($P = 0,018$, $P(\text{korr.}) = 0,180$). Dasselbe gilt für das Kollektiv der Kinder insgesamt bezüglich des Haplotyps C4T ($P = 0,028$, $P(\text{korr.}) = 0,280$). Nach der Bonferronikorrektur blieb jedoch keine dieser Assoziationen signifikant ($P(\text{korr.}) > 0,050$).

Eine vollständige Auflistung dieser Daten ist in Tabellen 19 und 20 im Anhang A 11 zu finden.

Tabelle 90: Assoziationen von Markern mit SAD, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel/ Haplotyp	F/K	Chi ²	P	P (korr.)
Jüngere Männer (N=34)	SNP1	C	0,600 / 1,000	4,68	0,018	0,180
Kinder (N = 100)	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,479 / 0,815	-*	0,037	0,370

Abkürzungen s. unter Tab. 76, * = Berechnung durch Fishers exakten Test

5. Diskussion

5.1 Einordnung der Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen in einen internationalen Kontext

Vor dem Hintergrund von Assoziationen und Kopplungen im Vergleich mit bereits existierenden Studien ist es notwendig, die Allel-, Geno- und Haplotypenfrequenzen mit internationaler Fachliteratur im Hinblick auf die ethnische Herkunft der Stichproben abzugleichen, um später abweichende Ergebnisse vor diesem Hintergrund diskutieren zu können, da Assoziations- und Kopplungsstudien abhängig von der betrachteten Population und deren Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen sind. Daher soll nun zunächst ein Vergleich der eigenen Allel- und Genotypenfrequenzen mit der internationalen Fachliteratur erfolgen. Anschließend wird auf Kopplung der Marker und auf die Haplotypenfrequenzen im Vergleich mit bestehenden Ergebnissen aus der Fachliteratur eingegangen.

In der vorliegenden Studie wurde ein europäisches Probandenkollektiv untersucht, bestehend aus 100 Familientrios. Diese wurden in die nicht untereinander verwandten Gruppen Eltern (N = 200), ältere Männer (N = 100), ältere Frauen (N = 100), Kinder (N = 100), jüngere Männer (N = 34) und jüngere Frauen (N = 66) unterteilt, für die separat die Allel- und Genotypfrequenzen für die drei betrachteten Polymorphismen SNP1, Del45 und SNP2 errechnet wurden. Diese sind in Tabelle 91 zusammengefasst.

Tabelle 91: Frequenzen der Allel- und Genotypfrequenzen im Vergleich mit Literaturangaben

hPER3 Allel / Genotyp	Literaturwerte	Diese Studie					
		Eltern (N = 200)	Kinder (N = 100)	Eltern		Kinder	
				F (N=100)	M (N=100)	F (N=66)	M (N=34)
SNP1 T	0,203 ¹	0,252	0,276	0,242	0,261	0,256	0,312
SNP1 C	0,797	0,748	0,724	0,758	0,739	0,744	0,688
DEL45 5	0,429 ² /0,320 ³	0,368	0,350	0,325	0,410	0,364	0,325
DEL45 4	0,571 ² /0,680 ³	0,632	0,650	0,675	0,590	0,636	0,675
SNP2 C	0,186 ¹	0,280	0,250	0,320	0,240	0,242	0,265
SNP2 T	0,814	0,720	0,750	0,680	0,760	0,758	0,725
SNP1 CC	0,661 ¹	0,670	0,630	0,690	0,650	0,667	0,559
SNP1 CT	0,271 ¹	0,310	0,340	0,280	0,340	0,303	0,412
SNP1 TT	0,068 ¹	0,020	0,030	0,030	0,001	0,030	0,029
DEL45 44	-	0,425	0,430	0,500	0,350	0,400	0,471
DEL45 45	-	0,415	0,440	0,350	0,480	0,455	0,412
DEL45 55	-	0,160	0,130	0,150	0,170	0,136	0,118
SNP2 CC	0,017 ¹	0,085	0,060	0,110	0,060	0,076	0,029
SNP2 TC	0,339 ¹	0,380	0,350	0,420	0,340	0,303	0,441
SNP2 TT	0,664 ¹	0,535	0,590	0,470	0,600	0,621	0,529

F = Weiblich, M = Männlich, ¹ = NCBI SNP [10] (It); ² = Nadkarni et al. 2005 (EU), ³ = Archer et al. (2003) (UK), N = Anzahl Probanden

Zwischen den Altersgruppen schwanken in dieser Studie die Allelfrequenzen minimal. Unterschiede in den Allel- und Genotypenfrequenzen fallen in größerem Maß zwischen den Geschlechtern in beiden Altersgruppen auf. Die Abweichungen beziehen sich hauptsächlich auf den SNP1 und SNP2. Da sich die Polymorphismen allerdings in allen Gruppen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht befanden, ist, trotz der Schwankungen in den Frequenzen, eine zufällige Verteilung in den Allel- und Genotypfrequenzen anzunehmen. Nach Vergleich der Allel- und Genotypfrequenzen mit der internationalen Literatur aus NCBI sowie Artikeln von Archer et al. (2003) und Nadkarni et al. (2005) konnte festgestellt werden, dass die Allel- und Genotypfrequenzen in dieser Studie in den beiden Altersgruppen nicht sehr stark von den in der Literatur angegebenen Werten abweichen (s. Tab. 91).

Die beobachteten Abweichungen können eine Folge unterschiedlicher Kollektivgrößen in verschiedenen Studien sein. Hinsichtlich der Stichprobengröße der untersuchten Probanden existieren große Unterschiede zwischen den Studien in der Literatur. NCBI [10] erschließt die Allelfrequenzen aus einem gesamteuropäischen Probandenkollektiv ($N(\text{Probanden}) = 226$), ebenso Nadkarni et al (2005) ($N(\text{Probanden}) = 42$), Archer et al (2003) stützen sich auf Daten aus Großbritannien ($N(\text{Probanden}) = 105$). Somit gleichen sich die Probandenkollektive aus der Literatur und dieser Studie zwar bezüglich ihrer ethnischen Herkunft, jedoch nicht in der Stichprobengröße. Zudem lag kein Vergleichskollektiv speziell aus nordeuropäischen Probanden als Vergleich vor. Daher können die Unterschiede in den Allel- und Genotypfrequenzen vor diesem Hintergrund erklärt werden.

Insgesamt jedoch kann im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit festgestellt werden, dass die erhobenen Allel- und Genotypfrequenzen von den in der Literatur für den europäischen Raum angegebenen nicht in großem Maße abweichen und somit für die Analyse als verlässlich betrachtet werden können.

Bezüglich der Haplotypen aus den untersuchten Polymorphismen wurden zunächst die genetischen Kopplungen zwischen den Polymorphismen betrachtet, um die Wahrscheinlichkeit von Haplotypen abschätzen zu können. In den über Haploview errechneten Kopplungen fällt auf, dass sie in den Altersgruppen wesentlich stärker sind als in den Geschlechtergruppen. Dies bedeutet beispielsweise, dass die Kopplungen zwischen den Markern im Elternkollektiv stärker sind als in den jeweiligen Kollektiven der älteren Frauen oder Männer. Dasselbe gilt für die F1-Generation. Dies heißt, dass der Eindruck erweckt wird, dass die Polymorphismen in einem größeren Probandenkollektiv stärker gekoppelt sind als in einem kleineren. Das kann durch die Stichprobengröße erklärt werden. Die Kopplung kann hier bei einer genügend kleinen Stichprobe nicht mehr signifikant sein. In der Gruppe der jungen Frauen kommt es durch die aufgrund der kleinen Stichprobe nicht ausreichend detektierte Kopplung zwischen SNP1 und SNP2 zu einer ausschließlichen Berechnung von

Haplotypen aus SNP1 und Del45 bzw. Del45 und SNP2 mittels Haploview. Dieses Phänomen ist ebenfalls im Gesamtkollektiv der Kinder zu beobachten, wahrscheinlich bedingt durch den hohen Anteil des Kollektivs der jungen Frauen (66%).

Daher sollte zur Beurteilung von Kopplungen der Marker untereinander die Kopplungsanalyse aus der Familienstudie verwendet werden, da diese über die Vererbung der Polymorphismen der elterlichen Probanden an die F1-Generation zuverlässigere Werte für die Kopplung bietet (s. Tab. 69, 70). Es ist allgemein augenscheinlich, dass die Kopplung zwischen SNP1 und dem SNP2 kleiner ist als die zwischen SNP1 und Del45 sowie zwischen Del45 und SNP2 selbst. Jedoch kann man bei $LOD > 3$ im TDT und für beide Altersgruppen in der Populationsstudie für alle Marker von vollständiger Kopplung ausgehen.

Die Allele sind untereinander jedoch nicht beliebig zu Haplotypen kombinierbar. Ebisawa et al. (2001) fanden das SNP2*C-Allel ausschließlich kombiniert mit dem 4-Repeat und reichten diese Kombination unter dem gemeinsamen Namen AB047537 bei NCBI [10] ein. In der vorliegenden Studie konnte aus den Sequenzierungen diese Kopplung bestätigt werden. Individuen, die homozygot für das 5-Allel waren, waren ausschließlich ebenfalls homozygot für des SNP2*T-Allel. Heterozygotie des SNP 2 konnte nur in heterozygoten 4/5-Individuen gezeigt werden, während homozygote Individuen für den 4-Repeat beide Allele des SNP2 aufweisen konnten. Dieser Aspekt kann zu den systematisch niedrigeren Kopplungswerten zwischen SNP1 und SNP2 führen.

In den Berechnungen erscheint, trotz augenscheinlicher Kopplung des SNP2*T-Allels und des 5-Repeats, jedoch trotzdem ein 5C-Haplotyp. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Algorithmus der Programme bei der Berechnung der Haplotypen nicht von einer strikten Allelkopplung für die Haplotypen ausgeht. Die potentiell durch die Programme errechneten Frequenzen für diesen Haplotypen sind zudem mit 1,6 - 2% sehr gering. Im Falle von SPSS ist dieser Prozentsatz größer. Das ist darauf zurückzuführen, dass jedem Individuum, welches heterozygot für den Minisatelliten und für SNP2 ist, neben dem 5T-Haplotyp automatisch auch der Haplotyp 5C zugewiesen wurde, da in dieser Studie keine Phasenauflösung stattfand.

Aufgrund der Ergebnisse von Ebisawa et al. (2001) und den Beobachtungen aus den Sequenzierungen für die vorliegende Studie jedoch wird in der Genotyp-Phänotyp-Analyse dieser Studie die Haplotyp 5C, C5C, und T5C als nicht existent angesehen und errechnete Kopplungen oder Assoziationen werden in der Diskussion keine Beachtung finden.

5.2 Einfluss der Polymorphismen auf den Chronotyp

Ziel der Untersuchung war es, den potentiellen Einfluss des Del45 Längenpolymorphismus sowie des SNP1 und SNP2 auf den Chronotyp zu untersuchen. Heritabilitäten für den Chronotyp wurden in verschiedenen Studien bereits untersucht und ein genetischer Anteil an der phänotypischen Varianz zwischen 44% und 54% gefunden (Partinen et al. 1983, Yoon Mi Hur et al. 1998, Yoon Mi Hur et al. 2006, Koskenvou et al. 2007). In dieser Studie wurden zur Untersuchung des genetischen Einflusses des Gens *hPER3* auf den Chronotyp Tests auf Transmissionsungleichgewicht (TDT-Tests) einzelner Polymorphismen und Haplotypen sowie Fall-Kontroll-Studien für diese Marker bei definierten Chronotypen durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten separat für Spät- und Fröhlytypen, da beide Ausprägungen des Chronotyps eigenständige Phänotypen darstellen, denen verschiedene genetische Aspekte zugrunde liegen können.

Spättyp

Es wurden für die Untersuchung auf Transmissionsungleichgewicht einzelner Allele oder Haplotypen Familienstudien mittels TDT-Test durchgeführt.

Bezüglich der Kopplung von Einzelallelen konnte ein Ergebnis gefunden werden, welches eine Übertransmission des SNP2*T-Allels bei 30%-MSF-Spättypen zeigte ($P = 0,050$, $P(\text{korr.}) = 0,500$). Dieses lag jedoch nur auf der 5%-Signifikanzgrenze und war daher nach der Bonferronikorrektur nicht mehr signifikant.

Mittels Assoziationsstudien konnten jedoch einige signifikante Ergebnisse erzielt werden, welche auch nach der Bonferronikorrektur noch signifikant waren. Diese waren ausschließlich bei den jungen Probandenkollektiven zu finden, wohingegen die älteren Kollektive keine Assoziationen zeigten, welche nach der Korrektur signifikant blieben ($P(\text{korr.}) > 0,050$).

Auffällig ist jedoch bei diesen Assoziationen bereits, dass der 4-Repeat oder ihn enthaltende Haplotypen bei Spättypen eine erniedrigte Frequenz im Vergleich zu anderen Chronotypen aufwiesen (vgl. Tab. 77, 79, 80, 81,82). Der umgekehrte Effekt ist für den 5-Repeat oder ihn enthaltende Haplotypen zu erkennen. Diese Beobachtung gilt für alle Spättypenkategorisierungen (D-MEQ-Spättyp, 10%-MSF-Spättyp, 30%-MSF-Spättyp) und alle untersuchten Probandenkollektive mit Ausnahme der Gruppe der älteren Männer, bei welchen sämtliche betrachteten Allele oder Haplotypen eine erhöhte Frequenz bei den Merkmalsträgern gegenüber den Kontrollen aufwiesen.

Sehr bis hochsignifikante Assoziationen sind allerdings ausschließlich für die jüngeren Probandenkollektiven bei Betrachtung des 30%-MSF-Spättyps zu finden. Hierbei konnte mittels Berechnung mit Haploview gezeigt werden, dass die Frequenz des 5-Allels auf 5%-Niveau sehr signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht war. Dies gilt für das Kollektiv der jüngeren Männer ($P = 0,009$, $P(\text{korr.}) = 0,090$; und das der jungen Frauen ($P = 0,007$, $P(\text{korr.}) = 0,070$). Im Gesamtkollektiv der Kinder war dieser Unterschied sogar hochsignifikant ($P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$). Dasselbe gilt für den Haplotyp 5T im Kollektiv der jüngeren Frauen ($P = 0,007$, $p(\text{korr.}) = 0,070$) sowie den C5-Haplotyp in den Kollektiven der jüngeren Frauen und Kindern insgesamt ($P = 0,007$, $P(\text{korr.}) = 0,070$ bzw. $P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$).

In den Berechnungen mittels SPSS konnte zudem gezeigt werden, dass der 4-Repeat im Kinderkollektiv bei 30%-MSF-Spättypen eine signifikant erniedrigte Frequenz im Vergleich zu Intermediär- und Frühtypen aufweist ($P = 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,010$). In diesem Kollektiv wurde zudem eine signifikant erhöhte Frequenz bei 30%-MSF-Spättypen für den C5T-Haplotypen gezeigt ($P = 0,003$, $P(\text{korr.}) = 0,030$).

Die Berechnungen beider Methoden zeigen ähnliche Ergebnisse. Auffällig ist hierbei die starke Assoziation des 5-Allels mit dem 30%-MSF-Spättyp. Sie tritt innerhalb der Kollektive der jungen Frauen und Männer gleichermaßen auf, so dass das Kindergesamtkollektiv ebenfalls eine stark signifikante Assoziation zeigt. Die Interpretation der Haplotypen ist dadurch erschwert, dass alle Marker eng miteinander gekoppelt sind und insbesondere der 5-Repeat ausschließlich mit dem SNP2*T zusammen auftritt. Dies zeigt sich besonders in der Tatsache, dass die Frequenzen für die drei möglichen Haplotypen und den 5-Repeat bei den entsprechenden Kollektiven sowohl bei den Fällen als auch den Kontrollen untereinander gleich sind. Bezüglich der Haplotypen C5, 5T und C5T muss daher nun diskutiert werden, ob diese Haplotypen als Allelkombination mit dem 30%-MSF-Spättyp assoziiert sind oder das 5-Allel als Einzelpolymorphismus diesen Phänotyp allein begünstigt. Bei der Interpretation der Ergebnisse spielt neben der überdurchschnittlichen Häufigkeit der Assoziationen mit dem 5-Allel allein insbesondere die Tatsache eine Rolle, dass die Allele SNP1*C und SNP2*T ancestrale Allele sind, wohingegen das 5-Repeat eine phylogenetische Neuerung darstellt (Archer et al. 2005), welche durch die zusätzlich vorhandene 54bp-Sequenz, auf Proteinebene 18 Aminosäuren betreffend, eine Veränderung der Tertiär- und somit Quartärstruktur des resultierenden Proteins darstellt. Diese kann im Regelwerk der negativen Rückkopplungsschleifen in SCN eine Veränderung des Proteins in seiner Effektivität und Funktion als Ko-Transkriptionsfaktor bedeuten. Zudem ist auffällig, dass der korrespondierende 4-Repeat, umgekehrt zum 5-Repeat, in der Gruppe der Merkmalsträger

eine signifikant erniedrigte Frequenz zeigte. Somit erscheint ein alleiniger Effekt des 5-Repeats für die Ausprägung des 30%-MSF-Spättyps wahrscheinlich.

Frühtyp

Es konnten mittels Haploview jeweils Kopplungen des 4-Repeats mit dem 10%-MSF-Frühtyp ($P = 0,059$, $P(\text{korr.}) = 0,590$) sowie mit dem 30%-MSF-Frühtyp ($P = 0,050$, $P(\text{korr.}) = 0,500$) im TDT-Test gezeigt werden.

Fall-Kontroll-Studien ergaben viele auf dem 5%-Niveau signifikante Assoziationen mit den Frühtypen beider Kategorisierungen, des MSF und des D-MEQ. Auffällig ist hierbei, dass Haplotypen, welche das 5-Repeat enthalten, bei den Kollektiven der älteren und jüngeren Frauen, der Eltern und der älteren Männer im Frühtyp signifikant niedrigere Frequenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Haplotypen, welche den 4-Repeat enthielten, waren hingegen im Frühtyp häufiger. Dies gilt insbesondere für den 30%-MSF-Frühtyp (vgl. Tab. 78, 83, 84). Dies zeigte sich für die D-MEQ-Frühtypen als auch für solche, welche über den Schlafmittelpunkt ermittelt wurden. Einzig die Gruppen der jungen und älteren Männer zeigten bezüglich des 30%-MSF-Frühtyps keine klare Tendenz. Im Kollektiv der jungen Männer konnten hier ausschließlich signifikant hohe Frequenzen der betrachteten Allele und Haplotypen gezeigt werden, unabhängig von ihrer Kombination (vgl. Tab. 84). Keine der Assoziationen war jedoch nach der Bonferronikorrektur mehr signifikant ($P > 0,050$).

Da das Kollektiv der jungen Männer sehr klein ist ($N = 34$) und die Anzahl der Merkmalsträger im 30%-MSF-Frühtyp ebenfalls sehr gering ist ($N = 9$), könnte dieses Ergebnis eine Scheinassoziation darstellen. Bei der Beurteilung und Auswertung wurde daher das Kollektiv der jungen Männer ausgeschlossen.

Die Ergebnisse aus den TDT-Tests sind für beiden MSF-Frühtypeinteilungen einheitlich. Die Kopplung des 4-Allels wurde im Vergleich des 10%-MSF-Frühtyps mit dem 30%-MSF-Frühtyp sogar stärker und signifikant. Trotz der Tatsache, dass keine Kopplung oder Assoziation nach der Bonferronikorrektur signifikant war, deuten diese einheitlichen Ergebnisse auf eine Kopplung des Frühtyps mit dem 4-Repeat hin.

Zusammenfassung

Die Kategorisierungen von Früh- und Spättypen brachten sehr ähnliche Ergebnisse. Diese zeigen einen funktionellen Zusammenhang zwischen dem 5-Repeat und dem Spättyp sowie zwischen dem 4-Repeat und dem Frühtyp auf.

Der 5-Repeat scheint ein Suszeptibilitätsfaktor für das Merkmal Spättyp zu sein. Dies ist auf der Ebene der Fall-Kontroll-Studien in den jüngeren Probandengruppen signifikant zu erkennen. Hier konnte dieser Zusammenhang sogar noch signifikant nach der Bonferroni-Korrektur gezeigt werden. Zudem konnte eine erniedrigte Frequenz des 4-Repeats in diesem Chronotyp gezeigt werden.

Bezüglich des Frühtyps konnte mittels TDT-Test eine Assoziation mit dem 4-Repeat gezeigt werden. Der Befund ist in den Assoziationsanalysen jedoch nur für den 4-Repeat enthaltende Haplotypen und nur auf 5%-Niveau signifikant. Dies konnte allerdings in den Assoziationsstudien bestätigt werden, und es konnte hier in den jungen Probandengruppen eine überzufällig niedrige Frequenz der des 5-Repeats und ihn enthaltenden Haplotypen gezeigt werden. Daher kann man aufgrund der starken Kopplung der Marker untereinander davon ausgehen, dass hier der 5-Repeat in MSF-Frühtypen seltener, der 4-Repeat hingegen häufiger ist. Dies wird von den Kopplungsanalysen bestätigt, welche durch ihre Robustheit über den höheren Aussagewert gegenüber den Assoziationsstudien verfügen. Fasst man diese Erkenntnisse zusammen, deuten diese Ergebnisse daher auf einen Einzeleffekt des 4-Repeats für die Ausprägung des Frühtyps hin.

Vergleich der Ergebnisse mit der internationalen Fachliteratur

In den Studien der neueren Literatur konnten Assoziationen zwischen dem Minisatelliten und dem Chronotyp nur in einem jungen Probandenkollektiv gezeigt werden (Archer et al 2007). Dies ist konsistent mit der vorliegenden Studie, in welcher ebenfalls fast ausschließlich signifikante Ergebnisse für das junge Probandenkollektiv gefunden wurden. Jedoch stehen die Ergebnisse der Kopplungen und Assoziationsstudie teilweise im Widerspruch zu vielen aus der aktuellen Fachliteratur (Archer et al. 2003, Ebisawa et al. 2001, Ellis et al. 2009). Diese ergaben vermehrt einen Zusammenhang des 5/5-Genotyps mit dem Frühtyp und eine Assoziation des 4/4-Genotyps mit dem Spättyp. In der vorliegenden Studie wurde der umgekehrte Effekt, allerdings nur auf allelischer Basis, gefunden.

Archer et al. (2003) argumentieren, dass die Degradationszeit des PER3-Proteins als Transkriptionsfaktor, der durch Kaseinkinase I phosphoryliert wird, durch den zusätzlichen Repeat verkürzt würde. Die zusätzlich durch den langen 5-Repeat entstandene Phosphorylierungsdomäne dieser Hypothese verursache demnach eine schnellere Degradation des Proteins, was die zyklische Genaktivität beschleunigt und die interne Tageslänge verkürzt. Dass die interne Tageslänge und Phase bei Frühtypen kürzer als bei Spättypen (Duffy 2001) ist, passt mit dieser Theorie zusammen. Der molekularbiologische Mechanismus des Spättyps ist entsprechend umgekehrt. Pereira et al. (2005) fanden in

einem brasilianischen Kollektiv zwar ebenfalls eine höhere 4-Repeat-Frequenz bei Spättypen und eine höhere 5-Repeat-Frequenz bei Frühtypen, jedoch fanden sie in Patienten mit DSPS, welches eine Extremform des Spättyps darstellt, (s. Kap. ähnlich 1.1.5) ähnlich wie in der vorliegenden Studie, einen genau umgekehrten Zusammenhang. Es wurde eine Assoziation von DSPS mit dem 5-Repeat gezeigt. Archer et al. (2003) hingegen hatten zuvor DSPS mit dem 4/4-Genotyp in Verbindung gebracht. Pereira et al. (2005) erklärten die widersprüchlichen Ergebnisse mit einer Abhängigkeit vom Breitengrad und einer längeren Lichtdauer am Tag.

Allerdings wurde noch keine Studie zu genetischen Einflüssen auf den Chronotyp speziell in Deutschland mit dem deutschland- sowie altersvalidierten D-MEQ durchgeführt, so dass hier Vergleichsdaten fehlen. Jedoch zeigen die in dieser Studie erhobenen Allelfrequenzen, speziell bezogen auf die Allele des Minisatelliten im Kollektiv der Kinder keine auffälligen Abweichungen von den in der internationalen Fachliteratur veröffentlichten (Archer et al. 2003, Nadkarni et al. 2005). Somit ist ein systematischer Fehler in der vorliegenden Studie unwahrscheinlich. Ein bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigender Aspekt kann sein, dass die in der vorliegenden Studie signifikanten Kopplungen und Assoziationen ausschließlich auf Chronotypen beschränkt sind, die als 30%-Perzentil des Schlafmittelpunktes kategorisiert wurden. Dies ist in der internationalen Literatur im Bezug auf Studien zur Genotyp-Phänotyp-Interaktion bei chronobiologischen Merkmalen als Novum anzusehen. In den oben genannten Studien wurde als Instrument ausschließlich der unvalidierte Horne-Östberg Morningness-Eveningness-Questionnaire verwendet.

Es konnte diesbezüglich in der vorliegenden Studie hinsichtlich der Chronotypkategorisierungen gezeigt werden, dass ausschließlich Chronotypen nach Schlafmittelpunkt, im Gegensatz zu den durch den D-MEQ ermittelten Chronotypen, Ergebnisse für Genotyp-Phänotyp-Interaktionen lieferten. Somit konnte im Bezug auf die D-MEQ-Chronotypen in der vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zu anderen internationalen Studien, kein genetischer Effekt bestätigt werden. Für einen Vergleich zur Diskussion dieser Befunde wurden hier Assoziationsstudien für den Spättyp ausgewählt, weil hier ein Vergleich mit der internationalen Literatur möglich ist, da bezüglich Kopplungsstudien keine Vergleichsdaten vorliegen. Zudem wurde ausschließlich das Kollektiv der Kinder aus der vorliegenden Studie herangezogen, da der genetische Effekt hauptsächlich in dieser Altersgruppe nachzuweisen ist (Archer et al. 2007). Vergleicht man hierzu die Allelfrequenzen in Tab. 92, so fällt auf, dass in der vorliegenden Studie keine große Allelfrequenzdifferenz zwischen dem 4- und dem 5-Repeat beim D-MEQ-Spättyp, wie in den Studien von Archer et al. (2003) und Pereira et al. (2005) gefunden, vorliegen.

Erklärt werden könnte der oben genannte reduzierte Frequenzunterschied zum einen durch das Alter der Probanden. In der vorliegenden Studie ist das mittlere Alter am geringsten und auch die Standardabweichung sehr klein (vgl. Tab. 92). Pereira et al. (2005) untersuchten ein durchschnittlich älteres Probandenkollektiv mit großer Altersstreuung. Archer et al. (2007) untersuchten ein altersbezogenes ähnliches Kollektiv wie die vorliegende Studie, jedoch waren hier auch Individuen mit einem Alter ab 18 Jahren vertreten, wobei Roenneberg et al. (2004) einen konstanten Chronotyp erst ab einem Alter von 20 (Frauen) bzw. 21 Jahren (Männer) formulierten, wie im Probandenkollektiv der vorliegenden Studie berücksichtigt.

Zum anderen untersuchten die beiden genannten Studien extreme Spättypen nach dem MEQ, wohingegen die vorliegende Studie auch moderate Spättypen nach dem validierten D-MEQ untersuchte. Insbesondere dies könnte zu einer Verschiebung der Allelfrequenz und damit dazu führen, dass die Frequenzunterschiede in den beiden Allelen des Minisatelliten kleiner sind als in den beiden Vergleichsstudien. Zwar ist hier der 4-Repeat noch immer das dominierende Allel, jedoch ist das Verhältnis 5-Repeat/4-Repeat größer (s. Tab. 92)

Tabelle 92: Allelfrequenzen des Minisatelliten aus der vorliegenden Studie im Vergleich mit internationaler Literatur hinsichtlich des Spättyps

Autoren	Methode	Chronotyp	N	Alter	Frequenz 4-Repeat	Frequenz 5-Repeat
Archer et al. (2007)	MEQ	Extr. Spättyp	22	18 - 29	0,800	0,200
Pereira et al. (2005)	MEQ	Extr. Spättyp	40	28,88 ± 11,5	0,770	0,230
Bredenow (2011)	D-MEQ	Spättyp	32	23,88 ± 2,56	0,558	0,442
Bredenow (2011)	30%-MSF-Perzentil	Spättyp	33	23,03 ± 2,01	0,479	0,512

N = Anzahl der Spättypen in der genannten Studie

Bezüglich internationaler Assoziationsstudien der Chronotypen nach dem Horne-Östberg-Questionnaire ist zu erwähnen, dass eine Studie von Barclay et al. (2011) einen genetischen Effekt des Minisatelliten im *hPER3*-Gen in Folgestudien nicht reproduzieren konnte. Zudem konnten Pereira et al. (2005), wie bereits erwähnt, eine hohe Frequenz des 5/5-Genotypen bei DSPS zeigen, welches eine Extremform des Spättyps darstellt. Ihre Befunde bezüglich einer höheren Frequenz des 4-Repeats im Spättyp sprechen dem allerdings entgegen. Sie argumentierten, dass die Ausprägung von DSPS Breitengradabhängig sein könnte. Somit sind die Ergebnisse bezüglich der MEQ-Chronotypen in verschiedenen Studien uneinheitlich.

Im Gegensatz zur D-MEQ-Einteilung konnten starke Assoziationen mit Allelen des Minisatelliten und dem 30%-MSF-Spättyp gefunden werden. Daher könnte trotz der Korrelationen der verschiedenen Chronotypeneinteilungen (s. Kap. 4.4) also vermutet werden, dass hier zwei unterschiedliche Phänotypen der Ausprägung „Spättyp“ untersucht wurden. In beiden Fällen ist die Anzahl der untersuchten Spättypen-Individuen fast gleich,

jedoch ist das Allelverhältnis von 4-Repeat/5-Repeat im Fall des 30%-MSF-Chronotyps umgekehrt zu dem im D-MEQ-Spättypen (vgl. Tab. 92), was diese Annahme stützt.

Erklärung

In dieser Studie konnte ein positiver Effekt des 5-Repeats auf die Ausprägung des Spättyps gezeigt werden. Eine erklärende Theorie zu den Ergebnissen auf molekularer Ebene kann sein, dass es hier zu einer, durch den zusätzlichen Repeat verursachten, strukturellen Änderung im *hPER3*5*-Produkt kommt. Der zusätzliche Repeat könnte zwar, wie von Archer et al. (2003) vermutet, eine weitere Phosphorylierungsdomäne darstellen, welche für eine schnellere Degradation des Proteins sorgt, jedoch könnte der zusätzliche Repeat auch zu einer strukturellen Veränderung in der Tertiärstruktur des Proteins führen, was eine reduzierten Bindungsfähigkeit für das hCRY-Protein als Ko-Transkriptionsfaktor mit sich bringen könnte. Lee et al. (2004) formulierten hierzu bereits eine von Natur aus schlechte Bindungsfähigkeit des *hPER3*-Proteins für Kaseinkinase I ϵ (CKI ϵ) und CRY bei Mäusen, welche nur einen Repeat besitzen. Die circadiane Rhythmik kann von den strukturell ähnlichen PER1- und PER2-Proteinen allein aufrecht gehalten werden (Bae et al. 2001). Die Produktion von PER3 findet allerdings trotzdem statt.

Die genregulatorische Fähigkeit des PER3-Proteins besteht unter anderem in einem Komplex mit PER1, was eine weitere Komplexierung mit den CRY-Proteinen zulässt. Nur als solcher, durch CKI ϵ phosphorylierter Komplex kann eine Genregulation der Rückkopplungsschleifen im Nukleus erfolgen (Lee et al. 2004, Akahashi et al. 2002). Die Bindungsstelle für CRY-Proteine liegt beim humanen PER3-Peptid in der dritten, respektive vierten, repetitiven Aminosäuresequenz, welche aus den Repeats des Minisatelliten resultieren (Myazaki et al. 2004). Die schematische Darstellung des PER3-Proteins mit den entsprechenden Bindungsstellen für die *hPER*-Homologe (PAS), die CKI ϵ (CKBD), die Translokationsdomäne (NLS) und der CRY-Bindungsdomäne findet sich in Abbildung 62. Ist das Mausmodell von Lee et al. (2004) auf den Menschen übertragbar, so könnte jeder weitere Repeat die CRY-Bindungsfähigkeit herabsetzen. Dies würde im Falle des Minisatelliten bedeuten, dass das 4-Repeat-Genprodukt noch zu einem Teil, einen funktionsfähigen Transkriptionsfaktorkomplex bilden kann, das das 5-Repeats durch strukturelle Veränderung dies jedoch kaum noch zulässt.

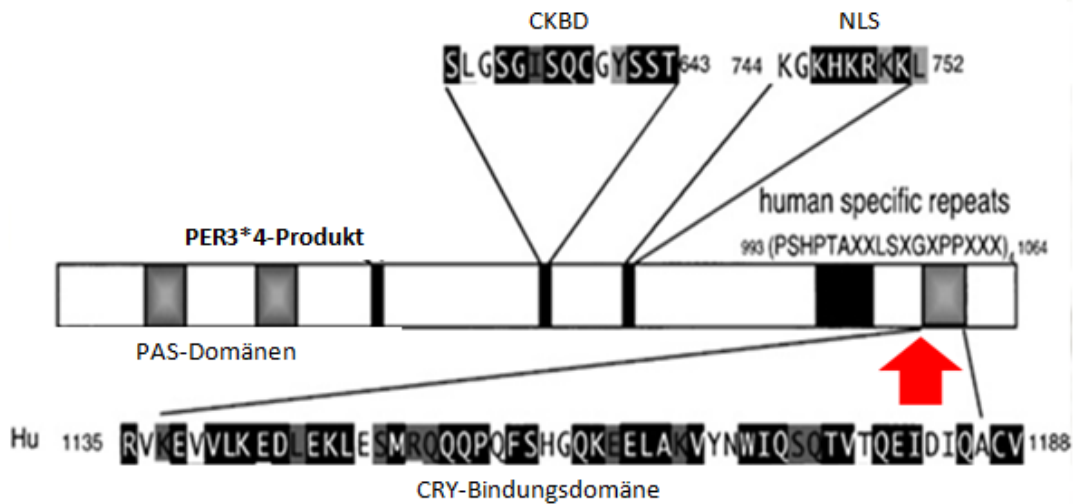


Abbildung 62: Das humane *hPER3*-Protein (hier das Genprodukt aus dem 4-Repeat-Allel) mit verschiedenen Bindungsdomänen. Die Stelle des zusätzlichen dritten Repeats ist durch einen roten Pfeil bezeichnet. Verändert nach Myazaki et al. 2004, S. 97). CKBD = Bindungsstelle für Kaseinkinase I ϵ , NLS = Translokationsdomäne für den Transport in den Nukleus.

Dies bedeutet, dass nur der das 4-Repeat-Produkt enthaltende Komplex an einer Feedback-Regulation beteiligt ist, da der Komplex ohne das gebundene CRY-Protein zwar in den Nukleus überführt werden kann, weil die NLS funktionsfähig ist, jedoch nicht genregulativ aktiv sein kann. Eine schematische Darstellung des Mechanismus ist in Abbildung 63 gezeigt.

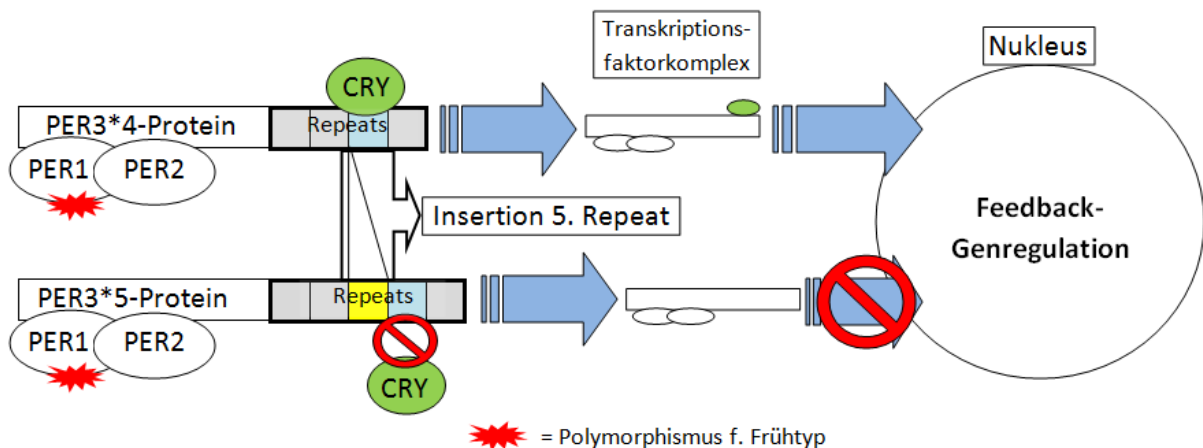


Abbildung 63: CRY-Bindung und dadurch mögliche Genregulation des 4-Repeat-Produktes im Gegensatz zum 5-Repeat-Genprodukt. Die Lokalisierung des zusätzlichen, dritten Repeats ist gelb dargestellt.

Die Funktion der Proteinkomplexe unter der Beteiligung von PER1 und PER2 ist zwar uneingeschränkt, da aber jedoch die PER3-Peptide unabhängig von ihrer eingeschränkten Funktionalität weiterhin produziert werden, steigt im Falle des *hPER3*5*-Produkts im Verlauf die Anzahl der phosphorylierten, jedoch durch CRY-Mangel funktionsuntüchtigen

Proteinkomplexe im Cytosol und Nukleus an. Es müssen somit mehr Komplexe gebildet und phosphoryliert werden, bevor eine Genregulation erfolgen kann, da der Anteil der funktionsuntüchtigen *hPER3*5*-Protein enthaltenden Komplexe eine effektive Bindung der funktionstüchtigen Komplexe aufgrund der konzentrationsbedingten Hinderung erschwert. Zudem muss mehr „Material“ aufgewendet werden, da die funktionseingeschränkten Komplexe unter *hPER3*5*-Produkt-Beteiligung wie die der anderen *hPER*-Homologen ebenfalls PER-Proteine binden und von CKI ϵ phosphoryliert werden, und somit diese an den *hPER3*5*-Produktkomplexen beteiligten Komponenten nicht für funktionsfähige Komplexe zur Verfügung stehen. Somit verlangsamt sich die negative Rückkopplungsschleife aufgrund des „Proteinstaus“ der funktionseingeschränkten *hPER3*5*-Produkt-Komplexe. Dies könnte zu einer verzögerten Phase führen, die für Spättypen charakteristisch ist (Duffy et al. 2001).

Die Erklärung für den in der vorliegenden Studie mit dem 4-Repeat gekoppelten Frühtyp könnte zum einen eine direkte Funktion des *hPER3*4*-Produkts in den Transkriptionsfaktorkomplexen sein, welche zum anderen zusätzlich durch eine Interaktion von PER3 mit anderen Transkriptionsfaktoren begünstigt wird. Ersteres könnte vorliegen, da sich nach obiger Hypothese die Rückkopplungsschleife unter Beteiligung des *hPER3*4*-Produkts im Gegensatz zu dem *hPER3*5*-Produkt schneller vollzieht, was eine verkürzte Phase und somit die Ausprägung des Frühtyps nach sich ziehen kann. Die zweite, zusätzliche Möglichkeit besteht in einer Interaktion des *hPER3*4*-Produkts mit Ko-Transkriptionsfaktoren, welche Polymorphismen enthalten, die den Frühtyp begünstigen. So fanden Carpen et al. (2006) eine stille Mutation im Gen *hPER1*, welche für den Phänotyp extremer Frühtyp kodiert, wobei das C-Allel des rs2735611 diesen Phänotyp hervorruft. Sie argumentierten, dass die Mutation zwar still sei, aber eventuell gekoppelt mit einem anderen Locus im Gen *hPER1* oder anderen Uhrengenen sein könnte. Da nach besagter Hypothese hauptsächlich das *hPER3*4*-Genprodukt durch Zusammenlagerung mit anderen Transkriptionsfaktoren aus Uhrengenen einen funktionsfähigen Komplex bilden kann, kann hier ein zusätzlicher Einfluss vermutet werden. Es könnte somit ein additiver Einfluss angenommen werden, falls der erwähnte Polymorphismus seine Funktionalität nur dann ausprägen kann, wenn er an einem aktiven Komplex beteiligt ist (vgl. Abb. 63). Diese Annahme würde zudem die schwachen Kopplungen des 4-Repeats mit dem Frühtyp erklären, da ein Merkmalsträger für den Phänotyp „Frühtyp“ nach dem obigen Modell sowohl mindestens Heterozygotie für den SNP rs2735611 (bzw. den gekoppelten Locus) als auch für den Minisatelliten aufweisen müsste und somit nur ein Teil der Kinder, auf welche der 4-Repeat transmittiert wurde, auch den Phänotyp „Frühtyp“ aufweisen.

Altersabhängigkeit des genetischen Effekts

Zusammenfassend konnten im Bereich der Assoziationsstudien auffallend wenige Ergebnisse für die älteren Probandengruppen (Frauen, Männer und Eltern insgesamt) gezeigt werden. Zusätzlich konnten signifikante Altersunterschiede im Chronotyp mit zunehmender Frühtypentendenz im Alter gefunden werden (s. Kap. 4.2, 4.3). Dies könnte einerseits auf den veränderten Schlafrhythmus durch Veränderungen im SCN mit dem Alter zurückzuführen sein (s. Kap. 1.1.3), andererseits auf eine verringerte Blaulicht-Sensitivität und damit verringerter Amplitude der *hPER3*-Genaktivität im Alter. Ackermann et al. (2009) konnten dies im Falle von *hPER3* in humanen Leukozyten nachweisen. Ist dieses Ergebnis auf die Zellen des SCN übertragbar, würde dies zum einen die fehlenden Assoziationen, zum anderen auch die zunehmende Phasenverkürzung und damit Frühtypentendenz (vgl. auch Kap. 4.2.1, 4.2.2, 4.3.2 und 4.3.2) bei älteren Menschen erklären: Die mit dem Alter verringerte Amplitude der *hPER3*-Genaktivität konnte nach obiger Hypothese zu einem „abnehmenden“ Proteinstau mit dem Alter und damit zu einer schnelleren Rückkopplung durch die genregulatorischen Transkriptionsfaktorkomplexe über im Verhältnis vermehrte Produktion von *PER1* und *PER2* führen. Dies bedeutet eine schnellere Rückkopplungsschleife, die wiederum die Phase verkürzt und eine Frühtypentendenz mit zunehmendem Alter mit sich bringt. Über veränderte Amplituden von *hPER1* sowie über altersabhängige Veränderungen der *CKIε*-Aktivität finden sich in der Literatur keine konkreten Hinweise.

5.3 Einfluss der Polymorphismen auf die Schlafqualität

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob ein genetischer Einfluss der hier betrachteten Polymorphismen auf die Schlafqualität besteht. Die aktuelle Fachliteratur legt einen Zusammenhang zwischen den Allelen des Minisatelliten und der Schlafarchitektur und somit mit der Schlafqualität nahe (Viola et al. 2007). Allerdings konnten über TDT-Tests in der vorliegenden Studie keine genetischen Effekte der hier betrachteten Marker auf die Schlafqualität gezeigt werden.

Die Ergebnisse aus den Fall-Kontroll-Studien erbrachten ebenfalls keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen den drei in dieser Studie betrachteten Polymorphismen und der Schlafqualität. Somit deutet die vorliegende Studie darauf hin, dass die hier betrachteten Polymorphismen im Gen *hPER3* die Schlafqualität nicht beeinflussen.

Vergleich der Ergebnisse mit der internationalen Fachliteratur

Es existieren Hinweise auf genetische Einflüsse auf die Schlafqualität, jedoch wurde noch keine Studie zu einem genetischen Einfluss von Uhrengenen auf die über den PSQI ermittelte Schlafqualität durchgeführt. In der Studie von Viola et al. (2007) wurden vielfältige Unterschiede auf kognitiver Basis nach Schlafentzug und EEG-Parametern bei den homozygoten Trägern der Allele des Längenpolymorphismus Del45 im Gen *hPER3* festgestellt. Zudem gab es durch verschiedene Studien belegte Unterschiede in EEG-Parametern zwischen Früh- und Spättypen (Taillard et al. 2003, Kerkhof et al. 1991, Mongrain et al. 2004). Da Unterschiede in den verschiedenen Schlafphasen potentiell auch Unterschiede in der Schlafqualität bedeuten könnten, wurde dieser Phänotyp in die Studie integriert. Zudem war zu erwarten, dass ein Unterschied zwischen Früh- und Spättypen in der Schlafarchitektur bei einer Identifizierung eines Markers für diese Chronotypen die Schlafqualität mittelbar oder unmittelbar damit in Verbindung steht. Da allerdings EEG-Parameter nicht mit Schlafqualität gleichzusetzen sind, war das Ergebnis der Studie offen.

Erklärung

Nachdem kein signifikanter Zusammenhang mit den betrachteten Markern gefunden wurde, kann also angenommen werden, dass entweder andere genetische Faktoren einen Einfluss auf die Schlafqualität haben oder es könnte vermutet werden, dass die Schlafqualität maßgeblich von externen Faktoren beeinflusst wird. Eine schlechte Schlafqualität könnte somit zu einem Teil auch durch „circadiane Fehlplanung“ begründet ist, wobei der teilweise genetisch determinierte Tagesrhythmus durch soziale Komponenten beeinflusst werden könnten. So wäre es möglich, dass bei einem Spättyp mit einer Arbeitsstelle, die frühes Aufstehen erfordert, sich Schlafdefizit und Stress in schlechter Schlafqualität äußern. Dies könnte bei einem Frühtyp in Nachtschichtarbeit ähnlich funktionieren. Somit wäre der genetische Einfluss nicht mittelbar, aber unmittelbar mit der Schlafqualität verknüpft. Die Heritabilität als gesamtgenetischer Einfluss auf die Schlafqualität für die additive Vererbung wird in der Literatur mit $h^2=43-57\%$ angegeben (Barclay et al. 2010). Somit müssen andere Gene mit der Schlafqualität in Verbindung stehen.

5.4 Einfluss der Polymorphismen auf die Tagesschläfrigkeit

Tagesschläfrigkeit ist ein Faktor, auf den ein Großteil der durch menschliches Versagen hervorgerufenen Unfälle basiert (Mittler et al. 1998). Daher ist die Suche nach einem genetischen Effekt von besonderem Interesse. Bereits in den achtziger Jahren wurde ein circadianer Anteil im Phänotyp „Tagesschläfrigkeit“ angenommen, indem regelmäßige Leistungstiefpunkte und Schläfrigkeitsphasen gefunden wurden (Caskardon et al. 1986, Dement et al. 1982). Johns et al. (1993) formulierte ein Modell, in dem ein physiologischer und circadianer Anteil an der Tagesschläfrigkeit existieren. Daher sollte in dieser Studie der genetische Einfluss der drei betrachteten Polymorphismen im Exon 18 des Gens *hPER3* auf die Tagesschläfrigkeit untersucht werden. Ist *hPER3* ein für die circadiane Rhythmik wichtiges Gen, kann es auch auf die Tagesschläfrigkeit Einfluss nehmen, wenn diese eine circadiane Rhythmik aufweist. Dennoch konnten mittels TDT-Test keine Kopplungen eines Markers oder Haplotyps mit dem Phänotyp „Tagesschläfrigkeit“ berechnet werden.

Assoziationsanalysen erbrachten wenige signifikante Ergebnisse. Tests auf signifikante Frequenzunterschiede der Markerallele und Haplotypen für die Gruppen der Merkmalsträger im Vergleich zu Kontrollen für den Phänotyp „Tagesschläfrigkeit“ zeigten einige Assoziationen, jedoch sind diese fast ausschließlich auf das Kollektiv der jüngeren Männer beschränkt. Hierbei konnten über Haploview erhöhte Allelfrequenzen im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei Probanden mit Tagesschläfrigkeit für das SNP2*C-Allel ($P = 0,014$, $P(\text{korr.}) = 0,140$) und den Haplotypen C4C gefunden werden ($P = 0,041$, $P(\text{korr.}) = 0,410$). Weitere Assoziationen zeigten für dieses Kollektiv eine signifikant erniedrigte Frequenz des 5-Allels und der Haplotypen 5T und C5 (PBAT; $P = 0,011$, $P(\text{korr.}) = 0,110$) sowie C5T (Haploview; $P = 0,016$, $P(\text{korr.}) = 0,160$). Keine dieser auf 5%-Niveau signifikanten Assoziationen war nach der Bonferronikorrektur signifikant.

Fall-Kontroll-Analysen mit kleinen Individuenzahlen sind sehr anfällig für zufällige Scheinassoziationen. Da das Kollektiv der jungen Männer sehr klein ist ($N = 34$) und sich innerhalb dieser sehr wenige Merkmalsträger ($N = 8$) befinden, wurde diese Gruppe daher von der Analyse ausgeschlossen und die Ergebnisse werden im Folgenden nicht diskutiert.

In der Gruppe der jüngeren Frauen konnte mittels SPSS eine Assoziation der Tagesschläfrigkeit mit dem Haplotypen T5 gefunden werden ($P = 0,023$, $P(\text{korr.}) = 0,230$). Jedoch war auch dieses Ergebnis nach der Bonferronikorrektur nicht mehr signifikant.

Somit konnte in dieser Studie kein Effekt der Polymorphismen im Gen *hPER3* auf die Tagesschläfrigkeit gezeigt werden.

Vergleich der Ergebnisse mit der internationalen Fachliteratur

Es gibt bislang keine Vergleichsstudien, welche einen genetischen Effekt auf die Tagesschläfrigkeit untersuchen. Es liegt jedoch eine circadiane Grundlage nahe, da die verminderte geistige Leistung und Schlafdruck zu bestimmten Tageszeiten gehäuft auftreten, nämlich zwischen 2 Uhr und 7 Uhr sowie, etwas abgeschwächt zwischen 14 und 15 Uhr, und somit als eine Funktion der Tageszeit aufgefasst werden können (Caskardon et al. 1986, Dement et al. 1982, Richardson et al. 1982). Da es unwahrscheinlich erscheint, dass sie durch Lichteinfall induziert wird, da Tageslicht eine Melatoninproduktion und damit Müdigkeit unterdrückt, liegt eine endogene und somit genetische Steuerung des Rhythmus nahe. Johns formulierte 1993 das Vier-Komponenten-Modell des Schlaf- und Wachzustandes (Four Process model of Sleep and Wakefulness), in dem er dem Schlaf und dem Wachzustand je eine circadiane und homöostatische Komponente zuwies (Johns 1993). Als circadianen Schlafdruckanteil bezeichnete er einen im zentralen Nervensystem generierten Rhythmus mit Spitzen zwischen 22-24 Uhr sowie 6-8 Uhr (Webb et al. 1971, Gagnon et al. 1985) mit einem zusätzlichen ultradianen Anteil. Als circadianen Wachanteil nannte er einen Rhythmus, der ultradian zwischen 90 und 110 Minuten schwankt (Johns 1991). Allerdings existieren auch andere physiologische Gründe für Tagesschläfrigkeit. Klink et al. (1987) und Bresnitz (1994) formulierten als einen Grund Schlafapnoe, als ein weiterer Grund wären Depression (Calati et al. 2010) und Übergewicht (Vgontzas 2006) zu nennen. Auch chronobiologische Parameter können Tagesschläfrigkeit induzieren. So akkumulieren Spättypen während der Woche ein Schlafdefizit (Roenneberg et al. 2003), was zu einer Schlafreaktion führen kann. Eine Heritabilität, also der genetisch gesteuerte Anteil der Tagesschläfrigkeit, wird in einer Studie mit 38% angegeben (Carmelli et al. 2001).

Erklärung

Aus den oben genannten Assoziationen lässt sich, insbesondere durch den Ausschluss der Ergebnisse der jungen Männer, keine klare Aussage ableiten. Da zudem statistisch signifikante Zusammenhänge nur vor der Bonferronikorrektur vorhanden waren, ist der wahrscheinliche Schluss ein nicht existenter Zusammenhang mit den untersuchten Polymorphismen im Gen *hPER3*.

Ein Kritikpunkt, der zusätzlich die uneinheitlichen Ergebnisse aus dieser Studie erklären könnte, ist die Validität des ESS-Fragebogens. Ein Vergleich mit dem Multiple Sleep Latency Test (MSLT) erklärte der ESS nur 26% der Varianz (Johns 1991). Eine weitere Studie fand nur 18% in diesem Zusammenhang (Johns 1994). Avian und Chervin (2002) kritisieren

ebenfalls die Validität und Reliabilität des Fragebogens zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit. Johns (1994) formulierte zudem, dass der ESS-Fragebogen mehr den subjektiven „Schlafdruck“ als eine tatsächlich vorliegende Tagesschläfrigkeit misst.

5.5 Einfluss der Polymorphismen auf Saisonalität / saisonale Depression

Wie bereits eingangs im Kapitel 1.1.5 erwähnt wurde, können neben den circadianen auch jahreszeitliche (circaannuale) Phänotypen, wie saisonale Depression oder der Teilaspekt Saisonalität als erfülltes Kriterium des Global Seasonality Score (GSS) ≥ 11 , von Uhrengenen beeinflusst werden. Mittels TDT-Tests und Fall-Kontroll-Studien sollten in dieser Studie Zusammenhänge zwischen den betrachteten Polymorphismen im Gen *hPER3* und Saisonalität sowie saisonaler Depression untersucht werden.

Für das Teilkriterium des Diagnoseinstruments SPAQ, der Saisonalität, welche mittels des Global Seasonality Score ermittelt wurde, fanden sich überwiegend einheitliche Ergebnisse aus TDT-Tests und Assoziationsanalysen.

Bezüglich der Einzelpolymorphismen konnte durch die Verwendung von SPSS mittels TDT-Test eine Untertransmission des Allels SNP2*T ($P = 0,019$, $P(\text{korr.}) = 0,095$) bei Saisonalität als kontinuierliches Merkmal gefunden werden.

In der Haplotypenanalyse mittels TDT-Test durch PBAT konnten bezüglich der Saisonalität als dichotomes und der GSS-Punktwerte als kontinuierliches Merkmal Untertransmissionen der Haplotypen T4 ($P = 0,050$, $P(\text{korr.}) = 0,500$ bzw. $P = 0,014$, $P(\text{korr.}) = 0,140$) sowie gleichfalls TC ($P = 0,042$, $P(\text{korr.}) = 0,420$ bzw. $P = 0,041$, $P(\text{korr.}) = 0,240$) gefunden werden. Der Haplotyp T4C zeigte ebenfalls eine negative Kopplung mit Untertransmission für das dichotome Merkmal Saisonalität ($P = 0,045$, $P(\text{korr.}) = 0,450$). Eine Übertransmission konnte hingegen für den Haplotyp 5T gefunden werden ($P = 0,033$, $P(\text{korr.}) = 0,330$). Alle diese Ergebnisse waren nur auf dem 5%-Signifikanzniveau signifikant, so dass nach der Bonferronikorrektur keine signifikanten Kopplungen mehr vorlagen.

Durch Assoziationsstudien konnten fast ausschließlich Ergebnisse für das Kollektiv der jüngeren Frauen gefunden werden. Es konnte hierbei beobachtet werden, dass der 5-Repeat und ihn enthaltende Haplotypen sehr signifikant bis hochsignifikant höhere Frequenzen bei Probandinnen mit Saisonalität, verglichen mit Kontrollen, zeigen. Dies gilt insbesondere für das 5-Allel selbst (Haploview: $P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$; SPSS: $P = 0,004$, $P(\text{korr.}) = 0,040$) als auch für die Haplotypen C5 (Haploview: $P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$; SPSS: $P = 0,002$, $P(\text{korr.}) = 0,020$) sie auch 5T (Haploview: $P < 0,001$, $P(\text{korr.}) = 0,006$; SPSS: $P = 0,002$, $P(\text{korr.}) = 0,020$).

Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass, bezogen auf das Kollektiv der jüngeren Frauen, das 4-Allel bei der Gruppe der Merkmalsträger sehr signifikant seltener auftrat als in den Kontrollen (SPSS: $P = 0,002$, $P(\text{korr.}) = 0,020$).

Alle diese Ergebnisse blieben auch nach der Bonferronikorrektur signifikant.

Im Kollektiv der Kinder konnten bezüglich der oben genannten Allele und Haplotypen analoge Beobachtungen gemacht werden, jedoch waren die Ergebnisse hier nach der Bonferronikorrektur nicht mehr signifikant ($P(\text{korr.}) > 0,050$, vgl. Tab. 87, 88). Die Assoziationen der Marker mit der Saisonalität im Kindergesamtkollektiv sind mit großer Wahrscheinlichkeit durch den hohen Anteil der jungen Frauen (66%) bedingt. Die Gruppen der jungen und älteren Männer zeigten in den Fall-Kontroll-Studien keine signifikanten Assoziationen zwischen den Markern und der Saisonalität. Dies ist konsistent mit der Verteilung der GSS-Punktwerte (s. Kap. 4.2.5, 4.3.5), da bereits auf phänotypischer Ebene ein signifikanter Altersunterschied ($P = 0,007$) mit höheren GSS-Punkten in dem jungen Probandenkollektiv bestand und in beiden Altersgruppen die Frauen mit höheren GSS-Mittelwerten gegenüber den Männern auftraten.

Bezüglich des Phänotyps „saisonale Depression“ (Seasonal Affective Disorder, SAD) ergaben sich nur sehr wenige signifikante Ergebnisse, welche ausschließlich die Assoziationsstudien betreffen. Hier konnte im Kollektiv der jüngeren Männer eine im Vergleich zu Kontrollen signifikant erniedrigte Frequenz des SNP2*C-Allels gezeigt werden ($P = 0,018$, $P(\text{korr.}) = 0,180$). Ein gleichsinniges Ergebnis konnte im Kollektiv der Kinder für den Haplotyp C4T gefunden werden ($P = 0,037$, $P(\text{korr.}) = 0,370$). Diese Assoziationen waren somit beide negativ und zudem nach der Bonferronikorrektur nicht mehr signifikant. Daher konnte in dieser Studie kein eindeutiger, direkter genetischer Zusammenhang zwischen den Polymorphismen im Gen *hPER3* und SAD gezeigt werden.

Auffällig ist bei den Ergebnissen der Assoziationsstudien hinsichtlich der Saisonalität, dass für das Kollektiv der jüngeren Frauen in den Assoziationsstudien die Allel- und Haplotypenfrequenzen für das 5-Allel und die Haplotypen 5T und C5 in Fällen und Kontrollen jeweils den gleichen Wert aufweisen. Dies gilt insbesondere für die Berechnungen mittels Haploview, als auch für die Berechnungen in SPSS, wobei hier das 5-Allel ein verändertes Verhältnis in Fällen und Kontrollen im Vergleich zu den Haplotypen 5T und C5 aufweist. Dieser Unterschied im Vergleich zur Berechnung mittels Haploview kann allerdings durch die unterschiedliche Berechnung der Haplotypenfrequenzen in beiden Programmen bedingt sein.

Dieser Effekt der gleichen Frequenzen ist der hohen Kopplung der Marker untereinander geschuldet (vgl. Kap. 4.6, 5.1). Somit ist es schwierig, den für Saisonalität kodierenden Marker oder Haplotypen zu ermitteln. Die funktionelle genetische Grundlage kann somit nach

obigen Ergebnissen entweder im 5-Allel allein oder den Haplotypen C5 und 5T gesucht werden. Die Möglichkeiten und ihre Plausibilität sollen im Folgenden erörtert werden.

Das 5-Allel allein hat in beiden Berechnungen eine hochsignifikant höhere Frequenz in den Merkmalsträgern, verglichen mit den Kontrollen. Zudem konnte für das korrespondierende Allel 4 hier eine sehr signifikante Frequenzerniedrigung festgestellt werden.

Im 5T-Haplotyp konnte ebenfalls in beiden Berechnungen eine sehr oder sogar hochsignifikante Frequenzerhöhung in Merkmalsträgern gezeigt werden. Allerdings existieren einige Ergebnisse, die ein funktionelles Zusammenspiel des 5T-Haplotypen mit der Saisonalität unwahrscheinlich erscheinen lassen. In den Kopplungsanalysen mittels TDT tritt, analog zu den Assoziationsanalysen, zwar ebenfalls der Haplotyp 5T mit einer positiven Kopplung auf, jedoch zeigt das SNP2*T-Allel als Einzelpolymorphismus in den kontinuierlichen Kopplungsstudien einen negativen Effekt ($P = 0,019$, $P(\text{korr.}) = 0,095$). Wichtig für die Interpretation ist jedoch die Tatsache, dass in dieser Studie das 5-Allel ausschließlich gekoppelt mit dem T-Allel, welches das ancestrale Allel darstellt (NCBI, Accession Nr. NM_016831.1), auftritt, wohingegen das 5-Allel eine phylogenetische Neuerung darstellt (Archer et al. 2009). Somit sind die Veränderungen in der Anzahl der Repeats im Minisatelliten der genetische Unterschied zwischen den Merkmalsträgern und den betrachteten Kontrollen, da das SNP2*T-Allel die Proteinstruktur des ursprünglichen hPER3-Proteins nicht verändert. Dies erscheint insbesondere daher plausibel, als dass in dieser Studie keinerlei protektive Effekte des korrespondierenden C-Allels als Neuvariante gezeigt wurden.

Die Ergebnisse beider Berechnungen zeigen ebenfalls eine sehr bis hochsignifikante Frequenzerhöhung des C5-Haplotypen bei Merkmalsträgern. Betrachtet man den C5 Haplotyp, so kann man bei der Zusammenfassung aller Ergebnisse allerdings feststellen, dass das ancestrale SNP1*C-Allel (NCBI, Accession Nr. NM_016831.1) als Einzelpolymorphismus eine im Vergleich zu Kontrollen sogar signifikant erniedrigte Frequenz in Probandinnen mit Saisonalität aufweist ($P = 0,010$, $P(\text{korr.}) = 0,100$). Dies lässt eine kombinierte Funktion des C-Allels im C5-Haplotypen auf die Saisonalität unwahrscheinlich erscheinen. Weiterhin scheint ein potentieller Effekt eines ancestralen Allels gegenüber der bereits oben erwähnten Neuerung des 5-Repeats unplausibel.

Als Ergebnis der Untersuchung kann ein positiver genetischer Effekt des 5-Repeats des Längenpolymorphismus im Exon 18 des Gens *hPER3* auf die Ausprägung der Saisonalität bei jüngeren Frauen formuliert werden. Eine Bestätigung dieser Annahme ergibt sich durch die negative Assoziation mit dem 4-Repeat.

Vergleich der Ergebnisse mit der internationalen Fachliteratur

In der Fachliteratur gibt es bislang keine Untersuchungen zur genetischen Grundlage der Saisonalität, noch ist die Saisonalität als eigenes phänotypisches Bild bereits validiert. Vielfach wird jedoch SAD mit dem Spättyp in Verbindung gebracht (Murray 2001, Gaspar-Barba 2009, Hasler et al. 2010), insbesondere bei Frauen (Elmore 1993), wobei junge Frauen einen höheren Anteil an SAD-Phänotypen aufweisen (Booker und Helleckson 1992, Hedge und Woodson 1996, Magnusson und Stefansson 1993). Diese Ergebnisse stimmen mit der phänotypischen Analyse aus dieser Studie überein, jedoch nur für den SAD-Teilaspekt Saisonalität. Hierbei zeigte sich im Kollektiv der Frauen, welche Saisonalität aufweisen, ein erhöhter Anteil an 30%-MSF-Spättypen (63%, $P = 0,044$).

Man vermutet als Grundlage für SAD eine Fehlsynchronisation aufgrund des fehlenden Lichtes sowohl bei der Winter- als auch der sehr seltenen Sommerdepression (Wehr und Rosenthal 1989, Kasper et al. 1989), die zu einer veränderten Phase und dadurch zum Krankheitsbild führt, da der Patient nicht mehr zum 24-Stunden-Rhythmus synchronisiert wird. Spättypen mit einer langen internen Phase fällt es schwerer, sich an einen kurzen Lichteinfall im Winter zu gewöhnen. Bei der Winterdepression wird eine kurze Lichtdauer als Auslöser betrachtet (Lingjaerde et al. 1986, Potkin et al. 1986). Somit schwankt die Prävalenz von SAD mit dem Breitengrad (Mersch et al. 1999). Insgesamt wird die Heritabilität der SAD mit 29% angegeben (Madden et al. 1996). Mersch et al. (1999) vermuteten, dass die Prävalenz für SAD über die Lebensspanne schwankt. Zudem fanden die oben erwähnten Autoren ebenfalls eine besondere Prävalenz bei jüngeren Frauen. Beide Beobachtungen konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden (s. Kap. 4.3.6).

Auffällig ist hierbei im Hinblick auf die vorliegende Studie, dass in den Kollektiven der jüngeren Männer, der jüngeren Frauen und der Kinder insgesamt ebenfalls, analog zur Saisonalität, eine Assoziation des 30%-MSF-Spättyps mit dem 5-Allel gezeigt werden konnte. Somit könne für beide Phänotypen Spättyp und Saisonalität dieselbe genetische Grundlage vorliegen.

Erklärung

Ein hoher GSS-Punktwert oder ein erfülltes GSS-Kriterium (Saisonalität) bedeutet eine schlechtere körperliche und gemütsbezogene Verfassung, welche bevorzugt in den Herbst- und Wintermonaten auftritt und könnte, analog der Hypothese zur Entstehung der SAD, durch eine Fehlsynchronisation aus langer interner Phase und kurzem externen Lichteinfall ausgelöst werden, ohne dass zwingend der Chronotyp „Spättyp“ vorliegen muss.

Der zugrundeliegende Mechanismus wäre, analog zur Ausprägung des 30%-MSF-Spättyps, eine verlangsamte Rückkopplungsschleife mit der Konsequenz einer verlängerten internen Phase, wie bereits bezüglich des Spättyps beschrieben (s. Kap. 6.2). Da dies durch den 5-Repeat ausgelöst wird, ist hier die gemeinsame genetische Grundlage für den 30%-MSF-Spättyp und die Saisonalität gegeben. Hierzu konnte zwar ein signifikant erhöhter Anteil von 30%-MSF-Spättypen im Kollektiv der jüngeren Frauen mit Saisonalität gezeigt werden (63%, $P = 0,044$), jedoch wurde in dieser Gruppe gleichzeitig eine schwache negative, allerdings nicht signifikante Korrelation zwischen dem Schlafmittelpunkt und dem GSS-Punktwert gezeigt ($r^2 = -0,004$, $P = 0,975$). Dies bedeutet, dass ein späterer Schlafmittelpunkt und somit Spättypentendenz nicht linear mit einem höheren GSS-Wert in diesem Kollektiv einhergeht, wie nach obiger Vermutung angenommen werden müsste. Daher wird ein genetischer Einfluss des 5-Repeats auf die Ausprägung beider Phänotypen, beruhend auf dem gleichen molekularbiologischen Prinzip, angenommen. Beide Phänotypen scheinen jedoch nicht immer parallel zueinander ausgebildet zu werden. Hierbei scheint das Geschlecht, eventuell bedingt durch hormonelle Faktoren, einen Einflussfaktor darstellen, da Saisonalität in der Gruppe der Frauen häufiger auftritt und alleinig in der Gruppe der jüngeren Frauen eine Assoziation gezeigt werden konnte.

Bezüglich der SAD kann vermutet werden, dass sie nicht ebenfalls direkt durch den 5-Repeat bedingt wird, da hierzu signifikante Ergebnisse fehlen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass verschiedene genetische Faktoren zusammen eine Prädisposition für das Gesamtbild der SAD bedingen, wovon einer der 5-Repeat ist, da dieser die Ausprägung der Saisonalität begünstigt. Jedoch sind scheinbar für den Phänotyp „SAD“ insgesamt noch mehrere genetische Faktoren nötig, die wahrscheinlich in anderen Uhrengenen oder Haplotypen zu suchen sind (Johannsson et al. 2003, Mansour et al. 2006, Partonen et al. 2007) und welche erst durch ihr additives Zusammenspiel in den Transkriptionsfaktorkomplexen das Erscheinungsbild der SAD hervorrufen.

Altersabhängigkeit des genetischen Effekts

Der signifikante Unterschied der mittleren GSS-Punktwerte ($P = 0,007$) und der Saisonalitätsverteilungen ($P = 0,006$) zwischen den Altersgruppen der Frauen lassen zudem vermuten, dass die Prävalenz für Saisonalität altersabhängig ist. Dies erklärt auch die ausbleibenden Assoziationen in den älteren Probandenkollektiven, insbesondere in dem der älteren Frauen.

Eine sinkende Prävalenz für Saisonalität mit dem Alter kann durch eine abnehmende *hPER3*-Aktivität bedingt sein. Das Sehpigment Melanopsin ist für die Lichtinformation über

blaues Licht und die Oszillation der Genaktivität von *hPER3* verantwortlich. Die Sensitivität schwindet mit dem Alter und die Amplitude der *hPER3*-Genaktivität wird kleiner (Ackermann et al. 2009). Die in dieser Studie fehlenden Ergebnisse für ältere Frauen könnten mit der oben genannten schwindenden Amplitude der *hPER3*-Aktivität erklärt werden, wobei andere *hPER* Genprodukte aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit die Aufgabe der PER3-Proteine übernehmen. Dies würde eine Annahme darstellen, die die schwindende SAD und damit Saisonalität im Alter in den Frauenkollektiven erklärt, wenn diese Phänotypen durch Polymorphismen im *hPER3*-Gen ausgelöst werden. Auf phänotypischer Basis wurde in der vorliegenden Studie bereits ein signifikanter Altersunterschied bei Frauen ($P = 0,007$), nicht aber bei Männern gefunden. Die molekulare Erklärung der schwindenden Saisonalität bei Frauen mit zunehmendem Alter könnte zusätzlich in der schlechten Phosphorylierung von PER3 durch CKI ϵ liegen. Das Protein ist nicht alleinig, sondern nur in Kombination mit PER1 zur Bildung von funktionsfähigen, genregulatorisch aktiven Komplexen in der Lage (Lee et al. 2004). Die Amplitude der *hPER3*-Genexpression ist in jungen Jahren wesentlich höher als im Alter (Ackermann et al. 2009), was bezogen auf die hier entwickelte Hypothese einen höheren Anteil an PER3 im Cytosol und an Transkriptionsfaktorkomplexen bedeuten würde. Daher wäre der genetische Einfluss des 5-Repeats nur in jungen Probandenkollektiven messbar. Mit schwindender Amplitude im Alter übernehmen die effektiveren PER1 und PER2 die größere Funktion als Ko-Transkriptionsfaktoren. Daher würde im Alter der genetische Einfluss des 5-Repeats abnehmen und ist daher, wie in dieser Studie erkennbar, nur in der Gruppe der jüngeren Probandinnen nachweisbar.

Diese altersbedingte Ausprägung scheint ein weiterer Aspekt zu sein, der eine Parallele zwischen der Saisonalität und dem 30%-MSF-Spättyp bezüglich des Einflusses des 5-Repeats auf beide Phänotypen zeigt. Hier konnte hinsichtlich des 30%-MSF-Spättyps ebenfalls kein eindeutiger Einfluss des 5-Allels auf diesen Phänotyp in den älteren Probandenkollektiven gezeigt werden, was ebenfalls durch eine altersbedingte Reduktion der *hPER3*-Aktivität zu erklären sein könnte.

Somit konnte in dieser Studie nun erstmals Hinweise für einen genetischen Einfluss auf eines der Kriterien nach Kasper et al. (1989), den Global Seasonality Score (GSS), gezeigt werden und so der Einfluss des Del45 Längenpolymorphismus im *hPER3*-Gen auf die Entstehung von saisonaler Depression.

5.6 Fehlerdiskussion

Statistische und bioinformatische Analysemethoden

Die meisten in dieser Studie erhobenen Zusammenhänge sind auf dem 5%-Niveau signifikant und wurden nach der Korrektur für multiple Teste unsignifikant. Dies ist nicht auf die Aussagekraft der Studie zurückzuführen, sondern auf die konservative Korrekturmethode nach Bonferroni. Mehrere Studien empfehlen andere Korrekturmethode (Zou und Zou 2006, Narum 2010), da die grobe Signifikanzkorrektur nach Bonferroni bei mehreren Phänotypen und mehreren Markern, besonders in genomweiten Assoziationsstudien, ineffektiv ist und Zusammenhänge verschleiern kann. In der vorliegenden Studie wurde die Korrektur auf die Phänotypen als Freiheitsgrade beschränkt, da jedes Allel und jeder Haplotyp gegen die gleichen Phänotypen getestet wurde. Eine klassische Korrektur nach Bonferroni würde eine zusätzliche Korrektur auf 31 Freiheitsgrade erweitern (10 Phänotypen, 6 Allele und 15 Haplotypen) und würde ein 0,16%-Signifikanzniveau voraussetzen. Dies würde bedeuten, dass keinerlei Ergebnisse in der vorliegenden Studie signifikant wären. Selbst bei der hier vorgenommenen Einschränkung der Korrektur waren viele Ergebnisse nicht signifikant. Dennoch zeigen unterschiedliche Methoden, als auch unterschiedliche Phänotypeneinteilungen im Bereich der Chronotypen, größtenteils ähnliche Ergebnisse auf. Somit konnten durch die verschiedenen Methoden Mehrfachergebnisse abgesichert werden.

Ein Aspekt der Kopplungsanalysen, der hier diskutiert werden soll, sind die Werte der Heritabilität. PBAT errechnete für den Chronotyp bei allen Markern außer dem 5-Repeat für den 30%-MSF-Spättyp eine sehr geringe Heritabilität von <1%. Das lässt allerdings nicht darauf schließen, dass dies die über den genetischen Einfluss erklärte Phänotypenvarianz ist. Der Grund für die geringen Heritabilitäten, welche mit PBAT für die Kopplungen berechnet wurden, ist im Aspekt zu suchen, dass es sich bei der genetischen Generierung eines Rhythmus um ein komplexes Regelwerk mit multiplen negativen Rückkopplungsschleifen handelt. Das Gen *hPER3* spielt hier zwar eine Rolle, jedoch nur als Teil des Gesamtnetzwerkes. Die Gesamtheritabilität wird in genetischen Assoziationsstudien nur dann sinnvoll angegeben, wenn ein Marker direkt den Suszeptibilitätsloкус eines Phänotyps darstellt. Dies gilt auch für alle anderen in dieser Studie durchgeführten Kopplungsanalysen.

Weiterhin soll hier auf die geringe Power der Kopplungen eingegangen werden. Da keine Informationen zum Erbgang der untersuchten Polymorphismen bei Chronotypen vorliegen, da die Phänotypen diesbezüglich noch nicht untersucht wurden und es sich um polygen

bestimmte Phänotypen handelt, musste in der Studie eine Näherung des additiven Vererbungsmodus angenommen werden. Zudem sind von den 300 Familien nur 100 Kinder für die Phänotypenanalyse im Sinne des TDT zugänglich. Von diesen wiederum wurden maximal 30% (im Falle des 30%-MSF-Chronotyps) als Merkmalsträger klassifiziert. Im klassischen TDT-Test sind alle Probanden der F1-Generation Merkmalsträger. Zusätzlich sind nur solche Familien für den TDT informativ, in welchen mindestens ein Elternteil für den betrachteten Polymorphismus heterozygot ist, was die Anzahl der Familien für den TDT weiter reduziert. Da die Marker in dieser Studie direkt untersucht wurden, muss man dies in die Berechnung einbringen, was wiederum die Power sinken lässt. Bei nicht bekannter Kopplung zwischen einem Marker und einem Suszeptibilitätslokus würde eine Detektion einer Kopplung mit einem Phänotypen die Power zusätzlich erhöhen. Zuletzt hängt die Berechnung der Power vom Konstrukt der Nullhypothese ab, welche durch Algorithmen gewählt werden kann. Ein zusätzlicher Schwachpunkt der verwendeten Programme für diese Studie besteht somit allgemein darin, dass die Programme für eine 1:1-Interaktion mit einem Locus und einem bestimmten Phänotyp entwickelt wurden. Der polygene Effekt des molekularen Uhrwerks und die daher nur partielle Beteiligung des Gens *hPER3* spiegelt sich in der geringen Heritabilität und der geringen Power wider. Somit sind für diese Studie die Werte der Power und der Heritabilitäten in den Kopplungsanalysen vernachlässigbar.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Aktualität der verwendeten Programme. Die PBAT Version 3.61 und die Haploview-Version 4.1 sind frei erhältlich. Neuere Versionen sind im Internet kommerziell über die Firma Golden Helix [9] zu beziehen. Leider enthalten die verwendeten Programme einige Einschränkungen im Vergleich zu den kommerziellen Varianten, was die Nutzeroberfläche, Bedienungsanleitung und Implementierung neuer Analysemethoden betrifft. Die kommerzielle PBAT-Version enthält einen Algorithmus, der spezifisch für Kopplungsstudien mit VNTRs ist. Die frei erhältliche Version konnte nur zwischen SNPs und anderen Arten von Polymorphismen unterscheiden. Besondere Algorithmen für die Berechnung von Kopplungen von VNTRs konnten in der vorliegenden Studie nicht genutzt werden.

Den hauptsächlich limitierenden Faktor in dieser Studie jedoch stellt das Probandenkollektiv dar. Der Phänotypenzuordnung der TDT-Tests waren nur 100 Kinder zugänglich, von denen nicht alle Probanden Merkmalsträger waren. Ein klassischer TDT-Test, in dem ausschließlich Merkmalsträger in Bezug auf jeden Phänotyp im Kollektiv der Kinder vorhanden wären, konnte die Power erhöhen und die Kopplungen auch unterhalb des 5%-Niveaus signifikant werden lassen.

Phänotypenerfassung

In den Phänotypen kommt es im Bereich des Chronotyps zu alters- und geschlechtsabhängigen Unterschieden in der Verteilung. Da der D-MEQ keine Geschlechtsdifferenzierung vorsieht, wurde auch in der MSF-Einteilung nicht nach Geschlechtern differenziert, um möglichst einheitliche Ergebnisse zu erhalten. Dennoch ist hinsichtlich der Chronotypenerfassung besonders auffällig, dass signifikante Ergebnisse ausschließlich für Schlafmittelpunkts-Chronotypen gezeigt werden konnten, nicht jedoch für D-MEQ-Chronotypen. Dies legt nahe, dass trotz der Korrelationen der D-MEQ- und MSF-Verteilungen der erfasste Phänotyp nicht derselbe ist und beide Methoden daher in genetischen Assoziations- und Kopplungsstudien nicht synonym verwendet werden dürfen. Die Einteilung nach Schlafmittelpunkt, wie in der vorliegenden Studie vorgenommen, birgt jedoch einige Risiken, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Eine Schwierigkeit in der Kategorisierung der Chronotypen nach Schlafmittelpunkt liegt in der Wahl des Perzentile begründet, wobei hier das letzte 10%-Perzentil des über den MCTQ ermittelten Schlafmittelpunktes an freien Tagen untersucht wurde, um Abendtypen identifizieren, da sich zu wenige Individuen im 5%-Perzentil befanden, wie es von Kühnle (2006) zur Kategorisierung verwendet wurde. Ebenso wurde mit dem 30%-Perzentil verfahren, da, wie bereits oben erwähnt, die über das 30%-MSF-Perzentil ermittelten Phänotypengruppen besser mit denen aus dem D-MEQ korrelierten. Es ist jedoch keine konkrete Grenze vorgegeben, innerhalb derer Probanden anhand des MSF-Perzentils als Spät- oder Frühtypen definiert werden können. So kann eine falsche Einteilung zu einer Fehlassociation mit Allelen oder Haplotypen führen, die nicht für diesen Phänotyp kodieren. Bezüglich des über das 30%-Perzentil des Schlafmittelpunktes kategorisierten Chronotyps bedeutet dies, dass ein zu weit gefasstes Perzentil die Allel- und Haplotypenfrequenzen in der Gruppe der vermeintlichen Merkmalsträger gegenüber einem kleineren, strengeren Perzentil verändern kann. Dies kann bei kleineren Stichprobengrößen insbesondere in Fall-Kontrollstudien zu falschen Assoziationen führen. Da das in dieser Studie aus Gründen der Größe der Probandenkollektive gewählte 30%-Perzentil des Schlafmittelpunktes ist zudem nicht international validiert. Daher können Ergebnisse bezüglich des Chronotyps aus dieser Studie auch nicht direkt mit Ergebnissen aus der internationalen Literatur verglichen werden.

Die über den PSQI-Fragebogen ermittelte Schlafqualität ergab bei Früh- und Spättypen keinerlei Zusammenhang mit den genetischen Markern. Es war ebenfalls kein Alters- oder Geschlechtsunterschied zu erkennen, was zur Vermutung führt, dass der zugrundeliegende genetische Faktor in allen Gruppen derselbe ist. Es konnten jedoch keine nach der Bonferronikorrektur signifikanten Ergebnisse mittels Assoziationsstudie erzielt werden. Da

der PSQI allerdings eine gute Validität als auch Reliabilität aufweist (Backhaus et al. 2002, Aloba et al. 2007, Grandner et al. 2006), ist weniger von einem Fehler im Studiendesign als von der Annahme auszugehen, dass die hier untersuchten Polymorphismen tatsächlich in keinem funktionellen Zusammenhang mit der Schlafqualität stehen.

Der über den ESS-Fragebogen ermittelte Tagesschläfrigkeits-Phänotyp zeigte zwar einige auf 5%-Niveau signifikante Assoziationen der Tagesschläfrigkeit jedoch waren die Ergebnisse teilweise uneinheitlich und nur in den Fall-Kontroll-Studien vorhanden. Die Begründung kann in einem geringen Einfluss der untersuchten genetischen Varianten liegen, der Fehler könnte allerdings auch im Fragebogen selbst zu suchen sein. Die Frage nach der richtigen Phänotyperfassung bedingt hier wie in allen untersuchten Merkmalen die Aussagekraft einer Assoziationsstudie erheblich. Ein Kritikpunkt vieler Studien der neueren Fachliteratur ist die Validität des ESS-Fragebogens zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit. Ein Vergleich mit dem Multiple Sleep Latency Test (MSLT) erklärte der ESS nur 26% der Varianz (Johns 1991). Eine weitere Studie fand nur 18% in diesem Zusammenhang (Johns 1994). Avian und Chervin (2002) kritisieren ebenfalls die Validität und zusätzlich die Reliabilität des Fragebogens in Bezug auf die Erfassung des Phänotyps „Tagesschläfrigkeit“.

Wie bereits in den obigen Beispielen erwähnt, könnte eine Verfälschung der Allelfrequenzen der Fall- und Kontrollgruppen durch inkorrekte Phänotypenerfassung ebenfalls einen Fehler in der genetischen Analyse bezüglich Saisonalität und der saisonalen Depression mit sich bringen. Frauen haben, wie bereits weiter oben diskutiert, eine höhere Wahrscheinlichkeit, an SAD zu erkranken und daher auch erhöhte GSS-Punktwerte. Bei Männern ist diese Wahrscheinlichkeit reduziert. Allerdings wurden vielfach auch Einflüsse auf die Beantwortung dieses Fragebogens durch die Jahreszeiten selbst formuliert (Lund und Hansen 2001), so dass, um diesen Faktor auszuschließen, die Befragung ausschließlich in einer Jahreszeit hätte stattfinden müssen. Die Phänotypenerhebung erstreckte sich in der vorliegenden Arbeit aus Zeitgründen jedoch über das gesamte Jahr, wobei die meisten Probanden von Frühjahr bis Herbst untersucht wurden. Somit könnte ihnen aufgrund der zeitlichen Distanz das Kriterium der Schwere der Symptome im Falle der häufigen Winterdepression nicht mehr bewusst gewesen sein und damit saisonale Depression nicht mehr identifiziert werden. Daher kann vermutet werden, dass bei einer nicht geringen Probandengruppe fälschlicherweise nur Saisonalität und nicht saisonale Depression festgestellt wurde. Ein weiteres Argument bringen Mersch et al. (2002) hervor: Sie führten Studien zur Validität und Reliabilität durch und folgerten aus den Ergebnissen, dass der SPAQ mehr ein „screening tool“ als ein diagnostisch verwertbares Mittel zur Identifizierung von SAD sei. Dieses Ergebnis wurde zuvor bereits von Raheja et al. (1996) veröffentlicht. Die angewandten

Kriterien von Kasper et al. (1989) wurden zudem als zu weit kritisiert (Raheja et al. 1996), was eine Überschätzung der SAD in der Bevölkerung, respektive dem Probandenkollektiv zur Folge hat. Dies könnte dazu geführt haben, dass zu viele Probanden mit SAD diagnostiziert wurden und kein klarer genetischer Suszeptibilitätsfaktor erkennbar war. Der Grund kann allerdings auch in der subjektiven Beantwortung des Fragebogens zu suchen sein. Männer könnten ein anderes Selbstempfinden als Frauen bezüglich des saisonalen Einflusses haben. Dies ist als generelles Risiko aller in dieser Studie verwendeten Fragebögen zu betrachten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Rahmen der vorliegenden Studie nur die genetischen Effekte der Polymorphismen des Gens *hPER3* auf die über Fragebögen ermittelten Parameter untersucht werden konnten. Dies stellt einen limitierenden Faktor der vorliegenden Studie dar, da die Beantwortung der Fragebögen subjektiv erfolgt und von Tagesform, Erinnerungsvermögen und, im Falle des SPAQ, der Jahreszeit abhängen kann.

Qualität der Kopplungen und Assoziationen der Marker mit Phänotypen

Natürlich ist bei Studien zur Genotyp-Phänotyp-Interaktion nicht ausgeschlossen, dass der Marker, welcher als ursächlich für den untersuchten Phänotyp angesehen wird, sich seinerseits in einem Kopplungsungleichgewicht mit einem anderen, eigentlich für diesen Phänotyp kodierenden Polymorphismus befindet.

Da Polymorphismen im Falle der Transkriptionskontrolle durch negative Rückkopplungsscheifen von Komplexen aus mehreren Transkriptionsfaktoren, wie hier vorliegend, insbesondere in Bindungsdomänen für andere Proteine einen schwerwiegenden Effekt auf die Aktivität dieser Ko-Transkriptionsfaktoren ausüben können, sollen im folgenden andere Polymorphismen in solchen Bereichen des Gens *hPER3* aufgeführt werden. Diese Polymorphismen stellen entweder missense-Polymorphismen oder stumme Polymorphismen dar. Erstere können direkt über einen Aminosäureaustausch die Struktur des Proteins und somit seine Aktivität und Effektivität verändern. Stumme Polymorphismen hingegen können bereits auf Transkriptionsebene den Ablauf der RNA-Synthese stören und somit ebenfalls die Struktur oder sogar die Produktion des Proteins durch Beeinträchtigungen in der Translatierbarkeit der RNA beeinträchtigen. Dies gilt jedoch nicht nur für Polymorphismen, die potentielle Bindungsdomänen für andere Ko-Transkriptionsfaktoren betreffen, sondern auch für Polymorphismen, welche sich in anderen strukturell wichtigen Genbereichen, wie dem Promotorbereich, befinden. In der internationalen Fachliteratur wurden im Gen *hPER3* bereits einige Polymorphismen bezüglich chronobiologischer Parameter untersucht, welche sich in solchen strukturell wichtigen Regionen befinden.

In der Promotorregion des *hPER3*-Gens befindet sich der C/T-SNP rs3753503, welcher bereits mit Depression und frühem Aufstehen assoziiert wurde (Siddheshwar et al. 2010).

Im Exon 15 des Gens *hPER3*, ist der G/T-SNP rs10462020 lokalisiert. Das T-Allel (kodierend für den Wechsel der Aminosäure Valin zu Glycin) wurde positiv mit dem Chronotyp Frühtyp assoziiert (Johannsson et al. 2003). Der Polymorphismus befindet sich nahe der PAS-Domänen für die Bindung von anderen PER-Proteinen.

Ein weiterer C/G SNP, rs228697, ist nahe der Repeatregion in *hPER3*, im Exon 17, und somit auf Proteinebene nahe der Phosphorylierungsdomäne für CKI ϵ lokalisiert, wo auf Position 856 ein Aminosäureaustausch von Alanin zu Prolin stattfindet. Das seltenere Allel G ist mit dem Spättyp assoziiert (Kripke et al. 2009).

Sollten kodierende Allele der oben genannten Polymorphismen streng mit einem der Allele des in dieser Studie untersuchten Minisatelliten gekoppelt sein, so können die Ergebnisse diesbezüglich verfälscht werden. Eine solche potentielle Kopplung konnte in dieser Studie nicht untersucht werden und ist somit nicht ausgeschlossen. Insbesondere könnten sich die widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Studien auf verschiedenen Kontinenten zu chronobiologischen Parametern (Archer et al. 2003, Pereira et al. 2005, Bredenow 2011) basierend auf unterschiedlichen Allelfrequenzen der oben genannten funktionellen Polymorphismen in den entsprechenden ethnischen Populationen, durch eine solche unentdeckte Kopplung erklären lassen. Somit könnten von diesem Effekt auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie betroffen sein.

Es ist zudem anzunehmen, dass durch die Komplexität der Regelmechanismen in der Generierung biologischer Rhythmen viele Polymorphismen in verschiedenen Uhrengenen einen sich additiv zusammensetzenden Einfluss auf chronobiologische Phänotypen haben. Dies muss bei der Interpretation von Genotyp-Phänotyp-Interaktionsstudien stets berücksichtigt werden. Besonders für den in dieser Studie gefundenen gemeinsamen genetischen Faktor für den 30%-MSF-Spättyp bei jungen Erwachsenen und die Saisonalität bei jüngeren Frauen muss dieser Faktor Beachtung finden. Hierbei konnte in Probandinnen mit Saisonalität nicht automatisch der 30%-MSF-Spättyp gezeigt werden. Hier scheinen andere Faktoren die Ausprägung beider Phänotypen zusätzlich zu beeinflussen.

5.7 Ausblick

Die Ergebnisse lassen einen genetischen Einfluss von Polymorphismen im Exon 18 des Gens *hPER3* auf den Chronotyp und die Saisonalität vermuten, welcher im Falle des Chronotyps den Ergebnissen vieler aktueller Studien widerspricht. Hierzu wurden Hypothesen formuliert, die sich auf die Interaktion der *hPER3*-Genprodukte aus dem 5-Repeat mit CRY, und des Genprodukts aus dem 4-Repeat, eventuell als Komplex verstärkt durch das PER1-Protein, dessen Gen den SNP rs2735611 C/T enthält, beziehen. Diese Annahmen benötigen eine wissenschaftliche Bestätigung auf molekularbiologischer Basis.

Zur Absicherung der in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge wäre eine Studie ähnlichen Studiendesigns mit einem erhöhten Probandenkollektiv ($N > 200$ Familientrios) nötig. Hierbei sollte sich auf die Phänotypen Früh- und Spättyp beschränkt werden, wobei wiederum beide Chronotypeneinteilungen, D-MEQ und Schlafmittelpunkt, genutzt werden sollten. Zunächst sollte hierbei jedoch eine Validierung des Einteilungsparameters „Schlafmittelpunkt“ für Chronotypanalysen erfolgen. Um den in dieser Studie postulierten Alterseffekt zu überprüfen, sollten Probandenkollektive von jungen Erwachsenen (20-29 Jahre) und älteren Individuen (40-70 Jahre) für eine solche Studie verwendet werden, welche aus einem deutschen Kollektiv stammen.

Bei einer Bestätigung der Ergebnisse aus der vorliegenden Studie wäre es von Vorteil, die Theorie der eingeschränkten Bindungsfähigkeit des *hPER3*5*-Genprodukts für CRY und der eingeschränkten Teilnahme an der Rückkopplungsschleife zu überprüfen oder eine Strukturaufklärung des Moleküls hinsichtlich der CRY-Bindungsdomäne durchzuführen. Gleichzeitig sollte eine Degradationszeitanalyse der Produkte beider Allele des Minisatelliten stattfinden, um die Theorie der verkürzten Rückkopplungsschleife des *hPER3*4*-Produkts im Vergleich zum *hPER3*5*-Genprodukt zu belegen. Ebenfalls wäre zur Überprüfung dieser Theorie eine Untersuchung der Degradationszeit des PER3-Del45*4/PER1-T-Komplexes notwendig, um den Effekt des SNPs im Gen *hPER1* und damit den hier vermuteten additiven Effekt neben dem des 4-Repeats auf den Fröhyp zu belegen. Hierbei wäre zu vermuten, dass die Degradationszeit von Komplexen aus den *hPER3*4*- und *hPER1*C*-Allelprodukten länger als die des PER3-Del45*4/PER1-T-Komplexes ist.

Notwendig wäre hierbei ein Kollektiv aus homozygoten Individuen für den 5-Repeat und den 4-Repeat.

Bezüglich der Saisonalität bei jüngeren Frauen wäre eine Studie von Interesse, die große Probandenkollektive ($N = 200$) von jungen Männern und jungen Frauen gleichermaßen in einer Fall-Kontroll-Studie gegenüberstellt. Hierbei wären pro Kollektiv 100 Probanden mit erfülltem GSS-Kriterium 100 Probanden als Kontrollen gegenüberzustellen. Dies wäre zur

Absicherung der in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse nötig, da hier zwei junge Probandenkollektive sehr unterschiedlicher Größe verglichen wurden. Da die Erhebung mittels SPAQ im Verlauf der Jahreszeiten schwankt (Lund und Hansen 2001) und im Falle der Winterdepression eine zeitliche Distanz zur emotionalen Veränderung die Diagnose erschwert, sollte sich die Erhebung der Phänotypen auf den Winter beschränken und die Phänotypen Saisonalität und saisonale Depression erneut durch Fall-Kontroll-Studien untersucht werden. Diese Untersuchung soll die Frage klären, ob die beiden Phänotypen tatsächlich eine verschiedene genetische Basis haben oder beide durch das 5-Repeat bedingt werden. Da in der vorliegenden Studie halb so viele Probanden des Kinderkollektivs SAD (N = 19) aufwiesen als Saisonalität (N = 39), konnte hier eine Studie mit einem größeren Probandenkollektiv verlässlichere Ergebnisse erzielen.

6. Zusammenfassung

Chronobiologie befasst sich mit circadianen Rhythmen wie Körpertemperatur, Cortisolproduktion und dem Schlaf- Wachrhythmus. Ein nicht unerheblicher Teil der Varianz dieser Rhythmen ist genetisch determiniert. In der zentralen menschlichen Uhr, dem suprachiasmatischen Nuklei, kommt es durch negative Rückkopplungsschleifen zu einer rhythmischen Aktivität von Uhrengenen, die die circadianen physiologischen Reaktionen bedingen. Über Licht werden die internen Rhythmen mit dem externen Tag synchronisiert. Es wurde in der Forschung bereits eine Vielzahl von Polymorphismen in Uhrengenen mit circadianen Phänotypen in Zusammenhang gebracht. Ein großer Schwerpunkt wurde bislang auf das Gen *hPER3* gelegt. Nach anfänglichen Zweifeln über die Funktion des Gens *hPER3* als lichtabhängiger Faktor wurde ein neues Sehpigment namens Melanopsin gefunden, welches blaues Licht absorbiert und über Nervenverbindungen direkt mit den SCN in Kontakt steht und das Expressionsmuster von *hPER3* beeinflusst. *hPER3* enthält 21 Exons, wovon Exon 18 einen 54 bp langes Fragment eines VNTR beinhaltet, welches bei Menschen vier- oder fünfmal vorhanden ist. Die verschiedenen Ausprägungen wurden vielfach in Zusammenhang mit der Entstehung von Früh- und Spättypen betrachtet. Ferner konnten unterschiedliche schlafbedingte EEG-Muster mit den beiden Allelausprägungen assoziiert werden. Verschiedene emotionale Störungen und saisonaler Depression wurden in Zusammenhang mit *hPER3*-Genpolymorphismen untersucht. Bezüglich der Parameter saisonale Depression, Tagesschläfrigkeit und Schlafqualität sind zwar circadiane Rhythmen angenommen und Heritabilitäten berechnet worden, jedoch wurden noch keine Polymorphismen im Gen *hPER3* untersucht. Die bereits existierenden Studien beschränken sich auf Fall-Kontroll-Studien, während noch keine Familienstudien zu chronobiologischen Parametern vorliegen, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurden. Ziel war es, mittels TDT-Testen und Assoziationsstudien den Einfluss dreier genetischer Polymorphismen im Exon 18 des humanen Uhrengens *hPER3* auf die Ausprägung der chronobiologischen Phänotypen Chronotyp, Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit, saisonale Depression und deren Teilkriterium Saisonalität zu untersuchen. Hierbei wurden der C/T-SNP rs2640908 (Thr969Thr), der T/C-SNP rs2640909 (Met1028Thr) und der 54bp umfassende Minisatellit AB047537 (Deletion der Nukleotide 3031-3084 bzw. der Aminosäuren 1011-1028) ausgewählt, die sich in einer für die Rückkopplungsschleife wichtigen Phosphorylierungsdomäne für die Kaseinkinase I befinden.

Insgesamt wurden 300 Probanden (100 Familientrios) untersucht, wobei aufgrund der Veränderlichkeit des Chronotyps mit dem Alter die Kinder zwischen 21 - 29 Jahre (Männer) und 20-29 Jahre (Frauen) alt waren. Das Alter der Eltern betrug 41 - 72 Jahre.

Angewandte Methoden zur Chronotypenerfassung waren der für die deutsche Bevölkerung validierte und alterskorrigierte Horne-Östberg-Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ) und der Schlafmittelpunkt an freien Tagen (MSF), ermittelt durch den Münchner Chronotyp-Fragebogen (MCTQ). Die Schlafqualität wurde mittels des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ermittelt. Tagesschläfrigkeit wurde mittels des Epworth Sleepiness Scale (ESS) und saisonale Depression wie auch Saisonalität über den Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) erhoben.

Die genetischen Analysen wurden anhand von DNA aus Mundschleimhaut der Probanden durchgeführt. Es erfolgten Tests auf signifikante Unterschiede in der Transmission einzelner Allele oder Haplotypen bei gegebenem Phänotyp (Transmission-Disäquilibrium-Test, TDT). Zudem wurden Fall-Kontroll-Studien für jede Alters- und Geschlechtsgruppe mittels Chi²-Tests durchgeführt.

Hinsichtlich des Chronotyps konnte mittels TDT eine Übertransmission des 4-Repeats im 10%-MSF-Frühtyp gezeigt werden (P = 0,059, P(korr.) = 0,590), welche mit der Erweiterung auf ein 30%-MSF-Perzentil signifikant wurde (P = 0,050, P(korr.) = 0,500). Bezüglich des Phänotyps Spättyp ergaben sich eine allelische Assoziation des 5-Repeat mit dem 30%-MSF-Spättyp im Kollektiv der Kinder, sowohl hinsichtlich der Berechnung durch Haploview (P < 0,001, P(korr.) = 0,006) als auch durch SPSS (P = 0,017, P(korr.) = 0,170). Diese Ergebnisse wurden durch eine signifikant erniedrigte Frequenz des 4-Repeats in Merkmalsträgern unterstützt (P = 0,001, P(korr.) = 0,010).

Der Phänotyp Schlafqualität zeigte mit Einzelpolymorphismen oder Haplotypen weder Kopplungen im TDT noch Assoziationen mittels Fall-Kontroll-Studien.

Bezüglich der Tagesschläfrigkeit konnte im TDT und mittels Assoziationsstudien keine nach der Korrektur signifikanten Ergebnisse gezeigt werden. Zudem sind die Ergebnisse insgesamt uneinheitlich. Daher wurde ein Zusammenhang nicht eindeutig belegt.

Hinsichtlich des Phänotyps Saisonalität konnte eine positive Assoziation mit dem 5-Repeat bei jüngeren Frauen gefunden werden (P < 0,001, P(korr.) = 0,006). Der 4-Repeat hingegen war signifikant seltener bei Merkmalsträger zu finden (P = 0,002, P(korr.) = 0,020).

Es ergaben sich keine einheitlichen signifikanten Ergebnisse in der genetischen Analyse der saisonalen Depression.

Aus den Ergebnissen könnte die Schlussfolgerung abgeleitet werden, dass der genetische Einfluss der *hPER3*-Polymorphismen auf den Chronotyp indirekt, einerseits durch gestörte Wechselwirkungen mit CRY-Proteinen, andererseits durch Wechselwirkungen mit anderen Genprodukten, deren Gene Chronotyp-kodierende Polymorphismen enthalten, erfolgt. Der erste Mechanismus könnte auf die Assoziation des 5-Repeats mit dem Spättyp zutreffen. Die CRY-Bindungsdomäne für die Zusammenlagerung zu einem transkriptionsregulatorisch

aktiven Polyprotein ist gegenüber dem 4-Repeat zwar um 18 Aminosäuren größer, was eine schnellere Degradation fördern kann, jedoch findet durch den zusätzlichen Repeat eine Veränderung der Proteinstruktur statt, die eine Effektive CRY-Bindung verhindern könnte. Dadurch findet nur eingeschränkte Genregulation durch den entstehenden Komplex statt, die interne Phase wird verlängert und der Chronotyp Spättyp ausgelöst. Der Einfluss des 4-Repeats auf den Frühtyp hingegen bildet genregulativ aktive Komplexe, was die Rückkopplung beschleunigt und die interne Phase verkürzt. Zudem werden Wechselwirkungen des Genproduktes mit einem weiteren Transkriptionsfaktor, PER1, welcher eine für extreme Frühtypen kodierende Mutation enthält, vermutet.

Der Einfluss des 5-Repeats auf die Saisonalität bei jüngeren Frauen wird als direkt und unabhängig von der gleichzeitigen Assoziation dieses Polymorphismus 30%-MSF-Spättyp angenommen und könnte auf eine Fehlsynchronisation der langen internen Phase, ausgelöst durch den 5-Repeat, und dem kurzen externen Lichteinfall im Herbst und Winter zurückzuführen sein. Hinsichtlich einer direkten potentiellen gegenseitigen Wechselwirkung des 30%-MSF-Spättyps mit der Saisonalität und somit lediglich einer Scheinassoziation letzterer konnten keine eindeutigen Belege erbracht werden.

Zusammenfassend konnten in dieser Studie erstmals Assoziationen und Kopplungen berechnet werden, die einen funktionellen Zusammenhang zwischen dem 5-Repeat aus im Exon 18 des Gens *hPER3* und dem Spättyp nahelegen. Zudem wurde eine Kopplung des 4-Repeats mit dem Frühtyp, eventuell begünstigt durch Ko-Faktoren, gefunden werden.

Zusätzlich zeigte Studie erstmals eine Assoziation des 5-Repeats mit dem Kriterium Saisonalität als Teilkriterium für saisonale Depression bei jungen Frauen.

Die Ergebnisse konnten nur in einem jüngeren Probandenkollektiv gezeigt werden, was auf eine Reduktion der *hPER3*-Genaktivität im Alter zurückzuführen sein könnte.

Summary

Chronobiology concerns circadian rhythms such as body temperature, the production of Cortisol and the sleep-wake-cycle. A considerable portion of the variation of these rhythms is genetically determined. In the central human endogenous clock, the Suprachiasmatic Nuclei, circadian physiological reactions are caused by rhythmic activity of clock genes brought about by negative feedback loops. These endogenous rhythms and the external day are synchronized by light. Chronobiological research has already found several polymorphisms in clock genes to be associated with circadian phenotypes. Up to now, a strong focus has been placed on the human clock gene *hPER3*. After an initial lack of clarity concerning the function of this gene as a light-dependent factor of the molecular machinery of the circadian clock, a new, blue-light sensitive pigment in the retina was found. This pigment, Melanopsin, absorbs blue light and transmits the information via specified neurons directly to the SCN, influencing the expression pattern of *hPER3*. This gene contains a total of 21 exons, of which exon 18 contains a polymorphic region of a 54bp-fragment which occurs in humans four or five times. In many studies, the two alleles have been associated with late or early chronotypes (larks and owls). Additionally, differences in sleep-related EEG parameters have been associated with this polymorphism. Several mental disorders and Seasonal Affective Disorder (SAD) have been investigated with regard to polymorphisms in the human *hPER3* gene. Concerning seasonal depression, daytime sleepiness and sleep quality, an underlying circadian rhythm has been assumed and heritability calculations in twin studies supported the theory of a genetic circadian effect. Existing studies to investigate the underlying genetic effects of circadian chronotypes have been designed as case-control-studies, whereas, until now, no family-based studies have been performed. The aim of this study was to reveal functional polymorphisms in exon 18 of *hPER3* contributing to the circadian phenotypes chronotype, sleep quality, daytime sleepiness, SAD and seasonality as a part-criterion of seasonal depression. For the first time, Family Based Association Studies (FBATs) were used to reveal the inheritance of alleles or haplotypes coding for the above phenotypes. Additionally, case-control-studies were performed. Selected polymorphisms for this analysis were the SNP rs2640908 C/T (Thr969Thr), the SNP rs2640909 T/C (Met1028Thr) and the 54bp polymorphic region del.44984 (deletion of nucleotides 3031-3084, respectively deletion of the amino acids 1011-1028), all of which are located in a phosphorylation domain for casein kinase I ϵ , which is important for the negative feedback loops.

Chronotypes, sleep quality, daytime sleepiness and seasonality / seasonal depression of 300 probands (100 family trios) aged 41-72 (parents) and 20-29 (children) were examined with the age-validated version of the Horne-Östberg-Questionnaire (D-MEQ), the Munich

Chronotype Questionnaire (MCTQ), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Epworth Sleepiness Scale (ESS) and the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ).

DNA was extracted from inner cheek-tissue, and the three frequent biallelic polymorphisms were sequenced. FBATs were performed using the Transmission-Disequilibrium-Test, and additional case-control-studies were performed using χ^2 -tests in unrelated groups (100 fathers vs. 100 mothers, 66 daughters vs. 34 sons).

Concerning chronotype, the 10%-MSF early chronotype revealed an overtransmission of the 4-repeat ($P = 0,059$, $P(\text{corr.}) = 0,590$), which was significant only in the 30%-MSF early chronotype ($P = 0,050$, $P(\text{corr.}) = 0,500$). The analysis of the late chronotypes revealed an association of the 5-repeat in the 30%-MSF late chronotype in the Group of children via Haploview ($P < 0,001$, $P(\text{corr.}) = 0,006$) as well as via SPSS ($P = 0,017$, $P(\text{corr.}) = 0,170$). These findings were supported by the significant rarity of allele 4 in this group ($P = 0,001$, $P(\text{corr.}) = 0,010$).

No association could be detected concerning sleep quality. TDT-Tests and case-control-studies revealed no significant overtransmissions or associations in probands with poor sleep quality.

There were only few findings concerning daytime sleepiness, exclusively via case-control-studies. Taken together, the findings were not consistent and no clear genetic effect could be shown.

Concerning seasonality, which contributes to seasonal depression, the case-control-studies revealed a positive association with the 5-repeat in the group of young women ($P < 0,001$, $P(\text{corr.}) = 0,006$). The 4-repeat, however, was significantly rare in this group ($P = 0,002$, $P(\text{corr.}) = 0,020$).

Results of TDT and case-control-studies did not show significant results indicating a potential role of the polymorphisms in the gene *hPER3* in seasonal depression after having been Bonferroni-corrected.

An explanation of the associations concerning chronotypes may be an influence of the *hPER3*-polymorphisms; on the one hand evoked by a disturbed interaction with the transcription factor CRY, on the other hand by directly and amplified by interactions with other proteins which act as transcription factors, and whose genes contain coding polymorphisms.

The first scenario might be present in the association of the 5-repeat with late chronotypes. The phosphorylation domain is longer in the 5-repeat-allele, which should lead to a more rapid degradation and a shortened phase, but the additional repeat induces a structural change in the *hPER3*-protein and in a row decreases the binding ability of the transcription

factor PER3 for the co-transcription factor CRY. Consequently, the feedback regulation is significantly reduced, the endogenous phase could thereby be prolonged and the late chronotype might result from this prolonged phase.

The association of the 4-repeat with the early type may be directly, explained by a better regulation activity of the complexes containing *hPER3**4-product compared to the *hPER3**5-product. This might be amplified by interaction with the products of *hPER1* and *hPER2* in a regulatory complex, as the first contains a SNP coding for extreme morningness.

The association between the 5-repeat and seasonality in young women seems to be a direct genetic influence, independent from the same finding in the 30%-MSF late chronotype. This could be explained by the prolonged intrinsic phase due to the 5-Repeat which is desynchronized with the external day in autumn and winter months by the short light phase. There was not found clear incidence for a direct potential physiological effect of the 30%-MSF late chronotype on seasonality and thus only a spurious association of the latter one with the 5-repeat.

Altogether, this study was able to show an association of the late chronotype with the 5-repeat in Exon 18 of the human clock gene *hPER3* and an indirect association of the early chronotype with the 4-repeat.

Additionally, an association between the 5-repeat and seasonality in young women could be revealed.

All findings concerned younger subjects. This may be due to a reduced activity of *hPER3* with age.

7. Literaturverzeichnis

- Ackermann K., Sletten T.L., Revell V.L., Archer S.N., Skene D.J.** Blue-light phase shift hPer3 gene expression in human leukocytes. *Chronobiology international* 2009; 26: 769-79.
- Adan A, Natale N.** Gender differences in morningness-eveningness-preference. *Chronobiology international* 2002; 19: 709-20.
- Adkins S., Burmeister M.** Visualization of DNA in Agarose Gels as Migrating Colored bands: Applications for Preparative Gels and Educational Demonstrations. *Analytical Biochemistry* 1996; 240: 17-23.
- Akashi M., Tsuchiya Y., Yoshino T., Nishida E.** (2002) Control of intracellular dynamics of mammalian period proteins by casein kinase I epsilon (CKIepsilon) and CKIdelta in cultured cells. *Molecular and Cellular Biology* 2002; 22:1693-703.
- Aloba O.O., Adewuya A.O., Ola B.A., Mapayi B.M.** Validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) among Nigerian university students. *Sleep Medicine* 2007; 3: 266-270.
- Archer S., Robilliard D.L., Skene D.J., Smits M., Williams A., Arendt J., von Schantz M.** A length polymorphism in the circadian clock gene per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep* 2003; 26:413–415.
- Archer, S.N., Viola, A.U., Kyriakopoulou, V., Von Schantz, M., Dijk, D.J.** Inter-individual differences in habitual sleep timing and entrained phase of endogenous circadian rhythms of BMAL1, PER2 and PER3 mRNA in human leukocytes. *Sleep* 2008; 31: 608–617.
- Armstrong-Jones R., Morgan T. H., Sturtevant A. H., Muller H.J., Bridges C.B.** (1918) *The Mechanism of Mendelian Heredity*. New York: H. Holt and Co., 262 S.
- Artioli P., Lorenzi C., Pirovano A., Serretti A., Benedetti F., Catalano M., Smeraldi E.** How do genes exert their role? Period 3 gene variants and possible influences on mood disorder phenotypes *European Neuropsychopharmacology* 2007; 17: 587–594.
- Aschoff J, v. Saint Paul U, Weaver R.** Die Lebensdauer von Fliegen unter dem Einfluß von Zeit-Verschiebungen. *Naturwissenschaften* 1971; 58: 574.
- Aschoff J.** Circadian Rhythms in man. *Science* 1965; 148: 1427-32.
- Aschoff J.** Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen. *Klinische Wochenschriften* 1955; 33: 545-51.
- Avidan A.Y., Chervin R.D.** ESS dot com. *Sleep Medicine* 2002; 3: 405–410.
- Backhaus J., Junghanns K., Broocks A., Riemann D., Hohagen F.** Diurnal preference and sleep quality: Same genes? A study of young adult twins. *Chronobiology International* 2010; 27: 278-96.
- Bae K., Jin X., Maywood E.S., Hastings M.H., Reppert S.M., Weaver D.R.** Differential functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN circadian clock. *Neuron* 2001; 30: 525–536.

- Baehr E.K., Revelle W. Eastman C.I.** Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *Journal of Sleep Research* 2000; 9: 117-127.
- Bailey S.L. and Heitkemper M.M.** Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: Morningness-eveningness effects. *Chronobiology International* 2001; 18: 249-261.
- Balsalobre, A., Brown, S. A., Marcacci, L., Tronche, F., Kellendonk, C., Reichardt, H. M., Schutz, G., and Schibler, U.** Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344-2347.
- Balsalobre, A., Damiola, F., and Schibler, U.** A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 1998; 93: 929-937.
- Barclay N.L., Eley T.C., Buysse D.J., Rijdsdijk F.V., Gregory A.M.** Genetic and Environmental Influences on Different Components of the Pittsburgh Sleep Quality Index and their Overlap *Sleep* 2010; 33: 659-68.
- Barclay N.L., Eley T.C., Mill J., Wong C.C.Y., Zavos H.M.S., Archer S.N., Gregory A.M.** Sleep Quality and Diurnal Preference in a Sample of Young Adults: Associations With *5HTTLPR*, *PER3*, and *CLOCK 3111*. *Am J Med Genetics* 2011; 156: 681–690.
- Barrett J.C., Fry B., Maller J., Daly M.J.** Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005; 21: 263-265.
- Bell-Pederson, D., Cassone, V. M., Earnest, D. J., Golden, S. S., Hardin, P. E., Thomas, T. L., and Zoran, M. J.** Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat.Rev.Genet.* 2005; 6: 544-556.
- Booker, J.M., Hellekson, C.J.** Prevalence of seasonal affective disorder in Alaska. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 1176–1182.
- Bresnitz A., Goldberg R., Kosinski R.M.** Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Epidemiologic Reviews* 1994; 16: 210-227.
- Bühl A.** (2008) SPSS 16. 11, aktualisierte Auflage, München: Pearson Studium, 888 S.
- Bünning E.** (1963) Die physiologische Uhr: Zeitmessung in Organismen mit ungefähr tagesperiodischen Schwingungen. 2. verb. und erw. Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 153 S.
- Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J.** The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989; 28:193-213.
- Lange C. and Laird N.M.** On a General Class of Conditional Tests for Family-Based Association Studies in Genetics: The Asymptotic Distribution, the Conditional Power, and Optimality Considerations. *Genetic Epidemiology* 2002; 23:165–180.

- Cajochen C, Münch M, Knoblauch V, Blatter K, Wirtz-Justice A.** Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiology international* 2006; 23: 461-74.
- Calati R., Gaspar-Barba E., Cruz-Fuentes C.S., Nenclares A., Jimenez-Genchi A., De Ronchi D., Serretti A.** Excessive daytime sleepiness in depressed women. *Psychiatry Research* 2010; 179: 171-175.
- Carpen J.D., von Schantz M., Smiths M., Skene D.J., Archer S.N.** A silent polymorphism in the PER1 gene associates with extreme diurnal preference in humans. *Journal of Human Genetics* 2006; 51: 1122-1125.
- Caskardon M., Dement W.C., Mittler M.M., Roth T., Westbrook P.R., Keenan S.** Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT). A standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-524.
- Cermakian N., Boivin D.** A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Research Reviews* 2003; 42: 204–220.
- Cermakian N., Monaco L., Pando M. P., Dierich A., Sassone-Corsi P.** Altered behavioural rhythms and clock gene expression in mice with a targeted mutation in the Period1 gene. *EMBO Journals* 2001; 20: 3967–3974.
- Chang D.C., Reppert S.M.** The circadian clocks of mice and men. *Neuron* 2001; 29: 555-558.
- Chen S-T., Choo K-B., Hou M-F., Yeh K-T., Kuo S-J., Chang J-G.** Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1241-1246.
- Clayton J.D., Kyriacou C.P., Reppert S.M.** Keeping time with the human genome. *Nature* 2001; 409: 829-831.
- Cohen, J.** (1969). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 1. Aufl. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 567 S.
- Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, Steinberg JD, Richardson GS, Brown EN, Sánchez R, Ríos CD, Ronda JM.** Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *The Lancet* 1992; 340: 933-936.
- Damiola F., Le Minh N., Preitner N., Kornmann B., Fleury-Olela F., Schibler U.** Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Development Journal* 2000; 14: 2950–2961.
- Dement W.C., Carskadon M.A.** Current perspectives on daytime sleepiness: The issues. *Sleep* 1982; 5: 56-66.
- Depner M.** (2009) *Genetische Determinanten von Asthma: Methodik und Anwendung*, Dissertation, Bereich Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 164 S.

Dijk D.J., Duffy J.F., Czeisler C.A. Age-related increase in awakenings. Impaired consolidation of NREM sleep at all circadian phases. *Sleep* 2001; 24: 565-577.

Dijk D.J., Duffy J.F., Czeisler C.A. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International* 2000; 17: 285-311.

Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M. Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population. *Psychiatry Clinical Neuroscience* 2001; 55: 213-215.

Dortous de Mairan J.J. (1729) Observation botanique. *Histoire de l'Académie royale des sciences*: 35-36.

Duffy J.D. and Dijk D.J. Getting Through to Circadian Oscillators: Why Use Constant Routines? *Journal of Biological Rhythms* 2002; 17: 4.

Duffy J.F., Dijk D.J., Klerman E.B. Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology* 1998; 275: 1478-1487.

Duffy, J.F., Dijk, D.-J., Hall, E.F., & Czeisler, C.A. Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *Journal of Investigative Medicine* 1999; 47: 141-150.

Duffy, J.F., Rimmer, D.W., Czeisler, C.A. Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behavioural Neuroscience* 2001; 115: 895–899.

Dunlap J.C. Genetic analysis of circadian clocks. *Annual Review of Physiology* 1993; 55: 683-728.

Ebisawa, T., Uchiyama, M., Kajimura, N., Mishima, K., Kamei, Y., Katoh, M., Watanabe, T., Sekimoto, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Ozeki, Y., Sugishita, M., Toyoshima, R., Inoue, Y., Yamada, N., Nagase, T., Ozaki, N., Ohara, O., Ishida, N., Okawa, M., Takahashi, K., Yamauchi, T. Association of structural polymorphisms in the human period 3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Reports* 2001; 2: 342-346.

Elmore S.K., Dahl K., Avery D.H., Savage M.V., Brengelmann G.L. Body temperature and diurnal type in women with seasonal affective disorder. *Health Care Women International* 1993; 14: 17-26.

Ewens W.J., Li M., Spielman R.S. A Review of Family-Based Tests for Linkage Disequilibrium between a Quantitative Trait and a Genetic Marker. *PloS Genetics* 2008; 4: e1000180.

Fleissner G. (1996) Rhythmicität, circadiane Rhythmik und Schlaf. In: Dudel J., Menzel R., Schmidt R.F. (Hrsg.) *Neurowissenschaft*. Berlin: Springer-Verlag, S.519-537.

Fletcher R.H. (1999) *Klinische Epidemiologie. Grundlagen und Anwendung*. Ullstein Medical, Wiesbaden, 327 S.

- Fu L., Lee CC.** The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 350-361.
- Gallego M., Virshup DM.** Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2007; 8:139-48.
- Gaspar-Barba E., Calati R., Cruz-Fuentes C.S., Ontiveros-Uribe M.P., Natale V., de Ronchi D., Serretti A.** Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of Affective Disorders* 2009; 119: 100–106.
- Gooley J.J., Rajaratnam S.M., Brainard G.C., Kronauer R.E., Czeisler C.A., Lockley S.W.** Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Science Translational Medicine* 2010; 2: 31-33.
- Grandner M.A., Kripke D.F., Yoon I-Y., Youngstedt S.D.** Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 53: 737-740.
- Griefahn B., Künemund D., Bröde P., Mehnert P.** Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morning-Evening-Questionnaire von Horne und Östberg. *Somnologie* 2001; 5: 71-80.
- Hattar S., Liao H.W, Takao M., Berson D.M., Yau K.W.** Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002; 295: 1065-1070.
- Hawkins G., Meyers D.A., Bleeker E. R., Pack A.I.** Identification of coding polymorphisms in human circadian rhythm genes PER1, PER2, PER3, CLOCK, ARNTL; CRY1, CRY2, and Timeless in a multi-ethnic screening panel. *DNA Sequence* 2008; 19: 44-49.
- Hebert M., Dumont M., Lachapelle P.** Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression, *Journal of Affective Disorders* 2002; 68: 191.
- Hedge, A.L., Woodson, H.** Prevalence of seasonal changes in mood and behaviour during the winter months in central Texas. *Psychiatry Research* 1996; 62: 265-271.
- Horne J.A, Östberg O.A.** Self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology* 1976; 4: 97-110
- Jenkins A., Archer S.N., von Schantz M.** Expansion during primate radiation of a variable number tandem repeat in the coding region of the circadian clock gene *Period3*. *Journal of Biological Rhythms* 2005; 20: 470-472.
- Jiang H. Harrington D., Raby B.A., Bertram L., Blacker D., Lange C.** Family-based association test for time-to-onset data with time-dependent differences between the hazard functions. *Genetic Epidemiology* 2006; 30: 124-132.

Johansson C., Willeit M., Smedh C., Ekholm J., Paunio T., Kieseppa T., Lichtermann D., Praschak-Rieder N., Neumeister A., Nilsson L.G., Kasper S., Peltonen L., Adolfsson R., Schalling M., Partonen T. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 734-739.

Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.

Johns M.W. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994; 17: 703-710.

Johns M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103: 30-36.

Johnson R.C., Nelson G.W., Troyer J.L., Lautenberger J.A., Kessing B.D., Winkler C.A., O'Brien S.J. Accounting for multiple comparisons in a genome-wide association study (GWAS). *BMC Genomics* 2010; 11: 724.

Jones C.R., Campbell S.S., Zone S.E., Cooper F., DeSano A., Murphy P.J., Jones B., Czajkowski L., Ptáček L.J. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nature Medicine* 1999; 5:1062-1065.

Jones K.H., Ellis J., von Schantz M., Skene D.J., Dijk D.J., Archer S.N. Age-related change in the association between a polymorphism in the PER3 gene and preferred timing of sleep and waking activities *Journal of Sleep Research* 2007; 16: 12-16.

Kasper S. (1991) Jahreszeit und Befindlichkeit in der Allgemeinbevölkerung (eine Mehrebenenuntersuchung zur Epidemiologie, Biologie und therapeutischen Beeinflussbarkeit (Lichttherapie) saisonaler Befindlichkeitsschwankungen.) Springer-Verlag, 140 S.

Kasper S., Rogers S.L., Yancey A.L., Schulz P.M., Skwerer R.G., Rosenthal N.E. Phototherapy In Subsyndromal Seasonal Affective Disorder (S-SAD) and "Diagnosed" Controls. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 428-429.

Kasper, S., Wehr, T.A., Bartko, J.J., Gaist, P.A., Rosenthal, N.E. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior: a telephone survey of Montgomery County, Maryland, USA. *Archives of Genetic Psychiatry* 1989; 46: 823-833.

Keesler, G. A., F. Camacho, Y. Guo, D. Virshup, C. Mondadori, Z. Yao. Phosphorylation and destabilization of human period 1 clock protein by human casein kinase I epsilon. *Neuroreport* 2000; 11:951–955.

Keller M., (2008). Die Circadiane Uhr im Immunsystem. Dissertation Medizinischen Fakultät Charité, Universitätsmedizin Berlin, 144 S.

Kerkhof G.A. Differences between morning-types and evening-types in the dynamics of EEG slow wave activity during night sleep. *Clinical Neurophysiology* 1991; 78: 197–202.

Klink, M., Quan S.F. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91: 540–546.

Knapp M. The Transmission / Disequilibrium Test and Parental-Genotype Reconstruction: The Reconstruction-Combined Transmission / Disequilibrium Test. *American Journal of Human Genetica* 1999; 64: 861–870.

Kripke D.F., Nievergelt C.M., Joo E.J., Shekhtman T., Kelsoe J.R. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *Journal of Circadian Rhythms* 2009; 7: 1-38.

Laird NM, Horvath S, Xu X. Implementing a unified approach to family-based tests of association. *Genet Epidemiol.* 2000; 19: 36-42.

Lamont E.W., Legault-Coutu D., Cermakian N. and Boivin D.B. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clinical Neuroscience* 2007; 9: 333-342.

Lamont E.W., James F.O., Boivin D.B., Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Medicine* 2007; 8: 547-556.

Lange C., DeMeo D.L., Laird N.M. Power and Design Considerations for a General Class of Family-Based Association Tests: Quantitative Traits .*American Journal of Human Genetics* 2002; 71:1330-1341.

Lange C., Laird N.M. Power Calculations for a General Class of Family-Based Association Tests: Dichotomous Traits. *American Journal of Human Genetics* 2002; 71: 1330-1341.

Lange C., Silverman E.K., XU X., Weiss S.T., Laird M.N. A multivariate family-based association test using generalized estimating equations: FBAT-GEE. *Biostatistics* 2003; 4: 195–206.

Lange C. and Laird N.M. Power Calculations for a General Class of Family-Based Association Tests: Dichotomous Traits. *American Journal of Human Genetics* 2002; 71: 575-584.

Lange C., DeMeo D., Silverman E.K., Weiss S.T., Laird N.M. Using the Noninformative Families in Family-Based Association Tests: A Powerful New Testing Strategy. *American Journal of Human Genetics* 2003; 73: 801-811.

Lange C., DeMeo D.L., Laird N.M. Power and Design Considerations for a General Class of Family-Based Association Tests: Quantitative Traits (b). *American Journal of Human Genetics* 2002; 71: 1330-1341.

Lange C., Laird N.M. PBAT: Analytical calculations for family-based association tests (c). 2002.

Lange C., Laird, N.M. On a general class of conditional tests for family-based association studies in genetics: the asymptotic distribution, the conditional power and optimality considerations. *Genetic Epidemiology* 2002 (a) ; 23: 165-180.

Last J.M. (1988) *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford University Press, 224 S.

Lazzeroni L., Lange K.A. conditional inference framework for extending the transmission / disequilibrium test. *Human Heredity* 2001; 48: 67-81.

Lee C., Weaver D.R., Reppert S.M. Direct Association between Mouse PERIOD and CKI ϵ is Critical for a Functioning Circadian Clock. *Molecular and Cellular Biology* 2004; 24: 584-594

Lee, C., J. P. Etchegaray, F. R. Cagampang, A. S. Loudon,. Reppert S.M. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell* 2001; 107: 855-867.

Lewy A.J., Sack R.L. The phase-shift hypothesis of seasonal affective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1988; 145: 1041-1043.

Lingjaerde, O., Bratlid, T., Hansen, T., Gotestam, K.G. Seasonal affective disorder and midwinter insomnia in the far north: studies on two related chronobiological disorders in Norway. *Clinical Neuropharmacology* 1986; 9: 187-189.

Low-Zeddies S.S., Takahashi J.S. Chimera analysis of the mutation in mice shows that complex cellular integration determines circadian behavior, *Cell* 2001; 105: 25-42.

Madden, P.A.F., Heath, A.C., Rosenthal, N.E., Martin, N.G. Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors. *Archives of Genetic Psychiatry* 1996; 53: 47-55.

Magnusson, A., Stefansson, J. Prevalence of seasonal affective disorder in Iceland. *Archives of Genetic Psychiatry* 1993; 50: 941-946.

Mansour H.A., Wood J., Logue T., Chowdari K.V., Dayal M., Kupfer D.J., Monk T.H., Devlin B., Nimgaonkar V.L. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behaviour* 2006;5:150-157.

Mersch P.P.A., Middendorp H.M., Bouhuys A.L., Beersma D.G.M, van den Hoofdakker R.H. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *Journal of Affective Disorders* 1999; 53: 35-48.

Mersch P.P.A., Middendorp H.M., Bouhuys A.L., Beersma D.G.M., van den Hoofdakker R.H. The Prevalence of Seasonal Affective Disorder in The Netherlands: A Prospective and Retrospective Study of Seasonal Mood Variation in the General Population. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 1013-1022.

Mitler M., Caskardon M.A., Czeisler C.A., Dement W.C., Dinges D.F., Graeber R.C. Catastrophes, Sleep, and Public Policy: Consensus Report Sleep. 1988; 11: 100-109.

- Miyazaki K., Nagase T., Mesaki M., Narukawa J., Ohara O., Ishida N.** Phosphorylation of clock protein PER3 Regulates its circadian degradation in normal human fibroblasts. *Biochemical Journal* 2004; 380: 95-103.
- Mongrain V., Lavoie S., Selmaoui B., Paquet J., and Dumont M.** Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *Journal of Biological Rhythms* 2004; 19: 248-57.
- Morgan T.H., Sturtevant A.H., Muller H.J., and Bridges C.B.** (1915) *The Mechanism of Mendelian Heredity*. New York: Holt and Co., 262 S.
- Mülhardt C.** (2008) *Der Experimentator: Molekularbiologie / Genomics*. 6.Auflage. Berlin: Spektrum Verlag, 270 S.
- Murray G., Allen N.B., Trinder J.** Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards eveningness. *Journal of Affective Disorders* 2003; 76: 15-22.
- Muscettola G, Barbato G, Ficca G, Beatrice M, Puca M.** Seasonality of mood in Italy: role of latitude and sociocultural factors. *Journal of Affective Disorders* 1995; 33: 135-139.
- Nadkarni N.A., Weale M.E., von Schantz M., Thomas M.G.** Evolution of a Length Polymorphism in the Human PER3 Gene, a Component of the Circadian System *Journal of Biological Rhythms* 2005; 20: 490-499.
- Narum S.R.** Beyond Bonferroni: Less conservative analyses for conservation genetics *BMC Genomics* 2010; 11: 724.
- Ohdo S.** Chronopharmaceutics: pharmaceuticals focused on biological rhythm. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2010 Feb; 33: 159-167.
- Okamura H., Yamaguchi S., Yagita K.** Molecular machinery of the circadian clock in mammals. *Cell Tissue Research* 2002, 309: 47-56.
- Paine SJ, Gander PH and Travier N.** The epidemiology of morningness / eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 Years). *Journal of Biological Rhythms* 2006; 21: 68.
- Park Y.M, Matsumoto K., Seo Y.J., Shinkoda H.** Sleep in relation to age, sex and chronotype in Japanese workers. *Perceptual and Motor Skills* 1998; 87: 199-215.
- Park Y.-M., Matsumoto K., Seo Y.J.** Changes of sleep or waking habits by age and sex in Japanese. *Perceptual and Motor Skills* 2002; 94: 1199-1213.
- Partonen T., Partinen. M, Lönnqvist J.** Frequencies of seasonal major depressive symptoms at high latitudes. *European Archive of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1993; 243: 189-92.

Partonen T., Treutlein J., Alpmann A., Frank J., Johansson C., Depner M., Aron L., Rietschel M., Wellek S., Soronen P., Paunio T., Koch A., Chen P., Lathrop M., Adolfsson R., Persson M-L., Kasper S., Schallig M., Peltonen L., Schumann G. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Annals of Medicine* 2007; 39: 229-238.

Pereira D.S., Tufik S., Louzada F.M., Benedito-Silva A.A., Lopez A.R., Lemos N.A., Korczak A.L., D'Almeida V, Pedrazzoli M. Association of the length polymorphism in the human *Per3* gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? *Sleep* 2005; 28: 29-32.

Phillips M.L. Circadian rhythms: Of owls, larks and alarm clocks. *Nature* 2009; 458: 142-144.

Pittendrigh C.S. Circadian systems: Entrainment. In: Aschoff J. *Handbook Behavioral Neurobiology*, Vol. 4. *Biological Rhythms*. 239-68, University of California Press, New York, 770 S.

Pittendrigh C.S., Minis D.H. Circadian Systems: Longevity as a Function of Circadian Resonance in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1972; 69: 1537-1539.

Pittendrigh C.S. (1993). Temporal organization: Reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annual Reviews of Physiology* 55: 17.

Potkin, S.G., Zetin, M., Stamenkovic, V., Kripke, D., Bunney, W.E. Seasonal affective disorder: prevalence varies with latitude climate. *Clin. Neuropharmacol.* 1986; 9: 181-183.

Qin Z., Niu T. and Liu J. Partitioning-Ligation-Expectation-Maximization Algorithm for haplotype inference with single-nucleotide polymorphisms. *American Journal of Human Genetics* 2002; 71: 1242-1247.

Rabinowitz D. Laird, N.M. A unified approach to adjusting association tests for population admixture with arbitrary pedigree structure and arbitrary missing marker information. *Human Heredity* 2000; 50: 211-223.

Raheja S.K., King E.A., Thompson C. The seasonal pattern assessment questionnaire for identifying seasonal affective disorders. *Journal of Affective Disorders* 1996; 46: 193-199.

Refinetti R, Menaker M. The circadian rhythm of body temperature. *Physiology and Behaviour* 1992; 51: 613-37.

Reme C., Terman M., Wirz-Justice A. Are deficient retinal photoreceptor renewal mechanisms involved in the pathogenesis of winter depression? *Archives of Genetic Psychiatry* 1990; 47: 878-879.

Reppert S.M. and Weaver D. R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941.

Richardson G.S., Carskadon M.A., Orav E.J., Dement W.C. Circadian variation of sleep tendency in elderly and young adult subjects. *Sleep* 1982; 5: 82-94.

Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms* 2003; 18: 80-90.

Roenneberg T., Kuehne T., Juda M., Kantermann T., Allebrandt K., Gordijn M., Mrosovsky M. Epidemiology of the human circadian clock *Sleep Medicine Reviews* 2007; 11: 429-438

Roenneberg T., Kuehne T., Pramstaller P. P., Ricken J., Havel M., Guth A., Mrosovsky M. A marker for the end of adolescence. *Current Biology* 2004; 14: 1038.

Rosen, L.N., Targum, S.D., Terman, M., Bryant, M.J., Hoffman, H., Kasper, S.F., Hamovit, J.R., Docherty, J.P., Welch, B., Rosenthal, N.E. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Research* 1990; 31: 131-144.

Rosenberg R.S., Zee P.C., Turek F.W. Phase response curve to light in young and old hamsters. *American Journal of Physiology* 1991; 261: 491-495.

Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C., Lewy A.J., Goodwin F.K., Davenport Y. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of Genetic Psychiatry* 1984; 41: 72-80.

Rosenthal, N.E., Genhart, M., Sack, D.A., Skwerer, R.G., Wehr, T.A. Seasonal affective disorder: relevance for treatment and research of bulimia. 1987. In: Hudson, E.L., Pope, H.G. (Eds.), *Psychobiology of Bulimia*. American Psychiatric Press, Washington, DC.

Schibler u, Ripperger J, Brown SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: Time and food. *Journal of Biological Rhythms* 2003; 18: 3250-260

Shearman L.P., Sriram S., Weaver D.R., Maywood E.S., Chaves I., Zheng B., Kume K., Lee C.C., van der Horst G.T.J., Hastings M.H., Reppert S.M. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science* 2000(b); 288: 1013.

Shearman, L.P., Jin, X., Lee, C., Reppert, S.M., Weaver, D.R. Targeted disruption of the *mPer3* gene: subtle effects on circadian clock function. *Molecular and Cellular Biology* 2000 (a); 20: 6269–6275.

Silverthorn D.U. (2009) *Physiologie*. 4. Auflage, München: Pearson Studium, 1357 S.

Spielman R.S., McGinnis R.E., Ewens W.J. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *American Journal of Human Genetics* 1992; 52: 506-516.

Spork P. (2007). *Das Schlafbuch. Warum wir schlafen und wie es uns am besten gelingt*. 1. Auflage, Reinbek: Rowohlt Verlag, 320 S.

Stokkan K.A., Yamazaki S., Tei H., Sakaki Y., Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding, *Science* 2001; 29: 490-493.

Strachan T., Read A. (2003) *Human Molecular Genetics*. Garland Science, 3. Aufl., 969 S.

- Swaab, D.F., Fliers E., Partiman T.S.** The Suprachiasmatic Nucleus of the Human Brain in Relation to Sex, Age and Senile Dementia *Brain Research* 1985; 342: 37-44
- Taillard J., Philip P., Coste O., Sagaspe P., Bioulac B.** The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *Journal of Sleep Research* 2003; 12: 275-282.
- Takano A., Uchiyama M., Kajimura N., Mishima K., Inoue Y., Kamei Y., Kitajima T., Shibui K., Katoh M., Watanabe T., Hashimoto Y., Nakajima T., Ozeki Y., Hori T., Yamada N., Toyoshima R., Ozaki N., Okawa M., Nagai K., Takahashi K., Isojima Y., Yamauchi T., Ebisawa T.** A missense variation in human casein kinase I epsilon gene that induces functional alteration and shows an inverse association with circadian rhythm sleep disorders. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1901-1909.
- Takumi T, Taguchi K, Miyake S.** A light-independent oscillatory gene mPer3 in mouse SCN and OVL. *EMBO Journals* 1998; 17: 4753-4759.
- Tauber E., Last K.S., Olive P.J., and Kyriacou C.P.** Clock gene evolution and functional divergence. *Journal of Biological Rhythms* 2004; 19: 445-458.
- Terman J.S., Terman M., Lo E.S., Cooper T.B.** Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Archives of Genetic Psychiatry* 2001; 58: 69-75.
- Thompson C., Isaacs C.** Seasonal affective disorder - a British sample: symptomatology in relation to mode of referral and diagnostic subtype. *Journal of Affective Disorders* 1988; 14:1-11.
- Toh, K. L., C. R. Jones, Y. He, E. J. Eide, W. A. Hinz, D. M. Virshup, L. J. Ptacek, Fu Y.H.** An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001; 291: 1040-1043.
- Tonetti L, Fabbri M, Natale V.** Sex difference in sleep-time and sleep need: A cross-sectional survey among Italian pre-adolescents, adolescents, and adults. *Chronobiology international* 2008; 25: 745-59.
- Van Cauter E., Plat L., Leproult R.** Alterations of circadian rhythms and sleep in aging: endocrine consequences. *Hormone Research* 1998; 49: 147-152.
- Vielhaber, E., Eide E., Rivers A., Gao Z.H., Virshup D.M.** Nuclear entry of the circadian regulator mPER1 is controlled by mammalian casein kinase I epsilon. *Molecular and Cellular Biology* 2000; 20: 4888-4899.
- Viola A.U., Archer S.N., James L.M., Groeger J.A., Lo J.C.Y., Skene D.J., von Schantz M., Dijk D.J.** PER3 Polymorphism Predicts Sleep Structure and Waking Performance. *Current Biology* 2007; 17: 613-618.
- von Linné C.** *Flora suecica*, Stockholm 1745, 419 S.

Vontzas A.N., Bixler E.O., Chrousos G.P. Obesity-related sleepiness and fatigue: The Role of the Stress System and Cytokines. *Annals of the New York Academy of Science* 2006; 1083: 329-344.

Wehr T.A., Giesen H.A., Schulz P.M., Anderson J.L., Joseph-Vanderpool J.R., Kelly S., Kasper S., Rosenthal N.E. Contrasts between symptoms of summer depression and winter depression. *Journal of Affective Disorders* 1991; 23: 173-183

Wehr, T.A. and Rosenthal, N.E. The seasonality of affective illness. *American Journal of Psychiatry* 1989; 146: 829-839.

Weitzman E.D., Czeisler C.A., Coleman R.M., Spielman A.J., Zimmerman J.C., Dement W., Richardson G., Pollak C.P. Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Archives of Genetic Psychiatry* 1981; 38: 737-46.

Weitzman E.D., Moline M.L., Czeisler C.A. and Zimmerman J.C. Chronobiology of aging: Temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiological Aging* 1982; 3: 299-309.

Winkler D., Prashak-Rieder N., Willeit M., Lucht M.J., Hilger E., Konstantinidis A., Stastny J., Thierry N., Pjrek E., Neumeister A., Möller H.-J., Kasper S. Saisonal abhängige Depression in zwei deutschsprachigen Universitätszentren: Bonn, Wien. *Nervenarzt* 2002; 73: 637-643

Wittchen H.U., Krause P., Höfler M., Winter S., Spiegel B., Hajak G., Riemann D., Pittrow D., Steiger A., Pfister H. NISAS-2000 – die „Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study“. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 4-16.

Xu H., George V. A new transmission test for affected sib-pair families. *BMC Proceedings* 2007; 1: 32-36.

Yagita K., Yamaguchi S., Tamanini F., van der Horst G.T., Hoeijmakers J.H., Yasui A., Loros J.J., Dunlap J.C., Okamura H. Dimerization and nuclear entry of mPER-Proteins in mammalian circadian oscillatory mechanism. *Molecular and Cellular Biology* 2000; 20: 4773-4781.

Yamaguchi S., Isejima H., Matuso T., Yagita K., Kobayashi M., Okamura H. Synchronization of Cellular Clocks in the Suprachiasmatic Nucleus. *Science* 2003; 21 : 1408-1412

Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R., Ueda, M., Block, G. D., Sakaki, Y., Menaker, M., and Tei, H. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 2000; 288: 682-685.

Yoo S.H., Yamazaki S., Lowrey P.L., Shimomura K., Ko C.H., Buhr E.D., Siepkas S.M., Hong H.K., Oh W.J., Yoo O.J., Menaker M., Takahashi J.S. Period 2: Luciferase real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2004; 13: 5339-5346.

Zavada A., Gordijn M.C.M., Beersma D.G.M., Daan S., Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness-Score. *Chronobiology International* 2005; 22: 267-278.

Zhang Y., Kornhauser J.M., Zee P.C., Mayo K.E., Takahashi J.S., Turek F.W. Effects of aging on light-induced phase shifting of circadian behavioural rhythms, FOS expression and CREB phosphorylation in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 1996, 70: 951-961.

Zhu Y., Brown H.N., Zhang Y., Stevens R.G., and Zheng T. Period3 structural variation: A circadian biomarker associated with breast cancer in young women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2005; 14: 268-270.

Zou G., Zuo Y. On the Sample Size Requirement in Genetic Association Tests When the Proportion of False Positives Is Controlled. *Genetics Society of America* 2006; 172: 687-691.

Manuals:

Haploview Documentation, Harvard School of Public Health;
http://www.biostat.wustl.edu/genetics/geneticssoft/manuals/haploview/haploview_doc.pdf

PBAT Documentation, Harvard School of Public Health;
<http://www.biostat.harvard.edu/~clange/default.htm>

Internetquellen:

[1]: www.thorbecke.de/lebensart-garten-pflanzen-c-398_400.html?page=5&sort=3d
Stand: 23.04.2011

[2] - [5]: McGill University, Canada, http://braincanada.ca/en/The_Brain_Top_Bottom
Stand: 02.05.2011

[6]: www.chemgapedia.de/vsengine/media/vsc/de/ch/8/bc/genregulation/gif_pdb_jpg/polymerase2.jpg Stand: 24.04.2011

[7]: http://www.bioron.net/uploads/RTEmagicC_PCR_Prinzip.JPG.jpg Stand: 03.03.2011

[8]: www.abbottmolecular.com/static/cms_workspace/img/Landing_Pages/RealTime_PCR/typicalrealtimpcrcurve.jpg Stand: 02.01.2011

[9]: www.goldenhelix.com Stand: 04.03.2011

[10]: NCBI, www.ncbi.nlm.nih.gov Stand: 02.06.2011

[11]: www.nslj-genetics.org/wli/course05/t1.html Stand: 14.07.2011

[12]: www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8863 Stand: 03.03.2011

8. Anhang

A 1: Probandeninformation und Einverständniserklärung

C A U	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Mathematisch- Naturwissenschaftliche Fakultät
------------------	---	--

Zoologisches Institut - Abteilung Humanbiologie - Prof. Dr. Manuela Dittmar - Am Botanischen Garten
9 - 24118 Kiel - Tel.: 0431-880-4357

Prob.Nr.: FB-.....

Probandeninformation

Ziel der Untersuchung:

Das Projekt befasst sich mit „Untersuchung zur Genotyp-Phänotyp-Interaktion bei chronobiologischen Merkmalen“. Es untersucht, ob bestimmte Genvarianten bei bestimmten Phänotypen häufiger vorkommen (z.B. Frühtyp versus Spättyp, guter Schläfer versus schlechter Schläfer).

Durchführung der Untersuchung:

In der Abteilung für Humanbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel füllen Sie zunächst einige Fragebögen aus (Dauer ca. 20 Minuten), mit denen Ihr Chronotyp (ob Sie z.B. Morgen- oder Spättyp sind), Ihre Schlafqualität, Ihre Tagesschläfrigkeit und Ihr jahreszeitliches Befinden erfasst werden können. Anschließend werden bei Ihnen Speichelproben für genetische Analysen gesammelt. Diese dienen zur Untersuchung sog. Uhrgene, die Ihre innere Uhr mitsteuern.

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zu erwarten zurücknehmen. Hinsichtlich des Versicherungsschutzes werden Sie vorsorglich darauf hingewiesen, dass Sie für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die Ihnen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Untersuchung entstehen, ohne dass ein Mitglied des Forscherteams ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft, z.B. für Wegeunfälle, nicht versichert sind.

Datenschutz:

Ihre Daten aus dieser Untersuchung werden vertraulich behandelt und unterliegen den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Ihre Daten werden ausschließlich in der Abteilung für Humanbiologie der Christian-Albrechts-Universität gespeichert. Die Auswertung Ihrer Daten erfolgt pseudonymisiert (d.h. ohne Namensnennung). Die genetische Analyse der Proben beschränkt sich ausschließlich auf Uhrgene, die im Zusammenhang mit biologischen Rhythmen stehen sowie auf Haushaltsgene zum Vergleich (als unveränderliche Bezugsgrößen). Ihre Angaben werden so gespeichert und aufbereitet, dass kein Rückschluss auf Ihre Person möglich ist. Die Daten werden ausschließlich unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten ausgewertet. Die Speicherung, Dokumentation, wissenschaftliche Auswertung und ggf. Publikation erfolgen ausschließlich in pseudonymisierter Form. Alle Personen, die Zugang zu den Proben bzw. Daten haben, sind der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Nach der Auswertung der Ergebnisse werden Ihnen Ihre Befunde auf Wunsch mitgeteilt.

_____.i.A._____
(Prof. Dr. M. Dittmar) (Ort, Datum)

_____.Kiel,_____

(Unterschrift Proband) (Ort, Datum)

Zoologisches Institut - Abteilung Humanbiologie - Prof. Dr. Manuela Dittmar - Am Botanischen Garten
9 - 24118 Kiel - Tel.: 0431-880-4357

Prob.Nr.: FB-.....

Einverständniserklärung

zur Studie: „Untersuchung zur Genotyp-Phänotyp-Interaktion bei chronobiologischen Merkmalen“

Name, Vorname des Probanden

Geburtsdatum:

Adresse:

Telefon-Nr.:

Handy-Nr.:

E-Mail-Adresse:

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden.

Ich bin darüber informiert, dass ich jederzeit auch ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile mein Einverständnis zurücknehmen und von der Untersuchung zurücktreten kann.

Ich bin damit einverstanden, dass meine personenbezogenen, für die wissenschaftliche Erforschung notwendigen Daten gesammelt und gespeichert werden. Ich wurde informiert, dass meine Daten ausschließlich in der Abteilung für Humanbiologie der Christian-Albrechts-Universität gespeichert werden. Ich habe Anspruch auf Information über Ziel, Zweck und Verbleib dieser Datensammlung. Die Verarbeitung dieser Daten dient der wissenschaftlichen Forschung.

Alle Personen, die Zugang zu den Daten haben, sind der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Die Speichel- bzw. DNA-Proben werden pseudonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) in den Räumen der Abteilung für Humanbiologie der Christian-Albrechts-Universität gelagert. Ich bin damit einverstanden, dass die entnommenen Speichelproben zu wissenschaftlichen, nicht-kommerziellen Untersuchungen verwendet werden und übertrage hiermit für den oben genannten Zweck den Studienleitern das Verfügungsrecht an diesem Material. Publikationen erfolgen nur pseudonymisiert. Die genetische Analyse betrifft ausschließlich die Uhrgene und Haushaltsgene.

Hinsichtlich des Versicherungsschutzes bin ich vorsorglich darauf hingewiesen worden, dass für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei mir im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Untersuchung auftreten, ohne dass den Wissenschaftlern oder ihren Mitarbeitern ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft, z. B. auch für Wegeunfälle, nicht versichert bin.

Ich bestätige, dass ich ausführliche Informationen erhalten habe und meine Fragen ausreichend beantwortet wurden. Eine Kopie der Probandeninformation habe ich erhalten. Ich habe zu der Untersuchung keinerlei weitere Fragen und mein Einverständnis bedarf keiner weiteren Bedenkzeit.

i.A.

(Prof. Dr. M. Dittmar)

Kiel,

(Ort, Datum)

(Unterschrift Proband)

(Ort, Datum)

A2: Allgemeiner Fragebogen

Proband-Nr.: FB-.....

Datum: / 2009

Fragebogen – Allgemeine Daten

Datum:..... / / 2009

Geschlecht: 1 männlich 2 weiblich

Geburtsdatum: Alter: Jahre

1. Wie ist Ihr Familienstand?

1 ledig 2 verheiratet 3 verwitwet 4 geschieden / getrennt lebend

2. Wie ist Ihre Wohnsituation?

1 alleine lebend 2 zusammen lebend

3. Anzahl Kinder:

Alter der Kinder: Jahre

4. Welchen Beruf üben Sie momentan aus?

1 Student / in 2 Hausfrau / mann 3 Angestellte / r 4 Arbeiter / in
5 Beamte / r 6 Selbständige / r 7 Ruheständler / in 8 arbeitssuchend

5. Wenn Sie berufstätig sind:

ausgeübter Beruf:

Arbeitsumfang: Stunden / Woche

Arbeitszeit: 1 Teilzeit 2 Vollzeit 3 Schichtdienst

Schichtzeit: von bis Uhr

Schichtzeit: von bis Uhr

6. Wie lange halten Sie sich durchschnittlich pro Tag draußen (wirklich im Freien!) bei Tageslicht auf?

An Arbeitstagen (Berufstätigkeit): Stunden Minuten

An freien Tagen (keine Berufstätigkeit): Stunden Minuten

7. Wie beurteilen Sie Ihre Schlafqualität?

1 sehr schlecht 2 schlecht 3 mittel 4 gut 5 sehr gut

8. **Schlafmenge:** Schlafen Sie Ihrer Meinung nach zu wenig?

0 nein 1 manchmal 2 ja

9. Halten Sie tagsüber ein **Nickerchen**?

0 nein 1 ja: Min.

10. **Frühstücken** Sie i.d.R. täglich?

0 nein 1 ja wenn ja, Uhrzeit: Uhr

11. Essen Sie i.d.R. täglich zu **Mittag**?

0 nein 1 ja wenn ja, Uhrzeit: Uhr

12. Essen Sie i.d.R. täglich zu **Abend**?

0 nein 1 ja wenn ja, Uhrzeit: Uhr

13. Zu welcher Tageszeit nehmen Sie i.d.R. eine **warme Mahlzeit** ein?

0 Gar nicht 1 Mittags 2 Abends

14. **Rauchen** Sie?

0 nein 1 ja Zigaretten (Zigarren) / Tag seit Jahren

15. Wie viel **Kaffee / schwarzen Tee / Mate-Tee / grünen Tee** (mit Koffein / Tein) trinken Sie?

..... Tassen / Woche

16. Wie viel **Alkohol** trinken Sie?

..... Gläser / Woche

17. Für Frauen: Nehmen Sie orale **Kontrazeptiva** ein?

0 nein 1 ja

18. Wie beurteilen Sie Ihren **Gesundheitszustand** im Vergleich zu Ihren Altersgenossen?

1 sehr schlecht 2 schlecht 3 mittel 4 gut 5 sehr gut

19. Welche **Medikamente** nehmen Sie momentan ein?

0 ich nehme kein Medikament ein 1 ich nehme Medikament(e) ein
Name des Medikaments? *Wogegen nehmen Sie das Medikament ein?*

.....
.....
.....
.....
.....

0. Nehmen Sie momentan **Schlafmittel** ein?

0 nein 1 ja Name des Schlafmittels? (*bitte notieren*)

.....

21. Wurde eine der folgenden **Krankheiten** bei Ihnen vom Arzt diagnostiziert? (*bitte ankreuzen*)

- | | | |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| Angina pectoris | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Koronare Herzkrankheit | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Andere Herzerkrankung | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit ... | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Bluthochdruck | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Diabetes | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Arthrose | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Arthritis | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Gicht | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Krebs | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Chronische Lungenerkrankung | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Asthma | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Bronchitis | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Osteoporose | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Chronische Entzündung von Magen
und / oder Speiseröhre | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Erkrankungen mit chronischen Schmerzen | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Schlafbezogene Atemstörungen | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Restless-leg (period. Beinbewegungen) | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Chronischer Juckreiz | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Nierenerkrankung | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Prostatabeschwerden | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |
| Depressionen | 0 <input type="checkbox"/> nein | 1 <input type="checkbox"/> ja |

22. Welche weiteren akuten oder chronischen **Krankheiten** haben Sie momentan? (*bitte notieren*)

.....
.....
.....

Vielen Dank !

A3: Horne-Östberg-Fragebogen

Chronotyp - Horne-Östberg-Fragebogen

(dt. validierte Version von Griefahn et al. 2001, D-MEQ)

Proband-Nr.: FB-.....

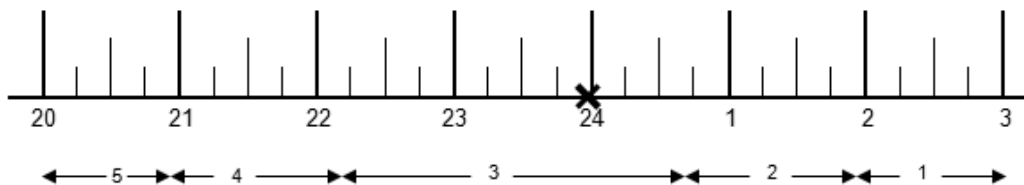
Datum:/..... 2009

1. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch, bevor Sie antworten.
2. Beantworten Sie bitte alle Fragen, auch dann wenn Sie sich bei einer Frage unsicher sind.
3. Beantworten Sie die Fragen in der vorgegebenen Reihenfolge.
4. Beantworten Sie die Fragen so schnell wie möglich. Es sind die ersten Reaktionen auf die Fragen, die uns mehr interessieren als eine lange überlegte Antwort.
5. Beantworten Sie jede Frage ehrlich. Es gibt keine richtige oder falsche Antwort.

Beantwortungsbeispiele

- a) Um wieviel Uhr werden Sie abends müde und haben das Bedürfnis, schlafen zu gehen ?

Hier sind **Zeitpunkte** gefragt. Kreuzen Sie bitte die für Sie zutreffende Zeit an. z.B.,



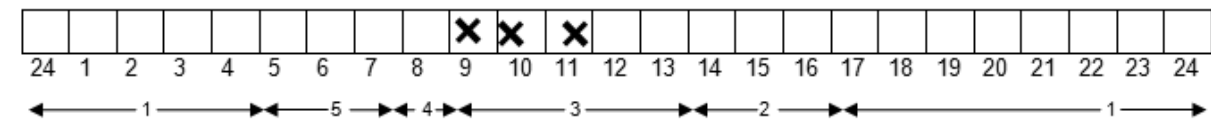
- b) Wenn Sie um 23 Uhr zu Bett gehen sollten, wie müde wären Sie dann ?

Kreuzen Sie bitte jeweils nur eine Antwortmöglichkeit an.

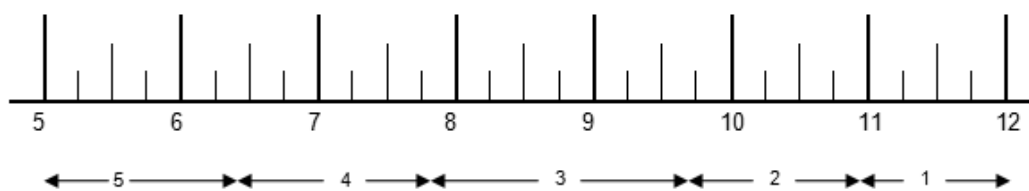
- Überhaupt nicht müde 0
Etwas müde 2
Ziemlich müde 3
Sehr müde 5

c) Zu welcher Tageszeit fühlen Sie sich Ihrer Meinung nach am besten ?

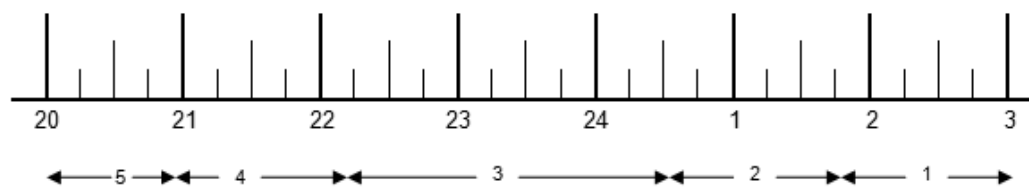
Hier ist ein **Zeitraum** gefragt. Kreuzen Sie bitte den für Sie zutreffenden Zeitraum an. z.B.,



1. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und Sie Ihren Tag völlig frei einteilen könnten, wann würden Sie dann aufstehen ?



2. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und Sie Ihren Abend völlig frei gestalten könnten, wann würden Sie dann zu Bett gehen ?



3. Wie sehr sind Sie von Ihrem Wecker abhängig, wenn Sie morgens zu einer bestimmten Zeit aufstehen müssen ?

- Überhaupt nicht abhängig 4
- Etwas abhängig 3
- Ziemlich abhängig 2
- Sehr abhängig 1

4. Wie leicht fällt es Ihnen üblicherweise morgens aufzustehen ?

- | | |
|------------------------|----------------------------|
| Überhaupt nicht leicht | <input type="checkbox"/> 1 |
| Nicht sehr leicht | <input type="checkbox"/> 2 |
| Ziemlich leicht | <input type="checkbox"/> 3 |
| Sehr leicht | <input type="checkbox"/> 4 |

5. Wie wach fühlen Sie sich morgens in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- | | |
|----------------------|----------------------------|
| Überhaupt nicht wach | <input type="checkbox"/> 1 |
| Ein bisschen wach | <input type="checkbox"/> 2 |
| Ziemlich wach | <input type="checkbox"/> 3 |
| Sehr wach | <input type="checkbox"/> 4 |

6. Wie ist Ihr Appetit in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- | | |
|-----------------|----------------------------|
| Sehr gering | <input type="checkbox"/> 1 |
| Ziemlich gering | <input type="checkbox"/> 2 |
| Ziemlich gut | <input type="checkbox"/> 3 |
| Sehr gut | <input type="checkbox"/> 4 |

7. Wie müde fühlen Sie sich morgens in der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen ?

- | | |
|-----------------|----------------------------|
| Sehr müde | <input type="checkbox"/> 1 |
| Ziemlich müde | <input type="checkbox"/> 2 |
| Ziemlich frisch | <input type="checkbox"/> 3 |
| Sehr frisch | <input type="checkbox"/> 4 |

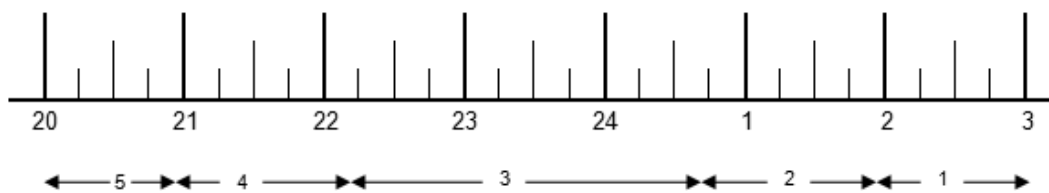
8. Wenn Sie am folgenden Tag keinerlei Verpflichtungen haben, wann gehen Sie dann – verglichen mit Ihrer üblichen Schlafenszeit – zu Bett ?

- Selten oder nie später 4
- Weniger als eine Stunde später 3
- 1-2 Stunden später 2
- Mehr als 2 Stunden später 1

9. Sie haben beschlossen, sich körperlich zu betätigen. Ein Freund rät Ihnen, zweimal wöchentlich eine Stunde zu trainieren; für ihn sei die beste Zeit zwischen 7 und 8 Uhr. Ausgehend von Ihrem eigenen Wohlbefinden, wie schätzen Sie Ihre Leistungsfähigkeit zu dieser Zeit ein ?

- Ich wäre gut in Form 4
- Ich wäre ziemlich in Form 3
- Es wäre ziemlich schwierig für mich 2
- Es wäre sehr schwierig für mich 1

10. Um wie viel Uhr werden Sie abends müde und haben das Bedürfnis schlafen zu gehen ?



11. Sie möchten für einen zweistündigen Test, von dem Sie wissen, dass er mental sehr beansprucht, in Bestform sein. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge und wenn Sie Ihren Tag völlig frei einteilen könnten, welchen der vier Test-Zeiträume würden Sie wählen ?

- 8 – 10 Uhr 6
- 11 – 13 Uhr 4
- 15 – 17 Uhr 2
- 19 – 21 Uhr 0

12. Wenn Sie um 23 Uhr zu Bett gehen sollten, wie müde wären Sie dann ?

- Überhaupt nicht müde 0
- Etwas müde 2
- Ziemlich müde 3
- Sehr müde 5

13. Aus irgendeinem Grund sind Sie einige Stunden später als gewöhnlich zu Bett gegangen. Es besteht jedoch keine Notwendigkeit, am nächsten Morgen zu einer bestimmten Uhrzeit aufzustehen. Welcher der folgenden Fälle wird bei Ihnen am ehesten eintreten ?

- Ich werde zur üblichen Zeit wach und schlafe nicht wieder ein 4
- Ich werde zur üblichen Zeit wach und döse danach noch ein wenig 3
- Ich werde zur üblichen Zeit wach, schlafe dann aber wieder ein 2
- Ich wache erst später als üblich auf 1

14. In einer Nacht müssen Sie für eine Nachtwache zwischen 4 und 6 Uhr wach sein. Am darauf folgenden Tag haben Sie keine weiteren Verpflichtungen. Welche der nachfolgenden Alternativen sagt Ihnen am ehesten zu ?

- Ich werde erst nach der Nachtwache zu Bett gehen 1
- Ich werde vorher ein Nickerchen machen und nach der Nachtwache schlafen 2
- Ich werde vorher richtig schlafen und hinterher noch ein Nickerchen machen 3
- Ich werde nur vorher schlafen 4

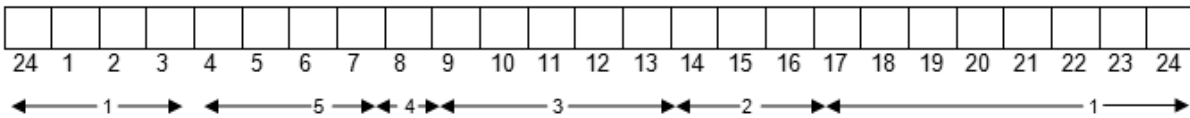
15. Sie müssen zwei Stunden körperlich schwer arbeiten und können sich Ihren Tag völlig frei einteilen. Wenn es nur nach Ihrem eigenen Wohlbefinden ginge, welche der folgenden Zeiten würden Sie wählen ?

- 8 – 10 Uhr 4
- 11 – 13 Uhr 3
- 15 – 17 Uhr 2
- 19 – 21 Uhr 1

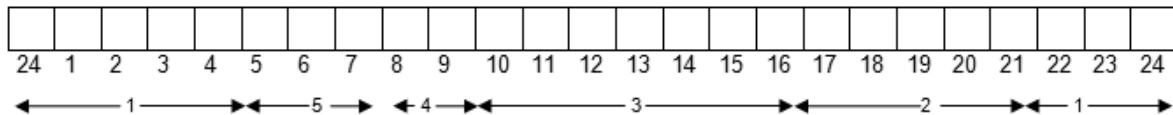
16. Sie haben sich zu einem anstrengenden körperlichen Training entschlossen. Ein Freund rät Ihnen, zweimal wöchentlich eine Stunde zu trainieren; für ihn sei die beste Zeit zwischen 22 und 23 Uhr. Ausgehend von Ihrem eigenen Wohlbefinden, wie schätzen Sie Ihre Leistungsfähigkeit zu dieser Zeit ein ?

- Ich wäre gut in Form 1
- Ich wäre ziemlich in Form 2
- Es wäre ziemlich schwierig für mich 3
- Es wäre sehr schwierig für mich 4

17. Angenommen, Sie könnten Ihre Arbeitszeit frei wählen und Ihre Arbeitszeit beträgt 5 Stunden pro Tag (einschließlich der Pausen), die Tätigkeit ist interessant und wird nach Erfolg bezahlt. Welche 5 aufeinander folgenden Stunden würden Sie wählen ?



18. Zu welcher Tageszeit fühlen Sie sich Ihrer Meinung nach am besten ?



19. Man spricht bei Menschen von ‚Morgen-‘ und ‚Abendtypen‘. Zu welchem der folgenden Typen zählen Sie sich ?

- Eindeutig ‚Morgentyp‘ 6
- Eher ‚Morgentyp‘ als ‚Abendtyp‘ 4
- Eher ‚Abendtyp‘ als ‚Morgentyp‘ 2
- Eindeutig ‚Abendtyp‘ 0

Alter: Jahre

Geschlecht: 1 männlich 2 weiblich

A4: Münchner Chronotyp-Fragebogen (MCTQ)

**Münchner-Chronotyp-Fragebogen
(MCTQ)** Rönneberg et al. 2003

Proband-Nr.: FB -.....

Datum: / 2009

Alter: Jahre

Geschlecht: 1 männlich 2 weiblich

An Arbeitstagen (nicht von Personen im Ruhestand auszufüllen)

... muss ich um _____ Uhr aufstehen.

... brauche ich _____ Minuten, um wach zu werden.

... erwache ich regelmäßig vor dem Wecker mit dem Wecker.

Ab _____ Uhr bin ich dann voll einsatzfähig.

... gegen _____ Uhr habe ich meist einen Tiefpunkt.

Vor Arbeitstagen gehe ich gegen _____ Uhr ins Bett...

... und brauche dann _____ Minuten zum einschlafen.

Wenn ich die Gelegenheit dazu habe, dann halte ich gerne einen Mittagsschlaf ...

stimmt ich schlafe dann _____ Minuten.

stimmt nicht ich wäre danach wie gerädert.

An freien Tagen ... (bitte nur Angaben über normale freie Tage ohne Parties etc.)

... würde ich am liebsten bis _____ Uhr schlafen.

... wache ich meist um _____ Uhr auf.

Wenn ich zur normalen Weckerzeit aufwache, dann versuche ich weiter zu schlafen:

stimmt stimmt nicht

Falls ich wieder einschlafe, dann für weitere _____ Minuten.

Nach dem Aufstehen brauche ich _____ Minuten, um wach zu werden.

Ab _____ Uhr bin ich dann voll einsatzfähig.

Gegen _____ Uhr habe ich meist einen Tiefpunkt.

Vor freien Tagen gehe ich gegen _____ Uhr ins Bett...

... und brauche dann _____ Minuten, um einzuschlafen.

Wenn ich die Gelegenheit dazu habe, dann halte ich gerne einen Mittagsschlaf ...

stimmt ich schlafe dann _____ Minuten.

stimmt nicht ich wäre danach wie gerädert.

Nach dem Ins-Bett-Gehen möchte ich noch _____ Minuten lesen, ...

...schaffe aber meist nicht mehr als ... _____ Minuten, bevor ich einschlafe.

Ich schlafe am liebsten in einem völlig abgedunkelten Raum: stimmt stimmt nicht

Ich wache besser auf, wenn morgens Licht ins Zimmer scheint: stimmt stimmt nicht

Wie lange pro Tag halten Sie sich im Durchschnitt draußen (wirklich im Freien) bei Tageslicht auf?

An Arbeitstagen: _____ Std. _____ Min.

An freien Tagen: _____ Std. _____ Min.

Selbsteinschätzung

Nach der Beantwortung der bisherigen Fragen haben Sie wahrscheinlich ein Gefühl dafür entwickelt, welchem Chronotyp (Tagestyp) Sie angehören, also ob Sie eher ein Frühtyp (auch Morgentyp, „Lerche“) oder ein Spättyp (auch: Abendtyp, „Nachtigall“) sind. Wenn Sie z.B. an freien Tagen stets länger schlafen als an Arbeitstagen und an Montagen (auch wenn Sie nicht ausgiebig gefeiert haben) besonders schwer aus dem Bett kommen, dann sind Sie eher ein Spättyp. Wenn Sie allerdings schon nach dem Aufstehen voll einsatzfähig sind, abends aber lieber ins Bett als ins Konzert gehen, dann gehören Sie eher zum Frühtyp. Bei den folgenden Fragen sollen Sie sich selbst und Ihre Familie einschätzen.

Bitte jeweils eine Möglichkeit auswählen!

Bezeichnung der Kategorien:

extremer Frühtyp = 0
moderater Frühtyp = 1
leichter Frühtyp = 2
Normaler Typ = 3
leichter Spättyp = 4
moderater Spättyp = 5
extremer Spättyp = 6

Ich bin ein...	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Ich war... als Kleinkind ein...	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Ich war als Teenager ein...	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Ich war im Alter von 21-30 J. ein...	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>

Falls Sie älter als 65 Jahre sind:

In meiner Lebensmitte war ich ein ... 0 1 2 3 4 5 6

Meine Eltern sind / waren...

Mutter ...	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Vater ...	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>

Meine Geschwister sind / waren ... (bitte unterstreichen Sie **Bruder** oder **Schwester**)

Bruder / Schwester	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Bruder / Schwester	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Bruder / Schwester	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Bruder / Schwester	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Bruder / Schwester	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Bruder / Schwester	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Bruder / Schwester	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>

Mein Partner (Freund / in, Ehepartner, Lebensgefährtin, etc.) ist / war ...

0 1 2 3 4 5 6

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

Proband-Nr.: FB -.....

Datum: / 2009

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

..... Uhr

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen).

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ... weil Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mussten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wach zu bleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen
Sie allein in
Ihrem
Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner / Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie / ihn bitte, ob und wie oft er / sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe
während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Geschlecht: weiblich männlich

A6: Epworth Sleepiness Scale (ESS)

ESS-FRAGEBOGEN

Proband(in)-Nr.: FB-.....

Datum: / 2009

Die fett gedruckte Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen? Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde **niemals** einnicken
- 1 = **geringe** Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = **mittlere** Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = **hohe** Wahrscheinlichkeit einzunicken

Bitte kreuzen Sie eine Möglichkeit an:

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
Summe	

A7: Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)

Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)
 [Rosenthal et al. 1984; dt. Version verändert n. Kasper 1991]

Proband-Nr.: FB-.....
 Datum: /

- 1 Geburtsort: Geburtsland: Geburtsdatum:
- 2 Seit wie vielen Jahren leben Sie in dieser klimatischen Zone (Mitteleuropa)? SeitJahren
- 3 Ihr Familienstand:
 1 ledig 2 verheiratet 3 getrennt / geschieden 4 verwitwet
- 4 Ihr heute ausgeübter Beruf:
- 5 Sind Sie
 1 berufstätig / Student 2 arbeitssuchend 3 Hausfrau / mann 4 im Ruhestand

Dieser Fragebogen befasst sich mit Ihrem seelischen Befinden in den verschiedenen Jahreszeiten.

Bei den folgenden Fragen füllen Sie bitte aus, was Sie an sich selbst beobachtet haben und nicht, was Sie bei anderen beobachtet haben.

- 1 In welchem Ausmaß verändern sich die folgenden Bereiche bei Ihnen persönlich mit den Jahreszeiten? (Bitte nur ein Kästchen pro Zeile ankreuzen)

Bereich	Keine Veränderung	Geringe Veränderung	Mäßige Veränderung	Deutliche Veränderung	Extreme Veränderung
4.1 Schlafdauer	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4.2 Soziale Aktivität	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4.3 Stimmung (allg. Wohlbefinden)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4.4 Gewicht	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4.5 Appetit	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4.6 Energie	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

- 2 Stellt der Wechsel der Jahreszeiten für Sie ein Problem dar?
- 0 nein
 1 ja, gering
 2 ja, mäßig
 3 ja, deutlich
 4 ja, schwer
 5 ja, invalidisierend

3 Bei den folgenden Fragen kreuzen Sie bitte alle Kästchen für die zutreffenden Monate an. Dies kann entweder nur ein einzelner Monat, eine aufeinander folgende Reihe von Monaten oder eine beliebige andere Gruppierung von Monaten sein. Kreuzen Sie bitte alle zutreffenden Monate an.

In welcher Jahreszeit ...	Jan	Feb	März	Apr	Mai	Juni	Juli	Aug	Sept	Okt	Nov	Dez	Kein(e) bestimmter(n) Monat(e) ragt(en) heraus <u>oder</u>
3.1 fühlen Sie sich am besten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.2 nehmen Sie an Gewicht zu?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.3 haben Sie die meisten Sozialkontakte?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.4 schlafen Sie am wenigsten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.5 essen Sie am meisten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.6 nehmen Sie an Gewicht ab?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.7 haben Sie am wenigsten Sozialkontakte?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.8 fühlen Sie sich am schlechtesten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.9 essen Sie am wenigsten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>
3.10 schlafen Sie am meisten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	12 <input type="checkbox"/>	13 <input type="checkbox"/>

4 Wie viel Kilogramm schwankt Ihr Körpergewicht im Laufe eines Jahres?

- 1 0–1,5 kg 2 2–3,5 kg 3 4–5,5 kg 4 6–7,5 kg 5 8–10 kg 6 >10 kg

5 Haben Sie in der Auswahl Ihrer Nahrungsmittel jahreszeitliche Unterschiede bemerkt?

0 nein

1 ja (bitte näher beschreiben): _____

6 Bitte benutzen Sie die unten aufgeführte Skala und geben Sie an, wie Sie sich bei verschiedenen Wetterbedingungen fühlen (*nur eine Antwort pro Frage ist möglich*).

-3	=	sehr schlecht oder ausgeprägt verlangsamt
-2	=	mäßig schlecht / verlangsamt
-1	=	geringgradig schlecht / verlangsamt
0	=	kein Effekt
+1	=	Stimmung oder Energie ist geringgradig verbessert
+2	=	Stimmung oder Energie ist mäßig verbessert
+3	=	Stimmung oder Energie ist deutlich verbessert

	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	Weiß ich nicht
6.1 Kaltes Wetter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2 Heißes Wetter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3 Feuchtes Wetter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4 Sonnige Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5 Trockene Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6 Graue, wolkenverhangene Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7 Lange Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.8 Hoher Pollengehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.9 Tage mit Nebel oder Smog	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.10 Kurze Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7 Wie viele Stunden schlafen Sie (ungefähr) in einer 24-Stunden-Zeitspanne in den unten angegebenen Jahreszeiten (einschließlich Nickerchen am Tage)? (*bitte ankreuzen*)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	>18
Stunden																			
Winter (21.12.–20.03.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	>18
Stunden																			
Frühjahr (21.03.–20.06.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	>18
Stunden																			
Sommer (21.06.–20.09.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	>18
Stunden																			
Herbst (21.09.–20.12.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8 Stellt der Wechsel der verschiedenen Jahreszeiten ein Problem für Sie dar? (*bitte ankreuzen*)

0 nein 1 ja

Wenn **ja**, ist dieses Problem:

1 gering 2 mäßig 3 deutlich 4 schwer 5 invalidisierend

Vielen Dank für das Ausfüllen dieses Fragebogens!

A8: Prüfung der Normalverteilung der kontinuierlichen Merkmale

Tabelle 1: Prüfung der Normalverteilung der D-MEQ-Punkte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test

Gruppe	N	MW	SD	Z	P
Kinder	100	49,15	10,91	0,79	0,567
Eltern	200	56,01	10,20	0,71	0,696
Ältere Männer	100	56,49	9,60	0,69	0,730
Ältere Frauen	100	55,52	10,81	0,64	0,810
Jüngere Männer	34	44,04	9,49	0,73	0,657
Jüngere Frauen	66	51,79	10,71	0,75	0,626

N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Z = Testgröße des KS-Testes,
P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Tabelle 2: Prüfung der Normalverteilung des Schlafmittelpunktes mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test

Gruppe	N	MW	SD	Z	P
Kinder	100	3,60	1,03	0,82	0,504
Eltern	200	3,65	0,99	0,98	0,290
Ältere Männer	100	3,70	0,95	0,85	0,473
Ältere Frauen	100	3,60	1,03	0,83	0,504
Jüngere Männer	34	5,36	1,27	1,06	0,214
Jüngere Frauen	66	4,55	1,03	0,71	0,703

Abkürzungen s. Tab. 1

Tabelle 3: Prüfung der Normalverteilung der PSQI-Punkte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test

Gruppe	N	MW	SD	Z	P
Kinder	100	5,18	2,19	1,63	0,010
Eltern	200	4,92	2,70	2,04	<0,001
Ältere Männer	100	4,62	2,46	1,50	0,023
Ältere Frauen	100	5,21	2,91	1,73	0,005
Jüngere Männer	34	5,12	2,23	1,15	0,141
Jüngere Frauen	66	5,21	2,18	1,18	0,126

Abkürzungen s. Tab. 1

Tabelle 4: Prüfung der Normalverteilung der ESS-Punkte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test

Gruppe	N	MW	SD	Z	P
Kinder	100	7,96	3,36	1,05	0,223
Eltern	200	7,64	3,57	1,09	0,188
Ältere Männer	100	7,84	3,41	0,87	0,430
Ältere Frauen	100	7,44	3,74	0,93	0,351
Jüngere Männer	34	7,59	3,80	0,53	0,944
Jüngere Frauen	66	8,15	3,13	0,95	0,326

Abkürzungen s. Tab. 1

Tabelle 5: Prüfung der Normalverteilung der GSS-Punkte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test

Gruppe	N	MW	SD	Z	P
Kinder	100	8,96	4,56	0,67	0,755
Eltern	200	7,25	4,02	1,00	0,272
Ältere Männer	100	6,77	3,99	0,77	0,594
Ältere Frauen	100	7,73	4,03	0,94	0,342
Jüngere Männer	34	7,88	5,03	0,92	0,365
Jüngere Frauen	66	9,52	4,24	0,57	0,907

Abkürzungen s. Tab. 1

A9: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen, allgemein und nach Phänotypen

Tabelle 1: Allgemeine Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern gesamt (N = 400)	Männer (N = 200)	Frauen (N = 200)
SNP1	C	74,8%	73,9%	75,8%
	T	25,2%	26,1%	24,2%
Del45	4	59,1%	56,0%	62,5%
	5	40,9%	44,0%	37,5%
SNP2	C	33,7%	29,9%	37,3%
	T	66,3%	70,1%	62,7%
Polymorphismus	Genotyp	Eltern gesamt (N = 400)	Männer (N = 200)	Frauen (N = 200)
SNP1	CC	63,0%	67,0%	65,7%
	CT	34,0%	31,0%	32,0%
	TT	3,0%	2,0%	2,3%
Del45	44	42,5%	35,0%	50,0%
	45	41,5%	48,0%	35,0%
	55	16,0%	17,0%	15,0%
SNP2	CC	8,5%	6,0%	11,0%
	CT	38,0%	34,0%	42,0%
	TT	53,5%	60,0%	47,0%
Polymorphismus	Haplotyp	Eltern gesamt (N = 400)	Männer (N = 200)	Frauen (N = 200)
Del45 SNP2	4 C	10,5%	9,2%	11,8%
Del45 SNP2	4 T	16,6%	16,4%	16,8%
Del45 SNP2	5 C	3,8%	3,3%	4,3%
Del45 SNP2	5 T	12,4%	13,5%	11,1%
SNP1 Del45	C 4	18,3%	17,9%	18,6%
SNP1 Del45	T 4	7,2%	7,4%	7,0%
SNP1 Del45	C 5	13,0%	14,4%	11,6%
SNP1 Del45	C 4	18,3%	17,9%	18,6%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	17,6%	15,0%	20,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,3%	5,6%	6,9%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,5%	22,2%	18,8%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	26,9%	26,7%	27,2%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,1%	12,0%	12,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	4,9%	6,0%	3,8%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,6%	12,4%	10,7%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 2: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Eltern gesamt (N = 400)	Männer (N = 200)	Frauen (N = 200)
SNP1	C	72,4%	68,8%	74,4%
	T	27,6%	31,2%	25,6%
Del45	4	59,6%	61,2%	58,8%
	5	40,4%	38,8%	41,2%
SNP2	C	30,9%	31,2%	30,7%
	T	69,1%	68,8%	69,3%
Polymorphismus	Genotyp	Kinder gesamt (N = 200)	Männer (N = 68)	Frauen (N = 132)
SNP1	CC	55,9%	66,7%	63,0%
	CT	41,2%	30,3%	34,0%
	TT	2,9%	3,0%	3,0%
Del45	44	43,0%	47,1%	40,9%
	45	44,0%	41,2%	45,5%
	55	13,0%	11,8%	13,6%
SNP2	CC	6,0%	2,9%	7,6%
	CT	35,0%	44,1%	30,3%
	TT	59,0%	52,9%	62,1%
Polymorphismus	Haplotyp	Kinder gesamt (N = 200)	Männer (N = 68)	Frauen (N = 132)
Del45 SNP2	4 C	9,1%	9,3%	9,0%
Del45 SNP2	4 T	17,7%	17,9%	17,6%
Del45 SNP2	5 C	3,5%	4,3%	3,0%
Del45 SNP2	5 T	12,5%	11,7%	13,0%
SNP1 Del45	C 4	18,4%	17,9%	18,6%
SNP1 Del45	T 4	8,0%	9,3%	7,3%
SNP1 Del45	C 5	12,5%	11,7%	13,0%
SNP1 Del45	C 4	18,4%	17,9%	18,6%
SNP1 Del45	C 4 C	15,2%	15,5%	15,1%
SNP1 Del45	C 5 C	5,2%	5,8%	4,8%
SNP1 Del45	C 5 T	20,4%	17,5%	22,3%
SNP1 Del45	C 4 T	28,6%	27,2%	29,5%
SNP1 Del45	T 4 T	13,0%	14,6%	12,0%
SNP1 Del45	T 5 T	5,2%	5,8%	4,8%
SNP1 Del45	T 4 C	12,3%	13,6%	11,4%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 3: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach D-MEQ-Spättyp bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	C	73,8%	76,6%	71,9%	77,8%	75,9%	75,5%
	T	26,2%	23,4%	28,1%	22,2%	24,1%	24,5%
Del45	4	60,2%	57,1%	56,2%	55,6%	64,7%	58,8%
	5	39,8%	42,9%	43,8%	44,4%	35,3%	41,2%
SNP2	C	32,1%	36,1%	24,7%	37,7%	39,1%	34,5%
	T	67,9%	63,9%	75,3%	62,3%	60,9%	65,5%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	CC	65,1%	70,3%	61,5%	71,4%	68,9%	69,2%
	CT	33,3%	27,0%	36,9%	28,6%	29,5%	25,6%
	TT	1,6%	2,7%	1,5%	0,0%	1,6%	5,1%
Del45	44	43,7%	40,5%	36,9%	31,4%	50,8%	48,7%
	45	42,9%	39,2%	46,2%	51,4%	39,3%	28,2%
	55	13,5%	20,3%	16,9%	17,1%	9,8%	23,1%
SNP2	CC	9,5%	6,8%	6,2%	5,7%	13,1%	7,7%
	CT	33,3%	45,9%	24,6%	51,4%	42,6%	41,0%
	TT	57,1%	47,3%	69,2%	42,9%	44,3%	51,3%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
Del45 SNP2	4 C	9,8%	11,6%	7,7%	11,6%	11,9%	11,7%
Del45 SNP2	4 T	16,9%	16,1%	16,8%	15,7%	17,0%	16,6%
Del45 SNP2	5 C	2,7%	5,7%	1,7%	5,8%	3,6%	5,5%
Del45 SNP2	5 T	12,3%	12,5%	13,6%	13,4%	10,8%	11,7%
SNP1 Del45	C 4	19,2%	16,7%	18,5%	16,9%	19,9%	16,6%
SNP1 Del45	T 4	7,5%	6,9%	8,4%	5,8%	6,5%	8,0%
SNP1 Del45	C 5	12,8%	13,4%	14,7%	14,0%	10,8%	12,9%
SNP1 Del45	C 4	19,0%	17,0%	18,5%	16,9%	19,5%	17,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	16,6%	19,4%	12,3%	19,2%	20,7%	19,6%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	4,9%	8,5%	3,1%	9,6%	6,7%	7,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,6%	20,4%	22,8%	21,2%	18,3%	19,6%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	27,6%	25,9%	27,2%	26,0%	28,0%	25,8%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,6%	11,4%	13,6%	9,6%	11,6%	13,4%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,5%	4,0%	6,8%	4,8%	4,3%	3,1%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	12,3%	10,4%	14,2%	9,6%	10,4%	11,3%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 4: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach D-MEQ-Spättyp bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Kinder allgemein (N = 200)		Männer (N = 68)		Frauen (N = 132)	
		Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	C	71,4%	74,4%	69,6%	68,0%	72,1%	83,3%
	T	28,6%	25,6%	30,4%	32,0%	27,9%	16,7%
Del45	4	61,2%	55,8%	65,4%	56,5%	59,7%	55,0%
	5	38,8%	44,2%	34,6%	43,5%	40,3%	45,0%
SNP2	C	33,7%	24,4%	38,5%	22,7%	31,9%	26,3%
	T	66,3%	75,6%	61,5%	77,3%	68,1%	73,7%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	CC	61,8%	65,6%	58,8%	52,9%	62,7%	80,0%
	CT	33,8%	34,4%	35,3%	47,1%	33,3%	20,0%
	TT	4,4%	0%	5,9%	0%	3,9%	0%
Del45	44	44,1%	40,6%	52,9%	41,2%	41,2%	40,0%
	45	48,5%	34,4%	47,1%	35,3%	49,0%	33,3%
	55	7,4%	25,0%	0%	23,5%	9,8%	26,7%
SNP2	CC	7,4%	3,1%	5,9%	0%	7,8%	6,7%
	CT	36,8%	31,2%	52,9%	35,3%	31,4%	26,7%
	TT	55,9%	65,6%	41,2%	64,7%	60,8%	66,7%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
Del45 SNP2	4 C	9,8%	7,2%	11,1%	6,9%	11,5%	12,0%
Del45 SNP2	4 T	17,8%	17,4%	17,8%	18,1%	20,7%	22,0%
Del45 SNP2	5 C	3,7%	2,9%	4,4%	4,2%	5,8%	4,0%
Del45 SNP2	5 T	12,0%	13,8%	10,0%	13,9%	13,5%	14,0%
SNP1 Del45	C 4	18,2%	18,8%	21,1%	13,9%	21,6%	26,0%
SNP1 Del45	T 4	8,0%	8,0%	7,8%	11,1%	9,1%	6,0%
SNP1 Del45	C 5	12,0%	13,8%	10,0%	13,9%	13,9%	16,0%
SNP1 Del45	C 4	18,5%	18,1%	17,8%	18,1%	3,8%	0%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	16,0%	13,4%	19,2%	11,8%	14,8%	16,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	5,3%	4,9%	5,8%	5,9%	5,2%	3,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	19,3%	23,2%	15,4%	19,6%	20,7%	29,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	28,9%	28,0%	28,8%	25,5%	28,9%	32,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,8%	13,4%	13,5%	15,7%	12,6%	9,7%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,9%	3,7%	5,8%	5,9%	5,9%	0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,8%	13,4%	11,5%	15,7%	11,9%	9,7%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 5: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach 10%-MSF-Spättyp bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	C	75,5%	69,0%	75,2%	64,7%	75,9%	75,0%
	T	24,5%	31,0%	24,8%	35,3%	24,1%	25,0%
Del45	4	59,1%	59,3%	55,2%	62,5%	63,2%	54,5%
	5	40,9%	40,7%	44,8%	37,5%	36,8%	45,5%
SNP2	C	34,8%	23,1%	29,7%	31,2%	39,4%	10,0%
	T	65,2%	76,9%	70,3%	68,8%	60,6%	90,0%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	CC	68,3%	55,0%	67,4%	45,5%	69,2%	66,7%
	CT	29,4%	45,0%	31,5%	54,5%	27,5%	33,3%
	TT	2,2%	0%	1,1%	0%	3,3%	0%
Del45	44	42,2%	45,0%	33,7%	45,5%	50,5%	44,4%
	45	42,2%	35,0%	48,3%	45,5%	36,3%	22,2%
	55	15,6%	20,0%	18,0%	9,1%	13,2%	33,3%
SNP2	CC	9,4%	0%	6,7%	0%	12,1%	0%
	CT	38,9%	30,0%	32,6%	45,5%	45,1%	11,1%
	TT	51,7%	70,0%	60,7%	54,5%	42,9%	88,9%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
Del45 SNP2	4 C	10,9%	6,8%	9,1%	9,4%	12,6%	2,9%
Del45 SNP2	4 T	16,4%	18,2%	16,0%	18,9%	16,8%	17,1%
Del45 SNP2	5 C	4,0%	2,3%	3,2%	3,8%	4,7%	0%
Del45 SNP2	5 T	12,3%	12,5%	13,8%	11,3%	10,9%	14,3%
SNP1 Del45	C 4	18,1%	19,3%	18,3%	15,1%	18,0%	25,7%
SNP1 Del45	T 4	6,9%	10,2%	6,9%	11,3%	6,9%	8,6%
SNP1 Del45	C 5	13,1%	12,5%	14,8%	11,3%	11,4%	14,3%
SNP1 Del45	C 4	18,3%	18,2%	17,8%	18,9%	18,8%	17,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	18,5%	10,5%	15,3%	13,5%	21,6%	5,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,6%	3,5%	5,7%	5,4%	7,5%	0%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,6%	19,3%	23,1%	16,2%	18,3%	25,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	26,8%	28,1%	26,6%	27,0%	27,0%	30,0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	11,7%	15,8%	11,4%	16,2%	12,0%	15,0%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	4,7%	7,0%	6,1%	5,4%	3,3%	10,0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,1%	15,8%	11,8%	16,2%	10,4%	15,0%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 6: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach 10%-MSF-Spättyp bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Kinder allgemein (N = 200)		Männer (N = 68)		Frauen (N = 132)	
		Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	C	72,5%	71,4%	68,4%	70,0%	74,4%	75,0%
	T	27,5%	28,6%	31,6%	30,0%	25,6%	25,0%
Del45	4	60,4%	50,0%	62,5%	55,6%	61,7%	66,7%
	5	39,6%	50,0%	37,5%	44,4%	59,6%	33,3%
SNP2	C	32,3%	16,7%	33,3%	22,2%	40,4%	66,7%
	T	67,7%	83,3%	66,7%	77,8%	31,8%	0%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	CC	63,3%	60,0%	55,6%	57,1%	66,7%	66,7%
	CT	33,3%	40,0%	40,7%	42,9%	30,2%	33,3%
	TT	3,3%	0%	3,7%	0%	3,2%	0%
Del45	44	43,3%	40,0%	48,1%	42,9%	41,3%	33,3%
	45	46,7%	20,0%	44,4%	28,6%	47,6%	0%
	55	10,0%	40,0%	7,4%	28,6%	11,1%	66,7%
SNP2	CC	6,7%	0%	3,7%	0%	7,9%	0%
	CT	35,6%	30,0%	44,4%	42,9%	31,7%	0%
	TT	57,8%	70,0%	51,9%	57,1%	60,3%	100,0%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
Del45 SNP2	4 C	9,4%	5,3%	9,8%	6,7%	9,2%	0%
Del45 SNP2	4 T	17,9%	15,8%	18,2%	16,7%	17,7%	12,5%
Del45 SNP2	5 C	3,3%	5,3%	3,8%	6,7%	3,1%	0%
Del45 SNP2	5 T	12,2%	15,8%	11,4%	13,3%	12,6%	25,0%
SNP1 Del45	C 4	18,6%	15,8%	18,2%	16,7%	18,8%	12,5%
SNP1 Del45	T 4	7,8%	10,5%	9,1%	10,0%	7,2%	12,5%
SNP1 Del45	C 5	12,2%	15,8%	11,4%	13,3%	12,6%	25,0%
SNP1 Del45	C 4	18,6%	15,8%	18,2%	16,7%	18,8%	12,5%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	15,6%	12,0%	15,7%	15,0%	15,5%	0%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	4,9%	8,0%	4,8%	10,0%	5,0%	0%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,1%	24,0%	16,9%	20,0%	21,7%	40,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	29,1%	24,0%	27,7%	25,0%	29,8%	20,0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,7%	16,0%	14,5%	15,0%	11,8%	20,0%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,7%	0%	7,2%	0%	5,0%	0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,9%	16,0%	13,3%	15,0%	11,2%	20,0%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 7: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach 30%-MSF-Spättyp bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	C	75,1%	74,2%	74,7%	72,5%	75,6%	76,3%
	T	24,9%	25,8%	25,3%	27,5%	24,4%	23,7%
Del45	4	60,4%	56,4%	55,9%	56,1%	64,6%	56,8%
	5	39,6%	43,6%	44,1%	43,9%	35,4%	43,2%
SNP2	C	34,1%	33,0%	28,0%	32,7%	39,0%	33,3%
	T	65,9%	67,0%	72,0%	67,3%	61,0%	66,7%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	CC	67,7%	65,7%	66,7%	62,2%	68,6%	70,0%
	CT	30,1%	32,8%	31,7%	37,8%	28,6%	26,7%
	TT	2,3%	1,5%	1,6%	0,0%	2,9%	3,3%
Del45	44	44,4%	38,8%	36,5%	32,4%	51,4%	46,7%
	45	42,1%	40,3%	44,4%	54,1%	40,0%	23,3%
	55	13,5%	20,9%	19,0%	13,5%	8,6%	30,0%
SNP2	CC	9,8%	6,0%	6,3%	5,4%	12,9%	6,7%
	CT	37,6%	38,8%	30,2%	40,5%	44,3%	36,7%
	TT	52,6%	55,2%	63,5%	54,1%	42,9%	56,7%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
Del45 SNP2	4 C	10,5%	10,5%	8,6%	10,1%	12,1%	11,1%
Del45 SNP2	4 T	16,6%	16,6%	16,1%	16,8%	17,0%	16,2%
Del45 SNP2	5 C	3,7%	4,1%	2,9%	3,9%	4,3%	4,3%
Del45 SNP2	5 T	11,8%	13,5%	13,3%	14,0%	10,5%	12,8%
SNP1 Del45	C 4	19,3%	16,2%	19,4%	15,6%	19,2%	17,1%
SNP1 Del45	T 4	7,0%	7,8%	7,2%	7,8%	6,8%	7,7%
SNP1 Del45	C 5	12,6%	13,9%	14,7%	14,0%	10,8%	13,7%
SNP1 Del45	C 4	18,6%	17,6%	17,9%	17,9%	19,2%	17,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	18,3%	16,4%	15,0%	15,0%	20,9%	18,6%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,4%	6,0%	5,2%	6,2%	7,3%	5,7%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,1%	21,3%	22,9%	21,2%	17,8%	21,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	27,6%	25,7%	27,5%	25,7%	27,7%	25,7%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	11,9%	12,6%	11,8%	12,4%	12,0%	12,9%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	4,4%	6,0%	5,2%	7,1%	3,7%	4,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,2%	11,8%	12,4%	12,4%	10,5%	11,4%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 8: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach 30%-MSF-Spättyp bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Kinder allgemein (N = 200)		Männer (N = 68)		Frauen (N = 132)	
		Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	C	69,6%	78,6%	61,5%	77,3%	72,7%	80,0%
	T	30,4%	21,4%	38,5%	22,7%	27,3%	20,0%
Del45	4	65,3%	47,9%	70,8%	52,0%	63,5%	43,5%
	5	34,7%	52,1%	29,2%	48,0%	36,5%	56,5%
SNP2	C	35,8%	19,5%	38,5%	22,7%	34,8%	15,8%
	T	64,2%	80,5%	61,5%	77,3%	65,2%	84,2%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
SNP1	CC	58,2%	72,7%	41,2%	70,6%	64,0%	75,0%
	CT	37,3%	27,3%	52,9%	29,4%	32,0%	25,0%
	TT	4,5%	0%	5,9%	0%	4,0%	0%
Del45	44	52,2%	24,2%	64,7%	29,4%	48,0%	18,8%
	45	43,3%	45,5%	35,3%	47,1%	46,0%	43,8%
	55	4,5%	30,3%	0%	23,5%	6,0%	37,5%
SNP2	CC	9,0%	0%	5,9%	0%	10,0%	0%
	CT	38,8%	27,3%	52,9%	35,3%	34,0%	18,8%
	TT	52,2%	72,7%	41,2%	64,7%	56,0%	81,2%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp	Kontrollen	Spättyp
Del45 SNP2	4 C	10,8%	5,4%	11,9%	6,4%	10,4%	4,2%
Del45 SNP2	4 T	18,5%	16,1%	19,0%	16,7%	18,3%	15,5%
Del45 SNP2	5 C	3,2%	4,0%	3,6%	5,1%	3,0%	2,8%
Del45 SNP2	5 T	10,5%	16,8%	8,3%	15,4%	11,3%	18,3%
SNP1 Del45	C 4	18,2%	18,8%	17,9%	17,9%	18,3%	19,7%
SNP1 Del45	T 4	8,9%	6,0%	11,9%	6,4%	7,8%	5,6%
SNP1 Del45	C 5	10,5%	16,8%	8,3%	15,4%	11,3%	18,3%
SNP1 Del45	C 4	19,4%	16,1%	19,0%	16,7%	19,6%	15,5%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	17,4%	10,6%	17,9%	12,8%	17,2%	7,9%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	4,3%	7,1%	3,6%	8,5%	4,7%	5,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	16,3%	29,4%	10,7%	25,5%	18,8%	34,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	29,3%	27,1%	26,8%	27,7%	30,5%	26,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	14,1%	10,6%	17,9%	10,6%	12,5%	10,5%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,4%	4,7%	7,1%	4,3%	4,7%	5,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	13,0%	10,6%	16,1%	10,6%	11,7%	10,5%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 9: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach D-MEQ-Frühtyp bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	C	75,1%	73,9%	74,0%	73,5%	76,3%	74,3%
	T	24,9%	26,1%	26,0%	26,5%	23,7%	25,7%
Del45	4	75,2%	77,6%	75,3%	69,0%	75,0%	86,2%
	5	24,8%	22,4%	24,7%	31,0%	25,0%	13,8%
SNP2	C	51,1%	47,8%	48,5%	36,8%	53,5%	55,6%
	T	48,9%	52,2%	51,5%	63,2%	46,5%	44,4%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	CC	67,8%	64,7%	65,3%	64,0%	70,3%	65,4%
	CT	29,5%	35,3%	33,3%	36,0%	25,7%	34,6%
	TT	2,7%	0%	1,3%	0%	4,1%	0%
Del45	44	41,6%	45,1%	36,0%	32,0%	47,3%	57,7%
	45	40,9%	43,1%	48,0%	48,0%	33,8%	38,5%
	55	17,4%	11,8%	16,0%	20,0%	18,9%	3,8%
SNP2	CC	8,1%	9,8%	6,7%	4,0%	9,5%	15,4%
	CT	38,9%	35,3%	37,3%	24,0%	40,5%	46,2%
	TT	53,0%	54,9%	56,0%	72,0%	50,0%	38,5%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
Del45 SNP2	4 C	10,6%	10,1%	9,7%	7,4%	11,6%	12,5%
Del45 SNP2	4 T	16,4%	17,1%	16,3%	16,7%	16,6%	17,5%
Del45 SNP2	5 C	4,3%	2,2%	3,7%	1,9%	5,0%	2,5%
Del45 SNP2	5 T	12,7%	11,4%	13,4%	13,9%	11,9%	9,2%
SNP1 Del45	C 4	17,9%	19,3%	18,0%	17,6%	17,8%	20,8%
SNP1 Del45	T 4	7,0%	7,9%	7,1%	8,3%	6,9%	7,5%
SNP1 Del45	C 5	13,3%	12,3%	14,0%	15,7%	12,5%	9,2%
SNP1 Del45	C 4	17,8%	19,7%	17,7%	18,5%	17,8%	20,8%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	17,9%	16,9%	11,1%	19,7%	21,9%	16,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,9%	4,4%	3,2%	7,4%	5,5%	6,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	21,2%	18,4%	22,2%	20,2%	15,1%	22,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	26,3%	28,7%	28,6%	26,6%	28,8%	26,1%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	11,8%	13,2%	14,3%	12,2%	12,3%	11,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	4,9%	5,1%	6,3%	3,7%	4,1%	5,9%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,0%	13,2%	14,3%	10,1%	12,3%	11,8%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 10: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach D-MEQ-Frühtyp bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Kinder allgemein (N = 200)		Männer (N = 68)		Frauen (N = 132)	
		Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	C	71,0%	77,8%	68,9%	66,7%	72,6%	79,2%
	T	29,0%	22,2%	31,1%	33,3%	27,4%	20,8%
Del45	4	74,4%	76,9%	73,7%	66,7%	75,0%	78,3%
	5	25,6%	23,1%	26,3%	33,3%	25,0%	21,7%
SNP2	C	45,5%	50,0%	43,3%	50,0%	47,2%	50,0%
	T	54,5%	50,0%	56,7%	50,0%	52,8%	50,0%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	CC	60,3%	72,7%	56,2%	50,0%	63,0%	75,0%
	CT	37,2%	22,7%	40,6%	50,0%	34,8%	20,0%
	TT	2,6%	4,5%	3,1%	0,0%	2,2%	5,0%
Del45	44	41,0%	50,0%	43,8%	100,0%	39,1%	45,0%
	45	44,9%	40,9%	43,8%	0%	45,7%	45,0%
	55	14,1%	9,1%	12,5%	0%	15,2%	10,0%
SNP2	CC	7,7%	0%	3,1%	0%	10,9%	0%
	CT	32,1%	45,5%	40,6%	100,0%	26,1%	40,0%
	TT	60,3%	54,5%	56,2%	0%	63,0%	60,0%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
Del45 SNP2	4 C	8,7%	10,4%	8,7%	15,4%	8,7%	9,7%
Del45 SNP2	4 T	17,4%	18,9%	18,1%	15,4%	16,8%	19,4%
Del45 SNP2	5 C	2,8%	5,7%	4,0%	7,7%	1,9%	5,4%
Del45 SNP2	5 T	12,9%	11,3%	12,1%	7,7%	13,5%	11,8%
SNP1 Del45	C 4	18,2%	18,9%	17,4%	23,1%	18,8%	18,3%
SNP1 Del45	T 4	8,7%	5,7%	9,4%	7,7%	8,2%	5,4%
SNP1 Del45	C 5	12,9%	11,3%	12,1%	7,7%	13,5%	11,8%
SNP1 Del45	C 4	18,5%	17,9%	18,1%	15,4%	18,8%	18,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	14,5%	18,2%	14,4%	33,3%	14,5%	16,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	4,7%	7,3%	6,2%	0%	3,4%	8,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	21,0%	18,2%	18,6%	0%	23,1%	20,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	27,1%	34,5%	26,8%	33,3%	27,4%	34,7%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	13,6%	10,9%	14,4%	16,7%	12,8%	10,2%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	6,1%	1,8%	6,2%	0%	6,0%	2,0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	13,1%	9,1%	13,4%	16,7%	12,8%	8,2%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 11: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach 10%-MSF-Frühtyp bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	C	74,2%	80,8%	73,4%	80,0%	75,0%	81,2%
	T	25,8%	19,2%	26,6%	20,0%	25,0%	18,8%
Del45	4	58,2%	66,7%	55,1%	66,7%	61,9%	66,7%
	5	41,8%	33,3%	44,9%	33,3%	38,1%	33,3%
SNP2	C	32,7%	41,9%	29,3%	36,4%	36,1%	45,0%
	T	67,3%	58,1%	70,7%	63,6%	63,9%	55,0%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	CC	65,9%	76,2%	64,1%	75,0%	67,8%	76,9%
	CT	31,8%	23,8%	34,8%	25,0%	28,7%	23,1%
	TT	2,2%	0%	1,1%	0%	3,4%	0%
Del45	44	41,3%	52,4%	33,7%	50,0%	49,4%	53,8%
	45	41,3%	42,9%	47,8%	50,0%	34,5%	38,5%
	55	17,3%	4,8%	18,5%	0%	16,1%	7,7%
SNP2	CC	7,8%	14,3%	5,4%	12,5%	10,3%	15,4%
	CT	36,9%	47,6%	33,7%	37,5%	40,2%	53,8%
	TT	55,3%	38,1%	60,9%	50,0%	49,4%	30,8%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
Del45 SNP2	4 C	10,1%	13,3%	9,0%	10,5%	11,3%	15,0%
Del45 SNP2	4 T	16,6%	16,3%	16,4%	15,8%	16,8%	16,7%
Del45 SNP2	5 C	3,9%	3,1%	3,3%	2,6%	4,5%	3,3%
Del45 SNP2	5 T	12,8%	9,2%	14,0%	7,9%	11,3%	10,0%
SNP1 Del45	C 4	17,8%	22,4%	17,1%	26,3%	18,4%	20,0%
SNP1 Del45	T 4	7,5%	5,1%	7,6%	5,3%	7,4%	5,0%
SNP1 Del45	C 5	13,4%	10,2%	14,8%	10,5%	11,8%	10,0%
SNP1 Del45	C 4	18,0%	20,4%	17,6%	21,1%	18,4%	20,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	16,8%	25,5%	14,5%	22,2%	19,3%	27,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,3%	5,9%	5,6%	5,6%	7,0%	6,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,8%	17,6%	22,6%	16,7%	18,9%	18,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	26,5%	31,4%	26,2%	33,3%	26,8%	30,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,4%	9,8%	12,1%	11,1%	12,7%	9,1%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,5%	0%	6,5%	0%	4,4%	0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,8%	9,8%	12,5%	11,1%	11,0%	9,1%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 12: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach 10%-MSF-Frühtyp bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Kinder allgemein (N = 200)		Männer (N = 68)		Frauen (N = 132)	
		Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	C	72,7%	69,2%	68,8%	-	75,3%	69,2%
	T	27,3%	30,8%	31,2%	-	24,7%	30,8%
Del45	4	58,3%	71,4%	61,2%	-	56,6%	71,4%
	5	41,7%	28,6%	38,8%	-	43,4%	28,6%
SNP2	C	30,6%	33,3%	31,2%	-	30,1%	33,3%
	T	69,4%	66,7%	68,8%	-	69,9%	66,7%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	CC	63,3%	60,0%	64,1%	-	67,9%	60,0%
	CT	34,4%	30,0%	34,8%	-	30,4%	30,0%
	TT	2,2%	10,0%	1,1%	-	1,8%	10,0%
Del45	44	41,1%	60,0%	47,1%	-	37,5%	60,0%
	45	44,4%	40,0%	41,2%	-	46,4%	40,0%
	55	14,4%	0%	11,8%	-	16,1%	0%
SNP2	CC	6,7%	0%	2,9%	-	8,9%	0%
	CT	33,3%	50,0%	44,1%	-	26,8%	50,0%
	TT	60,0%	50,0%	52,9%	-	64,3%	50,0%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
Del45 SNP2	4 C	8,9%	11,1%	9,3%	-	8,6%	11,1%
Del45 SNP2	4 T	17,2%	22,2%	17,9%	-	16,8%	22,2%
Del45 SNP2	5 C	3,3%	4,4%	4,3%	-	2,7%	4,4%
Del45 SNP2	5 T	12,9%	8,9%	11,7%	-	13,7%	8,9%
SNP1 Del45	C 4	18,7%	15,6%	17,9%	-	19,1%	15,6%
SNP1 Del45	T 4	7,9%	8,9%	9,3%	-	7,0%	8,9%
SNP1 Del45	C 5	12,9%	8,9%	11,7%	-	13,7%	8,9%
SNP1 Del45	C 4	18,2%	20,0%	17,9%	-	18,4%	20,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	14,9%	18,5%	15,5%	-	14,4%	18,5%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	5,0%	7,4%	5,8%	-	4,3%	7,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	21,1%	14,8%	17,5%	-	23,7%	14,8%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	28,1%	33,3%	27,2%	-	28,8%	33,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,8%	14,8%	14,6%	-	11,5%	14,8%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,8%	0%	5,8%	-	5,8%	0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	12,4%	11,1%	13,6%	-	11,5%	11,1%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 13: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach 30%-MSF-Frühtyp bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	C	72,9%	78,8%	71,4%	79,1%	74,4%	78,6%
	T	27,1%	21,2%	28,6%	20,9%	25,6%	21,4%
Del45	4	57,9%	61,5%	56,3%	55,3%	59,8%	68,2%
	5	42,1%	38,5%	43,7%	44,7%	40,2%	31,8%
SNP2	C	32,8%	35,6%	31,2%	26,8%	34,4%	42,9%
	T	67,2%	64,4%	68,8%	73,2%	65,6%	57,1%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	CC	63,9%	73,1%	60,6%	73,5%	67,2%	72,7%
	CT	33,1%	26,9%	37,9%	26,5%	28,4%	27,3%
	TT	3,0%	0%	1,5%	0%	4,5%	0%
Del45	44	39,8%	47,8%	33,3%	38,2%	46,3%	57,6%
	45	44,4%	35,8%	53,0%	38,2%	35,8%	33,3%
	55	15,8%	16,4%	13,6%	23,5%	17,9%	9,1%
SNP2	CC	6,0%	13,4%	3,0%	11,8%	9,0%	15,2%
	CT	39,1%	35,8%	40,9%	20,6%	37,3%	51,5%
	TT	54,9%	50,7%	56,1%	67,6%	53,7%	33,3%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
Del45 SNP2	4 C	10,0%	11,4%	9,4%	8,6%	10,7%	14,1%
Del45 SNP2	4 T	16,9%	15,9%	17,0%	15,0%	16,8%	16,8%
Del45 SNP2	5 C	4,4%	2,4%	4,1%	1,4%	4,8%	3,4%
Del45 SNP2	5 T	12,8%	11,4%	13,5%	13,6%	12,0%	9,4%
SNP1 Del45	C 4	16,6%	21,8%	16,0%	22,1%	17,2%	21,5%
SNP1 Del45	T 4	8,0%	5,5%	8,2%	5,7%	7,9%	5,4%
SNP1 Del45	C 5	13,5%	12,1%	14,2%	15,0%	12,7%	9,4%
SNP1 Del45	C 4	17,7%	19,4%	17,6%	18,6%	17,9%	20,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	16,1%	21,4%	14,7%	15,9%	17,6%	25,9%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,7%	5,2%	6,6%	2,9%	6,8%	7,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,4%	20,8%	20,8%	26,1%	19,9%	16,5%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	26,0%	29,2%	25,9%	29,0%	26,1%	29,4%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,9%	10,4%	12,7%	10,1%	13,1%	10,6%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,9%	2,6%	6,6%	4,3%	5,1%	1,2%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	12,1%	10,4%	12,7%	11,6%	11,4%	9,4%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 14: Allel- Genotypen- und Haplotypenfrequenzen nach 30%-MSF-Frühtyp bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Kinder allgemein (N = 200)		Männer (N = 68)		Frauen (N = 132)	
		Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	C	73,0%	71,1%	74,3%	53,8%	72,2%	78,1%
	T	27,0%	28,9%	25,7%	46,2%	27,8%	21,9%
Del45	4	57,1%	64,6%	62,2%	58,3%	54,1%	66,7%
	5	42,9%	35,4%	37,8%	41,7%	45,9%	33,3%
SNP2	C	28,7%	34,7%	33,3%	22,2%	25,0%	37,5%
	T	71,3%	65,3%	66,7%	77,8%	75,0%	62,5%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
SNP1	CC	64,2%	60,6%	66,7%	14,3%	62,5%	73,1%
	CT	32,8%	36,4%	29,6%	85,7%	35,0%	23,1%
	TT	3,0%	3,0%	3,7%	0%	2,5%	3,8%
Del45	44	40,3%	54,5%	48,1%	42,9%	32,5%	53,8%
	45	38,8%	51,5%	37,0%	57,1%	50,0%	38,5%
	55	44,8%	42,4%	14,8%	0%	17,5%	7,7%
SNP2	CC	7,5%	3,0%	3,7%	0%	10,0%	3,8%
	CT	29,9%	45,5%	48,1%	28,6%	17,5%	50,0%
	TT	62,7%	51,5%	48,1%	71,4%	72,5%	46,2%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp	Kontrollen	Frühtyp
Del45 SNP2	4 C	8,4%	10,5%	10,5%	5,3%	7,0%	12,3%
Del45 SNP2	4 T	16,7%	19,7%	17,7%	18,4%	16,0%	20,2%
Del45 SNP2	5 C	3,2%	3,9%	4,8%	2,6%	2,1%	4,4%
Del45 SNP2	5 T	13,2%	11,2%	11,3%	13,2%	14,4%	10,5%
SNP1 Del45	C 4	19,9%	15,1%	19,4%	13,2%	20,3%	15,8%
SNP1 Del45	T 4	7,7%	8,6%	7,3%	15,8%	8,0%	6,1%
SNP1 Del45	C 5	13,2%	11,2%	11,3%	13,2%	14,4%	10,5%
SNP1 Del45	C 4	17,7%	19,7%	17,7%	18,4%	17,6%	20,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	14,0%	17,6%	18,9%	6,9%	10,6%	22,6%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	5,1%	5,5%	8,1%	0%	2,9%	8,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	23,0%	15,4%	18,9%	13,8%	26,0%	16,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	27,5%	30,8%	28,4%	24,1%	26,9%	33,9%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,9%	13,2%	12,2%	20,7%	13,5%	9,7%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,6%	4,4%	2,7%	13,8%	7,7%	0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,8%	13,2%	10,8%	20,7%	12,5%	9,7%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 15: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen nach Schlafqualitäts-Phänotypen bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ
SNP1	C	74,7%	75,0%	74,0%	73,7%	75,7%	75,9%
	T	25,3%	25,0%	26,0%	26,3%	24,3%	24,1%
Del45	4	58,4%	60,4%	54,6%	59,5%	63,6%	61,0%
	5	41,6%	39,6%	45,4%	40,5%	36,4%	39,0%
SNP2	C	32,2%	36,3%	29,5%	30,8%	35,4%	39,7%
	T	67,8%	63,7%	70,5%	69,2%	64,6%	60,3%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ
SNP1	CC	66,7%	67,6%	64,8%	65,5%	69,0%	69,0%
	CT	31,8%	29,6%	35,2%	31,0%	27,6%	28,6%
	TT	1,6%	2,8%	0%	3,4%	3,4%	2,4%
Del45	44	41,1%	45,1%	31,0%	44,8%	53,4%	45,2%
	45	41,9%	40,8%	50,7%	41,4%	31,0%	40,5%
	55	17,1%	14,1%	18,3%	13,8%	15,5%	14,3%
SNP2	CC	8,5%	8,5%	5,6%	6,9%	12,1%	9,5%
	CT	34,9%	43,7%	33,8%	34,5%	36,2%	50,0%
	TT	56,6%	47,9%	60,6%	58,6%	51,7%	40,5%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ
Del45 SNP2	4 C	9,9%	11,5%	9,1%	9,3%	10,9%	13,0%
Del45 SNP2	4 T	16,3%	17,1%	15,8%	17,8%	17,0%	16,6%
Del45 SNP2	5 C	4,0%	3,4%	3,6%	2,3%	4,5%	4,1%
Del45 SNP2	5 T	12,5%	12,1%	14,0%	12,4%	10,5%	11,9%
SNP1 Del45	C 4	18,1%	18,6%	17,3%	19,4%	19,0%	18,1%
SNP1 Del45	T 4	7,5%	6,8%	7,3%	7,8%	7,7%	6,2%
SNP1 Del45	C 5	13,4%	12,4%	14,9%	13,2%	11,3%	11,9%
SNP1 Del45	C 4	18,4%	18,0%	17,9%	17,8%	19,0%	18,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	16,6%	19,6%	14,2%	17,4%	19,9%	20,9%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,4%	6,0%	6,1%	4,3%	6,8%	7,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,7%	20,1%	22,8%	20,3%	17,8%	20,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	26,5%	27,7%	25,9%	29,0%	27,4%	27,0%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,2%	12,0%	11,7%	13,0%	13,0%	11,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,8%	3,3%	7,1%	2,9%	4,1%	3,5%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,7%	11,4%	12,2%	13,0%	11,0%	10,4%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen, schl. SQ = schlechte Schlafqualität

Tabelle 16: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen nach Schlafqualitäts-Phänotypen bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Kinder allgemein (N = 200)		Männer (N = 68)		Frauen (N = 132)	
		Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ
SNP1	C	71,8%	73,5%	69,7%	66,7%	73,1%	76,5%
	T	28,2%	26,5%	30,3%	33,3%	26,9%	23,5%
Del45	4	60,2%	58,5%	60,6%	62,5%	60,0%	56,8%
	5	39,8%	41,5%	39,4%	37,5%	40,0%	43,2%
SNP2	C	31,9%	28,9%	32,4%	28,6%	31,6%	29,0%
	T	68,1%	71,1%	67,6%	71,4%	68,4%	71,0%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ
SNP1	CC	62,5%	63,9%	58,3%	50,0%	65,0%	69,2%
	CT	32,8%	36,1%	37,5%	50,0%	30,0%	30,8%
	TT	4,7%	0%	4,2%	0%	5,0%	0%
Del45	44	43,8%	41,7%	50,0%	40,0%	40,0%	42,3%
	45	43,8%	44,4%	33,3%	60,0%	50,0%	38,5%
	55	12,5%	13,9%	16,7%	0%	10,0%	19,2%
SNP2	CC	3,1%	11,1%	4,2%	0%	2,5%	15,4%
	CT	39,1%	27,8%	41,7%	50,0%	37,5%	19,2%
	TT	57,8%	61,1%	54,2%	50,0%	60,0%	65,4%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ	Kontrollen	schl. SQ
Del45 SNP2	4 C	9,4%	8,5%	9,8%	8,0%	9,1%	8,7%
Del45 SNP2	4 T	18,1%	17,0%	17,0%	20,0%	18,8%	15,7%
Del45 SNP2	5 C	3,7%	3,0%	3,6%	6,0%	3,8%	1,7%
Del45 SNP2	5 T	12,4%	12,7%	11,6%	12,0%	12,9%	13,0%
SNP1 Del45	C 4	18,1%	18,8%	20,5%	12,0%	16,7%	21,7%
SNP1 Del45	T 4	8,1%	7,9%	8,9%	10,0%	7,5%	7,0%
SNP1 Del45	C 5	12,4%	12,7%	11,6%	12,0%	12,9%	13,0%
SNP1 Del45	C 4	17,8%	19,4%	17,0%	20,0%	18,3%	19,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	15,4%	14,9%	16,4%	13,9%	14,8%	15,5%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	5,1%	5,3%	4,5%	8,3%	5,6%	3,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,6%	20,2%	17,9%	16,7%	22,2%	22,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	29,1%	27,7%	26,9%	27,8%	30,6%	27,6%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	13,1%	12,8%	14,9%	13,9%	12,0%	12,1%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,1%	5,3%	6,0%	5,6%	4,6%	5,2%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,4%	13,8%	13,4%	13,9%	10,2%	13,8%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen, schl. SQ = schlechte Schlafqualität

Tab. 17: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen nach Tagesschläfrigkeit bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.
SNP1	C	76,6%	72,5%	78,1%	76,0%	75,0%	76,6%
	T	23,4%	27,5%	21,9%	24,0%	25,0%	23,4%
Del45	4	59,6%	57,5%	57,3%	52,5%	62,1%	63,6%
	5	40,4%	42,5%	42,7%	47,5%	37,9%	36,4%
SNP2	C	33,3%	34,8%	30,7%	27,3%	35,8%	42,4%
	T	66,7%	65,2%	69,3%	72,7%	64,2%	57,6%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.
SNP1	CC	69,4%	62,7%	72,0%	69,7%	66,7%	69,4%
	CT	30,6%	36,0%	28,0%	26,3%	33,3%	30,6%
	TT	0%	1,3%	0%	3,9%	0%	0%
Del45	44	44,4%	36,7%	38,7%	24,0%	50,0%	50,0%
	45	39,7%	46,9%	45,3%	56,0%	34,2%	37,5%
	55	15,9%	16,3%	16,0%	20,0%	15,8%	12,5%
SNP2	CC	7,3%	12,2%	6,7%	4,0%	7,9%	20,8%
	CT	39,7%	32,7%	34,7%	32,0%	44,7%	33,3%
	TT	53,0%	55,1%	58,7%	64,0%	47,4%	45,8%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.
Del45 SNP2	4 C	10,6%	10,0%	9,6%	7,8%	11,6%	12,6%
Del45 SNP2	4 T	16,8%	16,0%	16,4%	16,4%	17,2%	15,5%
Del45 SNP2	5 C	4,1%	2,7%	3,2%	3,4%	5,0%	1,9%
Del45 SNP2	5 T	11,9%	13,7%	12,9%	15,5%	11,0%	11,7%
SNP1 Del45	C 4	18,3%	18,3%	18,1%	17,2%	18,4%	19,4%
SNP1 Del45	T 4	7,5%	6,4%	7,9%	6,0%	7,1%	6,8%
SNP1 Del45	C 5	12,7%	14,2%	13,7%	16,4%	11,6%	11,7%
SNP1 Del45	C 4	18,1%	18,7%	18,1%	17,2%	18,1%	20,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	17,9%	16,9%	15,7%	13,2%	20,1%	21,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,8%	4,6%	5,6%	5,9%	8,0%	3,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	19,6%	23,1%	20,7%	26,5%	18,6%	19,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	27,2%	26,2%	26,8%	26,5%	27,6%	25,8%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,3%	11,5%	12,6%	10,3%	12,1%	12,9%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	4,3%	6,9%	5,6%	7,4%	3,0%	6,5%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,8%	10,8%	13,1%	10,3%	10,6%	11,3%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen,
Tagesschl. = Tagesschläfrigkeit vorhanden

Tab. 18: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen nach Tagesschläfrigkeit bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Kinder allgemein (N = 200)		Männer (N = 68)		Frauen (N = 132)	
		Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.
SNP1	C	73,5%	68,8%	69,4%	66,7%	75,8%	70,0%
	T	26,5%	31,2%	30,6%	33,3%	24,2%	30,0%
Del45	4	59,3%	60,6%	56,1%	87,5%	61,1%	52,0%
	5	40,7%	39,4%	43,9%	12,5%	38,9%	48,0%
SNP2	C	31,8%	27,6%	27,8%	41,7%	33,8%	17,6%
	T	68,2%	72,4%	72,2%	58,3%	66,2%	82,4%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.
SNP1	CC	64,9%	56,5%	57,7%	50,0%	68,6%	60,0%
	CT	32,5%	39,1%	38,5%	50,0%	29,4%	33,3%
	TT	2,6%	4,3%	3,8%	0%	2,0%	6,7%
Del45	44	42,9%	43,5%	34,6%	87,5%	47,1%	20,0%
	45	44,2%	43,5%	53,8%	0%	39,2%	66,7%
	55	13,0%	13,0%	11,5%	12,5%	13,7%	13,3%
SNP2	CC	5,2%	8,7%	0%	12,5%	7,8%	6,7%
	CT	36,4%	30,4%	38,5%	62,5%	35,3%	13,3%
	TT	58,4%	60,9%	61,5%	25,0%	56,9%	80,0%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.	Kontrollen	Tagesschl.
Del45 SNP2	4 C	9,2%	8,5%	7,6%	16,1%	10,2%	5,3%
Del45 SNP2	4 T	17,6%	17,9%	17,6%	19,4%	17,7%	17,3%
Del45 SNP2	5 C	4,2%	0,9%	5,3%	0%	3,5%	1,3%
Del45 SNP2	5 T	12,6%	12,3%	13,7%	3,2%	11,9%	16,0%
SNP1 Del45	C 4	17,9%	19,8%	16,8%	22,6%	18,6%	18,7%
SNP1 Del45	T 4	7,6%	9,4%	8,4%	12,9%	7,1%	8,0%
SNP1 Del45	C 5	12,6%	12,3%	13,7%	3,2%	11,9%	16,0%
SNP1 Del45	C 4	18,2%	18,9%	16,8%	22,6%	19,0%	17,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	15,3%	15,0%	12,2%	28,6%	17,3%	7,7%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,2%	1,7%	7,3%	0%	5,5%	2,6%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,6%	20,0%	20,7%	4,8%	20,5%	28,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	29,2%	26,7%	26,8%	28,6%	30,7%	25,6%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,4%	15,0%	13,4%	19,0%	11,8%	12,8%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	4,8%	6,7%	7,3%	0%	3,1%	10,3%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,5%	15,0%	12,2%	19,0%	11,0%	12,8%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen, Tagesschl. = Tagesschläfrigkeit vorhanden

Tabelle 19: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen nach Saisonalitäts-Phänotypen bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität
SNP1	C	73,5%	80,9%	72,6%	81,0%	74,5%	80,8%
	T	26,5%	19,1%	27,4%	19,0%	25,5%	19,2%
Del45	4	59,4%	57,9%	56,8%	52,0%	62,5%	62,5%
	5	40,6%	42,1%	43,2%	48,0%	37,5%	37,5%
SNP2	C	33,8%	33,3%	30,1%	28,6%	37,5%	36,7%
	T	66,2%	66,7%	69,9%	71,4%	62,5%	63,3%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität
SNP1	CC	64,8%	76,3%	62,7%	76,5%	67,1%	76,2%
	CT	32,7%	23,7%	36,1%	23,5%	29,1%	23,8%
	TT	2,5%	0%	1,2%	0%	3,8%	0%
Del45	44	43,2%	39,5%	36,1%	29,4%	50,6%	47,6%
	45	40,7%	44,7%	49,4%	41,2%	31,6%	47,6%
	55	16,0%	15,8%	14,5%	29,4%	17,7%	4,8%
SNP2	CC	8,0%	10,5%	4,8%	11,8%	11,4%	9,5%
	CT	38,9%	34,2%	36,1%	23,5%	41,8%	42,9%
	TT	53,1%	55,3%	59,0%	64,7%	46,8%	47,6%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität
Del45 SNP2	4 C	10,6%	9,8%	9,3%	8,7%	12,2%	10,5%
Del45 SNP2	4 T	16,6%	16,7%	16,5%	15,9%	16,7%	17,1%
Del45 SNP2	5 C	3,7%	4,0%	3,3%	2,9%	4,2%	4,8%
Del45 SNP2	5 T	12,3%	12,6%	13,1%	15,9%	11,3%	10,5%
SNP1 Del45	C 4	18,0%	19,5%	18,3%	15,9%	17,6%	21,9%
SNP1 Del45	T 4	7,7%	5,2%	7,7%	5,8%	7,8%	4,8%
SNP1 Del45	C 5	12,8%	13,8%	13,9%	17,4%	11,6%	11,4%
SNP1 Del45	C 4	18,2%	18,4%	18,0%	17,4%	18,5%	19,0%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	17,6%	17,7%	15,0%	15,0%	20,5%	19,6%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,3%	6,2%	5,8%	5,0%	6,8%	7,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,0%	22,9%	21,2%	27,5%	18,5%	19,6%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	26,2%	30,2%	26,5%	27,5%	25,9%	32,1%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,8%	9,4%	12,4%	10,0%	13,2%	8,9%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,1%	4,2%	6,2%	5,0%	3,9%	3,6%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	12,1%	9,4%	12,8%	10,0%	11,2%	8,9%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 20: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen nach Saisonalitäts-Phänotypen bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität
SNP1	C	70,9%	75,0%	69,7%	66,7%	71,7%	78,8%
	T	29,1%	25,0%	30,3%	33,3%	28,3%	21,2%
Del45	4	64,4%	51,8%	58,8%	66,7%	67,9%	46,3%
	5	35,6%	48,2%	41,2%	33,3%	32,1%	53,7%
SNP2	C	34,8%	23,4%	30,3%	33,3%	37,5%	18,8%
	T	65,2%	76,6%	69,7%	66,7%	62,5%	81,2%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität
SNP1	CC	59,7%	68,4%	56,5%	54,5%	61,5%	74,1%
	CT	38,7%	26,3%	43,5%	36,4%	35,9%	22,2%
	TT	1,6%	5,3%	0%	9,1%	2,6%	3,7%
Del45	44	51,6%	28,9%	43,5%	54,5%	56,4%	18,5%
	45	41,9%	47,4%	43,5%	36,4%	41,0%	51,9%
	55	6,5%	23,7%	13,0%	9,1%	2,6%	29,6%
SNP2	CC	6,5%	5,3%	0%	9,1%	10,3%	3,7%
	CT	41,9%	23,7%	43,5%	45,5%	41,0%	14,8%
	TT	51,6%	71,1%	56,5%	45,5%	48,7%	81,5%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität	Kontrollen	Saisonalität
Del45 SNP2	4 C	10,4%	6,7%	8,9%	10,0%	11,3%	5,2%
Del45 SNP2	4 T	18,1%	17,0%	17,9%	18,0%	18,3%	16,5%
Del45 SNP2	5 C	3,4%	3,6%	4,5%	4,0%	2,7%	3,5%
Del45 SNP2	5 T	10,4%	16,4%	12,5%	10,0%	9,1%	19,1%
SNP1 Del45	C 4	19,8%	15,8%	17,0%	20,0%	21,5%	13,9%
SNP1 Del45	T 4	8,4%	7,3%	8,9%	10,0%	8,1%	6,1%
SNP1 Del45	C 5	10,4%	16,4%	12,5%	10,0%	9,1%	19,1%
SNP1 Del45	C 4	19,1%	17,0%	17,9%	18,0%	19,9%	16,5%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	16,9%	12,0%	13,9%	19,4%	19,0%	8,2%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	5,1%	5,4%	5,6%	6,5%	4,8%	4,9%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	16,9%	27,2%	18,1%	16,1%	16,2%	32,8%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	29,9%	26,1%	27,8%	25,8%	31,4%	26,2%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	13,6%	12,0%	13,9%	16,1%	13,3%	9,8%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	4,5%	6,5%	6,9%	3,2%	2,9%	8,2%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	13,0%	10,9%	13,9%	12,9%	12,4%	9,8%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen

Tabelle 21: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen nach saisonaler Depression (SAD) bei Eltern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD
SNP1	C	74,2%	79,3%	73,6%	76,9%	75,0%	81,2%
	T	25,8%	20,7%	26,4%	23,1%	25,0%	18,8%
Del45	4	59,6%	55,6%	56,7%	50,0%	62,9%	60,0%
	5	40,4%	44,4%	43,3%	50,0%	37,1%	40,0%
SNP2	C	33,3%	36,4%	30,3%	25,0%	36,4%	42,9%
	T	66,7%	63,6%	69,7%	75,0%	63,6%	57,1%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD
SNP1	CC	66,1%	73,9%	64,4%	70,0%	67,8%	76,9%
	CT	31,6%	26,1%	34,4%	30,0%	28,7%	23,1%
	TT	2,3%	0%	1,1%	0%	3,4%	0%
Del45	44	43,5%	34,8%	36,7%	20,0%	50,6%	46,2%
	45	40,7%	47,8%	47,8%	50,0%	33,3%	46,2%
	55	15,8%	17,4%	15,6%	30,0%	16,1%	7,7%
SNP2	CC	8,5%	8,7%	5,6%	10,0%	11,5%	7,7%
	CT	37,3%	43,5%	35,6%	20,0%	39,1%	61,5%
	TT	54,2%	47,8%	58,9%	70,0%	49,4%	30,8%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD
Del45 SNP2	4 C	10,5%	10,5%	9,4%	6,8%	11,6%	12,9%
Del45 SNP2	4 T	16,7%	15,8%	16,4%	15,9%	17,0%	15,7%
Del45 SNP2	5 C	3,6%	5,3%	3,1%	4,5%	4,1%	5,7%
Del45 SNP2	5 T	12,4%	12,3%	13,3%	15,9%	11,4%	10,0%
SNP1 Del45	C 4	18,1%	19,3%	18,4%	13,6%	17,8%	22,9%
SNP1 Del45	T 4	7,5%	5,3%	7,5%	6,8%	7,6%	4,3%
SNP1 Del45	C 5	12,9%	14,0%	14,0%	18,2%	11,6%	11,4%
SNP1 Del45	C 4	18,4%	17,5%	17,9%	18,2%	18,9%	17,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	17,5%	18,8%	15,5%	11,1%	19,6%	24,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	6,0%	7,8%	5,4%	7,4%	6,7%	8,1%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	20,3%	21,9%	21,8%	25,9%	18,8%	18,9%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	26,8%	28,1%	26,8%	25,9%	26,8%	29,7%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	12,5%	9,4%	12,1%	11,1%	12,9%	8,1%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	5,0%	4,7%	5,9%	7,4%	4,0%	2,7%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	11,9%	9,4%	12,6%	11,1%	11,2%	8,1%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen,

Tabelle 22: Allel-, Genotyp- und Haplotypenfrequenzen nach saisonaler Depression bei Kindern

Polymorphismus	Allel	Eltern allgemein (N = 400)		Männer (N = 200)		Frauen (N = 200)	
		Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD
SNP1	C	71,8%	75,0%	70,7%	57,1%	72,5%	82,4%
	T	28,2%	25,0%	29,3%	42,9%	27,5%	17,6%
Del45	4	61,9%	50,0%	61,9%	57,1%	61,8%	47,6%
	5	38,1%	50,0%	38,1%	42,9%	38,2%	52,4%
SNP2	C	32,7%	21,7%	33,3%	16,7%	32,4%	23,5%
	T	67,3%	78,3%	66,7%	83,3%	67,6%	76,5%
Polymorphismus	Genotyp	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD
SNP1	CC	61,7%	68,4%	58,6%	40,0%	63,5%	78,6%
	CT	35,8%	26,3%	41,4%	40,0%	32,7%	21,4%
	TT	2,5%	5,3%	0%	20,0%	3,8%	0%
Del45	44	46,9%	26,3%	48,3%	40,0%	46,2%	21,4%
	45	43,2%	47,4%	41,4%	40,0%	44,2%	50,0%
	55	9,9%	26,3%	10,3%	20,0%	9,6%	28,6%
SNP2	CC	6,2%	5,3%	3,4%	0%	7,7%	7,1%
	CT	38,3%	21,1%	44,8%	40,0%	34,6%	14,3%
	TT	55,6%	73,7%	51,7%	60,0%	57,7%	78,6%
Polymorphismus	Haplotyp	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD	Kontrollen	SAD
Del45 SNP2	4 C	9,7%	6,1%	9,9%	5,0%	9,6%	6,5%
Del45 SNP2	4 T	17,8%	17,1%	17,6%	20,0%	18,0%	16,1%
Del45 SNP2	5 C	3,4%	3,7%	4,2%	5,0%	2,9%	3,2%
Del45 SNP2	5 T	11,5%	17,1%	11,3%	15,0%	11,7%	17,7%
SNP1 Del45	C 4	19,2%	14,6%	19,0%	10,0%	19,2%	16,1%
SNP1 Del45	T 4	8,1%	7,3%	8,5%	15,0%	7,9%	4,8%
SNP1 Del45	C 5	11,5%	17,1%	11,3%	15,0%	11,7%	17,7%
SNP1 Del45	C 4	18,6%	17,1%	18,3%	15,0%	18,8%	17,7%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	16,0%	11,4%	15,9%	13,3%	16,1%	10,3%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	5,3%	4,5%	5,7%	6,7%	5,1%	3,4%
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	18,7%	29,5%	17,0%	20,0%	19,7%	34,5%
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	29,3%	25,0%	28,4%	20,0%	29,9%	27,6%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	13,3%	11,4%	13,6%	20,0%	13,1%	6,9%
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	4,9%	6,8%	5,7%	6,7%	4,4%	6,9%
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	12,4%	11,4%	13,6%	13,3%	11,7%	10,3%

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl der Chromosomen,

A 10: Kopplungsanalysen mittels TDT-Tests

Dichotome Merkmale

Tabelle 1: Kopplung von genetischen Markern mit dem D-MEQ-Spättyp, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,722	0,050	-0,005
Del45	5	68	0,370	0,616	0,102	0,021
SNP2	C	58	0,280	-0,669	0,065	-0,024
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	-0,747	0,085	-0,003
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,835	0,073	-0,004
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	0,573	0,105	0,023
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	-0,554	0,189	-0,003
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,521	0,101	0,021
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	-0,736	0,050	-0,009
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,677	0,076	-0,013
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,895	0,347	-0,043
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	-0,719	0,059	0,000
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,453	0,105	0,004
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,577	0,084	-0,031
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	0,731	0,066	0,025
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	-0,992	0,081	0,009
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,684	0,104	-0,003
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,500	0,091	0,008
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,770	0,236	-0,077
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	-0,592	0,100	-0,018
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,949	0,050	-0,041
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	0,781	0,065	0,026

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 2: Kopplung von genetischen Markern mit dem D-MEQ-Spättyp, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
snp1	T	0,179	11 / 10	0,05	0,827
del45	-	-	16 / 16	0,00	1,000
snp2	T	0,720	15 / 9	1,50	0,220
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	15,0 / 12,9	0,15	0,695
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	8,6 / 13,0	0,92	0,338
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	11,5 / 9,0	0,29	0,593
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	10,9 / 9,0	0,20	0,656
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	1,0 / 2,0	0,36	0,550

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 3: Kopplungen von genetischen Markern mit dem D-MEQ-Frühtyp, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,470	0,050	-0,001
Del45	5	68	0,370	-0,393	0,099	-0,003
SNP2	C	58	0,280	0,640	0,075	0,000
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	0,189	0,060	0,017
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,457	0,086	-0,012
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	-0,393	0,105	-0,009
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	-0,772	0,180	0,175
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,963	0,053	0,001
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	-0,545	0,051	-0,001
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	0,528	0,092	0,001
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,573	0,216	0,008
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	0,709	0,062	0,003
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	-0,347	0,086	-0,001
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	0,563	0,149	0,001
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	-0,756	0,076	-0,003
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	0,347	0,050	0,031
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,601	0,100	-0,014
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	-0,378	0,082	-0,005
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	-0,641	0,250	0,312
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,464	0,199	0,001
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,546	0,056	0,007
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	-0,771	0,078	-0,002

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 4: Kopplungen von genetischen Markern mit dem D-MEQ Frühtyp, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	C	0,821	7 / 6	0,08	0,781
Del45	4	0,630	9 / 4	1,92	0,165
SNP2	T	0,720	11 / 10	0,05	0,827
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	4,0 / 7,0	0,80	0,370
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	10,0 / 9,0	0,05	0,819
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	11,0 / 7,0	0,89	0,346
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	5,0 / 4,0	0,10	0,748
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	0,0 / 1,0	1,04	0,308

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 5: Kopplungen von genetischen Markern mit dem 10%-MSF Spättyp, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	0,889	0,050	-40433,896
Del45	5	68	0,370	0,859	0,073	0,062
SNP2	C	58	0,280	-0,364	0,051	-0,002
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	-0,755	0,053	-0,042
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	0,872	0,096	0,000
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	0,867	0,072	0,063
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	-0,866	0,216	-0,015
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,544	0,067	0,003
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	0,840	0,050	0,000
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,384	0,081	-0,001
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,682	0,586	-0,005
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	0,403	0,059	-0,073
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,995	0,073	0,067
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,270	0,087	-0,001
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	0,050	0,155	-0,014
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	0,183	0,098	-0,099
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	0,798	0,096	0,001
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,978	0,065	0,067
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	-0,567	0,151	-0,011
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	-0,291	0,131	-64153,578
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,725	0,050	-0,005
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	0,058	0,117	-0,014

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 6: Kopplungen von genetischen Markern mit dem 10% -MSF Spättyp, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	T	0,179	4 / 3	0,14	0,705
Del45	-	-	7 / 7	0,00	1,000
SNP2	T	0,720	6 / 2	2,00	0,157
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	7,0 / 7,0	0,00	0,993
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	2,0 / 6,0	2,00	0,157
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	3,0 / 0,0	2,91	0,088
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	4,0 / 3,0	0,15	0,695
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	0,0 / 0,0	0,00	0,968

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 7: Kopplungen von genetischen Markern mit dem 10%-MSF-Frühtyp, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	0,889	0,064	0,014
Del45	5	68	0,370	-0,102	0,102	-0,008
SNP2	C	75	0,465	0,220	0,073	-20345,524
SNP1 Del45	C 4	52	0,159	0,872	0,202	0,023
SNP1 Del45	T 4	66	0,354	-0,089	0,058	-0,004
SNP1 Del45	C 5	11	0,022	-0,866	0,216	-0,015
SNP1 Del45	T 5	58	0,280	-0,840	0,062	0,002
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	-0,941	0,082	-0,004
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	0,631	0,092	0,007
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,984	0,098	0,000
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,496	0,087	0,091
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	0,164	0,063	0,008
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	-0,111	0,109	-0,007
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,974	0,084	0,001
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	-0,518	0,096	0,006
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	0,186	0,056	14417,462
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	0,568	0,273	0,011
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	-0,105	0,055	-0,005
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	-0,567	0,151	-0,011
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,842	0,126	-8455,220
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,475	0,059	0,082
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	-0,509	0,094	0,007

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 8: Kopplungen von genetischen Markern mit dem 10%-MSF Frühtyp, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	T	0,179	4 / 3	0,14	0,7055
Del45	4	0,630	6 / 1	3,57	0,0588
SNP2	T	0,720	6 / 4	0,40	0,5271
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	1,0 / 5,0	2,67	0,1025
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	4,0 / 4,0	0,00	0,9996
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	5,0 / 1,0	2,67	0,1025
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	4,0 / 2,0	0,67	0,4141
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	0,0 / 1,0	1,00	0,3173

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 9: Kopplungen von genetischen Markern mit dem 30%-MSF Spättyp, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,299	0,051	-0,032
Del45	5	68	0,370	0,106	0,104	0,155
SNP2	C	58	0,280	-0,261	0,064	-0,045
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	-0,335	0,061	-0,051
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,243	0,104	-0,021
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	0,126	0,082	0,164
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	0,652	0,236	-0,070
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,136	0,098	0,111
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	-0,483	0,057	-0,026
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,369	0,077	-0,039
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,213	0,220	0,001
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	-0,535	0,058	-0,024
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,137	0,113	0,126
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,192	0,083	-0,052
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	0,707	0,066	0,022
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	-0,939	0,059	0,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,461	0,121	-0,019
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,143	0,074	0,131
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	-0,975	0,343	-0,055
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	-0,290	0,099	-0,045
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,227	0,050	0,000
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	0,757	0,064	0,023

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 10: Kopplungen von genetischen Markern mit dem 30%-MSF Spättyps über Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	C	0,821	9 / 8	0,06	0,808
Del45	5	0,370	22 / 16	0,95	0,330
SNP2	T	0,720	15 / 6	3,86	0,049
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	21,0 / 13,9	1,43	0,232
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	5,0 / 12,0	2,88	0,089
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	11,0 / 9,1	0,19	0,665
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	9,0 / 8,9	0,00	0,988
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	1,0 / 2,0	0,33	0,564

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 11: Kopplungen von genetischen Markern mit dem 30%-MSF-Frühtyp, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,148	0,057	0,029
Del45	5	68	0,370	0,168	0,077	0,021
SNP2	C	58	0,280	-0,636	0,063	-0,001
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	-0,930	0,070	-0,051
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,087	0,162	0,045
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	0,238	0,072	0,026
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	0,115	0,373	-0,029
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,237	0,101	-0,001
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	-0,276	0,078	0,026
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,919	0,121	-0,002
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,167	0,292	0,038
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	-0,191	0,056	0,001
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,069	0,082	0,002
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,857	0,120	-0,016
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	-0,516	0,081	0,242
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	-0,751	0,069	-0,022
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,192	0,230	0,037
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,095	0,081	0,004
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,216	0,335	-0,021
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,731	0,206	-0,018
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,179	0,050	0,033
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	-0,488	0,080	0,230

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 12: Kopplungen von genetischen Markern mit dem 30%-MSF Frühtyp, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	T	0,179	13 / 10	0,39	0,5316
Del45	4	0,630	15 / 6	3,86	0,0495
SNP2	T	0,730	15 / 14	0,03	0,8527
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	7,0 / 14,0	2,34	0,1263
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	14,0 / 13,0	0,04	0,8479
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	13,1 / 9,0	0,74	0,3908
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	12,9 / 8,0	1,16	0,2812
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	0,0 / 1,0	1,04	0,3089

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 13: Kopplungen von genetischen Markern mit der Schlafqualität, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,889	0,050	-0,004
Del45	5	68	0,370	-0,200	0,114	0,054
SNP2	C	58	0,280	0,305	0,066	-0,012
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	0,096	0,060	-0,013
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,612	0,177	-0,009
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	-0,096	0,073	0,043
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	0,204	0,237	0,025
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	-0,293	0,105	0,029
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	0,888	0,050	-0,001
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	0,191	0,072	-0,008
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,230	0,205	-58961,616
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	0,838	0,059	-0,007
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	-0,211	0,095	0,043
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	0,171	0,113	-0,016
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	-0,342	0,190	0,020
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	0,685	0,064	7054,239
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,907	0,184	-0,006
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	-0,128	0,077	0,032
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,334	0,350	0,086
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,094	0,122	-0,012
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,245	0,050	-72660,667
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	-0,287	0,193	0,019

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 14: Kopplungen von genetischen Markern mit der Schlafqualität, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	T	0,179	13 / 11	0,17	0,683
Del45	4	0,630	21 / 12	2,46	0,117
SNP2	-	-	13 / 13	0,00	1,000
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	11,9 / 18,0	1,23	0,266
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	13,0 / 9,0	0,72	0,397
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	14,1 / 11,0	0,37	0,540
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	11,9 / 9,0	0,42	0,515
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	0,0 / 3,0	2,89	0,089

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 15: Kopplungen von genetischen Markern mit der Tagesschläfrigkeit, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,867	0,051	0,014
Del45	5	68	0,370	-0,259	0,094	0,010
SNP2	C	58	0,280	0,200	0,068	-0,029
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	0,227	0,073	-0,039
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,748	0,087	0,006
SNP1 Del45	C 5	66	0,353	-0,243	0,104	0,001
SNP1 Del45	T 5	11	0,021	0,636	0,081	0,078
SNP1 SNP2	C T	71	0,557	-0,293	0,065	-0,001
SNP1 SNP2	T T	51	0,161	-0,806	0,058	0,009
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	0,222	0,054	-0,036
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	0,494	0,414	-0,065
Del45 SNP2	4 T	72	0,369	-0,875	0,057	0,005
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	-0,271	0,091	0,001
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	0,253	0,108	-0,033
Del45 SNP2	5 C	10	0,021	0,528	0,050	0,011
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,222	0,724	0,060	-0,002
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,145	-0,531	0,154	0,007
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	-0,188	0,118	-2201,112
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,121	0,050	0,009
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,299	0,060	-0,038
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	0,499	0,093	-0,056
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,019	0,451	0,055	0,007

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 16: Kopplungen von genetischen Markern mit der Tagesschläfrigkeit, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	T	0,179	9 / 8	0,06	0,808
Del45	4	0,630	14 / 7	2,33	0,126
SNP2	C	0,280	10 / 8	0,22	0,637
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	5,0 / 11,9	2,83	0,092
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	9,5 / 6,9	0,41	0,519
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	8,0 / 5,0	0,69	0,405
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	8,4 / 7,0	0,12	0,733
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	1,0 / 1,1	0,01	0,944

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 17: Kopplungen von genetischen Markern mit der Saisonalität, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,068	0,054	0,038
Del45	5	68	0,370	0,106	0,097	0,067
SNP2	C	58	0,280	-0,479	0,065	-0,027
SNP1 Del45	C T	75	0,465	-0,847	0,065	-0,077
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,050	0,199	0,024
SNP1 Del45	C 5	66	0,353	0,111	0,068	0,046
SNP1 Del45	T 5	11	0,021	0,948	0,150	0,100
SNP1 SNP2	C T	71	0,557	0,106	0,094	0,001
SNP1 SNP2	T T	51	0,161	-0,196	0,062	0,013
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,796	0,072	-0,029
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,042	0,158	0,041
Del45 SNP2	4 T	72	0,369	-0,141	0,059	-0,007
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,033	0,110	0,026
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,496	0,083	-0,040
Del45 SNP2	5 C	10	0,021	-0,819	0,073	0,057
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,222	-0,815	0,058	-0,025
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,145	-0,106	0,203	0,009
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,051	0,066	0,020
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,430	0,181	0,047
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	-0,859	0,093	-0,041
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,045	0,050	0,038
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,019	-0,765	0,072	0,057

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 18: Kopplungen von genetischen Markern mit der Saisonalität, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	C	0,821	14 / 10	0,67	0,414
Del45	5	0,370	18 / 13	0,81	0,369
SNP2	T	0,720	16 / 8	2,67	0,102
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	17,0 / 8,9	2,50	0,114
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	7,6 / 11,0	0,64	0,423
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	12,5 / 11,0	0,09	0,765
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	9,9 / 11,0	0,05	0,818
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	1,0 / 3,0	1,03	0,310

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 19: Kopplungen von genetischen Markern mit saisonaler Depression, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,148	0,057	0,029
Del45	5	68	0,370	0,168	0,077	0,021
SNP2	C	58	0,280	-0,636	0,063	-0,001
SNP1 Del45	C T	75	0,465	-0,930	0,070	-0,051
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,087	0,162	0,045
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	0,238	0,072	0,026
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	0,115	0,373	-0,029
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,237	0,101	-0,001
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	-0,276	0,078	0,026
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,919	0,121	-0,002
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,167	0,292	0,038
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	-0,191	0,056	0,001
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,069	0,082	0,002
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,857	0,120	-0,016
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	-0,516	0,081	0,242
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	-0,751	0,069	-0,022
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,192	0,230	0,037
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,095	0,081	0,004
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,216	0,335	-0,021
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,731	0,206	-0,018
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,179	0,050	0,033
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	-0,488	0,080	0,230

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 20: Kopplungen von genetischen Markern mit der saisonalen Depression, berechnet mit Haploview

Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz	transmittiert / untransmittiert	Chi ²	P
SNP1	C	0,821	8 / 5	0,69	0,405
Del45	5	0,470	10 / 6	1,00	0,317
SNP2	T	0,720	8 / 4	1,33	0,248
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,344	9,0 / 3,0	2,98	0,084
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,255	3,0 / 4,0	0,14	0,705
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207	5,0 / 5,0	0,00	0,992
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,161	5,0 / 7,0	0,34	0,557
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,016	1,0 / 3,0	1,00	0,317

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Kontinuierliche Merkmale

Tabelle 21: Kopplungen von genetischen Markern mit dem kontinuierlichen Merkmal inverser D-MEQ-Punktwert, berechnet mit PBAT

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	0,820	0,050	-33186,408
Del45	5	68	0,370	0,484	0,087	0,010
SNP2	C	58	0,280	-0,232	0,111	-0,016
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	-0,433	0,106	-0,009
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	0,841	0,062	0,002
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	0,524	0,139	0,018
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	0,865	0,462	-0,084
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,374	0,113	0,008
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	0,803	0,056	69041,752
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,221	0,099	-0,008
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,939	0,175	-0,047
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	0,775	0,064	0,005
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,354	0,067	0,002
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,225	0,193	-0,021
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	-0,845	0,169	0,021
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	0,784	0,053	0,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	0,902	0,087	0,006
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,417	0,102	0,008
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,641	0,370	-0,185
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	-0,225	0,164	-0,012
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,998	0,175	-0,044
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	-0,802	0,172	0,021

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB04753 N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 22: Kopplungen von genetischen Markern mit dem numerischen Schlafmittelpunkt

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,682	0,061	-0,003
Del45	5	68	0,370	0,225	0,309	0,069
SNP2	C	58	0,280	-0,628	0,252	-0,049
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	-0,292	0,178	-0,029
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,899	0,109	-0,005
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	0,136	0,270	0,060
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	-0,345	0,141	0,003
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,425	0,224	0,033
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	-0,603	0,097	-0,009
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	-0,567	0,258	-0,038
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	0,744	0,244	-0,031
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	-0,436	0,104	-0,016
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,134	0,254	0,048
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,467	0,309	-0,036
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	0,230	0,191	-0,017
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	-0,609	0,075	-0,003
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,604	0,127	-0,005
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,130	0,230	0,051
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	-0,879	0,383	-0,038
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	-0,426	0,278	-0,026
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	0,737	0,229	-0,029
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	0,254	0,192	-0,015

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB04753 N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 23: Kopplungen von genetischen Markern mit dem PSQI-Punktwert

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,810	0,121	-0,013
Del45	5	68	0,370	-0,181	0,259	0,065
SNP2	C	58	0,280	0,417	0,110	-0,016
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	0,061	0,123	-0,026
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,503	0,345	-0,021
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	-0,086	0,196	0,045
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	0,182	0,405	0,016
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	-0,401	0,125	0,032
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	0,864	0,072	-0,003
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	0,184	0,096	-0,019
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,127	0,597	-0,013
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	0,450	0,061	-0,003
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	-0,141	0,218	0,051
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	0,277	0,261	-0,025
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	-0,183	0,178	0,046
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	0,338	0,112	0,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,921	0,233	-0,010
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	-0,094	0,156	0,032
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,332	0,560	0,096
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,106	0,175	-0,027
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,127	0,050	-0,012
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	-0,165	0,216	0,037

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB04753 N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 24: Kopplungen von genetischen Markern mit dem ESS-Punktwert

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,760	0,050	-26389,954
Del45	5	68	0,370	-0,424	0,116	0,015
SNP2	C	58	0,280	0,269	0,079	-0,005
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	0,334	0,101	-0,012
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,755	0,066	-0,002
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	-0,454	0,095	0,005
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	0,985	0,273	0,058
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	-0,371	0,050	0,000
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	-0,781	0,074	-0,004
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	0,252	0,105	-0,010
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,823	0,414	0,001
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	-0,887	0,084	-0,009
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	-0,330	0,072	0,004
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	0,438	0,125	-0,006
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	0,220	0,050	0,005
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	0,819	0,057	-0,002
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,642	0,107	-0,007
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	-0,288	0,083	0,002
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,319	0,171	0,010
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,421	0,117	-0,011
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,771	0,050	0,001
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	0,205	0,050	0,003

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB04753 N = Anzahl informativer Familien

Tabelle 25: Kopplungen von genetischen Markern mit dem GSS-Punktwert

Marker	Allel / Haplotyp	N	Frequenz	P	Power	Heritabilität
SNP1	T	53	0,179	-0,019	0,188	0,023
Del45	5	68	0,370	0,211	0,245	0,049
SNP2	C	58	0,280	0,979	0,161	-0,028
SNP1 Del45	C 4	75	0,465	0,704	0,296	-0,058
SNP1 Del45	T 4	52	0,159	-0,015	0,141	0,014
SNP1 Del45	C 5	66	0,354	0,218	0,216	0,033
SNP1 Del45	T 5	11	0,022	0,985	0,152	0,070
SNP1 SNP2	C T	71	0,558	0,247	0,074	0,004
SNP1 SNP2	T T	51	0,162	-0,066	0,163	0,017
SNP1 SNP2	C C	55	0,264	0,601	0,173	-0,028
SNP1 SNP2	T C	8	0,016	-0,041	0,395	0,007
Del45 SNP2	4 T	72	0,370	-0,189	0,073	-0,008
Del45 SNP2	5 T	62	0,349	0,263	0,281	0,044
Del45 SNP2	4 C	55	0,259	-0,748	0,191	-0,021
Del45 SNP2	5 C	10	0,022	0,399	0,195	-0,008
SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	61	0,223	0,773	0,275	-0,032
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	50	0,146	-0,045	0,139	0,009
SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	60	0,334	0,287	0,211	0,032
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	10	0,018	0,746	0,165	0,074
SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	51	0,244	0,864	0,198	-0,020
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	8	0,014	-0,044	0,134	0,006
SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	9	0,020	0,417	0,195	-0,008

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB04753 N = Anzahl informativer Familien

A 11: Assoziationsanalysen dichotomer Phänotypen

Chronotyp

Tabelle 1: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (D-MEQ-Spättyp), analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	0,857 / 0,800	1,01	0,315
	Del45	5	0,414 / 0,408	0,01	0,927
	SNP2	C	0,329 / 0,192	4,63	0,031
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,397 / 0,389	0,01	0,921
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,322 / 0,184	4,83	0,027
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,132 / 0,218	2,22	0,136
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,132 / 0,190	1,08	0,297
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,011 / 0,010	0,00	0,957
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	-	0,235 / 0,235	0,00	1,000
	Del45	5	0,412 / 0,235	2,45	0,119
	SNP2	T	0,794 / 0,676	1,21	0,271
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,378 / 0,231	1,74	0,187
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,172 / 0,319	1,98	0,159
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,235 / 0,235	0,00	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,181 / 0,210	0,09	0,759
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,034 / 0,004	0,80	0,372
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	T	0,192 / 0,156	0,45	0,501
	Del45	5	0,372 / 0,295	1,28	0,258
	SNP2	T	0,718 / 0,656	0,85	0,357
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,372 / 0,295	1,28	0,258
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,268 / 0,343	1,26	0,262
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,168 / 0,206	0,44	0,506
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,178 / 0,155	0,19	0,662
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,900 / 0,794	1,75	0,186
	Del45	5	0,400 / 0,353	0,22	0,637
	SNP2	T	0,800 / 0,745	0,38	0,537
	SNP1 Del45	C 4	0,500 / 0,441	0,32	0,569
	SNP1 Del45	C 5	0,400 / 0,353	0,22	0,637
	SNP1 Del45	T 4	0,100 / 0,206	1,75	0,186
	Del45 SNP2	4 T	0,400 / 0,392	0,01	0,938
	Del45 SNP2	5 T	0,400 / 0,353	0,22	0,637
	Del45 SNP2	4 C	0,200 / 0,255	0,38	0,537
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,831 / 0,821	0,06	0,806
	Del45	5	0,392 / 0,353	0,60	0,438
	SNP2	C	0,304 / 0,266	0,67	0,411
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,387 / 0,344	0,76	0,382
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,291 / 0,261	0,43	0,512
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,151 / 0,213	2,28	0,131
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,155 / 0,173	0,22	0,637
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,828 / 0,787	0,47	0,495
	Del45	5	0,406 / 0,324	1,31	0,252
	SNP2	T	0,797 / 0,728	1,10	0,293
	SNP1 Del45	C 4	0,422 / 0,463	0,30	0,583
	SNP1 Del45	C 5	0,406 / 0,324	1,31	0,252
	SNP1 Del45	T 4	0,172 / 0,213	0,47	0,495
	Del45 SNP2	4 T	0,409 / 0,408	0,00	0,990
	Del45 SNP2	5 T	0,388 / 0,320	0,90	0,343
	Del45 SNP2	4 C	0,185 / 0,269	1,66	0,198

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 2: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (D-MEQ-Spättyp), analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,985	0,54	0,261
	SNP2	T	0,286 / 0,386	0,98	0,323
	Del45	4	0,857 / 0,830	0,12	0,731
	Del45	5	0,696 / 0,656	0,16	0,690
	SNP2	C	0,571 / 0,308	6,60	0,010
	SNP2	T	0,943 / 0,938	0,01	0,930
	Del45 SNP2	4 C	0,571 / 0,338	5,07	0,024
	Del45 SNP2	4 T	0,771 / 0,738	0,13	0,717
	Del45 SNP2	5 C	0,286 / 0,077	7,78	0,005
	Del45 SNP2	5 T	0,657 / 0,060	0,32	0,574
	SNP1 Del45	C 4	0,829 / 0,815	0,03	0,870
	SNP1 Del45	T 4	0,286 / 0,369	0,71	0,400
	SNP1 Del45	C 5	0,686 / 0,646	0,16	0,690
	SNP1 Del45	T 5	0,143 / 0,185	0,28	0,596
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,751 / 0,308	6,59	0,010
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,286 / 0,070	7,78	0,005
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,629 / 0,569	0,33	0,565
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,771 / 0,677	0,99	0,321
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,286 / 0,338	0,29	0,590
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,143 / 0,169	0,12	0,731
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,286 / 0,354	0,48	0,489	
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	0,941 / 0,941	-*	1,000
	SNP2	T	0,471 / 0,412	0,12	0,730
	Del45	4	0,765 / 1,000	-*	0,103
	Del45	5	0,588 / 0,529	0,12	0,730
	SNP2	C	0,294 / 0,588	2,98	0,084
	SNP2	T	1,000 / 0,941	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,294 / 0,588	2,98	0,084
	Del45 SNP2	4 T	0,765 / 0,941	-*	0,335
	Del45 SNP2	5 C	0,176 / 0,235	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,588 / 0,529	0,12	0,730
	Del45 SNP2	C 4	0,765 / 0,941	-*	0,335
	SNP1 Del45	T 4	0,471 / 0,412	0,12	0,730
	SNP1 Del45	C 5	0,588 / 0,529	0,12	0,730
	SNP1 Del45	T 5	0,176 / 0,235	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,353 / 0,588	1,90	0,169
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,176 / 0,176	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,588 / 0,471	0,47	0,492
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,765 / 0,882	-*	0,656
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,471 / 0,412	0,12	0,730
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,176 / 0,176	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,471 / 0,353	0,49	0,486	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,949 / 0,984	-*	0,559
	SNP2	T	0,333 / 0,295	0,16	0,687
	Del45	4	0,769 / 0,902	3,27	0,071
	Del45	5	0,538 / 0,492	0,21	0,649
	SNP2	C	0,487 / 0,557	0,47	0,493
	SNP2	T	0,923 / 0,869	-*	0,521
	Del45 SNP2	4 C	0,487 / 0,541	0,28	0,599
	Del45 SNP2	4 T	0,692 / 0,770	0,76	0,385
	Del45 SNP2	5 C	0,231 / 0,164	0,69	0,406
	Del45 SNP2	5 T	0,487 / 0,492	0,00	0,946
Del45 SNP2	C 4	0,718 / 0,885	4,51	0,034	

Fortsetzung Tabelle 2					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	T 4	0,333 / 0,295	0,17	0,687
	SNP1 Del45	C 5	0,538 / 0,492	0,21	0,649
	SNP1 Del45	T 5	0,077 / 0,115	-*	0,736
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,487 / 0,557	0,47	0,493
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,179 / 0,180	0,00	0,991
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,487 / 0,492	0,00	0,964
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,641 / 0,754	1,48	0,224
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,333 / 0,311	0,05	0,819
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,077 / 0,115	-*	0,736
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,282 / 0,279	0,00	0,971
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	1,000 / 0,961	-*	1,000
	SNP2	T	0,200 / 0,373	1,55	0,350
	Del45	4	0,733 / 0,902	-*	0,192
	Del45	5	0,600 / 0,608	0,00	0,956
	SNP2	C	0,333 / 0,431	0,46	0,497
	SNP2	T	0,933 / 0,922	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,333 / 0,431	0,46	0,497
	Del45 SNP2	4 T	0,067 / 0,157	-*	0,672
	Del45 SNP2	5 C	0,733 / 0,824	-*	0,471
	Del45 SNP2	5 T	0,600 / 0,588	0,01	0,935
	Del45 SNP2	C 4	0,800 / 0,863	-*	0,683
	SNP1 Del45	T 4	0,200 / 0,373	1,55	0,213
	SNP1 Del45	C 5	0,600 / 0,588	0,01	0,935
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,176	-*	0,106
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,333 / 0,392	0,17	0,680
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,067 / 0,137	-*	0,671
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,600 / 0,549	0,12	0,727
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,667 / 0,765	-*	0,508
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,200 / 0,333	-*	0,524
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,157	-*	0,182
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,200 / 0,314	-*	0,524	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,973 / 0,984	-*	0,628
	SNP2	T	0,311 / 0,341	0,20	0,658
	Del45	4	0,811 / 0,865	1,05	0,306
	Del45	5	0,608 / 0,571	0,26	0,611
	SNP2	C	0,527 / 0,429	1,82	0,178
	SNP2	T	0,932 / 0,905	0,46	0,498
	Del45 SNP2	4 C	0,527 / 0,437	1,53	0,216
	Del45 SNP2	4 T	0,730 / 0,754	0,14	0,704
	Del45 SNP2	5 C	0,257 / 0,119	6,27	0,012
	Del45 SNP2	5 T	0,568 / 0,548	0,08	0,784
	Del45 SNP2	C 4	0,770 / 0,849	1,97	0,161
	SNP1 Del45	T 4	0,311 / 0,333	0,11	0,743
	SNP1 Del45	C 5	0,608 / 0,571	0,26	0,611
	SNP1 Del45	T 5	0,108 / 0,151	0,72	0,394
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,527 / 0,529	1,82	0,178
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,230 / 0,127	3,57	0,059
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,554 / 0,532	0,09	0,760
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,703 / 0,714	0,03	0,862
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,311 / 0,325	0,05	0,831
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,108 / 0,143	0,50	0,480
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,284 / 0,317	0,25	0,617	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,969 / 0,956	-*	1,000
	SNP1	T	0,344 / 0,382	0,14	0,709

Fortsetzung Tabelle 2					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,750 / 0,926	-*	0,024
	Del45	5	0,594 / 0,588	0,00	0,958
	SNP2	C	0,312 / 0,471	2,23	0,135
	SNP2	T	0,969 / 0,926	-*	0,661
	Del45 SNP2	4 C	0,312 / 0,471	2,23	0,135
	Del45 SNP2	4 T	0,750 / 0,853	1,56	0,211
	Del45 SNP2	5 C	0,125 / 0,176	0,43	0,513
	Del45 SNP2	5 T	0,594 / 0,574	0,04	0,848
	SNP1 Del45	C 4	0,781 / 0,882	-*	0,232
	SNP1 Del45	T 4	0,344 / 0,384	0,14	0,709
	SNP1 Del45	C 5	0,594 / 0,574	0,04	0,848
	SNP1 Del45	T 5	0,094 / 0,191	1,54	0,215
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,344 / 0,441	0,85	0,355
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,125 / 0,147	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,594 / 0,529	0,36	0,546
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,719 / 0,794	0,70	0,403
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,344 / 0,353	0,01	0,928
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,904 / 0,162	-*	0,539
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,344 / 0,324	0,04	0,841

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Tabelle 3: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (D-MEQ-Frühtyp), analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	-	0,180 / 0,180	0,00	1,000
	Del45	5	0,440 / 0,400	0,25	0,618
	SNP2	T	0,820 / 0,740	1,32	0,251
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,417 / 0,383	0,18	0,670
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,160 / 0,257	1,97	0,160
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,223 / 0,177	0,52	0,470
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,178 / 0,167	0,03	0,860
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,002 / 0,013	0,43	0,514
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	T	0,250 / 0,234	0,01	0,943
	Del45	4	1,000 / 0,656	2,03	0,154
	SNP2	C	0,500 / 0,250	1,21	0,271
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,000 / 0,324	1,86	0,172
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,500 / 0,230	1,48	0,223
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,250 / 0,234	0,01	0,943
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,250 / 0,192	0,08	0,776
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,000 / 0,020	0,08	0,775
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	T	0,173 / 0,169	0,01	0,945
	Del45	4	0,769 / 0,642	2,84	0,091
	SNP2	C	0,385 / 0,297	1,35	0,245
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,231 / 0,358	2,84	0,091
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,383 / 0,289	1,56	0,211
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,213 / 0,184	0,22	0,638
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,171 / 0,161	0,03	0,863
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,850 / 0,804	0,39	0,532
	Del45	4	0,675 / 0,620	0,37	0,542
	SNP2	C	0,250 / 0,239	0,02	0,893
	SNP1 Del45	C 4	0,525 / 0,424	1,15	0,283
	SNP1 Del45	C 5	0,325 / 0,380	0,37	0,542
	SNP1 Del45	T 4	0,150 / 0,196	0,39	0,532
	Del45 SNP2	4 T	0,425 / 0,380	0,23	0,6301
	Del45 SNP2	5 T	0,325 / 0,380	0,37	0,5429
	Del45 SNP2	4 C	0,250 / 0,239	0,02	0,8935
	Del45 SNP2	5 C	0,250 / 0,239	0,02	0,8935
Eltern (N = 200)	SNP1	T	0,176 / 0,174	0,00	0,963
	Del45	4	0,667 / 0,621	0,69	0,407
	SNP2	C	0,284 / 0,279	0,01	0,910
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,322 / 0,373	0,84	0,358
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,273 / 0,271	0,00	0,977
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,218 / 0,180	0,72	0,397
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,174 / 0,163	0,07	0,796
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,841 / 0,788	0,59	0,442
	Del45	4	0,705 / 0,635	0,74	0,390
	SNP2	C	0,273 / 0,244	0,15	0,693
	SNP1 Del45	C 4	0,545 / 0,423	2,08	0,149
	SNP1 Del45	C 5	0,295 / 0,365	0,73	0,390
	SNP1 Del45	T 4	0,159 / 0,212	0,59	0,442
	Del45 SNP2	4 T	0,436 / 0,400	0,18	0,667
	Del45 SNP2	5 T	0,291 / 0,356	0,65	0,420
Del45 SNP2	4 C	0,268 / 0,234	0,22	0,642	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 29: Assoziationen zwischen genetischen Markern und D-MEQ-Frühtyp, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,987	-*	1,000
	SNP1	T	0,360 / 0,347	0,02	0,904
	Del45	4	0,800 / 0,853	-*	0,538
	Del45	5	0,680 / 0,653	0,06	0,807
	SNP2	C	0,280 / 0,440	0,20	0,541
	SNP2	T	0,960 / 0,933	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,320 / 0,453	1,37	0,242
	Del45 SNP2	4 T	0,720 / 0,760	0,16	0,689
	Del45 SNP2	5 C	0,080 / 0,173	-*	0,344
	Del45 SNP2	5 T	0,600 / 0,627	0,06	0,812
	SNP1 Del45	C 4	0,800 / 0,827	-*	0,769
	SNP1 Del45	T 4	0,360 / 0,333	0,06	0,807
	SNP1 Del45	C 5	0,680 / 0,653	0,06	0,807
	SNP1 Del45	T 5	0,160 / 0,173	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,280 / 0,440	2,00	0,157
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,080 / 0,173	-*	0,344
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,560 / 0,600	0,12	0,725
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,720 / 0,707	0,02	0,899
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,360 / 0,307	0,25	0,621
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,160 / 0,160	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,360 / 0,320	0,14	0,713	
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	1,000 / 0,938	-*	1,000
	SNP1	T	0,500 / 0,438	-*	1,000
	Del45	4	1,000 / 0,875	-*	1,000
	Del45	5	0,500 / 0,562	-*	1,000
	SNP2	C	1,000 / 0,406	-*	0,187
	SNP2	T	1,000 / 0,969	-*	0,716
	Del45 SNP2	4 C	1,000 / 0,406	-*	0,187
	Del45 SNP2	4 T	1,000 / 0,844	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 C	0,500 / 0,181	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,500 / 0,562	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 4	1,000 / 0,844	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,500 / 0,438	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,500 / 0,562	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 5	0,500 / 0,181	-*	0,374
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	1,000 / 0,438	-*	0,214
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,000 / 0,181	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,000 / 0,562	-*	0,214
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	1,000 / 0,812	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,500 / 0,438	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,181	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,500 / 0,406	0,07	1,000	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,959	-*	0,566
	SNP1	T	0,346 / 0,297	0,22	0,643
	Del45	4	0,962 / 0,811	-*	0,107
	Del45	5	0,423 / 0,541	1,06	0,303
	SNP2	C	0,577 / 0,514	0,31	0,577
	SNP2	T	0,846 / 0,905	-*	0,470
	Del45 SNP2	4 C	0,577 / 0,500	0,46	0,499
	Del45 SNP2	4 T	0,808 / 0,716	0,84	0,360
	Del45 SNP2	5 C	0,115 / 0,216	-*	0,385
	Del45 SNP2	5 T	0,423 / 0,514	0,63	0,417
	SNP1 Del45	C 4	0,962 / 0,770	-*	0,036

Fortsetzung Tabelle 4					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	T 4	0,346 / 0,297	0,22	0,643
	SNP1 Del45	C 5	0,423 / 0,541	1,06	0,303
	SNP1 Del45	T 5	0,115 / 0,095	-*	0,717
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,615 / 0,500	1,03	0,311
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,154 / 0,189	-*	0,775
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,423 / 0,541	1,06	0,303
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,808 / 0,676	1,63	0,202
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,346 / 0,311	0,11	0,740
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,115 / 0,095	-*	0,717
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,346 / 0,257	0,76	0,382
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	0,950 / 0,978	-*	0,587
	SNP1	T	0,250 / 0,370	0,90	0,344
	Del45	4	0,900 / 0,848	-*	0,712
	Del45	5	0,550 / 0,630	0,38	0,539
	SNP2	C	0,500 / 0,370	0,98	0,322
	SNP2	T	1,000 / 0,891	-*	0,312
	Del45 SNP2	4 C	0,450 / 0,391	0,20	0,656
	Del45 SNP2	4 T	0,900 / 0,761	-*	0,314
	Del45 SNP2	5 C	0,250 / 0,087	-*	0,116
	Del45 SNP2	5 T	0,550 / 0,609	0,20	0,656
	SNP1 Del45	C 4	0,850 / 0,848	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,250 / 0,370	0,90	0,344
	SNP1 Del45	C 5	0,550 / 0,609	0,20	0,656
	SNP1 Del45	T 5	0,050 / 0,174	-*	0,257
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,400 / 0,370	0,06	0,815
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,200 / 0,087	-*	0,232
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,500 / 0,587	0,43	0,513
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,850 / 0,696	1,74	0,188
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,250 / 0,336	0,38	0,536
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,050 / 0,152	-*	0,418
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,200 / 0,326	-*	0,383	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	1,000 / 0,973	-*	0,574
	SNP2	T	0,353 / 0,323	0,16	0,686
	Del45	4	0,882 / 0,832	0,73	0,393
	Del45	5	0,549 / 0,597	0,37	0,546
	SNP2	C	0,431 / 0,477	0,31	0,577
	SNP2	T	0,902 / 0,919	-*	0,772
	Del45 SNP2	4 C	0,451 / 0,477	0,10	0,753
	Del45 SNP2	4 T	0,765 / 0,738	0,14	0,708
	Del45 SNP2	5 C	0,098 / 0,195	2,51	0,133
	Del45 SNP2	5 T	0,510 / 0,570	0,57	0,676
	SNP1 Del45	C 4	0,882 / 0,799	1,80	0,179
	SNP1 Del45	T 4	0,353 / 0,315	0,24	0,622
	SNP1 Del45	C 5	0,549 / 0,597	0,37	0,546
	SNP1 Del45	T 5	0,137 / 0,134	0,00	0,956
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,451 / 0,470	0,05	0,816
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,118 / 0,181	1,11	0,291
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,490 / 0,557	0,68	0,408
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,765 / 0,691	1,00	0,319
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,353 / 0,309	0,34	0,559
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,137 / 0,128	0,03	0,858
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,353 / 0,289	0,74	0,389	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,959 / 0,962	-*	1,000
	SNP2	T	0,273 / 0,397	1,15	0,285

Fortsetzung Tabelle 4					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,909 / 0,859	-*	0,727
	Del45	5	0,545 / 0,603	0,23	0,631
	SNP2	C	0,545 / 0,385	1,82	0,177
	SNP2	T	1,000 / 0,923	-*	0,334
	Del45 SNP2	4 C	0,500 / 0,397	0,74	0,389
	Del45 SNP2	4 T	0,909 / 0,795	-*	0,347
	Del45 SNP2	5 C	0,273 / 0,128	-*	0,112
	Del45 SNP2	5 T	0,545 / 0,590	0,14	0,710
	SNP1 Del45	C 4	0,864 / 0,846	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,273 / 0,397	1,15	0,285
	SNP1 Del45	C 5	0,545 / 0,590	0,14	0,710
	SNP1 Del45	T 5	0,091 / 0,179	-*	0,512
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,454 / 0,397	0,23	0,631
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,182 / 0,128	-*	0,502
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,455 / 0,577	1,04	0,308
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,864 / 0,744	1,40	0,237
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,273 / 0,372	0,74	0,390
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,045 / 0,167	-*	0,294
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,227 / 0,359	1,35	0,246

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Tabelle 5: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (10%-MSF-Spättyp), analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	T	0,273 / 0,169	1,44	0,230
	Del45	4	0,682 / 0,579	0,86	0,353
	SNP2	T	0,773 / 0,758	0,02	0,882
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,314 / 0,402	0,63	0,428
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,226 / 0,233	0,00	0,939
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,186 / 0,188	0,01	0,977
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,270 / 0,157	1,71	0,183
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,003 / 0,011	0,15	0,702
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	0,786 / 0,759	0,04	0,835
	Del45	5	0,429 / 0,296	0,90	0,345
	SNP2	T	0,786 / 0,722	0,23	0,631
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,422 / 0,274	1,14	0,285
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,208 / 0,256	0,14	0,709
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,214 / 0,241	0,04	0,835
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,150 / 0,207	0,24	0,627
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,007 / 0,022	0,14	0,707
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,833 / 0,830	0,00	0,968
	Del45	5	0,444 / 0,313	1,29	0,256
	SNP2	T	0,944 / 0,654	6,36	0,011
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,444 / 0,313	1,29	0,256
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,056 / 0,339	6,12	0,013
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,333 / 0,177	2,58	0,108
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,167 / 0,163	0,00	0,972
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,833 / 0,817	0,01	0,921
	Del45	5	0,667 / 0,349	2,49	0,114
	SNP2	T	1,000 / 0,746	2,01	0,156
	SNP1 Del45	C 4	0,167 / 0,468	2,10	0,147
	SNP1 Del45	C 5	0,667 / 0,349	2,49	0,114
	SNP1 Del45	T 4	0,167 / 0,183	0,01	0,921
	Del45 SNP2	4 T	0,333 / 0,397	0,10	0,755
	Del45 SNP2	5 T	0,667 / 0,349	2,49	0,114
	Del45 SNP2	4 C	0,000 / 0,254	2,01	0,156
	Del45 SNP2	5 C	0,000 / 0,254	2,01	0,156
Eltern (N = 200)	SNP1	T	0,225 / 0,169	0,77	0,380
	Del45	5	0,375 / 0,367	0,01	0,917
	SNP2	T	0,850 / 0,706	3,73	0,053
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,373 / 0,358	0,04	0,852
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,148 / 0,285	3,43	0,064
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,253 / 0,183	1,16	0,282
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,222 / 0,160	1,01	0,313
Kinder (N = 100)	SNP1	-	0,200 / 0,200	0,00	1,000
	Del45	5	0,500 / 0,333	2,20	0,138
	SNP2	T	0,850 / 0,739	1,19	0,276
	SNP1 Del45	C 4	0,300 / 0,467	2,02	0,155
	SNP1 Del45	C 5	0,500 / 0,333	2,20	0,138
	SNP1 Del45	T 4	0,200 / 0,200	0,00	1,000
	Del45 SNP2	4 T	0,354 / 0,414	0,27	0,602
	Del45 SNP2	5 T	0,496 / 0,325	2,35	0,125
Del45 SNP2	4 C	0,146 / 0,253	1,11	0,291	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 6: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (10%-MSF-Spättyp), analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,989	-*	1,000
	SNP1	T	0,545 / 0,326	-*	0,186
	Del45	4	0,900 / 0,831	-*	1,000
	Del45	5	0,545 / 0,674	-*	0,502
	SNP2	C	0,455 / 0,393	-*	0,751
	SNP2	T	1,000 / 0,933	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,455 / 0,416	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 T	0,909 / 0,730	-*	0,283
	Del45 SNP2	5 C	0,182 / 0,146	-*	0,669
	Del45 SNP2	5 T	0,545 / 0,629	-*	0,744
	SNP1 Del45	C 4	0,909 / 0,809	-*	0,683
	SNP1 Del45	T 4	0,545 / 0,315	-*	0,177
	SNP1 Del45	C 5	0,545 / 0,674	-*	0,502
	SNP1 Del45	T 5	0,182 / 0,169	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,455 / 0,393	-*	0,751
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,182 / 0,146	-*	0,669
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,545 / 0,596	-*	0,756
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,909 / 0,685	-*	0,169
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,545 / 0,292	-*	0,167
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,157 / 0,182	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,545 / 0,303	-*	0,171	
Jüngere Männer (N =34)	SNP1	C	1,000 / 0,926	-*	1,000
	SNP1	T	0,429 / 0,444	-*	1,000
	Del45	4	0,724 / 0,926	-*	0,180
	Del45	5	0,571 / 0,556	-*	1,000
	SNP2	C	0,286 / 0,481	-*	0,426
	SNP2	T	1,000 / 0,963	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,286 / 0,481	-*	0,426
	Del45 SNP2	4 T	0,714 / 0,889	-*	0,268
	Del45 SNP2	5 C	0,286 / 0,185	-*	0,615
	Del45 SNP2	5 T	0,571 / 0,556	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 4	0,714 / 0,889	-*	0,268
	SNP1 Del45	T 4	0,429 / 0,444	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,571 / 0,556	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,259	-*	0,300
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,429 / 0,481	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,286 / 0,148	-*	0,580
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,571 / 0,519	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,714 / 0,852	-*	0,580
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,429 / 0,444	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,222	-*	0,306
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,429 / 0,407	-*	1,000	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,967	-*	1,000
	SNP1	T	0,333 / 0,308	-*	1,000
	Del45	4	0,667 / 0,868	-*	0,132
	Del45	5	0,556 / 0,505	-*	1,000
	SNP2	C	0,111 / 0,571	-*	0,012
	SNP2	T	1,000 / 0,879	-*	0,529
	Del45 SNP2	4 C	0,111 / 0,560	-*	0,013
	Del45 SNP2	4 T	0,667 / 0,747	-*	0,693
	Del45 SNP2	5 C	0,000 / 0,209	-*	0,201
	Del45 SNP2	5 T	0,556 / 0,484	-*	0,738
SNP1 Del45	C 4	0,667 / 0,835	-*	0,203	

Fortsetzung Tabelle 6					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	T 4	0,333 / 0,308	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,556 / 0,505	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 5	0,222 / 0,080	-*	0,221
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,111 / 0,571	-*	0,012
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,000 / 0,198	-*	0,357
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,556 / 0,484	-*	0,738
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,667 / 0,714	-*	0,716
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,333 / 0,319	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,222 / 0,080	-*	0,121
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,333 / 0,275	-*	0,707
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	1,000 / 0,968	-*	1,000
	SNP1	T	0,333 / 0,333	-*	1,000
	Del45	4	0,333 / 0,889	-*	0,047
	Del45	5	0,667 / 0,603	-*	1,000
	SNP2	C	0,000 / 0,429	-*	0,264
	SNP2	T	1,000 / 0,921	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,000 / 0,429	-*	0,264
	Del45 SNP2	4 T	0,333 / 0,825	-*	0,097
	Del45 SNP2	5 C	0,000 / 0,143	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,667 / 0,587	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 4	0,333 / 0,873	-*	0,058
	SNP1 Del45	T 4	0,333 / 0,333	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,667 / 0,587	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,143	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,000 / 0,397	-*	0,283
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,000 / 0,127	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,667 / 0,556	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,333 / 0,762	-*	0,160
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,333 / 0,302	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,127	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,333 / 0,286	-*	1,000	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	1,000 / 0,978	-*	1,000
	SNP1	T	0,450 / 0,317	1,45	0,229
	Del45	4	0,800 / 0,850	-*	0,522
	Del45	5	0,550 / 0,589	0,11	0,738
	SNP2	C	0,300 / 0,483	2,43	0,119
	SNP2	T	1,000 / 0,906	-*	0,228
	Del45 SNP2	4 C	0,300 / 0,489	2,58	0,156
	Del45 SNP2	4 T	0,800 / 0,739	0,35	0,552
	Del45 SNP2	5 C	0,100 / 0,178	-*	0,537
	Del45 SNP2	5 T	0,550 / 0,556	0,00	0,962
	SNP1 Del45	C 4	0,800 / 0,822	-*	0,763
	SNP1 Del45	T 4	0,450 / 0,311	1,58	0,208
	SNP1 Del45	C 5	0,550 / 0,589	0,11	0,738
	SNP1 Del45	T 5	0,200 / 0,128	-*	0,322
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,300 / 0,483	2,43	0,119
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,100 / 0,172	-*	0,539
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,550 / 0,539	0,01	0,925
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,800 / 0,700	0,87	0,350
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,450 / 0,306	1,73	0,189
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,200 / 0,122	-*	0,304
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,450 / 0,289	2,20	0,138	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,956	-*	1,000
	SNP1	T	0,400 / 0,367	-*	1,000

Fortsetzung Tabelle 6					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,600 / 0,900	-*	0,024
	Del45	5	0,600 / 0,589	-*	1,000
	SNP2	C	0,200 / 0,444	-*	0,185
	SNP2	T	1,000 / 0,933	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,200 / 0,444	-*	0,185
	Del45 SNP2	4 T	0,600 / 0,844	-*	0,077
	Del45 SNP2	5 C	0,200 / 0,156	-*	0,660
	Del45 SNP2	5 T	0,600 / 0,578	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 4	0,600 / 0,878	-*	0,041
	SNP1 Del45	T 4	0,400 / 0,367	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,600 / 0,578	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,178	-*	0,358
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,300 / 0,422	-*	0,520
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,200 / 0,133	-*	0,682
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,600 / 0,544	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,600 / 0,789	-*	0,232
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,400 / 0,344	-*	0,737
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,156	-*	0,349
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,400 / 0,322	-*	0,726

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Tabelle 7: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (10%-MSF-Frühtyp), analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	0,875 / 0,815	0,36	0,550
	Del45	4	0,750 / 0,576	1,84	0,174
	SNP2	C	0,375 / 0,228	1,74	0,187
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,188 / 0,410	3,05	0,080
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,312 / 0,225	0,63	0,428
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,312 / 0,177	1,76	0,184
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,125 / 0,173	0,25	0,620
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,011	0,18	0,669
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,885 / 0,822	0,63	0,426
	Del45	4	0,731 / 0,667	0,42	0,515
	SNP2	C	0,423 / 0,305	1,46	0,227
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,269 / 0,333	0,42	0,515
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,420 / 0,298	1,58	0,208
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,195 / 0,191	0,00	0,959
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,113 / 0,171	0,57	0,451
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	T	0,250 / 0,170	0,74	0,390
	Del45	4	0,800 / 0,607	2,73	0,098
	SNP2	C	0,250 / 0,241	0,01	0,931
	SNP1 Del45	C 4	0,550 / 0,438	0,87	0,352
	SNP1 Del45	C 5	0,200 / 0,393	2,73	0,098
	SNP1 Del45	T 4	0,250 / 0,170	0,74	0,390
	Del45 SNP2	4 T	0,550 / 0,366	2,41	0,121
	Del45 SNP2	5 T	0,200 / 0,393	2,73	0,098
	Del45 SNP2	4 C	0,250 / 0,241	0,01	0,931
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,881 / 0,818	1,02	0,313
	Del45	4	0,738 / 0,620	2,25	0,133
	SNP2	C	0,405 / 0,265	3,62	0,057
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,238 / 0,374	3,04	0,081
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,379 / 0,259	2,72	0,099
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,240 / 0,184	0,78	0,378
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,117 / 0,172	0,81	0,368
Kinder (N = 100)	SNP1	T	0,250 / 0,194	0,35	0,555
	Del45	4	0,800 / 0,633	2,20	0,138
	SNP2	-	0,250 / 0,250	0,00	1,000
	SNP1 Del45	C 4	0,550 / 0,439	0,90	0,343
	SNP1 Del45	C 5	0,200 / 0,367	2,20	0,138
	SNP1 Del45	T 4	0,250 / 0,194	0,35	0,555
	Del45 SNP2	4 T	0,554 / 0,392	1,96	0,162
	Del45 SNP2	5 T	0,196 / 0,358	2,10	0,147
	Del45 SNP2	4 C	0,246 / 0,241	0,00	0,962

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 8: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (10%-MSF-Frühtyp), analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,989	-*	1,000
	SNP1	T	0,250 / 0,359	-*	0,709
	Del45	4	1,000 / 0,826	-*	0,348
	Del45	5	0,500 / 0,674	-*	0,439
	SNP2	C	0,500 / 0,391	-*	0,710
	SNP2	T	0,875 / 0,946	-*	0,402
	Del45 SNP2	4 C	0,500 / 0,413	-*	0,717
	Del45 SNP2	4 T	0,750 / 0,750	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 C	0,125 / 0,152	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,375 / 0,641	-*	0,253
	SNP1 Del45	C 4	1,000 / 0,804	-*	0,344
	SNP1 Del45	T 4	0,250 / 0,348	-*	0,713
	SNP1 Del45	C 5	0,500 / 0,647	-*	0,439
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,185	-*	0,345
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,500 / 0,391	-*	0,710
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,125 / 0,152	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,375 / 0,609	-*	0,267
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,750 / 0,707	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,250 / 0,326	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,174	-*	0,348
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,250 / 0,337	-*	1,000	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,966	-*	1,000
	SNP1	T	0,231 / 0,322	-*	0,749
	Del45	4	0,923 / 0,839	-*	0,685
	Del45	5	0,462 / 0,517	0,14	0,708
	SNP2	C	0,692 / 0,506	1,58	0,209
	SNP2	T	0,846 / 0,897	-*	0,633
	Del45 SNP2	4 C	0,692 / 0,494	1,78	0,182
	Del45 SNP2	4 T	0,769 / 0,736	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 C	0,154 / 0,195	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,462 / 0,494	0,05	0,821
	SNP1 Del45	C 4	0,923 / 0,805	-*	0,453
	SNP1 Del45	T 4	0,231 / 0,322	-*	0,749
	SNP1 Del45	C 5	0,462 / 0,517	0,14	0,708
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,115	-*	0,351
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,692 / 0,506	1,58	0,209
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,154 / 0,184	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,462 / 0,494	0,05	0,826
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,769 / 0,701	-*	0,751
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,231 / 0,333	-*	0,541
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,115	-*	0,351
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,231 / 0,287	-*	1,000	
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,900 / 0,982	-*	0,282
	SNP1	T	0,400 / 0,321	-*	0,720
	Del45	4	1,000 / 0,839	-*	0,334
	Del45	5	0,400 / 0,643	-*	0,175
	SNP2	C	0,500 / 0,393	-*	0,729
	SNP2	T	1,000 / 0,911	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,500 / 0,393	-*	0,729
	Del45 SNP2	4 T	1,000 / 0,768	-*	0,190
	Del45 SNP2	5 C	0,200 / 0,125	-*	0,616
	Del45 SNP2	5 T	0,400 / 0,625	-*	0,295
SNP1 Del45	C 4	0,900 / 0,839	-*	1,000	

Fortsetzung Tabelle 8					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1 Del45	T 4	0,400 / 0,321	-*	0,720
	SNP1 Del45	C 5	0,400 / 0,625	-*	0,295
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,161	-*	0,334
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,500 / 0,357	-*	0,485
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,200 / 0,107	-*	0,596
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,400 / 0,583	-*	0,315
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,900 / 0,714	-*	0,432
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,400 / 0,286	-*	0,476
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,143	-*	0,342
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,300 / 0,286	-*	1,000
Eltern (N = 200)	SNP1	C	1,000 / 0,978	-*	1,000
	SNP1	T	0,238 / 0,341	0,90	0,344
	Del45	4	0,952 / 0,832	-*	0,209
	Del45	5	0,476 / 0,598	1,14	0,285
	SNP2	C	0,619 / 0,447	2,24	0,135
	SNP2	T	0,857 / 0,922	-*	0,397
	Del45 SNP2	4 C	0,619 / 0,453	2,09	0,148
	Del45 SNP2	4 T	0,762 / 0,743	0,04	0,851
	Del45 SNP2	5 C	0,143 / 0,173	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,429 / 0,570	1,52	0,218
	SNP1 Del45	C 4	0,952 / 0,804	-*	0,133
	SNP1 Del45	T 4	0,238 / 0,335	0,84	0,369
	SNP1 Del45	C 5	0,476 / 0,598	1,14	0,285
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,151	-*	0,084
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,619 / 0,447	2,24	0,135
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,143 / 0,168	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,429 / 0,553	1,17	0,279
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,762 / 0,704	0,31	0,580
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,238 / 0,330	0,72	0,395
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,145	-*	0,082
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,238 / 0,313	0,50	0,481	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,900 / 0,967	-*	0,348
	SNP1	T	0,400 / 0,367	-*	1,000
	Del45	4	1,000 / 0,856	-*	0,351
	Del45	5	0,400 / 0,611	-*	0,310
	SNP2	C	0,500 / 0,411	-*	0,738
	SNP2	T	1,000 / 0,933	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,500 / 0,411	-*	0,738
	Del45 SNP2	4 T	1,000 / 0,800	-*	0,201
	Del45 SNP2	5 C	0,200 / 0,156	-*	0,660
	Del45 SNP2	5 T	0,400 / 0,600	-*	0,314
	SNP1 Del45	C 4	0,900 / 0,844	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,400 / 0,367	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,400 / 0,600	-*	0,314
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,178	-*	0,358
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,500 / 0,400	-*	0,736
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,200 / 0,133	-*	0,628
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,400 / 0,567	-*	0,339
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,900 / 0,756	-*	0,446
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,400 / 0,344	-*	0,737
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,156	-*	0,349
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,300 / 0,333	-*	1,000	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Tabelle 9: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (30%-MSF-Spättyp), analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	T	0,189 / 0,175	0,07	0,795
	Del45	5	0,419 / 0,405	0,04	0,844
	SNP2	C	0,257 / 0,230	0,18	0,670
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,401 / 0,386	0,05	0,832
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,251 / 0,221	0,22	0,636
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,153 / 0,209	0,97	0,325
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,178 / 0,165	0,06	0,814
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,011 / 0,010	0,01	0,907
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	0,853 / 0,676	2,94	0,086
	Del45	5	0,471 / 0,176	6,72	0,009
	SNP2	T	0,794 / 0,676	1,21	0,271
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,436 / 0,174	5,51	0,018
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,171 / 0,321	2,06	0,151
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,147 / 0,324	2,94	0,086
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,211 / 0,179	0,11	0,738
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,035 / 0,003	0,95	0,329
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,833 / 0,829	0,01	0,934
	Del45	5	0,417 / 0,286	3,28	0,070
	SNP2	T	0,750 / 0,650	1,93	0,164
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,417 / 0,286	3,28	0,070
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,248 / 0,342	1,70	0,192
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,168 / 0,201	0,30	0,587
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,165 / 0,163	0,00	0,972
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,875 / 0,800	0,92	0,338
	Del45	5	0,562 / 0,300	7,22	0,007
	SNP2	T	0,906 / 0,710	5,09	0,024
	SNP1 Del45	C 4	0,312 / 0,500	3,44	0,063
	SNP1 Del45	C 5	0,562 / 0,300	7,22	0,007
	SNP1 Del45	T 4	0,125 / 0,200	0,92	0,338
	Del45 SNP2	4 T	0,344 / 0,410	0,45	0,504
	Del45 SNP2	5 T	0,562 / 0,300	7,20	0,007
	Del45 SNP2	4 C	0,094 / 0,290	5,08	0,024
	Del45 SNP2	5 C	0,094 / 0,290	5,08	0,024
Eltern (N = 200)	SNP1	T	0,179 / 0,173	0,02	0,878
	Del45	5	0,418 / 0,342	2,20	0,137
	SNP2	T	0,746 / 0,707	0,69	0,406
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,413 / 0,333	2,44	0,118
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,247 / 0,284	0,63	0,427
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,160 / 0,205	1,21	0,271
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,171 / 0,164	0,03	0,862
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,864 / 0,769	2,49	0,114
	Del45	5	0,515 / 0,269	11,8	<0,001
	SNP2	T	0,848 / 0,701	5,10	0,024
	SNP1 Del45	C 4	0,348 / 0,500	4,10	0,042
	SNP1 Del45	C 5	0,515 / 0,269	11,8	<0,001
	SNP1 Del45	T 4	0,136 / 0,231	2,49	0,114
	Del45 SNP2	4 T	0,352 / 0,436	1,28	0,257
	Del45 SNP2	5 T	0,497 / 0,266	10,46	0,001
Del45 SNP2	4 C	0,133 / 0,296	6,39	0,011	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 10: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (30%-MSF-Spättyp), analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,984	-*	1,000
	SNP1	T	0,378 / 0,333	0,21	0,648
	Del45	4	0,865 / 0,825	0,27	0,603
	Del45	5	0,676 / 0,651	0,06	0,800
	SNP2	C	0,459 / 0,365	0,87	0,352
	SNP2	T	0,946 / 0,937	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,486 / 0,381	1,07	0,302
	Del45 SNP2	4 T	0,811 / 0,714	1,16	0,282
	Del45 SNP2	5 C	0,189 / 0,127	0,71	0,400
	Del45 SNP2	5 T	0,676 / 0,587	0,77	0,379
	SNP1 Del45	C 4	0,865 / 0,794	0,80	0,371
	SNP1 Del45	T 4	0,378 / 0,317	0,39	0,535
	SNP1 Del45	C 5	0,676 / 0,651	0,06	0,800
	SNP1 Del45	T 5	0,216 / 0,143	0,89	0,346
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,459 / 0,365	0,87	0,352
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,189 / 0,127	0,71	0,400
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,649 / 0,556	0,84	0,361
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,784 / 0,667	1,55	0,213
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,378 / 0,286	0,92	0,388
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,216 / 0,127	1,38	0,214
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,378 / 0,302	0,62	0,430	
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	0,941 / 0,941	-*	1,000
	SNP1	T	0,294 / 0,588	2,98	0,084
	Del45	4	0,765 / 0,100	-*	0,103
	Del45	5	0,706 / 0,412	2,98	0,084
	SNP2	C	0,294 / 0,588	2,98	0,084
	SNP2	T	1,000 / 0,941	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,294 / 0,588	2,98	0,084
	Del45 SNP2	4 T	0,765 / 0,941	-*	0,335
	Del45 SNP2	5 C	0,235 / 0,176	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,706 / 0,412	2,98	0,084
	SNP1 Del45	C 4	0,765 / 0,941	-*	0,335
	SNP1 Del45	T 4	0,294 / 0,588	2,98	0,084
	SNP1 Del45	C 5	0,706 / 0,412	2,98	0,084
	SNP1 Del45	T 5	0,118 / 0,294	1,62	0,203
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,353 / 0,588	1,89	0,169
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,235 / 0,118	-*	0,656
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,706 / 0,353	4,25	0,039
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,765 / 0,882	-*	0,656
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,294 / 0,588	2,98	0,084
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,118 / 0,294	1,62	0,203
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,294 / 0,529	1,94	0,163	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,967 / 0,971	-*	1,000
	SNP1	T	0,300 / 0,314	0,02	0,887
	Del45	4	0,700 / 0,914	-*	0,012
	Del45	5	0,533 / 0,500	0,09	0,760
	SNP2	C	0,467 / 0,557	0,69	0,406
	SNP2	T	0,933 / 0,871	-*	0,497
	Del45 SNP2	4 C	0,433 / 0,557	1,29	0,256
	Del45 SNP2	4 T	0,633 / 0,786	2,53	0,111
	Del45 SNP2	5 C	0,167 / 0,200	0,15	0,697
	Del45 SNP2	5 T	0,500 / 0,486	0,02	0,896
	SNP1 Del45	C 4	0,667 / 0,886	6,83	0,009

Fortsetzung Tabelle 10					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	T 4	0,300 / 0,314	0,02	0,887
	SNP1 Del45	C 5	0,533 / 0,500	0,09	0,760
	SNP1 Del45	T 5	0,100 / 0,100	0,00	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,433 / 0,571	1,61	0,205
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,131 / 0,200	0,63	0,436
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,500 / 0,486	0,02	0,896
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,600 / 0,757	2,52	0,113
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,300 / 0,329	0,08	0,779
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,100 / 0,100	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,267 / 0,286	0,04	0,846
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	1,000 / 0,960	-*	1,000
	SNP1	T	0,250 / 0,360	0,66	0,417
	Del45	4	0,625 / 0,940	-*	0,005
	Del45	5	0,812 / 0,540	3,77	0,052
	SNP2	C	0,188 / 0,480	4,29	0,038
	SNP2	T	1,000 / 0,900	-*	0,325
	Del45 SNP2	4 C	0,188 / 0,480	4,29	0,038
	Del45 SNP2	4 T	0,688 / 0,840	-*	0,276
	Del45 SNP2	5 C	0,125 / 0,140	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,812 / 0,520	4,29	0,038
	SNP1 Del45	C 4	0,688 / 0,900	-*	0,054
	SNP1 Del45	T 4	0,250 / 0,360	0,66	0,417
	SNP1 Del45	C 5	0,812 / 0,520	4,29	0,038
	SNP1 Del45	T 5	0,125 / 0,140	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,188 / 0,440	3,28	0,070
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,125 / 0,120	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,812 / 0,480	5,44	0,020
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,625 / 0,780	-*	0,324
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,250 / 0,380	-*	0,758	
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,125 / 0,120	-*	1,000	
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,250 / 0,300	-*	1,000	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,895 / 0,977	-*	1,000
	SNP1	T	0,343 / 0,323	0,08	0,777
	Del45	4	0,791 / 0,871	2,24	0,135
	Del45	5	0,612 / 0,571	0,30	0,583
	SNP2	C	0,463 / 0,466	0,00	0,963
	SNP2	T	0,940 / 0,902	0,83	0,363
	Del45 SNP2	4 C	0,463 / 0,474	0,22	0,883
	Del45 SNP2	4 T	0,731 / 0,752	0,01	0,753
	Del45 SNP2	5 C	0,179 / 0,165	0,06	0,808
	Del45 SNP2	5 T	0,597 / 0,534	0,72	0,396
	SNP1 Del45	C 4	0,776 / 0,842	1,31	0,242
	SNP1 Del45	T 4	0,343 / 0,316	0,15	0,695
	SNP1 Del45	C 5	0,612 / 0,571	0,30	0,583
	SNP1 Del45	T 5	0,164 / 0,120	0,74	0,391
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,448 / 0,474	0,12	0,729
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,164 / 0,165	0,00	0,982
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,582 / 0,519	0,72	0,397
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,701 / 0,714	0,04	0,851
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,343 / 0,308	0,25	0,616	
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,164 / 0,113	1,04	0,308	
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,328 / 0,293	0,26	0,611	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,970 / 0,955	-*	1,000
	SNP1	T	0,273 / 0,418	2,00	0,157

Fortsetzung Tabelle 10					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,697 / 0,955	-*	0,001
	Del45	5	0,758 / 0,507	5,72	0,017
	SNP2	C	0,242 / 0,507	6,38	0,012
	SNP2	T	1,000 / 0,910	3,14	0,076
	Del45 SNP2	4 C	0,242 / 0,507	6,38	0,012
	Del45 SNP2	4 T	0,727 / 0,866	2,87	0,090
	Del45 SNP2	5 C	0,182 / 0,149	0,17	0,674
	Del45 SNP2	5 T	0,758 / 0,493	6,38	0,012
	SNP1 Del45	C 4	0,727 / 0,910	-*	0,033
	SNP1 Del45	T 4	0,273 / 0,418	2,00	0,157
	SNP1 Del45	C 5	0,758 / 0,493	6,38	0,012
	SNP1 Del45	T 5	0,121 / 0,179	0,55	0,458
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,273 / 0,478	3,84	0,050
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,182 / 0,119	-*	0,541
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,758 / 0,448	8,58	0,003
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,697 / 0,806	1,48	0,223
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,273 / 0,388	1,29	0,256
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,121 / 0,149	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,273 / 0,358	0,73	0,393	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Tabelle 11: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (30%-MSF-Frühtyp), analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	0,868 / 0,795	1,59	0,208
	Del45	5	0,426 / 0,402	0,12	0,733
	SNP2	T	0,765 / 0,758	0,01	0,910
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,396 / 0,390	0,01	0,932
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,220 / 0,238	0,08	0,774
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,236 / 0,163	1,57	0,209
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,117 / 0,197	2,04	0,153
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,016 / 0,008	0,27	0,605
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	T	0,429 / 0,185	3,66	0,055
	Del45	4	0,714 / 0,667	0,12	0,734
	SNP2	T	0,857 / 0,704	1,35	0,246
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,286 / 0,310	0,03	0,862
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,143 / 0,273	1,01	0,315
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,429 / 0,185	3,66	0,055
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,143 / 0,209	0,31	0,578
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,000 / 0,024	0,34	0,560
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,879 / 0,806	1,66	0,197
	Del45	4	0,742 / 0,642	2,04	0,153
	SNP2	C	0,409 / 0,276	3,59	0,058
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,258 / 0,358	2,04	0,153
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,407 / 0,268	4,01	0,045
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,214 / 0,180	0,32	0,568
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,119 / 0,186	1,41	0,235
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,846 / 0,800	0,45	0,501
	Del45	4	0,731 / 0,575	3,31	0,069
	SNP2	C	0,308 / 0,200	1,99	0,158
	SNP1 Del45	C 4	0,577 / 0,375	5,18	0,022
	SNP1 Del45	C 5	0,269 / 0,425	3,31	0,069
	SNP1 Del45	T 4	0,154 / 0,200	0,45	0,501
	Del45 SNP2	4 T	0,423 / 0,375	0,31	0,5807
	Del45 SNP2	5 T	0,269 / 0,425	3,31	0,0691
	Del45 SNP2	4 C	0,308 / 0,200	1,99	0,1583
	Del45 SNP2	4 C	0,308 / 0,200	1,99	0,1583
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,873 / 0,801	3,23	0,072
	Del45	4	0,657 / 0,620	0,51	0,475
	SNP2	C	0,321 / 0,259	1,67	0,196
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,328 / 0,376	0,91	0,340
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,312 / 0,251	1,64	0,199
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,226 / 0,172	1,68	0,195
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,118 / 0,190	3,37	0,066
Kinder (N = 100)	SNP1	T	0,212 / 0,194	0,09	0,763
	Del45	4	0,727 / 0,612	2,59	0,107
	SNP2	C	0,273 / 0,239	0,27	0,602
	SNP1 Del45	C 4	0,515 / 0,418	1,69	0,193
	SNP1 Del45	C 5	0,273 / 0,388	2,59	0,107
	SNP1 Del45	T 4	0,212 / 0,194	0,09	0,763
	Del45 SNP2	4 T	0,457 / 0,384	1,00	0,318
	Del45 SNP2	5 T	0,270 / 0,377	2,28	0,131
Del45 SNP2	4 C	0,270 / 0,228	0,42	0,518	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 12: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Chronotyp (30%-MSF-Frühtyp), analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,985	-*	1,000
	SNP1	T	0,265 / 0,394	1,65	0,199
	Del45	4	0,765 / 0,879	2,17	0,140
	Del45	5	0,618 / 0,682	0,41	0,521
	SNP2	C	0,324 / 0,439	1,26	0,263
	SNP2	T	0,882 / 0,970	-*	0,176
	Del45 SNP2	4 C	0,353 / 0,455	0,95	0,329
	Del45 SNP2	4 T	0,618 / 0,818	4,81	0,028
	Del45 SNP2	5 C	0,059 / 0,197	3,36	0,067
	Del45 SNP2	5 T	0,559 / 0,652	0,82	0,366
	SNP1 Del45	C 4	0,765 / 0,848	1,07	0,302
	SNP1 Del45	T 4	0,235 / 0,394	2,52	0,113
	SNP1 Del45	C 5	0,618 / 0,682	0,41	0,621
	SNP1 Del45	T 5	0,088 / 0,212	2,14	0,118
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,324 / 0,439	1,26	0,263
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,059 / 0,197	3,36	0,067
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,529 / 0,621	0,78	0,377
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,588 / 0,773	3,71	0,054
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,206 / 0,379	3,08	0,079
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,088 / 0,197	1,97	0,160
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,235 / 0,379	2,09	0,148	
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	1,000 / 0,926	-*	1,000
	SNP1	T	0,857 / 0,333	-*	0,028
	Del45	4	1,000 / 0,852	-*	0,559
	Del45	5	0,714 / 0,519	-*	0,426
	SNP2	C	0,286 / 0,411	-*	0,271
	SNP2	T	1,000 / 0,963	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,286 / 0,481	-*	0,426
	Del45 SNP2	4 T	1,000 / 0,815	-*	0,559
	Del45 SNP2	5 C	0,143 / 0,222	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,714 / 0,519	-*	0,426
	SNP1 Del45	C 4	1,000 / 0,815	-*	0,559
	SNP1 Del45	T 4	0,857 / 0,333	-*	0,028
	SNP1 Del45	C 5	0,714 / 0,519	-*	0,426
	SNP1 Del45	T 5	0,714 / 0,074	-*	0,001
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,286 / 0,519	-*	0,405
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,000 / 0,222	-*	0,306
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,571 / 0,519	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	1,000 / 0,778	-*	0,306
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,857 / 0,333	-*	0,028
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,571 / 0,074	-*	0,010
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,857 / 0,296	-*	0,012	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,955	-*	0,549
	SNP1	T	0,242 / 0,343	1,05	0,305
	Del45	4	0,909 / 0,821	-*	0,373
	Del45	5	0,424 / 0,552	1,45	0,229
	SNP2	C	0,636 / 0,478	2,24	0,135
	SNP2	T	0,848 / 0,910	-*	0,497
	Del45 SNP2	4 C	0,636 / 0,463	2,67	0,102
	Del45 SNP2	4 T	0,758 / 0,731	0,08	0,779
	Del45 SNP2	5 C	0,152 / 0,209	0,47	0,491
	Del45 SNP2	5 T	0,424 / 0,522	0,85	0,356
SNP1 Del45	C 4	0,909 / 0,776	2,65	0,104	

Fortsetzung Tabelle 12					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	T 4	0,242 / 0,343	1,05	0,305
	SNP1 Del45	C 5	0,424 / 0,552	1,45	0,229
	SNP1 Del45	T 5	0,030 / 0,134	-*	0,159
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,667 / 0,463	3,69	0,055
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,182 / 0,179	0,00	0,974
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,424 / 0,522	0,85	0,356
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,758 / 0,687	0,54	0,462
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,273 / 0,343	0,51	0,477
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,030 / 0,134	-*	0,159
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,242 / 0,299	0,35	0,557
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	0,962 / 0,975	-*	1,000
	SNP1	T	0,269 / 0,375	-*	0,373
	Del45	4	0,923 / 0,825	-*	0,465
	Del45	5	0,462 / 0,700	3,75	0,053
	SNP2	C	0,577 / 0,300	5,00	0,025
	SNP2	T	0,962 / 0,900	-*	0,641
	Del45 SNP2	4 C	0,538 / 0,325	2,97	0,085
	Del45 SNP2	4 T	0,885 / 0,750	1,81	0,179
	Del45 SNP2	5 C	0,192 / 0,100	-*	0,301
	Del45 SNP2	5 T	0,462 / 0,675	2,97	0,085
	SNP1 Del45	C 4	0,885 / 0,825	-*	0,728
	SNP1 Del45	T 4	0,269 / 0,375	0,79	0,373
	SNP1 Del45	C 5	0,462 / 0,675	2,97	0,085
	SNP1 Del45	T 5	0,038 / 0,200	-*	0,077
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,538 / 0,275	4,65	0,031
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,192 / 0,075	-*	0,247
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,385 / 0,675	5,39	0,020
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,808 / 0,700	0,96	0,328
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,231 / 0,350	1,06	0,303
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,200	-*	0,018
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,231 / 0,325	0,68	0,409	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	1,000 / 0,970	-*	0,303
	SNP1	T	0,254 / 0,368	2,65	0,104
	Del45	4	0,836 / 0,850	0,07	0,799
	Del45	5	0,522 / 0,617	1,63	0,202
	SNP2	C	0,478 / 0,459	0,06	0,800
	SNP2	T	0,866 / 0,940	3,15	0,076
	Del45 SNP2	4 C	0,493 / 0,459	0,21	0,650
	Del45 SNP2	4 T	0,687 / 0,774	1,81	0,178
	Del45 SNP2	5 C	0,104 7 0,203	3,07	0,080
	Del45 SNP2	5 T	0,493 / 0,586	1,59	0,207
	SNP1 Del45	C 4	0,836 / 0,812	0,17	0,679
	SNP1 Del45	T 4	0,239 / 0,368	3,41	0,065
	SNP1 Del45	C 5	0,522 7 0,617	1,63	0,202
	SNP1 Del45	T 5	0,060 / 0,173	4,89	0,027
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,493 / 0,451	0,31	0,579
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,119 / 0,188	1,52	0,218
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,478 / 0,571	1,58	0,209
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,672 / 0,729	0,72	0,396
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,239 / 0,361	3,05	0,081
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,060 / 0,165	4,40	0,036
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,239 / 0,338	2,08	0,149	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,970 / 0,955	-*	1,000
	SNP1	T	0,394 / 0,358	0,12	0,728

Fortsetzung Tabelle 12					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,939 / 0,836	-*	0,210
	Del45	5	0,515 / 0,627	1,14	0,286
	SNP2	C	0,515 / 0,373	1,83	0,176
	SNP2	T	0,970 / 0,925	-*	0,661
	Del45 SNP2	4 C	0,485 / 0,388	0,85	0,356
	Del45 SNP2	4 T	0,909 / 0,776	2,65	0,104
	Del45 SNP2	5 C	0,182 / 0,149	0,17	0,676
	Del45 SNP2	5 T	0,515 / 0,612	0,85	0,356
	SNP1 Del45	C 4	0,909 / 0,821	-*	0,373
	SNP1 Del45	T 4	0,394 / 0,358	0,12	0,728
	SNP1 Del45	C 5	0,515 / 0,612	0,85	0,356
	SNP1 Del45	T 5	0,182 / 0,149	0,17	0,676
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,485 / 0,373	1,14	0,286
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,152 / 0,134	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,424 / 0,612	3,15	0,076
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,848 / 0,731	1,71	0,191
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,364 / 0,343	0,04	0,841
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,121 / 0,149	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,364 / 0,313	0,25	0,616

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Schlafqualität

Tabelle 13: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Schlafqualität, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	T	0,190 / 0,176	0,05	0,820
	Del45	4	0,638 / 0,570	0,78	0,378
	SNP2	C	0,241 / 0,239	0,00	0,976
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,360 / 0,405	0,35	0,551
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,241 / 0,229	0,03	0,859
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,209 / 0,179	0,24	0,625
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,188 / 0,162	0,20	0,654
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,001 / 0,014	0,63	0,427
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	T	0,250 / 0,229	0,03	0,853
	Del45	4	0,700 / 0,667	0,07	0,788
	SNP2	T	0,750 / 0,729	0,03	0,859
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,293 / 0,310	0,02	0,892
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,243 / 0,247	0,00	0,971
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,250 / 0,229	0,03	0,853
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,207 / 0,190	0,03	0,875
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,007 / 0,024	0,21	0,643
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,845 / 0,819	0,24	0,625
	Del45	5	0,345 / 0,310	0,27	0,603
	SNP2	C	0,345 / 0,302	0,42	0,515
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,345 / 0,310	0,27	0,603
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,332 / 0,301	0,22	0,641
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,168 / 0,208	0,49	0,482
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,141 / 0,180	0,54	0,464
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,846 / 0,800	0,45	0,501
	Del45	5	0,385 / 0,350	0,16	0,686
	SNP2	C	0,250 / 0,238	0,03	0,869
	SNP1 Del45	C 4	0,462 / 0,450	0,02	0,896
	SNP1 Del45	C 5	0,385 / 0,350	0,16	0,686
	SNP1 Del45	T 4	0,154 / 0,200	0,45	0,501
	Del45 SNP2	4 T	0,365 / 0,412	0,29	0,588
	Del45 SNP2	5 T	0,385 / 0,350	0,16	0,686
	Del45 SNP2	4 C	0,250 / 0,238	0,03	0,869
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,831 / 0,822	0,06	0,815
	Del45	4	0,648 / 0,624	0,22	0,635
	SNP2	C	0,303 / 0,267	0,57	0,450
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,351 / 0,365	0,08	0,780
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,294 / 0,260	0,55	0,460
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,186 / 0,192	0,03	0,872
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,160 / 0,169	0,06	0,808
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,819 / 0,789	0,27	0,606
	Del45	5	0,361 / 0,344	0,06	0,804
	SNP2	-	0,250 / 0,250	0,00	1,000
	SNP1 Del45	C 4	0,458 / 0,445	0,03	0,859
	SNP1 Del45	C 5	0,361 / 0,344	0,06	0,804
	SNP1 Del45	T 4	0,181 / 0,211	0,27	0,606
	Del45 SNP2	4 T	0,392 / 0,417	0,12	0,730
	Del45 SNP2	5 T	0,358 / 0,333	0,13	0,720
Del45 SNP2	4 C	0,247 / 0,239	0,02	0,903	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 15: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Schlafqualität, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	0,966 / 1,000	-*	0,290
	SNP1	T	0,345 / 0,352	0,01	0,945
	Del45	4	0,862 / 0,831	-*	1,000
	Del45	5	0,586 / 0,690	0,99	0,319
	SNP2	C	0,414 / 0,394	0,03	0,857
	SNP2	T	0,931 / 0,944	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,414 / 0,423	0,01	0,936
	Del45 SNP2	4 T	0,793 / 0,732	0,41	0,525
	Del45 SNP2	5 C	0,103 / 0,169	-*	0,543
	Del45 SNP2	5 T	0,552 / 0,648	0,81	0,369
	SNP1 Del45	C 4	0,793 / 0,831	0,20	0,655
	SNP1 Del45	T 4	0,345 / 0,338	0,00	0,948
	SNP1 Del45	C 5	0,586 / 0,690	0,99	0,319
	SNP1 Del45	T 5	0,103 / 0,197	-*	0,381
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,414 / 0,394	0,03	0,857
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,103 / 0,169	-*	0,543
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,483 / 0,634	1,94	0,163
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,310 / 0,282	0,08	0,774
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,310 / 0,324	0,02	0,895
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,069 / 0,197	-*	0,141
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,310 / 0,338	0,07	0,789	
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	1,000 / 0,917	-*	1,000
	SNP1	T	0,500 / 0,417	-*	0,718
	Del45	4	1,000 / 0,833	-*	0,296
	Del45	5	0,600 / 0,542	-*	1,000
	SNP2	C	0,400 / 0,458	-*	1,000
	SNP2	T	1,000 / 0,958	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,400 / 0,458	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 T	1,000 / 0,792	-*	0,291
	Del45 SNP2	5 C	0,300 / 0,167	-*	0,394
	Del45 SNP2	5 T	0,600 / 0,542	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 4	1,000 / 0,792	-*	0,291
	SNP1 Del45	T 4	0,500 / 0,417	-*	0,718
	SNP1 Del45	C 5	0,600 / 0,542	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 5	0,200 / 0,208	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,500 / 0,458	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,300 / 0,125	-*	0,328
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,600 / 0,500	-*	0,715
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	1,000 / 0,750	-*	0,148
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,500 / 0,417	-*	0,718
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,200 / 0,167	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,500 / 0,375	-*	0,704	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,976 / 0,966	-*	1,000
	SNP1	T	0,286 / 0,328	0,20	0,655
	Del45	4	0,857 / 0,845	0,03	0,865
	Del45	5	0,548 / 0,483	0,41	0,522
	SNP2	C	0,595 / 0,483	1,24	0,366
	SNP2	T	0,905 / 0,879	-*	0,757
	Del45 SNP2	4 C	0,595 / 0,466	1,64	0,200
	Del45 SNP2	4 T	0,762 / 0,724	0,18	0,671
	Del45 SNP2	5 C	0,190 / 0,190	0,00	0,992
	Del45 SNP2	5 T	0,548 / 0,448	0,96	0,327
	SNP1 Del45	C 4	0,833 / 0,810	0,09	0,768
	SNP1 Del45	T 4	0,286 / 0,328	0,20	0,655

Fortsetzung Tabelle 14					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	C 5	0,548 / 0,483	0,41	0,522
	SNP1 Del45	T 5	0,095 / 0,103	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,571 / 0,500	0,49	0,480
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,190 / 0,172	0,05	0,817
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,548 / 0,448	0,96	0,327
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,738 / 0,690	0,28	0,598
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,310 / 0,328	0,03	0,848
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,095 / 0,103	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,286 / 0,276	0,01	0,914
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	1,000 / 0,950	-*	0,515
	SNP1	T	0,308 / 0,350	0,13	0,722
	Del45	4	0,808 / 0,900	-*	0,301
	Del45	5	0,615 / 0,600	0,02	0,901
	SNP2	C	0,346 / 0,450	0,70	0,402
	SNP2	T	0,846 / 0,975	-*	0,074
	Del45 SNP2	4 C	0,385 / 0,425	0,11	0,744
	Del45 SNP2	4 T	0,692 / 0,875	3,33	0,068
	Del45 SNP2	5 C	0,077 / 0,175	-*	0,465
	Del45 SNP2	5 T	0,577 / 0,600	0,04	0,852
	SNP1 Del45	C 4	0,846 / 0,850	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,308 / 0,350	0,13	0,722
	SNP1 Del45	C 5	0,577 / 0,600	0,04	0,852
	SNP1 Del45	T 5	0,154 / 0,125	-*	0,730
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,346 / 0,400	0,19	0,659
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,077 / 0,150	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,500 / 0,600	0,64	0,424
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,615 / 0,825	3,62	0,057
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,269 / 0,325	0,23	0,630
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,115 / 0,125	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,308 / 0,275	0,08	0,774	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,972 / 0,984	-*	0,616
	SNP1	T	0,310 / 0,341	0,20	0,653
	Del45	4	0,859 / 0,837	0,17	0,682
	Del45	5	0,569 / 0,597	0,21	0,645
	SNP2	C	0,521 / 0,434	1,39	0,238
	SNP2	T	0,915 / 0,915	0,00	0,985
	Del45 SNP2	4 C	0,521 / 0,442	1,16	0,282
	Del45 SNP2	4 T	0,775 / 0,729	0,23	0,632
	Del45 SNP2	5 C	0,155 / 0,178	0,18	0,674
	Del45 SNP2	5 T	0,549 / 0,558	0,02	0,904
	SNP1 Del45	C 4	0,817 / 0,822	0,01	0,933
	SNP1 Del45	T 4	0,310 / 0,333	0,12	0,734
	SNP1 Del45	C 5	0,563 / 0,597	0,21	0,645
	SNP1 Del45	T 5	0,099 / 0,155	1,25	0,264
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,507 / 0,442	0,78	0,276
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,155 / 0,171	0,08	0,776
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,521 / 0,550	0,16	0,691
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,718 / 0,705	0,04	0,848
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,310 / 0,326	0,05	0,820
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,085 / 0,155	2,01	0,156
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,296 / 0,310	0,04	0,833	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,938	-*	0,294
	SNP1	T	0,361 / 0,375	0,02	0,890
	Del45	4	0,861 / 0,875	-*	1,000

Fortsetzung Tabelle 14					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	5	0,611 / 0,578	0,10	0,748
	SNP2	C	0,361 / 0,453	0,80	0,371
	SNP2	T	0,889 / 0,969	-*	0,184
	Del45 SNP2	4 C	0,389 / 0,438	0,22	0,636
	Del45 SNP2	4 T	0,778 / 0,844	0,68	0,410
	Del45 SNP2	5 C	0,139 / 0,172	0,19	0,666
	Del45 SNP2	5 T	0,583 / 0,578	0,00	0,960
	SNP1 Del45	C 4	0,889 / 0,828	0,67	0,414
	SNP1 Del45	T 4	0,361 / 0,375	0,09	0,890
	SNP1 Del45	C 5	0,583 / 0,578	0,00	0,960
	SNP1 Del45	T 5	0,156 / 0,167	0,02	0,892
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,389 / 0,422	0,10	0,748
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,139 / 0,141	0,00	0,981
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,528 / 0,562	0,11	0,738
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,722 / 0,797	0,73	0,394
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,333 / 0,359	0,07	0,793
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,139 / 0,141	0,00	0,981
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,361 / 0,312	0,25	0,620

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Tagesschläfrigkeit

Tabelle 15: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Tagesschläfrigkeit, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	0,860 / 0,807	0,72	0,395
	Del45	5	0,460 / 0,393	0,69	0,406
	SNP2	T	0,780 / 0,753	0,15	0,702
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,456 / 0,370	1,16	0,282
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,219 / 0,237	0,07	0,797
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,184 / 0,190	0,01	0,928
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,137 / 0,180	0,50	0,479
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,003 / 0,013	0,37	0,544
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	T	0,250 / 0,231	0,03	0,874
	Del45	4	0,875 / 0,615	3,77	0,052
	SNP2	C	0,500 / 0,192	5,95	0,014
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,062 / 0,379	5,79	0,016
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,438 / 0,187	4,14	0,041
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,250 / 0,231	0,03	0,874
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,188 / 0,198	0,01	0,928
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,062 / 0,005	2,16	0,141
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,854 / 0,822	0,26	0,609
	Del45	4	0,688 / 0,671	0,05	0,832
	SNP2	C	0,375 / 0,303	0,88	0,348
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,312 / 0,329	0,05	0,832
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,374 / 0,295	1,05	0,305
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,168 / 0,199	0,22	0,639
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,144 / 0,170	0,17	0,677
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	T	0,233 / 0,167	0,69	0,405
	Del45	5	0,433 / 0,343	0,82	0,366
	SNP2	T	0,867 / 0,725	2,52	0,112
	SNP1 Del45	C 4	0,333 / 0,490	2,30	0,129
	SNP1 Del45	C 5	0,433 / 0,343	0,82	0,366
	SNP1 Del45	T 4	0,233 / 0,167	0,69	0,405
	Del45 SNP2	4 T	0,433 / 0,382	0,25	0,615
	Del45 SNP2	5 T	0,433 / 0,343	0,82	0,366
	Del45 SNP2	4 C	0,133 / 0,275	2,52	0,112
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,857 / 0,815	0,93	0,335
	Del45	5	0,388 / 0,361	0,23	0,632
	SNP2	C	0,296 / 0,275	0,16	0,686
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,386 / 0,351	0,39	0,533
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,295 / 0,264	0,35	0,555
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,176 / 0,194	0,17	0,682
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,141 / 0,174	0,59	0,441
Kinder (N = 100)	SNP1	T	0,239 / 0,188	0,57	0,449
	Del45	4	0,674 / 0,643	0,15	0,698
	SNP2	C	0,261 / 0,247	0,04	0,846
	SNP1 Del45	C 4	0,435 / 0,455	0,06	0,813
	SNP1 Del45	C 5	0,326 / 0,357	0,15	0,698
	SNP1 Del45	T 4	0,239 / 0,188	0,57	0,449
	Del45 SNP2	4 T	0,436 / 0,400	0,19	0,664
	Del45 SNP2	5 T	0,304 / 0,353	0,39	0,531
Del45 SNP2	4 C	0,238 / 0,243	0,00	0,947	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 16: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Tagesschläfrigkeit, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,987	-*	1,000
	SNP1	T	0,280 / 0,373	0,72	0,397
	Del45	4	0,840 / 0,840	-*	1,000
	Del45	5	0,760 / 0,627	1,49	0,223
	SNP2	C	0,360 / 0,413	0,22	0,637
	SNP2	T	0,960 / 0,933	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,360 / 0,440	0,49	0,483
	Del45 SNP2	4 T	0,760 / 0,747	0,02	0,894
	Del45 SNP2	5 C	0,160 / 0,147	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,720 / 0,587	1,42	0,284
	SNP1 Del45	C 4	0,800 / 0,827	-*	0,769
	SNP1 Del45	T 4	0,280 / 0,360	0,54	0,465
	SNP1 Del45	C 5	0,760 / 0,627	1,49	0,223
	SNP1 Del45	T 5	0,200 / 0,160	-*	0,759
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,360 / 0,413	0,22	0,637
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,160 / 0,147	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,720 / 0,547	2,33	0,127
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,720 / 0,707	0,02	0,889
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,280 / 0,333	0,25	0,621
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,200 / 0,147	-*	0,538
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,280 / 0,342	0,38	0,539	
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	0,875 / 0,962	-*	0,421
	SNP1	T	0,500 / 0,423	-*	1,000
	Del45	4	0,875 / 0,885	-*	1,000
	Del45	5	0,125 / 0,692	-*	0,011
	SNP2	C	0,625 / 0,385	-*	0,417
	SNP2	T	0,875 / 1,000	-*	0,235
	Del45 SNP2	4 C	0,635 / 0,385	-*	0,417
	Del45 SNP2	4 T	0,750 / 0,885	-*	0,570
	Del45 SNP2	5 C	0,000 / 0,269	-*	0,160
	Del45 SNP2	5 T	0,125 / 0,692	-*	0,011
	SNP1 Del45	C 4	0,875 / 0,846	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,500 / 0,423	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,125 / 0,692	-*	0,011
	SNP1 Del45	T 5	0,000 / 0,269	-*	0,160
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,750 / 0,385	-*	0,110
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,000 / 0,231	-*	0,297
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,125 / 0,654	-*	0,014
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,750 / 0,846	-*	0,609
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,500 / 0,423	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,000 / 0,231	-*	0,297
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,500 / 0,385	-*	0,689	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,961	-*	1,000
	SNP1	T	0,292 / 0,316	0,05	0,824
	Del45	4	0,875 / 0,842	-*	1,000
	Del45	5	0,500 / 0,513	0,01	0,910
	SNP2	C	0,583 / 0,513	0,36	0,548
	SNP2	T	0,792 / 0,921	-*	0,127
	Del45 SNP2	4 C	0,542 / 0,513	0,06	0,807
	Del45 SNP2	4 T	0,667 / 0,763	0,88	0,347
	Del45 SNP2	5 C	0,083 / 0,224	-*	0,149
	Del45 SNP2	5 T	0,500 / 0,487	0,01	0,910
SNP1 Del45	C 4	0,875 / 0,803	-*	0,550	

Fortsetzung Tabelle 16					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	T 4	0,292 / 0,316	0,05	0,824
	SNP1 Del45	C 5	0,500 / 0,513	0,01	0,910
	SNP1 Del45	T 5	0,167 / 0,079	-*	0,246
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,542 / 0,526	0,02	0,895
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,083 / 0,211	-*	0,226
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,500 / 0,487	0,01	0,910
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,667 / 0,724	0,29	0,592
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,333 / 0,316	0,03	0,872
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,167 / 0,079	-*	0,246
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,292 / 0,276	0,02	0,884
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	0,933 / 0,980	-*	0,406
	SNP1	T	0,400 / 0,314	0,39	0,533
	Del45	4	0,867 / 0,863	-*	1,000
	Del45	5	0,800 / 0,549	3,06	0,080
	SNP2	C	0,200 / 0,471	3,51	0,061
	SNP2	T	0,933 / 0,922	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,267 / 0,451	1,63	0,202
	Del45 SNP2	4 T	0,867 / 0,784	-*	0,716
	Del45 SNP2	5 C	0,067 / 0,157	-*	0,672
	Del45 SNP2	5 T	0,800 / 0,529	3,51	0,061
	SNP1 Del45	C 4	0,867 / 0,843	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,400 / 0,314	0,39	0,533
	SNP1 Del45	C 5	0,800 / 0,529	3,51	0,061
	SNP1 Del45	T 5	0,333 / 0,078	6,40	0,023
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,200 / 0,431	2,64	0,104
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,067 / 0,137	-*	0,671
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,733 / 0,510	2,35	0,125
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,667 / 0,765	-*	0,508
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,333 / 0,294	-*	0,753	
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,267 / 0,078	-*	0,071	
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,333 / 0,275	-*	0,748	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	1,000 / 0,974	-*	0,574
	SNP1	T	0,286 / 0,344	0,58	0,448
	Del45	4	0,857 / 0,841	0,07	0,787
	Del45	5	0,633 / 0,570	0,61	0,436
	SNP2	C	0,469 / 0,464	0,01	0,944
	SNP2	T	0,878 / 0,927	-*	0,374
	Del45 SNP2	4 C	0,449 / 0,477	0,12	0,734
	Del45 SNP2	4 T	0,714 / 0,755	0,32	0,570
	Del45 SNP2	5 C	0,122 / 0,185	1,04	0,308
	Del45 SNP2	5 T	0,612 / 0,536	0,87	0,353
	SNP1 Del45	C 4	0,837 / 0,815	0,12	0,726
	SNP1 Del45	T 4	0,286 / 0,338	0,46	0,499
	SNP1 Del45	C 5	0,633 / 0,570	0,61	0,436
	SNP1 Del45	T 5	0,184 / 0,119	1,32	0,251
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,449 / 0,470	0,07	0,796
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,122 / 0,179	0,85	0,356
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,612 / 0,517	1,36	0,243
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,694 / 0,715	0,08	0,775
SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,306 / 0,325	0,06	0,811	
SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,184 / 0,119	1,65	0,199	
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,286 / 0,311	0,11	0,736	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,931 / 0,974	-*	0,226
	SNP1	T	0,435 / 0,351	0,54	0,463

Fortsetzung Tabelle 16					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,870 / 0,870	-*	1,000
	Del45	5	0,565 / 0,597	0,08	0,783
	SNP2	C	0,348 / 0,442	0,64	0,424
	SNP2	T	0,913 / 0,948	-*	0,619
	Del45 SNP2	4 C	0,391 / 0,429	0,10	0,751
	Del45 SNP2	4 T	0,826 / 0,818	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 C	0,043 / 0,195	-*	0,109
	Del45 SNP2	5 T	0,565 / 0,584	0,03	0,870
	SNP1 Del45	C 4	0,870 / 0,844	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,435 / 0,351	0,54	0,463
	SNP1 Del45	C 5	0,565 / 0,584	0,03	0,870
	SNP1 Del45	T 5	0,217 / 0,143	-*	0,516
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,391 / 0,416	0,04	0,835
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,043 / 0,169	-*	0,179
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,522 / 0,558	0,10	0,756
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,696 / 0,792	0,93	0,334
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,391 / 0,338	0,22	0,636
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,174 / 0,130	-*	0,732
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,391 / 0,312	0,51	0,476	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Saisonalität

Tabelle 17: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Saisonalität, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	0,882 / 0,807	1,08	0,298
	Del45	5	0,471 / 0,398	0,62	0,430
	SNP2	T	0,765 / 0,759	0,01	0,943
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,468 / 0,376	1,00	0,318
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,234 / 0,232	0,00	0,975
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,179 / 0,190	0,02	0,882
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,116 / 0,181	0,84	0,360
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,002 / 0,012	0,30	0,582
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	T	0,273 / 0,217	0,25	0,614
	Del45	4	0,727 / 0,652	0,38	0,535
	SNP2	C	0,364 / 0,217	1,64	0,201
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,223 / 0,344	1,02	0,311
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,314 / 0,213	0,81	0,367
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,273 / 0,217	0,25	0,614
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,141 / 0,221	0,62	0,431
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,050 / 0,004	1,68	0,195
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,881 / 0,816	0,98	0,322
	Del45	4	0,714 / 0,665	0,37	0,540
	SNP2	T	0,690 / 0,677	0,03	0,869
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,286 / 0,335	0,37	0,540
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,308 / 0,315	0,01	0,933
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,287 / 0,166	3,14	0,076
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,118 / 0,176	0,81	0,367
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,852 / 0,795	0,70	0,404
	Del45	5	0,537 / 0,244	11,87	<0,001
	SNP2	T	0,870 / 0,679	6,33	0,011
	SNP1 Del45	C 4	0,315 / 0,551	7,20	0,007
	SNP1 Del45	C 5	0,537 / 0,244	11,87	<0,001
	SNP1 Del45	T 4	0,148 / 0,205	0,70	0,404
	Del45 SNP2	4 T	0,333 / 0,436	1,41	0,235
	Del45 SNP2	5 T	0,537 / 0,244	11,87	<0,001
	Del45 SNP2	4 C	0,130 / 0,321	6,33	0,011
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,882 / 0,812	2,08	0,149
	Del45	5	0,368 / 0,367	0,00	0,985
	SNP2	T	0,724 / 0,719	0,01	0,936
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,367 / 0,358	0,02	0,883
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,275 / 0,271	0,01	0,942
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,239 / 0,178	1,46	0,226
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,117 / 0,177	1,63	0,201
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,816 / 0,790	0,19	0,662
	Del45	5	0,461 / 0,282	6,58	0,010
	SNP2	T	0,803 / 0,718	1,81	0,178
	SNP1 Del45	C 4	0,355 / 0,508	4,45	0,035
	SNP1 Del45	C 5	0,461 / 0,282	6,58	0,010
	SNP1 Del45	T 4	0,184 / 0,210	0,19	0,662
	Del45 SNP2	4 T	0,358 / 0,439	1,26	0,262
	Del45 SNP2	5 T	0,444 / 0,279	5,71	0,016
Del45 SNP2	4 C	0,181 / 0,279	2,47	0,116	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 18: Assoziationen zwischen genetischen Markern und Saisonalität, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,988	-*	1,000
	SNP1	T	0,235 / 0,373	1,19	0,276
	Del45	4	0,765 / 0,855	-*	0,465
	Del45	5	0,706 / 0,651	0,13	0,661
	SNP2	C	0,353 / 0,410	0,19	0,664
	SNP2	T	0,882 / 0,952	-*	0,269
	Del45 SNP2	4 C	0,353 / 0,434	0,38	0,539
	Del45 SNP2	4 T	0,647 / 0,771	-*	0,357
	Del45 SNP2	5 C	0,118 / 0,157	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,647 / 0,614	0,06	0,801
	SNP1 Del45	C 4	0,706 / 0,843	-*	0,183
	SNP1 Del45	T 4	0,235 / 0,361	1,00	0,317
	SNP1 Del45	C 5	0,706 / 0,651	0,19	0,661
	SNP1 Del45	T 5	0,118 / 0,181	-*	0,730
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,353 / 0,410	0,19	0,664
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,118 / 0,157	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,647 / 0,578	0,28	0,600
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,647 / 0,723	-*	0,564
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,235 / 0,337	0,68	0,411
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,118 / 0,169	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,235 / 0,349	0,83	0,362	
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	0,818 / 0,100	-*	0,098
	SNP1	T	0,455 / 0,435	-*	1,000
	Del45	4	0,909 / 0,870	-*	1,000
	Del45	5	0,455 / 0,609	-*	0,475
	SNP2	C	0,455 / 0,435	-*	1,000
	SNP2	T	0,909 / 1,000	-*	0,324
	Del45 SNP2	4 C	0,455 / 0,435	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 T	0,818 / 0,870	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 C	0,182 / 0,217	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,455 / 0,609	-*	0,475
	SNP1 Del45	C 4	0,818 / 0,870	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,455 / 0,435	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,455 / 0,609	-*	0,475
	SNP1 Del45	T 5	0,091 / 0,261	-*	0,384
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,545 / 0,435	0,37	0,545
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,182 / 0,174	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,455 / 0,565	0,37	0,545
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,727 / 0,870	-*	0,363
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,455 / 0,435	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,091 / 0,217	-*	0,638
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,364 / 0,435	-*	1,000	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,962	-*	1,000
	SNP1	T	0,238 / 0,329	0,64	0,423
	Del45	4	0,952 / 0,823	-*	0,183
	Del45	5	0,571 / 0,494	0,40	0,526
	SNP2	C	0,524 / 0,532	0,00	0,949
	SNP2	T	0,905 / 0,886	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,524 / 0,519	0,00	0,969
	Del45 SNP2	4 T	0,857 / 0,709	1,90	0,169
	Del45 SNP2	5 C	0,238 / 0,177	-*	0,539
	Del45 SNP2	5 T	0,524 / 0,481	0,12	0,727
	SNP1 Del45	C 4	0,952 / 0,785	-*	0,110
	SNP1 Del45	T 4	0,238 / 0,329	0,64	0,423

Fortsetzung Tabelle 18					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	C 5	0,571 / 0,494	0,40	0,526
	SNP1 Del45	T 5	0,095 / 0,101	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,524 / 0,532	0,00	0,949
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,190 / 0,177	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,524 / 0,481	0,12	0,727
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,857 / 0,671	2,80	0,095
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,238 / 0,342	0,82	0,365
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,095 / 0,101	-*	1,000
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	0,963 / 0,974	-*	1,000
	SNP1	T	0,259 / 0,385	1,13	0,288
	Del45	4	0,704 / 0,974	-*	0,002
	Del45	5	0,815 / 0,462	8,34	0,004
	SNP2	C	0,222 / 0,538	6,60	0,010
	SNP2	T	0,963 / 0,897	-*	0,641
	Del45 SNP2	4 C	0,222 / 0,538	6,60	0,010
	Del45 SNP2	4 T	0,704 / 0,872	2,85	0,091
	Del45 SNP2	5 C	0,148 / 0,128	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,815 / 0,436	8,34	0,004
	SNP1 Del45	C 4	0,704 / 0,949	-*	0,012
	SNP1 Del45	T 4	0,259 / 0,385	1,13	0,288
	SNP1 Del45	C 5	0,815 / 0,436	-*	0,002
	SNP1 Del45	T 5	0,222 / 0,077	2,86	0,091
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,185 / 0,513	7,28	0,007
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,111 / 0,128	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,741 / 0,436	6,02	0,014
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,593 / 0,846	5,36	0,021
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,222 / 0,359	1,41	0,235
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,185 / 0,077	-*	0,256
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,222 / 0,333	0,96	0,327	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	1,000 / 0,975	-*	1,000
	SNP1	T	0,237 / 0,352	1,84	0,175
	Del45	4	0,868 / 0,840	0,20	0,658
	Del45	5	0,632 / 0,574	0,42	0,517
	SNP2	C	0,447 / 0,469	0,06	0,809
	SNP2	T	0,805 / 0,920	-*	0,537
	Del45 SNP2	4 C	0,447 / 0,475	0,10	0,765
	Del45 SNP2	4 T	0,763 / 0,741	0,08	0,775
	Del45 SNP2	5 C	0,184 / 0,167	0,07	0,796
	Del45 SNP2	5 T	0,579 / 0,549	0,11	0,741
	SNP1 Del45	C 4	0,842 / 0,815	0,16	0,694
	SNP1 Del45	T 4	0,237 / 0,346	1,66	0,197
	SNP1 Del45	C 5	0,632 / 0,574	0,42	0,517
	SNP1 Del45	T 5	0,105 / 0,142	0,36	0,551
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,447 / 0,469	0,06	0,809
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,158 / 0,167	0,02	0,896
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,579 / 0,531	0,29	0,592
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,763 / 0,698	0,64	0,422
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,237 / 0,340	1,49	0,222
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,105 / 0,136	-*	0,791
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,237 / 0,321	1,03	0,311	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,921 / 0,984	-*	0,152
	SNP1	T	0,316 / 0,403	0,77	0,379
	Del45	4	0,673 / 0,935	-*	0,028

Fortsetzung Tabelle 18					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	5	0,711 / 0,516	3,68	0,055
	SNP2	C	0,289 / 0,500	4,29	0,038
	SNP2	T	0,947 / 0,935	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,289 / 0,500	4,29	0,038
	Del45 SNP2	4 T	0,737 / 0,871	2,87	0,090
	Del45 SNP2	5 C	0,158 / 0,161	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,711 / 0,500	4,29	0,038
	SNP1 Del45	C 4	0,737 / 0,919	6,16	0,013
	SNP1 Del45	T 4	0,316 / 0,403	0,77	0,379
	SNP1 Del45	C 5	0,711 / 0,500	4,29	0,038
	SNP1 Del45	T 5	0,184 / 0,145	0,27	0,605
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,289 / 0,484	3,68	0,055
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,132 / 0,145	0,04	0,849
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,658 / 0,484	2,88	0,090
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,632 / 0,855	6,63	0,010
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,289 / 0,387	0,99	0,320
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,158 / 0,129	0,16	0,686
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,263 / 0,371	1,24	0,266

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

Saisonale Depression

Tabelle 19: Assoziationen zwischen genetischen Markern und saisonaler Depression, analysiert mittels Haploview

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenz in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	0,850 / 0,817	0,14	0,712
	Del45	5	0,500 / 0,400	0,74	0,388
	SNP2	T	0,800 / 0,756	0,20	0,658
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,496 / 0,380	1,00	0,316
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,198 / 0,236	0,14	0,705
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,154 / 0,192	0,17	0,684
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,147 / 0,172	0,08	0,777
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,003 / 0,011	0,12	0,726
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	T	0,400 / 0,207	1,77	0,183
	Del45	5	0,400 / 0,310	0,31	0,575
	SNP2	C	0,300 / 0,259	0,08	0,784
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,295 / 0,306	0,01	0,944
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,195 / 0,255	0,16	0,687
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,400 / 0,207	1,77	0,183
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,005 / 0,228	2,71	0,099
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,105 / 0,004	4,68	0,030
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	0,885 / 0,822	0,63	0,426
	Del45	4	0,692 / 0,672	0,04	0,839
	SNP2	C	0,385 / 0,310	0,57	0,448
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,308 / 0,328	0,04	0,839
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,383 / 0,303	0,66	0,415
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,194 / 0,191	0,00	0,968
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,114 / 0,171	0,55	0,459
Jüngere Frauen (N = 66)	SNP1	C	0,893 / 0,798	1,33	0,248
	Del45	5	0,500 / 0,327	2,86	0,091
	SNP2	T	0,821 / 0,740	0,79	0,374
	SNP1 Del45	C 4	0,393 / 0,471	0,55	0,460
	SNP1 Del45	C 5	0,500 / 0,327	2,86	0,091
	SNP1 Del45	T 4	0,107 / 0,202	1,33	0,248
	Del45 SNP2	4 T	0,321 / 0,413	0,78	0,376
	Del45 SNP2	5 T	0,500 / 0,327	2,86	0,091
	Del45 SNP2	4 C	0,179 / 0,260	0,79	0,374
Eltern (N = 200)	SNP1	C	0,870 / 0,819	0,72	0,397
	Del45	5	0,391 / 0,364	0,13	0,721
	SNP2	C	0,304 / 0,277	0,15	0,695
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,390 / 0,356	0,20	0,654
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,303 / 0,268	0,25	0,614
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,176 / 0,192	0,06	0,803
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,129 / 0,171	0,52	0,470
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,816 / 0,796	0,07	0,786
	Del45	5	0,474 / 0,321	3,16	0,075
	SNP2	T	0,789 / 0,741	0,39	0,532
	SNP1 Del45	C 4	0,342 / 0,475	2,21	0,137
	SNP1 Del45	C 5	0,474 / 0,321	3,16	0,075
	SNP1 Del45	T 4	0,184 / 0,204	0,07	0,786
	Del45 SNP2	4 T	0,345 / 0,423	0,77	0,380
	Del45 SNP2	5 T	0,444 / 0,318	2,19	0,139
Del45 SNP2	4 C	0,181 / 0,256	0,94	0,331	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537

Tabelle 20: Assoziationen zwischen genetischen Markern und saisonaler Depression, analysiert mittels SPSS

Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Männer (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,989	-*	1,000
	SNP1	T	0,300 / 0,356	-*	1,000
	Del45	4	0,800 / 0,844	-*	0,660
	Del45	5	0,800 / 0,644	-*	0,487
	SNP2	C	0,300 / 0,411	-*	0,736
	SNP2	T	0,900 / 0,904	-*	0,478
	Del45 SNP2	4 C	0,300 / 0,433	-*	0,413
	Del45 SNP2	4 T	0,700 / 0,756	-*	0,708
	Del45 SNP2	5 C	0,200 / 0,144	-*	0,643
	Del45 SNP2	5 T	0,700 / 0,661	-*	0,738
	SNP1 Del45	C 4	0,800 / 0,822	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 4	0,300 / 0,344	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 5	0,800 / 0,644	-*	0,487
	SNP1 Del45	T 5	0,200 / 0,167	-*	0,677
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,300 / 0,411	-*	0,736
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,200 / 0,404	-*	0,643
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,700 / 0,578	-*	0,520
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,700 / 0,711	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,300 / 0,322	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,200 / 0,156	-*	0,660
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,300 / 0,333	-*	1,000	
Jüngere Männer (N = 34)	SNP1	C	0,600 / 1,000	-*	0,018
	SNP1	T	0,600 / 0,414	-*	0,634
	Del45	4	0,800 / 0,897	-*	0,488
	Del45	5	0,600 / 0,552	-*	1,000
	SNP2	C	0,200 / 0,483	-*	0,355
	SNP2	T	1,000 / 0,966	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,200 / 0,483	-*	0,355
	Del45 SNP2	4 T	0,800 / 0,862	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 C	0,200 / 0,207	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,600 / 0,552	-*	1,000
	SNP1 Del45	C 4	0,600 / 0,897	-*	0,146
	SNP1 Del45	T 4	0,600 / 0,414	-*	0,634
	SNP1 Del45	C 5	0,600 / 0,552	-*	1,000
	SNP1 Del45	T 5	0,200 / 0,207	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,400 / 0,483	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,200 / 0,172	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,600 / 0,517	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,600 / 0,862	-*	0,205
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,600 / 0,414	-*	0,634
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,200 / 0,172	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,400 / 0,414	-*	1,000	
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1	C	1,000 / 0,966	-*	1,000
	SNP1	T	0,231 / 0,322	-*	0,749
	Del45	4	0,923 / 0,839	-*	0,685
	Del45	5	0,615 / 0,494	0,66	0,415
	SNP2	C	0,692 / 0,506	1,68	0,209
	SNP2	T	0,923 / 0,885	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,692 / 0,494	1,78	0,182
	Del45 SNP2	4 T	0,846 / 0,724	-*	0,505
	Del45 SNP2	5 C	0,308 / 0,172	-*	0,263
	Del45 SNP2	5 T	0,538 / 0,483	0,14	0,708
SNP1 Del45	C 4	0,923 / 0,805	-*	0,453	

Fortsetzung Tabelle 20					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Ältere Frauen (N = 100)	SNP1 Del45	T 4	0,231 / 0,322	-*	0,749
	SNP1 Del45	C 5	0,615 / 0,494	0,67	0,415
	SNP1 Del45	T 5	0,077 / 0,103	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,692 / 0,506	1,58	0,209
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,231 / 0,172	-*	0,699
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,538 / 0,483	0,14	0,708
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,846 / 0,690	-*	0,336
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,231 / 0,333	-*	0,541
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,077 / 0,103	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,231 / 0,287	-*	0,741
Jüngere Frauen (N = 64)	SNP1	C	1,000 / 0,962	-*	1,000
	SNP1	T	0,214 / 0,365	-*	0,354
	Del45	4	0,714 / 0,904	-*	0,087
	Del45	5	0,786 / 0,558	2,40	0,121
	SNP2	C	0,286 / 0,442	1,12	0,290
	SNP2	T	0,929 / 0,923	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,286 / 0,442	1,12	0,290
	Del45 SNP2	4 T	0,714 / 0,827	-*	0,450
	Del45 SNP2	5 C	0,143 / 0,135	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,786 / 0,538	2,79	0,095
	SNP1 Del45	C 4	0,786 / 0,865	-*	0,431
	SNP1 Del45	T 4	0,214 / 0,365	-*	0,354
	SNP1 Del45	C 5	0,786 / 0,538	2,79	0,095
	SNP1 Del45	T 5	0,214 / 0,115	-*	0,386
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,214 / 0,423	2,04	0,153
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,071 / 0,135	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,714 / 0,519	1,70	0,192
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,571 / 0,788	-*	0,165
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,143 / 0,346	-*	0,197
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,143 / 0,115	-*	0,674
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,214 / 0,308	-*	0,741	
Eltern (N = 200)	SNP1	C	1,000 / 0,977	-*	1,000
	SNP1	T	0,261 / 0,339	0,56	0,454
	Del45	4	0,870 / 0,842	-*	1,000
	Del45	5	0,696 / 0,571	1,31	0,252
	SNP2	C	0,522 / 0,458	0,34	0,562
	SNP2	T	0,913 / 0,915	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,522 / 0,463	0,28	0,597
	Del45 SNP2	4 T	0,783 / 0,740	0,19	0,660
	Del45 SNP2	5 C	0,261 / 0,158	-*	0,239
	Del45 SNP2	5 T	0,609 / 0,548	0,30	0,582
	SNP1 Del45	C 4	0,870 / 0,818	-*	0,773
	SNP1 Del45	T 4	0,261 / 0,333	0,49	0,485
	SNP1 Del45	C 5	0,696 / 0,571	1,31	0,252
	SNP1 Del45	T 5	0,130 / 0,136	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,522 / 0,458	0,34	0,562
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,217 / 0,158	-*	0,549
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,609 / 0,531	0,49	0,482
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,783 / 0,701	0,67	0,415
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,361 / 0,328	0,42	0,518
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,130 / 0,130	-*	1,000
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,261 / 0,311	0,24	0,625	
Kinder (N = 100)	SNP1	C	0,895 / 0,975	-*	0,162
	SNP1	T	0,316 / 0,383	0,30	0,587

Fortsetzung Tabelle 20					
Gruppe	Marker	Allel / Haplotyp	Frequenzen in Fällen / Kontrollen	Chi ²	P
Kinder (N = 100)	Del45	4	0,737 / 0,901	-*	0,068
	Del45	5	0,737 / 0,556	2,09	0,148
	SNP2	C	0,263 / 0,457	2,37	0,124
	SNP2	T	0,947 / 0,938	-*	1,000
	Del45 SNP2	4 C	0,263 / 0,457	2,37	0,124
	Del45 SNP2	4 T	0,737 / 0,840	-*	0,325
	Del45 SNP2	5 C	0,158 / 0,160	-*	1,000
	Del45 SNP2	5 T	0,737 / 0,543	2,37	0,124
	SNP1 Del45	C 4	0,737 / 0,877	-*	0,154
	SNP1 Del45	T 4	0,316 / 0,383	0,30	0,587
	SNP1 Del45	C 5	0,737 / 0,543	2,37	0,124
	SNP1 Del45	T 5	0,211 / 0,148	-*	0,438
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 C	0,269 / 0,444	2,09	0,148
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 C	0,105 / 0,148	-*	1,000
	SNP1 Del45 SNP2	C 5 T	0,684 / 0,519	1,71	0,191
	SNP1 Del45 SNP2	C 4 T	0,579 / 0,815	-*	0,037
	SNP1 Del45 SNP2	T 4 T	0,263 / 0,370	0,78	0,378
	SNP1 Del45 SNP2	T 5 T	0,158 / 0,136	-*	0,726
SNP1 Del45 SNP2	T 4 C	0,263 / 0,346	0,47	0,491	

SNP1 = rs2640908, SNP2 = rs2640909, Del45 = AB047537, * Berechnet mittels Fishers exaktem Test

9. Danksagung

Ich möchte mich für die außergewöhnliche Möglichkeit dieser Promotion in der Abteilung für Humanbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel bedanken, die Frau Professor Dittmar mir ermöglicht hat. Ferner danke ich Ihr für die Bereitstellung des Themas, der Materialien und besonders für die Betreuung und Unterstützung während meiner Dissertation, sowohl in universitären als auch in privaten Angelegenheiten.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. Hartl für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Eine große Hilfe während der Anfangsphase meiner Dissertation war Herr Dr. Tim Lu, welcher mich in die Grundlagen der Bioinformatik einwies und dem ich daher zu großem Dank verpflichtet bin.

Ein großer Dank richtet sich auch an die Probanden für die entgeltlose Teilnahme, ohne welche diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Für die finanzielle Unterstützung während der Promotion danke ich dem Land Schleswig-Holstein, welches für diese Arbeit ein Landesstipendium zur Verfügung gestellt hat.

Meinen Eltern gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung während meiner Studienzeit und der Zeit meiner Promotion, in der mein Vater meinen Weg leider nur allein begleiten konnte. Durch Eure Unterstützung und Euren Rückhalt war diese Arbeit erst möglich.

10. Eidstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meine Betreuerin, Frau Prof. Dr. M. Dittmar, nach Inhalt und Form meine eigene Arbeit ist. Ich habe keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet.

Die Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden und hat weder ganz noch in Teilen bereits einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Kiel, d. 04.10.2011
