

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik

**Geburtensaisonalität psychischer Störungen -
Zum Effekt von meteorologischen Variablen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Güthlein, geb. Naib Majani, Nora Samiha

2017

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozent. Dr. A. Rapp
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Teufel
Tag der Disputation:	07.04.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	1
1. Einleitung	2
1.1. Die Rolle der Geburtensaisonalität in der Medizin	2
1.2. Die Rolle der Geburtensaisonalität in der Psychiatrie.....	4
1.2.1. Erklärungsmodelle der Geburtensaisonalität	6
1.2.1.1. Einfluss des Vitamin D-Stoffwechsels.....	8
1.2.1.2. Virushypothese	8
1.2.2. Anpassungsstörung – ein mögliches Beispiel für eine fehlende spezifische Geburtensaisonalität.....	9
1.3. Data-Mining mit Hilfe der Support Vektor Maschine (SVM)	10
1.4. Gegenstand der Arbeit	12
1.5. Hypothesen.....	13
2. Methoden und Material.....	14
2.1. Datengewinnung	14
2.1.1. Patientendaten	14
2.1.2. Meteorologische Variablen.....	14
2.1.3. Kontrollgruppe	15
2.2. Jahreszeitendefinition.....	16
2.3. Analyse der Geburtensaisonalität im Vergleich zur Kontrollgruppe	16
2.3.1. Statistische Methode	17
2.4. Analyse mittels Support Vektor Maschine (SVM).....	17
2.4.1. Grundlage	17

2.4.2. Data-Mining Analyse	17
2.4.2.1. Bildung der zu analysierenden Gruppen	17
2.4.2.2. Randomisierung.....	19
2.4.2.3. Operationalisierung mittels RapidMiner 5.0	19
2.4.2.4. Rechenvorgang	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Ergebnisse der Analyse der Geburten psychischer Störungen hinsichtlich ihrer Saisonalität	24
3.1.1. Schizophrenie.....	25
3.1.2. Anpassungsstörung.....	27
3.1.3. emotional-instabile Persönlichkeitsstörung	29
3.1.4. Angststörung	31
3.1.5. Alkoholabhängigkeit.....	32
3.1.6. Alzheimer-Demenz.....	34
3.2. Ergebnisse der Data-Mining Analyse mittels Support Vektor Maschine (SVM).....	36
3.2.1. Rechnung (Input & Output)	36
3.2.2. Rechnung (Input_random & Output_random).....	36
4. Diskussion	37
4.1. Geburtensaisonalität der Baden-Württembergischen Normalbevölkerung	37
4.2. Ergebnisinterpretation	38
4.2.1. Geburtensaisonalität der weiteren psychischen Störungen	41
4.2.1.1. Alzheimerdemenz.....	42
4.2.1.2. Anpassungsstörungen.....	43

4.2.1.3. Alkoholabhängigkeit.....	43
4.2.1.4. Angststörung	44
4.2.1.5. emotional-instabile Persönlichkeitsstörung.....	44
4.2.2. Analyse der meteorologischen Daten mittels SVM.....	45
4.3. Fehlerbetrachtung	50
4. 3. Schlussfolgerung.....	53
5. Zusammenfassung.....	55
Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis:

bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
dwd	deutscher Wetterdienst
et al.	et alii; et aliae
etc.	et cetera
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
s.	siehe
Sogenn.	Sogenannte
SVM	Support Vektor Maschine
UKPP	Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
vgl.	vergleiche

1. Einleitung

Psychiatrische Erkrankungen sind Erkrankungen der Seele, wie sich aus dem griechischen Wort „psyche“ (ψυχή) ableiten lässt. Die Komplexität dieser Erkrankungen lässt sich aus der Bedeutung ihres Namens schließen, genauso wie die Dringlichkeit der Erforschung der Ätiologie und Therapie dieses Formenkreises.

Schon Hippocrates (460 vor Christus) erkannte die Relevanz der Geburtensaisonalität von Erkrankungen des Menschen (Torrey, Miller et al. 1997). Seitdem ist diese Thematik ein Bestandteil der epidemiologisch-demographischen Forschung. Die Erkenntnis über eine abweichende Geburtensaisonalität unterschiedlicher Erkrankungen bereichert den Antwortenpool zu den Fragen; „Wie und wann entstehen Erkrankungen?“ und vor allem dem: „Gibt es bisher wenig betrachtete Präventionsmaßnahmen?“. Diese Fragestellungen motiviert Wissenschaftler immer wieder dazu, dieses Thema zum Gegenstand ihrer Publikationen zu machen.

Die Geburtensaisonalität als eine Art der Ursachenerforschung auf den Formenkreis der psychiatrischen Erkrankungen anzuwenden zeigt eine Reihe von neuen Erklärungsmodellen auf, welche helfen können, diese besser zu verstehen.

1.1. Die Rolle der Geburtensaisonalität in der Medizin

Die unterschiedlichen Effekte auf das Geburtenverhalten des Menschen und dessen Konzeption ist Grundlage unterschiedlicher Untersuchungen und Theorienansätze. Eine spezifische Geburtensaisonalität des Menschen wird wissenschaftlich nicht mehr angezweifelt und ist in diversen epidemiologischen Studien belegt worden (Rojansky, Brzezinski et al. 1992, Lerchl, Simoni et al. 1993). Diese liegen, je nach Breitengrad, bei einem Minimum im Frühjahr oder im Herbst. Diese Saisonalität wurde bereits mehrfach untersucht und ist auf verschiedene biologische und soziokulturelle Einflüsse zurück zu führen (Cummings 2012). Die biologischen Hintergründe basieren vermutlich überwie-

gend auf den Einflüssen der Temperaturunterschiede die über das Jahr herrschen, sowie auf der schwankenden Lichtintensität der Jahreszeiten (Rojansky, Brzezinski et al. 1992, Wehr 2001). Diese meteorologischen Variablen beeinflussen den Menschen und dessen Konzeptionsbiologie geschlechterspezifisch: Die Hoden des Mannes und dessen Spermienbildung sind temperaturempfindlich. Daher ist die Spermienqualität in Sommermonaten herabgesetzt (Levine, Mathew et al. 1990). Folglich sind die Geburtenminima in Ländern nahe des Äquators in den Frühjahrsmonaten auf eine verminderte Konzeption während der Sommermonate, in denen extreme Temperaturmaxima herrschen, zurückzuführen (Rojansky, Brzezinski et al. 1992, Chamoun, Udoff et al. 1995, Wehr 2001). Bei Bevölkerungen, die höhere Breitengrade bevölkern, führt eine verminderte Sonnenscheindauer über den Tag während der Wintermonate zu einem Geburtenminimum in der Jahreszeit Herbst (Rojansky, Brzezinski et al. 1992). Der Einfluss des Lichtes auf den Melatonin und den Vitamin D3-Stoffwechsel des Menschen beeinflusst nach Meinungen unterschiedlicher Autoren auch den weiblichen Zyklus der Ovulation und des Endometriums (Rojansky, Brzezinski et al. 1992, Chamoun, Udoff et al. 1995). Rojansky et al. sprechen in ihrer Publikation von 1992 von einem „pro-gonadotropen-Effekt“ des Lichts auf den Menschen (Rojansky, Brzezinski et al. 1992). Im Tierexperiment zeigte die Injektion des Hormones Melatonin bei Hamstern eine negative Wirkung auf den Gonadotropin-Regelkreis (Stetson, Matt et al. 1976). Der Einfluss von Vitamin D3 wurde untermauert durch den Nachweis von Vitamin D3-Rezeptoren im Uterus, der Eileiter, der Ovarien, sowie den Hoden und der Prostata. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass dieses Hormon ebenfalls einen Einfluss auf die weiblichen Geschlechtsorgane und den damit verbundenen weiblichen Zyklus, sowie auch auf männliche Geschlechtsorgane habe (Stumpf and Denny 1989). Diese Erfahrungen über den Einfluss von meteorologischen Konstellationen auf die Geburtenverteilung über das Jahr bringt neue Erkenntnisse für das Resultat der invitro Fertilisation (Levine, Mathew et al. 1990, Chamoun, Udoff et al. 1995).

Beeinflussende Faktoren des Konzeptionsverhaltens können ebenfalls soziokulturell bedingt sein. So gibt es Theorien, nach denen der christlich geprägt Teil

der Bevölkerung durch den so genannten „Christmas Effect“ in ihrer Konzeption beeinflusst wird (Cesario 2002). Andere Autoren sehen eher den Einfluss der Sommerferien als Zeitpunkt gehäufter Konzeption, wodurch eine Saisonalität entstehen kann (James 1990).

Eine von der Normalbevölkerung abweichende Geburtensaisonalität wurde bereits in unterschiedlichen Erkrankungen des Menschen nachgewiesen. Darunter findet man Studien zu internistischen Erkrankungen, bspw. Diabetes mellitus Typ 1 (Rothwell, Gutnikov et al. 1999, Neu, Kehrer et al. 2000, Moltchanova, Schreier et al. 2009) oder Morbus Basedow und Hashimoto Thyreoiditis (Krassas, Tziomalos et al. 2007), sowie zu neurologischen Erkrankungen, bspw. Glioblastom (Staykov, Radespiel-Troger et al. 2009, Makino, Nakamura et al. 2011), Parkinson-Erkrankung (Torrey, Miller et al. 2000, Postuma, Wolfson et al. 2007) oder Multipler Sklerose (Fernandes de Abreu, Babron et al. 2009). Untersucht wurden auch psychiatrische Erkrankungen, bspw. die Schizophrenie und bipolare Störungen (Parker and Neilson 1976, Torrey, Miller et al. 1997).

Diese Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen und Schlussfolgerungen. Eine Saisonalität, die sich statistisch signifikant zu der Saisonalität der Normalbevölkerung unterscheidet, wurde bspw. für Diabetes Typ 1, Hashimoto Thyreoiditis, Morbus Basedow und Multiple Sklerose belegt (Neu, Kehrer et al. 2000, Krassas, Tziomalos et al. 2007, Fernandes de Abreu, Babron et al. 2009). Der Vitamin D-Stoffwechsel und eine mögliche Virusexposition während der Schwangerschaft wurden immer wieder als mögliche Ursache dieser Saisonalität diskutiert (Neu, Kehrer et al. 2000, Fernandes de Abreu, Babron et al. 2009).

1.2. Die Rolle der Geburtensaisonalität in der Psychiatrie

Die Erforschung der Geburtensaisonalität der psychiatrischen Erkrankungen hat ihren Ursprung vermutlich bei Tramer, der 1929 in seiner Publikation „Über die biologische Bedeutung des Geburtsmonates insbesondere für die Psychoseerkrankung“ Krankheiten des schizophrenen Formkreises auf ihre

Saisonalität untersuchte (Tramer 1929). Dabei stellte er einen Geburtenpeak in den Wintermonaten als erster Autor überhaupt fest. Diese signifikant unterschiedliche Saisonalität wurde bis dato vielfach repliziert. Torrey und Kollegen fassen 1997 die bis dahin erfasste Datenlage, insgesamt von 250 Studien, zu der Saisonalität des an Schizophrenie und bipolaren Störung erkrankten Patientenkollektives zusammen und kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass vor allem ein Geburtenpeak in den Winter- und Frühjahrsmonaten vorliegt (Torrey, Miller et al. 1997). Die Datenlage über die spezifische Saisonalität der Schizophrenie ist eine der meist replizierten epidemiologischen Auffälligkeiten (Davies, Welham et al. 2003). Battle et al. betonen zudem den Zusammenhang zwischen der Geburtensaisonalität und der Schizophrenie, der ihren Angaben nach bereits ausgiebig geprüft wurde und somit als erwiesen gilt (Battle, Martin et al. 1999). Torrey et al. fassen in ihrer Arbeit, zudem Artikel die sich anderen psychiatrischen Diagnosen widmen, wie z.B. Alkoholsucht, Autismus, Essstörungen oder Persönlichkeitsstörungen, zusammen (Torrey, Miller et al. 1997). Es zeigt sich, dass auch andere psychiatrische Erkrankungen eine eigenständige Geburtensaisonalität aufweisen. So sind auch über die Alkoholsucht diverse Daten bekannt. Goldberg et al. beschreiben eine statistisch-signifikant abweichende Geburtensaisonalität bei männlichen Alkoholkranken mit einem Geburtenpeak im Herbst (Goldberg and Newlin 2000), sowie Modestin et al. ein Geburtenpeak in den Monaten März bis Juli feststellen (Modestin, Ammann et al. 1995). Eine Häufung der Geburten der an Alkoholstörung erkrankten Patienten in den Wintermonaten wurde zudem von Rapp et al. beobachtet. Diese ist jedoch gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht signifikant unterschiedlich (Rapp et al. 2010). Zu dieser Beobachtung einer nicht signifikanten Geburtensaisonalität der Alkoholkrankheit kommen auch andere Autoren. Studien von Knugi et al. oder Watson et al. können ebenfalls keine signifikant abweichende Saisonalität nachweisen (Watson, Tilleskjoer et al. 1984, Kunugi, Nanko et al. 1998). Torrey et al. betrachten in ihrer Studie von 1997 zudem die Geburtensaisonalität der Angststörungen. Diese zeigte einen Geburtenpeak im Frühling (Parker 1978), diese Saisonalität konnte in anderen Studien nicht repliziert werden (Torrey, Miller et al. 1997). Zudem sind nur wenige Studien zur Geburten-

saisonalität der Persönlichkeitsstörung bekannt. Auch dieser Diagnose wird in einigen Studien eine eigenständige Geburtensaisonalität, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, nachgewiesen. Hafner et al. konnten einen Trend in den Monaten März bis Mai erkennen (Hafner, Haas et al. 1987). Bei Replikation dieser Beobachtung konnte die Geburtensaisonalität jedoch nicht bestätigt werden (Watson, Tilleskjor et al. 1984). Widersprüche tauchen überdies in der Datenlage zu der Alzheimer-Erkrankung auf (Torrey, Miller et al. 2000). Einige Studien bestätigen eine Saisonalität der Geburten (Philpot, Rottenstein et al. 1989, Vezina, Houde et al. 1996), andere konnten keine eigenständige Saisonalität nachweisen (Ptok, Papassotiropoulos et al. 2001). Die Datenlage der Geburtensaisonalität psychischer Störungen, mit Ausnahme der Schizophrenie und der bipolaren Störung, ist bisher nur sehr widersprüchlich, bzw. gar nicht erforscht (Castrogiovanni, Iapichino et al. 1998). Weitere Arbeiten sind also sinnvoll.

1.2.1. Erklärungsmodelle der Geburtensaisonalität

Für die spezifische Geburtensaisonalität der Schizophrenien sind diverse Erklärungsansätze diskutiert worden. Grundsätzlich ist zu erwähnen, dass die Schizophrenien Erkrankungen noch unbekannter Genese sind. Nach aktuellem Stand der Forschung handelt es sich wahrscheinlich zu einem relevanten Anteil um eine entwicklungsneurologische Erkrankung, d.h. der Erkrankungsbeginn liegt früh, möglicherweise sogar pränatal, im Leben eines Betroffenen. Die Untersuchung der Saisonalität schizophrener Störungen fokussiert sich weitestgehend auf diesen Punkt der Ätiologieforschung.

Interessant, aber noch wenig untersucht ist dabei die Fragestellung, wie spezielle meteorologische Konstellationen unterschiedliche Mechanismen beeinflussen können, die mögliche intrauterine Schäden beim Fötus hervorrufen.

Autoren sprechen von „stressproduzierendem“ Wetter, wobei die alleinigen meteorologischen Verhältnisse die Entwicklung des Fötus beeinflussen können (Kinney 1993). Andere Theoriemodelle thematisieren den Einfluss der Sonnenscheindauer auf die Hormonsynthese, die den ungeborenen Organismus nega-

tiv beeinflussen könnte (McGrath 1999, McGrath, Eyles et al. 2010, Pan, Jin et al. 2012). Die Dauer der Regenzeit in den Tropen ist ein weiterer, möglicher Risikofaktor in Erklärungsmodellen (Messias, Mourao et al. 2006). Nicht nur der primäre meteorologische Einfluss auf den Körper könnte eine Rolle spielen, sondern auch die durch bestimmte Wetterverhältnisse hervorgerufene vermehrte Infektionserregerreplikation, die durch günstige Wetterkonstellationen Virus-epidemien hervorrufen können. Studien von Cordes befassen sich ausschließlich mit den unterschiedlichen Wetterverhältnissen und deren Einfluss auf die Virusreplikation. Cordes kommt zu dem Schluss, dass gerade die Unterschiede zwischen Zyklon und Antizyklonen eine Virusvermehrung fördere (Cordes 1955). Durch eine Virusinfektion der schwangeren Mutter könnten durch intrauterine Übertragung Schäden beim Fötus hervorgerufen werden, die die Vulnerabilität einer psychiatrischen Erkrankung erhöht (O'Callaghan, Sham et al. 1991, Battle, Martin et al. 1999).

Grundannahme und Grundvoraussetzung all dieser Theorien sind über das Jahr gesehen unterschiedliche meteorologische Verhältnisse, die eine bestimmte Jahreszeit definieren. Solche meteorologischen Konstellationen werden als Witterung bezeichnet (Quelle: Deutscher Wetterdienst 1996-2014). Diese Witterungen sind auf der Nord- und Südhalbkugel zeitlich versetzt, daher sind auch die Geburtensaisonalitäten der Schizophrenie unterschiedlich. Die Geburtenpeaks der Schizophrenie befinden sich somit in den Wintermonaten der südlichen Hemisphäre, die nicht in den selben Zeitraum fallen, wie die der nördlichen Hemisphäre (Torrey, Miller et al. 1997). Eindrücklich sind die Beobachtungen von McGrath et al., die in einer Studie in Australien die untersuchte Population nach Zuwanderern von der Nordhalbkugel sondierten und teilten. Die zugewanderte schizophrene Population zeigte eine Geburtensaisonalität der nördlichen Hemisphäre entsprechend, während das Kollektiv, das der südlichen Hemisphäre entstammte, eine Geburtenhäufung im zweiten und dritten Quartal des Jahres aufwies. Diese Monate entsprechen dem australischen Herbst und Winter (McGrath, Welham et al. 1995). Darüber hinaus sind in den Breitengraden, die nahe dem Äquator liegen und demnach nur geringere Schwankungen in der jahreszeitlichen Witterung aufweisen, nur wenig signifikante bis keine

Geburtensaisonalitäten zu verzeichnen (Davies, Welham et al. 2003, Kinney, Teixeira et al. 2009).

1.2.1.1. Einfluss des Vitamin D-Stoffwechsels

Der Ansatz, der davon ausgeht, dass sich durch die Beeinflussung des Vitamin D3-Stoffwechsels, hervorgerufen durch die Sonnenscheinintensität während der Schwangerschaft, das Risiko der Schizophrenie Erkrankung erhöht, wird vermehrt in der Literatur diskutiert (Torrey, Miller et al. 1997). Vitamin D3 wird eine entscheidende Rolle in der Entwicklung des Gehirnes zugesprochen, die durch exogene Faktoren, wie Sonnenlicht, in diesem Zusammenhang beeinflusst werden könnten (McGrath 1999). Durch den Nachweis von Rezeptoren für Vitamin D im zentralen Nervensystem und im Gehirn von Ratten und Menschen wurden diese Vermutungen unterstützt (Stumpf, Sar et al. 1982, Veenstra, Prufer et al. 1998, Eyles, Smith et al. 2005). Es wurde eine erhöhte Verteilung von Vitamin D3 Rezeptoren in dem Hypothalamus und den Neuronen der Substantia nigra festgestellt (Eyles, Smith et al. 2005). Verhaltensstudien von Pan et al. untersuchten weitergehend den Einfluss von Vitamin D3-Diäten während der Schwangerschaft von Ratten-Weibchen auf deren Nachkommen. In diesen Studien wurden die Nachkommen von 56 Sprague-Dawleys Ratten-Weibchen mit unterschiedlich geringem Vitamin D3 Serumlevel auf ihr Verhalten hin untersucht. Es zeigte sich eine gesteigerte Ängstlichkeit der Jungen, in Form von gesteigerter Körperpflege. Dieses Verhalten wurde zudem während Interaktion mit anderen Artgenossen beobachtet. Ebenfalls zeigten die Jungtiere eine reduzierte Neigung zum Klettern eines erbauten Gerüsts und eine allgemein geringere Bewegungsaktivität (Pan, Jin et al. 2012). Die These, die das Sonnenlicht mit Vitamin D3 und den Einfluss auf psychiatrische Erkrankungen in einen Zusammenhang bringt, ist jedoch nicht vollkommen zweifelsfrei. Andere Studien finden keinen Zusammenhang (McGrath, Eyles et al. 2003).

1.2.1.2. Virushypothese

Der Einfluss von einer intrauterinen Virusexposition ist nicht zuletzt nach der Entdeckung des Schadenpotentials von teratogenen Viren ein wichtiger Punkt

in der heutigen Gesundheitsprävention. Ein möglicher Effekt von einem Virus-schaden während der Schwangerschaft wird zudem immer wieder im Zusammen-hang mit psychiatrischen Erkrankungen im späteren Leben genannt (Torrey, Miller et al. 1997, Brown 2011). Der Nachweis von einem Zusammen-hang von Schizophrenie und entzündlichen Prozessen und deren Immunant-wort im Blut und Liquor von erkrankten Patienten weisen weitergehend in diese Richtung (Müller, Ackenheil et al. 1991, Potvin, Stip et al. 2008). Ebenfalls für einen intrauterinen Virusschaden sprechen eine Reihe von Studien, die eine erhöhte Geburtenrate von an Schizophrenie erkrankten Personen verzeichnen, die einer Influenza Epidemie folgen (Kendell and Kemp 1989, Mednick, Machon et al. 1990, O'Callaghan, Sham et al. 1991). Studien, die den Nachweis von Virusantikörpern im Serum und/oder Liquor untersuchen versuchen diese Hypo-these zu untermauern (King, Cooper et al. 1985, Kaschka, Negele-Anetsberger et al. 1988, Karlsson, Bachmann et al. 2001). Trotz all der richtungsweisenden Studien ist der Zusammenhang zwischen Viruserkrankungen in der Schwan-gerschaft und dem Risiko einer späteren psychiatrischen Erkrankung im Leben der Nachkommen noch nicht vollkommen belegt (Crow and Done 1992).

1.2.2. Anpassungsstörung – ein mögliches Beispiel für eine fehlende spe-zifische Geburtensaisonalität

Nach dem aktuellen Wissensstand beschäftigen sich keine Studien mit dem Thema der Geburtensaisonalität der Anpassungsstörung, somit ist eine mögli-che Saisonalität weder be- noch widerlegt. Zu biologischen Variablen in der Entstehung der Erkrankung ist die Datenlage dünn (Sonnenmoser 2007). Laut ICD-10-Klassifikation der WHO wird die Anpassungsstörung F43.2 als eine Er-krankung bei der „(...) Zustände von subjektiver Bedrängnis und emotionaler Beeinträchtigung“, die „(...) während des Anpassungsprozesses und einer ent-scheidenden Lebensveränderung oder nach belastenden Lebensereignissen auftreten“ (Dilling and Freyberger 2006) definiert. Weiter zur Ätiologie und Ge-nese wird beschrieben, dass „(...) die individuelle Prädisposition oder Vulnera-bilität (...) bei dem möglichen Auftreten (...) eine bedeutsame Rolle [spielt]; es ist dennoch davon auszugehen, dass das Krankheitsbild ohne die Belastung

nicht entstanden wäre.“ (Dilling and Freyberger 2006). Diese Definition weist auf eine aus situativen Faktoren resultierende Genese dieser Erkrankung hin. Als Folgerung daraus würde man keine spezifische Geburtensaisonalität der Menschen, die an Anpassungsstörung leiden, erwarten. Aus diesen Überlegungen heraus erscheint es möglich, Menschen mit Anpassungsstörung als klinische Kontrollgruppe für Erkrankungen mit wahrscheinlicher Geburtensaisonalität einzusetzen, wie in der vorliegenden Untersuchung geschehen.

1.3. Data-Mining mit Hilfe der Support Vektor Maschine (SVM)

Data-Mining Prozesse ermöglichen die Klassifikation von großen Datenmengen. Eine große Anwendung finden sie bspw. in der Marktwirtschaft, in der das Kaufverhalten von Kunden mittels Data-Mining analysiert werden kann, um so Vorhersagen auf Kaufentwicklungen zu machen. In der Medizin ist die Verwendung von Data-Mining in unterschiedlichen Fächern zur Anwendung gekommen, vorzugsweise zur Klassifikation von Patientenattributen, um diagnostische Verfahren zu testen oder Risikokonstellationen zu identifizieren (Amaral, Lopes et al. 2013, Iwabuchi, Liddle et al. 2013).

Bei Untersuchungen der Geburtensaisonalität psychiatrischer Erkrankungen ist der χ^2 -Test ein häufig verwendetes Standardvorgehen zur Darstellung von Unterschieden (Torrey, Miller et al. 1997). Die Nutzung einer Data-Mining Maschine, bzw. des Data-Minings, wurde in diesem Zusammenhang jedoch bisher, nach aktuellem Wissenstand, noch nicht genutzt. Diese Methode könnte Muster aufzeigen, die mit den bisherigen Mittelwertvergleichen nicht detektierbar sind.

Die Data-Mining Maschine, unter Verwendung des RapidMiners 5.0 (Rapid-I GmbH), ermöglicht die Analyse von Datensätzen mittels nichtlinearer Analyse. Der RapidMiner 5.0 wurde als eine Open Source Software von der Universität Dortmund entwickelt. Eine Data-Mining Maschine beschäftigt sich mit der Frage, ob man ein vorerst als zufällig eingestuftes Ereignis vorhersagen kann (RapidMiner 5.0 Benutzerhandbuch 2010). Bei der Data-Mining Maschine han-

delt es sich also nicht um eine „Maschine“, sondern um eine Analysetechnik¹. Der Begriff hat sich jedoch etabliert.

Diese Art der statistischen Analyse kann mithilfe von Merkmalen (im Folgenden Attribute genannt) Vorhersagen auf einen unbekanntem Datensatz treffen.

Für die folgende Arbeit bedeutet das, dass für eine psychiatrische Erkrankung Attribute in die Data-Mining Maschine eingespeist werden müssen, mit denen man das Erkrankungsrisiko charakterisieren kann. Dadurch wird versucht Vorhersagen über die Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Kollektivs zu machen. In der Literatur ist für die Erkrankung der Schizophrenie eine Reihe an möglichen Risikofaktoren diskutiert worden (s. Abschnitt Erklärungsmodelle der Geburtensaisonalität). Die spezifische Geburtensaisonalität ist weitestgehend belegt (Torrey, Miller et al. 1997). Daher ist diese Erkrankung eine gute Analysegrundlage. Unabhängig von welchem spezifischen Risikofaktor ausgegangen wird, ist jedoch der Zusammenhang zwischen der aktuellen Witterung und den beeinflussenden Faktoren des Erkrankungsrisikos nicht wegzudiskutieren (Torrey, Miller et al. 1997). Wenn man diesen Kontext genauer betrachtet, stößt man an die Grenzen der bisherigen statistischen Methoden. Eine Analyse aller meteorologischen Daten ist kaum möglich. Jedoch ist gerade das Zusammenspiel der verschiedenen Variablen interessant, die als Attribute die Erkrankungswahrscheinlichkeit beschreiben könnten. Als Recheninstrument bietet sich die Support Vektor Maschine (SVM)² an. Die SVM kann mithilfe von Trainingsdaten lernen und durch Bildung einer Hyperebene Datensätze klassifizieren (Markowetz 2003). Somit werden trotz der großen Datenmenge Zusam-

¹ Wikipedia, D. f. E. 08.05.2013. "Support Vector Maschine." Retrieved 05.08., 2012, from http://de.wikipedia.org/wiki/Support_Vector_Machine

² Die Übersetzung aus dem Englischen, „Stützvektormaschine“ oder „Stützvektormethode“, ist nicht gebräuchlich (Wikipedia, D. f. E. (08.05.2013). "Support Vector Maschine." Retrieved 05.08., 2012, from http://de.wikipedia.org/wiki/Support_Vector_Machine).

menhänge sichtbar, die zuvor nicht erkennbar waren. Diese Methode könnte neue Einblicke in die Geburtensaisonalität ermöglichen.

1.4. Gegenstand der Arbeit

Gegenstand dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, die Geburtensaisonalität der Schizophrenie in einer Stichprobe der Tübinger Universitätsklinik zu replizieren und zusätzlich weitere psychiatrische Störungen hinsichtlich einer statistisch signifikanten, unterschiedlichen Geburtensaisonalität im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen. Weitergehend soll der Einfluss des Wetters auf die Saisonalität der Schizophrenie mittels des Data-Minings getestet werden.

1.5. Hypothesen

1. Es wird erwartet, dass die Geburtsaisonalität von Patientinnen und von Patienten mit Schizophrenie eine signifikante Abweichung von der Geburtensaisonalität der Normalbevölkerung aufweist.
2. Es wird erwartet, dass die Geburtsaisonalität von Patientinnen und von Patienten mit Alzheimer-Demenz eine signifikante Abweichung von der Geburtensaisonalität der Normalbevölkerung aufweist.
3. Es wird erwartet, dass die Geburtsaisonalität von Patientinnen und von Patienten mit Alkoholerkrankung eine signifikante Abweichung von der Geburtensaisonalität der Normalbevölkerung aufweist.
4. Es wird erwartet, dass die Geburtsaisonalität von Patientinnen und von Patienten mit emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung eine signifikante Abweichung von der Geburtensaisonalität der Normalbevölkerung aufweist.
5. Es wird erwartet, dass die Geburtsaisonalität von Patientinnen und von Patienten mit Angststörung eine signifikante Abweichung von der Geburtensaisonalität der Normalbevölkerung aufweist.
6. Es wird erwartet, dass die Geburtsaisonalität von Patientinnen und von Patienten mit Anpassungsstörung *keine* signifikante Abweichung von der Geburtensaisonalität der Normalbevölkerung aufweist.
7. Die Witterungsdaten für den Zeitraum der Schwangerschaft und den ersten 9 Lebensmonaten eines Individuums ermöglichen mittels Support Vektor Maschine eine Unterscheidung zwischen Individuen mit Schizophrenie und Individuen mit Anpassungsstörung.

2. Methoden und Material

2.1. Datengewinnung

2.1.1. Patientendaten

Eingeschlossen wurden Patienten mit den ICD-10 Diagnosen F60.3 (emotional instabile Persönlichkeitsstörung), F00 (Demenz bei Alzheimererkrankung), F10.2 (Alkoholabhängigkeit), F43.2 (Anpassungsstörung), F41. (Angststörung; mit eingeschlossen wurden die Diagnosen F41.0, F.41.1, F41.2, F41.3 und F41.9), F20. (Schizophrenie; mit eingeschlossen wurden die Diagnosen F20.0, F20.1, F20.2, F20.3, F20.4, F20.5, F20.6, F20.8 und F20.9), welche im Zeitraum vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2010 in einer der psychiatrischen Ambulanzen (Hochschulambulanz, Geriatrisches Zentrum, Psychiatrische Institutsambulanz Erwachsene) oder teilstationär (Suchttagesklinik, Tagesklinik Wildermuthstrasse, Tagesklinik Wielandshöhe) behandelt wurden.

Die Patientendaten, die klinisch gestellte Diagnose nach ICD-10 bzw. ICD-9, die Geburtsdaten und das Geschlecht wurden als EXCEL-Tabelle dem Dokumentationssystem der Klinik entnommen. Dieser Datensatz wurde zunächst für Wiederkehrer, d.h. mehrfach aufgenommener Patienten, korrigiert.

2.1.2. Meteorologische Variablen

Als meteorologische Variablen wurden für, im Folgenden näher bezeichnete Lebensabschnitte, jedem Patienten zugehörige meteorologische Daten zugeordnet. Die meteorologischen Variablen wurden vom Deutschen Wetterdienst zur Verfügung gestellt (Quelle: Deutscher Wetterdienst 1996-2014). Berücksichtigt wurden monatliche Durchschnittstemperatur, durchschnittliche monatliche Niederschlagsmenge und durchschnittliche monatliche Sonnenscheindauer. Der Datensatz des Deutschen Wetterdienstes beinhaltet durchschnittliche Niederschlagsmengen und mittlere Temperaturen der jeweiligen Monate für die Jahre 1881 bis 2010. Für die durchschnittliche Sonnenscheindauer standen erst ab dem Jahr 1950 Daten zur Verfügung. Für Patienten mit dem Geburtsjahr vor 1950 ergaben sich somit fehlende Werte. Die jeweiligen Wettervariablen wur-

den dann den jeweiligen Geburtsdaten der Patienten und den Kontrollen zugeordnet. Dies erfolgte mittels EXCEL-Software (Version 2007).

Bei den Wetterdaten handelt es sich um Gebietsmittel. Diese entstehen, indem die einzelnen Wetterstationen auf ein Raster übertragen wurden und somit die durchschnittliche Temperatur (bzw. Sonnenscheindauer, Regenmenge) für ein bestimmtes Gebiet, in diesem Fall Deutschland, ermittelt wurde (Kaspar, Müller-Westermeier et al. 2013).

2.1.3. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienten Geburtsdaten der Allgemeinbevölkerung aus Baden-Württemberg, die einer entsprechenden Statistik des Statistischen Landesamt Baden-Württemberg (Referat 21 „Bevölkerungsstatistiken, Ausländerzentralregister“) entnommen wurden und freundlicherweise für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt wurden. Die Daten erfassen alle Lebendgeborenen von 1946 bis 2009 im Bundesland Baden-Württemberg. Der Datensatz zeigt die Geburtenverteilung der Normalbevölkerung auf; feststellbar sind Höchststände in den Monaten Mai und Juli, sowohl für die Gesamtzahl der Bevölkerung, als auch für den nach Geschlecht getrennten Datensatz.

Aus diesen Daten wurde eine Kontrollgruppe für das Patientenkollektiv gebildet. Diese Kontrollgruppe besteht aus dem Zeitintervall in dem jeweils 90% der Patienten einer zu untersuchenden Diagnose geboren sind. Um dieses Zeitintervall zu bilden, wurden die Daten der Normalbevölkerung nach weiblichen und männlichen Individuen getrennt und für die jeweiligen Monate der Mittelwert der Geburten errechnet. Dieser Mittelwert wurde durch die Anzahl der gesamten Lebendgeburten des jeweiligen Geschlechtes geteilt und mit 100 multipliziert, was den prozentualen Mittelwert der Lebendgeburten nach Geschlecht für den jeweiligen Monat ergibt. Dieses Ergebnis wurde wiederum durch 100 dividiert und mit der Anzahl der dieser Kontrolle zugeordneten Patienten (bspw. Schizophrenie-erkrankter Patienten) die ebenfalls nach Geschlecht aufgeteilt sind, multipliziert. Anschließend wurden die Werte auf ganze Zahlen gerundet. Diese Berechnung wurde für die unterschiedlichen Kontrollgruppen jeder Diagnose

und getrennt nach Geschlecht mittels EXCEL für Windows (Version 2007) durchgeführt.

2.2. Jahreszeitendefinition

Die Monate eines Jahres wurden einheitlich in 4 Jahreszeiten geteilt und mithilfe der meteorologischen Jahreszeitendefinition in Winter, Sommer, Herbst und Frühling definiert³. Die Monate Dezember, Januar und Februar wurden als Winter; März, April und Mai als Frühling; Juni, Juli, August als Sommer und September, Oktober und November als Herbst definiert. Dies entspricht einer üblichen Vorgehensweise in der Literatur (Torrey, Miller et al. 1997).

2.3. Analyse der Geburtensaisonalität im Vergleich zur Kontrollgruppe

Jedem Fall (Datensatz), darin einbezogen sind Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr), Geschlecht und Diagnose wurde die passende Jahreszeit zugeordnet. Es wurden definiert: Winter: November/Dezember/Januar, Frühling: Februar/März/April, Sommer: Juni/Juli/August und Herbst: September/ Oktober/ November. Fälle jeder Diagnose wurden in einer gesonderten Datei abgespeichert. Die gleiche Aufteilung nach den Jahreszeiten wurde mit den jeweiligen Kontrollgruppen durchgeführt. Die jeweilige Diagnose wurde ebenfalls verschlüsselt.

Die Analyse der Daten erfolgte unter zu Hilfenahme des Statistik Programmes SPSS 7.0. Es wurde mittels einer Kreuztabelle ein Chi-Quadrat-Test gerechnet, der jeweils die Verteilung der Mittelwerte der Geburtsjahreszeit mit den zugehörigen Kontrollen vergleicht. Ergänzend erfolgte eine zusätzliche Subanalyse in der nach Geschlecht getrennt wurde. Für die Diagnose Schizophrenie wurde zudem eine Analyse der jeweiligen Geburtsmonate des gesamten Patientenkollektives und nach Geschlechtern aufgeteilt durchgeführt.

³ Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. (06.06.2013). "Jahreszeit." Retrieved 15.06,2011, from <http://de.wikipedia.org/wiki/Jahreszeit>.

2.3.1. Statistische Methode

Der Chi-Quadrat-Test errechnet die Häufigkeitsverteilungen der zu untersuchenden Attribute ⁴. χ^2 wird größer je unterschiedlicher die Verteilung der untersuchten Patientenkollektive zu der Geburtenverteilung der Kontrolle ist. Im Rückschluss wird das Signifikanzniveau p kleiner je größer der Unterschied zwischen den Gruppen ist. Ist p kleiner als das in dieser Arbeit festgelegte Signifikanzniveau 5% ($p=0,05$), ist ein signifikanter Unterschied nachweisbar. Ist p größer als das Signifikanzniveau, bedeutet dies nicht, dass kein Unterschied besteht, sondern lediglich dass kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte.

2.4. Analyse mittels Support Vektor Maschine (SVM)

2.4.1. Grundlage

Es wurde Data-Mining mittels der Software RapidMiner 5.0 (Rapid-I GmbH) operationalisiert. Die Rechnung erfolgte mittels der sogenn. Support Vektor Maschine (SVM). Als „Kontrollen“ diente in diesem Fall das Patientenkollektiv der Menschen mit Anpassungsstörungen (F43.2).

2.4.2. Data-Mining Analyse

2.4.2.1. Bildung der zu analysierenden Gruppen

Zu Beginn der Rechnung benötigt die Analysetechnik der SVM einen Ausgangsdatensatz, den sie als Berechnungsgrundlage benutzen kann, sowie einen Zieldatensatz, für den Wahrscheinlichkeiten berechnet werden können (RapidMiner 5.0 Benutzerhandbuch 2010). Es müssen zwei Datensätze vorhanden sein, bei denen die Diagnosen (F20. Schizophrenie; F43.2 Anpassungsstörung) zugeordnet sind. Beide Datensätze müssen über die gleichen Attribute verfügen, die dem RapidMiner 5.0 im Ausgangsdatensatz als „Trainingsdaten“ dienen. Als Attribute dienen die meteorologischen Variablen, also

⁴ Wikipedia, D. f. E. "Chi-Quadrat-Test." Retrieved 20.08, 2011, from <http://de.wikipedia.org/wiki/Chi-Quadrat-Test#Vierfeldertest>.

Niederschlagsmenge, Durchschnittstemperatur und Sonnenscheindauer, in den 9 Monaten vor und nach der Geburt.

Die Patientendaten der an Schizophrenie erkrankten wurden zunächst in zwei randomisierte Gruppen geteilt (mittels www.random.org). Dieses Verfahren wird auch auf den Datensatz der an Anpassungsstörung erkrankten Patienten angewandt. Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind bekommen als Kennung die Zahl 1 zugewiesen, die an Anpassungsstörung erkrankt sind, die Zahl 2. Somit ergeben sich für beide Krankheitsbilder je zwei Gruppen.

Für die Schizophrenie werden diese beiden Gruppen im Folgenden „Input_Schizophrenie“ für den Ausgangsdatsatz und „Output_Schizophrenie“ für den Zieldatsatz genannt. Die Datensätze erhalten folgende Attribute: für den jeweiligen Geburtsmonat die entsprechenden meteorologischen Variablen (Sonnenschein, Regenmenge und Temperatur). Zusätzlich für jeden der Monate neun Monate vor und jeden der neun Monate nach dem Geburtsmonat die bereits genannten meteorologischen Variablen. Zudem als weitere Attribute die Summe der meteorologischen Variablen für die einzelnen Schwangerschaftstrimeni, zusätzlich die Summe der meteorologischen Variablen für die ganzen 9 Monate der Schwangerschaft (s. Tabelle 1, Rechenschritte mittels SVM).

Diese Zuteilung wird ebenso für den Datensatz der Anpassungsstörungen durchgeführt. Der Datensatz der Ausgangspopulation der Anpassungsstörung wird „Input_Anpassungsstörung“ und der der zu untersuchenden Population wird „Output_Anpassungsstörung“ genannt.

Die beiden Input Datensätze und Output Datensätze werden zusammengefasst unter INPUT und OUTPUT. Diese Datensätze beinhalten jetzt beide Populationen mit den zugehörigen Attributen.

Mittels SVM wird nun mithilfe derjenigen Attribute, die als Trainingsdaten dienen, eine Hyperebene errechnet. Dadurch lässt sich der zu untersuchende Datensatz OUTPUT bestimmen.

2.4.2.2. Randomisierung

Die obig beschriebenen berechneten Daten werden mit einem Datensatz verglichen, in dem die Einzeldaten nicht der Diagnosegruppe (Anpassungsstörung und Schizophrenie) folgen, sondern rein zufällig einer Gruppe zugeordnet werden. Mittels „random.org“ wurden für diese Analyse die mit 1 und 2 definierten Diagnosen randomisiert. Diese nun zufällig zugeordneten Diagnosen mit den Trainingsvariablen wurden unter Input_random und Output_random ebenfalls durch die SVM analysiert.

2.4.2.3. Operationalisierung mittels RapidMiner 5.0

Um einen Rechenvorgang im RapidMiner 5.0 durchzuführen, muss vorerst der Speicherort gewählt werden. Der RapidMiner 5.0 arbeitet mit dem Namen „Repository“ als Überbegriff für Datensätze. „Operators“ werden die verschiedenen Rechenmodule genannt. Die in EXCEL formatierten Datensätze werden in den RapidMiner 5.0 eingelesen und erscheinen als Repository, um mit den einzelnen Rechenschritten verbunden zu werden. Die einzelnen Variablen müssen zuerst mittels RapidMiner 5.0 definiert werden. Der RapidMiner 5.0 kann nur so erkennen, ob eine Variable als „Attribut“, also als Trainingsvariable gilt oder als festgelegte Definition (ob ein Patient an Schizophrenie oder an Anpassungsstörung erkrankt ist). Der RapidMiner 5.0 führt automatisch beim Importieren der Daten durch die verschiedenen Schritte. Die Spaltenbeschriftung muss als „name“ definiert werden. Die „group“, welche die Diagnose kennzeichnet (Diagnose „1“ oder „2“), muss als nominales „label“ beschriftet werden. Für alle Attribute muss festgelegt werden, dass sie als „Messzahl“ definiert sind. Der RapidMiner 5.0 schlägt für die Attribute den Typ (z.B. „real“, „numeric“, „polynomial“) vor. Bei der Menge an Daten ist es möglich vorerst nur die Diagnose als nominales „label“ zu definieren und die Attribute in einem späteren Schritt insgesamt als „numeric“ bzw. „real“ festzulegen.

Um eine Berechnung mittels des RapidMiners 5.0 durchzuführen muss ein Schaltkreis im Prozessfenster erstellt werden. Die Input und Output Datensätze werden mittels „drag and drop“ Methode in das Fenster gezogen.

Das Prozessfenster stellt sich wie folgt dar (vgl. Abbildung 1).

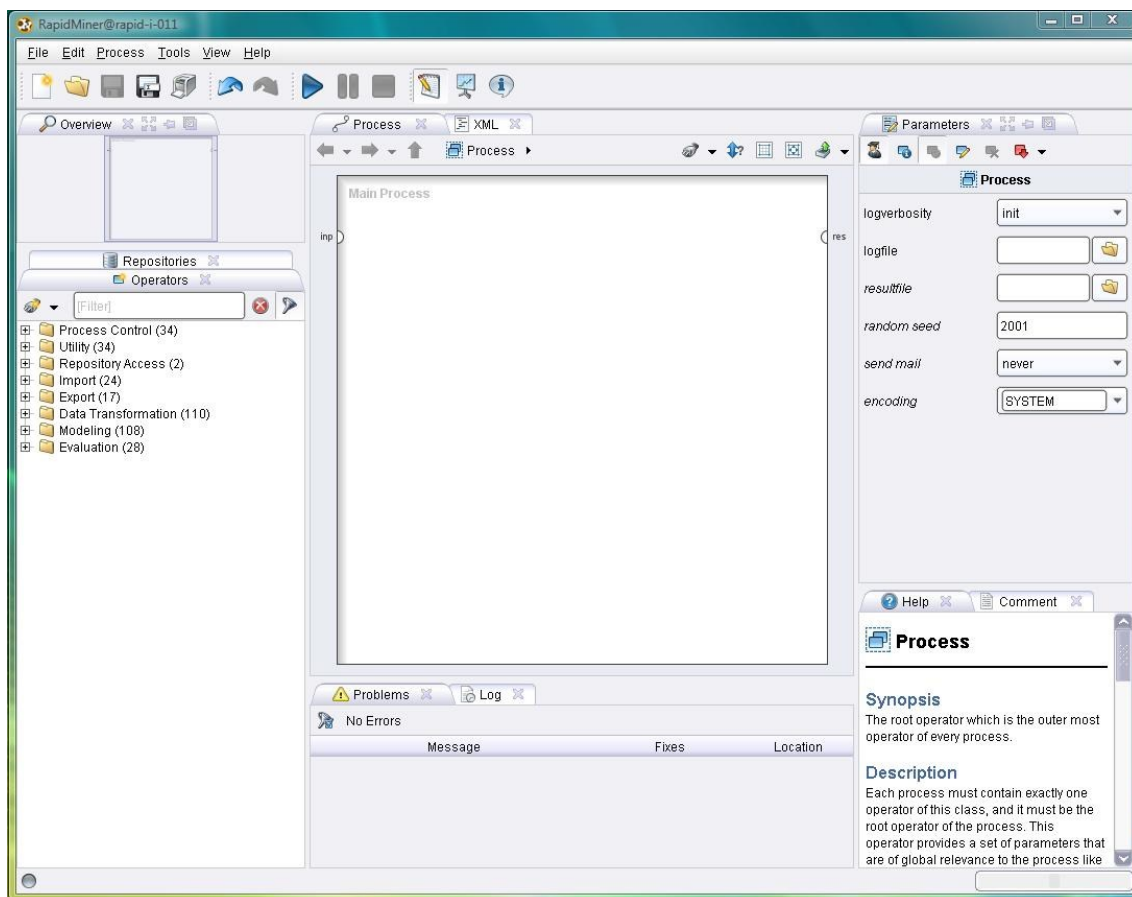


Abbildung 1: Design Perspektive von RapidMiner 5.0 (RapidMiner 5.0 Benutzerhandbuch 2010)

Beide Datensätze, der Trainingsdatensatz und der Zieldatensatz, werden mittels „drag and drop“ in das Prozessfenster gezogen und positioniert. Im Folgenden wird beschrieben, wie die einzelnen Schritte zusammengefügt werden.

Unter Operatos „Modeling“ findet man in der Untergruppe „Classification and Regression“ den Link „Support Vector Modeling“ und daraufhin die „Support Vector Machine“. Diese wird in das Prozessfenster gezogen und wie in Abbil-

dung 2 mit dem ersten Retrieve verbunden. Den Operator „Replace Missing Values“ findet man unter Data „Transformation“/ „Data Cleansing“. Um nun die noch nicht als „Messzahlen“ festgelegten Attribute zu bestimmen, benutzt man den Operator „Nominal to Numeric“, der die Attribute entweder als „Numeric“ oder als „reale“ Zahl definiert. Er ist unter „Data Transformation“/ „Type Conversion“ zu finden. Den Operator „Multiply“ findet man unter „Prozess Control“. Unter „Modeling“ findet man „Model Application“ und unter diesem Link den Operator „Apply Model“. Zum Ende des Prozesses benötigt man den Operator Performance, der die Darstellungsform des Prozesses bestimmt und die Results view beeinflusst. Unter „Evaluation“ findet man unter „Performance Measurement“/ „Classification and Regression“ den Operator „Performance (Binominal Classification)“. Nachdem alle Operatoren wie in Abbildung 2 miteinander verbunden wurden, kann der Prozess mit dem Pfeilsymbol gestartet werden. Der RapidMiner 5.0 wechselt hiernach automatisch in die Results view.

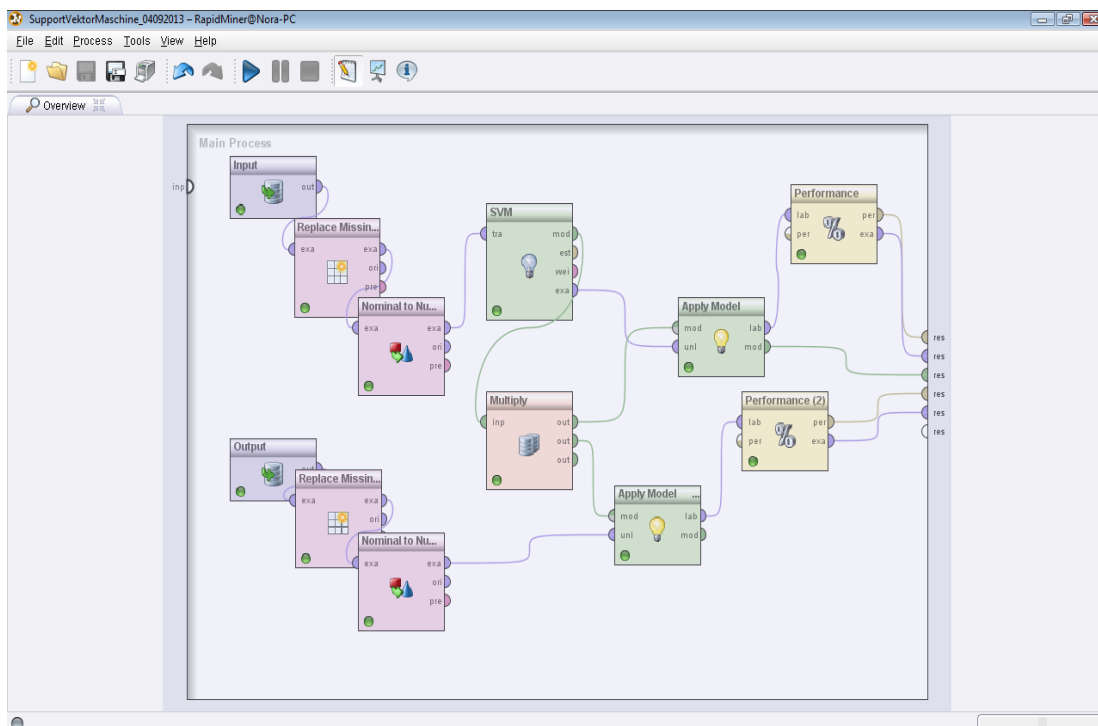


Abbildung 2: Prozessfenster der Rechenschritte 1. und 2. mittels SVM durch RapidMiner 5.0.

2.4.2.4. Rechenvorgang

Es wurden, wie in SVM Untersuchungen üblich, zwei Rechenvorgänge mittels SVM durchgeführt.

	Datensatz	Diagnosen	Variablen
Rechenschritt 1.	Input Output	F20. F43.2	Meteorologische Variablen: durchschnittliche Regenmenge durchschnittliche Sonnenscheindauer durchschnittliche Temperatur - des jeweiligen Geburtsmonats - für jeden Monat vor dem Geburtsmonat bis zu 9 Monaten davor - für jeden Monat nach dem Geburtsmonat bis zu 9 Monaten danach - für alle drei Trimeni - Summe aus allen drei Trimeni - Summe für die gesamten neun Monate vor dem Geburtsmonat
Rechenschritt 2.	Input_random Output_random	zufällig zugeordnete Diagnosen, entweder F20. oder F43.2	s. Rechenschritt 1.

Tabelle 1: Rechenschritte mittels SVM

Im Rechenvorgang 2. wurden zur Kontrolle der Resultate mittels random.org die Input und Output Datensätze zufällig gemischt. Bei diesem Rechenschritt wird eine Ratewahrscheinlichkeit erwartet.

Die Accuracy, die Signifikanz und Sensitivität der unterschiedlichen Rechenvorgänge wurden im letzten Schritt gegenübergestellt.

3. Ergebnisse

Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der statistischen Analyse, die in dem Kapitel 2 erläutert wurden, eingegangen. Die Kontrollen beziehen sich dabei im Abschnitt 1. „Ergebnisse der Saisonalität psychiatrischer Erkrankungen“ auf die Geburtenverteilung der Allgemeinbevölkerung von Baden-Württemberg. Im 2. Abschnitt „Ergebnisse der Data-Mining Analyse mittels SVM“ sind die Resultate aus der Gegenüberstellung der Erkrankung der Schizophrenie und der Anpassungsstörung dargestellt.

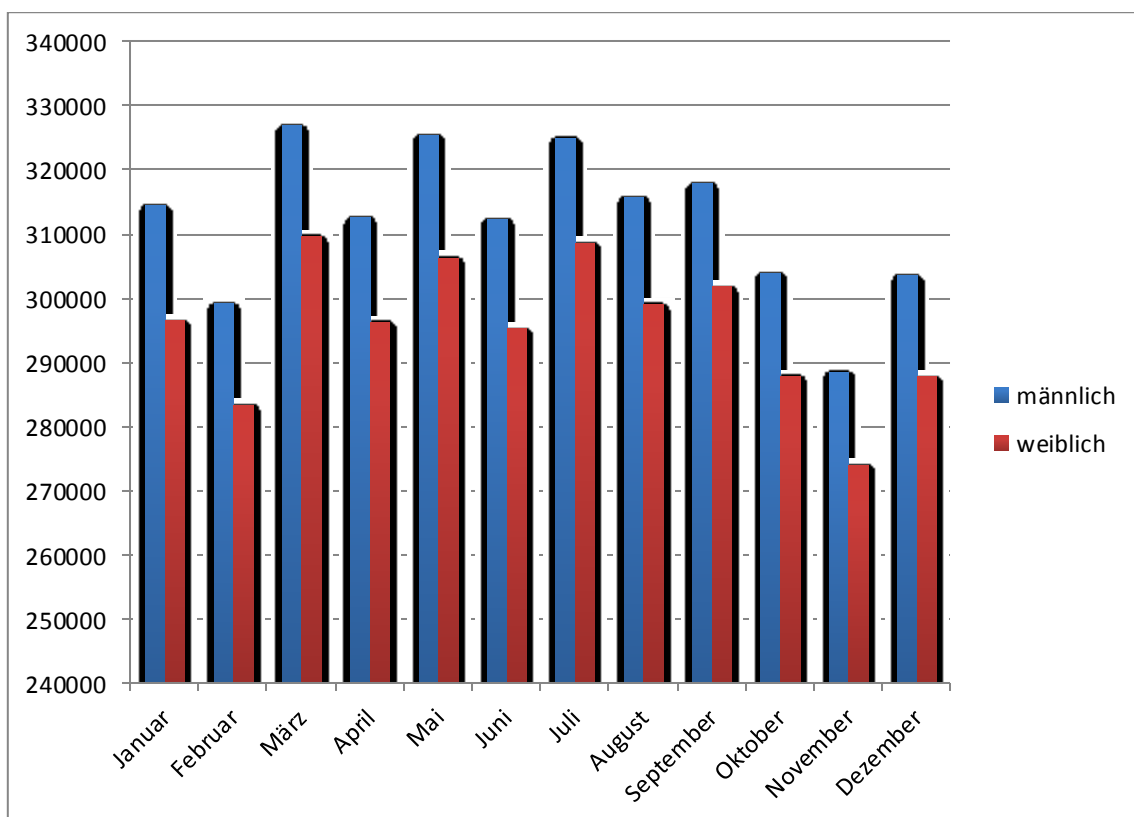


Abbildung 3: Verteilung der Geburten nach Monaten in Baden-Württemberg ab dem Jahr 1946 bis zu dem Jahr 2009 nach Geschlechtern aufgeteilt

Zunächst ist die Geburtenverteilung der Normalbevölkerung hier graphisch dargestellt (Abbildung 3), um eine Übersicht über eventuell schon vorhandene Geburtenmuster zu erhalten. Die vom statistischen Landesamt zur Verfügung gestellten Daten zeigen in den Jahren 1946 bis 2009 in Baden-Württemberg insgesamt 7.291.314 Lebendgeburten, mit Peaks in den Jahren 1964 mit 160.988

Geburten, sowie 1966 mit 160.802 Geburten und 1963 mit 158.750 Geburten. Das geburtenschwächste Jahr ist 2009 mit nur 89.678 Geburten. Auch die Normalbevölkerung zeigt eine Geburtensaisonalität. Auf die Gesamtheit der Lebendgeburten in Baden-Württemberg und allen einbezogenen Jahren zeigen sich Geburtenpeaks in den Monaten März mit 636.588 Geburten, Juli mit 633.539 Geburten und Mai mit 631.639 Geburten. Im Gegensatz zu den schwächsten Monaten Dezember mit 591.396 Geburten, Februar mit 582.599 Geburten und November mit 562.510 Geburten. Dies lässt sich als ein Geburtenmaximum in der Jahreszeit Frühling/Sommer und einem Geburtenminimum im Winter beschreiben.

Bei getrennter Betrachtung der einzelnen Geschlechter (vgl. Abbildung 3) zeigen sich ebenfalls Geburtenpeaks bei den Lebendgeburten männlichen Geschlechts in den Monaten März mit 326.917 Geburten, Mai mit 325.340 Geburten und Juli mit 325.014 Geburten. Einen Geburtenrückgang verzeichnen die Monate Dezember mit 303.575 Geburten, Februar mit 299.198 Geburten und November mit 288.474 Geburten. Weibliche Kinder wurden im Vergleich insgesamt weniger geboren. Aber auch ihre Geburtenmaxima liegen in den Monaten März mit 309.671 Geburten, Juli mit 308.525 Geburten und Mai mit 306.299 Geburten. Dahingegen verzeichnen die Monate Dezember mit 287.821 Geburten, Februar mit 283.401 Geburten und November mit 274.036 Geburten einen Geburtenrückgang.

3.1. Ergebnisse der Analyse der Geburten psychischer Störungen hinsichtlich ihrer Saisonalität

Dargestellt sind die berechneten Ergebnisse für den Vergleich zwischen den Kontrollen und den Fällen, wie in Abschnitt Material und Methode dargelegt. Die Darstellung erfolgt getrennt nach Diagnosen.

3.1.1. F20. Schizophrenie

Tabelle 2: Errechnete p-Werte der statistischen Analyse mittels SPSS der Patienten mit der Diagnose F20. mittels Chi²-Test

Aufteilung nach Jahreszeit (beide Geschlechter)	p=0,928
Aufteilung nach Jahreszeit (weibliche Fälle)	p=0,058
Aufteilung nach Jahreszeit (männliche Fälle)	p=0,067
Aufteilung nach Monaten (beide Geschlechter)	p=0,847
Aufteilung nach Monaten (weibliche Fälle)	p=0,009
Aufteilung nach Monaten (männliche Fälle)	p=0,081

Die p-Werte der Subanalyse der an Schizophrenie erkrankten Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt. Es wurde eine Fallzahl von n=3294 Patienten und Kontrollen in die Analysen eingeschlossen, wobei davon 1466 Frauen und 1828 Männer sind. Das Geburtenmaximum liegt in der Jahreszeit Frühling und das Geburtenminimum im Winter (s. Tabelle 3). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant im Vergleich zur Saisonalität der Kontrollen (s. Tabelle 2, Abbildung 4).

Tabelle 3: Kreuztabelle für die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten der Variable "group" (Patienten mit der Diagnose Schizophrenie und der Kontrollgruppe) und "season" (Jahreszeit)

group * season Crosstabulation

			season				Total
			Winter	Frühling	Sommer	Herbst	
group	Schizophrenie	Count	388	438	416	405	1647
		Expected Count	396,0	435,5	415,0	400,5	1647,0
	Kontrolle	Count	404	433	414	396	1647
		Expected Count	396,0	435,5	415,0	400,5	1647,0
Total	Count	792	871	830	801	3294	
	Expected Count	792,0	871,0	830,0	801,0	3294,0	

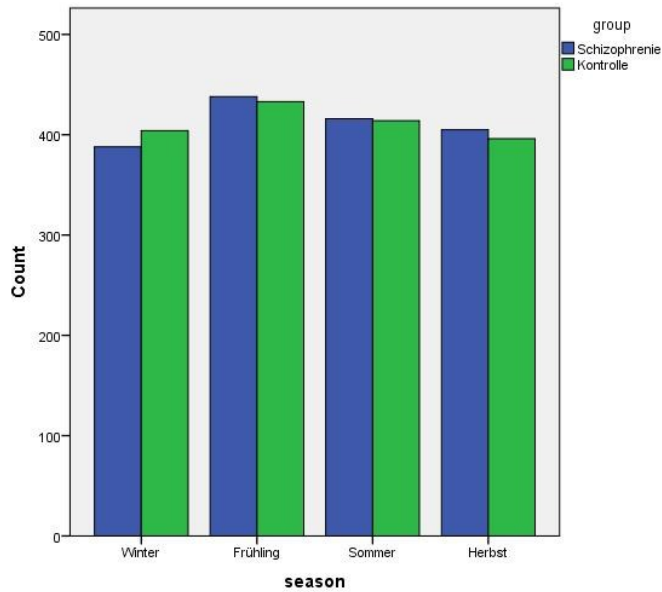


Abbildung 4: Gegenüberstellung der Anzahl der Patienten mit der Diagnose Schizophrenie und der Kontrollgruppe nach Jahreszeiten aufgeteilt

In der Aufteilung nach Geschlecht zeigt sich mit einem p-Wert von 0,058 ein Trend bei den weiblichen Patienten, die in ihren Geburtsdaten nach Jahreszeit aufgeteilt sind (s. Tabelle 2). Dabei verzeichnen die weiblichen Patienten ein Geburtenmaximum in der Jahreszeit Sommer. Nach Analyse der einzelnen Monate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert von 0,009) bei weiblichen Patienten (s. Tabelle 4). Diese Rechnung belegt die aufgestellte Hypothese (s. Abschnitt Einleitung), dass die Geburtensaisonalität der weiblichen Patienten mit der Diagnose Schizophrenie statistisch signifikant unterschiedlich zur Geburtensaisonalität der Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs ist.

Tabelle 4: Ergebnis der Analyse mittels Chi²-Test der weiblichen Patienten mit der Diagnose Schizophrenie und den weiblichen Personen der Kontrollgruppe der Allgemeinbevölkerung von Baden-Württemberg

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	25,031 ^a	11	,009
Likelihood Ratio	25,207	11	,009
Linear-by-Linear Association	2,310	1	,129
N of Valid Cases	1466		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 46,00.

Tabelle 5: Kreuztabelle für die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten der Variable "group" (weibliche Patienten mit der Diagnose Schizophrenie und weibliche Personen der Kontrollgruppe) und "month" (nummerierte Monate)

		group * month Crosstabulation												Total	
		month													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
group	Schizophrenie	Count	86	49	64	57	46	80	90	60	47	64	57	33	733
	Expected Count	74,0	54,0	65,0	59,5	55,0	70,5	76,0	60,5	54,0	62,0	56,5	46,0	733,0	
Kontrolle	Count	62	59	66	62	64	61	62	61	61	60	56	59	733	
	Expected Count	74,0	54,0	65,0	59,5	55,0	70,5	76,0	60,5	54,0	62,0	56,5	46,0	733,0	
Total	Count	148	108	130	119	110	141	152	121	108	124	113	92	1466	
	Expected Count	148,0	108,0	130,0	119,0	110,0	141,0	152,0	121,0	108,0	124,0	113,0	92,0	1466,0	

Die Differenz zwischen Patienten mit der Diagnose Schizophrenie und der Kontrollgruppe in der Geburtenanzahl sind in den Monaten 1. (Januar), 5. (Juni), 6. (Juli) und 12. (Dezember) am Stärksten. Das Geburtenmaximum liegt in der vorliegenden Analyse im 7. Monat (Juli) und das Geburtenminimum im 12. Monat (Dezember) (s. Tabelle 5). Die Analyse nach männlichen Patienten zeigte weder nach Jahreszeit, noch nach Monaten aufgeteilt auf dem a priori festgelegten Level einen statistisch signifikanten Unterschied zu der Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs.

3.1.2. F43.2 Anpassungsstörung

Tabelle 6: Errechnete p-Werte der statistischen Analyse mittels SPSS der Patienten mit der Diagnose F 43.2 und den Kontrollen mittels Chi²-Test

Aufteilung nach Jahreszeit (beide Geschlechter)	p=0,980
Aufteilung nach Jahreszeit (weibliche Fälle)	p=0,907
Aufteilung nach Jahreszeit (männliche Fälle)	p=0,819

Tabelle 7: Kreuztabelle für die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten der Variable "group" (Patienten mit der Diagnose F43.2 und der Kontrollgruppe) und "season" (Jahreszeit)

		group * season Crosstabulation				Total	
		season					
		Winter	Frühling	Sommer	Herbst		
group	Anpassungsstörung	Count	671	701	678	635	2685
		Expected Count	665,5	704,5	676,0	639,0	2685,0
	Kontrolle	Count	660	708	674	643	2685
		Expected Count	665,5	704,5	676,0	639,0	2685,0
Total		Count	1331	1409	1352	1278	5370
		Expected Count	1331,0	1409,0	1352,0	1278,0	5370,0

Die Analysen der an Anpassungsstörung erkrankten Patienten zeigt bei einem Signifikanzniveau von $p=0.05$ (s. Tabelle 6), keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu der Kontrollgruppe, der Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs. Die analysierte Fallzahl der Patienten mit der Diagnose F43.2 und der Kontrollgruppe belief sich auf $n=5370$. Der Anteil von weiblichen Fällen war dabei $n=2680$ und der der männlichen $n=2690$. Das Geburtenmaximum der analysierten Geburtendaten der Patienten mit der Diagnose F43.2 befindet sich in der Jahreszeit Frühling, das Geburtenminimum in der Jahreszeit Herbst (s. Tabelle 7).

Die aufgestellte Hypothese wird durch die dargestellten Ergebnisse belegt. Die Geburtenverteilung der Patienten, die an Anpassungsstörung erkrankt sind, weicht nicht nachweislich von der Geburtenverteilung der Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs ab. Die graphische Aufarbeitung der Geburtensaisonalität der untersuchten Gruppen verdeutlicht diese Beobachtung (vgl. Abbildung 5).

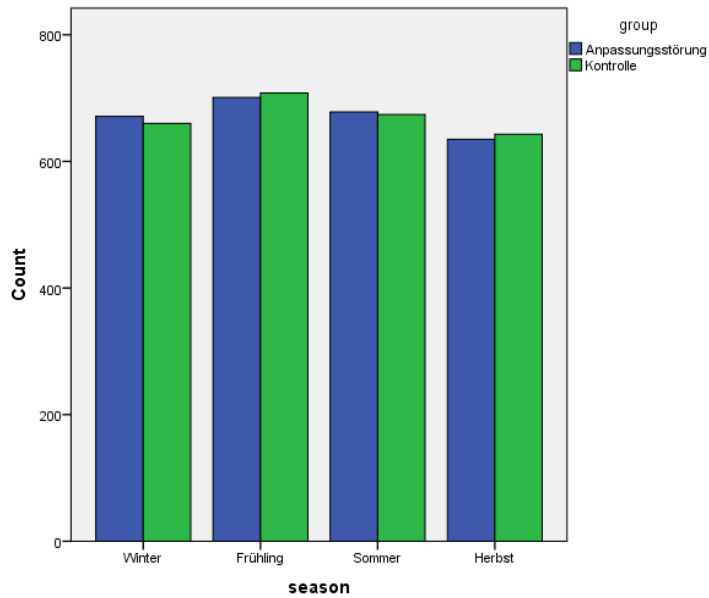


Abbildung 5: Gegenüberstellung der Anzahl der Patienten mit der Diagnose F43.2 und der Kontrollgruppe nach Jahreszeiten aufgeteilt

3.1.3. F60.3 emotional-instabile Persönlichkeitsstörung

Tabelle 8: Errechnete p-Werte der statistischen Analyse mittels SPSS der Patienten mit der Diagnose F60.3 und den Kontrollen mittels Chi²-Test

Aufteilung nach Jahreszeit (beide Geschlechter)	p=0,753
Aufteilung nach Jahreszeit (weibliche Fälle)	p=0,787
Aufteilung nach Jahreszeit (männliche Fälle)	p=0,831

Tabelle 9: Kreuztabelle für die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten der Variable "group" (Patienten mit der Diagnose F60.3 und der Kontrollgruppe) und "season" (Jahreszeit)

		season				Total	
		Winter	Frühling	Sommer	Herbst		
group	Persönlichkeitsstörung	Count	123	139	147	146	555
	Expected Count	129,0	141,5	144,0	140,5	555,0	
group	Kontrolle	Count	135	144	141	135	555
	Expected Count	129,0	141,5	144,0	140,5	555,0	
Total	Count	258	283	288	281	1110	
	Expected Count	258,0	283,0	288,0	281,0	1110,0	

Die statistischen Analysen mittels des Chi²-Test ließen bei den untersuchten Fällen mit den Diagnose F60.3, Fallzahl n=1110, bei einem Signifikanzniveau von p=0,05 keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Geburtenverteilungen der Gruppen (s. Tabelle 8) erkennen. Die Fallzahl von n=1110 beinhaltet n=808 weibliche Fälle und n=302 männliche Fälle, der erkrankten Patienten und der Kontrolle der Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs. Hierbei liegt das Geburtenmaximum in der Jahreszeit Sommer und das Geburtenminimum in der Jahreszeit Winter (vgl. Abbildung 6). Die anfänglich aufgestellte Hypothese, dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Geburtenverteilung der an Persönlichkeitsstörung erkrankten Patienten und der Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs aufzeigt, wurde somit nicht bestätigt. Abbildung 6 stellt die graphische Darstellung dieser Analyse dar.

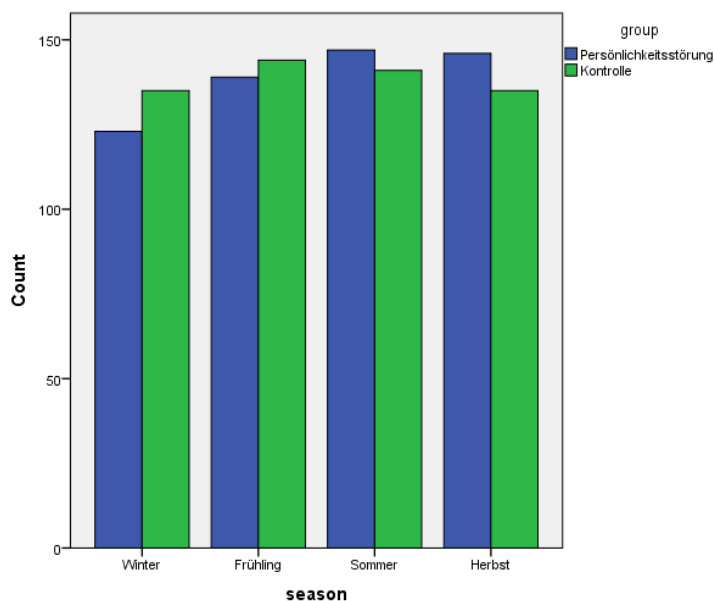


Abbildung 6: Gegenüberstellung der Anzahl der Patienten mit der Diagnose F60.3 und der Kontrollgruppe nach Jahreszeiten aufgeteilt

3.1.4. F41. Angststörung

Tabelle 10: Errechnete p-Werte der statistischen Analyse mittels SPSS der Patienten mit der Diagnose F41. und den Kontrollen mittels Chi²-Test

Aufteilung nach Jahreszeit (beide Geschlechter)	p=0,951
Aufteilung nach Jahreszeit (weibliche Fälle)	p=0,453
Aufteilung nach Jahreszeit (männliche Fälle)	p=0,660

Tabelle 11: Kreuztabelle für die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten der Variable "group" (Patienten mit der Diagnose F41. und der Kontrollgruppe) und "season" (Jahreszeit)

		season				Total	
		winter	Frühling	Sommer	Herbst		
group	Angststörung	Count	214	237	235	213	899
		Expected Count	217,4	237,9	229,9	213,9	899,0
	Kontrolle	Count	221	239	225	215	900
		Expected Count	217,6	238,1	230,1	214,1	900,0
Total		Count	435	476	460	428	1799
		Expected Count	435,0	476,0	460,0	428,0	1799,0

Die Analysen der Geburtenverteilung der Patienten mit der Diagnose F41. und der Kontrollbevölkerung zeigte, bei einer Fallzahl von n=1799 (n=989 Frauen; n=810 Männer), für das gewählte Signifikanzniveau keine statistisch signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 10). Das Geburtenmaximum der Patienten liegt in der Jahreszeit Frühling und das Geburtenminimum in der Jahreszeit Herbst (s. Tabelle 11). Die errechneten p-Werte liegen über dem gesetzten Signifikanzniveau von p=0,05. Somit weist das untersuchte Patientenkollektiv keine von der Geburtensaisonalität der Bevölkerung Baden-Württembergs statistisch signifikant abweichende Geburtensaisonalität auf (vgl. Abbildung 7).

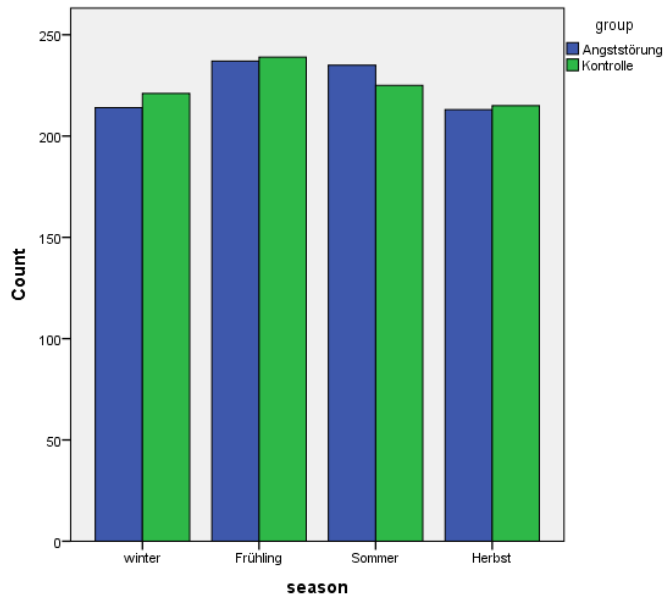


Abbildung 7: Gegenüberstellung der Anzahl der Patienten mit der Diagnose Angststörung und der Kontrollgruppe nach Jahreszeiten aufgeteilt

3.1.5. F10.2 Alkoholabhängigkeit

Tabelle 12: Errechnete p-Werte der statistischen Analyse mittels SPSS der Patienten mit der Diagnosen F10.2 und den Kontrollen mittels Chi²-Test

Aufteilung nach Jahreszeit (beide Geschlechter)	p=0,447
Aufteilung nach Jahreszeit (weibliche Fälle)	p=0,806
Aufteilung nach Jahreszeit (männliche Fälle)	p=0,470

Tabelle 13: Kreuztabelle für die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten der Variable "group" (Patienten mit der Diagnose F10.2 und der Kontrollgruppe) und "season" (Jahreszeit)

group * season Crosstabulation

		season				Total	
		Winter	Frühling	Sommer	Herbst		
group	Alkoholabhängigkeit	Count	710	680	659	627	2676
		Expected Count	684,7	694,7	663,8	632,8	2676,0
	Kontrolle	Count	660	710	669	639	2678
		Expected Count	685,3	695,3	664,2	633,2	2678,0
Total		Count	1370	1390	1328	1266	5354
		Expected Count	1370,0	1390,0	1328,0	1266,0	5354,0

Bei dem Patientenkollektiv der alkoholbezogenen Störungen, bei einer Fall- und Kontrollzahl von n=5354, die n=1496 weibliche Personen und n=3858 männliche Personen beinhaltet, sind keine signifikanten Unterschiede zur Normalbevölkerung in der Saisonalität nachweisbar (s. Tabelle 12). Die Geburtenrate unterliegt über das Jahr gesehen Schwankungen, wobei das Geburtenmaximum in der Jahreszeit Winter liegt und das Geburtenminimum im Herbst (s. Tabelle 13, Abbildung 8). Auch eine Aufteilung nach Geschlecht zeigt keinen signifikanten Unterschied zur Allgemeinbevölkerung. Die zu Beginn aufgestellte Hypothese wurde somit nicht bestätigt.

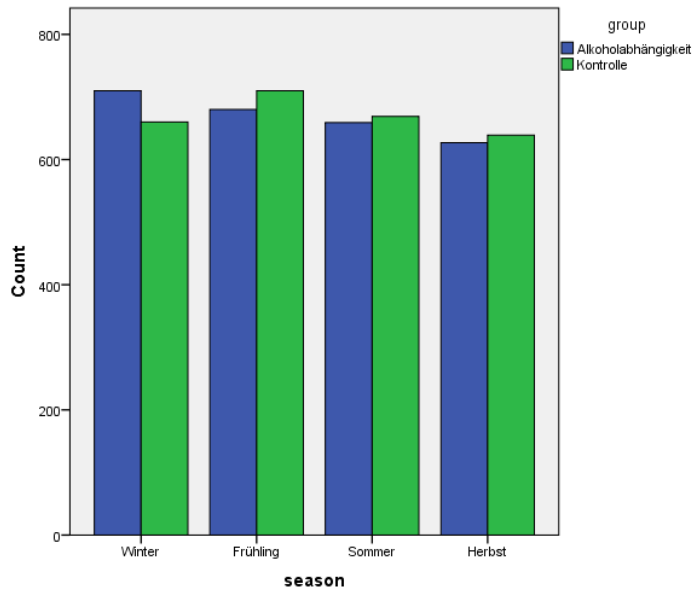


Abbildung 8: Gegenüberstellung der Anzahl der Patienten mit der Diagnose Alkoholabhängigkeit und der Kontrollgruppe nach Jahreszeiten aufgeteilt

3.1.6. F00 Alzheimer-Demenz

Tabelle 14: Errechnete p-Werte der statistischen Analyse mittels SPSS der Patienten mit der Diagnose F00 und den Kontrollen mittels Chi²-Test

Aufteilung nach Jahreszeit (beide Geschlechter)	p=0,817
Aufteilung nach Jahreszeit (weibliche Fälle)	p=0,515
Aufteilung nach Jahreszeit (männliche Fälle)	p=0,932

Tabelle 15: Kreuztabelle für die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten der Variable "group" (Patienten mit der Diagnose F00 und der Kontrollgruppe) und "season" (Jahreszeit)

		season				Total	
		Winter	Frühling	Sommer	Herbst		
group	Alzheimer Demenz	Count	16	14	10	10	50
	Expected Count	14,0	14,0	11,0	11,0	50,0	
Kontrolle	Count	12	14	12	12	50	
	Expected Count	14,0	14,0	11,0	11,0	50,0	
Total	Count	28	28	22	22	100	
	Expected Count	28,0	28,0	22,0	22,0	100,0	

Die Analysen mittels Chi²-Test des Patientenkollektives der an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten zeigt keine statistisch signifikante Differenz

zwischen den beiden Gruppen (s. Tabelle 14). Die Fallzahl der erkrankten Personen und die des Kontrollkollektives beläuft sich auf n=100 Personen, wovon 48 Frauen und 52 Männer sind. Der Geburtenpeak befindet sich bei den an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten in der Jahreszeit Winter, das Geburtenminimum liegt in den Jahreszeiten Sommer und Herbst (s. Tabelle 15). Bei einer Aufteilung nach Geschlecht ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. Die graphische Aufarbeitung verdeutlicht, die mit der Allgemeinbevölkerung verlaufende Saisonalität der Geburtsjahreszeiten der an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten (vgl. Abbildung 9).

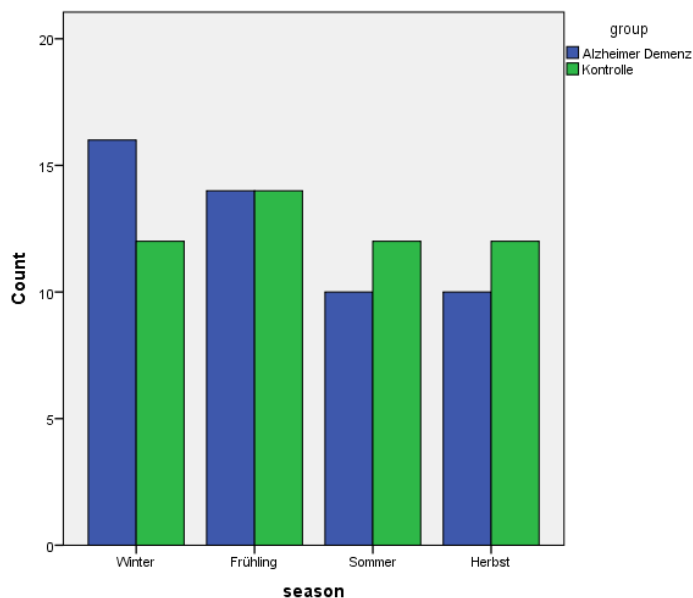


Abbildung 9: Gegenüberstellung der Anzahl der Patienten mit der Diagnose Alzheimer-Demenz und der Kontrollgruppe nach Jahreszeiten aufgeteilt

3.2. Ergebnisse der Data-Mining Analyse mittels SVM

Die Data-Mining Analyse mittels support vector machine (SVM) ergab folgende Ergebnisse.

3.2.1.Rechnung (Input & Output)

Tabelle 16: Ergebnisauszug der Data-Mining Analyse der meteorologischen Variablen der Diagnose Schizophrenie und der Diagnose Anpassungsstörung mittels RapidMiner 5.0

```
PerformanceVector:  
  
accuracy: 55.09%  
sensitivity: 60.19% (positive class: 2)  
specificity: 48.17% (positive class: 2)
```

Mittels SVM sind folgende Ergebnisse bei der Data-Mining Analyse der meteorologischen Variablen der Diagnose Schizophrenie und der Diagnose Anpassungsstörung errechnet worden: bei einer Accuracy von 55,09% ergibt sich eine Sensitivität von 60,19% und eine Spezifität von 48,17%.

3.2.2. Rechnung (Input_random & Outout_random)

Tabelle 17: Ergebnisauszug der Data-Mining Analyse der meteorologischen Variablen der randomisierten Diagnosen mittels RapidMiner 5.0

```
PerformanceVector:  
  
accuracy: 49.79%  
sensitivity: 43.30% (positive class: 2)  
specificity: 57.70% (positive class: 2)
```

Eine Data-Mining Analyse der meteorologischen Daten nach einer Randomisierung der Diagnosen ergibt eine Accuracy von 49,79%. Die Sensivität beläuft sich auf 43,30% und die Spezifität auf 57,70%.

4. Diskussion

4.1. Geburtensaisonalität der Baden-Württembergischen Normalbevölkerung

Wie im Kapitel Ergebnis dargestellt, unterliegen die Geburten der Bevölkerung Baden-Württembergs erwartungsgemäß einer gewissen Saisonalität. Es werden Geburtenpeaks in den Monaten März, Juli und Mai verzeichnet, während dem gegenüber die geburtenschwächsten Monate im Dezember, Februar und November liegen.

Vom Geburtsdatum ausgehend wird der Konzeptionsmonat zurückgerechnet. Der Einfachheit halber wurden Rechnungen wie die Naegele-Regel (Weyerstahl, Stauber et al. 2013) nicht berücksichtigt, was einen geringfügigen systematischen Fehler darstellen kann. Da jedoch keine zeitlich sehr kurz ausgedehnten Schwankungen erwartet wurden, dürften die durchschnittlichen angenäherten Konzeptionstermine ausreichen. Für die geburtenstärksten Monate ergeben sich, ausgegangen von einer durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer von 9 Monaten, für März den Konzeptionsmonat Juni, für Mai den Konzeptionsmonat August und für Juli den Konzeptionsmonat Oktober.

Die Ursachen für diese wiederholt beobachtete Saisonalität sind wahrscheinlich komplex (Rojansky, Brzezinski et al. 1992). Es spielen vermutlich soziale wie biologische Faktoren eine Rolle. Beispiele für biologische Faktoren sind Lichtintensität, Ovulationshäufigkeit und Spermienqualität (Rojansky, Brzezinski et al. 1992, Lerchbaum and Obermayer-Pietsch 2012) und der Einfluss von Vitamin D (Lerchbaum and Obermayer-Pietsch 2012). Beispiele für soziale Faktoren sind die Sommerferien und der sogenannte „Christmas Effekt“ (Krost 2001, Cesario 2002), der jedoch in dieser Untersuchung überraschenderweise nicht nachweisbar ist.

4.2. Ergebnisinterpretation

Der Geburtszeitpunkt der psychiatrischen Patienten der Universitätsklinik Tübingen wurde für verschiedene Diagnosen auf ihre Saisonalität über das Jahr verteilt, untersucht.

In der durchgeführten Studie wiesen wie erwartet die an Schizophrenie erkrankten Patienten eine statistisch abweichende Saisonalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung auf. Jedoch zeigte sich die signifikante Abweichung ausschließlich bei weiblichen Patienten, was auf einen Fallzahleffekt zurück zu führen sein könnte, da die Fallzahl dieser Untersuchung im Vergleich zu den großen epidemiologischen Studien eher klein ausfällt. Das Geburtenmaximum der weiblichen schizophrenen Patientinnen liegt im Monat Juli und somit in der Jahreszeit Sommer. Dieses Ergebnis weicht von denen anderer Autoren ab, die einen Geburtenpeak in den Winter- und Frühjahrsmonaten beobachtet haben (Torrey, Miller et al. 1997). Eine alleinige Signifikanz bei weiblichen Patienten wurde bereits von anderen Autoren beobachtet (Cheng, Loh et al. 2013). Auch die Geburtenverteilung mit einem Sommermaximum zeigte sich bereits in anderen Studien und wurde überwiegend für bestimmte Subtypen der Schizophrenie, etwa die Defizitschizophrenie nachgewiesen (Messias, Kirkpatrick et al. 2004, Kallel, Brunelin et al. 2007). Da bei der vorliegenden Studie, bei reiner Betrachtung der Geburtenanzahl, eine Häufung im Januar auffällt, ist eine Verteilung nach verschiedenem Schizophreniesubtyp naheliegend. Eine Analyse der Geburtensaisonalität der verschiedenen Subtypen wurde jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße (n=3249) nicht durchgeführt.

Betrachtet man das gesamte Kollektiv der an Schizophrenie erkrankten Patienten, lässt sich dieser Effekt als Trend ebenfalls beobachten. Die geburtenreichste Jahreszeit ist hierbei der Frühling, diese Jahreszeit weist jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zu der Allgemeinbevölkerung auf.

Die dokumentierte Geburtensaisonalität des gesamten schizophrenen Patientenkollektives lässt sich durchaus mit Hilfe der Theorie des stresserzeugenden Wetters erklären (Kinney 1993), da nicht nur ein Frühjahrspeak sondern auch

ein Sommerpeak verzeichnet wurde. Sowohl Winter als auch Sommer zeichnen sich durch Temperaturunterschiede aus. In Deutschland sind Wetterschwankungen zwischen diesen beiden Jahreszeiten von durchschnittlich 17,7°C (Januar als kältester Monat -0,5°C und Juli als wärmster Monat mit 17,2°C; durchschnittliche Temperatur der Jahre 1880 bis 2010/11) zu verzeichnen (Quelle: Deutscher Wetterdienst 1996-2014). Diese Temperaturunterschiede sind vor allem für die nördliche Hemisphäre bzw. für diese Breitengrade entscheidend. Diese Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von Davies et al., die die Geburtsaisonalität der schizophrenen Patienten in bestimmten Breitengraden verstärkt beobachteten (Davies, Welham et al. 2003, Kinney, Teixeira et al. 2009).

Bei Betrachtung des Verlaufes der Schwangerschaft der gesamten schizophrenen Patienten (Geburtenmaximum in der Jahreszeit Frühling), liegt das Ende des zweiten Schwangerschafts-Trimeni in der Jahreszeit Herbst. Dieser Abschnitt der Schwangerschaft ist ein vulnerabler Zeitpunkt im Hinblick auf eine mögliche Virusexposition (O'Callaghan, Sham et al. 1991). Die Arbeitsgemeinschaft Influenza des Robert Koch Institut analysiert jährlich die Influenzainzidenz und veröffentlicht einen Praxisindex über die Saisonalität der Influenzaerkrankungen in Deutschland ⁵.

⁵ Robert Koch Institut. "Arbeitsgemeinschaft Influenza." Retrieved 28.07., 2013, from <http://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0>.

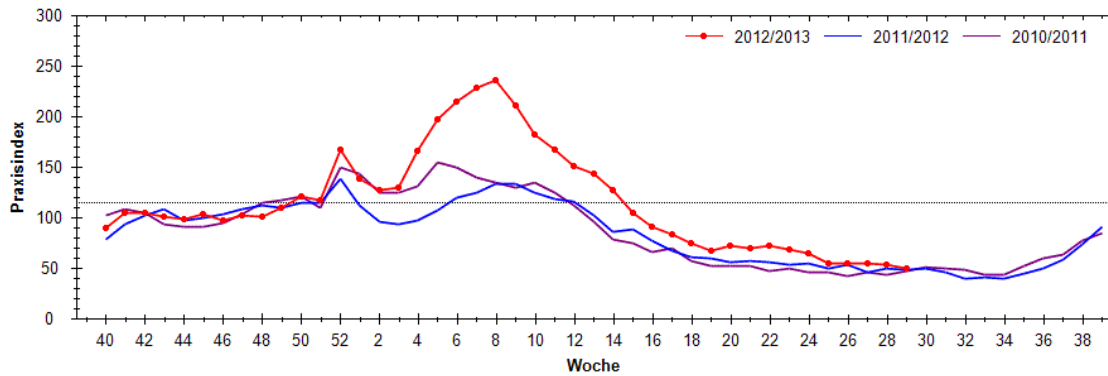


Abbildung 10: Praxisindex der ARE-Inzidenz in Deutschland über die Jahre 2010 bis 2013 (Abbildung: (Robert Koch-Institut. "Praxisindex." Retrieved 28.07., 2013, from <http://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0.>))

Laut Arbeitskreis Influenza wird durch den Praxisindex die über den, für jede Praxisgruppe festgelegten, Normalwert verzeichneten respiratorischen Erkrankungen (ARE) erfasst.

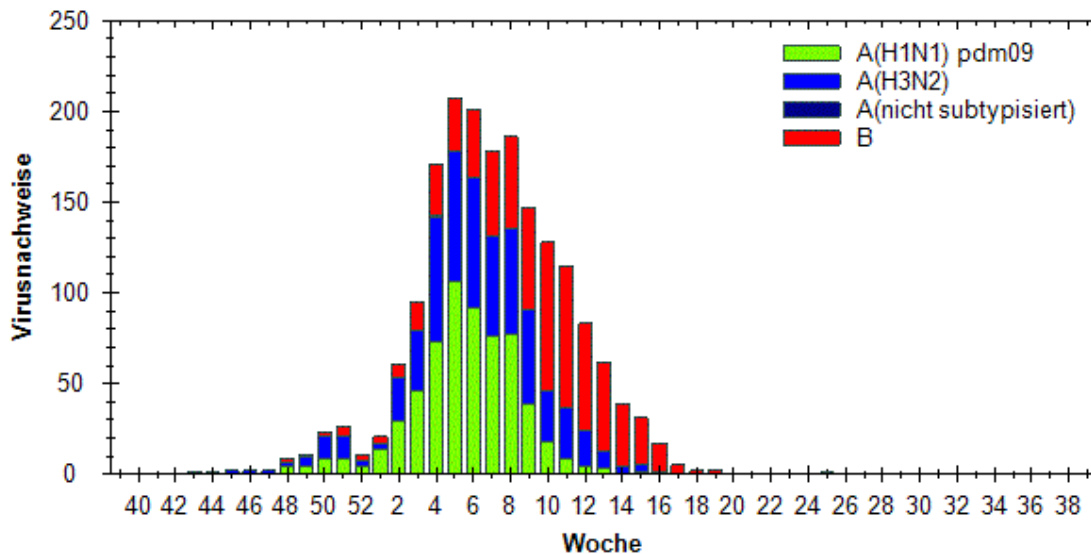


Abbildung 11: Influenzavirusnachweise im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) (Abbildung: (Robert Koch Institut. "Arbeitsgemeinschaft Influenza." Retrieved 28.07., 2013, from <http://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0.>))

Der Normalwert wird mit einem Praxisindex für bis zu 115 Erkrankungen festgelegt (Uphoff 1998). Somit lassen sich die in Deutschland aufgetretenen Influenzaepidemien nachverfolgen. Die vulnerablen Monate der untersuchten

weiblichen schizophrenen Patienten sind: März (Kalenderwoche: 9-13), April (Kalenderwoche: 14-17), September (Kalenderwoche: 35-39) und Oktober (Kalenderwoche: 40-43)⁶. Gerade bei den im Juni und Juli geborenen weiblichen Schizophrenie-Patientinnen überschneiden sich die vulnerablen Schwangerschaftsmonate (Ende des zweiten Schwangerschaftstrimenon) mit den Monaten der Influenzaepidemien in Deutschland ⁷ (vgl. Abbildung 10). Obwohl dies natürlich keine Kausalität beweist, ist ein interessanter Zusammenhang evident, der weiter untersucht werden sollte.

Jakob et al. untersuchten bereits 1989 postmortem Gehirne von an Schizophrenie erkrankten Patienten und gesunder Kontrollen. Dabei zeigte sich eine falsche Emigration von Alpha Zellen in den Entorhinalen Cortex. Dieses Phänomen findet während des Endes des fünften Schwangerschaftsmonats statt, in den auch die vulnerable intrauterine Entwicklungsphase derjenigen Patientinnen fällt, bei denen sich die von der Allgemeinbevölkerung abweichende Saisonalität nachweisen lässt (Jakob and Beckmann 1989, O'Callaghan, Sham et al. 1991). Ob diese Pathologie mit einer stattgehabten Influenza Infektion der Mutter während der Schwangerschaft zusammenhängt, könnte Fragestellung folgender Studien sein. Zudem sollte der Zusammenhang zwischen weiteren Pathologien der Schizophrenie Erkrankungen und Virusexpositionen intrauterin betrachtet werden.

4.2.1. Geburtensaisonalität der weiteren psychischen Störungen

Eine Geburtensaisonalität mit statistisch signifikantem Unterschied zur Allgemeinbevölkerung in Baden-Württemberg ließ sich für die weiteren untersuchten Diagnosen (Anpassungsstörung, Persönlichkeitsstörung, Angststörung, Alkoholabhängigkeit und Alzheimerdemenz) in der hier dargestellten Stichprobe

⁶ Kalenderwochen sind aufgrund der Einfachheit auf das Jahr 2013 bezogen

⁷ Robert Koch-Institut. "Praxisindex." Retrieved 28.07.,2013, from <http://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0>

nicht nachweisen. Hierbei kann die kleine Fallzahl eine Rolle spielen. Dennoch spricht das Ergebnis für die Annahme, dass bei diesen Diagnosen eher exogene Risikofaktoren ausschlaggebend sind..

4.2.1.1. Alzheimerdemenz

Die an Alzheimerdemenz erkrankten Patienten sind am häufigsten in der Jahreszeit Winter geboren. Das Geburtenminimum liegt in den Jahreszeiten Sommer und Herbst. Diese Saisonalität weist, in der hier gezeigten eher kleinen Stichprobe, keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Normalbevölkerung auf. Bei dem Patientenkollektiv der an Alzheimerdemenz erkrankten Patienten muss berücksichtigt werden, dass mit einer Fallzahl von $n=100$ nur eine geringe Anzahl an Geburtsdaten untersucht werden konnte. Diese geringe Fallzahl kommt dadurch zustande, dass Daten für Kontrollen nur ab einem Geburtsjahr ab 1946 vorliegen, da erst ab diesem Zeitpunkt die Lebendgeburten vom statistischen Bundesamt erfasst wurden. Die Prävalenz für Alzheimerdemenz in solch jungem Lebensalter ist jedoch niedrig (Möller, Laux et al. 2009). Für die Alzheimerdemenz wäre jedoch eine Studie mit einer höheren Fallzahl auch deshalb von großem Interesse, da in der Literatur bislang widersprüchliche Studien existieren. Die Geburtensaisonalität von der Alzheimer-Erkrankung wurde bereits in Studien nachgewiesen, deren Fallzahl jedoch ebenfalls gering ($n=399$) waren (Vezina, Houde et al. 1996). Der Nachweis einer von der Allgemeinbevölkerung abweichenden Geburtensaisonalität passt zu experimentellen Befunden, die Vitamin D3 eine Rolle als einen möglichen Risikofaktor für Demenzen einräumen (Burns, Allen et al. 2009, Anweiler, Rolland et al. 2012). Replikationsversuche von Dysken et al. und Prasher et al. dieser abweichenden Geburtensaisonalität misslangen allerdings. Dysken et al. kommen daher zu dem Schluss, dass eine Geburtensaisonalität bei der Alzheimerdemenz unwahrscheinlich sei (Dysken, Kuskowski et al. 1991, Prasher, Kapadia et al. 2008). Die vorliegenden Daten entsprechen dieser Schlussfolgerung.

4.2.1.2. Anpassungsstörungen

Das Geburtenmaximum liegt bei den an Anpassungsstörung erkrankten Patienten im Frühjahr und nimmt bis zum Herbst ab. Diese Geburtensaisonalität ist jedoch im Gegensatz zu der Saisonalität der Bevölkerung in Baden-Württemberg nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Unterschiede zur Kontrolle belaufen sich auf maximal 24 Mehrgeburten der an Anpassungsstörung erkrankten Patienten im Monat April bei einer Patientenanzahl von $n=2.685$. Diese Daten bestätigen die Hypothese (s. Einleitung), dass bei der Diagnose Anpassungsstörung keine abweichende Geburtensaisonalität vorliegt.

Die Definition des an Anpassungsstörung erkrankten Patientenkollektives als Kontrollgruppe in der Data-Mining Analyse erscheint daher rechtfertigbar. An dieser Stelle muss dennoch die ebenfalls möglicherweise zu geringe Fallzahl als ein einschränkender Faktor in Bezug auf die Aussagekraft der Studie angemerkt werden.

4.2.1.3. Alkoholabhängigkeit

In der Analyse ergab sich keine statistisch unterschiedliche Geburtensaisonalität des Patientenkollektives zu der Kontrolle der Allgemeinbevölkerung. Es ergab sich eine Saisonalität mit einer Häufung der Geburten im Winter, wobei sich jedoch nur ein p-Wert von 0,447 zeigte. Dieser Geburtenpeak in der Jahreszeit Winter stimmt mit anderen Arbeiten überein (Rapp et al. 2010). Goldberg und Newlin beobachteten ebenfalls ein Geburtenmaximum der an Alkoholabhängigkeit erkrankten Patienten in den Wintermonaten mit einer statistischen Signifikanz bei männlichen Patienten (Goldberg and Newlin 2000). Wie in der durchgeführten Studie ist der Effekt der Saisonalität vor allem bei den männlichen Alkoholabhängigen mit einem p-Wert von 0,470 sichtbar. Dem gegenüber weisen die weiblichen Patienten mit der Diagnose Alkoholabhängigkeit einen p-Wert von 0,806 auf.

Eine Heredität wird im Zusammenhang mit der Erkrankungsgenese diskutiert, da Kinder Alkoholkranker ein vierfach höheres Risiko haben an Alkoholsucht zu

erkranken (Möller, Laux et al. 2009). Edenberg et al. haben in diesem Zusammenhang Analysen von Genen durchgeführt, die mit einer Alkoholsucht in Verbindung gebracht werden können (Edenberg and Foroud 2013). Die Frage, die sich stellt, lautet, ob intrauterine Schädigungen oder Belastungen, die durch saisonale Faktoren begünstigt werden, einen Risikofaktor für eine Alkoholerkrankung im späteren Leben darstellen. Studien mit einer größeren Fallzahl könnten hierzu weitere Erkenntnisse hervorbringen.

4.2.1.4. Angststörung

Die Geburtenverteilung der Angststörung zeigte keine signifikante Abweichung zur Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs. Andere Studien zeigten ein signifikanten Geburtenpeak in der Jahreszeit Frühling (Parker 1978), diese Geburtenhäufung zeigt sich ebenfalls in der vorliegenden Studie. Anzumerken ist jedoch, dass die vorliegende Untersuchung eine nahezu zehnfach höhere Fallzahl hat, so dass weitere Studien sinnvoll sind.

4.2.1.5. emotional-instabile Persönlichkeitsstörung

Die vorliegende Studie zeigte keine statistisch signifikante von der Allgemeinbevölkerung abweichende Geburtensaisonalität der Patienten mit der Diagnose Persönlichkeitsstörung. Die Saisonalität verläuft über das Jahr mit einem Peak im Sommer und einem Geburtenminimum im Winter. Studien, die eine signifikante Abweichung belegten, zeigten einen Peak in den Monaten März und Mai, also (nach vorliegender Definition) in der Jahreszeit Frühling (Hafner, Haas et al. 1987), wobei sich ausschließlich bei männlichen Patienten eine signifikante Abweichung nach Monaten zeigte. Weitere Untersuchungen sollten daher diesen Faktor mit einbeziehen. Dennoch steht das Negativergebnis bei Persönlichkeitsstörungen im Einklang mit der Literatur (Watson, Tilleskjoer et al. 1984).

4.2.2. Analyse der meteorologischen Daten mittels SVM

Die Analyse der meteorologischen Daten mittels der SVM lieferte folgende Ergebnisse: Bei einer errechneten accuracy (Genauigkeit) von 55,09%, zeigt sich eine Sensitivität von 60,19% und eine Spezifität von 48,17%. Im Gegensatz dazu weist die Rechnung des randomisierten Datensatzes bei einer accuracy (Genauigkeit) von 49,79%, eine Sensitivität von 43,30% und eine Spezifität von 57,70% auf.

Der SVM gelang also bei Verwendung der tatsächlichen meteorologischen Daten eine bessere Klassifikationsleistung als bei der Verwendung der Zufallsdaten. Die Sensitivität von 43,30% bei der randomisierten Gruppe liegt dabei unter der Ratewahrscheinlichkeit von 50%, während sie bei der Analyse der tatsächlichen meteorologischen Daten deutlich darüber liegt. In der Analysegruppe mit den zugeordneten Diagnosen kann die SVM mit einer Sensitivität von 60,19% erkrankte Patienten als Erkrankte erkennen. Die Sensitivität in der Diagnosegruppe zeigt also einen höheren Wert als in der Zufallsgruppe.

Dies kann als Hinweis darauf interpretiert werden, dass anhand der meteorologischen Daten der SVM eine bessere Klassifikation der Daten gelingt und somit die meteorologischen Daten bedeutsam für das Schizophrenierisiko sein könnten. Die vorliegende Arbeit wählt hierzu erstmals die Methodik von SVM und Data-Mining, ein Ergebnis eines Einflusses meteorologischer Daten um den Zeitpunkt der Geburt und den Zeitraum der Schwangerschaft auf das Schizophrenierisiko selbst ist jedoch durchaus plausibel, denn diverse Arbeiten untersuchen bereits früher den Zusammenhang zwischen Wetter und der Entstehung der Schizophrenie und fanden teils positive Ergebnisse (Torrey, Miller et al. 1997). De Messias et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen der Niederschlagsmenge und der neu aufgetretenen Schizophrenieerkrankungen drei Monate nach einem vorher festgelegten Zeitpunkt (de

Messias, Cordeiro et al. 2001). Den Zusammenhang zwischen Sonnenschein und dem Risiko an Schizophrenie zu erkranken, wurde von Miller et al. (2013) untersucht. Miller et al. kommen zu dem Schluss, dass das Lichtintensitätslevel Einfluss auf epidemiologische Daten hat (Miller 2013).

Mittels der Statischen Methode der SVM ist nicht ersichtlich welcher meteorologische Faktor für die statistischen Ergebnisse ausschlaggebend ist. Dabei könnte gerade das Zusammenspiel aus unterschiedlichen meteorologischen Konstellationen entscheidend sein. Dies ist möglicherweise auch deshalb plausibel, da sich bspw. die Wahrscheinlichkeit für eine Virusinfektion erst durch die *Kombination* verschiedener meteorologischer Faktoren erhöht (Cordes 1955). Ein solches Zusammenspiel aus verschiedenen Faktoren könnte somit die Wahrscheinlichkeit erhöhen, eine intrauterine Belastung durch einen Virus zu erhalten. Diese Interaktion wurde erst durch die, in dieser Untersuchung erstmals auf Geburtensaisonalität angewandte SVM, nicht jedoch durch klassische statistische Verfahren (etwa der in den meisten Untersuchungen verwendeter Chi²-Test) erfasst. Gerade deshalb erscheinen weitere Untersuchungen mittels SVM zum Einfluss meteorologischer Variablen sinnvoll.

Fraglich ist zudem ob einzelne Wettervariablen oder bestimmte Kombinationen zu einem spezifischen Zeitpunkt der Schwangerschaft, der Geburt oder neun Monate nach der Geburt die Saisonalität beeinflussen, oder ob die Addition mehrerer Wettervariablen dieser Zeiträume Einfluss haben. Diese Fragestellung konnte mit der jetzigen Rechnung nicht beantwortet werden. Andere Studien müssen folgen.

Ein wichtiger Faktor bei zukünftigen Untersuchungen sollten die Witterungsänderungen durch den Klimawandel sein. Studien zeigten bereits, dass die statistische Signifikanz der Saisonalität in Messungen an verschiedenen Breitengraden unterschiedlich stark ausfällt (Cummings 2012; Davies, Welham et al. 2003; Kinney, Teixeira et al. 2009). Die unterschiedlichen Wetterkonstellationen dieser Breitengrade könnten eine Ursache dafür sein. Auch die vorliegende Studie zeigt einen Einfluss von Wetter auf die Saisonalität. Daraus lässt sich

schlussfolgern, dass der Klimawandel und die damit verbundenen Wetterkonstellationen, auch einen Einfluss auf die Saisonalität zukünftiger Generationen hat. Durch den Klimawandel kommt es mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu Temperaturextremen (Rahmstorf, S., & Schellnhuber, H. J. 2012). Diese haben indirekt Wirkung auf den fetalen Organismus. Studien belegten bereits ein geringes Geburtsgewicht bei Neugeborenen die extremen Temperaturmaxima oder -minima intrauterin ausgesetzt waren (Deschenes, Greenstone et al. 2009; Murray, O'Reilly et al. 2000). Deschenes und Kollegen gehen sogar soweit, dass sie versuchen Prognosen für das Geburtsgewicht zukünftiger Generationen vorauszusagen (Deschenes, Greenstone et al. 2009). Zum jetzigen Zeitpunkt wäre es allerdings noch zu früh eine Prognose für die Saisonalität der Schizophrenie anzustellen. Der Einfluss des Klimawandels sollte jedoch weiterhin beobachtet werden. Die statistische Methode der SVM scheint dafür geeignet.

Ein weiterer, zunehmend relevanter Faktor ist die Belastung durch Feinstaub. Diese Variable zeigte laut Bell et al. bereits Auswirkungen auf die fötale Entwicklung (Bell, Belanger et al. 2010). In diversen Studien geht eine intrauterine Feinstaubexposition (betrachtet wurden v.a. Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser ≥ 2.5) mit einem geringeren Geburtsgewicht einher (Bell, Belanger et al. 2010; Paper). Ein geringes Geburtsgewicht gilt als bereits replizierter Risikofaktor einer späteren Schizophrenieerkrankung (Rifkin, Lewis et al. 1994; Abel, Wicks et al. 2010; Wahlbeck, Forsén et al. 2001; Morello-Frosch, Jesdale et al. 2010). Wetter und Feinstaub stehen dabei in einer kausalen Beziehung. Die Feinstaubbelastung der Messstation Stuttgart-Neckartor, die eine der höchsten Belastungen deutschlandweit verzeichnet (Umweltbundesamt 2009), unterliegt ebenfalls einer über das Jahr schwankenden Saisonalität. Im Sommer ist im Vergleich zum Winter mit einer geringeren Feinstaubbelastung zu rechnen. Dies wird auf die sogenannte Inversion zurückgeführt (Deutscher Wetterdienst 2016). Die Inversion beschreibt eine bestimmte Witterungslage. Durch das Zusammenspiel von kalter und warmer Luft wird das Abziehen von

Feinstaub durch ein „windschwaches Hochdruckgebiet“ erschwert⁸. Dadurch sind die Feinstaubbelastungen in der kälteren Jahreszeit höher.

Zusammenfassend könnte man von einer Feinstaubbelastung als mögliches Erklärungsmodell für die hier vorliegenden Ergebnisse sehen. Daten von Geburten aus industriellen Ballungsräumen bspw. chinesischen Großstätten könnten darüber Auskunft geben, ob die vorliegenden Ergebnisse einen kausalen Zusammenhang aufweisen. Weitere Studien sollten die Witterungslage und die damit verbundene Feinstaubexposition betrachten. In weiteren Studien sollte die Wettervariable Windgeschwindigkeit als zusätzliches Attribut berücksichtigt werden. Interessant wäre zudem welche Feinstaubgrenzen überschritten werden müssten, um einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben.

Die vorliegende Untersuchung zeigt noch deutliche methodische Einschränkungen, die an dieser Stelle unbedingt angemerkt sein sollen: bedeutsam ist, dass der Unterschied in der Sensitivität der Klassifikation zwar aus den Werten deutlich wird, jedoch nicht die Aussage getroffen werden kann, dass die SVM „signifikant“ besser klassifiziert als in der Zufallsgruppe. Die vorgestellte Untersuchung stellt daher lediglich einen Hinweis dar, dass SVM einen sinnvollen Ansatz bietet. Kritisch zu betrachten ist auch, dass die Unterschiede in der Sensitivität zwar deutlich in Richtung eines Effektes meteorologischer Variablen zeigen, bei der Spezifität jedoch in der Zufallsgruppe ein (zufällig) hoher Wert von 57% besteht. Bei beiden Gruppen ist zudem eine geringe Genauigkeit des Testverfahrens anzumerken.

Bevor abschließende Schlüsse gezogen werden können, sollten unbedingt weitere Untersuchungen in anderen klimatischen Zonen und in größeren Stichproben durchgeführt werden. Der Einsatz multivariater Analysemethoden sollte

⁸ Quelle: Wetterlexikon des Deutschen Wetterdienstes retrieved 07.12.2016 from <http://www.dwd.de/DE/service/lexikon/Functions/glossar.html?nn=103346&lv2=101224&lv3=101280>

berücksichtigt werden, um die vorliegenden Ergebnisse zu replizieren. Praktische klinische Relevanz hat das vorliegende Ergebnis deshalb noch nicht.

4.3. Fehlerbetrachtung

1.

Ein möglicher systematischer Fehler besteht darin, dass die verwendeten Daten, Daten des statistischen Bundesamtes für die Normalbevölkerung, auch psychisch Kranke mit einschließen. Daten für ausschließlich psychisch Gesunde sind nicht einer öffentlichen Bundesbehörde zur Datenerfassung zu entnehmen. Eine Stärke der Untersuchung ist jedoch deren hohe Fallzahl der Daten des Statistischen Bundesamtes von 7.291.314 Personen. Die aktuelle Datenlage geht nicht davon aus, dass sich die Prävalenz der Schizophrenie über den Untersuchungszeitraum nennenswert geändert hat. Daher kann man von einer konstanten Prävalenz ausgehen (Richter and Berger 2013). Die erfassten Geburten des Statistischen Bundesamtes stammen zudem nur aus Baden-Württemberg. Man geht dabei von Patienten aus diesem Bundesland als Kollektive der Psychiatrischen Klinik Tübingens aus. Nicht berücksichtigt sind hierbei jedoch Migrationseffekte. Ein möglicher systematischer Fehler ist zudem, dass Patienten aus dem Einzugsgebiet der Tübinger Klinik mit den Daten für ganz Baden-Württemberg verglichen wurden. Die Geburtensaisonalität im Landkreis Tübingen könnte jedoch von derjenigen für ganz Baden-Württemberg abweichen.

2.

Eine mögliche systematische Fehlerquelle ist in der Einschließung der Schizophrenie Subdiagnosen zu sehen. Andere Autoren können eine von der Allgemeinbevölkerung abweichende Saisonalität von Subtypen der Schizophrenie nachweisen (Messias, Kirkpatrick et al. 2004, Kallel, Brunelin et al. 2007). Diese Ergebnisse könnten eine mögliche Unschärfe in die Resultate einfließen lassen. Eine Aufteilung in Subgruppen erschien in der hier untersuchten, doch eher kleinen Stichprobe, jedoch nicht sinnvoll.

3.

Die Wetterdaten stellen eine weitere mögliche systematische Fehlerquelle dar. Die meteorologischen Daten des Deutschen Wetterdienstes beziehen sich auf die Wetterdaten Deutschlands, werden jedoch mit dem Patientenkollektiv der Tübinger Klinik verglichen. Somit kann nicht von einer 100% Übereinstimmung der Wettervariablen mit den untersuchten Fällen ausgegangen werden. Zudem ist ein weiterer systematischer Fehler, dass für die meteorologische Variable „Sonnenschein“ erst ab dem Jahre 1950 Daten vorlagen, somit sind den Geburtsmonaten vor 1950 keine Sonnenstunden zugeordnet. Die SVM kann nicht ohne eine Variable rechnen, daher werden durch den Operator „Replace missing values“ die fehlenden Werte mit „average“ kalkuliert.

4.

Bei der Errechnung des 95% Intervalls der Kontrollgruppe, wurden durch Runden auf ganze Zahlen um eine Anzahl von ganzen Zahlen an Personen als Kontrollen zu erhalten, ein Unschärfe erzeugt. Bei den männlichen Patienten der Diagnose F00, den männlichen und weiblichen Patienten der Diagnose F41., den weiblichen Patienten der Diagnose F43.2, den männlichen und weiblichen Patienten der Diagnose F60 und den weiblichen Patienten der Diagnose F20, ergibt sich hieraus jedoch ein maximaler Fehler von 2 Behandlungsfällen, der sich durch diesen Rundungsfehler ergibt.

5.

Als weitere Fehlerquelle könnte die geringe Fallzahl eine Rolle spielen, da somit eine geringe statistische Power erreicht wird. Dagegen spricht jedoch, dass im Vergleich zu anderen Studien die Fallzahlen den „üblichen“ Größen an Kollektiven entspricht (vgl. Torrey, Miller et al. 1997). Um eine Studie mit einer größeren Fallzahl durchzuführen sollten sich zukünftige Analysen deswegen auf eine Diagnose beschränken.

6.

Als weiterer systematischer Fehler könnte sich die Verwendung der Patienten, die an Anpassungsstörung erkrankt sind, als Kontrollgruppe der Rechnung mittels SVM herausstellen. Als Grundlage dieser Verwendung dient die Vermutung, dass die Diagnose Anpassungsstörung keine Geburtensaisonalität aufweist und somit exogene Faktoren als Entstehungsursache in Frage kommen. Die nicht signifikant unterschiedliche Geburtensaisonalität wurde in dieser Studie festgestellt, dies lässt aber keine sichere Aussage über die Genese der Erkrankung schließen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass die Patienten weitere psychiatrische Erkrankungen aufweisen und somit eine Unschärfe in der Analyse verursachen. Demgegenüber steht, dass auch bei der Wahl eines Patientenkollektives aus vermeintlich psychisch gesunden Menschen als Kontrollgruppe, ebenfalls Menschen mit psychischen Erkrankungen eingeschlossen sind. Diese Fehlerquelle ist allerdings auch in Betracht zu ziehen.

4. 3. Schlussfolgerung

In der Gesamtheit der durchgeführten Studie konnte eine abweichende Saisonalität der Geburtenverteilung von der Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs nur für weibliche schizophrene Patienten aufgezeigt werden. Patienten mit Persönlichkeitsstörungen, Angststörungen, Anpassungsstörungen, Alkoholabhängigkeit und Alzheimer-Demenz, die im selben Zeitraum an der psychiatrischen Klinik in Tübingen behandelt wurden, weisen diese Auffälligkeit in der Geburtensaisonalität hingegen nicht auf. Dieses Ergebnis könnte durch zu kleine Fallzahlen bedingt sein. Eine Erweiterung der Stichprobe war jedoch nicht möglich, da im entsprechenden Indexzeitraum nicht mehr Patienten an der UKPP Tübingen behandelt wurden. Dennoch steht das Ergebnis im Einklang mit der bisherigen Literatur, die überwiegend für schizophrene Störungen, nicht jedoch für andere psychiatrische Störungen eine von der Normalbevölkerung statistisch signifikant abweichende Geburtensaisonalität annimmt.

Auch die vorliegende Untersuchung klärt die zugrunde liegenden Ursachen der bei Schizophrenie abweichenden Geburtensaisonalität nicht auf. Dennoch liefert sie Hinweise dafür, dass meteorologische Variablen, wie bisher angenommen, bedeutsam sein dürften. Erstmals wurde in der vorliegenden Untersuchung die meteorologischen Variablen; Sonnenscheindauer, Durchschnittstemperatur und Niederschlagsmenge im Zeitraum zwischen Konzeption und neuntem Lebensmonat schizophrener Patienten mittels multivariater statistischer Verfahren untersucht. In einer Untersuchung mittels SVM zeigen in der vorliegenden Studie, die genannten meteorologischen Variablen eine dem Anschein nach genauere Klassifikationsleistung zwischen Schizophrenien und Anpassungsstörungen als bei einer zufälligen Verteilung. Dies spricht entweder für einen Einfluss einer dieser drei genannten Variablen oder für einen aus einer Interaktion der genannten Variablen resultierenden Zusammenhang. Ein solches Zusammenspiel meteorologischer Variablen erscheint plausibel, da sie bspw. gut kompatibel mit der Virushypothese der Schizophrenie ist. Die Virushypothese legt nahe, dass ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Viren und der Schizophrenieinzidenz besteht. Die Inzidenz der Influenza hängt

ebenfalls mit einer Interaktion meteorologischer Variablen ab. Obwohl die vorliegende Untersuchung nicht den Schluss zulässt, dass eine solche Interaktion tatsächlich vorliegt und kausal mit der Schizophrenieinzidenz zusammenhängt, erscheinen der Ansatz multivariater statistischer Verfahren deshalb sinnvoll. Weitere Untersuchungen mittels SVM sollten eine größere Fallzahl aufweisen. Sinnvoll wären beispielweise Untersuchungen aus epidemiologischen Registern in Regionen mit niedriger Migrationsrate (McGrath, Saari et al. 2004). Auch Untersuchungen in verschiedenen klimatischen Regionen sind sinnvoll. Diese Studien könnten eine genauere Untersuchung bestimmter in Frage kommender Viren ermöglichen. Auch eine genauere Eingrenzung der vulnerablen Zeitspanne war in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der zu kleinen Fallzahl noch nicht möglich. Dies wäre jedoch für zukünftige Studien ein interessanter Ansatz. Interessant ist zudem die Kausalität zwischen Feinstaubbelastung und der Witterung. Dass daraus resultierende Risiko eines geringen Geburtsgewichtes könnte als weitere Erklärungshypothese der Saisonalität fungieren. Pragmatischer Weise wurde in dieser Untersuchung eine psychiatrische Kontrollgruppe aus Patienten mit Anpassungsstörungen gewählt. Weitere Untersuchungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sind jedoch sinnvoll und wünschenswert. Direkte klinische Implikationen ergeben sich aus der vorliegenden Untersuchung eher nicht. Die Schizophrenien sind jedoch eine sehr schwere psychiatrische Erkrankung mit unklarer Genese. Es steht außer Frage, dass die Schizophrenien eine starke erbliche Komponente haben (Möller, Laux et al. 2009). Obwohl das vorliegende Ergebnis vielversprechend ist, ist eine Empfehlung zum Konzeptionsverhalten für Populationen mit erhöhtem genetischen Risiko noch nicht abzuleiten. Hierfür ist die vorliegende Studie viel zu klein und es handelt sich in diesem Zusammenhang um die erste Studie mittels multivariater statistischer Verfahren.

5. Zusammenfassung

Grundlage der vorliegenden Studie ist die mehrfach replizierte von der Allgemeinbevölkerung abweichende Geburtensaisonalität der an Schizophrenie erkrankten Patienten. Schizophrene Patienten sind statistisch signifikant häufiger in den ersten Monaten des Jahres geboren (Torrey, Miller et al. 1997). Das Phänomen der Geburtensaisonalität wurde bislang vor allem bei psychischen Störungen, die dem Diagnosekreis der Schizophrenie und der bipolaren Störungen zugeordnet werden, betrachtet. Zu anderen psychiatrischen Diagnosen ist die Datenlage gering und meist widersprüchlich.

Im Rahmen der Ursachenerforschung der Geburtensaisonalität werden zwei Theorien vermehrt berücksichtigt: Einerseits die Rolle der intrauterinen Virusexposition (O'Callaghan, Sham et al. 1991, Battle, Martin et al. 1999) und zum anderen die Rolle des Vitamin D-Stoffwechsels (McGrath 1999, McGrath, Eyles et al. 2010, Pan, Jin et al. 2012). Beide Theorien haben ihren Ursprung in der Rolle der meteorologischen Umstände. Der Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Stoffwechsel und der Sonnenstrahlenintensität ist bekannt (Lips 2006). Die Erforschung der Ursache von Virusepidemien und dem Zusammenhang mit bestimmten Wetterkonstellationen ist Gegenstand der Forschung seit 1889/90 und sieht einen Zusammenhang zwischen „winterliche[m] Antizyklone[n] (...) und atmosphärischem Milieu“ (Cordes 1955). Im Zentrum dieser Forschungen stehen die unterschiedlichen meteorologischen Variablen wie Temperatur, Niederschlag und Sonnenschein und die Entstehung und Ausprägung von Grippeepidemien (Cordes 1955).

Die hier durchgeführten Untersuchungen beschäftigen sich einerseits mit der Geburtensaisonalität von psychischen Störungen, namentlich der Replikation der schon vorbeschriebenen abweichenden Saisonalität der Schizophrenien, sowie diesbezüglicher Untersuchungen anderer Diagnosen, namentlich der Anpassungsstörungen, der Persönlichkeitsstörungen, der Alkoholabhängigkeit, der Angststörungen und der Alzheimer-Demenz. Andererseits wird der Zusammenhang zwischen meteorologischen Variablen und der Geburtensaisonalität der

schizophrenen Patienten im Vergleich zu Patienten mit Anpassungsstörungen mittels multivariater Statistik untersucht. Diese Analyse wird durch eine support vector machine (SVM) durchgeführt, womit die Vorhersagekraft der meteorologischen Variablen des Geburtsmonats, sowie dem Zeitpunkt ab Konzeption bis zum neunten Lebensmonat in Bezug auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit, getestet wird.

Als Ausgangsdatensatz wurden zunächst alle Patienten mit entsprechender Diagnose, die im Zeitraum 01.01.1990 bis zum 31.12.2010 eine der psychiatrischen Ambulanzen der Universitätsklinik für Psychiatrie in Tübingen besucht haben, hinsichtlich ihres Geburtsdatums untersucht. Durch eine Analyse mittels Chi²-Test, in der die Allgemeinbevölkerung Baden-Württembergs (Daten des Statistischen Bundesamtes) als Kontrollgruppe dienten, wurde die statistische Signifikanz der abweichenden Geburtensaisonalitäten getestet.

Es zeigte sich, dass sich ausschließlich für die weiblichen schizophrenen Patienten eine statistisch signifikant abweichende Geburtensaisonalität feststellen ließ, wobei das Geburtenmaximum in der Jahreszeit Sommer liegt. Für die anderen untersuchten psychische Störungen konnte keine signifikant abweichende Geburtensaisonalität festgestellt werden. Eine Geburtensaisonalität über das Jahr ließ sich bei allen Diagnosen ermitteln, nicht jedoch eine statistisch signifikante Abweichung von der Normalbevölkerung. Hierbei könnte neben anderen Faktoren auch eine zu geringe Fallzahl eine Rolle gespielt haben.

In einer zweiten, getrennt durchgeführten Analyse wurden meteorologische Daten (Daten des dwd) des Geburtsmonats der an Schizophrenie erkrankten Patienten, sowie die meteorologischen Variablen des Zeitraums ab Konzeption bis zum neunten Lebensmonat, mit den meteorologischen Daten der an Anpassungsstörung erkrankten Patienten mittels SVM analysiert. Die an Anpassungsstörung erkrankten Patienten dienten in diesem Fall als Kontrollgruppe. Es wurde analysiert, zu welcher accuracy (Genauigkeit), Sensitivität und Spezifität die SVM eine Gruppierung in die Diagnosegruppen Schizophrenie versus Anpassungsstörung vornehmen kann. Hierbei kamen die meteorologischen Variablen

Sonnenscheindauer, Niederschlagsmenge und Durchschnittstemperatur zur Anwendung. In einer zweiten Analyse wurden die meteorologischen Variablen zufällig zugeordnet. Die Ergebnisse beider Analysen wurden einander ohne direkten statistischen Vergleich gegenübergestellt. Eine erkennbar bessere Klassifikationsleistung für die zugeordneten Variablen spricht hierbei für einen tatsächlichen Effekt.

Für die analysierte Gruppe mit den entsprechenden meteorologischen Variablen ergab sich bei einer accuracy von 55,09% eine Sensitivität von 60,19%, sowie eine Spezifität von 48,17%. In der Analyse der randomisierten Gruppe wurde bei einer accuracy von 49,79%, eine Sensitivität von 43,30% und eine Spezifität von 57,70% ermittelt.

Die Vorhersagekraft über ein mögliches Erkrankungsrisiko liegt über der Ratewahrscheinlichkeit und erscheint besser als die Klassifikationsleistung der SVM in der Zufallsgruppe. Dies spricht für einen tatsächlichen Einfluss meteorologischer Variablen.

Das gewählte Studiendesign erlaubt keine direkten Rückschlüsse auf die Ursachen dieses Effekts. Denkbar ist jedoch ein Einfluss durch Viruserkrankungshäufigkeiten oder Hormonelle Stoffwechsel, Faktoren die in bisherigen Untersuchungen mit einer erhöhten Prävalenz zu erkranken einhergingen. Klinisch Implikationen sollten aus der jetzigen Pilotstudie noch nicht abgeleitet werden. Eine Empfehlung hinsichtlich des Konzeptionsverhaltens ist nicht zu geben, da in der durchgeführten Studie möglicherweise eine zu geringe Fallzahl untersucht wurde. Weitere Studien mit größerer Fallzahl und anderen klimatischen Bedingungen sollten in Bezug auf Erkrankungswahrscheinlichkeiten folgen. Dennoch bietet die Methode der multivarianten Statistik (support vector machine, die in diesem Zusammenhang erstmals in dieser Studie genutzt wurde, einen viel versprechenden Ansatz.

Literaturverzeichnis

Abel KM, Wicks S, Susser ES, Dalman C, Pedersen MG, Mortensen PB, Webb RT (2010). "Birth Weight, Schizophrenia, and Adult Mental Disorders Risk Confined to the Smallest Babies?." Arch Gen Psychiatry. **67**(9):923-930.

Amaral, J. L., A. J. Lopes, J. M. Jansen, A. C. Faria and P. L. Melo (2013). "An improved method of early diagnosis of smoking-induced respiratory changes using machine learning algorithms." Comput Methods Programs Biomed **17**(13): 00280-00280.

Annweiler, C., Y. Rolland, A. M. Schott, H. Blain, B. Vellas, F. R. Herrmann and O. Beauchet (2012). "Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **67**(11): 1205-1211.

Battle, Y. L., B. C. Martin, J. H. Dorfman and L. S. Miller (1999). "Seasonality and infectious disease in schizophrenia: the birth hypothesis revisited." Journal of psychiatric research **33**(6): 501-509.

Bell, M. L., Belanger, K., Ebisu, K., Gent, J. F., Lee, H. J., Koutrakis, P., & Leaderer, B. P. (2010). "Prenatal Exposure to Fine Particulate Matter and Birth Weight: Variations by Particulate Constituents and Sources. Epidemiology (Cambridge, Mass.), **21**(6), 884–891.

Benutzerhandbuch, R.-I. R. (2010). "RapidMiner 5.0 Benutzerhandbuch." Retrieved 10.02., 2012, from www.rapid-i.com.

Berk, M., M. J. Terre-Blanche, C. Maude, M. D. Lucas, M. Mendelsohn and A. J. O'Neill-Kerr (1996). "Season of birth and schizophrenia: southern hemisphere data." Aust N Z J Psychiatry **30**(2): 220-222.

Brown, A. S. (2011). "Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia." Front Psychiatry **2**(63): 00063.

Burns, A., H. Allen, B. Tomenson, D. Duignan and J. Byrne (2009). "Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial." Int Psychogeriatr **21**(4): 711-721.

Castrogiovanni, P., S. Iapichino, C. Pacchierotti and F. Pieraccini (1998). "Season of birth in psychiatry. A review." Neuropsychobiology **37**(4): 175-181.

Cesario, S. K. (2002). "The "Christmas Effect" and other biometeorologic influences on childbearing and the health of women." J Obstet Gynecol Neonatal Nurs **31**(5): 526-535.

Chamoun, D., L. Udoff, L. Scott, L. Magder, E. Y. Adashi and H. D. McClamrock (1995). "A seasonal effect on pregnancy rates in an in vitro fertilization program." J Assist Reprod Genet **12**(9): 585-589.

Cheng, C., W. Loh el, C. H. Lin, C. H. Chan and T. H. Lan (2013). "Birth seasonality in schizophrenia: effects of gender and income status." Psychiatry Clin Neurosci **67**(6): 426-433.

Cordes, H. (1955). "Die Grippe und ihre Beziehung zu atmosphärischen Einflüssen." Archiv für Meteorologie, Geophysik und Bioklimatologie, Serie B **6**(4): 462-485.

Crow, T. J. and D. J. Done (1992). "Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia." The British journal of psychiatry : the journal of mental science **161**: 390-393.

Cummings, D. R. (2012). "Canadian birth seasonality and its possible association with seasonal brightness." Canadian Studies in Population **39**(1-2): 45-62.

Davies, G., J. Welham, D. Chant, E. F. Torrey and J. McGrath (2003). "A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia." Schizophrenia bulletin **29**(3): 587-593.

de Messias, E. L., N. F. Cordeiro, J. J. Sampaio, J. J. Bartko and B. Kirkpatrick (2001). "Schizophrenia and season of birth in a tropical region: relationship to rainfall." Schizophrenia research **48**(2-3): 227-234.

Deschenes, Olivier, Michael Greenstone, and Jonathan Guryan. (2009). "Climate Change and Birth Weight." American Economic Review **99**(2): 211-17. © 2011 AEA.

Deutscher Wetterdienst (2016) „Feinstaub Broschüre“ veröffentlicht 10.05.2016; Retrieved 07.12.2016 from http://www.dwd.de/SharedDocs/broschueren/DE/medizin/broschuere_luftqualitaet.html

Dilling, H. and H. Freyberger (2006). Weltgesundheitsorganisation, Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien. ICD-10: DCR-10 (3. vollst. überarb. u. erw. Auflage). Bern: Huber.

Dysken, M. W., M. Kuskowski, S. S. Skare, U. Roessmann, A. Noronha and W. H. Frey, 2nd (1991). "Seasonal distribution of births in Alzheimer's disease." Int Psychogeriatr **3**(1): 53-58.

Edenberg, H. J. and T. Foroud (2013). "Genetics and alcoholism." Nat Rev Gastroenterol Hepatol **10**(8): 487-494.

Eyles, D. W., S. Smith, R. Kinobe, M. Hewison and J. J. McGrath (2005). "Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain." J Chem Neuroanat **29**(1): 21-30.

Fernandes de Abreu, D. A., M. C. Babron, I. Rebeix, C. Fontenille, J. Yaouanq, D. Brassat, B. Fontaine, F. Clerget-Darpoux, F. Jehan and F. Feron (2009). "Season of birth and not vitamin D receptor promoter polymorphisms is a risk factor for multiple sclerosis." Mult Scler **15**(10): 1146-1152.

Goldberg, A. E. and D. B. Newlin (2000). "Season of birth and substance abuse: findings from a large national sample." Alcohol Clin Exp Res **24**(6): 774-780.

Häfner, H., S. Haas, M. Pfeifer-Kurda, S. Eichhorn and S. Michitsuji (1987). "Abnormal seasonality of schizophrenic births. A specific finding?" Eur Arch Psychiatry Neurol Sci **236**(6): 333-342.

Iwabuchi, S. J., P. F. Liddle and L. Palaniyappan (2013). "Clinical utility of machine-learning approaches in schizophrenia: improving diagnostic confidence for translational neuroimaging." Front Psychiatry **4**(95): 00095.

Jakob, H. and H. Beckmann (1989). "Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics." J R Soc Med **82**(8): 466-469.

James, W. H. (1990). "Seasonal variation in human births." Journal of Biosocial Science **22**(1): 113-119.

Kallel, L., J. Brunelin, A. Zghal, R. Labbane, J. Dalery, T. d'Amato and M. Saoud (2007). "Summer birth and deficit schizophrenia in Tunisia." Psychiatry Res **152**(2-3): 273-275.

Karlsson, H., S. Bachmann, J. Schroder, J. McArthur, E. F. Torrey and R. H. Yolken (2001). "Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **98**(8): 4634-4639.

Kaschka, W., J. Negele-Anetsberger, J. Dembowski, W. Sauerbrei and F. Skvaril (1988). Immunologische und virologische Befunde bei Schizophrenien im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen. Die Schizophrenien, Springer: 103-115.

Kaspar, F., G. Müller-Westermeier, E. Penda, H. Mächel, K. Zimmermann, A. Kaiser-Weiss and T. Deutschländer (2013). "Monitoring of climate change in Germany – data, products and services of Germany's National Climate Data Centre." Adv. Sci. Res. **10**: 99-106.

Kendell, R. E. and I. W. Kemp (1989). "Maternal influenza in the etiology of schizophrenia." Archives of general psychiatry **46**(10): 878-882.

King, D. J., S. J. Cooper, J. A. Earle, S. J. Martin, N. V. McFerran, B. K. Rima and G. B. Wisdom (1985). "A survey of serum antibodies to eight common viruses in psychiatric patients." The British journal of psychiatry : the journal of mental science **147**: 137-144.

Kinney, D. K., P. Teixeira, D. Hsu, S. C. Napoleon, D. J. Crowley, A. Miller, W. Hyman and E. Huang (2009). "Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections?" Schizophrenia bulletin **35**(3): 582-595.

Kinney, D. K., Waternaux, C., Spivak, C., LeBlanc, D., Vernooy, A., (1993). "Schizophrenia risk predicted by meteorologic extremes near birth (abstract)." Schizophr. Res. **9**: 135.

Krassas, G. E., K. Tziomalos, N. Pontikides, H. Lewy and Z. Laron (2007). "Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population." Eur J Endocrinol **156**(6): 631-636.

Krost, B. (2001). Saisonale Einflüsse bei der Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Universitäts-und Landesbibliothek.

Kunugi, H., S. Nanko, H. Watanabe, K. Sekiba and H. Kazamatsuri (1998). "Season of birth of chronic alcoholics." Journal of psychiatric research **32**(5): 321-323.

Lerchbaum, E. and B. Obermayer-Pietsch (2012). "Vitamin D and fertility: a systematic review." Eur J Endocrinol **166**(5): 765-778.

Lerchl, A., M. Simoni and E. Nieschlag (1993). "Changes in seasonality of birth rates in Germany from 1951 to 1990." Naturwissenschaften **80**(11): 516-518.

Levine, R. J., R. M. Mathew, C. B. Chenault, M. H. Brown, M. E. Hurtt, K. S. Bentley, K. L. Mohr and P. K. Working (1990). "Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter." N Engl J Med **323**(1): 12-16.

Lips, P. (2006). "Vitamin D physiology." Progress in Biophysics and Molecular Biology **92**(1): 4-8.

Makino, K., H. Nakamura, T. Hide and J. Kuratsu (2011). "Risk of primary childhood brain tumors related to season of birth in Kumamoto Prefecture, Japan." Childs Nerv Syst **27**(1): 75-78.

Markowetz, F. (2003). "Klassifikation mit support vector machines." URL lectures. molgen.mpg.de/statistik03/docs/Kapitel_16.pdf.

McGrath, J. (1999). "Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia?" Schizophrenia research **40**(3): 173-177.

McGrath, J., D. Eyles, B. Mowry, R. Yolken and S. Buka (2003). "Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera." Schizophrenia research **63**(1): 73-78.

McGrath, J., K. Saari, H. Hakko, J. Jokelainen, P. Jones, M. R. Jarvelin, D. Chant and M. Isohanni (2004). "Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study." Schizophr Res **67**(2-3): 237-245.

McGrath, J., J. Welham and M. Pemberton (1995). "Month of birth, hemisphere of birth and schizophrenia." The British journal of psychiatry : the journal of mental science **167**(6): 783-785.

McGrath, J. J., D. W. Eyles, C. B. Pedersen, C. Anderson, P. Ko, T. H. Burne, B. Norgaard-Pedersen, D. M. Hougaard and P. B. Mortensen (2010). "Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study." Archives of general psychiatry **67**(9): 889-894.

Mednick, S. A., R. A. Machon and M. O. Huttunen (1990). "An update on the Helsinki Influenza Project." Archives of general psychiatry **47**(3): 292.

Messias, E., B. Kirkpatrick, E. Bromet, D. Ross, R. W. Buchanan, W. T. Carpenter, Jr., C. Tek, K. S. Kendler, D. Walsh and S. Dolfus (2004). "Summer birth and deficit schizophrenia: a pooled analysis from 6 countries." Arch Gen Psychiatry **61**(10): 985-989.

- Messias, E., C. Mourao, J. Maia, J. P. Campos, K. Ribeiro, L. Ribeiro and B. Kirkpatrick (2006). "Season of birth and schizophrenia in Northeast Brazil: relationship to rainfall." The Journal of nervous and mental disease **194**(11): 870-873.
- Miller, C. L. (2013). "Evidence for phenotypic plasticity in response to photic cues and the connection with genes of risk in schizophrenia." Front Behav Neurosci **7**(82).
- Modestin, J., R. Ammann and O. Wurmle (1995). "Season of birth: comparison of patients with schizophrenia, affective disorders and alcoholism." Acta Psychiatr Scand **91**(2): 140-143.
- Möller, H., G. Laux, A. Deister and H. Braun-Scharm (2009). Psychiatrie und Psychotherapie: 241 Tabellen;[mit Patientengesprächen auf Video-CD-ROM](4., vollst. überarb. und erw. Aufl. mit Video-CD-ROM.). Duale Reihe, Stuttgart: Thieme.
- Moltchanova, E. V., N. Schreier, N. Lammi and M. Karvonen (2009). "Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide." Diabet Med **26**(7): 673-678.
- Morello-Frosch, R., Jesdale, B. M., Sadd, J. L., & Pastor, M. (2010). "Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California." Environmental Health, **9**, 44.
- Murray, L. J., D. P. O'Reilly, N. Betts, C. C. Patterson, G. Davey Smith, and A. E. Evans. 2000. "Season and Outdoor Ambient Temperature: Effects on Birth Weight." Obstetrics and Gynecology, **96**(5): 689–95.
- Müller, N., M. Ackenheil, E. Hofschuster, W. Mempel and R. Eckstein (1991). "Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment." Psychiatry research **37**(2): 147-160.
- Neu, A., M. Kehrler, I. Ashkenazi and Z. Laron (2000). "Seasonality of birth in children (0-14 years) with diabetes mellitus type 1 in Baden-Wuerttemberg, Germany." J Pediatr Endocrinol Metab **13**(8): 1081-1085.
- O'Callaghan, E., P. Sham, N. Takei, G. Glover and R. M. Murray (1991). "Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic." Lancet **337**(8752): 1248-1250.
- Pan, P., D. H. Jin, M. Chatterjee-Chakraborty, K. Halievski, D. Lawson, D. Remedios, C. Smetka, V. Pinto, E. Parra and A. S. Fleming (2012). "The effects of vitamin D(3) during pregnancy and lactation on offspring physiology and behavior in sprague-dawley rats." Dev Psychobiol **5**(10): 21086.
- Parker, G. (1978). "The season of birth of anxiety neurotics." Aust N Z J Psychiatry **12**(1): 69-71.
- Parker, G. and M. Neilson (1976). "Mental disorder and season of birth--a southern hemisphere study." The British journal of psychiatry : the journal of mental science **129**: 355-361.

Philpot, M., M. Rottenstein, A. Burns and G. Der (1989). "Season of birth in Alzheimer's disease." The British journal of psychiatry : the journal of mental science **155**: 662-666.

Postuma, R. B., C. Wolfson, A. Rajput, A. J. Stoessl, W. R. Martin, O. Suchowersky, S. Chouinard, M. Panisset, M. S. Jog, D. A. Grimes, C. Marras and A. E. Lang (2007). "Is there seasonal variation in risk of Parkinson's disease?" Mov Disord **22**(8): 1097-1101.

Potvin, S., E. Stip, A. A. Sepehry, A. Gendron, R. Bah and E. Kouassi (2008). "Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review." Biological psychiatry **63**(8): 801-808.

Prasher, V. P., H. M. Kapadia and M. S. Haque (2008). "Season of birth: dementia in Alzheimer's disease in adults with Down Syndrome." Int J Geriatr Psychiatry **23**(4): 441-442.

Ptok, U., A. Papassotiropoulos, W. Maier and R. Heun (2001). "Seasonal distribution of births in patients with Alzheimer's disease and elderly depressive patients." Eur Psychiatry **16**(3): 157-161.

Quelle: Deutscher Wetterdienst. (1996-2014). "Witterung." Retrieved 17.02., 2014, from http://www.dwd.de/sid_YZgpTBkQwqQ9glicmhggQcnZycx0BRsHC311hl3z6yvhZzTn25Wt!-1699816938!-741411332!1392583840702/bvbw/appmanager/bvbw/dwdwwwDesktop? nfpb=true& pageLabel= dwdwww spezielle nutzer schule klima&T25800141921160367837390gsbDocumentPath=Navigation%2FOeffentlichkeit%2FSpezielle Nutzer%2FSchulen%2FKlima%2FBegriffe%2FWitterung node.html%3F nnn%3Dtrue.

Quelle: Deutscher Wetterdienst. (1996-2014). "Zeitreihen von Gebietsmitteln." Retrieved 06.01., 2011, from <http://www.dwd.de/bvbw/appmanager/bvbw/dwdwwwDesktop? nfpb=true& pageLabel= dwdwww klima umwelt klimadaten deutschland&T82002gsbDocumentPath=Navigation%2FOeffentlichkeit%2FKlima Umwelt%2FKlimadaten%2FKlDaten kostenfrei%2Fdaten gebietsmittel node.html%3F nnn%3Dtrue>.

Rahmstorf, S., & Schellnhuber, H. J. (2012). "Der Klimawandel: Diagnose, Prognose, Therapie" (Vol. 2366). CH Beck.: 70-73

Rapid-I GmbH. "Rapid-I, report the future." Retrieved 12.12., 2010, from <http://rapid-i.com/>.

Rapp AM, Mutschler D., Batra A. (2010). "Seasonality of birth in patients with alcohol dependence: a study in 2552 patients." Sucht **56**(3-4): 268-269.

Richter, D. and K. Berger (2013). "[Are mental disorders increasing? Update of a systematic review on repeated cross-sectional studies]." Psychiatr Prax **40**(4): 176-182.

- Rifkin, L., Lewis S, Jones P., Toone B., Murray R. (1994) "Low birth weight and schizophrenia." *The British Journal of Psychiatry* **165** (3): 357-362;
- Robert Koch-Institut. "Praxisindex." Retrieved 28.07., 2013, from <http://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0>.
- Robert Koch Institut. "Arbeitsgemeinschaft Influenza." Retrieved 28.07., 2013, from <http://influenza.rki.de/Diagrams.aspx?agiRegion=0>.
- Rojansky, N., A. Brzezinski and J. G. Schenker (1992). "Seasonality in human reproduction: an update." *Hum Reprod* **7**(6): 735-745.
- Rothwell, P. M., S. A. Gutnikov, P. A. McKinney, E. Schober, C. Ionescu-Tirgoviste and A. Neu (1999). "Seasonality of birth in children with diabetes in Europe: multicentre cohort study. European Diabetes Study Group." *BMJ* **319**(7214): 887-888.
- Sonnenmoser, M. (2007). "Anpassungsstörungen: Wenig beachtet und kaum untersucht." *Deutsches Ärzteblatt, April* **171**.
- Statistische Ämter des Bundes und der Länder. (2012, 07.12.2012). "Gebiet und Bevölkerung – Räumliche Bevölkerungsbewegung, hier: Wanderungen über die Grenzen der Bundesländer." Retrieved 07.08., 2013, from http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_jb01_jahrtab5a.asp.
- Statistischen Landesamt Baden Württemberg. Retrieved 10.02., 2011, from <http://www.statistik.baden-wuerttemberg.de/>.
- Staykov, D., M. Radespiel-Troger, M. Meyer, S. Petsch, S. Schwab and R. Handschu (2009). "Birth month and risk of glioma in adults: a registry-based study in Bavaria." *Chronobiol Int* **26**(2): 282-292.
- Stetson, M. H., K. S. Matt and M. Watson-Whitmyre (1976). "Photoperiodism and reproduction in golden hamsters: circadian organization and the termination of photorefractoriness." *Biol Reprod* **14**(5): 531-537.
- Stumpf, W. E. and M. E. Denny (1989). "Vitamin D (solatriol), light, and reproduction." *American journal of obstetrics and gynecology* **161**(5): 1375-1384.
- Stumpf, W. E., M. Sar, S. A. Clark and H. F. DeLuca (1982). "Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3." *Science* **215**(4538): 1403-1405.
- Torrey, E. F., J. Miller, R. Rawlings and R. H. Yolken (1997). "Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature." *Schizophrenia research* **28**(1): 1-38.
- Torrey, E. F., J. Miller, R. Rawlings and R. H. Yolken (2000). "Seasonal birth patterns of neurological disorders." *Neuroepidemiology* **19**(4): 177-185.
- Tramer, M. (1929). "Über die biologische Bedeutung des Geburtsmonates insbesondere für die Psychoseerkrankung." *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*.
- Uphoff, H. (1998). "Der „Praxisindex“ als eine Größe für regionale Betrachtungen der Influenza-Aktivität." *Infektionsepidemiologische Forschung* **3**(4): 50-55.

Umweltbundesamt, Pressestelle 2009 "Feinstaubbelastung in Deutschland"; Retrieved 07.12.2016 from <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/feinstaubbelastung-in-deutschland>

Veenstra, T. D., K. Prufer, C. Koenigsberger, S. W. Brimijoin, J. P. Grande and R. Kumar (1998). "1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in the central nervous system of the rat embryo." Brain Res **804**(2): 193-205.

Vezina, H., L. Houde, H. Charbonneau, M. Beaudry, A. Cholette, N. Daoud, J. Mathieu, Y. Robitaille, F. Veilleux and D. Gauvreau (1996). "Season of birth and Alzheimer's disease: a population-based study in Saguenay-Lac-St-Jean/Quebec (IMAGE Project)." Psychological medicine **26**(1): 143-150.

Wahlbeck K, Forsén T, Osmond C, Barker DJP, Eriksson JG (2001). "Association of Schizophrenia With Low Maternal Body Mass Index, Small Size at Birth, and Thinness During Childhood." Arch Gen Psychiatry. **58**(1):48-52

Walker, M. D., I. Saeed, D. J. McMahon, J. Udesky, G. Liu, T. Lang and J. P. Bilezikian (2012). "Volumetric bone mineral density at the spine and hip in Chinese American and White women." Osteoporosis International **23**(10): 2499-2506.

Wang, X. D., J. A. Stolwijk, T. Lang, M. Sperber, R. J. Meier, J. Wegener and O. S. Wolfbeis (2012). "Ultra-Small, Highly Stable, and Sensitive Dual Nanosensors for Imaging Intracellular Oxygen and pH in Cytosol." Journal of the American Chemical Society **134**(41): 17011-17014.

Watson, C. G., C. Tilleskjaer, T. Kucala and L. Jacobs (1984). "The birth seasonality effect in nonschizophrenic psychiatric patients." Journal of Clinical Psychology **40**(4): 884-888.

Wehr, T. A. (2001). "Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications." Journal of biological rhythms **16**(4): 348-364.

Weyerstahl, T., M. Stauber and U. Andergassen (2013), Gynäkologie und Geburtshilfe : [mit Filmen zu Spontangeburt und Sectio online] (4. vollst. überarb. Aufl.). Duale Reihe, Stuttgart: Thieme.

Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. (06.06.2013). "Jahreszeit." Retrieved 15.06, 2011, from <http://de.wikipedia.org/wiki/Jahreszeit>.

Wikipedia, D. f. E. "Chi-Quadrat-Test." Retrieved 20.08, 2011, from <http://de.wikipedia.org/wiki/Chi-Quadrat-Test#Vierfeldertest>.

Wikipedia, D. f. E. (08.05.2013). "Support Vector Maschine." Retrieved 05.08., 2012, from [http://de.wikipedia.org/wiki/Support Vector Machine](http://de.wikipedia.org/wiki/Support_Vector_Machine).

Datengenerierung:

Die Kontrollgruppe wurde aus den Daten der Lebendgeburten des Bundeslandes Baden-Württemberg zusammengestellt und von dem Statistischen Landesamt Baden-Württemberg, Referat 21, Bevölkerungsstatistiken, Ausländerzentralregister, Stuttgart zur Verfügung gestellt.

Statistisches Landesamt Baden-Württemberg
Referat 21, Bevölkerungsstatistiken, Ausländerzentralregister
Böblinger Str. 68
70199 Stuttgart
Tel.: 0711/641-2576
Fax: 0711/641-2440
E-Mail: Poststelle@stala.bwl.de
Internet: www.statistik-bw.d

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Konzeption der Studie in Zusammenarbeit mit PD Dr. Alexander Rapp.

Sämtliche Analysen wurden von mir, mit Unterstützung durch PD Dr. Alexander Rapp durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie und nach Anleitung durch PD Dr. Alexander Rapp.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.