



# QTL-Mapping und Genomweite Assoziationsstudien

Birgit Gredler-Grandl

## Prüfung 18.12.2015

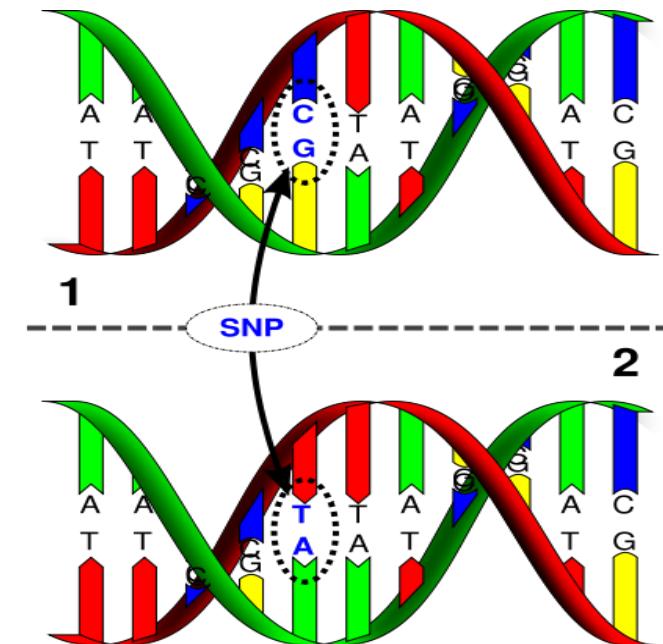
- 90 min, 08:15 – 09:45
- Keine Hilfsmittel
- Nicht programmierbarer Taschenrechner erlaubt
- Legitimationskarte mitbringen!
- Eine gemeinsame Prüfung für Züchtungslehre I und II

# Heutige Vorlesung

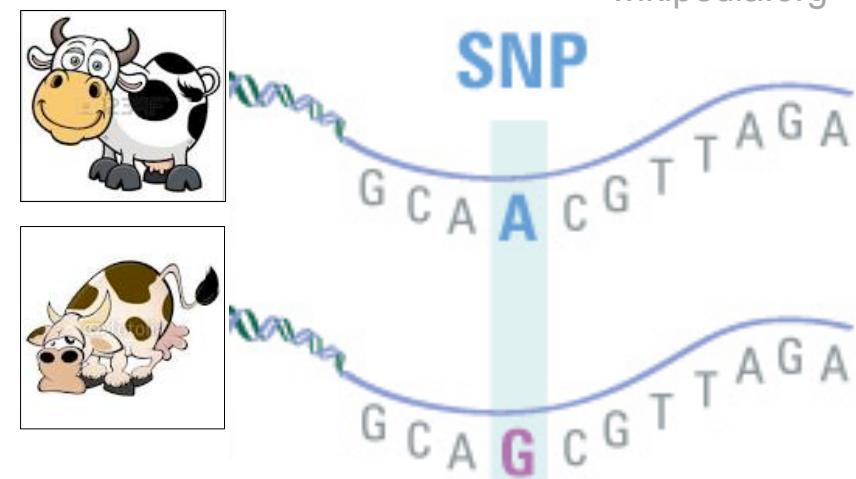
- Frage von der letzten Einheit:
  - Wie funktioniert die SNP-Genotypisierung?
- QTL-Mapping
- Genomweite Assoziationsstudien

# SNP

- Punktuelle Veränderungen einer Base in der DNA-Sequenz (Punktmutation)
- Base **Cytosin** wurde durch Base **Thymin** ersetzt
- SNP sind diallel – treten nur in 2 Allel-Varianten auf
- 3 Genotypen: AA – AT – TT

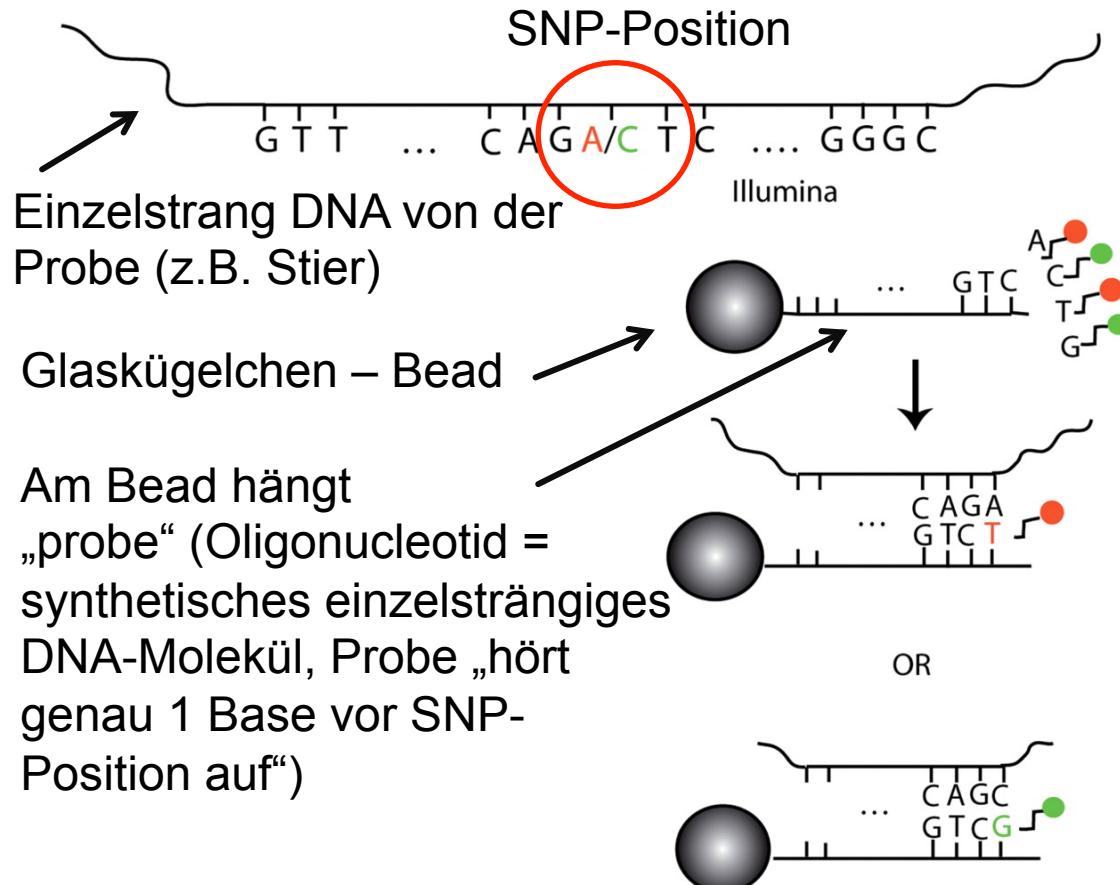


wikipedia.org



Seefried, 2015

# SNP-Genotypisierung

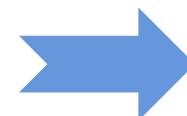
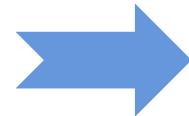


- Methode stützt sich auf dem Prinzip, dass DNA-Basen komplementär sind (A-T, C-G)

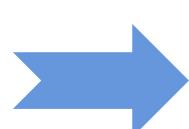
LaFramboise T Nucl. Acids Res. 2009;37:4181-4193

# SNP-Genotypisierung – Ausgangspunkt bildet biologisches Material

Haarprobe entnehmen    50-100 Haarwurzeln    Haare auf Haarkarte kleben



Tier-ID aufkleben



Versand der Probe zu Geneseeek (USA) zur DNA-Extraktion und Genotypisierung

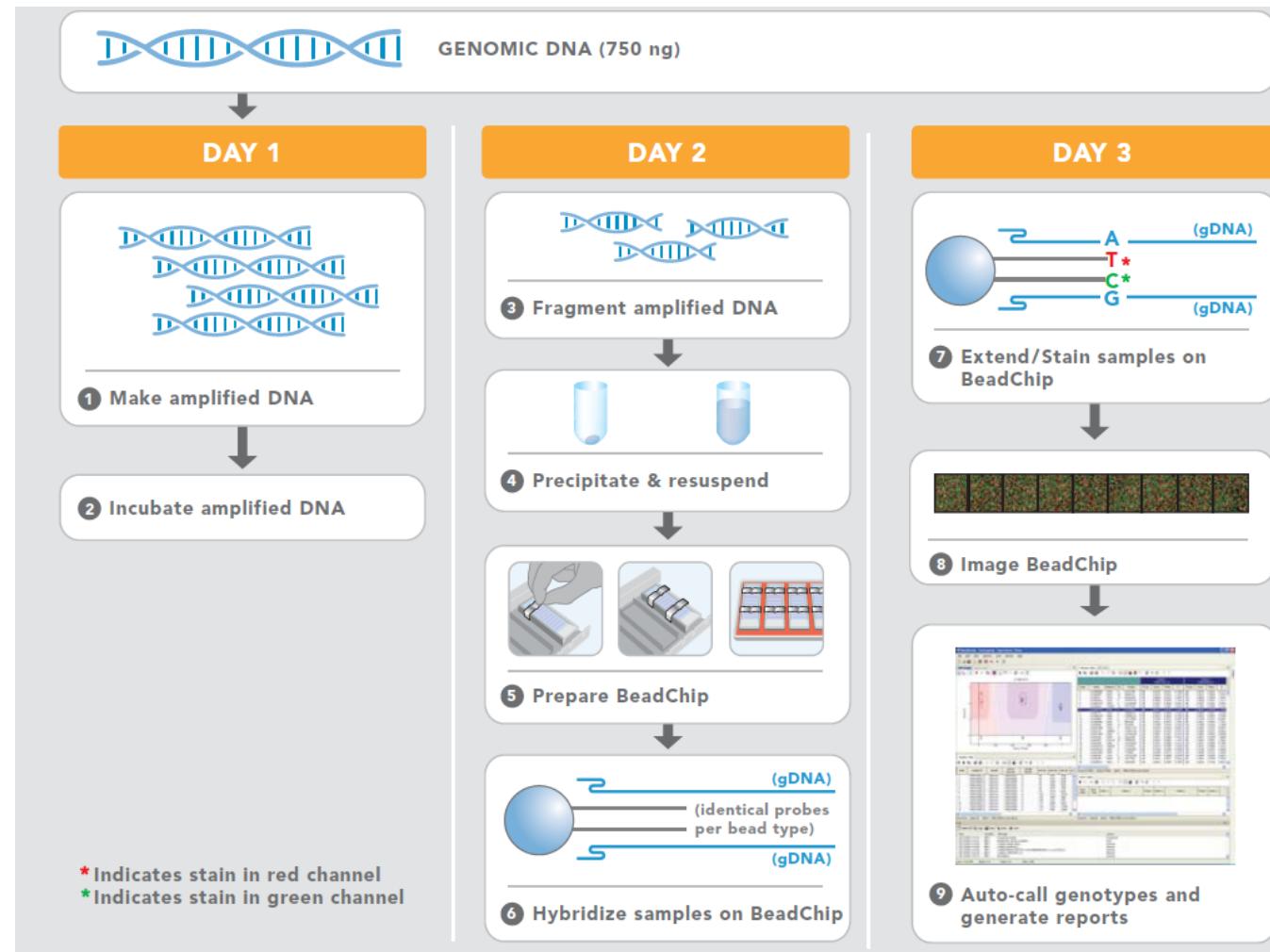


[http://homepage.braunvieh.ch/documents/  
Probenahme\\_Haarprobe.pdf](http://homepage.braunvieh.ch/documents/Probenahme_Haarprobe.pdf)

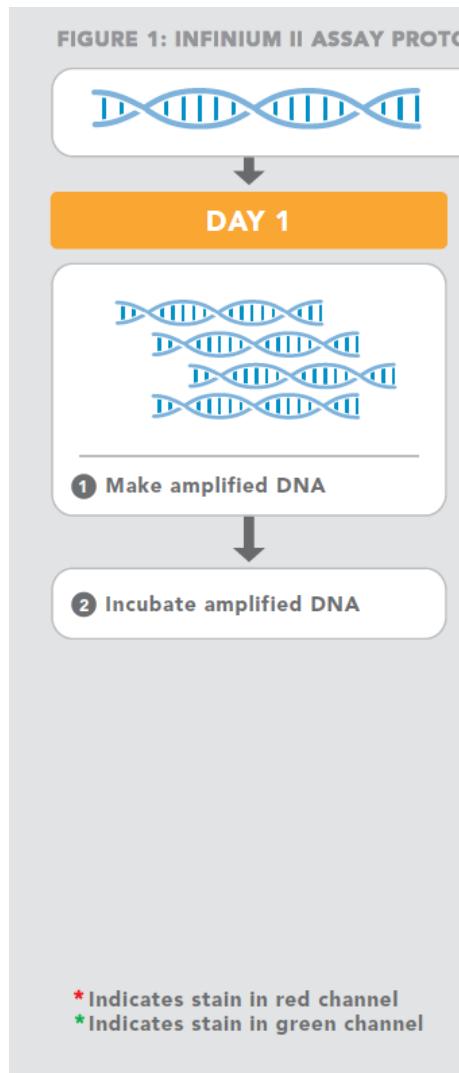
<http://www.neogen.com/Genomics/>

# Illumina Typisierung Workflow

[http://www.illumina.com/documents/products/workflows/workflow\\_infinium\\_ii.pdf](http://www.illumina.com/documents/products/workflows/workflow_infinium_ii.pdf)

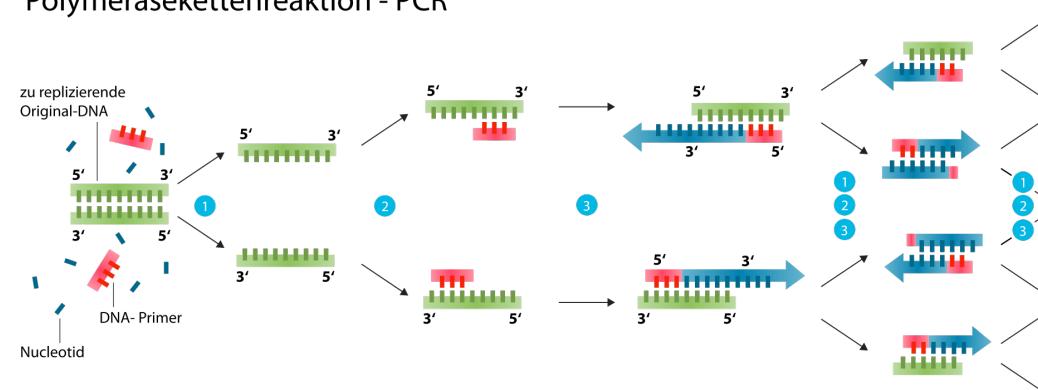


# SNP-Genotypisierung



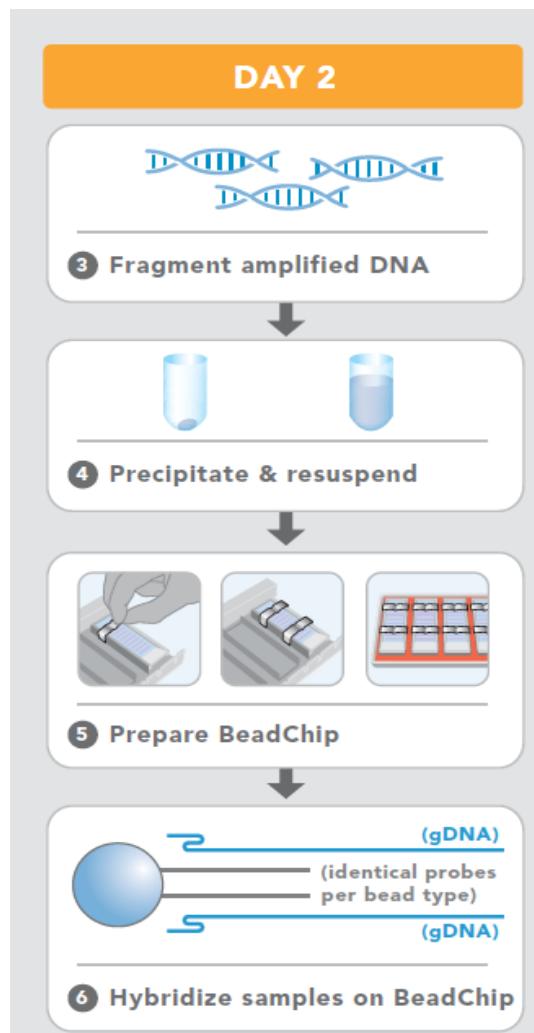
- 750 ng DNA werden benötigt
- 1 Nanogramm (ng) = 1 Milliardstel Gramm
- DNA wird amplifiziert
- DNA-Amplifikation: DNA wird vervielfältigt (kopiert)
- z.B. Polymerasekettenreaktion (PCR)

Polymerasekettenreaktion - PCR



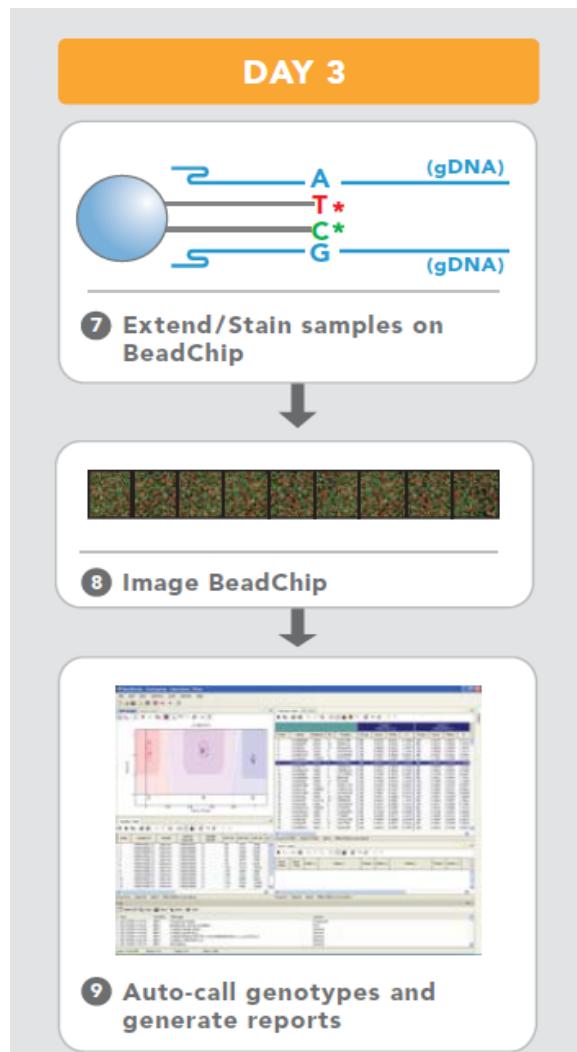
wikipedia.org

# SNP-Genotypisierung



- DNA wird fragmentiert (3)
- Alkoholfällung und Resuspension (4)
- Vorbereitung Bead-Chip (5)
- (6) Beadchip wird mit Proben-DNA versetzt und es kommt zur Hybridisierung (komplementärer Einzelstrang lagert sich an); Es befinden sich sehr, sehr viele Oligonucleotide auf dem Bead
- Für jeden SNP je ein spezifischer Bead mit Oligonucleotide

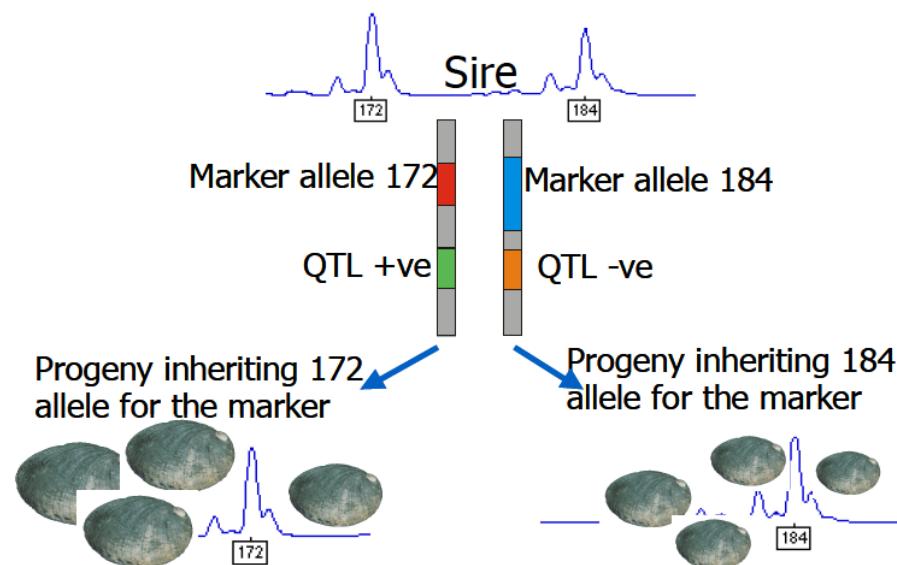
# SNP-Genotypisierung



- Zugabe von DNA-Einzelbasen
- Einfärben mit Fluoreszenzmittel
- Unterschiedliche Farbe je nach Base
- Farbintensitäten werden ausgewertet

# QTL-mapping

Grundprinzip: Vergleich von Mittelwerten



# Versuchsdesigns QTL-mapping

- Mapping von QTLs welche **ZWISCHEN** Populationen segregieren
  - QTLs, welche Unterschiede zwischen Populationen erklären
  - Populationen mit extrem unterschiedlichen Phänotypen
  - z.B. Kreuzungen von Inzuchtlinien
- Mapping von QTLs welche **INNERHALB** von Populationen segregieren
  - QTLs, welche genetische Variation innerhalb Population erklären
  - Zuchtpopulationen (Rind, ...)
  - z.B. Töchterdesign (daughter design), Enkelinnendesign (granddaughter design)

# Kreuzungen von Inzuchtlinien

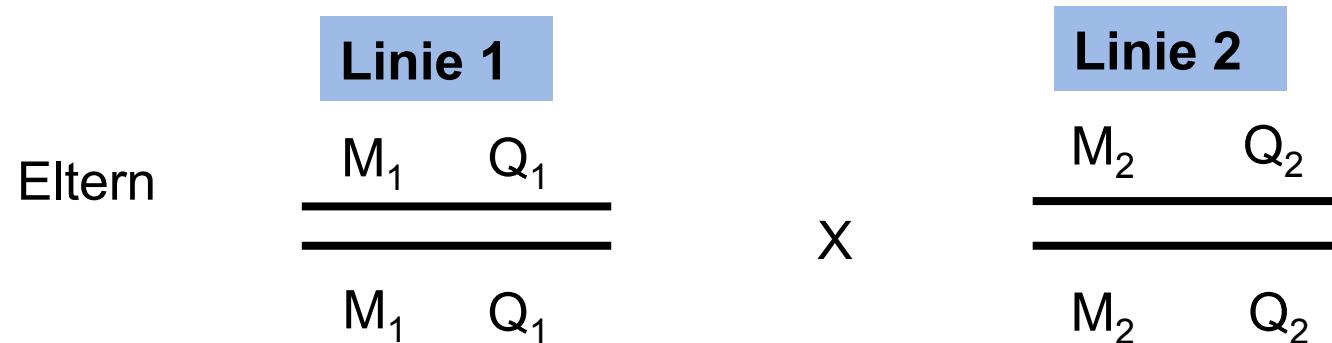
- Pflanzen
- Modellorganismen (z.B. Mäuse, Drosophila)
- Ziel: QTL finden, welche in den Linien unterschiedlich sind
- Sehr oft wird ein **F1 backcross Design** angewandt



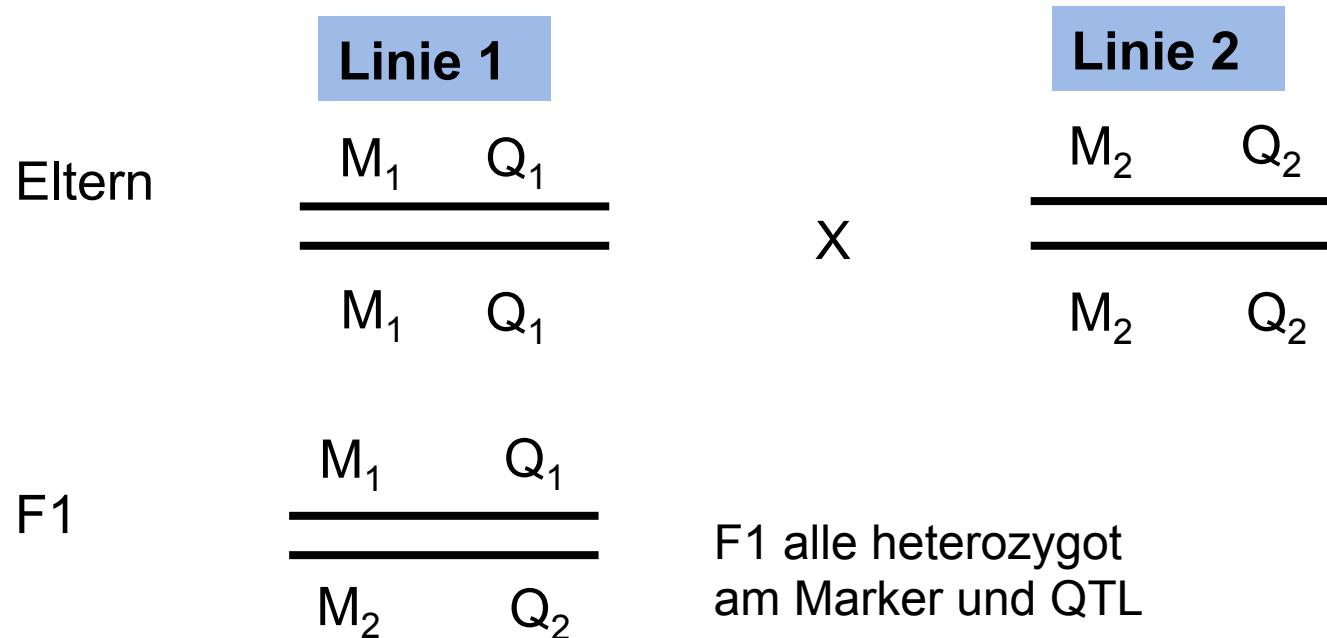
# Kreuzungen von Inzuchtlinien

- Inzuchtlinien ...
  - sind genetisch uniform
  - sind fixiert für das alternative QTL-Allel (d.h. QTLs unterscheiden sich zwischen den Inzuchtlinien)
  - Zeigen extrem unterschiedlichen Phänotyp
- Alle F1-Individuen sind heterozygot am Marker
- Kopplungsphase zw. Marker und QTL ist identisch bei allen F1-Individuen → **vollständiges Linkage disequilibrium**

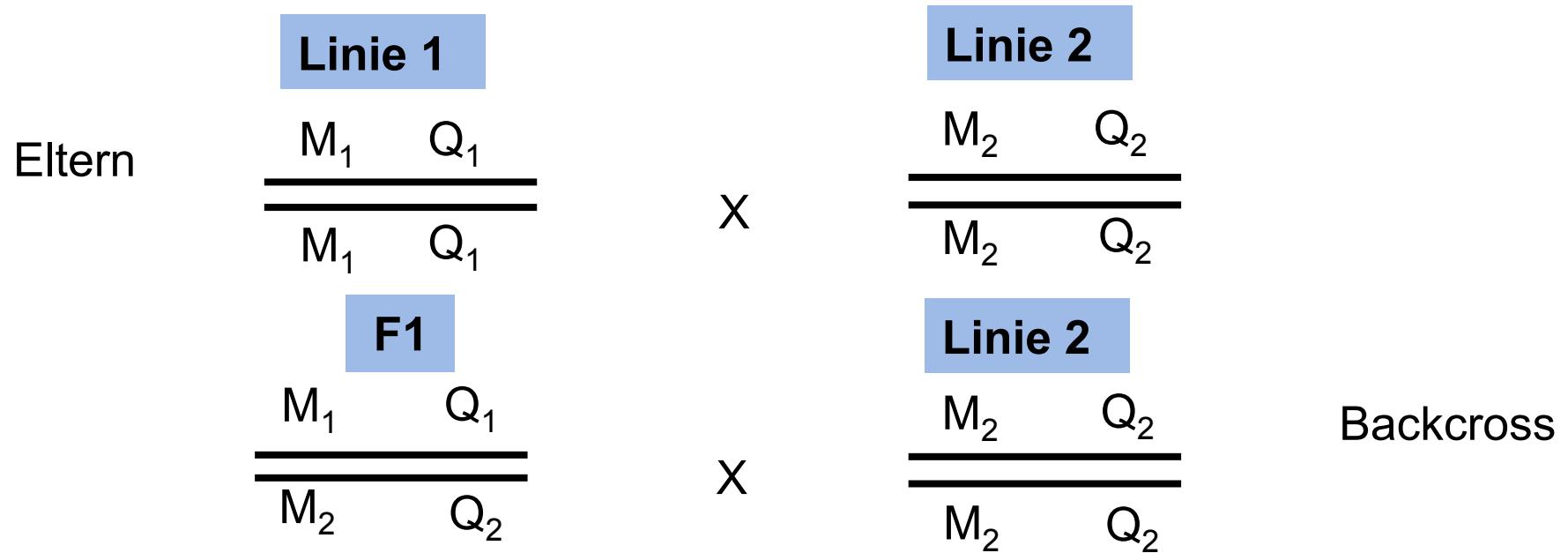
# F1 backcross Design



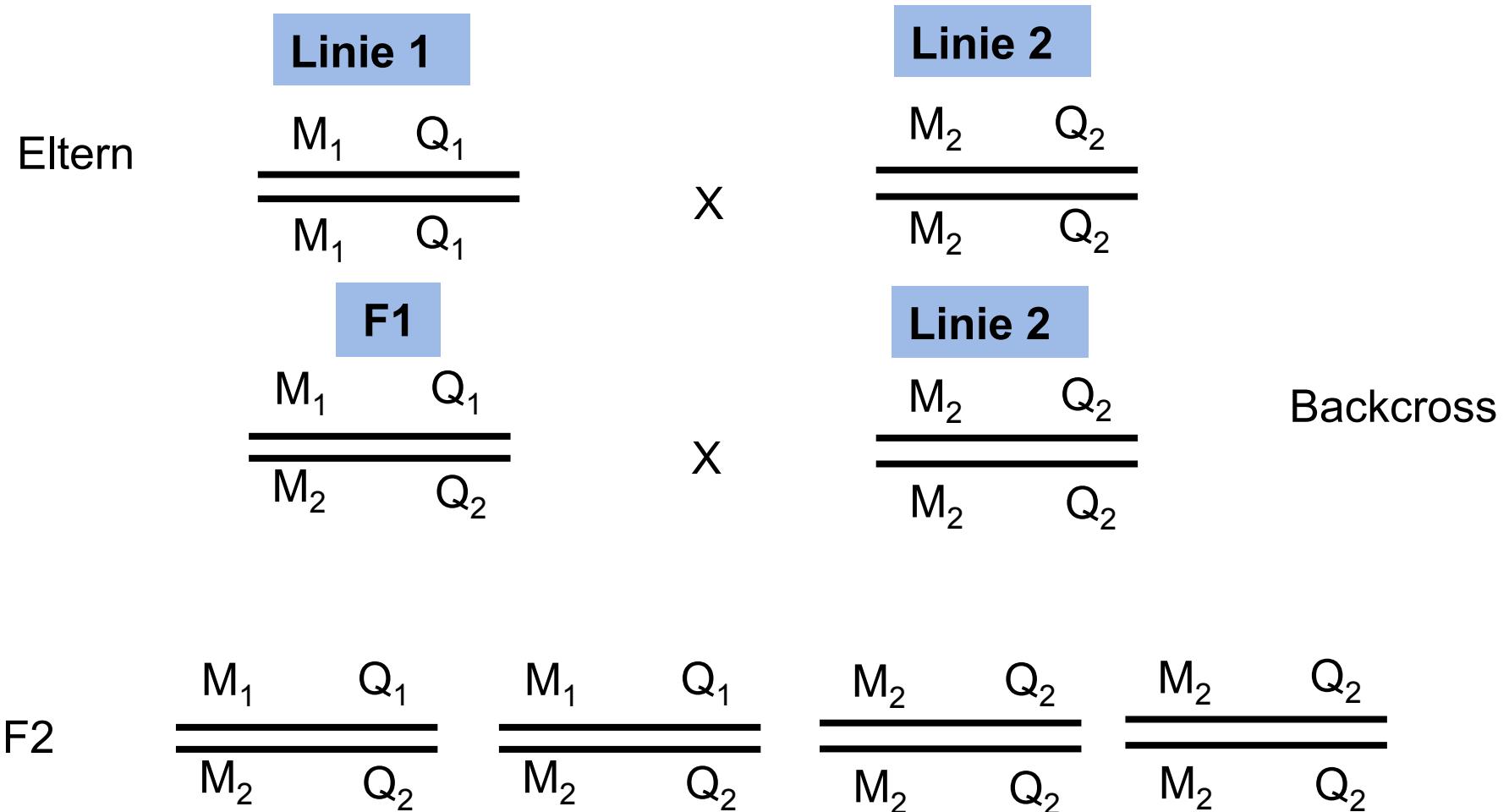
# F1 backcross Design



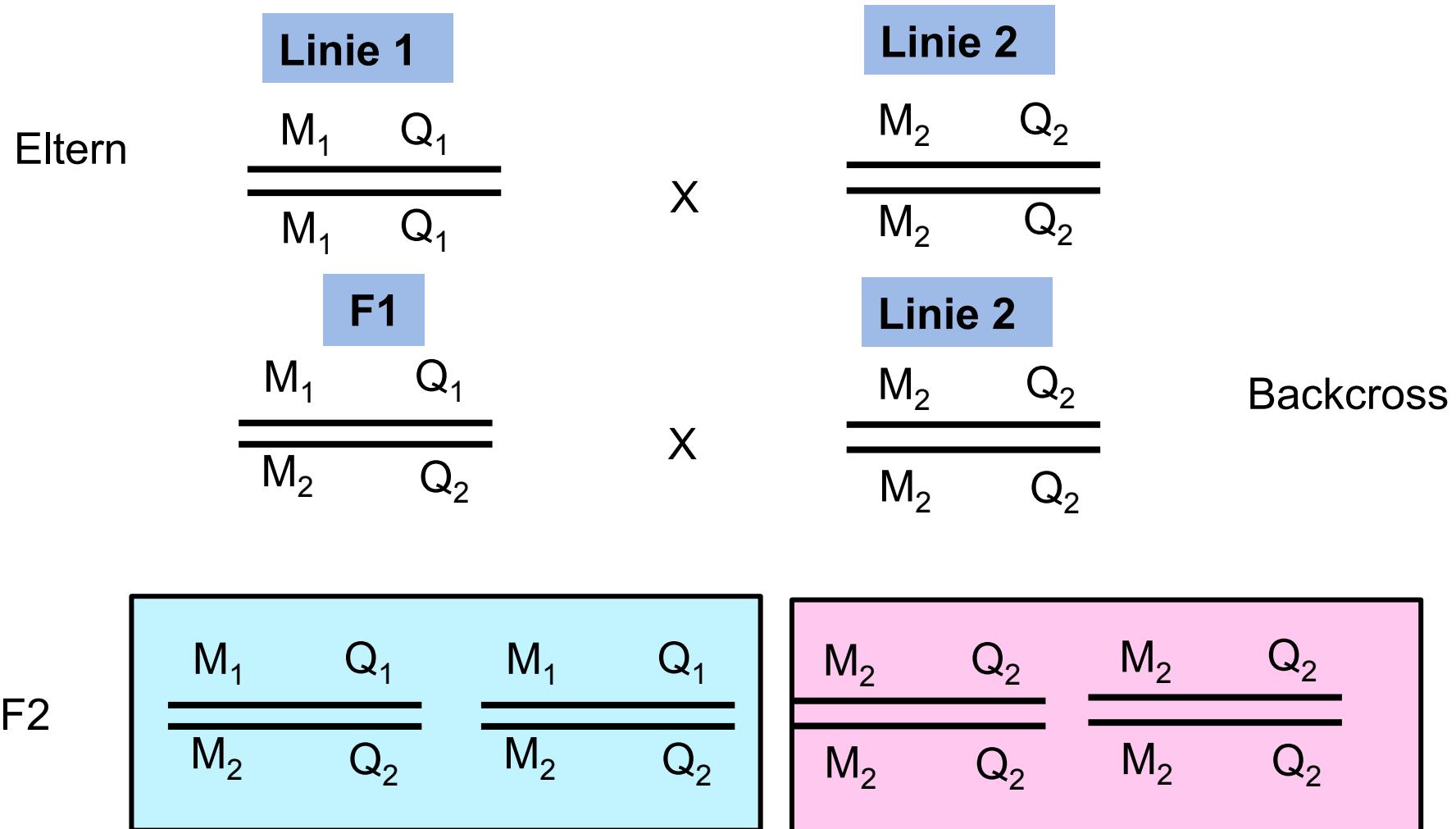
# F1 backcross Design



# F1 backcross Design



# F1 backcross Design



Vergleichen der Mittelwerte der am Marker Heterozygoten und Homozygoten

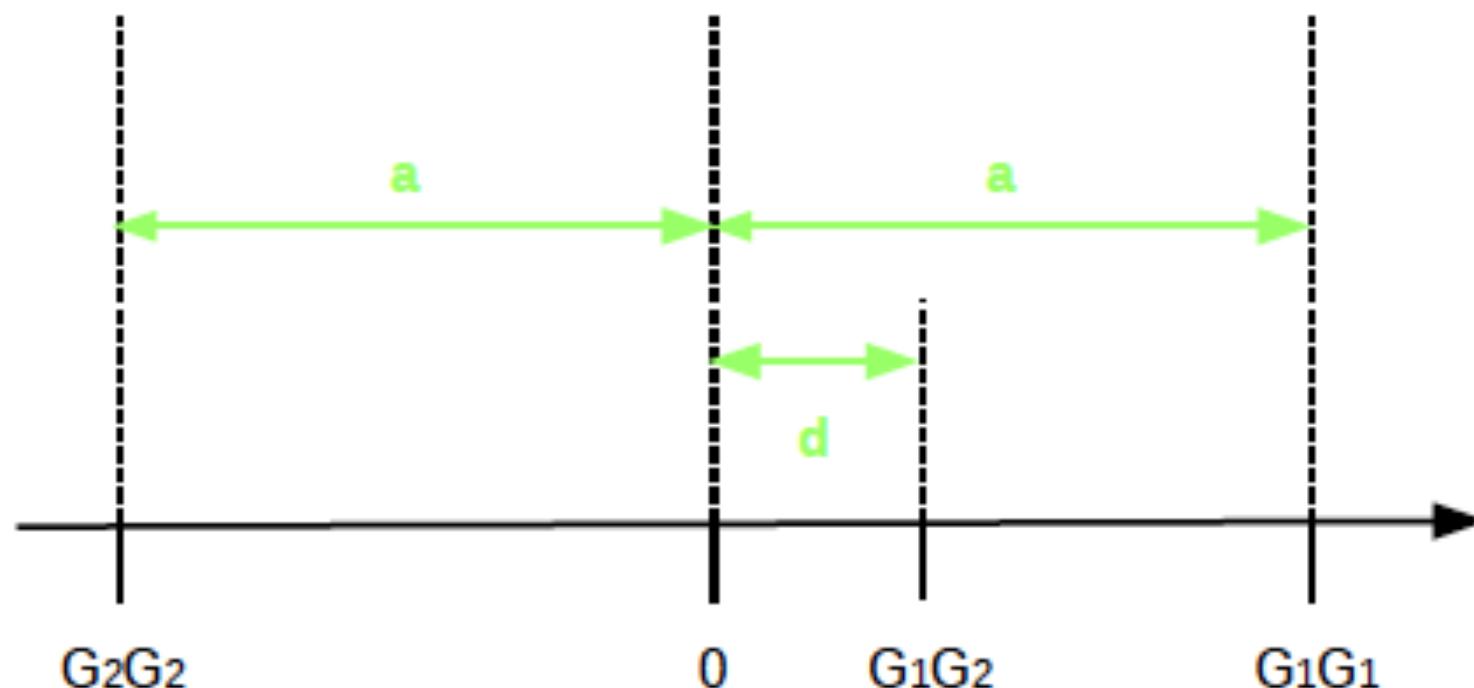
# Wiederholung ...

## ■ Genotypischer Wert (GW)

- GW erfasst den genetisch bedingten Teil des phänotypischen Wertes
- Annahme: 1 Genort, 2 Allele, Population im Hardy-Weinberg Gleichgewicht
- Für bestimmten Genotypen  $G_iG_j$  ist der genotypische Wert  $V_{ij}$  definiert als der mittlere Wert aller Individuen in der gleichen Umwelt mit Genotyp  $G_iG_j$

## Genotypischer Wert (GW) II

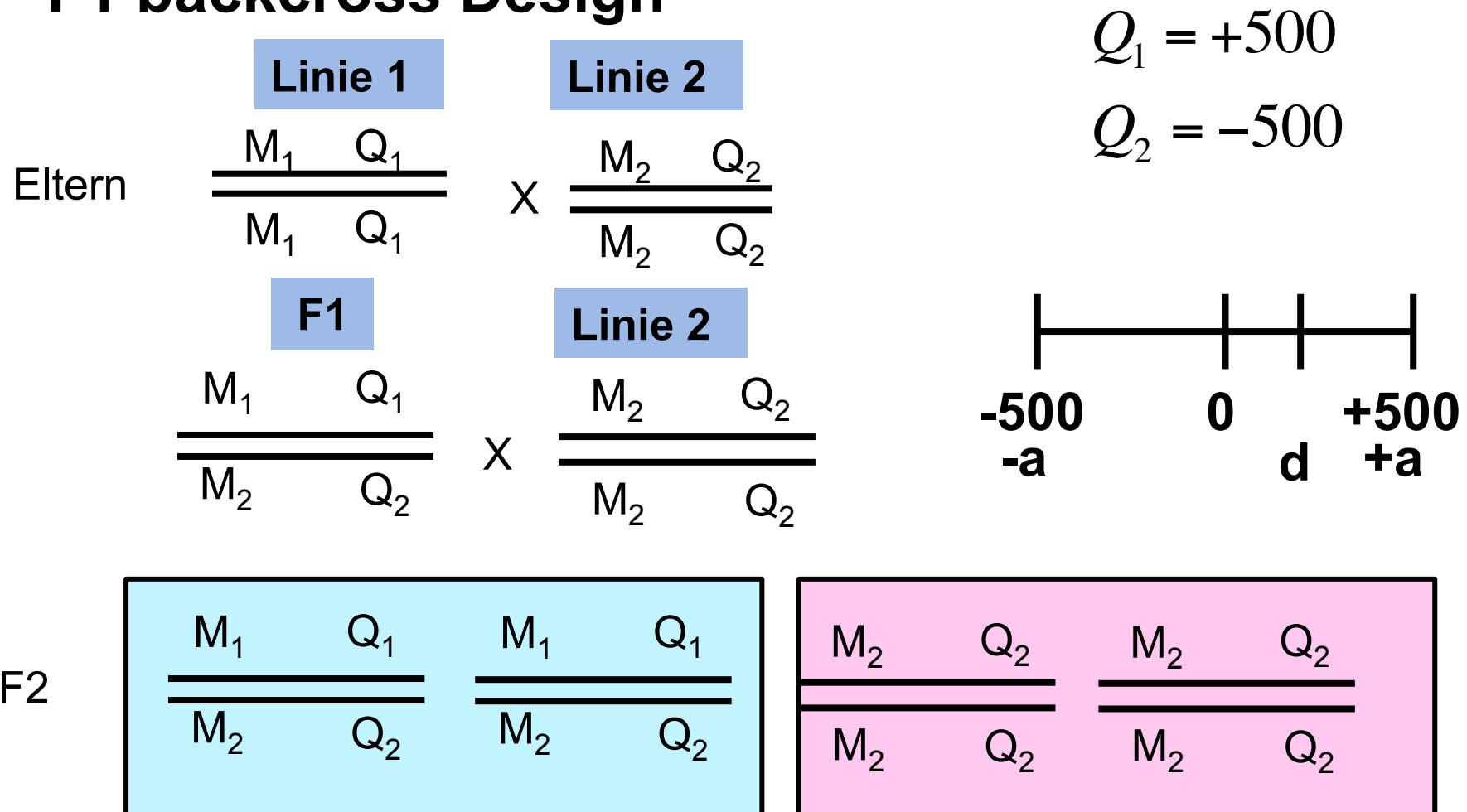
- Nullpunkt der Skala in Mitte zwischen Homozygoten  $G_1G_1$  und  $G_2G_2$
- Wahl des Nullpunkts beliebig, so am einfachsten



## Zusammenfassung Genotypische Werte

Genotyp	genotypischer Wert
$G_1 G_1$	$V_{11} = a$
$G_1 G_2$	$V_{12} = d$
$G_2 G_2$	$V_{22} = -a$

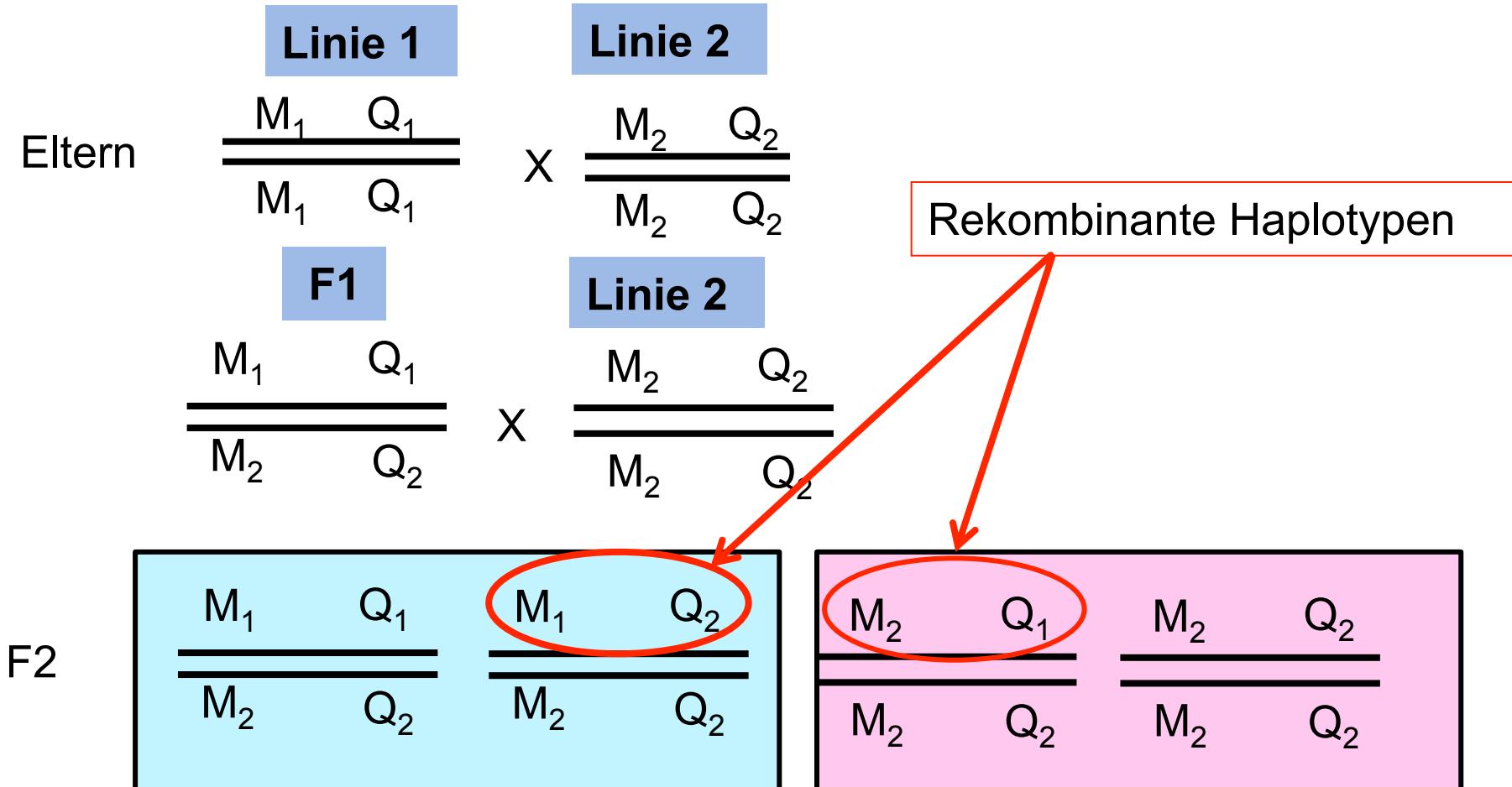
# F1 backcross Design



$$\bar{x} = m + 0$$

$$\bar{x} = m - 1000$$

# F1 backcross Design



$$\bar{x} \neq m + 0$$

$$\bar{x} \neq m - 1000$$

# Rekombination

$$\begin{array}{c} M_1 \quad Q_1 \\ \hline\hline M_2 \quad Q_2 \end{array} \times \begin{array}{c} M_2 \quad Q_2 \\ \hline\hline M_2 \quad Q_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} M_1 \quad Q_1 \\ \hline\hline M_2 \quad Q_2 \end{array}$$

Nicht-Rekombinate  
Häufigkeit =  $1-r$

$$\begin{array}{c} M_2 \quad Q_2 \\ \hline\hline M_2 \quad Q_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} M_1 \quad Q_2 \\ \hline\hline M_2 \quad Q_2 \end{array}$$

Rekombinate  
Häufigkeit =  $r$

$$\begin{array}{c} M_2 \quad Q_1 \\ \hline\hline M_2 \quad Q_2 \end{array}$$

$$r = \frac{\text{Anzahl an rekombinanten Haplotypen}}{\text{Anzahl an rekombinanten und nicht-rekombinanten Haplotypen}}$$

# F1 backcross Design

- Folgende Hypothese wird getestet:
- H<sub>0</sub>: Mittelwerte beider Gruppen ( $M_1M_2$  und  $M_2M_2$ ) sind gleich ( $\rightarrow$  kein QTL)
- H<sub>0</sub>: Differenz zwischen  $M_1M_2$  und  $M_2M_2$  = 0

expected mean difference

$$E(Aa - aa) = (1 - 2r)(d + a)$$

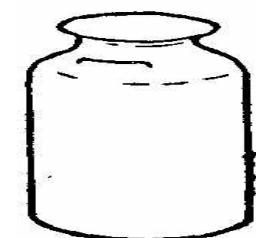
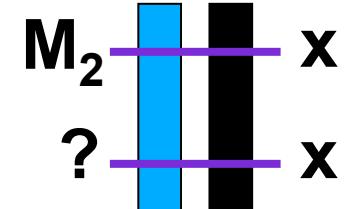
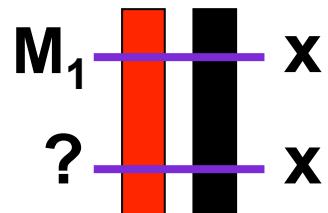
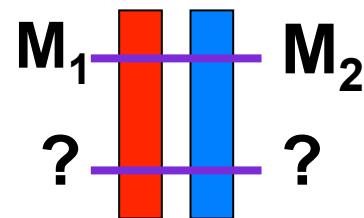
$$\Pr(Q_1Q_2 | M_1M_2) = \frac{\Pr(Q_1Q_2 M_1M_2)}{\Pr(M_1M_2)}$$

Geno-type	Probabilities				Effect	Expected marker mean
	Marker	Marker + QTL	QTL   marker			
$M_1M_2$	0.5	$(1-r)/2$	$(1-r)$	=1	$m+d$	$m + (1-r)d - ra$
$Q_1Q_2$						
$M_1M_2$		$r/2$	$r$		$m-a$	
$Q_2Q_2$						
$M_2M_2$	0.5	$r/2$	$r$	=1	$m+d$	$m + rd - (1-r)a$
$Q_1Q_2$						
$M_2M_2$		$(1-r)/2$	$(1-r)$		$m-a$	
$Q_2Q_2$						
<i>Sum</i>	1.0	1.0	2.0			

## Töchterdesign (daughter design)

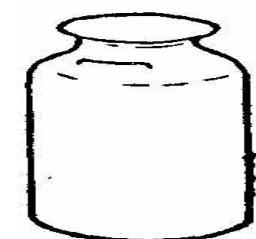
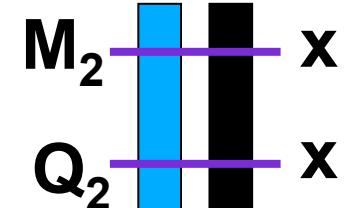
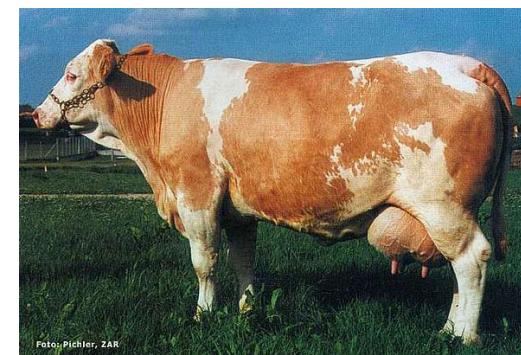
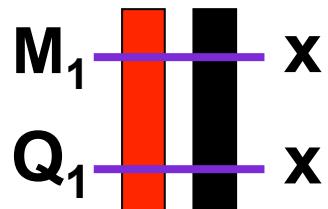
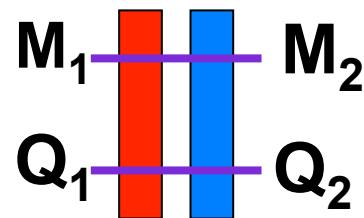
- Markergenotypen eines Stieres und seiner Töchter werden analysiert, um den Zusammenhang zwischen Marker und QTL zu untersuchen
- Töchter werden an Markern genotypisiert und auf Basis der Allele gruppiert und ihre Leistungen gemessen.
- Stier muss am Markerlocus ( $M_1M_2$ ) heterozygot sein!
- Zum Auffinden QTL-bedingter Leistungsunterschiede muss auch am QTL-Locus ( $Q_1Q_2$ ) heterozygot sein!

# Töchterdesign (daughter design)



Folie: M. Dolezal

# Töchterdesign (daughter design)



Folie: M. Dolezal

## Töchterdesign (daughter design)

- Sehr grosse Anzahl an genotypisierten Töchtern nötig
- Zuordnung der Töchter in Gruppen problematisch:
  - Rekombination!
  - Töchter haben gleichen Markergenotyp wie der Vater ( $M_1M_2$ )
  - → es kann nicht entschieden werden, welches Allel vom Vater kommt und Töchter sind nicht informativ
  - Stier ist nicht heterozygot am QTL ( $M_1Q_1/M_2Q_1$  oder  $M_1Q_2/M_2Q_2$ )
  - → Töchter unterscheiden sich nicht hinsichtlich QTL

# Markergestützte Selektion

$$P = G + QTL + U$$

- BLUP Zuchtwertschätzung: es wird neben dem additiv-genetischen Effekt (*polygene Effekt*) des Tieres auch der Effekt des QTL-Genotyps (bzw. Marker) berücksichtigt
- → marker-unterstützter BLUP-Zuchtwertschätzung (MA-BLUP)
- Geschätzter Zuchtwert = polygene + QTL-spezifische Zuchtwertkomponente

# **Populationsweite genomweite Assoziationsstudien**

***Whole genome-wide association studies  
(GWAS)***

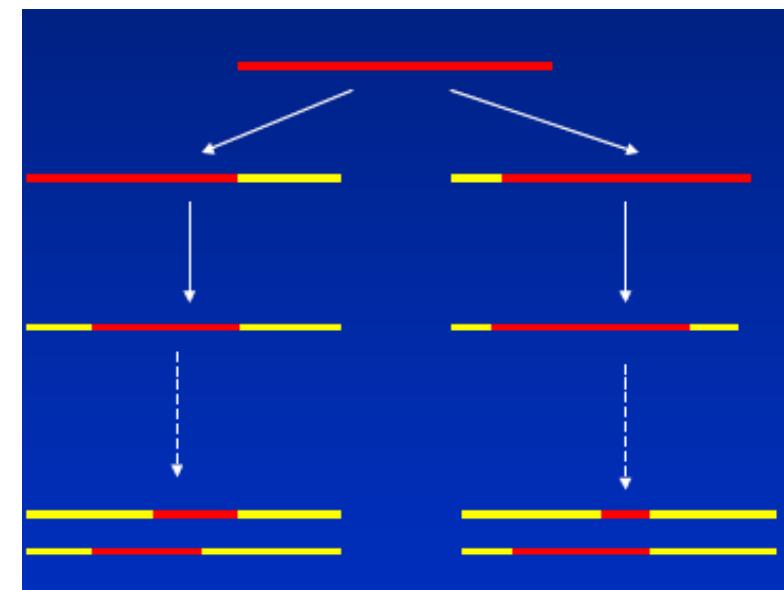
# Genomweite Assoziationsstudien

- Bis jetzt oft nur einige wenige Marker getestet
- Innerhalb Familien
- Durch die Entwicklung von **SNP Chips** stehen tausende von SNP Marker für das Testen des Zusammenhangs zwischen Marker (QTL) und Phänotyp zur Verfügung
- **Assoziationen:**
  - **Direkte Assoziation:** Polymorphismus (SNP) ist selbst die ursächliche Variante (d.h. Marker = QTL)
  - **Indirekte Assoziation:** Polymorphismus (SNP) ist teilweise oder in vollständigem LD mit QTLs



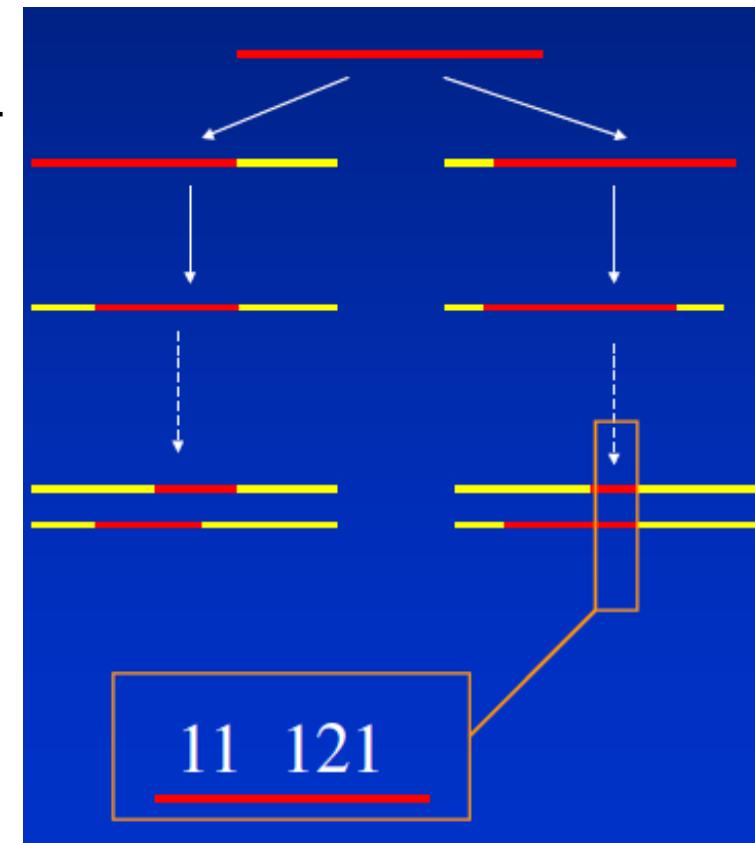
# Genomweite Assoziationsstudien

- Voraussetzung für GWAS ist LD zwischen Marker und QTL
- QTL-Mapping basierend auf LD zeigt Assoziationen zwischen Marker und QTL auf Populationsebene:
- Assoziationen treten auf, weil kurze Chromosomenstücke in der gesamten Population vorhanden sind, welche vom gleichen gemeinsamen Ahnen stammen



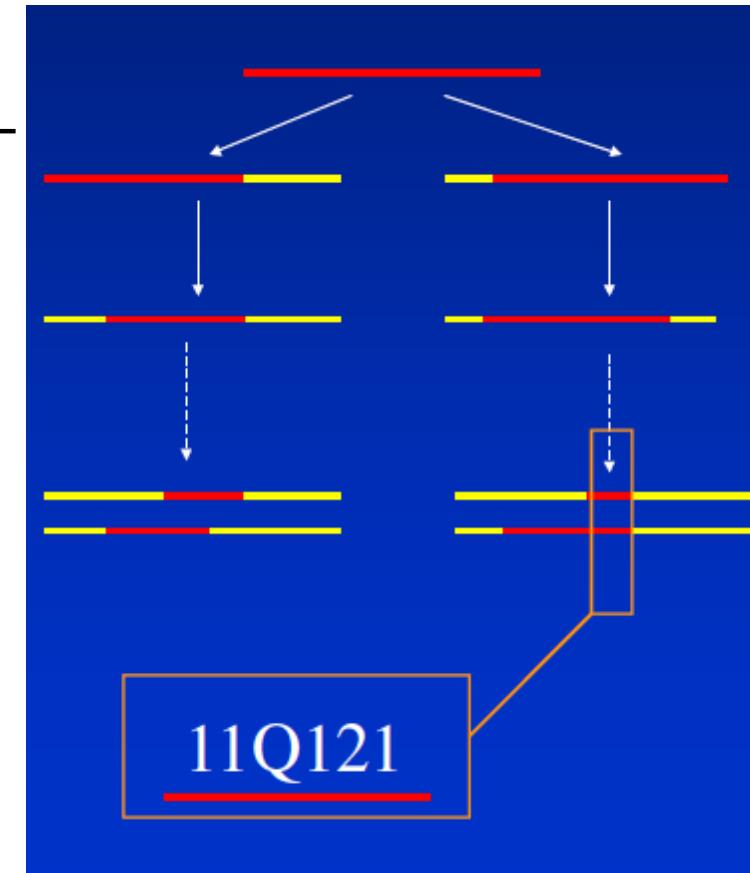
# Genomweite Assoziationsstudien

- Voraussetzung für GWAS ist LD
- QTL-Mapping basierend auf LD zeigt Assoziationen zwischen Marker und QTL auf Populationsebene:
- Assoziationen treten auf, weil kurze Chromosomenstücke in der gesamten Population vorhanden sind, welche vom gleichen gemeinsamen Ahnen stammen
- Diese Chromosomenstücke tragen die gleichen Marker Allele (ohne Rekombination!)



# Genomweite Assoziationsstudien

- Voraussetzung für GWAS ist LD
- QTL-Mapping basierend auf LD zeigt Assoziationen zwischen Marker und QTL auf Populationsebene:
- Assoziationen treten auf, weil kurze Chromosomenstücke in der gesamten Population vorhanden sind, welche vom gleichen gemeinsamen Ahnen stammen
- Diese Chromosomenstücke tragen die gleichen Marker Allele (ohne Rekombination!)
- Wenn ein QTL innerhalb Chromosomenstück vorkommt, sind auch die QTL-Allele gleich



# GWAS mit Single-SNP Regression

$$y = \mathbf{1}_n \mu + Xg + e$$

y = Vektor mit Phänotyp (Merkmalswerte)

$\mathbf{1}_n$  = Vektor von „1“, teilt die Phänotypwerte y dem  
Mittelwert zu

X = Designmatrix, teil Phänotypwerte den Genotypen  
(SNP Marker) zu

g = fixer Effekt des SNP (Markers)

e = zufälliger Fehler

# GWAS mit Single-SNP Regression

$$y = \mathbf{1}_n \mu + Xg + e$$

y = Vektor mit Phänotyp (Merkmalswerte)

$\mathbf{1}_n$  = Vektor von „1“, teilt die Phänotypwerte y dem  
Mittelwert zu

X = Designmatrix, teil Phänotypwerte den Genotypen  
(SNP Marker) zu

g = fixer Effekt des SNP (Markers)

e = zufälliger Fehler

Annahme: Marker beeinflusst den Phänotyp nur, wenn er im LD mit  
einem nicht beobachteten QTL ist.

# Ein Beispiel

Tier	Phänotyp	SNP Allel 1	SNP Allel 2
1	2.030502	1	1
2	3.542274	1	2
3	3.834241	1	2
4	4.871137	2	2
5	3.407128	1	2
6	2.335734	1	1
7	2.646192	1	1
8	3.762855	1	2
9	3.689349	1	2
10	3.685757	1	2

# Ein Beispiel

Tier	Phänotyp	SNP Allel 1	SNP Allel 2
1	2.030502	1	1
2	3.542274	1	2
3	3.834241	1	2
4	4.871137	2	2
5	3.407128	1	2
6	2.335734	1	1
7	2.646192	Schätzen des Mittelwerts und des SNP Effektes	
8	3.762855		
9	3.689349	1	2
10	3.685757	1	2

# Ein Beispiel

Tier	Phänotyp	SNP Allel 1	SNP Allel 2
1	2.030502	1	1
2	3.542274	1	2
3	3.834241	1	Schätzen des Mittelwerts und des SNP Effektes
4	4.871137	2	
5	3.407128	1	2
6	2.335724	1	1
7	2.6461	Hypothesentestung:	
8	3.7628	H0: Der SNP Marker hat keinen Einfluss auf das Merkmal	
9	3.6893	H1: Der SNP Marker hat einen Einfluss auf das Merkmal (weil er in LD mit QTL ist)	
10	3.6857		

# GWAS mit Single-SNP Regression

$$y = \mathbf{1}_n \mu + Xg + e$$

Lösen des Gleichungssystems

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{1}'_n \mathbf{1}_n & \mathbf{1}'_n X \\ X' \mathbf{1}_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \mathbf{1}'_n y \\ X' y \end{bmatrix}$$

# Single-SNP Regression - ein Beispiel

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$

Tier	Phänotyp	SNP Allel 1	SNP Allel 2
1	2.030502	1	1
2	3.542274	1	2
3	3.834241	1	2
4	4.871137	2	2
5	3.407128	1	2
6	2.335734	1	1
7	2.646192	1	1
8	3.762855	1	2
9	3.689349	1	2
10	3.685757	1	2

$$1_n = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

# Single-SNP Regression - ein Beispiel

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$

Tier	Phänotyp	SNP Allel 1	SNP Allel 2	$y =$
1	2.030502	1	1	2.030502
2	3.542274	1	2	3.542274
3	3.834241	1	2	3.834241
4	4.871137	2	2	4.871137
5	3.407128	1	2	3.407128
6	2.335734	1	1	2.335734
7	2.646192	1	1	2.646192
8	3.762855	1	2	3.762855
9	3.689349	1	2	3.689349
10	3.685757	1	2	3.685757

# Ein Single-SNP Regression - ein Beispiel

X ordnet Phänotypen den Genotypen zu

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$

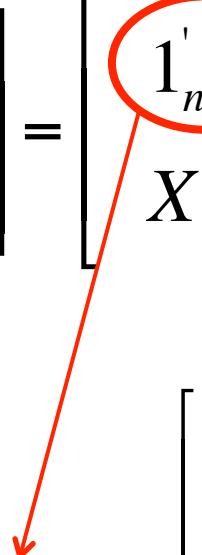
Tier	Phänotyp	SNP Allel 1	SNP Allel 2
1	2.030502	1	1
2	3.542274	1	2
3	3.834241	1	2
4	4.871137	2	2
5	3.407128	1	2
6	2.335734	1	1
7	2.646192	1	1
8	3.762855	1	2
9	3.689349	1	2
10	3.685757	1	2

- SNP = biallellisch
- Allele werden als 1 und 2 kodiert
- X zählt die Anzahl an Kopien von Allel „2“
- 0 = homozygot für Allel 1
- 1 = heterozygot
- 2 = homozygot für Allel 2

$$X = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 2 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

# Single-SNP Regression - ein Beispiel

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$


$$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} = 10$$

# Single-SNP Regression - ein Beispiel

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$


$$\begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 2 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} = 8$$

# Single-SNP Regression - ein Beispiel

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$

$X = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 & 2 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$

$\begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 2 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} = 10$

# Single-SNP Regression - ein Beispiel

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 10 & 8 \\ 8 & 10 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 33.8 \\ 31.7 \end{bmatrix}$$

## Single-SNP Regression - ein Beispiel

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 10 & 8 \\ 8 & 10 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 33.8 \\ 31.7 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.28 & -0.22 \\ -0.22 & 0.28 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 33.8 \\ 31.7 \end{bmatrix}$$

# Single-SNP Regression - ein Beispiel

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n' 1_n & 1_n' X \\ X' 1_n & X' X \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n' y \\ X' y \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.28 & -0.22 \\ -0.22 & 0.28 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 33.8 \\ 31.7 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2.35 \\ 1.28 \end{bmatrix}$$

# Ist der Effekt des SNP Markers signifikant?

- **Hypothesentestung - Signifikanztest**
- Das **Grundprinzip** der Hypothesentestung liegt in der Ermittlung des **Übereinstimmungsgrades** zwischen einer über einen Sachverhalt aufgestellten **Hypothese** und einem hierzu beobachtbaren **Stichprobenereignis**

# Hypothesentestung - Signifikanztest

- **Frage:**
- Hat der SNP Genotyp einen Einfluss auf den Phänotyp?
- **Nullhypothese H0:** Genotyp hat **keinen** Einfluss auf den Phänotyp
- **Alternativhypothese H1:** Genotyp **hat einen Einfluss** auf den Phänotyp

# Hypothesentestung - Signifikanztest

- **Zwei Arten von Fehlern:**
- **Fehler 1. Art** („falsch positive“)
  - Wir schliessen, dass der SNP Genotyp einen Einfluss hat, aber in Wirklichkeit hat er keinen Einfluss ( $H_0$  wird abgelehnt)
- **Fehler 2. Art** („falsch negative“)
  - SNP Genotyp hat tatsächlich einen Effekt, wird aber nicht entdeckt ( $H_0$  wird angenommen)

# Hypothesentestung - Signifikanztest

Zwei Arten von Fehlern

$H_0$ : Es gibt keinen Effekt

		Wirklichkeit	
Testergebnis		Kein Effekt	Effekt
$H_0$ abgelehnt	Kein Effekt	Fehler 1. Art	Korrekt 😊
	Effekt	Korrekt 😊	Fehler 2. Art

# Hypothesentestung - Signifikanztest

- **P-Wert**
- Gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die beobachteten Effekte aus dem Testergebnis rein durch Zufall zustande kommen – in Wirklichkeit existiert kein Effekt ( $H_0$  ist wahr)
- Signifikanzniveau/Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ :
  - Die Wahrscheinlichkeit, dass wir einen Fehler 1. Art begehen ( $H_0$  verworfen obwohl tatsächlich kein Effekt) darf maximal 5%, 1%, 0.1% ... sein
  - Wenn der P-Wert kleiner ist als die festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler 1. Art)  $\alpha$ , dann lehnen wir die Nullhypothese ab und glauben an einen Effekt