

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. rer. nat. Edgar Brunner

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Brunner, Edgar	Prof. Dr. rer. nat.	brunner@ams.med.uni-goettingen.de	39-4991
Hilgers, Reinhard	Prof. Dr. rer. nat.	hilgers@ams.med.uni-goettingen.de	39-4988

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Werner, Carola	Dipl.-Math.	cawerner@gmx.de	39-4987
-----------------------	-------------	-----------------	---------

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Nichtparametrische Verfahren für Verlaufsdaten
- ▶ Rangverfahren für ordinale Daten
- ▶ Statistische Verfahren zur Analyse von Diagnosestudien
- ▶ Analyse von Studien mit einer großen Anzahl von Faktorstufen

Research Foci

- ▶ Nonparametric Procedures for Longitudinal Data
- ▶ Rank Procedures for Ordered Categorical Data
- ▶ Statistical Procedures for Diagnostic Trials
- ▶ Analysis of Designs with a Large Number of Factor Levels

Einleitung

Die Aufgaben der Abteilung liegen in der Forschung, der Lehre und in der Beratung und Unterstützung der Mitglieder der Medizinischen Fakultät in Fragen der Biostatistik, d.h. bei der Planung, Durchführung, Analyse und Interpretation der Ergebnisse von Experimenten, Versuchen und Studien.

In der Zusammenarbeit mit klinischen Einrichtungen und dem IfS werden auch Aufgaben der Logistik und eines Biometrischen Zentrums für klinische Studien übernommen. Dabei sind die zunehmenden nationalen und internationalen gesetzlichen Anforderungen hinsichtlich der Qualitätssicherung zu integrieren.

In der eigenen methodischen Forschung befassen wir uns mit der Entwicklung von statistischen Analyseverfahren für Daten, bei denen keine Normalverteilung angenommen werden kann, insbesondere Verlaufsdaten. Dabei wird besonders Wert darauf gelegt, dass die Verfahren auch bei relativ kleinen Stichprobenumfängen anwendbar sind. Zur Durchführung der Rechnungen wird Software entwickelt, die bei unserer Beratung eingesetzt wird.

Derzeit wurden zwei neue Schwerpunkte aufgebaut: (1) Statistische Methoden zur Bewertung der Zuverlässigkeit von bildgebenden Verfahren bei mehreren Readern. (2) Statistische Verfahren zur Analyse von Versuchen mit vielen Faktorstufen.

Preface

Research, teaching and statistical consulting represent the main tasks of the Department of Medical Statistics. In statistical consulting, support is provided to the members of the Medical Faculty in the aspects of design, performance, analyses and processing of results, as well as in experiments and studies.

In collaboration with clinical departments and with the IfS, logistics and the function as a biometric centre for clinical trials are undertaken. Thereby, the growing national and international legal standards with regard to quality assurance are integrated.

Our main interest in research is the development of appropriate procedures for the analysis of data where the normal distribution cannot be assumed especially time course data. In particular, it is important that such procedures should also be applicable in the case of small sample sizes. To enable the extensive computations, software programs are developed and applied in our consulting practice.

At present, two new focal areas are being configured: (1) statistical methods for the assessment of the accuracy of diagnostic procedures, in particular when several readers are involved, (2) statistical procedures for the analysis of designs involving a large number of factor levels.

1. Nichtparametrische Verfahren für Verlaufsdaten

Zur Auswertung einfacher Versuche existieren seit vielen Jahren so genannte nichtparametrische Verfahren, insbesondere Rangverfahren, falls keine Normalverteilung für die erhobenen Daten angenommen werden kann. Viele Laborexperimente, Tierversuche und Studien mit Probanden und Patienten haben aber eine komplizierte Struktur, wie zum Beispiel Verlaufsdaten oder Versuche mit Messwiederholungen am selben Individuum. In Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern wurden daher auch für komplexe Versuche, insbesondere für longitudinale Daten Verfahren entwickelt, die nicht die Normalverteilung voraussetzen. Diese Verfahren basieren auf den Rängen der Beobachtungen. Dazu war die Entwicklung einer allgemeinen Theorie notwendig, die auch die Einbeziehung von gleichen Messwerten (Daten mit Bindungen) gestattet. Ganz besonders wurde Wert darauf gelegt, dass nicht nur Verfahren entwickelt wurden, die bei sehr großen Stichprobenumfängen anzuwenden sind sondern dass auch gute Approximationen für kleine Stichprobenumfänge zur Verfügung stehen. Zur Durchführung der umfangreichen Rechnungen wurden sowohl eigene Makros in SAS-IML entwickelt als auch in Zusammenarbeit mit der Firma SAS, dem weltweit führenden Hersteller statistischer Software, in einer Standardprozedur eine Option zur Berechnung der Statistiken und p-Werte entwickelt. Die Software wird auf der Homepage der Abteilung zur Verfügung gestellt und sowohl in der Industrie als auch an anderen Universitäten zur Analyse biologischer und medizinischer Studien eingesetzt.

Die grundlegende mathematische Theorie wurde in hochrangigen statistischen Zeitschriften publiziert Die Anwendung dieser Theorie auf spezielle Versuchsanlagen und Beispiele in der Medizin und Forstwissenschaft wurde nachfolgend in zahlreichen angewandten statistischen Zeitschriften und in zwei Büchern veröffentlicht.

1. Nonparametric Procedures for Longitudinal Data

For the analysis of simple experiments, so-called nonparametric procedures, in particular rank procedures exists over many years. However, many laboratory and animal experiments, as well as studies with test persons and patients, have a rather complex structure, for example, longitudinal data or trials involving repeated measures on the same individual. In the course of the past 10 years, statistical procedures which do not assume the normal distribution have been developed for the analysis of such complex designs in cooperation with national and international partners. In order to obtain these procedures which are based on ranks of the observations, it was necessary to develop a unified theory which also allows the inclusion of equal measurements (data with ties). Particular importance was put not only on the development of procedures which can be applied in case of large sample sizes, but also to achieve satisfactory approximations for small sample

sizes. To perform the extensive computations, macros in SAS-IML were developed and, in cooperation with the world-leading statistical software producer SAS (Cary, USA), an option in a SAS-standard procedure was developed and is now available for the computation of statistics and p-values. The software is available on the department's home page, and is used in the industry and other universities for the analysis of biological and medical trials.

The basic statistical theory has been published in high-ranking statistical journals. Application of this theory in particular designs and examples in medicine and forestry were subsequently published in two books and in several applied statistical journals.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Edgar Brunner

Kooperationen | Cooperations

Manfred Denker, Institut für Mathematische Stochastik, Universität Göttingen

Axel Munk, Institut für Mathematische Stochastik, Ruhr-Universität Bochum

Holger Dette, Institut für Mathematische Stochastik, Ruhr-Universität Bochum

Michael G. Akritas, Department. of Statistics, Penn State University, State College, USA

Seven F. Arnold, Department. of Statistics, Penn State University, State College, USA

Madan L. Puri, Department of Mathematics, Indiana University, Bloomington, USA

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Akritas GA, Brunner E (2003) Nonparametric models for ANOVA and ANCOVA: a review. In: Akritas MG, Politis DN (Hg.) Recent Advances and Trends in Nonparametric Statistics. Elsevier Science BV Verlag, Amsterdam-Boston-Heidelberg-London-New York-Oxford-Paris-San Diego-San Francisco-Singapore-Sydney-Tokyo, 79-91.

Bathke A, Brunner E (2003) A nonparametric alternative to analysis of covariance. In: Akritas MG, Politis DN (Hg.) Recent Advances and Trends in Nonparametric Statistics. Elsevier Science BV Verlag, Amsterdam-Boston-Heidelberg-London-New York-Oxford-Paris-San Diego-San Francisco-Singapore-Sydney-Tokyo, 109-20.

2. Rangverfahren für ordinale Daten

Ordinale Daten, insbesondere geordnet kategoriale Daten sind nicht-metrische Beobachtungen, die man aber anordnen kann, wie zum Beispiel Beobachtungen auf einer Graduierungsskala. Solche Daten treten in der Medizin überall dort auf, wo Ergebnisse nicht quantitativ fassbar sind sondern durch einen *Rater* oder *Reader* auf einer Graduierungsskala eingestuft werden. Besonders in der Psychologie und Psychiatrie sowie bei der Beurteilung von Schmerzen, Lebensqualität oder bei der Einstufung von Diagnosen bei bildgebenden Verfahren spielen diese Daten in der Medizin eine große Rolle.

Die in den letzten zehn Jahren entwickelten Rangverfahren zur Analyse von Daten, bei denen keine Normalverteilung angenommen werden kann, können auch zur Analyse von ordinalen Daten angewendet werden. Die in diesen Verfahren verwendeten Ränge verwenden exakt die in ordinalen Daten enthaltene Information, dass die Daten nur der Größe nach geordnet werden können. Die Rangverfahren bieten gegenüber den auf der Theorie der verallgemeinerten linearen Modelle basierenden Proportional-Odds-Modelle mehrere Vorteile: (1) die Anzahl der Kategorien der Graduierungsskala spielt bei den Rangverfahren keine Rolle, (2) die Rangver-

fahren können auch für kleine Stichprobenumfänge in guter Näherung verwendet werden, (3) eine restriktive Modellannahme, wie z. B. das Proportional-Odds-Modell wird nicht benötigt und (4) nicht oder nur gering besetzte Kategorien der Graduierungsskala verursachen keine Schwierigkeiten bei der Berechnung der Statistiken.

Diese Verfahren wurden bereits bei der Datenanalyse für zahlreiche Forschungsprojekte angewendet.

Die Methodik dieser Rangverfahren und die Anwendung auf spezielle Versuchsanlagen in der Medizin wurden in mehreren Publikationen in angewandten statistischen Journalen und in einem Lehrbuch publiziert.

2. Rank Procedures for Ordered Categorical Data

Ordinal data, especially ordered categorical data, represent non-metric observations which can be ordered, e.g., on a grading scale. In medicine, such data is observed in cases where the result cannot be measured by quantitative methods. The results are rated on a grading scale by a reader or a judge. This type of data is frequently used in Psychology, Psychiatry, in pain research, in the assessment of life quality or in diagnostic trials.

Ranking procedures developed in the past ten years for the analysis of data, where the normal distribution cannot be assumed, can also be used to analyse ordered categorical data. The ranking used in this procedure uses the information contained in the data exactly, so that the data can only be ordered according to size. Ranking methods offer several advantages over the procedures assuming proportional odds, which are based on the theory of general linear models: (1) the number of the categories on a grading scale plays no role in the ranking procedure (2) they can also be applied in the case of small samples, (3) they do not need restrictive assumptions, such as proportional odds, and (4) categories with few or no observations do not cause computational difficulties. These ranking procedures have already been applied for the analysis of numerous research projects.

The statistical methodology underlying these rank procedures, as well as its application in special designs and examples, has been published in several papers in theoretical and applied statistical journals and the methodology has been worked out in detail in a textbook.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Edgar Brunner

Kooperationen | Cooperations

Manfred Denker, Institut für Mathematische Stochastik, Universität Göttingen

Michael G. Akritas, Seven F. Arnold, Department of Statistics, Penn State University, State College, USA

Wayne Osgood, Department. of Sociology, Penn State University, State College, USA

Madan L. Puri, Department. of Mathematics, Indiana University, Bloomington, USA

Ajit C. Tamhane, Department of Statistics, Northwestern University, Evanston, USA

Dieter Hauschke, Byk-Gulden, Konstanz

Klaus-Dieter Wernecke, Abteilung Biometrie, Charité, Berlin

Drittmittelförderung | Funding

DFG, „Ordinale Daten“ (Br-655/12-1), 1998-2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Akritas GA, Brunner E (2003) Nonparametric models for ANOVA and ANCOVA: a review. In: Akritas MG, Politis DN (Hg.) Recent Advances and Trends in Nonparametric Statistics. Elsevier Science BV Verlag, Amsterdam-Boston-Heidelberg-London-New York-Oxford-Paris-San Diego-San Francisco-Singapore-Sydney-Tokyo, 79-91.

Bathke A, Brunner E (2003) A nonparametric alternative to analysis of covariance. In: Akritas MG, Politis DN (Hg.) Recent Advances and Trends in Nonparametric Statistics. Elsevier Science BV Verlag, Amsterdam-Boston-Heidelberg-London-New York-Oxford-Paris-San Diego-San Francisco-Singapore-Sydney-Tokyo, 109-20.

Munzel U, Hauschke D (2003). A nonparametric test for proving noninferiority in clinical trials with ordered categorical data. PHARMACEUTICAL STATISTICS, 2: 31-7.

3. Statistische Verfahren zur Analyse von Diagnosestudien

Die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren unterliegt den gleichen wissenschaftlichen und regulatorischen Richtlinien wie bei anderen medizinischen Produkten. Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven, und speziell die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) sind bewährte Indizes für die Accuracy eines diagnostischen Tests sowohl für ordinale als auch für stetige Messwerte. Diese Accuracy eines Multireader-Versuches mit mehreren Modalitäten wird üblicherweise mithilfe der Fläche unter der ROC-Kurve analysiert. Die Mann-Whitney Statistik liefert einen nichtparametrischen Schätzer der AUC für beliebige Messwerte. In Diagnosestudien treten sehr häufig ordinale Daten auf, z. B. wenn Röntgen- oder Ultraschall-Aufnahmen beurteilt werden. Bei der Analyse der Daten muss die Abhängigkeit der Mehrfach-Beurteilungen des gleichen Bildes von einem Patienten berücksichtigt werden. Verschiedene Autoren haben Verfahren entwickelt, die auf der asymptotischen Theorie der U-Statistiken basieren. Wir haben hier die technisch einfachere Methode der Rangverfahren verwendet. Durch jüngste Entwicklungen im Bereich der Nichtparametrik in unserem Institut können faktorielle Designs mit Messwiederholungen, also mit mehreren Readern und mehreren Methoden, mithilfe von Matrixtechniken aus der Theorie der linearen Modelle analysiert werden. Dadurch ist es möglich, Reader-Effekte und Methoden-Effekte sowie eine Interaktion zwischen Reader und Methode zu modellieren.

Um diese Effekte zu testen und zu vergleichen, wird die ANOVA-Typ Statistik verwendet, die von Munzel und Brunner vorgeschlagen wurde. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse werden Konfidenzintervalle bereitgestellt, die aus der asymptotischen Verteilung entwickelt werden.

Die Verallgemeinerung der rangbasierten Schätzer auf clustered data, d.h. wenn an einem Patienten mehrere Beobachtungseinheiten erhoben werden, wurde in einer Dissertation entwickelt.

Die Theorie der statistischen Methoden wurde in mehreren Zeitschriften publiziert. Die Theorie wurde bereits in verschiedenen Kooperationen angewendet und ebenfalls publiziert.

3. Statistical Procedures for Diagnostic Trials

The evaluation of diagnostic agents or imaging procedures is governed by the same scientific and regulatory rules as other medical products. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves, and especially the area under this ROC-curve, are indices for the accuracy of a diagnostic test for continuous as well as ordinal data. The accuracy of a multi-reader diagnostic trial involving different modalities is commonly assessed by the analysis of the areas under the ROC-curves. The Mann-Whitney statistic provides a nonparametric estimator of the AUC not only for the case where the data are observed on a metric scale but also for ordered categorical data which frequently appear when, e.g., X-ray or ultrasound images are assessed by one or several readers. For the analysis of such data it has to be taken into account that the observations on the same image obtained by different readers are repeated measures on the same subject. Other authors have developed procedures by using the asymptotic theory of multivariate U-statistics. We have applied and developed the technically easier approach by ranking methods which is closely related to the U-statistics approach. Due to recent developments in our department in this area factorial designs with repeated measures i.e. with multiple readers and / or modalities can be analyzed by using the standard matrix techniques known from the theory of linear models. Using this technique, reader- and modality effects as well as interactions between readers and modalities have been defined by averaging the areas under the ROC-curves. To test and compare these effects, we use the ANOVA-type statistic as suggested by Munzel and Brunner. For the representation of the results confidence intervals are derived from the asymptotic normal distribution by using simple rank estimators.

The generalization of this rank-based method to clustered ROC-curves in general factorial designs has been developed in a dissertation.

The statistical methodology has been published in several journals and has already been applied in practical applications.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dipl.-Math. Carola Werner

Kooperationen | Cooperations

Dr. Jörg Kaufmann, Schering AG, Berlin

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Schunemann M, Heidrich G, Sahlmann CO, Siefker U, Luig H, Werner C, Brunner E, Meller J (2006) Improvement of tomographic reconstruction in bone. SPECT. NUKLEARMEDIZIN, 45(1):35-40.

Kaufmann J, Werner C, Brunner E (2005) Nonparametric methods for analysing the accuracy of diagnostics tests with multiple readers. STAT METHODS MED RES, 14(2): 129-46.

Schmidt-Ott R, Brass F, Scholz C, Werner C, Gross U (2005) Improved serodiagnosis of Campylobacter jejuni infections using recombinant antigens. J MED MICROBIOL, 54(Pt 8): 761-767.

Nagel H, Werner C, Hemmerlein B (2003) Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay for GA733-2 mRNA in the detection of metastatic carcinoma cells in serous effusions. AM J CLIN PATHOL, 120(6): 888-901.

4. Analyse von Studien mit einer großen Anzahl von Faktorstufen

Große Anzahlen von Faktorstufen kommen in der Medizin in Verlaufskurven mit vielen Beobachtungszeitpunkten vor. Die methodische Schwierigkeit besteht darin, dass vielfach mehr Zeitpunkte als unabhängige Individuen zur Verfügung stehen. Dies führt zu Problemen bei der Schätzung der Kovarianzmatrix. In ihrer Diplomarbeit hat Frau C. Werner für normalverteilte Daten erste Ansätze für ein approximatives Verfahren erarbeitet, was derzeit in einer Promotionsarbeit von einem Mitarbeiter auf Rangverfahren übertragen wird.

4. Analysis of Designs with a Large Number of Factor Levels

In medicine, large numbers of factor levels commonly appear in longitudinal data with many time points. The methodological difficulty is the fact that in many cases there are more time points than independent individuals. This leads to problems in estimating the covariance matrix. In her diploma thesis, C. Werner has developed an approximation procedure to deal with this problem in normally distributed data. At present, this procedure is transferred to ranking procedures by a colleague in his dissertation.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. rer. nat. Edgar Brunner

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Arne Bathke, University of Kentucky, USA

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Werner C (2003) Dimensionsstabile Approximation für Verteilungen von zufälligen quadratischen Formen im Repeated-Measures-Design. Technical Report.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Munzel U, Nichtparametrische Analyse von Therapieeffekten bei ordinalen Endpunkten. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) | Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Thangavelu K, Dr. rer. nat., Quantile Estimation Based on the Almost Sure Limit Theorem. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Abu-Hena-M.-Mahbub-ul-Latif, Dr. rer. nat., Efficiency and Robustness Issues in Complex Statistical Designs for Two-Color Microarray Experiments. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Piske B, Dipl.-Math., Tests vom Jonckheere-Terpstra Typ bei unverbundenen Stichproben und im Repeated Measures Design. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Schaible C, Dipl.-Math., Nichtparametrische Analyse von partiellen Flächen unter der ROC-Kurve für unverbundene Stichproben. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. Edgar Brunner

Gemeinsame Kommission der GMDS und der Internat. Biom. Gesellschaft-DR zur Vergabe des Zertifikates "Biometrie in der Medizin"

Beirat International Biometrische Gesellschaft/DR

Herausgebertätigkeit | Editorial Work

Prof. Dr. Edgar Brunner

Editor des Biometrical Journals

Associate Editor des Journals of Statistical Planning and Inference

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Michael G. Akritas, Department of Statistics, Penn State University, State College, University Park, USA

Arne Bathke, Department. of Statistics, University of Kentucky, Lexington, USA

Madan L. Puri, Department. of Mathematics, Indiana University, Bloomington, USA

Stipendiaten/ Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Muhammad Rouf Ahmad, DAAD Bonn, 10/2004-09/2007

Abu Hena M. Mahbub-ul Latif, Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendium des Landes Niedersachsen, 12/2003-10/2005

Karthinathan Thangavelu, Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendium des Landes Niedersachsen, 06/2003-02/2006

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Schering AG, Division of Biometry, Dr. J. Kaufmann, Berlin

BASF, Dr. Gerhard Krennrich, Ludwigshafen