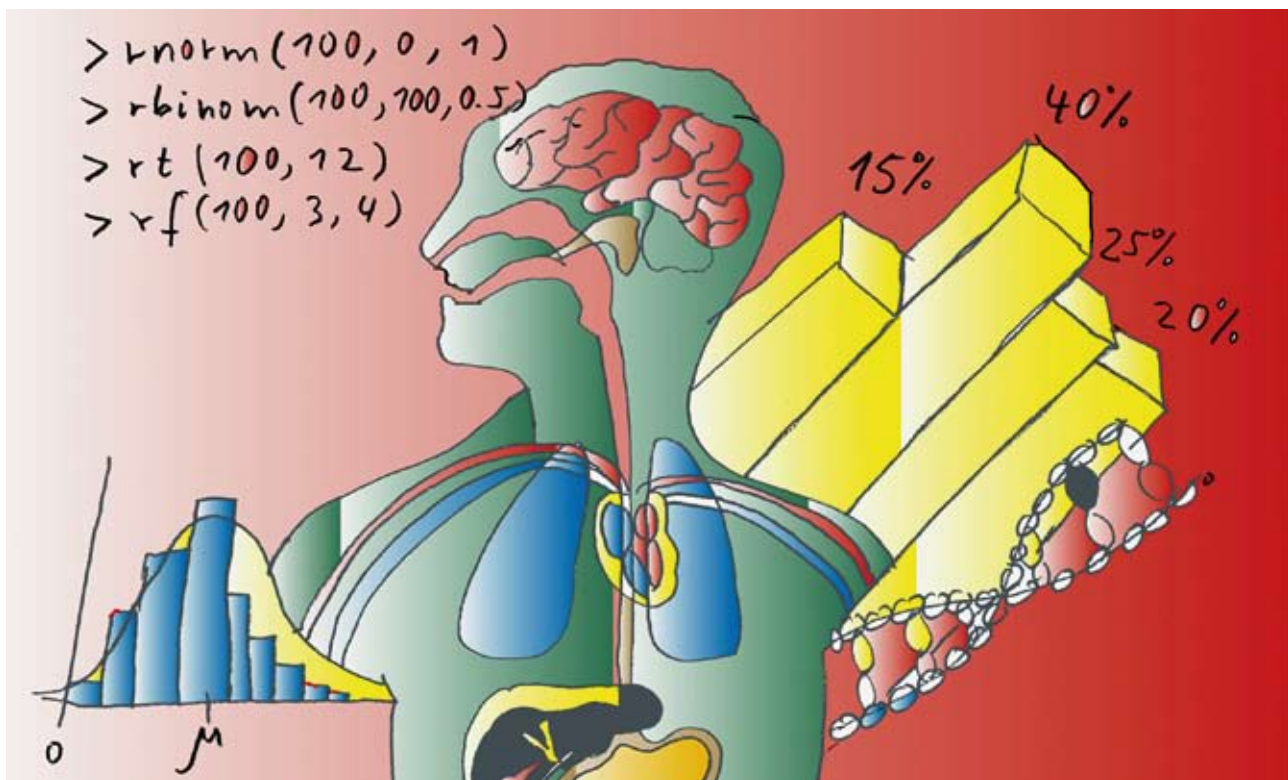


Zentrum Informatik, Statistik und Epidemiologie  
Abteilung Medizinische Statistik  
Centre for Informatics, Statistics and Epidemiology  
Department of Medical Statistics



Forschungsschwerpunkte Research Foci

---

- ▷ Nichtparametrische Verfahren in der Biometrie
  - ▷ Analyse von Repeated Measures Daten mit einer großen Anzahl von Messpunkten
  - ▷ Statistische Lernverfahren zur klinischen Prognose aus hochdimensionalen Daten
  - ▷ Rekonstruktion und Modellierung biologischer Netzwerke in der Systembiologie
  - ▷ Nonparametric Procedures in Biometry
  - ▷ Analysis of Repeated Measures Data with a Large Number of Observation Points
  - ▷ Methods for Statistical Learning of Clinical Prognostic Scores from High-Dimensional Data
  - ▷ Reconstruction and Modelling of Biological Networks in Systems-Biology
-



**Abteilungsdirektor** Head of Department

Prof. Dr. rer. nat. Edgar Brunner

**Kontaktdaten** Contact

Abteilung Medizinische Statistik

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN

Humboldtallee 32, D-37073 Göttingen

Telefon +49-0551 / 39-4990/4991, Fax +49-0551 / 39-4995

brunner@ams.med.uni-goettingen.de

www.ams.med.uni-goettingen.de

**Hochschullehrer/innen** Professors and Lecturers

+49-551 /

Brunner, Edgar	Prof. Dr. rer. nat.	brunner@ams.med.uni-goettingen.de	39-4991
Hilgers, Reinhard	Apl. Prof. Dr. rer. nat.	hilgers@ams.med.uni-goettingen.de	39-4988
Beißbarth, Tim	Prof. Dr. rer. nat.	tim.beissbarth@ams.med.uni-goettingen.de	39-14099

**Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen** Group Leaders

Konietschke, Frank	Dr. rer. nat.	Frank.Konietschke@medizin.uni-goettingen.de	39-4989
Lange, Katharina	Dipl.-Math.	Katharina.Lange@medizin.uni-goettingen.de	39-4956

## 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 und statistischen Bioinformatik, d.h. bei der Planung, Durchführung, Analyse und Interpretation der Ergebnisse von Experimenten, Versuchen und Studien, sowie in der Entwicklung, Weiterentwicklung und Implementierung der statistischen Methodik, welche für diese Analysen benötigt wird.

In der eigenen methodischen Forschung befassen wir uns mit der Entwicklung von statistischen Analyseverfahren für Daten, bei denen keine Normalverteilung angenommen werden kann. Hier interessieren besonders Verfahren, mit denen simultane Konfidenzintervalle bei nicht-normalverteilten Daten angegeben werden können. Solche Verfahren können genau an die Fragestellung des Anwenders angepasst werden. Weiterhin werden Verfahren zur Bewertung von Bildgebenden Verfahren in Diagnosestudien entwickelt, auch für Cluster-Daten. 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.

Neu eingerichtet wurde eine Professur für Biostatistik in der klinischen Forschergruppe 179, welche sich mit folgenden Schwerpunkten befasst: (1) Statistische Lernverfahren zur klinischen Prognose aus hochdimensionalen Daten. (2) Rekonstruktion und Modellierung biologischer Netzwerke in der Systembiologie.

## PREFACE

Research, teaching and statistical consulting represent the 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 interpretation of results obtained in experiments and studies. Further, the statistical methodology required for this support is developed and implemented.

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 were developed and applied in our consulting practice.

A new associate professor position for Biostatistics was created in the Clinical-Research-Group 179. The aims of this new research group are: (1) Methods for statistical learning of clinical prognosis scores from high-dimensional data. (2) Reconstruction and modeling of biological networks in Systems-Biology.

## 1. Nichtparametrische Verfahren in der Biometrie

### *Simultane Konfidenzintervalle für relative Effekte (DFG-Projekt Br-655/16-1)*

In zahlreichen Experimenten und Studien in den Biowissenschaften werden mehrere Behandlungen gleichzeitig durchgeführt; beispielsweise wenn Tiere mit unterschiedlichen Dosisstufen einer Substanz behandelt werden.

Die Datenauswertung derartiger Studien geschieht klassischerweise mit Hilfe einer Varianzanalyse. Hierbei werden die eigentlichen Fragen des Anwenders in drei Schritten beantwortet:

- ▷ Zunächst wird eine ANOVA durchgeführt, welche die Frage beantwortet, ob die berücksichtigten Faktoren einen Einfluss auf die Messgröße haben oder nicht.
- ▷ Falls ein signifikanter Globalunterschied beobachtet wurde, sind multiple Paarvergleiche notwendig, um genaue Aussagen zu den einzelnen Behandlungen treffen zu können. Welche Faktorstufe führte zum Ablehnen der Globalhypothese? Die sachgerechte Durchführung dieser multiplen Vergleiche erfordert die Kontrolle des gewählten Signifikanzniveaus.
- ▷ Für die Effekte in 2. werden Konfidenzintervalle berechnet um die Variabilität in den Daten zu veranschaulichen. Des Weiteren wird die Angabe von Konfidenzintervallen in internationalen Richtlinien gefordert (ICH E9 Guideline).

Die Schwierigkeit bei der Angabe eines Konfidenzintervalls nach einer simultanen Testprozedur besteht nun darin, dass diese Konfidenzintervalle ebenfalls das multiple Niveau einhalten müssen und zusätzlich mit dem verwendeten multiplen Vergleichsverfahren kompatibel sein sollen. Dieses bedeutet, dass es z.B. nicht passieren darf, dass eine Hypothese zum multiplen Niveau (im Allgemeinen 5%) verworfen wird, das zugehörige Konfidenzintervall aber die Null enthält. Von den allgemein gültigen Verfahren erfüllen diese Anforderung nur die sehr konservativen Verfahren von Bonferroni und Scheffé.

Gerade in den Biowissenschaften liegen oft Daten vor, für die keine explizite Verteilungsannahme (wie z.B. Normalverteilung) angenommen werden kann. Hier sind nichtparametrische Verfahren von besonderem Interesse.

In Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern wurden nichtparametrische Verfahren entwickelt, die diese drei Schritte einer Varianzanalyse vereinen. Dieses Forschungsprojekt wird im DFG-Projekt Br-655/16-1 gemeinsam mit Prof. Hothorn (LU Hannover) bearbeitet

## 1. Simultaneous Confidence Intervals for Relative Effects

In many biological experiments several samples are compared, e.g., in case of toxicological studies with different dose stages.

For statistical inference analysis of variance (ANOVA) procedures are performed. Hereby the practitioners' questions are answered in three steps:

- ▷ First, an ANOVA is performed, which answers the question, whether any factor has an influence on the response variable.
- ▷ If the overall hypothesis is rejected, multiple comparisons are required, where the overall type 1 error rate has to be controlled.
- ▷ For demonstrating the variability in the data, confidence intervals for the effects in step 2 are of major interest. Confidence intervals are particularly required by international guidelines (ICH E9 Guideline).

In case of simultaneous test procedures, confidence intervals also must have an appropriate coverage probability. Moreover, the test results and decisions from the confidence intervals have to be compatible. This means, that the value of a parameter as stated in a rejected null hypothesis is not allowed to be included in the confidence interval. The Bonferroni correction and Scheffé's method fulfill these requirements. However, both procedures are quite conservative.

In many biological studies, non-normal data are observed. Therefore, nonparametric procedures are of major interest in this field of research.

In cooperation with national and international working partners, nonparametric procedures will be derived, which combine the three steps using an analysis of variance procedure. This research project is in collaboration with Prof. Hothorn (LU Hannover) and is supported by DFG (Br-655/16-1).

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. rer. nat. Frank Konietzschke

### Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Ludwig A. Hothorn, Institut für Biostatistik, Universität Hannover

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

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

Prof. Dr. Frank Bretz, Novartis, Basel

Dr. Mario Hasler, Universität Kiel

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Asymptotic Theory and Small Sample Approximations. Technical Report, Insitute for Biostatistics, University of Hannover.

Konietzschke, F., Brunner, E., Hothorn, L.A. (2008). Nonparametric Relative Contrast Effects:

### Ordinale Daten

Ordinale Daten, insbesondere geordnet kategoriale Daten, sind nicht-metrische Beobachtungen, die man anordnen und der Größe nach sortieren kann. Als Beispiele können Beobachtungen auf einer Graduierungsskala genannt werden. Solche Daten treten in

der Medizin überall dort auf, wo die 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.

Ordinale Daten können sowohl parametrisch mit proportionalen Odds Modellen als auch nichtparametrisch mit Rangverfahren ausgewertet werden. Diese Rangverfahren basieren auf so genannten relativen Effekten  $p_{ij} = P(X_i < X_j) + 1/2P(X_i = X_j)$ . Für ordinale Daten haben solche Effekte eine eingängige Interpretation.

Werden in einer Analyse relative Effekte simultan miteinander verglichen, so kann es zu paradoxen Aussagen kommen, die der Nicht-Transitivität dieser Wahrscheinlichkeiten zuzuschreiben sind. Dies wurde in der Arbeit von Thangavelu und Brunner (2007) eindrucksvoll dargestellt. Dort werden auch Rangverfahren diskutiert, deren unterliegende relative Effekte zu keinen paradoxen Aussagen führen können. Die Analyse von verbundenen Stichproben sowie Konfidenzintervallen für relative Effekte wurden in verschiedenen Arbeiten publiziert. In Kooperation mit der Abteilung Allgemeinmedizin wurden verschiedene Verfahren zur Analyse ordinaler Daten verglichen und es wurde belegt, dass die nicht-adäquate Anwendung von parametrischen Verfahren zu falschen Ergebnissen führen kann.

### Ordinal Data

Ordinal data, especially ordinal categorical data, represent non-metric observations which can be ordered, e.g., on a grading scale. In medicine, such data are 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.

Ordinal data can be evaluated using proportional odds models as well as nonparametric rank procedures. These rank procedures are based on so called relative effects  $p_{ij} = P(X_i < X_j) + 1/2P(X_i = X_j)$ . For ordinal data, these effects can be easily interpreted.

In several sample problems, relative effects can lead to paradox results, because of their non-transitivity. In the manuscript from Thangavelu and Brunner (2007) ranking procedures are derived, which cannot lead to paradox results. The analysis of repeated measures designs and confidence intervals were published in different high-graded statistical journals. In cooperation with the "Abteilung Allgemeinmedizin" of the University of Göttingen, different procedures for the analysis of ordinal data were compared. Here it was shown, that inadequate parametric procedures for the statistical evaluation of ordinal data can lead to erroneous results.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. rer. nat. Edgar Brunner

### Kooperationen Cooperations

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

Prof. Dr. Wolfgang Himmel, Abteilung Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Kahler, E. (2006). Ein Vergleich von nichtparametrischen Verfahren zur Analyse von longitudi-

nalen Daten mit ordinalem Charakter. Abschlussarbeit zur Erlangung des Zertifikats Medizinische Biometrie der Universität Heidelberg.

Kahler, E., Rogenbusch, A., Brunner, E., Himmel, W. (2007). A parametric analysis of ordinal quality-of-life data can lead to erroneous results. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(5) :475-80.

Konietschke, F. (2006). Konstruktion einfacher Konfidenzintervalle für Linearkombinationen von Erfolgswahrscheinlichkeiten. Diplomarbeit am Institut für Mathematische Stochastik der Universität Göttingen

Neubert, K. (2006). Das nichtparametrische Behrens-Fisher Problem: Ein studentisierter Permutationstest und robuste Konfidenzintervalle für den Shift-Effekt. Dissertation an der Universität Göttingen.

Neubert, K., Brunner, E. (2007). A studentized permutation test for the non-parametric Behrens-Fisher problem. *Computational Statistics & Data Analysis* 51, 5192 - 5204.

Thangavelu, K., Brunner, E. (2006). Wilcoxon-Mann-Whitney test for stratified samples and Efron's paradox dice. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 137 (3), 720-737

### **Statistische Verfahren zur Analyse von Diagnosestudien und molekularer Bildgebung**

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 Genauigkeit eines diagnostischen Tests sowohl für ordinale als auch für stetige Messwerte. Diese Genauigkeit 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 der Abteilung Medizinische Statistik können faktorielle Designs mit Messwiederholungen, also mit mehreren Readern und mehreren Methoden, mithilfe von Matrizen-techniken 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 analysieren.

Um diese Effekte zu testen und zu vergleichen, wird die ANOVA-Typ Statistik verwendet, die von Brunner, Munzel und Puri (1999) vorgeschlagen wurde. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse werden Konfidenzintervalle bereitgestellt, die aus der asymptotischen Verteilung entwickelt werden.

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

### **Statistical Procedures for Diagnostic Trials and Molecular Imaging**

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 ac-

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

#### **Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders**

Dr. rer. nat. Carola Werner / Dipl.-Math. Katharina Lange

#### **Kooperationen Cooperations**

Dr. Jörg Kaufmann, Schering AG, Berlin

Prof. Dr. Armin Koch, Institut für Biometrie, MH-Hannover,

Prof. Dr. Frauke Alves, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

Dipl.-Stat. Antonia Zapf, Institut für Biometrie, MH-Hannover

#### **Ausgewählte Publikationen Selected Publications**

Brunner, E., Munzel, U., Puri, M. (1999). Rank-Score Tests in factorial designs with repeated measures. *Journal of Multivariate Analysis* 70, 286-317.

Hahn, S., (2009). Diagnostische Tests zur Unterscheidung mehrerer Krankheiten. Diplomarbeit am Institut für Mathematische Stochastik der Universität Göttingen.

Konietschke, F., Brunner, E. (2009). Nonparametric analysis of clustered data in diagnostic trials: Estimation problems in small sample sizes. *Computational Statistics & Data Analysis* 53, 730 - 741.

Lange, K. (2008). Nichtparametrische Modelle für faktorielle Diagnosestudien. Diplomarbeit am Institut für Mathematische Stochastik der Universität Göttingen.

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.

Werner, C., Brunner, E. (2007). Rank methods for the analysis of clustered data in diagnostic trials. *Computational Statistics & Data Analysis* 51, 5041 - 5054.

## **2.**

### **Repeated Measures mit großer Anzahl von Messpunkten**

Repeated Measures Modelle umfassen Verfahren für die Analyse verbundener Stichproben, d.h. wenn die abhängige Messgröße mehrfach an denselben Versuchseinheiten erhoben wird, z.B. an

aufeinander folgenden Zeitpunkten oder unter unterschiedlichen experimentellen Bedingungen. Repeated Measures Modelle finden auch dann Anwendung, wenn an den Versuchseinheiten mehrere Merkmale gleichzeitig betrachtet werden.

Gebiete in denen Repeated Measures Modelle immer stärker an Bedeutung gewinnen sind die Genomik und Proteomik. In den dort stattfindenden Experimenten wird mittels DNA Microarrays bzw. Gelelektrophorese oder Massenspektrometrie die Expression tausender Gene bzw. Proteine in den biologischen Proben weniger Individuen gemessen. Das bedeutet, dass die Anzahl der Merkmale den Stichprobenumfang weit übersteigt. Man spricht in diesem Fall von hochdimensionalen Daten, und die für viele statistische Tests wichtige Voraussetzung, dass der Stichprobenumfang größer als die Anzahl der betrachteten Merkmale sein soll, ist hier nicht erfüllt.

In Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern wurden daher statistische Verfahren entwickelt, welche die Analyse von Repeated Measures Designs auch im hochdimensionalen Fall abdecken. Zur Durchführung der umfangreichen Rechnungen wurden eigene Makros in SAS-IML und R entwickelt. Die Software wird auf der Homepage der Abteilung zur Verfügung gestellt.

Die grundlegende mathematische Theorie wurde in statistischen Zeitschriften publiziert.

## 2.

### Repeated Measures for a large number of time points

Repeated measures models are applied when the response variable is observed multiple times at the same experimental units, e.g. at several subsequent points in time or under different experimental conditions. Repeated measures models are also applied when multiple features are observed simultaneously on the same experimental units.

Areas of research where repeated measures models become more and more important are genomics and proteomics. In the laboratory experiments of these two fields expression levels of thousands of genes or proteins are recorded simultaneously from a small number of biological samples by the use of DNA microarrays or gel electrophoresis and mass spectrometry. That means, the number of features is much higher than the sample size. The resulting high-dimensional data don't meet the important criterion of many statistical methods that the sample size should be higher than the number of observed features.

In collaboration with national and international partners, statistical methods for the analysis of high-dimensional repeated measures designs were developed. These methods were implemented in SAS-IML as well as in R, and were distributed on the website of the department.

The mathematical theory of the developed models was published in statistical journals.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Edgar Brunner

### Kooperationen Cooperations

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

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

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Ahmad, Rauf M. (2008). Analysis of High Dimensional Repeated Measures Designs: The One- and Two-Sample Test Statistics. Dissertaion an der Universität Göttingen.

Ahmad, R., Werner, C., Brunner, E. (2008). Analysis of high-dimensional repeated measures designs: The one sample case. *Computational Statistics & Data Analysis*, **53**, 416 - 427

Bathke, A.C., Harrar, S. W., Ahmad, M.R. (2009). Some contributions to the analysis of multivariate data. *Biometrical Journal* **51**, 285 - 303.

Brunner, E. (2009). Repeated Measures under Non-Sphericity. Proceedings of the 6th St. Petersburg Workshop on Simualtion. 605-610.

Werner, C. (2002). Dimensionsstabile Approximation für Verteilungen von zufälligen quadratischen Formen im Repeated-Measures-Design. Diplomarbeit am Institut für Mathematische Stochastik der Universität Göttingen

Werner, C. (2004). Dimensionsstabile Approximation für Verteilungen von zufälligen quadratischen Formen im Repeated-Measures-Design. Technischer Report, Abteilung Medizinische Statistik, Universität Göttingen

## 3.

### Statistische Lernverfahren zur klinischen Prognose aus hochdimensionalen Daten

Klinische Prognosen und Personalisierte Medizin basieren auf Beobachtung komplexer Patientendaten, z.B. Genexpressionsdaten, sind aufstrebende Gebiete in der medizinischen Genomforschung und stellen neue Herausforderungen an die medizinische Statistik. Hierzu wurde von der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie die Klinische Forschergruppe 179 ins Leben gerufen und zusammen mit der Abteilung Medizinische Statistik eine neue Professur für Biostatistik geschaffen. Hierauf wurde Mitte 2008 Tim Beißbarth berufen, welcher bis dahin am Deutschen Krebsforschungszentrum gearbeitet hatte. Ziel der neu gegründeten Gruppe ist es, die statistische Methodik zur klinischen Vorhersage aus hochdimensionalen Daten zu verbessern und in klinisch relevanten Fragestellungen anzuwenden.

Ziel der klinischen Forschergruppe 179 ist es den Therapieerfolg besser vorherzusagen und somit ggfls. die Therapie von Patienten mit rektalem Karzinom zu verbessern. Hierzu werden Genom-, Proteom- und Genexpressionsdaten prä-therapeutisch von Patienten erhoben und der klinische Verlauf dokumentiert.

Unser Ziel ist es nun, geeignete Verfahren, welche aus dem Gebiet des Maschinellen Lernens bekannt sind, hierfür anzupassen und anzuwenden. Hierbei stellt besonders die hohe Komplexität der Daten (d.h. es gibt mehr erhobene Variablen als verfügbare Patienten) besondere Herausforderungen an die Statistik. Wir arbeiten daher an Methoden vorhandenes Vorwissen mit in die Vorhersage einzubeziehen sowie an Methoden zur geeigneten Prä-prozessierung der Daten. Wir implementieren und Nutzen diese Methoden in der statistischen Programmierung R. Bei der Methodenentwicklung helfen uns insbesondere unsere Erfahrungen aus der Klinischen Forschergruppe 179, die weitergeführte Zusammenarbeit mit dem IG-Prostata Krebs Projekt, sowie eine enge Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus einem Projekt zur Neuroblastomforschung.

### 3. Methods for statistical learning of clinical prognosis scores from high-dimensional data

Prediction of clinical prognosis and personalized medicine based on observations of complex patient data, e.g. gene expression data, are aspiring new fields in the area of medical genome research and pose new challenges for medical statistics. In regard to this, the department of surgery has initiated the Clinical-Research-Group 179 and together with the department of Medical Statistics have created a new associate professor position for Biostatistics. This position was filled by Tim Beißbarth in 2009, who has worked previously at the German Cancer Research Centre. The aim of the newly founded group is to develop, improve and implement the statistical methods for clinical prognosis prediction from high-dimensional data and to apply these methods to clinically relevant questions.

The aim of the Clinical-Research-Group 179 is to predict the therapy success of patients with rectal carcinoma and bases on this prediction possibly improve clinical decisions that lead to improved therapy. Therefore, genome, proteome as well as gene-expression data are generated from pre-therapeutic patients and their clinical progress is documented.

Our aim is to adept and to apply the appropriate methods, which mainly come from the field of machine learning. A particular statistical challenge in this is due to the complexity of the data (i.e. more variables are measured than patients are available). Therefore, we are developing methods to include prior knowledge into the prediction as well as on methods for pre-processing of the data. These will be important to overcome the problems of dimensionality of the data. Very important and helpful for methodological developments is our experience in working with the Clinical-Research-Group 179, our continued involvement in the IG Prostate Cancer, and a close collaboration with scientist from a project on neuroblastoma.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. rer. nat. Tim Beißbarth

#### Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. med. Michael Ghadimi (UMG - Dept. Surgery)

Prof. Dr. med. Heinz Becker (UMG - Dept. Surgery)

Prof. Dr. rer. net. Ulrich Sax (UMG - Dept. IT)

Dr. rer. nat. Gabriela Salinas-Riester (UMG - Transcription Analysis Laboratory)

PD Dr. rer. nat. Holger Sültmann (DKFZ - Dept. Molecular Genome Analysis - Heidelberg)

Dr. Ulrike Korf (DKFZ - Molecular Genome Analysis - Heidelberg)

Dr. med. Thorsten Schlomm (University Clinics Hamburg, Dept. Urology, Hamburg)

Dr. med. Frank Westermann (DKFZ - Dept. Tumor Genetics - Heidelberg)

Dr. med. Andre Oberthür (University Clinics Cologne - Dept. Children's Oncology - Cologne)

#### Drittmittelförderung Funding

DFG, Clinical Research Group 179 - 2008-2010 (possible extension to 2013)

BMBF, NGFN-Plus - IG Prostate Cancer 2008-2011 (possible extension to 2013)

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Beißbarth T, Calabrò A, Kuner R, Stojanov M, Benner A, Asslaber M, Ploner F, Zatloukal K, Samonigg H, Poustka A, Sültmann H (2009) Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer. *BREAST CANCER RES TREAT*, 116(1):69-77.

Korf U, Derdak S, Tresch A, Henjes F, Schumacher S, Schmidt C, Hahn B, Lehmann WD, Poustka

A, Beißbarth T, Klingmüller U (2008) Quantitative protein microarrays for time-resolved measurements of protein phosphorylation. *PROTEOMICS*, 8(21):4603-12.

Korf U, Henjes F, Schmidt C, Tresch A, Mannsperger H, Löbke C, Beißbarth T, Poustka A (2008) Antibody microarrays as an experimental platform for the analysis of signal transduction networks. *ADV BIOCHEM ENG BIOTECHNOL*, 110:153-75.

Michaud J, Simpson KM, Escher R, Buchet-Poyau K, Beißbarth T, Carmichael C, Ritchie ME, Schütz F, Cannon P, Liu M, Shen X, Ito Y, Raskind WH, Horwitz MS, Osato M, Turner DR, Speed TP, Kavallaris M, Smyth GK, Scott HS (2008) Integrative analysis of RUNX1 downstream pathways and target genes. *BMC GENOMICS*, 9:363.

Van Laere S, Beißbarth T, Van der Auwera I, Van den Eynden G, Trinh XB, Elst H, Van Hummelen P, van Dam P, Van Marck E, Vermeulen P, Dirix L (2008) Relapse-free survival in breast cancer patients is associated with a gene expression signature characteristic for inflammatory breast cancer. *CLIN CANCER RES*, 14(22):7452-60.

Westermann F, Muth D, Benner A, Bauer T, Henrich KO, Oberthür A, Brors B, Beißbarth T, Vandesompele J, Pattyn F, Hero B, König R, Fischer M, Schwab M (2008) Distinct transcriptional MYCN/c-MYC activities are associated with spontaneous regression or malignant progression in neuroblastomas. *GENOME BIOL*, 9(10):R150.

### 4. Rekonstruktion und Modellierung biologischer Netzwerke in der Systembiologie

Medizinische Systembiologie ist ein neues Forschungsgebiet, welches sich vornehmlich mit der Modellierung komplexer Zusammenhänge und Signalübertragungswege in lebenden Zellen befasst, mit dem Ziel die resultierenden mathematischen Modelle zur klinischen Vorhersage und ggfls. zur Verbesserung von Therapien nutzen zu können.

Wir sind hierbei maßgeblich an der Entwicklung zur Methodik beteiligt, welche es erlaubt Signaltransduktionsnetzwerke basierend auf Effekten von Interventionsexperimenten zu rekonstruieren. Hierzu wurden probabilistische Modellierungsansätze entwickelt und die Methodik in der statistischen Programmierumgebung R implementiert. Wir wenden diese Methodik vornehmlich in Projekten zur Modellierung relevanter Signalwege in Krebs an, insbesondere Brust-Krebs und Rektum-Karzinom.

Von Prof. Dr. Tim Beißbarth wird hierzu auch ein kollaboratives Verbundprojekt in der BMBF Plattform zur Medizinischen Systembiologie geleitet. In dem Projekt BreastSys ist das Ziel mithilfe datengetriebener mathematischer Modellierung die Mechanismen, welche zur Medikamentenresistenz bei Brustkrebs führen, besser zu beschreiben. Hierzu werden zusammen mit Kollaborationspartnern am DKFZ-Heidelberg, von der Uniklinik Heidelberg, bei Roche Diagnostics und an der Universität Freiburg *in vivo* und *in vitro* Daten erhoben, welche zur Erstellung von Modellen verwendet werden sollen.

### 4. Reconstruction and modelling of biological networks in Systems-Biology

Medical Systems-Biology is a new research area, which is mainly concerned with the modelling of complex processes and signal transduction pathways in living cells. The aim of this modeling is to generate mathematical models, which are able to describe and predict clinically relevant behaviour and outcome which could be used to improve therapy.

We have been instrumental in the development of the existing methodology that allows to reconstruct signalling networks on the basis of measuring effects from intervention experiments. Therefore, we have developed probabilistic methods to reconstruct signalling pathways based on RNAi knockdown experiments and have implemented these methods in the statistical computing environment of R. We use these methods mainly in projects for the reconstruction of cancer relevant pathways - namely breast-cancer and rectal carcinoma.

In this field Prof. Dr. Tim Beißbarth is leading a collaborative project with funding through the platform Medical Systems Biology by the Federal Ministry of Education and Research. The project BreastSys has the aim to generate data-driven mathematical models that allow to predict effective combinatorial therapies for breast cancer treatment and to better understand the mechanisms that lead to drug-resistance in breast cancer. Therefore, together with collaboration partners from the DKFZ-Heidelberg, the university clinics Heidelberg, Roche Diagnostics, and the University of Freiburg data is generated from in-vivo and in-vitro models. This data will be used to generate models of the relevant cancer pathways.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. rer. nat. Tim Beißbarth

#### Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. med. Michael Ghadimi (UMG - Dept. Surgery)

Prof. Dr. med. Jens Scharf (UMG - Dept. Gastroenterology)

Prof. Dr. rer. nat. Steven Johnson (UMG - Dept. Molecular Oncology)

Dr. rer. nat. Max Hasmann (Roche Diagnostics, Penzberg)

Dr. rer. nat. Ulrike Korf (DKFZ, Dept. Molecular Genome Analysis, Heidelberg)

Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss (University Clinics Heidelberg, Womens Hospital, Heidelberg)

Dr. rer. nat. Dorit Arlt (DKFZ, Dept. Molecular Genome Analysis, Heidelberg)

PD. Dr. rer. nat. Stefan Wiemann (DKFZ, Dept. Molecular Genome Analysis, Heidelberg)

Prof. Dr. rer. nat. Jens Timmer (University Freiburg, Physics, Freiburg)

Prof. Dr. med. Thomas Ried (NCI, Cancer Genomics, Bethesda, USA)

#### Drittmittelförderung Funding

BMBF, MedSys - BreastSys 2009-2012.

BMBF, NGFN-Plus - IG Systems Genomics 2008-2011 (possible extension to 2013)

Helmholtz Alliance on Systems Biology - SB-Cancer 2007-2010 (possible extension to 2012)

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Fröhlich H, Tresch A, Beißbarth T (2009) Nested effects models for learning signaling networks from perturbation data. *BIOM J*, 51(2):304-23.

Sahin O, Fröhlich H, Löbke C, Korf U, Burmester S, Majety M, Mattern J, Schupp I, Chaouiya C, Thieffry D, Poustka A, Wiemann S, Beißbarth T, Arlt D (2009). Modeling ERBB receptor-regulated G1/S transition to find novel targets for de novo trastuzumab resistance. *BMC SYST BIOL*, 3:1.

Fröhlich H, Fellmann M, Sültmann H, Poustka A, Beißbarth T (2008) Predicting pathway membership via domain signatures. *BIOINFORMATICS*, 24(19):2137-42.

Fröhlich H, Beißbarth T, Tresch A, Kostka D, Jacob J, Spang R, Markowitz F (2008) Analyzing gene perturbation screens with nested effects models in R and bioconductor. *BIOINFORMATICS*, 24(21):2549-50.

Fröhlich H, Fellmann M, Sültmann H, Poustka A, Beißbarth T (2008) Estimating large-scale signaling networks through nested effect models with intervention effects from microarray data. *BIOINFORMATICS*, 24(22):2650-6.

Hahne F, Mehrle A, Arlt D, Poustka A, Wiemann S, Beißbarth T (2008) Extending pathways based on gene lists using InterPro domain signatures. *BMC BIOINFORMATICS*, 9:3.

## Anhang Appendix

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

Konietschke, Frank, Dr. rer. nat., Simultane Konfidenzintervalle für nichtparametrische relative Kontrasteffekte, Universität Göttingen, 2009.

Ahmad MR, Dr. rer. nat., Analysis of High Dimensional Repeated Measures Designs: The One- and Two-Sample Test Statistics. Dissertation Universität Göttingen 2008. Neubert C, Dr. rer. nat., Das nichtparametrische Behrens-Fisher-Problem: ein studentisierter Permutationstest und robuste Konfidenzintervalle für den Shift-Effekt. Dissertation Universität Göttingen 2006. Thangavelu K, Dr. rer. nat., Quantile Estimation Based on the Almost Sure Limit Theorem. Dissertation Universität Göttingen 2006. Werner C, Dr. rer. nat., Nichtparametrische Analyse von diagnostischen Tests. Dissertation Universität Göttingen 2006.

#### Diplom- und Masterarbeiten Diploma and Master Theses

Neufeld, Diana, Dipl.-Math., Nichtparametrische Konfidenzintervalle für Shift-Effekte, Universität Göttingen, 2009

Böge C, Dipl.-Math., Nichtparametrische Paarvergleiche im Mehrstichprobendesign. Diplomarbeit Universität Göttingen 2008.

Distler J, Dipl.-Math., Diagnostischer Zwei-Methoden-Vergleich mit geringen Stichprobenumfängen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2008.

Lange K, Dipl.-Math., Nichtparametrische Modelle für faktorielle Diagnosestudien. Diplomarbeit Universität Göttingen 2008.

Konietschke F, Dipl.-Math., Konstruktion einfacher Konfidenzintervalle für Linearkombinationen von Erfolgswahrscheinlichkeiten. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Farrera Saldana P (2008) Non-parametric Methods for Structured Clustered Data. Universität Göttingen, MSc.

#### Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

04.06.2008 - 07.06.2008, Sommerschule „Nichtparametrische Statistik“, Biometrische Gesellschaft, St. Andreasberg,

17.04.2008 - 19.04.2009, International Workshop der American Statistical Association „Nonparametric Statistics: Refined, Redefined, and Renewed“, University of Texas in Arlington / USA

#### Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

Dr. rer. nat. Carola Werner, 2007: Commerzbank Preis

Dr. rer. nat. Carola Werner, 2007: Gustav-Adolf-Lienert Preis

Dr. rer. nat. Frank Konietschke, 2009: Hoeffding Award

#### 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"

Mitglied der Bibliometrie Kommission der AWMF

#### Universitäre Gremien University Boards

Prof. Dr. Brunner: wissenschaftlicher Beirat der GWGD

#### Herausgebertätigkeit Editorial Work

Prof. Dr. Edgar Brunner

Editor: *Biometrical Journal* (2004 - 2008)

Associate Editor: *Journal of Statistical Planning and Inference* (seit 2000)

#### Internationale wissenschaftliche Kooperationen

##### International Scientific Cooperations

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

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

Prof. Dr. Solomon W. Harrar, Department of Mathematics, University of Montana, Missoula, USA

Prof. Yulia Gel, Dept. of Statistics, University of Waterloo, Canada

#### Stipendiaten/Stipendiantinnen Scholarship Holders

Dr. rer. nat. Ahmad, M.R. DAAD, Zeitraum: 2004 - 2008

Dr. rer. nat. Konietschke, F., DAAD, Zeitraum: 01.02.2009 - 30. 03. 2009