

Schlussbericht zum Teilprojekt GEM Lübeck

Förderkennzeichen: 01GS0206
Teilprojekt-ID: GE-S13T01
Projektleiter: Prof. Dr. Andreas Ziegler
Für Berichtswesen verantwortlich: Prof. Dr. Andreas Ziegler

1. Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

1.1 Entwicklung neuer statistischer sequentieller Studiendesigns

Bei der Untersuchung von genetischer Kopplung und Assoziation komplexer Erkrankungen hat sich gezeigt, dass der Beitrag eines einzelnen Gens an der Manifestation eines Merkmals häufig nur gering ist. Darüber hinaus muss mit Komplikationen wie allelischer oder Locusheterogenität sowie Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen gerechnet werden. Diese Probleme führen dazu, dass für die Untersuchung komplexer Erkrankungen sehr große Fallzahlen erforderlich sind und damit hohe Kosten für die Phänotypisierung und Genotypisierung entstehen. Um solche Studien dennoch zu ermöglichen, werden kosteneffiziente Studiendesigns benötigt. Eine Möglichkeit hierbei besteht in der Verwendung gruppensequentieller Studiendesigns.

Nachdem sequentielle Studiendesigns bislang primär für die Verwendung in klinischen Studien vorgestellt wurden, hat das GEM Lübeck in einer Zusammenarbeit mit dem GEM Marburg optimierte gruppensequentielle Studiendesigns für die Analyse von Kopplung und Assoziation entwickelt (König et al., 2001). Die hier eingeführten Designs für die Auswertung von Geschwisterpaaren oder Trios erlauben den vorzeitigen Abbruch einer Genotypisierung aufgrund von Signifikanz. In umfangreichen Monte-Carlo Simulationen ergaben sich Erhöhungen in der erforderlichen Fallzahl von bis zu 8%, wenn die Nullhypothese gültig war, aber auch Einsparungen von bis zu 20% in der durchschnittlichen Fallzahl, wenn die Alternativhypothese der Kopplung zutrif.

Da insbesondere bei Genom-Scans damit gerechnet werden kann, dass für die

meisten Marker letztlich die Nullhypothese von keiner Kopplung und keiner Assoziation beibehalten wird, wurde diese Arbeit erweitert um die Möglichkeit, vorzeitig Studien aufgrund von Hoffnungslosigkeit abubrechen (König et al., 2003). Dabei konnten Fallzahleinsparungen unabhängig vom zugrunde liegenden genetischen Effekt gezeigt werden; in Abhängigkeit vom verwendeten Design wurde die erforderliche Fallzahl durch Verwendung eines gruppensequentiellen Designs fast halbiert.

Schließlich wurden die gruppensequentiellen Methoden noch um die Analyse von Fall-Kontroll Studien ergänzt, was für viele klinische Partner von Bedeutung ist. Das GEM Lübeck hat formale gruppensequentielle Ansätze mit anderen in der Literatur vorgestellten verglichen und festgestellt, dass die formalen Designs festgelegte Fehlerraten einhalten und deutliche Reduktionen in der durchschnittlichen Fallzahl im Vergleich zum konventionellen Vorgehen erwirken. Diese Einsparungen können selbst dann erwartet werden, wenn der wahre zugrunde liegende genetische Effekt von dem abweicht, der für die Alternativhypothese spezifiziert wurde (König & Ziegler, 2003).

Eine andere Möglichkeit der effizienten Studiendurchführung liegt darin, anstelle der üblichen Genotypisierung einzelner Personen gepoolte DNA zu typisieren, um daraus Allelfrequenzen indirekt zu schätzen. Um in dieser Situation angemessen entscheiden zu können, wann dennoch eine individuelle Genotypisierung durchgeführt werden sollte, hat das GEM Lübeck einen neuen methodischen Ansatz entwickelt. In diesem Modell wird erstmalig ein entscheidungstheoretisches Modell zur sequentiellen Analyse gepoolter und individueller DNA verwendet (König & Ziegler, 2004).

Alle entwickelten Ansätze wurden publiziert sowie im Antragszeitraum mehrfach national und international präsentiert.

1.2 Standard Operating Procedures (SOPs)

Nach einem Treffen mit dem GEM Marburg sowie allen GEMs wurden erste Entwürfe für verschiedene Standard Operating Procedures (SOPs) erstellt. Mit Zusammenarbeit aller GEMs wurden inzwischen unter der Federführung der GEMs Bonn und München SOPs für Datenstrukturen für die Kommunikation genetisch

epidemiologischer Projekte im Nationalen Genomforschungsnetz erarbeitet und stehen im Internet zur Verfügung (http://www2.gsf.de:6666/gem/documents/sop_datenaustausch.pdf).

2. Stand der Arbeiten im Vergleich zum geltenden Arbeits-, Zeit- und Finanzierungsplan

Der Stand der Arbeiten und der Mittelbedarf entsprachen der geltenden Planung.

3. Änderung der Vorhabensziele und der Aussicht auf Zielerreichung

Die Vorhabensziele des Teilprojekts sind über den Antragszeitraum gleich geblieben. Die Aussichten auf Erreichen der Vorhabensziele sind unverändert geblieben.

4. Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die für Vorhaben von Bedeutung sind

Keine.

5. Angemeldete/erteilte Patente für Vorhabensergebnisse

Es wurde ein Patent angemeldet und erteilt (EP 1288310).

6. Liste eigener Publikationen von Vorhabensergebnissen

6.1 Artikel in peer-reviewed Journals

Böddeker, I., Müller, H.-H., Kress, R., Geller, F., Ziegler, A., Schäfer, H. The use of sequential designs in genome scans for asthma susceptibility loci with affected sib pairs. *Genetic Epidemiology*, 2001, 21, S49-S54

Böddeker, I., Ziegler, A. Sequential designs for genetic epidemiological linkage or association studies. A review of the literature. *Biometrical Journal*, 2001, 43, 501-525

Geller, F., Ziegler A. Detection rates for genotyping errors in SNPs using the trio design. *Human Heredity*, 2002, 54, 111-117

Hecker, M., Bohnert, A., König, I.R., Bein, G., Hackstein, H. Novel genetic variation of human interleukin-21 receptor is associated with elevated IgE levels in females. *Genes and Immunity*, 2003, 4, 228-233

- Herpertz-Dahlmann, B.M., Geller, F., Böhle, C., Khalil, C., Trost-Brinkhues, G., Ziegler A., Hebebrand, J. (2003) Secular trends in body mass index measurements in preschool children from the City of Aachen, Germany. *European Journal of Pediatrics*, 162, 104-109
- Hinney, A., Antwerpen, B., Geller, F., Schäfer, H., Siegfried, W., Goldschmidt, H., Remschmidt, H., Ziegler, A., Hebebrand, J. No evidence for involvement of the calpain-10 gene 'high-risk' haplotype combination for non-insulin-dependent diabetes mellitus in early onset obesity. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2002, 65, 152-156
- Hinney, A., Geller, F., Neupert, T., Sommerlad, C., Gerber, G., Görg, T., Siegfried, W., Goldschmidt, H., Remschmidt, H., Ziegler, A., Hebebrand, J. No evidence for involvement of alleles of the 825-C/T polymorphism of the G-protein subunit $\beta 3$ in body weight regulation. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2001, 109, 402-405
- König, I.R., Schäfer, H., Müller, H.-H., Ziegler, A. Optimized group sequential study designs for tests of genetic linkage and association in complex diseases. *American Journal of Human Genetics*, 2001, 69, 590-600
- König, I.R., Schäfer, H., Ziegler, A., Müller, H.-H. (2003) Reducing sample sizes in genome scans: group sequential study designs with futility stops. *Genetic Epidemiology*, 25, 339-349
- König I.R., Ziegler A. Buchbesprechung zu Ewens, W. J., Grant, G. R.: Statistical methods in bioinformatics. *Metrika*, 2003, 57, 206-208
- König, I.R., Ziegler, A. (2003) Group sequential study designs in genetic-epidemiological case-control studies. *Human Heredity*, 56, 63-72
- König, I.R., Ziegler, A. (2004) The analysis of SNPs in pooled DNA - A decision theoretic model. *Genetic Epidemiology*, 26, 31-43
- Oeffner, F., Korn, T., Roth, H., Ziegler, A., Hinney, A., Goldschmidt, H., Siegfried, W., Hebebrand, J., Grzeschik, K.-H. Systematic screening for mutations in the human necdin gene (NDN): identification of two naturally occurring polymorphisms and association analysis in body weight regulation. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2001, 25, 767-769

- Saar, K., Geller, F., Rüschemdorf, F., Reis, A., Friedel, S. Schäuble, N., Nürnberg, P., Siegfried, W., Goldschmidt, H.-P., Schäfer, H., Ziegler, A., Remschmidt, H., Hinney, A., Hebebrand, J. Genome scan for childhood and adolescent obesity in German families. *Pediatrics*, 2003, 111, 321-327
- Schoenian, S., König, I., Oertel, W., Remschmidt, H., Ziegler, A., Hebebrand, J., Bandmann, O. HLA-DR typing in Gilles de la Tourette patients and their parents. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2003, 119B, 60-64
- Sibbing, D., Asmus, F., König, I.R., Tezenas du Montcel, S., Vidailhet, M., Sangla, S., Oertel, W. H., Brice, A., Ziegler, A., Gasser, T., Bandmann, O. (2003) Candidate gene studies in focal dystonia. *Neurology*, 61, 1097-1101
- Ziegler, A. Genetische Epidemiologie - Gegenwart und Zukunft. *Deutsches Ärzteblatt*, 2002, 99, 2342-2346
- Ziegler, A. The new Haseman-Elston method and the weighted pairwise correlation statistic are variations on the same theme. *Biometrical Journal*, 2001, 43, 697-702
- Ziegler, A., Bøddeker, I., Geller, F. A bivariate Haseman-Elston method and application to the analysis of asthma related phenotypes on chromosome 5q. *Genetic Epidemiology*, 2001, 21, 216-221
- Ziegler, A., Bøddeker, I.R., Geller, F., Müller, H.-H., Guo, X. On the total expected study cost in two-stage genome-wide search designs for linkage analysis using the mean test for affected sib pairs [letter]. *Genetic Epidemiology*, 2001, 20, 397-400
- Ziegler A, Müller-Myhsok B. Book Review of Ian N. M. Day (Ed.): Molecular Genetic Epidemiology: A Laboratory Perspective. *Human Genetics*. 2003, 112, 101-102
- Zinn-Justin, A., Ziegler, A., Abel, L. Multipoint development of the weighted pairwise correlation (WPC) linkage method for pedigrees of arbitrary size and application to the analysis of breast cancer and alcoholism familial data. *Genetic Epidemiology*, 2001, 21, 40-52

6.2 Buchbeiträge

- Müller-Myhsok, B., Ziegler, A. Chromosome 6. In Cooper, D.N., Thomas, N. (eds)

Encyclopedia of the Human Genome, Nature Publishing Group, London, 2003

Ziegler, A., Hartmann, O., König, I.R., Schäfer, H. Statistical genetics - present and future. In Proceedings of the 25th Annual Conference of the GfKI, München. Springer, Heidelberg, 2003

Ziegler, A., König, I.R. Genetic distance and map functions. In Cooper, D.N., Thomas, N. (eds) Encyclopedia of the Human Genome, Nature Publishing Group, London, 2003

6.3 Kongressbeiträge, Vorträge und Poster

Böddeker, I.R., Schäfer, H., Müller, H.-H., Ziegler, A. Optimized group sequential study designs for tests of genetic linkage in complex diseases. *10th Annual International Genetic Epidemiology Society meeting*, Garmisch-Patenkirchen, 2001

Böddeker, I.R., Ziegler, A. Mehrstufige Verfahren in der Genetischen Epidemiologie. *GsF*, München, 2001

Böddeker, I.R., Ziegler, A. Sequentielle Studiendesigns in genetisch-epidemiologischen Kopplungs- und Assoziationsstudien. *46. Jahrestagung der GMDS*, Köln, 2001

Geller F, Görg T, Ziegler A. Testing deviations from Hardy-Weinberg equilibrium in the single-locus case. Symposium entitled: *11th Annual Meeting of the International Genetic Epidemiology Society*, New Orleans, 2002.

Geller F, Ziegler A. Detecting genotyping errors by deviation from Hardy-Weinberg equilibrium. *Biometrical Analysis of Molecular Markers*, Heidelberg, 2001.

König, I.R., Bein, G., Hecker, M., Bohnert, A., Hackstein, H., Ziegler, A., Mansmann, U. Association of haplotype estimates with quantitative phenotypes: variations in the interleukin-4 and -21 receptor gene and IgE-level. *11th Annual Meeting of the German Society of Immunogenetics*, Baden-Baden, 2003

König, I.R., Ziegler, A. Analysis of pooled DNA - a decision-theoretic model. *Biometrical Analysis of Molecular Markers*, Heidelberg, 2001

König, I.R., Ziegler, A. Analysis of pooled DNA - A decision theoretic approach. *21st*

International Biometric Conference, Freiburg, 2002

König, I.R., Ziegler, A. Construction of haplotype blocks and linkage disequilibrium maps. *11th Annual Meeting of the German Society of Immunogenetics, Baden-Baden, 2003*

König, I.R., Ziegler, A. Die Analyse von SNPs in gepoolter DNA - Ein entscheidungstheoretisches Modell. *Bernard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, 2002*

König, I.R., Ziegler, A. Die Analyse von SNPs in gepoolter DNA - Ein entscheidungstheoretisches Modell. *Kolloquium für medizinische Genetik und Biomathematik, Bonn, 2002*

König, I.R., Ziegler, A. Estimation of haplotype frequencies and measures of linkage disequilibrium using SAS/Genetics. *11th Annual Meeting of the International Genetic Epidemiology Society, New Orleans, 2002.*

König, I.R., Ziegler, A. Group sequential study designs for the analysis of candidate genes in case control studies. *11th Annual Meeting of the International Genetic Epidemiology Society, New Orleans, 2002.*

König, I.R., Ziegler, A. Group sequential study designs for genetic-epidemiological case control studies. *Oberwolfach Conference on Medical Statistics: Current Developments in Statistical Methodology for Genetic Architecture of Complex Diseases, Oberwolfach, 2003*

König, I.R., Ziegler, A. Gruppensequentielle Studiendesigns zur Analyse von Kandidatengenen in Fall-Kontroll-Studien. *47. Jahrestagung der GMDS. Berlin, 2002*

König, I.R., Ziegler, A. Gruppensequentielle Studiendesigns zur Analyse von Kandidatengenen in Fall-Kontroll-Studien. *49. Biometrisches Kolloquium, Wuppertal, 2003*

König, I.R., Ziegler, A. Schätzung von Haplotypfrequenzen und Kopplungsungleichgewicht mit SAS/Genetics. *DISK 2002, Mannheim, 2002*

König, I.R., Ziegler, A. Sequentielle Studiendesigns für genetisch-epidemiologische Projekte. *Kolloquium für medizinische Genetik und Biomathematik, Bonn, 2003*

- König, I.R., Ziegler, A. SNPs & Chips - Ein entscheidungstheoretischer Ansatz. *Interdisziplinäres Kolloquium Analysemethoden von DNA-Chips und Microarrays*, Göttingen, 2001
- König, I.R., Ziegler, A. The analysis von SNPs in pooled DNA - A decision theoretic model. *NGFN Symposium Genomics of Chronic Inflammatory Disorders*, Kiel, 2002
- Repsilber, D., Ziegler, A. Microarray gene expression experiments - essential statistics for dsign, analysis and interpretation. *GRID-Seminar*, Giessen, 2003
- Ziegler, A. Genetische Epidemiologie - Eine Einführung. *Vorlesung Molekulare Medizin*, Dresden, 2003
- Ziegler, A. Molecular markers - let's get together. *Biometrical Analysis of Molecular Markers*, Heidelberg, 2001
- Ziegler, A. Optimal study designs? A challenging task in genetic epidemiology. *Genetics of complex traits: Mathematical and statistical approach*, Geneva, 2002.
- Ziegler, A. SNPs & Chips - und die Biometrie. Heidelberg Kolloquium Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Heidelberg, 2001
- Ziegler, A. Statistische Methoden zur Analyse quantitativer Merkmale in der Genetischen Epidemiologie. *Statistisches Kolloquium der Universität Düsseldorf*, Düsseldorf, 2001
- Ziegler, A., Hartmann, O., Schäfer, H. Genetische Statistik - heute und morgen. 25. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klassifikation*, München, 2001
- Ziegler, A., König, I.R. Analysis of pooled DNA - A decision theoretic approach. *11th Annual Meeting of the International Genetic Epidemiology Society*, New Orleans, 2002.