

Bausteine für Statistik-Seminare von ACOMED statistik

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | <i>Vorstellung.....</i> | 1 |
| 1.2 | <i>Statistikseminare.....</i> | 1 |
| 1.3 | <i>Praktisches.....</i> | 2 |
| 1.4 | <i>Software.....</i> | 2 |
| 1.5 | <i>Beispieldaten.....</i> | 2 |
| 2 | Bausteine..... | 3 |
| 2.1 | <i>Einführung.....</i> | 3 |
| 2.2 | <i>Daten und Variablen aus statistischer Sicht.....</i> | 3 |
| 2.3 | <i>Verteilungen kontinuierlich skalierten Daten.....</i> | 3 |
| 2.4 | <i>Statistische Hypothesen-Tests (kontinuierlich skalierten Daten).....</i> | 4 |
| 2.5 | <i>ANOVA.....</i> | 4 |
| 2.6 | <i>Kategoriell skalierte Daten, Kontingenztafelanalysen und -tests.....</i> | 4 |
| 2.7 | <i>Korrelation und lineare Regression.....</i> | 4 |
| 2.8 | <i>Logistische Regression.....</i> | 5 |
| 2.9 | <i>Überlebenszeitanalysen.....</i> | 5 |
| 2.10 | <i>Planung klinischer Studien (Randomisierte kontrollierte Studien).....</i> | 5 |
| 2.11 | <i>Planung und Auswertung diagnostischer Studien.....</i> | 6 |
| 2.12 | <i>Statistische Analyse von Experimenten der Methodenvvalidierung.....</i> | 7 |
| 3 | Schriftenverzeichnis..... | 7 |
| 4 | Referenzen (statistische Planung und Auswertung)..... | 10 |
| 4.1 | <i>Universitäten und Forschungseinrichtungen (statistische Planung und Auswertung).....</i> | 10 |
| 4.2 | <i>Diagnostik-Unternehmen.....</i> | 10 |
| 4.3 | <i>Medizingeräte-Hersteller, Unternehmen der pharmazeutischen Industrie.....</i> | 10 |
| 4.4 | <i>CRO.....</i> | 10 |
| 5 | Referenzen (Statistikweiterbildungen)..... | 11 |

1 Einleitung

1.1 Vorstellung

Dr. Thomas Keller (ACOMED statistik, Leipzig) ist ein freiberuflich geführtes, 2003 gegründetes Unternehmen mit 3 Angestellten, das Dienstleistungen im Bereich der statistischen Planung und Auswertung von Experimenten im Bereich Life Sciences und klinischen Studien anbietet. Zu den Kunden gehören Unternehmen der Pharma- und Diagnostika-Industrie sowie Forschungsgruppen aus Universitäten und anderen öffentlichen Forschungseinrichtungen europaweit (Schwerpunkt D und Schweiz).

Einen inhaltlichen Schwerpunkt stellen statistische Dienstleistungen im Rahmen der Planung und Auswertung von Methodenvvalidierungen sowie diagnostischen klinischen Studien dar.

Dr. Thomas Keller (ACOMED statistik, Leipzig) kann auf hervorragende Referenzen verweisen. Hierbei sei auf die Liste der Referenzen (S. 10) sowie der Veröffentlichungen (S. 7) verwiesen.

Die bei der Bearbeitung der o. g. Aufgaben gewonnen vielfältigen Erfahrungen in der interdisziplinären Zusammenarbeit mit Medizinern, Wissenschaftlern und Studierenden aus dem Bereich Life-Sciences gehen in die von Dr. Keller angebotenen Statistik-Seminare ein.

1.2 Statistikseminare

Die Statistikseminare wenden sich an Mediziner und Wissenschaftler im Bereich Life-Sciences. In der Regel werden die Seminare als In-house-Seminare angeboten. Darüber hinaus wirkt Dr. Keller in Seminarreihen mit (BB-Life Berlin-Brandenburg, FORUM-Institut Heidelberg, ProCell-Academy

Heidelberg). Dr. Keller ist von Beruf Physiker (Schwerpunkt Biophysik) und war vor Gründung von ACOMED statistik als wissenschaftlicher Assistent an der Universität Leipzig sowie als Leiter Forschung und Entwicklung in einer Biotechfirma tätig. Dort war er an der Entwicklung eines Point-of-Care-Gerätes maßgeblich beteiligt. Daher kann Dr. Keller auf praktische Erfahrungen bzgl. von Arbeiten im Labor wie Messen, Pipettieren etc. und der entsprechenden Qualitätssicherung verweisen.

Folgende Charakteristika zeichnen die Seminare aus:

- „Statistik ohne Formeln“. Natürlich werden auch Formeln präsentiert, jedoch sind die Seminare so angelegt, dass das eher das grundlegende Verständnis für statistische Sachverhalte geweckt werden soll.
- „Statistik – keine Fremdsprache“. Die Erfahrungen in multiprofessionellen Teams aus Labor und Klinik bringen es mit sich, dass statistische Sachverhalte in der Sprache der Anwender kommuniziert werden. Hierbei werden statistische Termini selbstverständlich vorgestellt, jedoch nur im erforderlichen Maße verwendet.
- „Daten der Zuhörer als Beispiele“. Es hat sich bewährt, Fragestellungen, Anwendungsbeispiele und Datensätze der Kunden bzw. Zuhörer vorab zu erfragen und als Beispiele in den Seminaren zu verwenden. Das erhöht Zielgerichtetheit der Seminarinhalte, die Motivation der Zuhörer sowie den Lerneffekt.

1.3 Praktisches

Es hat sich bewährt, Ganz-Tages-Seminare auf zwei Halbtage (Nachmittag + folgender Vormittag) aufzuspalten. Es ergeben sich in der Regel keine Zusatzkosten.

1.4 Software

Die Seminare können mit Softwareschulungen (MS-Excel, Analyse-It[®], IBM SPSS Statistics u.a.) verbunden werden. Der Kunde ist in der Regel für die Bereitstellung der Hardware und Software zuständig.

Eine entsprechende Kooperationsvereinbarung besteht mit Analyse-It Ltd. (UK), hier können temporäre Lizenzen zur Verfügung gestellt werden.

1.5 Beispieldaten

„BCA“: Daten aus diagnostischer Studien „Tumormarker bei Bronchialkarzinom“ aus Keller et al. 1998:

„Hände“: Datensatz - Fingerlängen, Geschlecht, Körperlänge

... und - wenn gewünscht und vorab bereitgestellt - Daten der Kunden

2 Bausteine

Abkürzung: A - Auswahl

2.1 Einführung

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|----------------------------|---|---------------|---|--------|
| Vorstellung ACOMED | | | X | 15 min |
| Einführung Statistik | | | X | |
| Seminarprogramm | Vorstellung Programm, Unterlagen, Beispieldaten verwendete Software und Literatur | | X | |
| Vorstellung der Teilnehmer | fachlicher Hintergrund Erwartungen | | X | 10 min |

2.2 Daten und Variablen aus statistischer Sicht

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|---------------------------|--|---------------|---|-------|
| Daten, Datenstrukturen | Skalierung von Daten verbundene und nichtverbundene Daten | - BCa-Studie | | 0,5 h |
| Basics Datenmanagement | Wie ordne ich Daten geeignet an? Erfassung Daten vs. Variableneigenschaften Umgang mit fehlenden Werten | | | |

Hinweis: Enthält das Seminar Elemente „Software-Schulung“, so ist dieser Abschnitt essentiell.

2.3 Verteilungen kontinuierlich skaliert Daten

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|--|--|---|---|-------|
| Verteilungseigenschaften kontinuierlich skaliert Variablen | - parametrische und nichtparametrische Beschreibung - Mittelwert, Standardabweichung, Eigenschaften Normalverteilung - Median, Interquartilrange | - BCa-Studie - Hände - Kunden- Daten | | 1,5 h |
| Normalverteilung | Verteilungsuntersuchungen - Vorgehen - Transformation von Daten - Normal-Plot | | | |
| Grafische Darstellung | - Box-Whisker-Plot - Error-Bar-Chart - Ausreißer | | | |
| Schätzen | - Schätzer, Standardfehler, Konfidenzintervall | - Simulationsda- ten | | 1,5 h |
| Vergleichen | „Testen“ mit Konfidenzintervallen | - Hände - Methodenver- gleiche (Differenzen- plots) | | |

2.4 Statistische Hypothesen-Tests (kontinuierlich skaliertes Daten)

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|-------------------------|--|---|---|------|
| Theoretische Grundlagen | <ul style="list-style-type: none"> - Fehler 1. und 2. Art - Nullhypothese - p-Wert | | | 2h |
| Schlussfolgerungen | <ul style="list-style-type: none"> - Multiples Testen - Power und Stichprobenumfang - Signifikanz und Relevanz | <ul style="list-style-type: none"> - Simulationsdaten | | |
| Übersicht über Tests | Testauswahl anhand <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Gruppen - Verteilung (parametrisch vs. nichtparametrisch) - Datenstruktur (verbunden, nicht verbunden) - Effektgröße (Differenz, Varianz) Beispiele (t-Tests, Mann-Whitneys U-Test, F-Test) | <ul style="list-style-type: none"> - BCA - Hände - Kundendaten | | |
| Umsetzung in Software | nach Bedarf <ul style="list-style-type: none"> - Excel - Analyse-It - SPSS - andere | | | 0,5h |

2.5 ANOVA

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|---------------------------------|--|---|---|------|
| Darstellung des Auswertepinzips | <ul style="list-style-type: none"> - Schematische Veranschaulichung - Beispiel | Einfluss von Musik auf Ängstlichkeit bei Zahnextraktion | | 0,5h |
| spezielle Anwendungen | <ul style="list-style-type: none"> - Methodvalidierung Präzision: Ermittlung von Varianzanteilen - ICC | CLSI EP5-x | | 1h |

2.6 Kategoriell skalierte Daten, Kontingenztafelanalysen und -tests

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|--------------------|---|--|---|--------|
| Verteilungen | <ul style="list-style-type: none"> - Binomial-Verteilung | | | 0,33h |
| Kontingenztafeln | <ul style="list-style-type: none"> - Vorstellung verschiedener Typen | <ul style="list-style-type: none"> - Response-Vergleich | | 1h |
| statistische Tests | <ul style="list-style-type: none"> - χ^2-Test, McNemar-Test, Armitage-Trend-Test | <ul style="list-style-type: none"> - Methodenvergleich - Dosisabhängigkeit | | |
| Schätzen I | <ul style="list-style-type: none"> - Differenz inkl. KI - Odds ratio inkl. KI | | | 0,25 h |
| Schätzen II | <ul style="list-style-type: none"> - Reliabilität (Kappa) | | | |

2.7 Korrelation und lineare Regression

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|-----------------|--|--|---|-------|
| Korrelation | | | | 0,25h |
| lin. Regression | <ul style="list-style-type: none"> - das lineare Modell - Angaben in statistischer Ausgabe - Beispiel | <ul style="list-style-type: none"> - BCA - Hände | | 0,5h |

| | | | | |
|--|---|--|--|-------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Modellgleichung - Modellvoraussetzungen - Modellerweiterungen | | | |
| Anwendung Methodenvalidierung | <ul style="list-style-type: none"> - Linearitätsuntersuchungen | | | 0,5h |
| Software | <ul style="list-style-type: none"> - Umsetzung in Software | | | 0,5h |
| multivariable Modelle | <ul style="list-style-type: none"> - allgemeine lineare Regression - Variablenauswahl | | | 0,5h |
| spezielle lineare Modelle für Methodenvergleiche | <ul style="list-style-type: none"> - Deming-Regression - Passing-Bablok-Regression | <ul style="list-style-type: none"> - Methodenvergleiche | | 0,75h |

2.8 Logistische Regression

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|-----------------------|---|---|---|------|
| logistisches Modell | <ul style="list-style-type: none"> - Grundlage: verallgemeinerte lineare Regression, logit-link-Funktion - Interpretation der Ergebnisse: Definition und praktische Berechnung des odds ratio, Beispiel | <ul style="list-style-type: none"> - BCA | | 2h |
| multivariable Modelle | <ul style="list-style-type: none"> - Variablenauswahl - Interpretation | <ul style="list-style-type: none"> - BCA | | |

2.9 Überlebenszeitanalysen

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|---------------------------------|---|---------------|---|------|
| Survival- und Hazardfunktion | <ul style="list-style-type: none"> - Definition - Zensierte Daten - Grundlegende Annahmen | | | 2,5h |
| Kaplan-Maier Schätzer | <ul style="list-style-type: none"> - Definition und Berechnung - log-rank-Test | | | |
| Proportional hazard (PH) Modell | <ul style="list-style-type: none"> - Cox-Regression - PH-Annahme - Definition und praktische Berechnung des hazard ratio, Beispiel - Prüfen der PH-Annahme | | | |
| Multivariable Modelle | <ul style="list-style-type: none"> - Variablenselektion | | | |
| komplexere Modelle: (Ausblick) | <ul style="list-style-type: none"> - Verletzung der PH Annahme - Repeated events - Competeting risks - (nur Darstellung der Probleme und Hinweis auf Lösungen)) | | | |

2.10 Planung klinischer Studien (Randomisierte kontrollierte Studien)

Schwerpunkt dieses Kapitels ist die Fallzahlplanung, es werden jedoch viele Elemente der Studienplanung und insbesondere ihr Zusammenhang mit der Fallzahlplanung diskutiert

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|----------------------------------|---|---------------|---|-------|
| Das Paradoxon der Studienplanung | Die beste Studienplanung gelingt, wenn man die Ergebnisse bereits kennt. | | | 0,33h |
| Elemente der Studienplanung | <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte kontrollierte klinische Studien vs. Beobachtungsstudien | | | 3h |

| | | | | |
|------------------------|--|--|--|------|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Interne Validität (Verzerrungen, Einflussvariablen, Verblindung, Kontrollgruppen) - Selektionbias in Beobachtungsstudien, Möglichkeiten zur Adressierung (Prinzipien) - Externe Validität (Fragestellung – Endpunkte – Studienziele, Studien- und Auswertepopulationen) - Assay sensitivity (Endpunkte, Fallzahlermittlung, Compliance) - Studiendesigns (Überlegenheit vs. Nichtunterlegenheit, Hinweis: Sequentielle und Adaptive Designs) - Praktische Aspekte (ICH Guidelines, Studienprotokoll, Statistischer Auswerteplan, fehlende Werte, Drop-Outs, Subgruppenanalyse, einseitige vs. zweiseitige Teststellung) - Beispiele für Studienplanung (Festlegung Studienziele, Endpunkte, Konsequenzen für Resultate und Fallzahl/Power) | | | |
| Fallzahlzählberechnung | <ul style="list-style-type: none"> - Grundlegende Annahmen (Endpunktwahl, Effektgröße, Fehler 1.+2. Art) - Beispiel | <ul style="list-style-type: none"> - Beispielpaper - Falldiskussion Wundheilung - Hände | | 1,5h |

2.11 Planung und Auswertung diagnostischer Studien

| Thema | Erläuterung | Beispieldaten | A | Zeit |
|----------------------------------|---|---|---|-------|
| Maße der diagnostischen Güte | <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität/Spezifität - positiver/negativer Vorhersagewert - diagnostic likelihoodratio - ROC-Kurve, AUC | | | 0,75h |
| Phasen diagnostischer Studien | Phase 1 – 4 nach GMDS | | | 0,5h |
| Elemente der Studienplanung | <ul style="list-style-type: none"> - Studienpopulation - Endpunkte - Referenzstandard - Adressierung wichtiger Verzerrungen (Selektions-, Spektrums- Verifikationsbias) | <ul style="list-style-type: none"> - Paper Beispiel - Falldiskussion Wundheilung - Hände | | 1,5h |
| spezielle Aspekte der Auswertung | <ul style="list-style-type: none"> - Analyse von Einflussfaktoren - relative Güten - verification of only test positives (VOPT-design) | | | 1h |
| Praktische Aspekte | <ul style="list-style-type: none"> - u. a. konsekutiver Einschluss - Protokoll und Statistischer Auswerteplan - Datenmanagement - Monitoring | | | 0,5h |
| Publikation | <ul style="list-style-type: none"> - STARD guideline - QUADAS II guideline | <ul style="list-style-type: none"> - Diskussion Fallstudie | | 0,75h |

2.12 Statistische Analyse von Experimenten der Methodvalidierung

Auf Anfrage

Die Seminare beziehen sich in der Regel auf die entsprechenden CLSI-Guidelines.

3 Schriftenverzeichnis

Das folgende Schriftenverzeichnis gibt eine Übersicht zum Erfahrungshintergrund von Dr. Keller.

Becker R, Keller T, Wegner RD, Neitzel H, Stumm M, Knoll U, Stärk M, Fangerau H, Bittles A (2014). Consanguinity and pregnancy outcomes in a multi-ethnic, metropolitan European population. *Prenat Diagn.* 13, 1-9

Kuhlmann JD, Wimberger P, Bankfalvi A, Keller T, Schöler S, Aktas B, Buderath P, Hauch S, Otterbach F, Kimmig R, Kasimir-Bauer S (2014). ERCC1-Positive Circulating Tumor Cells in the Blood of Ovarian Cancer Patients as a Predictive Biomarker for Platinum Resistance. *Clin Chem.* 2014 Jul 11. pii: clinchem.2014.224808. [Epub ahead of print]

Keller T, Brinkmann T (2014). Proposed Guidance for Carryover Studies, Based on Elementary Equivalence Testing. *Clin. Lab* 7, 1153-61

Goossens K, De Grande LA, Keller T, Weber S, Thienpont LM (2014). Verification of reference intervals by the C28 protocol - The alpha error/power trade-off. *Clin Chim Acta* 436, 18-19

Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, Gasche C (2014). Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women - PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 9, e94217 (doi: 10.1371/journal.pone.0094217)

Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans G, Mayoral V, Frías X, Sintés D, Keller T (2014). Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin*, Epub ahead of print

Oelkrug C, Hilger N, Schönfelder U, Boltze J, Sack U, Fricke C, Hildebrandt G, Keller T, Emmrich F, Fricke S (2014). Modelling hematological parameters after total body irradiation. *International Journal of Radiation Biology*; DOI:10.3109/09553002.2014.899443

Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, Bogers J, Dachez R, Denton K, Hariri J, Keller T, von Knebel Doeberitz M, Neumann MH, Puig-Tintore LM, Sideri M, Rehm S, Ridder R for the PALMS study group (2013). Screening for Cervical Cancer Precursors with p16/Ki-67 Dual-stained Cytology: Results of the PALMS Study. *J Natl Cancer Inst* 105, 1550-7

Krell PF, Reuther S, Fischer U, Keller T, Weber S, Gombert M, Schuster FR, Asang C, Stepensky P, Strahm B, Meisel R, Stoye J, Borkhardt A (2013). Next-generation-sequencing-spectratyping reveals public T-cell receptor repertoires in pediatric very severe aplastic anemia and identifies a beta chain CDR3 sequence associated with hepatitis-induced pathogenesis. *Haematologica* 98, 1388-96

Keller T, Baron R, Freynhagen R, Gockel U, Kohlmann T, Knoll C, Stemmler E and Tölle TR (2013). New insights into disease-specific patterns of neuropathic pain symptoms using the painDETECT-questionnaire with a simple standardization procedure. *NeuPSIG 2013, Band of Abstracts. Abstract. Poster.*

Baron R, Freynhagen R, Gockel U, Kohlmann T, Keller T, Stemmler E and Tölle TR (2013). Test and re-test of the painDETECT-questionnaire. *NeuPSIG 2013, Band of Abstracts. Abstract. Poster.*

Zegers I, Beetham R, Keller T, Sheldon J, Bullock D, MacKenzie F, Trapmann S, Emons H and Schimmel H (2013). The Importance of Commutability of Reference Materials Used as Calibrators: The Example of Ceruloplasmin. *Clin Chem.* 2013 May 6. [Epub ahead of print]

Becker R, Keller T, Kiesewetter H, Fangerau H, Bittner U (2013). Individual risk assessment of adverse pregnancy outcome by multivariate regression analysis may serve as basis for drug intervention studies: retrospective analysis of 426 high-risk patients including ethical aspects. *Arch Gynecol Obstet* 281, 41-8

Hanke S, Hirschfelder U, Keller T, Hofmann E (2012). 3D CT based rating of unilateral impacted canines. *J Craniomaxillofac Surg.* 49, e268-76

Titiz I, Laubinger M, Keller T, Hertrich K and Hirschfelder U (2012): Repeatability and reproducibility of landmarks

— a three-dimensional computed tomography study. *Eur J Orthod.* 34, 276-86

Neumann A, Keller T, Jocham D, Doehn C: Human placental alkaline phosphatase (hPLAP) is the most frequently elevated serum marker in testicular cancer]. *Aktuelle Urol.* 2011 Sep;42(5):311-5

Hoffmann T, Bruhn G, Lorenz K, Keller T, Netuschil L (2011). Agreement between qualitative aMMP-8 Chair side and quantitative ELISA Test. *J Dent Res* 90 (Spec Iss A), Abstr.# 323

Keller T, Faye S, Katzorke T (2011): Statistical Test for Equivalence in Analysis of Method Comparison Experiments. Application in comparison of AMH assays. CCLM 49, S 806, [Download Poster](#)

Auclair G, Keller T, Sinha P, Sheldon J, Rota F, Schimmel H, Zegers I (2011): Commutability study on ERM-DA472/IFCC, C-reactive protein in human serum. CCLM 49, S804

Fillée1 C, Keller T, Ketelslegers JM (2011): Vitamin-D related parathyroid hormone reference ranges and their impact on the diagnosis of mild primary hyperparathyroidism. CCLM 49, S423

Katzorke T, Faye SA, Keller T (2011): AMH GEN II: A Comparison of results versus DSL AMH ELISA and reference interval data. CCLM 49, S421

Hofmann E, Medelnik J, Keller T, Steinhäuser S, Hirschfelder U (2011): Measuring mesiodistal width of impacted maxillary canines: CT-assisted determination. *J Orofac Orthop.* 72, 33-44

Schuster FR, Hubner B, Führer M, Eckermann O, Gombert M, Dornmair K, Binder V, Reuther S, Krell P, Keller T and Borkhardt A (2011): Highly skewed T-cell receptor V-beta chain repertoire in the bone marrow is associated with response to immunosuppressive drug therapy in children with very severe aplastic anemia. *Blood Cancer Journal* (2011) 1, e8; doi:10.1038/bcj.2011.6

Zegers I, Keller T, Schreiber W, Sheldon J, Albertini R, Blirup-Jensen S, Johnson M, Trapmann S, Emons H, Merlini G, Schimmel H (2010): Characterisation of ERM-DA470k/IFCC for 12 serum proteins. *Clin Chem*, 56:1880-1888

Zemlin AE, Essack Y, Rensburg M, Keller T, Brinkmann T (2010): Stability of Red Blood Cell Folate in Whole Blood and Haemolysate. *Clin. Lab* 56: 391-396

Keller T, Brinkmann T (2010): Statistical Test for Equivalence and Non-Inferiority in Analysis of Method Validation and Comparison Experiments: Application in Assessment of Carry-over. *Clin Chem*; 56 Suppl.: A222

Jung R, Jacobs U, Krumbholz M, Langer T, Keller T, De Lorenzo P, Valsecchi MG, van der Velden VH, Moericke M, Stanulla M, Harbott J, Panzer-Grumayer , van Dongen JJM, Pieters R, Schrappe M, Rascher W, Metzler M (2010): Bimodal distribution of genomic MLL breakpoints in infant acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia* 24:903-907

Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R (2010): The sensitivity and specificity of p16INK4a Cytology versus HPV Testing for Detecting High-Grade Cervical Disease in the Triage of ASC-US and LSIL Pap Cytology Results. *Am J Clin Pathol* 134:12-21

Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R (2010): Conjunctive p16INK4a Testing Significantly Increases Accuracy in Diagnosing High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Clin Pathol* 133:395-406

Weber S, Keller T (2009): Statistical Analysis of Commutability Experiments: Application of equivalence test as an advantageous approach. CCLM 47, A22. [Download Poster](#)

Keller T, Weber S (2009): Statistical Test for Equivalence in Analysis of Commutability Experiments. CCLM 47, 376-377. [Download Poster](#)

Keller T, Brinkmann T (2009): Statistical Test for Equivalence and Noninferiority in Analysis of Method Validation and Comparison Experiments. Application in Assessment of Carry-Over. CCLM 47, 356-357. [Download Poster](#)

von Goessel H, Jacobs U, Semper S, Krumbholz M, Langer T, Keller T, Schrauder A, van der Velden VHJ, van Dongen JJM, Harbott J, Panzer-Grümayer ER, Schrappe M, Rascher W, Metzler M (2008): Cluster analysis of genomic *ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)* fusion sites in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 33(8): 1082-8

Busch K, Keller T, Fuchs U, Yeh R-F, Harbott J, Klose I, Wiemels J, Novosel A, Reiter A and Borkhardt A (2007): Identification of two distinct *MYC* breakpoint clusters and their association with various *IGH* breakpoint regions in the t(8;14) translocations in sporadic Burkitt-lymphoma. *Leukemia* 21(8): 1739-51

Rombaux P, Bertrand B, Keller T, Mouraux A (2007): Clinical Significance of Olfactory Event-Related Potentials

Related to Orthonasal and Retronasal Olfactory Testing. *Laryngoscope*, 117:1096–1101.

Schmerbach KI, Boeltzig CKM, Reif U, Wieser JC, Keller T, Grevel V (2007): In Vitro Comparison of Tibial Plateau Leveling Osteotomy with and Without Use of a Tibial Plateau Leveling Jig. *Vet. Surg.* 36: 156-163.

Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Trobs RB (2006): Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg.* 28, 6-15.

Jung K, Lein M, Butz H, Stephan C, Loening SA, Keller T (2006): New Insights into the Diagnostic Accuracy of Complexed and Total Prostate Specific Antigen Using Discordance Analysis Characteristics. *Urology* 175, 1275-1280

Müller V, Witzel I, Pantel K, Krenkel S, Lück HJ, Neumann R, Keller T, Dittmer J, Jänicke F, Thomssen C (2006): Prognostic and Predictive Impact of Soluble Epidermal Growth Factor Receptor (sEGFR) Protein in the Serum of Patients Treated with Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Res.* 26, 1479-1488

Keller T, Butz H, Lein M, Kwiatowski M, Semjonow A, Luboldt H-J, Hammerer P, Stephan C, Jung K (2005): Discordance Analysis Characteristics (DAC) as a New Method to Compare the Diagnostic Accuracy of Tests: the Example of Complexed Versus Total Prostate-Specific Antigen. *Clin Chem* 51, 532-539

Heiss C, Hoesel LM, Wehr U, Keller T, Horas U, Meyer C, Rambeck W, Schnettler R (2004): Vitamin K in combination with other biochemical markers to diagnose osteoporosis. *Biomarkers* 9, 479-488

Heiss C, Keller T, Wehr U, Mohr A, Lommel D, Meyer Ch, Rambeck WA, Schnettler R (2004): Biochemical Markers and their Significance in Postmenopausal Osteoporosis - A new Method in the Diagnosis of Osteoporosis? *Biomed Technik* 49: 262-268s

Wilda M, Busch K, Klose I, Keller T, Woessmann W, Kreuder J, Harbott J, Borkhardt A (2004): The level of MYC overexpression in pediatric Burkitt's lymphoma is strongly dependent on the genomic breakpoint location within the MYC locus. *Genes, Chromosomes & Cancer* 41:178-82

Heiss C, Keller T, Wehr U, Pausch M, Horas U, Kilian O, Rambeck WA, Schnettler R (2003): Die Bewertung von biochemischen Knochenmarkerprofilen in der Diagnostik der Osteoporose (The Assessment of Biochemical Marker Profiles in Diagnosis of Osteoporosis). *Akt Rheumatol* 28: 164-171

Busch K, Keller T, Klose I, Harbott J, Reiter A and Borkhardt A (2003): Distribution of genomic breakpoints in children with Burkitt's Lymphoma/ Leukemia (Poster). *J Ped Haematol Oncol* 25(4): S16-S17

Halm U, Rohde N, Klapdor R, Reith HB, Thiede A, Etzrodt G, Mossner J, Keller T (2000): Improved sensitivity of fuzzy logic based tumor marker profiles for diagnosis of pancreatic carcinoma versus benign pancreatic disease. *Anticancer Res.* ; 20:4957-60

Keller T, Bitterlich N, Hilfenhaus S, Bigl H, Löser T, Leonhardt P (1998): Tumour markers in the diagnosis of bronchial carcinoma: new options using fuzzy logic based tumour marker profiles. *J Cancer Res Clin Oncol* 124: 565-574

Pissarek P, Jähnichen F, Blasig IE, Haseloff R, Keller T, Tapp E, Krause E-G (1995): Cardioprotective potency of the radical scavenger S-2-(3 aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid in the post-ischemic rat heart. *Mol Cell Biochem.* 145: 121-9

4 Referenzen (statistische Planung und Auswertung)

4.1 Universitäten und Forschungseinrichtungen (statistische Planung und Auswertung)

Charité Berlin, Pädiatrische Onkologie, Urologie

CLSI Subcommittee EP9-3, Utah, USA

IRMM (Institut für Referenzmaterialien, XX Belgien)

TRM Leipzig, Uni Leipzig

Universität Düsseldorf, Pädiatrische Onkologie

Universität Dresden, Labor der Klinik für Gynäkologie

Universität Erlangen, Pädiatrisches Labor, Klinik für Zahnmedizin

Universität Essen, Labor der Klinik für Gynäkologie

Universität Gent (Belgien), klinisches Labor

4.2 Diagnostik-Unternehmen

AdnaGen AG, Hannover

Bayer Diagnostics GmbH, Fernwald (mittlerweile von Siemens AG übernommen)

Beckmann Coulter GmbH (Krefeld, sowie Nyon/Schweiz)

Brahms GmbH, Berlin-Henningsdorf

Dentognostics GmbH

GILUPI GmbH, Potsdam

Greiner Bio-One GmbH (Frickenhausen, sowie Rainbach/Österreich)

Lophius Biosciences GmbH, Regensburg

LifeCodexx AG, Konstanz

LS Labor AG, Bad Bocklet (Labor für pharmazeutische Industrie)

MTM laboratories AG (mittlerweile von Roch Diagnostics übernommen)

R-Biopharm AG, Darmstadt

u. a. m.

4.3 Medizingeräte-Hersteller, Unternehmen der pharmazeutischen Industrie

In der Regel über CRO (vgl. 4.4), außerdem:

Betapharm GmbH

DHU GmbH, Karlsruhe

Ribosepharm GmbH

VIFOR AG, Glattbrugg/Schweiz

Geistlich Pharma AG, Luzern, Schweiz

u. a.

4.4 CRO

Alcedis GmbH, Gießen

Cardiosec GmbH, Erfurt

Mediveritas GmbH München

PFC GmbH, Zürich

StatConsult GmbH, Magdeburg: Consultant – Leiter der biometrischen Abteilung (5 Mitarbeiter, ca. 25% des Tätigkeitsumfangs), hier: Zusammenarbeit mit weiteren Unternehmen der pharmazeutischen Industrie (Grünenthal GmbH (Aachen), Pfizer GmbH (Berlin), Apogepha AG (Dresden) u. a.) und universitären Forschungsgruppen (Uni Kiel, Uni Bochum)

5 Referenzen (Statistikweiterbildungen)

Beckmann Coulter GmbH, Krefeld bzw. Nyon/Schweiz

BB Life, Berlin

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Biomarker-Unit), Ingelheim

FORUM-Institut, Heidelberg

mibe Arzneimittel GmbH, Brehna

ProGen Biotechnik GmbH, Heidelberg

Systemex GmbH, Norderstedt

TRM Leipzig

TU München

Vet Med Labor GmbH, Ludwigsburg

u. a.