

ANALYSE DER GENETISCHEN ASSOZIATION IN POPULATIONS- BASIERTEN FALL-KONTROLL STUDIEN: TREND TESTS UND MODELL IDENTIFIKATION

Ludwig A. Hothorn
Leibniz Universität Hannover

Die genetische Assoziation für einen bi-allelischen Marker lässt sich für populations-basierte Fall-Kontrollstudien in einer 2 mal 3 Tafel darstellen. Die Nullhypothese: $H_0 : \pi_{aa} = \pi_{aA} = \pi_{AA}$ wird gegen die monotone Alternative: $H_1 : \pi_{aa} \leq \pi_{aA} \leq \pi_{AA}$ üblicherweise mittels Cochran-Armitage (CA) Trendtest abgegrenzt. Man kann diese Alternative in die drei elementaren Alternativen, welche die genetischen Grundmodelle repräsentieren, dekomponieren: $H_1^{recessive} : \pi_{aa} = \pi_{aA} < \pi_{AA}$, $H_1^{dominant} : \pi_{aa} < \pi_{aA} = \pi_{AA}$ und $H_1^{add/mult} : \pi_{aa} < \pi_{aA} < \pi_{AA}$. Um mit dem CA-Test sensitive für jede dieser Elementaralternativen zu sein, schlugen Slager and Schaid (2001) verschiedene Dosisscores 001, 011 and 012 vor. Damit ergibt sich ein Multiplizitätsproblem, welches zB. Mittels max-min Scorestests nach Zheng et al. (2003, 2005) behandelt werden kann. Allerdings interessiert den Genetiker nicht nur die Aussage des Globaltests, sondern auch an der Elementaraussage, d.h. dem wahrscheinlichen genetischen Modell. Hierzu werden zwei Ansätze vorgestellt: i) ein multipler Kontrasttest für obige Hypothesen mit Identifikation des „besten“ Kontrasts, ii) Modellselektion unter Ordnungsrestriktion modifiziert nach Anraku (1999).

Die Methoden werden an Hand einer realen Fall-Kontroll Studie veranschaulicht: Association between the IL13 gene and atopic dermatitis (Neuhäuser, 2002)

	<i>aa</i>	<i>aA</i>	<i>AA</i>
Cases	105	72	10
Control	68	24	6
p_i	.607	.750	.625

Eine analoge Erweiterung für Assoziationsstudien mit stetigen Endpunkten wird kurz vorgestellt.

References

- Anraku K: An information criterion for parameters under a simple order restriction. *Biometrika* 1999; 86:141-152.
- Neuhäuser M: Exact tests for the analysis of case-control studies of genetic markers. *Hum Hered* 2002; 54: 151-156
- Slager SL, Schaid DJ: Case-control studies of genetic markers: Power and sample size approximations for Armitage's test for trend. *Hum Hered* 2001;52: 149-153.
- Zheng G: Use of max and min scores for trend tests for association when the genetic model is unknown. *Statist Med* 2003; 22: 2657-2666.
- Zheng G, Freidlin B, Li ZH, et al. Genomic control for association studies under various genetic models. *Biometrics* 2005; 61: 186-192.