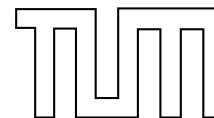




Hurwitz-Gesellschaft

zur Förderung der Mathematik an der TU München



1. Vors. Prof. Dr. Jürgen Scheurle
Zentrum Mathematik • TU München • 85747 Garching bei München

Bankverbindung: Hurwitz-Gesellschaft der TU München
Kreissparkasse München Starnberg: Kto.Nr. 105 385 28, BLZ: 702 501 50
IBAN: DE91 7025 0150 0010 5385 28, BIC: BYLADEM1KMS

Tel: (089) 289-18305
Fax: (089) 289-18308
Email: hurwitz@ma.tum.de
Internet: www.ma.tum.de/hurwitz/

Jahrbrief 2014



Dynamic, Innovative, International

Momentaufnahmen aus der Fakultät für Mathematik
Grafik © Fakultät für Mathematik

Liebe Freunde und Mitglieder, der Vorstand der Hurwitz-Gesellschaft wünscht Ihnen ein erfolgreiches Neues Jahr 2015 in Frieden und Gesundheit.

Vorwort des Vorstandes

Liebe Mitglieder,
Liebe Freunde der Hurwitz-Gesellschaft,

2014 konnten wir die Jubiläen zweier Gründungsmitglieder der Hurwitz-Gesellschaft feiern, den 80. Geburtstag von Herrn Professor Dr. Armin Leutbecher und den 90. Geburtstag von Herrn Professor Dr. Friedrich L. Bauer. Ihnen an dieser Stelle noch einmal alles Gute und ein von Herzen kommendes Dankeschön für ihre unermüdliche Unterstützung. Wir freuen uns mit Herrn Professor Dr. Herbert Spohn über die „Cantor-Medaille der Deutschen Mathematiker-Vereinigung“ und gratulieren nicht weniger herzlich Herrn Professor Dr. Dr. h.c. mult. Karl-Heinz Hoffmann und Herrn Professor Dr. Peter Gritzmann zu ihren „Ehrungen für herausragende Verdienste um die Fakultät Mathematik der TU München“.

Nach einem kurzen Bericht zu den Aktivitäten der Hurwitz-Gesellschaft im Jahr 2014 und der Auflistung wichtiger Eckdaten der Fakultät folgt eine kurze Vita unseres Jubilars Professor Dr. Friedrich L. Bauer zusammengestellt von Herrn Dr. Tobias Neckel. Im weiteren geben Frau Christiane Fuchs, Herr Carsten Marr und Herr Professor Dr. Fabian J. Theis einen kurzen Einblick in den vielfältigen und faszinierenden Bereich moderner mathematischer Modelle und Methoden für die Systembiologie und Systemmedizin.

Wir wünschen Ihnen viel Freude bei der Lektüre.

Herzlichst
Ihre

Prof. Jürgen Scheurle
Prof. Florian Rupp
Prof. Johann Hartl
Dr. Frank Hofmaier



Jürgen Scheurle Florian Rupp J. Hartl F. Hofmaier

Kurzbericht des Vorstandes

Auf unserer Mitgliederversammlung am 7. Februar 2014 wurden als Vorstandsmitglieder wiedergewählt: Prof. Dr. Johann Hartl als Schatzmeister und Dr. Frank Hofmaier als Schriftführer. Im Anschluss an die Mitgliederversammlung hielten Prof. Dr. Marco Cicalese (Fachgebiet Kontinuumsmechanik) und Prof. Dr. Eric Sonnendrücker (Lehrstuhl für Numerische Methoden der Plasmaphysik) ihre Antrittsvorlesungen. Das Protokoll der Jahresversammlung ist wie üblich auf unserer Homepage passwortgeschützt zugänglich.

Zum Ende des Jahres 2014 zählte die Hurwitz-Gesellschaft 170 Mitglieder.

Ferienseminar der Hurwitz-Gesellschaft

Das Ferienseminar der Hurwitz-Gesellschaft 2014 (24. - 28. März 2014) war wieder ein voller Erfolg. 14 Studierende wurden von Kollegen Professor Dr. Peter Gritzmann zusammen mit Dipl.-Math. Oec. Melanie Herzog, Wolfgang Riedl, B.Sc., und Dr. Michael Ritter betreut. Mit überdurchschnittlichem Engagement widmete sich das Team um Prof. Gritzmann den individuellen Interessen der Studierenden in den zwei separaten Kursen „(Nicht nur) Spielen mit Spieltheorie“ sowie „Diskrete Einblicke in die Optimierung“. Die Kursteilnehmer waren Gäste des Benediktinerinnenklosters Frauenwörth auf der Fraueninsel im Chiemsee. Wir danken der Kommission für Studienbeiträge für die substantielle Beteiligung an der Finanzierung und insbesondere Dr. René Brandenburg für die unkomplizierte Unterstützung.

Das nächste Ferienseminar findet vom 23. bis zum 27. März 2015 wieder im Kloster Frauenwörth statt; aufgrund unklarer Finanzierung wird es diesmal nur ein Seminar geben, dieses wird von dem Kollegen Prof. Dr. Rupert Lasser geleitet und durch Dr. Frank Hofmaier unterstützt. Es wird sich dem Thema „Fourier-Reihen“ widmen.

Gemeinsame Kolloquia von Fakultät und Hurwitz-Gesellschaft

Am 7. Februar hielt Prof. Dr. Marco Cicalese (Fachgebiet Kontinuumsmechanik) seine Antrittsvorlesung, wobei er sich und seine Arbeitsgebiete mit dem Vortrag „The Quantitative Isoperimetric Inequality and its Applications in Materials Science“ vorstellte.

Ebenfalls am 7. Februar hielt Prof. Dr. Eric Sonnendrücker (Lehrstuhl für Numerische Methoden der Plasmaphysik) seine Antrittsvorlesung, wobei er sich und seine Arbeitsgebiete mit dem Vortrag „Mathematical Modelling and Numerical Simulation of Magnetic Fusion Plasmas“ vorstellte.

Am 17. Oktober veranstaltete die Hurwitz-Gesellschaft ein Festkolloquium anlässlich des 80. Geburtstags unseres Ehrenvorsitzenden Prof. Dr. Armin Leutbecher. Das Programm umfasste die folgenden Festvorträge:

- Prof. Dr. Sebastian Walcher (RWTH Aachen): Anmerkungen zum mathematischen Werk von A. Leutbecher
- Prof. Dr. Gunther Schmidt (Universität der Bundeswehr München): Die ganzen Zahlen hat der liebe Gott gemacht, alles andere ist Menschenwerk - nur um Relationen hat sich keiner gekümmert
- Prof. Dr. Florian Rupp (German University of Technology in Oman): Kristallsymmetrien, verbotene Symmetrien und Quasikristalle



80. Geburtstag von Herrn Professor Dr. Armin Leutbecher

Zu diesem Jubiläum nachträglich noch einmal die allerherzlichsten Glückwünsche! Wir wünschen Professor Leutbecher noch viele schöne, erfüllte Jahre bei guter Gesundheit.

Die Glückwünsche möchten wir mit einem ganz großen Dankeschön verbinden. Ohne ihn gäbe es unseren Alumniverein, die Hurwitz-Gesellschaft zur Förderung der Mathematik an der TU München, nicht. Er hat ihn 1997 ins Leben gerufen und ihn lange Zeit als 1. Vorsitzender erfolgreich gelenkt. Damals hatten noch sehr wenige Fakultäten in Deutschland und über alle Fachgebiete hinweg einen solchen Verein.

Inzwischen ist Professor Leutbecher unser Ehrenvorsitzender und unterstützt uns nach wie vor mit Rat und Tat. Seine mathematischen Essays haben dem Jahrbrief der Hurwitz-Gesellschaft über viele Jahre eine einzigartige Note verliehen. Bis heute stellt er seine beeindruckenden Literaturkenntnisse in den Dienst des Vereins, indem er für die Ehrung der besten Absolventinnen und Absolventen der Fakultät eines jeden Studienhalbjahres jeweils aktuelle, aber durchaus anspruchsvolle Buchpreise auswählt.

Auch fachlich, nicht zuletzt durch seine eindrucksvollen Vorlesungen und als Lehrbuchautor, sowie durch sein regelmäßiges Engagement in der akademische Selbstverwaltung hat er sich große Verdienste erworben. Er hat in Göttingen, Tübingen und Münster Mathematik und Physik studiert und das Studium mit dem Staatsexamen für das Höhere Lehramt abgeschlossen. 1962 wurde er bei Prof. Hans Petersson in Münster promoviert, 1968 hat er sich dort habilitiert. Seine akademische Laufbahn an der TU München begann 1970. Er war hier unter anderem Geschäftsführender Direktor des Mathematischen Instituts und de facto der erste Studiendekan der Mathematikfakultät. Also, auch diesbezüglich war er der allgemeinen Entwicklung um einige Zeit voraus.



Eindrücke vom Festkolloquium anlässlich des 80. Geburtstags unseres Ehrenvorsitzenden Prof. Dr. Armin Leutbecher und der anschließenden Nachsitzung [Bilder: PD Dr. Andreas Johann].



Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Ferienseminars 2014 (links oben). Mit allem Recht glücklich strahlende Absolventinnen und Absolventen bei der Absolventen-Verabschiedung im Dezember (rechts oben und unten).

Tag der Mathematik und Absolventen-Verabschiedung

Der diesjährige *Tag der Mathematik* fiel auf den 4. Juli. Er ist im Sommer auch stets der Tag der Absolventen-Verabschiedung. Den Festvortrag hielt Prof. Dr. Oliver Junge zum Thema „Bewegung und Kohärenz“. Die feierliche Absolventen-Verabschiedung im Wintersemester fiel auf den 13. Dezember.

In diesen beiden Veranstaltungen konnten wir insgesamt 128 Diplom- und Master-Studierende unserer Fakultät im Beisein ihrer Eltern und Freunde verabschieden, davon erhielten 31 einen Buchpreis der Hurwitz-Gesellschaft.

Details sowie Hinweise auf weitere Veranstaltungen der Hurwitz-Gesellschaft unter

<http://www.ma.tum.de/Hurwitz/>

Eckdaten der Fakultät für Mathematik 2014

Gastprofessuren

Als **John-von-Neumann-Gastprofessoren** durften wir letztes Jahr begrüßen:

- Prof. Dr. David Pérez García, Universidad Complutense de Madrid (Sommersemester 2014)
- Prof. Dr. Dimitris N. Politis, University of California San Diego (Sommersemester 2014)
- Prof. Dr. Mauro Maggioni, Duke University, Durham (Sommersemester 2014)

Darüber hinaus war

- Prof. Dr. Ileana Streinu, Smith College, Northampton (Juli 2013 bis Januar 2014)

Gastprofessorin im Rahmen des Sonderforschungsbereiches TR 109 (Discretization in Geometry and Dynamics).

Studierendenzahlen und Studienanfänger

Im Wintersemester 2014/ 15 befinden sich 549 Studierende im BSc Studiengang und 413 Studierende in einem der MSc Studiengänge der Fakultät für Mathematik.

Die Anzahl der Studienanfänger belief sich im WS 2014/ 15 auf 166 im BSc Studiengang und 130 in einem der MSc Studiengänge der Fakultät für Mathematik.

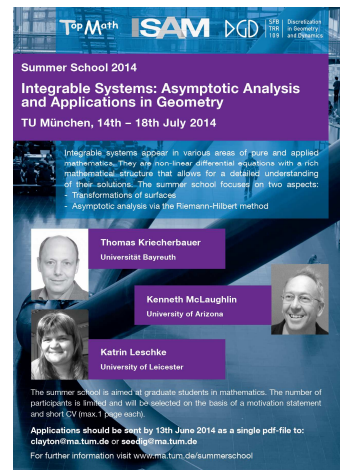
Lehrerfortbildungen

Am 18. März 2014 wurde durch Herrn Prof. Dr. Josef Dorfmeister und Herrn Dr. Ludwig Barnerboi erneut die überaus erfolgreiche Lehrerfortbildung „*Lehrer Lernen von Lehrern*“ (L^3) durchgeführt bei der exzellente Praxisbeispiele, gegliedert nach Schulformen, durch Lehrer den teilnehmenden Lehrern vorgestellt werden. Das diesjährige Programm widmete sich in einem der spannenden Plenarvorträge von Herrn Prof. Dr. Hans-Georg Weigand (Universität Würzburg) dem Thema „*Was machen andere Länder anders oder besser?*“. Gerade das Beispiel Japan gibt in diesem Zusammenhang zu denken. Der nächste L^3 -Tag wird am 3. März 2015 stattfinden.

Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs TR 109 (Discretization in Geometry and Dynamics) bot das Zentrum Mathematik der TU München am 26. November eine praxisnahe Lehrerfortbildung zum Thema „*Komplexes Verhalten aus einfachen Regeln: Wie sich Kristalle und Schwärme bilden*“. Die Fortbildung vermittelte, wie sich typische Phänomene der Strukturbildung auf verblüffend einfache Prinzipien zurückführen lassen. Anhand anschaulicher Beispiele wie Fischschwärme oder Kristalle wurde demonstriert, wie in solchen dynamischen Systemen durch sich individuell bewegende Atome oder Individuen globale, komplexe Strukturen entstehen können.

Die Inhalte und Computereperimente der Lehrerfortbildungen sind ideal geeignet, um sie im Rahmen von Arbeitsgemeinschaften und Seminaren mit Schülern zu erproben.

Poster des Sommerprogrammes 2014 der Doktoranden-Schule „International School of Applied Mathematics“ (ISAM) an der TU München zusammen mit dem Sonderforschungsbereich TR 109 und dem Programm TopMath als Beispiel für die vielfältigen fachspezifischen und interdisziplinären Seminar- und Konferenzaktivitäten des Zentrums Mathematik der TU München im vergangenen Jahr.



Preise und Ehrungen für Mitglieder & Alumni der Fakultät

Preise und Ehrungen auswärtiger Institutionen

- *Cantor-Medaille der Deutschen Mathematiker-Vereinigung*: Professor Dr. Herbert Spohn
- *Excellence Award - Promotionspreis des Vereins zur Förderung der Versicherungswissenschaft in Hamburg*: Dr. Peter Hieber
- *3. Preis beim SCOR-Preis für Aktuarwissenschaften 2014*: Otto Kähm, MSc
- *MINT-Award Mathematik 2014*: Sebastian Walter, MSc (1. Platz), Oskar Gruber, BSc (3. Platz)

Preise und Ehrungen der TU München und der Fakultät für Mathematik

- *Ehrung für herausragende Verdienste um die Fakultät Mathematik*: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Karl-Heinz Hoffmann und Prof. Dr. Peter Gritzmann
- *Promotionspreis des Bundes der Freunde der TU München*: Dr. Eike Brechmann
- *Women for Math Science, Geldpreise für die besten Studentinnen 2014*:
 - *First Year Bachelor*: Katharina Eichinger
 - *Second Year Bachelor*: Sarah Braun
 - *Bachelor Graduate*: Florentine Fleißner
 - *First Year Master*: Helen Schlott
 - *Master Graduate*: Sayuri Hahl

Preise und Ehrungen der Fachschaften der TU München

- *„Goldener Zirkel“ der Fachschaft Mathematik für die beste Grundlagenvorlesung (Wintersemester 2013/14)*: Prof. Dr. Gregor Kemper (Algebra 1)
(Sommersemester 2014): Prof. Dr. Michael Wolf (Funktionentheorie)
- *„Goldener Zirkel“ der Fachschaft Mathematik für die beste weiterführende Vorlesung (Wintersemester 2013/14)*: Prof. Dr. Rudi Zagst (Investment Strategies)
(Sommersemester 2014): Prof. Dr. Gregor Kemper (Algebra 2)
- *„Goldener Zirkel“ der Fachschaft Mathematik für den besten Übungsbetrieb (Wintersemester 2013/14)*: Andreas Strobl (Mathematical Models in Biology)
(Sommersemester 2014): Katharina Schaar (Combinatorial Methods in Projective Geometry)



Festveranstaltung anlässlich des 90. Geburtstages von Prof. Dr. Friedrich. L. Bauer (links) und Widmung des großen Hörsaales auf seinen Namen (rechts) [Bilder: Ernst Graf].

Friedrich L. Bauer – Mathematiker und Informatiker

Dr. Tobias Neckel

Im Jahr 2014 gab es zwei Ereignisse, die den Namen Friedrich L. Bauer auch viele Jahre nach seinem aktiven Wirken an der TUM ins Blickfeld rücken: F.L. Bauer feierte seinen 90. Geburtstag, und der große Hörsaal im Mathematik-Informatik Gebäude der TU München am Campus Garching wurde nach ihm benannt und eingeweiht.

F.L. Bauer ist gebürtiger Regensburger. Nach dem Zweiten Weltkrieg studierte er in München Mathematik, Physik, Logik und Astronomie, promovierte 1952 bei Fritz Bopp an der LMU und habilitierte sich 1954 bei Robert Sauer an der TUM. Nach vier Jahren als Professor für angewandte Mathematik in Mainz wurde er 1963 als Ordinarius für Mathematik an die TUM berufen. Hier hielt er 1967 die erste offizielle Informatikvorlesung in Deutschland und rief den Diplomstudiengang Informatik ins Leben. Von 1972 bis 1989 wirkte Bauer als Ordinarius für Mathematik und Informatik der TUM.



Tobias Neckel



Zu Beginn ganz der Mathematik und insbesondere der Numerik zugewandt, erkannte F.L. Bauer mit dem Aufkommen der elektronischen Rechenanlagen schnell das große Potential dieser neuen Technologie. Aus dem wissenschaftlichen Antrieb, die neuen Recheninstrumente für die Mathematik zu nutzen, entsprang sein Interesse für Programmierung und Programmiersprachen. Er war, zusammen mit Rutishauser und Samelson, der maßgebliche Kopf hinter der Programmiersprache ALGOL 60, die heute als eine der Urnahmen moderner Programmiersprachen gilt. 1968 war er Organisator und Vorsitzender der internationalen Konferenz, die den Begriff des „Software Engineering“ prägte, der heute weltweite Bedeutung hat.



Prof. Friedrich L. Bauer mit seiner Ehefrau Hildegard Bauer während der Festveranstaltung (links) und bei der Laudatio durch Prof. Dr. Arndt Bode (rechts) [Bilder: Ernst Graf].

F.L. Bauers Forschung erstreckt sich über weite Bereiche von Mathematik und Informatik. Er leistete fundamentale Beiträge zur Numerischen Mathematik; zusammen mit Householder entwickelte er unter anderem die fruchtbare Idee, Fehlerabschätzungen in der Numerischen Linearen Algebra mit Hilfe von Matrixnormen herzuleiten. Seine bahnbrechenden und die Disziplin prägenden Arbeiten in der Informatik (etwa das Kellerprinzip) sowie sein fruchtbares Wirken als akademischer Lehrer untermauern seine Rolle als Pionier der Informatik und Gründungsvater der deutschen Informatik. Bauers späte Liebe galt der Kryptografie, zu der er das vielbeachtete Lehrbuch „Entzifferte Geheimnisse. Methoden und Maximen der Kryptologie“ veröffentlichte.

Friedrich L. Bauer wirkte aber auch weit über sein wissenschaftliches Arbeitsfeld hinaus. Er rief die Sommerschule in Marktoberdorf ins Leben. Großes Engagement galt daneben der Förderung begabter junger Menschen mit seiner Initiative zur Ferienakademie, die er gründete und lange Jahre leitete, und die 2014 seit nunmehr 30 Jahren besteht.

Für seine Verdienste um Technik, Forschung und Lehre hat F.L. Bauer zahlreiche Ehrungen erhalten. Er ist Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften und der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Neben anderen Auszeichnungen ist er Träger des Bayerischen Maximiliansordens für Wissenschaft und Kunst sowie des IEEE Computer Pioneer Awards.

Mathematische Modelle und Methoden für Systembiologie und Systemmedizin

Christiane Fuchs
Carsten Marr
Prof. Dr. Fabian J. Theis

Die Zahl chronischer Erkrankungen steigt weltweit drastisch an. Der Schlüssel zum Verständnis der Entstehung vieler solcher Krankheiten liegt im Zusammenspiel von Genetik, Umweltfaktoren und persönlichem Lebensstil. Biotechnologische Neuerungen und die kontinuierliche Weiterentwicklung analytischer Methoden erlauben immer genauere Messungen auf der Ebene von Molekülen, Zellen und Organismen. Damit einher geht der rapide Anstieg der entstehenden Datenmengen sowie die Beschreibung eines biologischen Systems aus vielen verschiedenen Perspektiven, z.B. einer Zelle anhand ihres Genoms, Transkriptoms, Proteoms, oder Metaboloms. In der modernen biologischen und biomedizinischen Forschung werden daher immer mehr mathematische und statistische Methoden benötigt, die eine effiziente Analyse großer Datenmengen gewährleisten und eine Integration verschiedener Perspektiven erlauben. Darüber hinaus steigt der Bedarf an statistischen und dynamischen Modellen, um die erhobenen Daten adäquat zu interpretieren, neue Hypothesen zu generieren und damit neue Experimente vorzuschlagen.

Das Helmholtz Zentrum München untersucht das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil und wendet die gewonnenen Erkenntnisse an, um personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und Lungenerkrankungen voranzutreiben. Ziel unseres Institute of Computational Biology (ICB) ist es, innovative Analysewerkzeuge in Zusammenarbeit mit unseren experimentellen Partnern zu etablieren, um gemeinsam das Verständnis und die Behandlungsmöglichkeiten von Krankheiten weiterzuentwickeln.

Gegründet 2013 als Zusammenschluss der Arbeitsgruppe Computational Modeling und des Instituts für Biomathematik, arbeiten derzeit 29 Wissenschaftler und 26 Doktoranden an unserem Institut. Im Jahr 2014 haben wir über 60 Artikel in wissenschaftlichen Fachjournals veröffentlicht und mehrere BMBF eMed und DFG SPP Projekte eingeworben. Neben der wissenschaftlichen Arbeit unterrichten unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter an der Technischen Universität München und betreuen Master- und Bachelorarbeiten von Studierenden aus den Fachrichtungen Mathematik, vor allem aus der Biomathematik, Informatik und Bioinformatik.



Christiane Fuchs



Carsten Marr



Fabian Theis



Das ICB entwickelt mathematische und statistische Modelle und Methoden für die Datenanalyse in der Systembiologie und Systemmedizin. Wir integrieren Information auf verschiedenen Skalen, von Zeitreihen bestimmter Molekülgruppen einzelner Zellen bis hin zu Omics-Daten aus großen Kohorten. In unseren zehn Forschungsgruppen erarbeiten wir neue Methoden für Data Science, dynamische Modellierung, integrative Omics Forschung und Bioimage Informatics. Diese wenden wir auf die Modellierung von zellulären Entscheidungen und die Quantifizierung von Gen-Umwelt Effekten in Krankheiten an.

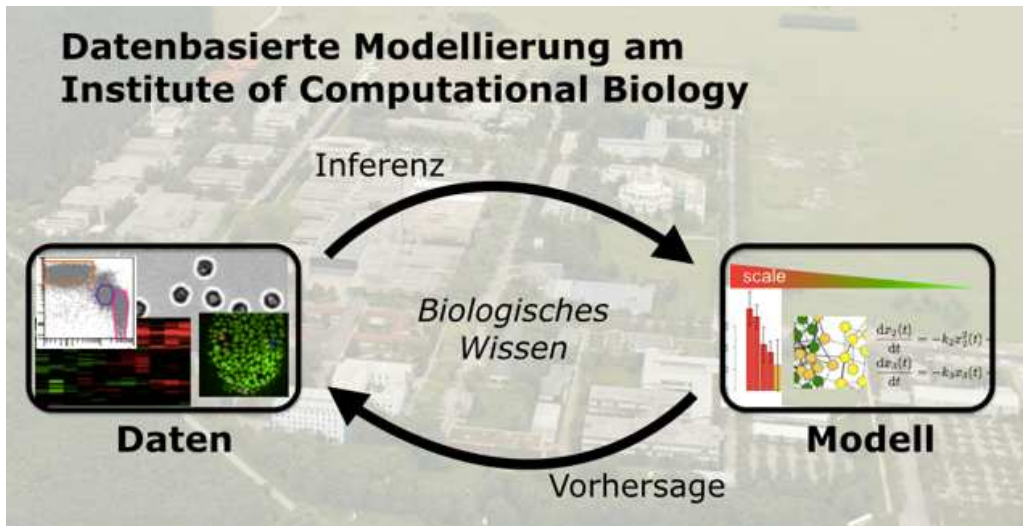
So konnten wir vor kurzem anhand komplexer statistischer Analysen gewichtete Gen-Kombinationen identifizieren, die eine verbesserte Risikovorhersage für Typ 1 Diabetes ermöglichen¹. Bisher konnte das Risiko für Typ 1 Diabetes anhand der Familienanamnese und bestimmter Immungene am besten ermittelt werden. Mit unserem Risiko-Modell basierend auf logistischer Regression mit Feature Selection durch reversible-jump MCMC konnten wir genetische Positionen identifizieren, wodurch nun eine bessere Risikovorhersage für Typ 1 Diabetes und somit ein besseres Screening von Kindern in Verlaufsbeobachtungs- und Interventionsstudien möglich wird.

Ein relativ junges Forschungsfeld ist die Beschreibung von Heterogenitäten in biologischen Daten. Wir modellieren diese Heterogenitäten mit statistischen und dynamischen Ansätzen, sowohl im zellulären Kontext (z.B. unterschiedliche Genexpression in einer Mischung von differenzierten und undifferenzierten Zellen), als auch auf Populationsebene, wenn beispielsweise Metabolitenmessungen in einer Kohorte vorliegen. Eine kürzlich publizierte Arbeit zur statistischen Analyse von Heterogenität in zellulären Populationen² möchten wir im Folgenden näher beschreiben.

Jeder Mensch ist mit einem individuellen, einmaligen Satz von Genen ausgestattet, und jede Zelle im menschlichen Körper enthält genau diesen Satz von Genen. Dennoch gibt es eine große Vielfalt an Zellen, zum Beispiel Nervenzellen, Hautzellen und Muskelzellen. Die Heterogenität der Zellen rührt daher, dass in verschiedenen Gewebearten verschiedene Gene aktiv sind. Hautzellen und Muskelzellen haben deshalb unterschiedliche Expressionsmuster. Das gleiche gilt für gesunde Zellen und Krebszellen der gleichen Gewebeart. Eine gesunde Zelle verändert aber nicht schlagartig ihr Aussehen. Zunächst ändert sich die Aktivität der Gene,

¹ C. Winkler, J. Krumsiek, F. Buettner, C. Angermüller, E.Z. Giannopoulou, F.J. Theis, et al., Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes, *Diabetologia*. 57 (2014) 2521–2529

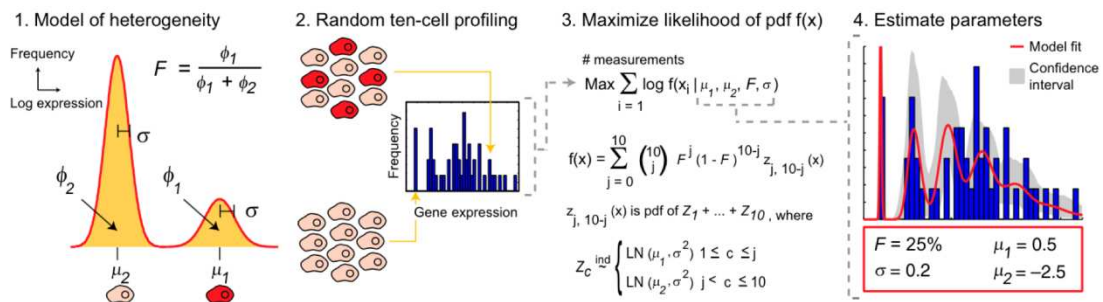
² S.S. Bajikar, C. Fuchs, A. Roller, F.J. Theis, K.A. Janes, Parameterizing cell-to-cell regulatory heterogeneities via stochastic transcriptional profiles, *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 111 (2014) E626–35. doi:10.1073/pnas.1311647111



und erst in der Folge kommt es zu einer veränderten Funktionalität. Für die Krebsforschung ist es wichtig, die Eigenschaften der zwei Zellarten möglichst genau zu kennen. Die Problemstellung lautet also oft, für eine Menge von gleich aussehenden, aber heterogenen Zellen zwei Zelltypen anhand der Genexpression zu identifizieren.

Eine mittlerweile populäre Herangehensweise für diese Fragestellung ist die Analyse der Genexpression vieler einzelner Zellen, sogenannter Einzelzelldaten. Solche Daten sind aber noch immer sehr aufwändig und teuer und sie unterliegen großer Messungenauigkeit. Einfacher wäre es, die Expression von vielen Zellen des gleichen Typs zu betrachten. Diese Option scheidet aber immer dann aus, wenn eine Vorsortierung z.B. anhand der Morphologie nicht möglich ist. Der von uns entwickelte Ansatz nennt sich Stochastic Profiling: Aus jeder Gewebeprobe wird zufällig eine kleine Anzahl von Zellen entnommen und hiervon die Summe der Einzeldaten gemessen. Das hat den Vorteil, dass mehr genetisches Startmaterial vorhanden ist, welches zu einem geringeren Messfehler führt. Andererseits sind die Messungen vermischt: Jeder Wert beruht auf einer zufälligen Zusammensetzung von Zellen der zwei Typen. Dennoch lassen sich aus den aggregierten Proben Informationen zu den einzelnen Zelltypen gewinnen.

Um die Daten statistisch zu analysieren, benötigt man ein Wahrscheinlichkeitsmodell für die vorliegenden Messungen. Mit Wahrscheinlichkeit p_1 ist eine zufällig ausgewählte Zelle vom Typ 1, ansonsten vom Typ 2. In beiden Fällen ist die Genexpression dieser Zelle lognormalverteilt. Dies ist eine übliche Annahme für Genexpressionsdaten. Allerdings besitzen die beiden Lognormalverteilungen unterschiedliche Parameter: Für Typ 1 hat μ_1 den Mittelwert und die Standardabweichung σ_1 , ansonsten Mittelwert μ_2 und Standardabweichung σ_2 . Die Parameter μ_1 , σ_1 , μ_2 und σ_2 sind unbekannt und sollen aus den Daten geschätzt werden. Hierzu kann die Maximum Likelihood Methode verwendet werden. Sie ist ein gängiges statistisches Verfahren, um für einen gegebenen Datensatz den plausibelsten Satz von Parameterwerten zu ermitteln. Dazu leitet man für das Wahrscheinlichkeitsmodell die sogenannte Likelihoodfunktion her und bestimmt deren Maximum. Hierbei besteht die Schwierigkeit, dass die Genexpression nicht für jede einzelne Zelle gemessen wird, sondern man nur die Summe S von N Zellen kennt. Das gibt der Likelihoodfunktion – abhängig von den Daten – möglicherweise eine irreguläre Gestalt mit vielen lokalen Minima und Maxima. Aber auch das lässt sich mit fortgeschrittenen numerischen Verfahren meistern. Die folgende Abbildung illustriert unser Vorgehen.



Um zu untersuchen, wie gut die Schätzmethode in der Praxis im Idealfall funktioniert, kann man sie auf künstlichen Daten testen. Das bedeutet, dass man sich vom Computer Zufallszahlen generieren lässt, die dem angenommenen statistischen Modell entsprechen. Der Zufalls-generator wird mit den Parametern gefüttert, die eigentlich unbekannt sind: relative Häufigkeit F , Mittelwerte μ_1 und μ_2 und Standardabweichungen σ . Anschließend schätzt man genau diese Parameter wieder aus den künstlichen Daten und überprüft, ob die wahren und die geschätzten Werte gut übereinstimmen. Das Ergebnis hier ist: Wenn aus mindestens 50 Gewebeproben je zehn Zellen entnommen werden, dann reichen die Daten aus, um zuverlässige Schätzungen zu erhalten. Liegen weniger als 50 Gewebeproben vor, sollten mehrere Gene gleichzeitig analysiert werden. Dies erhöht zwar die rechnerische Komplexität des Schätzverfahrens, aber auch die Datenmenge.

Dieses Schätzverfahren haben wir auf Proben aus menschlichem Brustgewebe angewendet. Die Bioingenieure Dr. Kevin Janes und Sameer Bajikar von der Universität Virginia lieferten entsprechende Messungen aus 16 Gewebeproben, die jeweils aus Mischungen von zehn Zellen bestehen. Unter den über tausend gemessenen Genen stechen drei Gruppen mit jeweils 10 bis 23 Genen heraus, die ähnliche Expressionsmuster zeigen und deshalb jeweils gemeinsam analysiert werden. Die statistische Methode schätzt, dass in den drei Gruppen in 25%, 10% bzw. 2,3% der Zellen Gene hochreguliert sind. Die dritte Gruppe sticht heraus, da hier in nur 2,3% der Zellen die betrachteten Gene hochreguliert sind und weil der Mittelwert des niedrig-exprimierten Zelltyps so klein ist, dass die Gene hier inaktiv oder nur sehr schwach aktiv sind.

Diese Gruppe enthält mehrere Gene, die mit Brustkrebs in Verbindung gebracht werden: Das Gen BRIP1 ist mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert, IRF2 wird häufig in Brustkrebszellen exprimiert, und HIVEP2 ist bei Brustkrebs häufig herunter reguliert oder mutiert. Das interessanteste Gen in dieser Gruppe ist jedoch PIK3CD. Eigentlich wird PIK3CD für gesundes Zellwachstum verantwortlich gemacht. Wird es aber künstlich gehemmt, dann wachsen die Zellen unnatürlich stark und nehmen eine anormale Form an. Auch verhält sich PIK3CD anders als seine Verwandten PIK3CA und PIK3CB und folgt deshalb anscheinend einem eigenen regulatorischen Mechanismus. Dies wirft neue biologische Fragestellungen auf, die im Rahmen von Folgestudien behandelt werden.

Es bleibt die Frage, ob und inwiefern die Analyse von gemischten Messungen der Einzelzellanalyse überlegen ist, wenn man von den technischen Schwierigkeiten der Einzelzellmessungen absieht. Einzelzelldaten haben den Vorteil, dass sie unmittelbare Informationen zu einer einzigen Zelle liefern, während die Informationen in den aggregierten Messungen vermischt sind. Andererseits enthalten die aggregierten Messungen die Information zu viel mehr Zellen, und wie fast immer in der Statistik ist es von Vorteil, viel zu erfassen. Angenommen, einer der beiden Zelltypen kommt nur in 5% aller Zellen vor und es liegen 16 Messungen vor. Im Fall der Einzelzelldaten würde man dann 16 Zellen betrachten, von denen voraussichtlich

zwischen null und zwei Zellen von diesem Zelltyp wären (durchschnittlich 0,8 Zellen). Hieraus kann man nicht viel ableiten. Im Fall der aggregierten Messungen dagegen würde man 160 Zellen analysieren, davon wahrscheinlich zwischen vier und 13 (durchschnittlich acht) vom besagten Zelltyp. Um den Unterschied genauer zu quantifizieren, werden noch einmal künstliche Daten zu Hilfe genommen: Man simuliert 100 Datensätze, in denen jede Messung auf einer einzelnen Zelle beruht, und 100 Datensätze, bei denen jeweils zehn Zellen aggregiert werden. Für jeden Datensatz werden alle Parameter geschätzt und die durchschnittliche Abweichung von den wahren Werten betrachtet. Das Ergebnis ist, dass die aggregierten Daten den Einzelzelldaten weit überlegen sind. Wie vermutet ist der Unterschied umso deutlicher, je geringer der Anteil der kleineren Population ist. Das hier beschriebene Stochastic Profiling mit anschließender Maximum Likelihood Schätzung liefert also verlässlichere Ergebnisse mit weniger Aufwand.

Eines Tages wird es möglich sein, das gesamte Genom, Transkriptom und Proteom einzelner Zellen kostengünstig und zuverlässig zu messen. Erste Schritte in diese Richtung wurden schon gemacht. Bis dahin werden für die Analyse von Zellheterogenitäten Alternativmethoden wie die hier vorgestellte benötigt.

Am Institute of Computational Biology entwickeln wir solche mathematischen Methoden in einem spannenden Forschungsumfeld. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die Mischung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern mit unterschiedlichen Hintergründen sehr befruchtend sein kann. Beispielsweise wenden wir zur Zeit Methoden aus der genetischen Epidemiologie an, um Zellheterogenitäten wie oben zu analysieren und gegen latente Confounder zu korrigieren. Gerade auch deshalb freuen wir uns auf weitere intensive Zusammenarbeit mit der Fakultät für Mathematik in der Zukunft.

**Semesterabschluss-Treffen der Hurwitz-Gesellschaft und
der Fakultät für Mathematik der TU München**

EINLADUNG
für
Freitag, 30. Januar 2015, ab 15 Uhr c.t.

Programm:

15 Uhr c.t.: Mitgliederversammlung der Hurwitz-Gesellschaft
TUM-Campus Garching, Gebäude MI, Fakultätsraum 00.10.011

Tagesordnung

1. Wahl des Versammlungsleiters
2. Bericht des Vorstandes
3. Bericht des Kassenprüfers
4. Entlastung des Vorstandes
5. Neuwahl des 1. und 2. Vorsitzenden
6. Verschiedenes

16 Uhr c.t. in MI HS 3:

Antrittsvorlesung „Homogenization of Random Media“ von Frau Professorin Nina Gantert (Lehrstuhl für Wahrscheinlichkeitstheorie)

17:00 Uhr: Erfrischungspause in der Magistrale

17:30 Uhr in MI HS 3:

Antrittsvorlesung „Model Inference and Selection in Mathematical Systems Biology“ von Herrn Professor Fabian Theis (Lehrstuhl für die Mathematische Modellierung biologischer Systeme)

ab 19:00 Uhr: Gelegenheit zum gemeinsamen Abendessen in Garching

Wir hoffen, viele von Ihnen am 30. Januar zu treffen.

Der Vorstand