



Dr. Algorithmus - wie KI die Medizin verändert

Prof. Dr. Karsten Borgwardt

Department Biosysteme, ETH Zürich Siemens Healthineers Summit, Zürich, 14.3.2019

Maschinelles Lernen und personalisierte Medizin

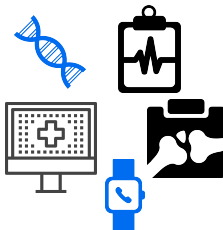
Ziele

- Mit **maschinellem Lernen** sollen **statistische Abhängigkeiten** in großen Datensätzen erkannt werden.

Maschinelles Lernen und personalisierte Medizin

Ziele

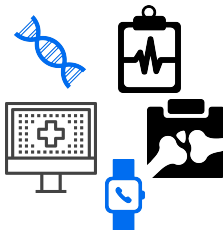
- Mit **maschinellem Lernen** sollen **statistische Abhängigkeiten** in großen Datensätzen erkannt werden.



Maschinelles Lernen und personalisierte Medizin

Ziele

- Mit **maschinellem Lernen** sollen **statistische Abhängigkeiten** in großen Datensätzen erkannt werden.



- **Personalisierte Medizin** versucht Gesundheitsdaten für **verbesserte Diagnosen, Vorhersagen und Therapieentscheidungen** zu nutzen, individuell angepasst auf die Eigenschaften eines jeden Patienten.

Maschinelles Lernen in der Medizin

Hauptthemen

Maschinelles Lernen in der Medizin

Hauptthemen

- Automatisierung der Diagnostik & Behandlung

Original Investigation

December 12, 2017

Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer

Babak Ehteshami Bejnordi, MS¹; Mitko Veta, PhD²; Paul Johannes van Diest, MD, PhD³; [et al](#)

» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. 2017;318(22):2199-2210. doi:10.1001/jama.2017.14585

Maschinelles Lernen in der Medizin

Hauptthemen

- Automatisierung der Diagnostik & Behandlung

The logo for Nature Medicine, featuring the word "nature" in a small, lowercase, sans-serif font above the word "medicine" in a larger, lowercase, serif font, all in white on a dark red background.

Article | Published: 22 October 2018

The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care

Matthieu Komorowski, Leo A. Celi, Omar Badawi, Anthony C. Gordon  & A. Aldo Faisal 

Nature Medicine **24**, 1716–1720 (2018) | [Download Citation](#) 

Maschinelles Lernen in der Medizin

Hauptthemen

- Automatisierung der Diagnostik & Behandlung
- Entdeckung von Biomarkern

Machine learning of neural representations of suicide and emotion concepts identifies suicidal youth

Marcel Adam Just , Lisa Pan, Vladimir L. Cherkassky, Dana L. McMakin, Christine Cha, Matthew K. Nock & David Brent

Nature Human Behaviour **1**, 911–919 (2017)

doi:10.1038/s41562-017-0234-y

[Download Citation](#)

Received: 06 February 2017

Accepted: 04 October 2017

Published online: 30 October 2017

Maschinelles Lernen in der Medizin

Hauptthemen

- Automatisierung der Diagnostik & Behandlung
- Entdeckung von Biomarkern
- Biomedizinisches Datenmanagement



Roche to buy Flatiron Health for \$1.9 billion to expand cancer care ...

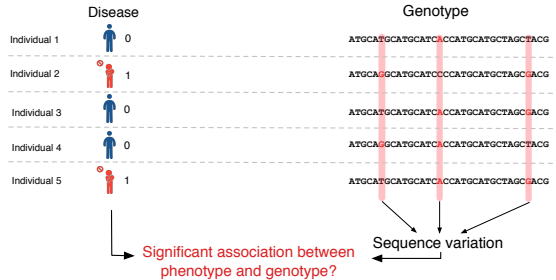
Reuters - 15.02.2018

Roche to buy Flatiron Health for \$1.9 billion to expand cancer care portfolio ... S) said on Thursday it would **buy** the rest of U.S. cancer data company **Flatiron Health** for \$1.9 billion to speed development of cancer medicines and support its efforts to ... Privately held **Flatiron**, backed by Alphabet Inc (GOOGL).

Maschinelles Lernen in der Medizin

Hauptthemen

- Automatisierung der Diagnostik & Behandlung
- Entdeckung von Biomarkern
 - 1 Methodenentwicklung:
Kombinatorische Assoziationssuche
- Biomedizinisches Datenmanagement



Maschinelles Lernen in der Medizin

Hauptthemen

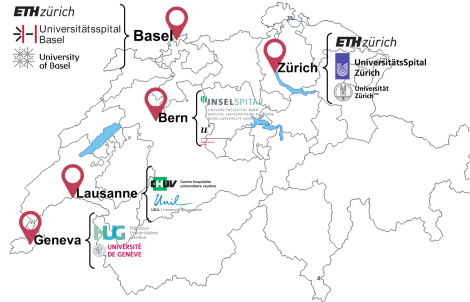
- Automatisierung der Diagnostik & Behandlung
- Entdeckung von Biomarkern
 - 2 Personalisierte Schweizer Sepsis-Studie
- Biomedizinisches Datenmanagement
 - 2 Personalisierte Schweizer Sepsis-Studie



Adrian Egli
PI SPHN
Clinical Microbiology, University Hospital Basel

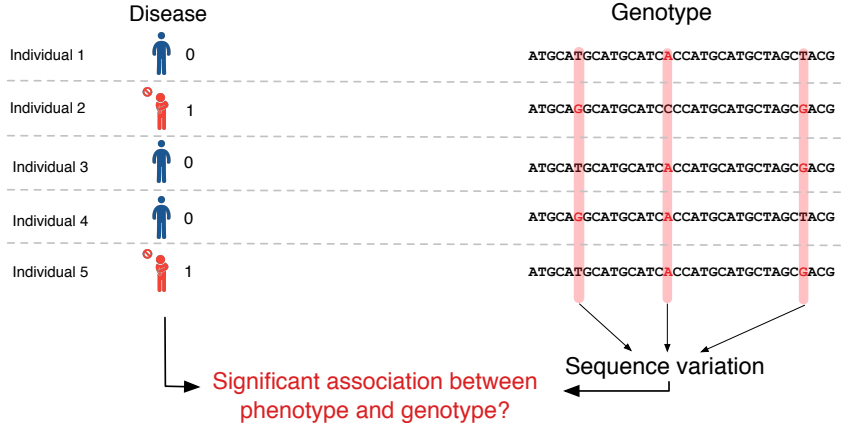


Karsten Borgwardt
PI PHRT
MLCB, D-BSSE, ETH Zürich



Entdeckung von Biomarkern: Kombinatorische Assoziationsuche

Assoziationsuche: Korrelationen zwischen Phänotyp und Genotyp



Eine **genomweite Assoziationsstudie (GWAS)** untersucht, ob Varianten im Genom (in Form von Einzelnukleotid-Polymorphismen, SNPs) mit Veränderungen des Phänotypen korreliert sind.

Assoziationsuche: Fehlende Erbllichkeit

- Seit 2001: > 100.000 Phänotyp-assoziierte Genomregionen durch GWAS (GWAS Catalog, 1.3.2019)
- Problem: Erklärte Varianz des Phänotypen enttäuschend gering

Vol 461 | 8 October 2009 | doi:10.1038/nature08494

nature

REVIEWS

Finding the missing heritability of complex diseases

Teri A. Manolio¹, Francis S. Collins², Nancy J. Cox³, David B. Goldstein⁴, Lucia A. Hindorf⁵, David J. Hunter⁶, Mark I. McCarthy⁷, Erin M. Ramos⁸, Lon R. Cardon⁹, Aravinda Chakravarti¹⁰, Judy H. Cho¹⁰, Alan E. Guttmacher¹, Augustine Kong¹¹, Leonid Kruglyak¹², Elaine Mardis¹³, Charles N. Rotimi¹⁴, Montgomery Slatkin¹⁵, David Valle⁹, Alice S. Whittemore¹⁶, Michael Boehnke¹⁷, Andrew G. Clark¹⁸, Evan E. Eichler¹⁹, Greg Gibson²⁰, Jonathan L. Haines²¹, Trudy F. C. Mackay²², Steven A. McCarroll²³ & Peter M. Visscher²⁴

Genome-wide association studies have identified hundreds of genetic variants associated with complex human diseases and traits, and have provided valuable insights into their genetic architecture. Most variants identified so far confer relatively

Assoziationsuche: Fehlende Erbllichkeit

- Seit 2001: > 100.000 Phänotyp-assoziierte Genomregionen durch GWAS (GWAS Catalog, 1.3.2019)
- Problem: Erklärte Varianz des Phänotypen enttäuschend gering

Vol 461|8 October 2009|doi:10.1038/nature08494

nature

REVIEWS

Finding the missing heritability of complex diseases

Teri A. Manolio¹, Francis S. Collins², Nancy J. Cox³, David B. Goldstein⁴, Lucia A. Hindorf⁵, David J. Hunter⁶, Mark I. McCarthy⁷, Erin M. Ramos⁸, Lon R. Cardon⁹, Aravinda Chakravarti¹⁰, Judy H. Cho¹⁰, Alan E. Guttmaier¹, Augustine Kong¹¹, Leonid Kruglyak¹², Elaine Mardis¹³, Charles N. Rotimi¹⁴, Montgomery Slatkin¹⁵, David Valle⁹, Alice S. Whittemore¹⁶, Michael Boehnke¹⁷, Andrew G. Clark¹⁸, Evan E. Eichler¹⁹, Greg Gibson²⁰, Jonathan L. Haines²¹, Trudy F. C. Mackay²², Steven A. McCarroll²³ & Peter M. Visscher²⁴

Genome-wide association studies have identified hundreds of genetic variants associated with complex human diseases and traits, and have provided valuable insights into their genetic architecture. Most variants identified so far confer relatively

- Mögliche Gründe:
 - Polygenische Architektur komplexer Krankheiten
 - Kleine Effektstärken
 - Unvollständige Integration wichtiger genetischer, epigenetischer und nichtgenetischer Eigenschaften

Assoziationsuche: Fehlende Erbllichkeit

- Seit 2001: > 100.000 Phänotyp-assoziierte Genomregionen durch GWAS (GWAS Catalog, 1.3.2019)
- Problem: Erklärte Varianz des Phänotypen enttäuschend gering

Vol 461|8 October 2009|doi:10.1038/nature08494

nature

REVIEWS

Finding the missing heritability of complex diseases

Teri A. Manolio¹, Francis S. Collins², Nancy J. Cox³, David B. Goldstein⁴, Lucia A. Hindorf⁵, David J. Hunter⁶, Mark I. McCarthy⁷, Erin M. Ramos⁸, Lon R. Cardon⁹, Aravinda Chakravarti¹⁰, Judy H. Cho¹⁰, Alan E. Guttmaier¹, Augustine Kong¹¹, Leonid Kruglyak¹², Elaine Mardis¹³, Charles N. Rotimi¹⁴, Montgomery Slatkin¹⁵, David Valle⁹, Alice S. Whittemore¹⁶, Michael Boehnke¹⁷, Andrew G. Clark¹⁸, Evan E. Eichler¹⁹, Greg Gibson²⁰, Jonathan L. Haines²¹, Trudy F. C. Mackay²², Steven A. McCarroll²³ & Peter M. Visscher²⁴

Genome-wide association studies have identified hundreds of genetic variants associated with complex human diseases and traits, and have provided valuable insights into their genetic architecture. Most variants identified so far confer relatively

- Mögliche Gründe:
 - Polygenische Architektur komplexer Krankheiten → Epistasis
 - Kleine Effektstärken
 - Unvollständige Integration wichtiger genetischer, epigenetischer und nichtgenetischer Eigenschaften

Assoziationssuche: Fehlende Erbllichkeit

Epistase als mögliche Ursache

- Die meisten aktuellen Untersuchungen vernachlässigen interaktive Effekte zwischen SNPs
- Bedarf an Methoden für **kombinatorische Assoziationssuche**

Mackay and Moore *Genome Medicine* 2014, 6:42
<http://genomemedicine.com/content/6/6/42>



COMMENT

Why epistasis is important for tackling complex human disease genetics

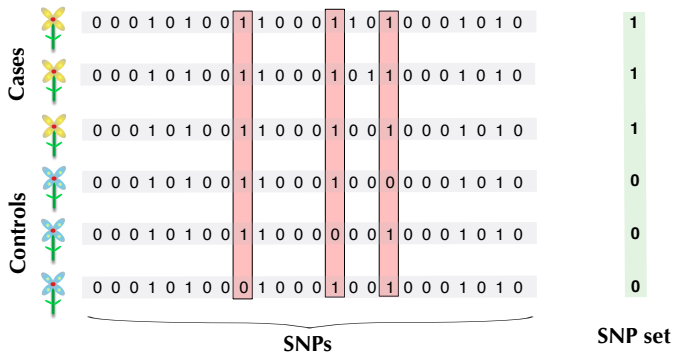
Trudy FC Mackay^{1*} and Jason H Moore²

Editorial summary

Epistasis has been dismissed by some as having little role in the genetic architecture of complex human disease. The authors argue that this view is the result

and the effects of alleles at these loci are highly sensitive to the environmental circumstances to which the individuals are exposed. Quantitative variation in phenotypes and disease risk must result in part from the perturbation of highly dynamic, interconnected and non-linear net-

Kombinatorische Assoziationssuche



- Informatische Herausforderung: Kombinatorische Explosion der Anzahl der Kandidatenmengen
- Statistische Herausforderung: Kombinatorische Explosion der Anzahl der Assoziationstests

Kombinatorische Assoziationssuche

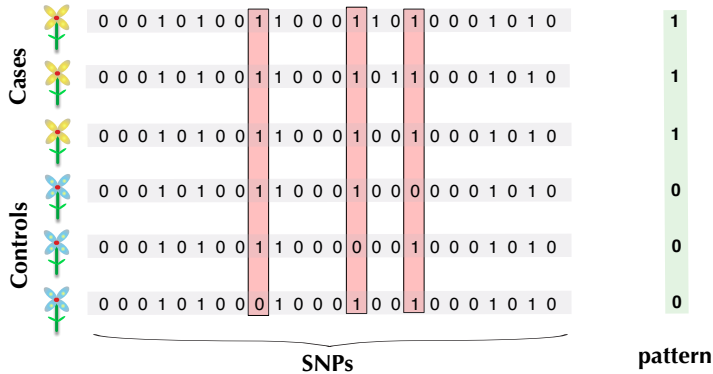
Das Problem der Alphafehler-Kumulierung

- Was, wenn wir Assoziationen von Gruppen von s SNPs mit dem Phänotypen betrachten?
- Dies führt **multiplem Hypothesentesten**: Jede der k SNP-Mengen entspricht einer zu testenden Hypothese ($k \in O(f^s)$), wobei f die Anzahl der SNPs ist.
- Falls nicht berücksichtigt, könnten selbst bei zufällig generierten Daten α Prozent aller SNP-Mengen als assoziiert betrachtet werden.
- Es ist zwingend notwendig, multiples Testen zu berücksichtigen, z. B. durch Kontrolle der **family-wise error rate**!
- Falls berücksichtigt, z. B. durch Bonferroni-Korrektur ($\frac{\alpha}{k}$), könnte die **gesamte Teststärke verloren gehen**.

Kombinatorische Assoziationssuche

Das Problem der Alphafehler-Kumulierung

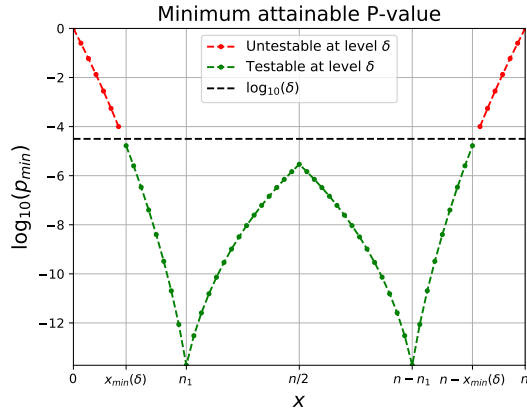
- Was, wenn wir Assoziationen von Gruppen von s SNPs mit dem Phänotypen betrachten?
- Dies führt **multiplem Hypothesentesten**: Jede der k SNP-Mengen entspricht einer zu testenden Hypothese ($k \in O(f^s)$), wobei f die Anzahl der SNPs ist.
- Falls nicht berücksichtigt, könnten selbst bei zufällig generierten Daten α Prozent aller SNP-Mengen als assoziiert betrachtet werden.
- Es ist zwingend notwendig, multiples Testen zu berücksichtigen, z. B. durch Kontrolle der **family-wise error rate**!
- Falls berücksichtigt, z. B. durch Bonferroni-Korrektur ($\frac{\alpha}{k}$), könnte die **gesamte Teststärke verloren gehen**.
- **Galt lange als unlösbares Dilemma**



- Variablenselektion: Finde die Variablen, die Klassen von Objekten unterscheiden
- Kombinationssuche: Finde **Kombinationen binärer Variablen** höherer Ordnung, um die Klassen zu unterscheiden

Suche nach signifikanten Kombinationen

■ Häufigkeit versus minimaler p -Wert

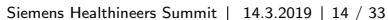


Suche nach signifikanten Kombinationen

Meilensteine hin zur kombinatorischen Assoziationssuche

- Effizienz (Sugiyama et al., 2014)
- Verbesserte statistische Power (Llinares Lopez et al., 2015a)
- Korrektur für Kovariaten (Papaxanthos et al., 2016)
- Neue Algorithmen zur Kombinationssuche nach Biomarkern (Llinares Lopez et al., 2015a, Llinares Lopez et al., 2017, Bock et al., 2018)
- Softwarepaket CASMAP in R und Python (Llinares Lopez et al., 2019)

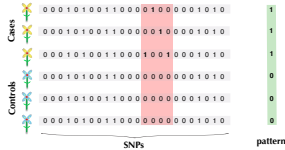
Kombinatorische Assoziationssuche zur Entdeckung genetischer Heterogenität



Erkennung von genetischer Heterogenität

Genetische Heterogenität

- **Genetische Heterogenität** bezeichnet das Phänomen, dass **mehrere verschiedene Gene** oder **Sequenzvarianten** zu demselben Phänotypen führen können.



- Konkrete Fragestellung: Finde ein Intervall im Genom, so dass die Eigenschaft, dass
 - eine seltene Variante,
 - ein rezessiver Genotyp, oder
 - ein Minderheitsallelin diesem Intervall liegt, mit dem Phänotypen assoziiert ist.

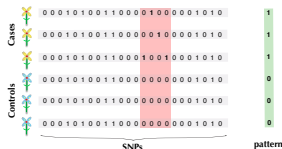
Erkennung von genetischer Heterogenität

Fast Automatic Interval Search (Llinares-Lopez et al., ISMB 2015)

- **Aktueller Stand der Forschung:** Beschränkung der Suche auf Intervalle, die Genen oder Exons entsprechen (Lee et al., AJHG 2014).
- Unser Ziel ist es, nach Intervallen zu suchen, in denen genetische Heterogenität vorkommen könnte, und dabei
 - beliebige Start- und Endpunkte der Intervalle zu erlauben,
 - die Alphafehler-Kumulierung des inhärenten multiplen Testproblems zu korrigieren, und
 - Teststärke und Recheneffizienz beizubehalten.

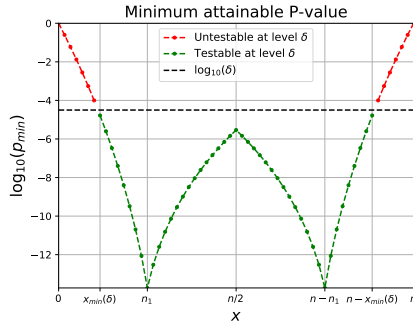
FAIS: Suche nach Intervallen mit genetischer Heterogenität

Erkennung von genetischer Heterogenität als Fragestellung der Kombinationssuche



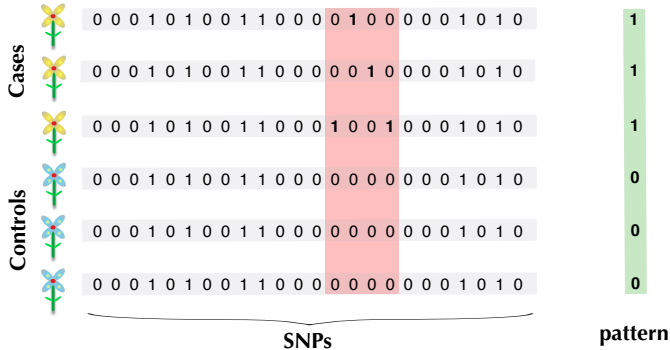
- Wir modellieren die Suche als **Problem der Kombinationssuche**: Gegeben sei ein Intervall. Dann besitzt ein Individuum eine Kombination, wenn es mindestens eine seltene Variante in diesem Intervall trägt.
- Ein Intervall wird durch seinen maximalen Wert dargestellt. Je länger das Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Maximum 1 ist.
- Assoziation wird mit dem exakten Test nach Fisher gemessen, und die Family Wise Error Rate mit Tarones Methode beschränkt.

FAIS: Suche nach Intervallen mit genetischer Heterogenität



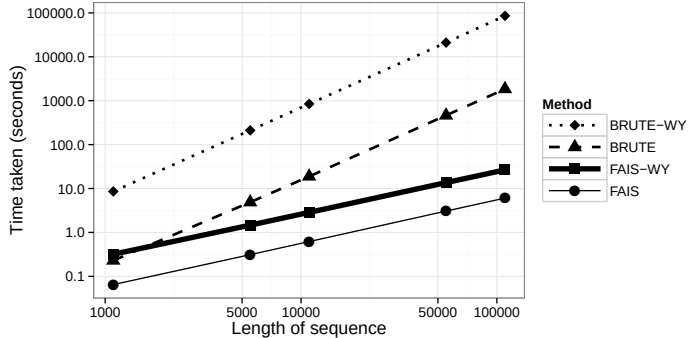
- Falls zu viele Individuen eine bestimmte Kombination besitzen, dann ist das entsprechende Intervall nicht testbar.

FAIS: Suche nach Intervallen mit genetischer Heterogenität



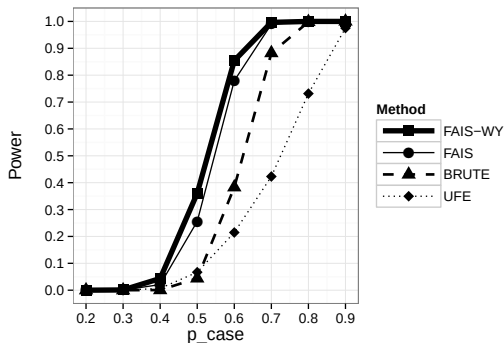
- **Pruning-Kriterium:** Falls eine Kombination zu häufig ist, um testbar zu sein, dann ist kein Superintervall testbar.

FAIS: Suche nach Intervallen mit genetischer Heterogenität



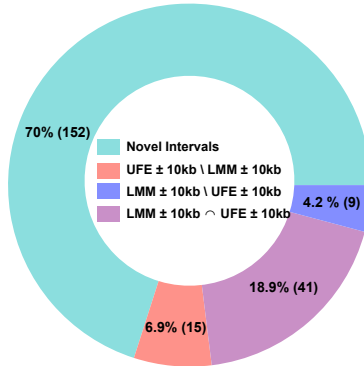
- Unsere Methode FAIS (Fast Automatic Interval Search) erzielt in Simulationen eine bessere Laufzeit als die 'brute-force' Intervallsuche.

FAIS: Suche nach Intervallen mit genetischer Heterogenität



- Unsere Methode FAIS (Fast Automatic Interval Search) erzielt in Simulationen eine bessere Teststärke als die 'brute-force' Intervallsuche und univariate Methoden.

FAIS: Suche nach Intervallen mit genetischer Heterogenität



- FAIS entdeckt 217 signifikante Intervalle bei 21 binären Phänotypen von *Arabidopsis thaliana*, mit 214,051 SNPs und bis zu 194 Linien (Atwell et al., Nature 2010).
- 70% wären mit univariaten Methoden (UFE and LMM) übersehen worden.

Kombinatorische Assoziationsuche: Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassung

- Die Suche nach signifikanten Kombinationen galt lange als unlösbar.

Kombinatorische Assoziationssuche: Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassung

- Die **Suche nach signifikanten Kombinationen** galt lange als unlösbar.
- Wir haben die kombinatorische Assoziationssuche auf mehreren Ebenen verbessert, wodurch genomweite kombinatorische Assoziationssuche (z. B. für die **Erkennung von genetischer Heterogenität**) ermöglicht wird.

Kombinatorische Assoziationssuche: Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassung

- Die **Suche nach signifikanten Kombinationen** galt lange als unlösbar.
- Wir haben die kombinatorische Assoziationssuche auf mehreren Ebenen verbessert, wodurch genomweite kombinatorische Assoziationssuche (z. B. für die **Erkennung von genetischer Heterogenität**) ermöglicht wird.
- Verfügbar als Softwarepaket CASMAP in R und Python (Llinares Lopez et al., 2019)

www.significant-patterns.org

Kombinatorische Assoziationssuche: Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassung

- Die **Suche nach signifikanten Kombinationen** galt lange als unlösbar.
- Wir haben die kombinatorische Assoziationssuche auf mehreren Ebenen verbessert, wodurch genomweite kombinatorische Assoziationssuche (z. B. für die **Erkennung von genetischer Heterogenität**) ermöglicht wird.
- Verfügbar als Softwarepaket CASMAP in R und Python (Llinares Lopez et al., 2019)

www.significant-patterns.org

Kommende Herausforderungen

- Wie kann genetische Heterogenität in biologischen Netzwerken entdeckt werden?
- Wie können nichtbinäre Features und nichtbinäre Phänotypen behandelt werden?

Biomarkerentdeckung für Sepsis

Vorhersage von Sepsis

Hintergrund: Was ist Sepsis und warum ist sie relevant?

- Sepsis ist ein lebensbedrohliches Organversagen, verursacht durch eine fehlregulierte Reaktion des Körpers auf eine Infektion (Singer et al., 2016).
- Nach der Blutentnahme kann es noch 24 bis 48h dauern, eine Bakterienspezies im Blut zu identifizieren (Osthoff et al., 2017).
- Nach Ausbruch der Erkrankung steigt das Sterberisiko mit jeder Stunde, um die die Antibiotikabehandlung verzögert wird (Ferrer et al., 2014).

Vorhersage von Sepsis

Hintergrund: Was ist Sepsis und warum ist sie relevant?

- Sepsis ist ein lebensbedrohliches Organversagen, verursacht durch eine fehlregulierte Reaktion des Körpers auf eine Infektion (Singer et al., 2016).
 - Nach der Blutentnahme kann es noch 24 bis 48h dauern, eine Bakterienspezies im Blut zu identifizieren (Osthoff et al., 2017).
 - Nach Ausbruch der Erkrankung steigt das Sterberisiko mit jeder Stunde, um die die Antibiotikabehandlung verzögert wird (Ferrer et al., 2014).
- Schnellere Erkennung und Behandlung von Sepsis und bessere Identifikation von Hochrisikogruppen könnte von höchster klinischer Bedeutung sein.

Personalized Swiss Sepsis Study - SPHN/PHRT Driver Project

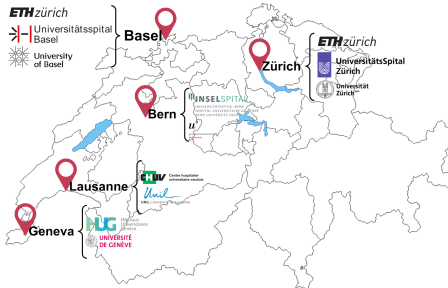
- Konsortium aus 22 Forschungsgruppen und 5 Universitätskrankenhäusern in der Schweiz
- Ziel: Vorhersage von Sepsis und der damit zusammenhängenden Sterblichkeit
- Vorgehen: Integration von intensivmedizinischen und molekularen Daten zur gemeinsamen Biomarkerentdeckung



Adrian Egli
PI SPHN
Clinical Microbiology, University Hospital Basel



Karsten Borgwardt
PI PHRT
MLCB, D-BSSE, ETH Zürich

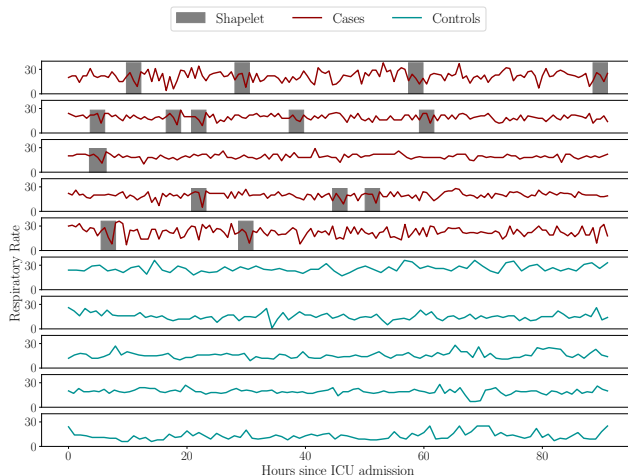


- Dauer:
3 Jahre
(2018-2021)
- Gesamtbudget:
5.3 Millionen CHF

Vorhersage von Sepsis

- Datensatz: MIMIC-III (Johnson et al., 2016)
- Labels:
 - Fall: Sepsis-3-Kriterien (Singer et al., 2016) während Aufenthalts auf der Intensivstation (mindestens 4 Stunden nach Aufnahmen) erfüllt, wobei der Begriff 'suspicion of infection' wie in (Seymour et al., 2016) definiert wird.
 - Kontrolle: kein Infektionsverdacht
 - Anstieg des SOFA-Scores, gemessen als der maximale SOFA-Score im 3d-Fenster um den Infektionsverdacht (−2 bis +1 Tage) im Vergleich zum Grundwert (baseline SOFA im 3d-Fenster davor).
- Features: Zeitreihen mit Herzfrequenz, systolischem Blutdruck und Atemfrequenz während intensivmedizinischer Behandlung
- Stichprobengröße: 355 intensivmedizinische Sepsis-Fälle, 21,079 Kontrollen (Zufallsstichprobe 355)

Vorhersage von Sepsis



- Wir entdecken wiederkehrende Muster, *Shapelets*, in Zeitreihen der Atemfrequenz, die statistisch signifikant mit Sepsis assoziiert sind (Bock et al., Bioinformatics 2018).

Ausblick: Maschinelles Lernen in der Medizin

Maschinelles Lernen in der Medizin

Ausblick

- Automatisierung, Biomarkerentdeckung und biomedizinisches Datenmanagement werden Hauptforschungsthemen bleiben.

Maschinelles Lernen in der Medizin

Ausblick

- Automatisierung, Biomarkerentdeckung und biomedizinisches Datenmanagement werden Hauptforschungsthemen bleiben.
- Datenwachstum in drei Dimensionen wird extreme Herausforderungen für Maschinelles Lernen in der Medizin generieren:
 - Datensätze von Individuen einer ganzen Population
 - Lebenslange Aufzeichnung des Gesundheitszustandes
 - Höchstaufgelöste Information über den Gesundheitszustand

Maschinelles Lernen in der Medizin

Ausblick

- Automatisierung, Biomarkerentdeckung und biomedizinisches Datenmanagement werden Hauptforschungsthemen bleiben.
- Datenwachstum in drei Dimensionen wird extreme Herausforderungen für Maschinelles Lernen in der Medizin generieren:
 - Datensätze von Individuen einer ganzen Population
 - Lebenslange Aufzeichnung des Gesundheitszustandes
 - Höchstaufgelöste Information über den Gesundheitszustand
- Wie können diese Daten ausgewertet und genutzt werden?

Maschinelles Lernen in der Medizin

Ausblick

- Automatisierung, Biomarkerentdeckung und biomedizinisches Datenmanagement werden Hauptforschungsthemen bleiben.
- Datenwachstum in drei Dimensionen wird extreme Herausforderungen für Maschinelles Lernen in der Medizin generieren:
 - Datensätze von Individuen einer ganzen Population
 - Lebenslange Aufzeichnung des Gesundheitszustandes
 - Höchstaufgelöste Information über den Gesundheitszustand
- Wie können diese Daten ausgewertet und genutzt werden?
- Viele Zweige der Lebenswissenschaften stehen vor sehr ähnlichen oder analogen Problemen.

Maschinelles Lernen in der Medizin

Ausblick

- Automatisierung, Biomarkerentdeckung und biomedizinisches Datenmanagement werden Hauptforschungsthemen bleiben.
- Datenwachstum in drei Dimensionen wird extreme Herausforderungen für Maschinelles Lernen in der Medizin generieren:
 - Datensätze von Individuen einer ganzen Population
 - Lebenslange Aufzeichnung des Gesundheitszustandes
 - Höchstaufgelöste Information über den Gesundheitszustand
- Wie können diese Daten ausgewertet und genutzt werden?
- Viele Zweige der Lebenswissenschaften stehen vor sehr ähnlichen oder analogen Problemen.

Große Möglichkeiten für Maschinelles Lernen in der Medizin

Vielen Dank



- Marie-Curie-Initial Training Network 'Machine Learning Frontier for Precision Medicine' (2019-2022)
- Starting Grant (ERC-Ersatzmaßnahmen des SNSF)
- Alfried-Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer
- SPHN-PHRT Driver Project 'Personalized Swiss Sepsis Study'

<http://www.bsse.ethz.ch/mlcb>

Bibliographie I



C. Bock, *et al.*, *Bioinformatics (Oxford, England)* **34**, i438 (2018).



C. E. Bonferroni, *Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilita* (1936). Published: (Pubbl. d. R. Ist. Super. di Sci. Econom. e Commerciali di Firenze. 8) Firenze: Libr. Internaz. Seeber. 62 S. (1936).



R. Ferrer, *et al.*, *Critical Care Medicine* **42**, 1749 (2014).



A. E. W. Johnson, *et al.*, *Scientific Data* **3**, 160035 (2016).



T. F. Mackay, J. H. Moore, *Genome Medicine* **6**, 42 (2014).



T. A. Manolio, *et al.*, *Nature* **461**, 747 (2009).



S. Lee, *et al.*, *The American Journal of Human Genetics* **95**, 5 (2014).



F. Llinares-Lopez, *et al.*, *ACM SIGKDD*, L. Cao, *et al.*, eds. (ACM, 2015), pp. 725–734.



F. Llinares-Lopez, *et al.*, *Bioinformatics (Oxford, England)* **31**, i240 (2015).



F. Llinares-López, *et al.*, *Bioinformatics (Oxford, England)* **33**, 1820 (2017).



F. Llinares-Lopez, *et al.*, *Bioinformatics* (2019).

Bibliographie II



M. Osthoff, *et al.*, *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **23**, 78 (2017).



L. Papaxanthos, *et al.*, *Advances in Neural Information Processing Systems 29: Annual Conference on Neural Information Processing Systems 2016, December 5-10, 2016, Barcelona, Spain*, D. D. Lee, *et al.*, eds. (2016), pp. 2271–2279.



C. W. Seymour, *et al.*, *JAMA* **315**, 762 (2016).



M. Singer, *et al.*, *JAMA* **315**, 801 (2016).



M. Sugiyama, *et al.*, *SIAM Data Mining*, S. Venkatasubramanian, J. Ye, eds. (SIAM, 2015), pp. 37–45.



R. E. Tarone, *Biometrics* **46**, 515 (1990).



A. Terada, *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110**, 12996 (2013).



P. H. Westfall, *et al.*, *Biometrics* **49**, 941 (1993).

Icon source: Icons made by Freepik from www.flaticon.com, licensed under CC BY 3.0.