

Fachhochschule Ulm
Studiengang Medizinische Dokumentation und Informatik

Festlegung von zielgerichteten differentiellen
Dokumentationsprozessen
am Beispiel der Integration der
Referenzzentren für Pathologie innerhalb des
Kompetenznetzwerkes Maligne Lymphome

Diplomarbeit

Juli 2000

Kristin Lippoldt

Betreuung:

Dr. Barbara Heller

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie

Universität Leipzig

Prof. Klaus-Peter Kratzer

Fachhochschule Ulm

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Motivation und Problematik.....	1
1.2	Zielsetzung.....	2
2	Rahmenbedingungen.....	4
2.1	Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome	4
2.2	Teilprojekt 3: Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie.....	6
2.2.1	Einführung	6
2.2.2	Ziel.....	6
2.2.3	Realisierungsvorgehen.....	6
3	Grundlagen.....	8
3.1	Medizinische Grundlagen.....	8
3.1.1	Medizinische Begriffe	8
3.1.2	Histopathologie.....	9
3.1.3	Klassifikation Maligner Lymphome.....	10
3.2	Informatische Grundlagen	12
3.2.1	Informatische Begriffe.....	12
3.2.2	Datenbankdesign	13
3.2.2.1	Normalisierung	13
3.2.2.2	Entity-Relationship-Modell.....	15
4	Daten- und Informationsfluss.....	18
4.1	Analyse bestehender Strukturen	18
4.2	Diskussion bestehender Strukturen	21
4.3	Konzeption des Sollzustandes einer rechnergestützten Kommunikation.....	23
5	Dokumentationskonzept für die Referenzpathologie.....	25
5.1	Medizinische Dokumentation in den Referenzpathologien.....	25
5.2	Dokumentationsmerkmale zur Qualitätssicherung.....	26
5.3	Definition von Untersuchungsmerkmalen.....	28
5.3.1	Einleitung und Motivation.....	28
5.3.2	Konzeption.....	30
6	Konzeption für die Datenintegration.....	34
6.1	Anforderungen an die Kommunikationsinfrastruktur	34
6.2	Inhalte des zentralen Pathologie-Datenbank-Servers	35
6.3	Datenmodell für die zentrale Pathologie-Datenbank.....	38

6.3.1	Entity-Relationship-Modell	38
6.3.2	Datenbank-Modell	41
6.3.2.1	Namenskonventionen	42
6.3.2.2	Spezifikation der Tabellen / Attribute	43
6.4	Integration von Patientendatensätzen	47
6.4.1	Technische Integration	47
6.4.2	Inhaltliche Integration.....	49
6.4.2.1	Ablauf der Datenübertragung	49
6.4.2.2	Datenabgleich	55
6.4.2.3	Fehlerbehandlung	58
6.5	Virtuelle Material-Datenbank.....	58
6.6	Sichtenkonzept.....	61
7	Zusammenfassung	68
8	Ausblick	71
Anhang A	Literaturverzeichnis	72
Anhang B	Abbildungsverzeichnis	74
Anhang C	Tabellenverzeichnis	75

1 Einleitung

1.1 Motivation und Problematik

In der Diagnostik und Therapie maligner Lymphomerkrankungen wurden in den letzten Jahren im klinisch-wissenschaftlichen Bereich große Fortschritte erzielt. Für viele Teilbereiche der Lymphomforschung existieren international anerkannte Arbeitsgruppen und Forschungsprojekte. Damit die bereits bestehende medizinisch-wissenschaftliche Kompetenz bei malignen Lymphomen weiter verbessert werden kann, ist eine Optimierung des Wissensaustausches zwischen den verschiedenen Fachgruppen notwendig. Des Weiteren wird ein schneller und effektiver Wissenstransfer zu den Versorgungskrankenhäusern, niedergelassenen Hämato-Onkologen und betroffenen Patienten angestrebt. Die vorgenannten Ziele führten 1998 zu dem Antrag für den Aufbau eines Kompetenznetzwerkes für die malignen Lymphome unter Beteiligung der führenden Ärzte und Wissenschaftler auf dem Gebiet der Lymphknotenpathologie.

Die Diagnostik Maligner Lymphome stellt ein komplexes Problem dar. Aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung sind seitens der Primärpathologen wenige Erfahrungen in der Erkennung eines Malignen Lymphoms vorhanden. Des Weiteren ist für die Erstellung einer gesicherten histologischen Diagnose der Einsatz spezieller Untersuchungstechniken erforderlich, welche nur in wenigen pathologischen Instituten zur Verfügung stehen. Angesichts dieser Tatsache stimmen die führenden Hämato-Onkologen darin überein, dass bei der histologischen Diagnostik von Lymphomen eine Referenzbefundung durch Pathologen mit ausgewiesener Expertise und den erforderlichen technischen Möglichkeiten anzustreben ist. Aus diesem Grund haben sich bereits 1996 sechs pathologische Institute zu einem Referenzpanel zusammengeschlossen mit dem Ziel einen wesentlichen Beitrag zur Erstellung einer gesicherten histopathologischen Diagnose bei Lymphompatienten zu leisten. Die Kommunikation innerhalb des Referenzpanels sowie mit den Studienzentralen stellt jedoch ein Problem dar, da es bei dem Austausch relevanter Daten zu erheblichen Zeitverzögerungen kommt. Diese Verzögerungen entstehen durch die hauptsächlich papierbasiert realisierte Kommunikation zwischen den einzelnen Einrichtungen, d.h. die Dokumente werden per Post oder per Fax gesendet. In wenigen Fällen werden bereits die in digitalisierter Form vorliegenden Daten mit Hilfe von E-Mail übertragen. Die Ablage der relevanten Daten in den Studienzentralen sowie in den Referenzzentren wird bereits rechnergestützt zu einem Großteil in Datenbanken realisiert. Die Übertragung an die Kommunikationspartner findet jedoch in den seltensten Fällen in digitalisierter Form statt. Diese Vorgehensweise wirkt sich negativ auf die Datenqualität aus, da bei Neueingabe der Daten nach Empfang eines Dokumentes die Gefahr von Eingabefehlern besteht. Darüber hinaus ist mit der papierbasierten Datenübertragung ein Mehraufwand an Arbeitskraft verbunden.

Ein wesentliches Problem bei der Kommunikation zwischen Referenzpathologien und Studienzentralen ist die Tatsache, dass die Studienzentralen nur durch die Rückmeldung der Primärpathologen die Information erhalten, bei welchem der sechs im Panel vertretenen

Referenzzentren Material eines Studienpatienten befundet wird. Dieser Informationsweg ist relativ unzuverlässig, so dass seitens der Studienzentralen häufig zeitaufwendige Nachfragen erforderlich sind, um die Referenzdiagnose zu einem Lymphompatienten zu erhalten. Das rasche Vorliegen der Referenzdiagnose ist jedoch überaus wichtig für die Sicherstellung, dass die begonnene Behandlung des Patienten innerhalb der Studie entsprechend der gestellten Diagnose adäquat ist.

Ein weiteres Problem ist die Verwendung uneinheitlicher Dokumentationsverfahren sowohl innerhalb der am Kommunikationsverbund beteiligten Studienzentralen als auch innerhalb des Referenzpanels. Ein Beispiel hierfür ist die Benutzung unterschiedlicher Klassifikationen zur Verschlüsselung der Referenzdiagnose in den einzelnen Referenzzentren für Pathologie. Durch die fehlende Standardisierung in Bezug auf die medizinische Dokumentation ist es für die biometrischen Abteilungen der Studienzentralen nur schwer bzw. nicht möglich umfassende statistische Auswertungen durchzuführen.

1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Erstellung eines Konzeptes für die Vernetzung des Referenzpanels sowie die rechnergestützte Integration der Referenzzentren für Pathologie innerhalb des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME. Auf der Basis der hier erarbeiteten Konzeption einer rechnerbasierten Kommunikation innerhalb des Referenzpanels sowie mit den Studienzentralen soll eine Verbesserung der histologischen Diagnostik von Studienpatienten mit Malignem Lymphom erzielt werden. Die Grundlage für die zu berücksichtigenden Teilaspekte der Konzeption bildet die Antragsschrift für das Teilprojekt 3 „Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie“ [MÜLL 1999] aus dem Antrag zur Förderung eines medizinischen Netzwerkes bei malignen Lymphomen [DIEH 1999]. Bei der Aufbereitung der Thematik innerhalb der vorliegenden Diplomarbeit wird insbesondere auf den Gesichtspunkt Qualitätssicherung durch Festlegung zielgerichteter Dokumentationsprozesse näher eingegangen.

Entsprechend dem Arbeitsprogramm des Teilprojektes 3 ist zunächst eine genaue Analyse bestehender Strukturen erforderlich, wobei unter anderem der derzeitige Informationsfluss im Kommunikationsverbund für Lymphomerkrankungen genau zu spezifizieren ist. Hierfür ist der Austausch mit den am Verbund beteiligten Partnern unerlässlich. Nach einer genauen Betrachtung der einzelnen Dokumentationsabläufe in den Referenzzentren für Pathologie sowie in den Studienzentralen ist die geplante rechnerbasierte Kommunikation innerhalb des Referenzpanels sowie mit den Studienzentralen zu spezifizieren. Hierbei ist auf die Anpassung bzw. Erweiterung der Dokumentationsprozesse entsprechend einzugehen. Auf Basis der Anforderungen an den rechnergestützten Datenaustausch ist des weiteren ein Konzept für die rechnerbasierte Integration der Daten auf dem geplanten zentralen Pathologie-Datenbank-Server zu erarbeiten. Hierbei ist auf die Struktur der Datenbank für die geplante Ablage unterschiedlicher Daten aus verschiedenen Einrichtungen auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server einzugehen. Durch die Zugriffsmöglichkeit verschiedener Einrichtungen

auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server ist es des weiteren erforderlich ein sicheres Sichten- und Zugriffskonzept zu entwickeln. Diesbezüglich ist innerhalb dieser Arbeit ein erster Vorschlag für ein Sichtenkonzept basieren auf der Datenbankstruktur zu erarbeiten.

Die vorliegende Arbeit soll die inhaltliche Grundlage für den Aufbau der rechnerbasierten Kommunikation innerhalb des Referenzpanels sowie für die Realisierung des Datenaustausches zwischen den Referenzzentren für Pathologie und den Studienzentralen im Rahmen des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME liefern.

2 Rahmenbedingungen

2.1 Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

Das Projekt KOMPETENZNETZWERK MALIGNNE LYMPHOME, bestehend aus insgesamt 11 Teilprojekten mit einer Antragszeit von insgesamt 5 Jahren wird vom BMBF¹ zunächst für 3 Jahre und nach einer positiven Begutachtung für weitere 2 Jahre gefördert. Das Projektvorhaben startete am 01.09.1999. An der Antragstellung waren führende deutsche Ärzte und Wissenschaftler auf dem Gebiet der malignen Lymphome beteiligt. Laut Antrag [DIEH 1999] ist das Ziel des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNNE LYMPHOME die Erforschung und Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen sowie ein schnellerer Wissenstransfer von den Universitätskliniken zu den niedergelassenen onkologischen Fachärzten. Darüber hinaus sollen wissenschaftliche Erkenntnisse möglichst schnell und effektiv in die klinische Versorgung des Patienten eingebracht und durch die Interaktion von Wissenschaft und Versorgung Maßnahmen zum klinischen Qualitätsmanagement gefördert werden.

Innerhalb des Antrages zur Förderung eines medizinischen Netzwerkes bei malignen Lymphomen [DIEH 1999] steht die Erkrankung „Malignes Lymphom“ im Fokus. Bei den malignen Lymphomen unterscheidet man unter histologischer Betrachtung zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen, wobei letztere in hoch- und niedrigmaligne Formen eingeteilt werden. Von allen Krebserkrankungen sind maligne Lymphome diejenigen, bei denen die Inzidenz am schnellsten zunimmt. Darüber hinaus sind besonders viele junge Menschen von dieser Krankheit betroffen. In Deutschland ist der Standard bei der Lymphombehandlung sehr hoch, wozu besonders die frühe Etablierung fachübergreifender Studiengruppen beigetragen hat. Hierbei handelt es sich um die Deutsche Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe (DHSG), die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) sowie die Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG). An den klinischen Studien dieser Studiengruppen sind über 300 Kliniken und Praxen, mehrere Studiensekretariate, biometrische Zentren und Referenzeinrichtungen beteiligt. Im KOMPETENZNETZWERK MALIGNNE LYMPHOME soll das vorhandene Wissen über Therapie und Diagnostik durch die Kooperation der Studiengruppen und weiterer Partner aus den Fachgebieten Innere Medizin, Hämato-Onkologie, Pathologie, Strahlentherapie, Gesundheitsökonomie, Versorgungsforschung, Epidemiologie und Biometrie umfassend und verständlich an Patienten, Ärzte, Wissenschaftler und die interessierte Öffentlichkeit weitergegeben werden. Hierbei steht der schnelle Transfer neuer wissenschaftlicher Forschungsergebnisse in die Versorgungsebene, d.h. zu den Versorgungskrankenhäusern, niedergelassenen Hämato-Onkologen und betroffenen Patienten im Vordergrund.

¹ Bundesministerium für Bildung und Forschung

Die am Verbundprojekt beteiligten Partner aus den verschiedenen Fachrichtungen bringen sich innerhalb der 11 Teilprojektanträge in das Gesamtprojekt KOMPETENZNETZWERK MALIGNEN LYMPHOME ein. Im folgenden sind die 11 Teilprojekte aufgeführt:

- TP 1 Netzwerkzentrale
- TP 2 Telematik, Informationstechnologie
- TP 3 Pathologie
- TP 4 Strahlentherapie
- TP 5 Schwerpunktpraxen
- TP 6 Versorgungsepidemiologie
- TP 7 Gesundheitsökonomie
- TP 8 Evidence-based Medicine, Cochrane Review
- TP 9 Hochdosistherapie
- TP10 Langzeitnebenwirkung der Hochdosistherapie
- TP11 SEREX-System

Das im Verbundprojekt enthaltene Teilprojekt 2 „Telematik und rechnerbasiertes Qualitätsmanagement in einem Kommunikationsnetzwerk“ hat die Konzeption und den Aufbau eines medizinischen Kompetenznetzes durch die Integration der Partner zum Ziel. Die nachfolgende Abbildung zeigt die geplante Vernetzungsstruktur für maligne Lymphomerkrankungen.

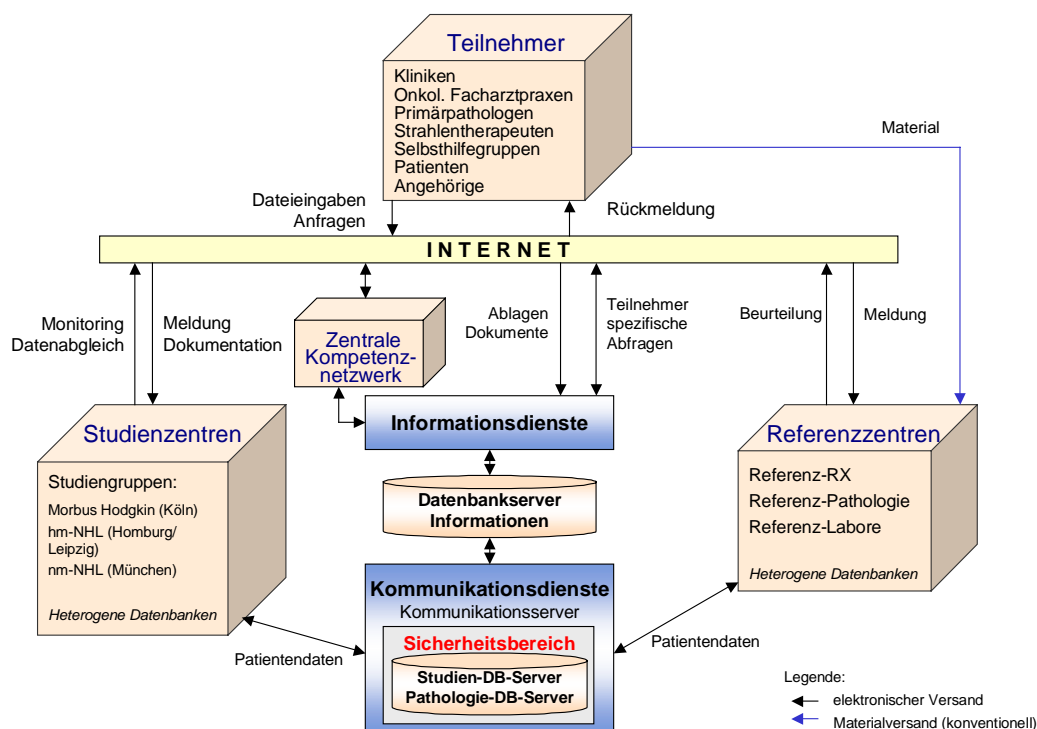


Abb. 1: Geplante Kommunikations- und Informationsstruktur innerhalb des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME (entnommen aus [HELL 1999-1])

2.2 Teilprojekt 3: Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie

2.2.1 Einführung

Die zeitgemäße histopathologische Diagnostik maligner Lymphomerkrankungen erfordert die Durchführung spezieller immunhistochemischer und molekulargenetischer Untersuchungen, die aufgrund logistischer und wirtschaftlicher Anforderungen nur in wenigen Instituten ausgeführt werden können. Aus diesem Grund schlossen sich Mitte 1996 sechs Pathologische Institute in einem einheitlichen Referenzpanel zusammen mit dem Ziel einen wesentlichen Beitrag zur Erstellung einer gesicherten histologischen Diagnose bei Lymphompatienten zu leisten. Das Referenzpanel besteht aus national und international anerkannten Experten der Lymphknotenpathologie mit den Professoren Feller (Lübeck), Hansmann (Frankfurt am Main), Möller (Ulm), Müller-Hermelink (Würzburg), Parwaresch (Kiel) und Stein (Berlin). Dieses Panel begutachtet gemeinsam alle in Deutschland durchgeführten Lymphomstudien. Zur Zeit wird damit gemeinsam die Deutsche Hodgkin Studie sowie die Therapieoptimierungsstudien hoch- und niedrigmaligner Non-Hodgkin Lymphome (NHL) betreut. Die Organisation der Referenzpathologie für eine Studie wird jeweils von einem Institut übernommen, während die diagnostische Arbeit auf alle Referenzzentren verteilt ist.

2.2.2 Ziel

Das Ziel des Teilprojektes 3 innerhalb des Verbundvorhabens Maligne Lymphome ist der Aufbau einer effizienten Infrastruktur für die Unterstützung der diagnostischen und wissenschaftlichen Arbeit des institutsübergreifenden Referenzpanels für Lymphknotenpathologie sowie die Realisierung eines weitgehend automatisierten Datenaustausches innerhalb des Panels und mit den klinischen Studienzentralen/-biometrien.

2.2.3 Realisierungsvorgehen

Für die Realisierung der Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie ist in einem ersten Schritt die Analyse bestehender Strukturen erforderlich, um den Istzustand im Hinblick auf die Daten- und Informationsflüsse zwischen den beteiligten Partnern, den Referenzzentren für Pathologie und den klinischen Studienzentralen zu konstatieren. Hierbei ist die Konkretisierung der derzeitigen Problempunkte innerhalb des Kommunikationsverbundes erforderlich insbesondere bezüglich der teilweise erheblichen Verzögerungen bei der Übermittlung diagnostischen Materials an ein Referenzzentrum für Pathologie.

In einem zweiten Schritt sollen die zeitkritischen Informationswege innerhalb des Kommunikationsverbundes rechnerbasiert unterstützt werden. Zunächst ist eine Optimierung der Kommunikation zwischen den Referenzzentren und den Studienzentralen vorgesehen. Hierfür ist eine genaue inhaltliche und technische Spezifikation der bidirektionalen Schnittstelle für den

Datenaustausch zwischen den Datenbanken der Referenzgutachter und den Datenbanken der klinischen Studienzentralen für maligne Lymphomerkrankungen notwendig. Für die Realisierung einer rechnergestützten Kommunikation unter den Instituten für Pathologie ist die Installation eines zentralen Pathologie-Datenbank-Servers geplant. Dieser soll darüber hinaus eine zentrale Datenbank mit den studienrelevanten Daten des Referenzpanels bereitstellen. Hierzu zählen Patientendaten, Informationen über das entnommene Material, Daten zur Referenzdiagnose sowie Angaben zu den durchgeführten Untersuchungen. Auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server soll außerdem eine „virtuelle“ Materialdatenbank zur Verfügung gestellt werden. Die nachfolgende Abbildung zeigt den Kommunikationsaufbau zwischen den Referenzzentren für Lymphknotenpathologie und den klinischen Studienzentralen.

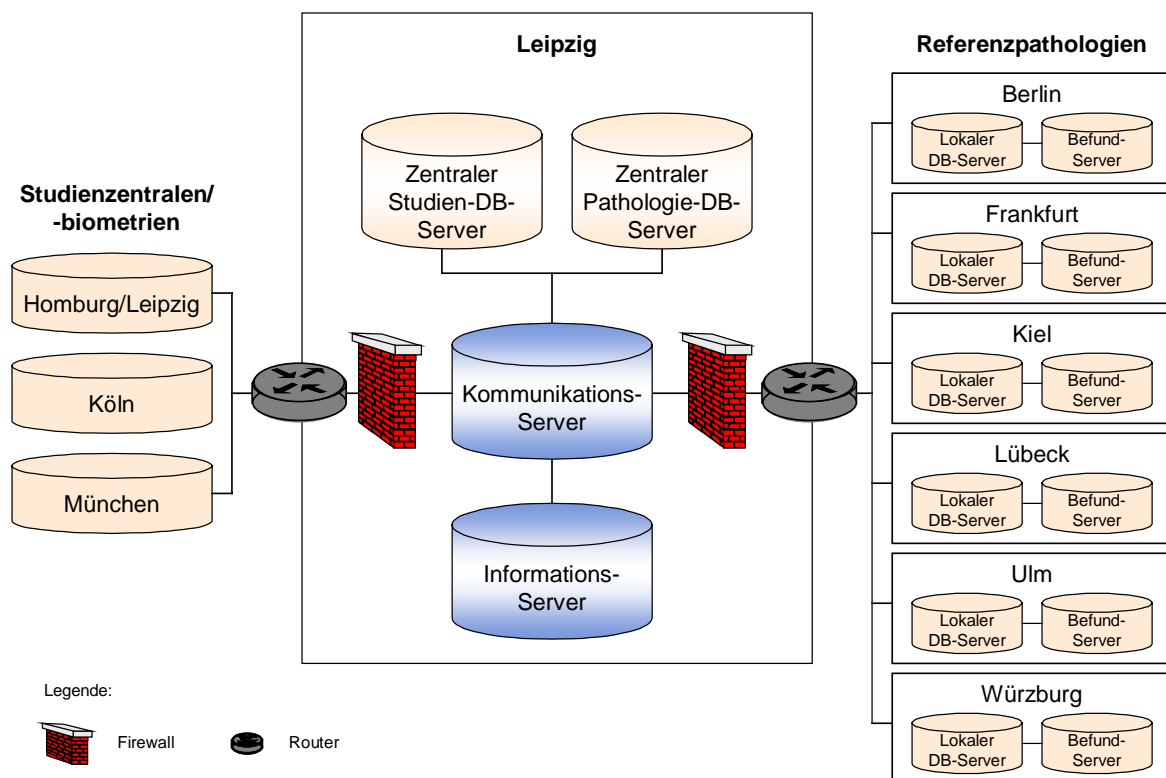


Abb. 2: Kommunikationsaufbau zwischen Referenzpathologien und Studienzentralen

Der Aufbau der Kommunikation zwischen den Datenbanken der Studienzentralen und den Datenbanken der Referenzpathologien erfolgt bidirektional über den Kommunikationsserver und den zentralen Pathologie-Datenbank-Server. Der Kommunikations- und Informationsserver sowie der zentrale Studien- und der zentrale Pathologie-Datenbank-Server stehen in einem sogenannten Sicherheitsbereich, d.h. hinter der Firewall. Der Zugriff auf den Pathologie-Datenbank-Server erfolgt nicht direkt sondern stets über den Kommunikationsserver, dessen Aufgabe unter anderem die Protokollierung aller Transaktionen ist. Wie bereits in Abbildung 2 angedeutet, wird die Kommunikation über Routertechnik realisiert.

3 Grundlagen

3.1 Medizinische Grundlagen

3.1.1 Medizinische Begriffe

Die folgenden Begriffe werden in Anlehnung an [BÖCK 1997], [OSTE 1997], [SCHM 1999] sowie [PSCH 1997] definiert.

Antigen Abk. Ag, ist eine Substanz, die von einem Organismus als fremd erkannt wird und dadurch eine spezifische Immunantwort² (Bildung von Antikörpern oder immunkompetenten Lymphozyten) auslöst. Ein Ag verfügt i.d.R. über mehrere antigene Determinanten (Teilstrukturen, die als Epitope bezeichnet werden), die mit den induzierten Immunprodukten reagieren (z.B. Antigen-Antikörper-Reaktion).

Antikörper Abk. Ak, ist eine zu den Gammaglobulinen gehörende heterogene Gruppe von Glykoproteinen (Immunglobuline), die als mögliche Antwort des Immunsystems nach Kontakt des Organismus mit Antigenen von B-Lymphozyten u. Plasmazellen gebildet u. in Körperflüssigkeiten sezerniert werden. Sie reagieren spezifisch (selektiv) mit dem entsprechenden Antigen. Diese Reaktion wird Antigen-Antikörper-Reaktion genannt.

Antigen-Antikörper-Reaktion Abk. AAR, bezeichnet die Anlagerung des Paratops eines Antikörpers an das Epitop des Antigens, das seine Bildung induziert hat, bzw. an ein Ag mit ähnlicher Struktur (Kreuzreaktion). Die schnelle, reversible, nichtkovalente Bindung erfolgt über Wasserstoffbrücken, durch elektrostatische und Van-der-Waals-Kräfte sowie hydrophobe Interaktionen. In einem zweiten Schritt entstehen dann (bei Bivalenz von Ag u. Ak) irreversible, unlösliche Immunkomplexe, die i.d.R. die Elimination des Ag induzieren, z.B. durch Präzipitation, Agglutination, Opsonisierung, Immobilisation od. Lyse von Zellen und Mikroorganismen, durch Aktivierung von Komplement und Stimulation der Phagozyten. Ag-Ak-Reaktionen sind das Prinzip vieler diagnostischer Tests zur Bestimmung der Konzentration eines Antigens oder Antikörpers.

Immunhistologie ist die histologische Darstellung immunologisch reaktiver Strukturen auf oder in Zellen bzw. Geweben nach Anwendung immunchemischer Verfahren, die z.B. durch Bindung von Antikörper-Farbkomplexen zu einer Anfärbbarkeit der entsprechenden antigentragenden Strukturen (z.B. Tumorantigene³) im histologischen Präparat führen.

² nach [PSCH 1997]: Bezeichnung für die nach Kontakt mit einem Antigen erfolgende immunologische Reaktion des Organismus.

³ nach [PSCH 1997]: Antigene, die im Zellkern, Zytoplasma oder auf der Oberfläche von Tumorzellen neu auftreten und häufig auch im Serum von Tumorpatienten nachweisbar sind.

Maligne Lymphome sind autonome neoplastische Proliferationen lymphatischer Zellen, die den verschiedenen B⁴- und T⁵-Zell-Kompartimenten der primären, sekundären und der sekundär besiedelten lymphatischen Organe entstammen.

Morbus Hodgkin Syn.: Lymphogranulomatose, Hodgkin-Lymphom ist eine maligne lymphoproliferative Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch das Vorkommen von großen Blasten⁶ (Hodgin-Zellen), mehrkernigen Riesenzellen (Sternberg-Riesenzellen) und einem begleitenden entzündlichen Infiltrat.

Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome umfassen eine heterogene Gruppe von Neoplasien lymphatischen Ursprungs, die insgesamt durch eine rasche Wachstums- und Ausbreitungstendenz gekennzeichnet sind und unbehandelt in wenigen Monaten zum Tode führen.

Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome stellen eine heterogene Gruppe von neoplastischen Erkrankungen des lymphatischen Systems dar, die überwiegend der B-Zell-Reihe zuzuordnen sind.

3.1.2 Histopathologie

Die folgenden Verfahren werden in Anlehnung an [THOM 1986] erklärt.

Asservierung von Gewebe

Es gibt verschiedene Methoden zur Asservierung von Gewebe, z.B. die Fixation durch Formalin, Paraffin oder das Schockgefrieren. Die Wahl der Methode ist abhängig davon, welche Untersuchungen durchgeführt werden sollen, da bestimmte Untersuchungen nur bei der richtigen Asservierung durchführbar sind. Das in der Diagnostik am häufigsten eingesetzte Fixativ ist Formalin.

Einbettungs- und Schneiderverfahren

Für die Anfertigung von Schnittpräparaten muss dem Gewebe eine bestimmte Festigkeit verliehen werden. Hierzu wird die Gewebeprobe in ein Medium eingebettet, ohne die Struktur des Gewebes zu verändern. Das am häufigsten verwendete Einbettmedium ist Paraffin. Ein weiteres Verfahren ist die Herstellung von Gefrierschnitten. Hierbei wird die Gewebefestigkeit durch Einfrieren erreicht. Diese Methode wird vor allem für Schnellschnittuntersuchungen, Lipid- und Enzymhistochemie und gewisse immunhistochemische Untersuchungen verwendet.

⁴ nach [PSCH 1997]: Kurzbezeichnung für Bursa-abgeleitete Lymphozyten.

⁵ nach [PSCH 1997]: Kurzbezeichnung für thymusabhängige Lymphozyten.

⁶ nach [PSCH 1997]: Lymphozyten mit vergrößertem Zellvolumen und aufgelockertem Kern.

Färbemethoden

Zur lichtmikroskopischen Beurteilung von Gewebeschnitten werden diese gefärbt. Die am häufigsten verwendete Färbemethode ist die Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vielfach verwendete Färbungen werden bereits weitgehend automatisiert durchgeführt. Für die selektive Darstellung gewisser Gewebekomponenten sind jedoch sogenannte Spezialfärbungen notwendig.

3.1.3 Klassifikation Maligner Lymphome

In Anlehnung an [STEI 1999] und [ARMI 1999] ist der Beginn der Geschichte der Klassifikation Maligner Lymphome auf das Jahr 1832 mit der Beschreibung der Erkrankung durch den Londoner Pathologen Thomas Hodgkin zu datieren. Die Unterscheidung zwischen Hodgkin-Krankheit und Non-Hodgkin Lymphom erfolgte erst im frühen zwanzigsten Jahrhundert durch die Betrachtung der Reed-Sternberg Zellen. Die Beschreibung des folliculären Lymphoms durch Brill und Symmers 1925/27 schuf die Grundlagen für erste Lymphom-Klassifikationen. Im Jahre 1966 schlug Rappaport das erste umfassende Klassifikationssystem vor. Die Einteilung der Non-Hodgkin Lymphome in Rappaports System basiert auf folgenden morphologischen Kriterien: das Wachstumsbild, die Zellgröße und das zytologische Erscheinungsbild. In den darauffolgenden Jahren wurden aufgrund des neuen Verständnisses der Biologie des Immunsystems eine Reihe weiterer Klassifikationsvorschläge erarbeitet. In Europa bekam die Kiel-Klassifikation eine besondere Bedeutung. Hierbei wurden für die Definition der einzelnen Lymphomerkkrankungen unter anderem die verschiedenen Lymphomtypen entsprechend ihrer nicht neoplastischen Vorläuferzellen sowie immunologische Aspekte einbezogen. In den USA etablierte sich die "Working Formulation", nicht direkt ein Klassifikationssystem sondern die Übersetzung zwischen existierenden Klassifikationen. Die Working Formulation wurde in den USA in kurzer Zeit akzeptiert und bildete die Grundlage für viele klinische Studien. Somit standen sich zwei Jahrzehnte lang die amerikanische Working Formulation und die europäische Kiel Klassifikation als unvereinbare Einteilungssysteme gegenüber. Diese Situation führte mit der Gründung der "International Lymphoma Study Group" zu einem neuen Versuch die Klassifikation Maligner Lymphome zu vereinheitlichen. Diese Gruppe, bestehend aus Hämatopathologen aus den Vereinigten Staaten, Europa und Honkong erarbeitete einen neuen Klassifikationsvorschlag mit dem Namen R.E.A.L.⁷-Klassifikation. Hierbei wurden neben der Morphologie auch der Immunphänotyp der Tumorzellen und genetische Veränderungen berücksichtigt. Der durch die R.E.A.L.-Klassifikation gefundene Konsensus von Pathologen aus verschiedenen Ländern und Kontinenten bildete die Grundlage für die Entstehung einer WHO⁸-Klassifikation. Zehn Komitees bestehend aus 52 Lymphom- und Leukämieexperten unter der Schirmherrschaft der zuständigen amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften erarbeiteten einen Vorschlag für die neue WHO-Klassifikation.

⁷ Revised European American Lymphomas

⁸ World Health Organization

Das Klassifikationskonzept unterscheidet sich nur geringfügig von der R.E.A.L.-Klassifikation und stellt die erste von Pathologen und Onkologen weltweit akzeptierte Einteilungstatistik der Malignen Lymphome dar.

Die folgende Tabelle zeigt einen Ausschnitt aus der WHO-Klassifikation im Vergleich mit der R.E.A.L.-Klassifikation. Die Inhalte sind aus [STEI 1999] entnommen.

B-Cell Neoplasms	
Revised European American Lymphoma Classification 1994	New WHO Lymphoma Classification Preliminary Version (December 1998)
Precursor B-Cell Diseases	Precursor B-Cell Diseases
Precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukemia	Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Peripheral B-Cell Diseases	Peripheral B-Cell Diseases
B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	B-cell chronic lymphocytic/small lymphocytic lymphoma
B-CLL-Variant: with plasmacytoid differentiation	B-CLL-Variant: with monoclonal gammopathy/ plasmacytoid differentiation
	B-cell prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma	Lymphoplasmacytic lymphoma
Mantle cell lymphoma	Mantle cell lymphoma Variant: blastic
Follicle center lymphoma, follicular Grade I, Grade II Follicular center lymphoma, diffuse, small cell [Provisional]	Follicular lymphoma Variants: Grade 1,2 Follicular lymphoma Variant Grade 3 Cutaneous follicle center lymphoma
Follicle center lymphoma, follicular Grade III	
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (low grade B-cell lymphoma of MALT type)	Marginal zone B-cell lymphoma of MALT type
Nodal marginal zone B-cell lymphoma [provisional]	Nodal marginal zone B-cell lymphoma
Splenic marginal zone B-cell lymphoma [provisional]	Splenic marginal zone B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia

B-Cell Neoplasms	
Revised European American Lymphoma Classification 1994	New WHO Lymphoma Classification Preliminary Version (December 1998)
Plasmacytoma/myeloma	Plasma cell myeloma/Plasmacytoma
Diffuse large-B-cell lymphoma	Diffuse large-B-cell lymphoma Variants: Centroblastic, immunoblastic, T-cell or histiocyte-rich, anaplastic large cell
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	Subtype: Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
	Subtype: Intravascular large B-cell lymphoma
	Subtype: Primary effusion lymphoma
Burkitt's lymphoma	Burkitt lymphoma
High grade B-cell lymphoma, Burkitt-like [Provisional]	Atypical (pleomorphic) Burkitt lymphoma

Tabelle 1: Vergleich von WHO- und R.E.A.L.-Klassifikation in Bezug auf B-Zell Neoplasien

Ähnliche Tabellen sind in [STEI 1999] für die T-Cell Neoplasms sowie für die Hodgkin's Disease angeführt. Ein Vergleich der Kiel- mit der WHO-Klassifikation ist in [KIEL 2000] zu finden.

3.2 Informatische Grundlagen

Die folgenden Begriffe sowie Definitionen wurden in Anlehnung an [SAUE 1998] sowie [VOSS 1999] definiert.

3.2.1 Informatische Begriffe

Primärschlüssel Primary-Key: Ein Attribut (Attributkombination), das eindeutig einen Tupel / Satz einer Relation bzw. Tabelle adressiert.

Fremdschlüssel Foreign-Key: Ein Attribut (Attributkombination), das in einer anderen Relation bzw. Tabelle ein Primärschlüssel ist.

Kunstschlüssel Ein neues Attribut (z.B. eine Nummer), welches speziell für den Zweck eines Primärschlüssels eingeführt wird.

3.2.2 Datenbankdesign

Unter dem Design einer relationalen Datenbank versteht man die Strukturierung von Daten und Aufteilung derselben in getrennte Relationen. Es lassen sich bei näherer Betrachtung des Datenbankdesigns zwei Hauptschritte unterscheiden: Logisches Datenbankdesign und Physisches Datenbankdesign. Zum Logischen Datenbankdesign gehört die Definition der konzeptionellen⁹ und externen¹⁰ Ebene, d.h. das logische Aufteilen der Attribute in unterschiedliche Relationen. Das Physische Datenbankdesign beinhaltet die Auswahl eines Datenbanksystems, das Definieren von Relationen und Zweitschlüsseln, sowie die Verteilung der Relationen auf verschiedene Plattenlaufwerke. Es wird in diesem Kapitel lediglich näher auf das Logische Datenbankdesign – auch Datenmodellierung genannt - eingegangen, da in dieser Arbeit bezüglich der Datenbankentwicklung die logische Konzeption im Vordergrund steht. Im folgenden sollen zwei Hilfsmittel beschrieben werden, die den Datenbankdesigner bei der Modellierung der Daten sowohl auf methodischer als auch auf visueller Ebene unterstützen.

3.2.2.1 Normalisierung

Im Hinblick auf die Erweiterbarkeit einer Datenbankstruktur ist die Normalisierung des Datenbankmodells, d.h. die Beachtung von Normalisierungsregeln bei der Modellierung der Relationen eine wichtige methodische Grundlage. In der Literatur sind mehr als fünf Normalisierungsregeln ausgewiesen, wobei jedoch die Regeln größer fünf eher eine theoretische Bedeutung haben. In der Praxis werden aus Performancegründen meist lediglich die Normalformen eins bis drei sowie die BCNF¹¹ umgesetzt. Bei der Anwendung von Normalisierungsregeln auf das Datenbankmodell, welches innerhalb dieser Arbeit entwickelt wurde, sollen ebenfalls lediglich die Normalformen eins bis drei sowie die BCNF eine Rolle spielen.

Die Gründe für die Normalisierung eines Datenbank-Schemas sind vielfältig. Normalisierungsgründe sind z.B.:

- Vermeidung von Abhängigkeiten bei Änderungsoperationen (DELETE, UPDATE, INSERT)
- Verringerung der Notwendigkeit zur Umstrukturierung (Verbesserte Erweiterbarkeit des Datenbank-Schemas)
- Beseitigung von Redundanzen
- Verständliches Datenmodell für Benutzer und Programmierer.

Die Voraussetzung für die Anwendung der Normalisierungsregeln ist die Kenntnis verschiedener Abhängigkeiten von Attributen.

⁹ konzeptionelle Ebene: enthält die logische Gesamtsicht der Daten.

¹⁰ externe Ebene: Art in der die Daten den Benutzern präsentiert werden.

¹¹ Boyce/Codd Normalform

Im folgenden sind Arten von Abhängigkeiten aufgeführt, welche in den Normalformen eins bis drei sowie in der BCNF eine Rolle spielen:

- Funktional abhängig
- Voll funktional abhängig
- Transitiv abhängig

Funktionale Abhängigkeit

In einer Relation $R(A,B)$ ist das Attribut B von dem Attribut A funktional abhängig, falls zu jedem Wert des Attributes A genau ein Wert des Attributes B gehört.

Beispiel aus Datenbankmodell (siehe Kapitel 6.3.2):

Tabelle: Studienpatient	
RP_Pat_Nr	Pat_Name
134239	Rudolf
129811	Herrmann
134239	Rudolf

Tabelle 2: Beispiel für funktionale Abhängigkeit

Der Pat_Name (Name des Patienten) ist funktional abhängig von RP_Pat_Nr (laufende Nummer der Patienten in der zentralen Pathologie-Datenbank [Primärschlüssel]).

Voll funktionale Abhängigkeit

In einer Relation $R(S1,S2,A)$ ist das Attribut A von den Attributen (Schlüsseln) $S1, S2$ voll funktional abhängig, wenn A von den zusammengesetzten Attributen ($S1, S2$) funktional abhängig ist, nicht aber von einem einzelnen Attribut $S1$ oder $S2$.

Beispiel aus Datenbankmodell (siehe Kapitel 6.3.2):

Tabelle: Material_MatUntersuchung		
Mat_Nr	MatUntersuchung_Nr	Untersuchungsergebnis
124577	2365	20
145633	2365	10
145633	2311	40
145633	2311	40

Tabelle 3: Beispiel für volle funktionale Abhängigkeit

Das Untersuchungsergebnis (A) ist weder funktional abhängig von Mat_Nr (S1) noch funktional abhängig von MatUntersuchung_Nr (S2) sondern es ist funktional abhängig von beiden Attributen zusammen.

Transitive Abhängigkeit

In einer Relation $R(S,A,B)$ ist das Attribut B vom Attribut (Schlüssel) S (der auch ein zusammengesetzter Schlüssel sein kann) transitiv abhängig, wenn A von S funktional abhängig ist, S jedoch nicht von A , und B von A funktional abhängig ist.

Für die Transitive Abhängigkeit kann kein Beispiel aus dem entwickelten Datenmodell angegeben werden, da das Modell keine transitiven Abhängigkeiten enthält.

Im folgenden werden die Definitionen für die erste bis dritte Normalform sowie die BCNF aufgeführt.

Erste Normalform

Eine Relation ist in der ersten Normalform (1NF), wenn alle Attribute nur atomare Werte beinhalten, d.h. wenn an jedem Kreuzpunkt von Attribut und Tupel¹² nur ein Wert vorzufinden ist.

Zweite Normalform

Eine Relation ist in der zweiten Normalform (2NF), wenn sie sich in der ersten Normalform befindet und jedes Nicht-Schlüssel-Attribut funktional vom Gesamtschlüssel abhängig ist, nicht aber von einzelnen Schlüsselteilen, d.h. wenn jedes Nicht-Schlüssel-Attribut voll funktional vom Schlüssel abhängig ist.

Dritte Normalform

Eine Relation ist in der dritten Normalform (3NF), wenn sie sich in der ersten und in der zweiten Normalform befindet. Ferner sind keine funktionalen Abhängigkeiten zwischen Attributen erlaubt, die nicht als Schlüssel definiert sind, d.h. es dürfen keine transitiven Abhängigkeiten auftreten.

Boyce/Codd-Normalform (BCNF)

Eine Relation ist in der Boyce/Codd-Normalform, wenn jede Determinante¹³ ein Candidate Key¹⁴ ist.

3.2.2.2 Entity-Relationship-Modell

Mit dem Entity-Relationship-Modell (ER-Modell) steht dem Datenbankdesigner eine Methode zur Verfügung, die es ihm ermöglicht das Datenmodell auf visueller Ebene darzustellen. Das ER-Modell, entworfen 1976 von Peter Pin-Shan Chen, geht nach der Top-Down-Methode vor. Im ER-Modell werden die Entitäten und deren Beziehungen zueinander festgelegt.

Unterschied Entity – Relationship – Relation

- Entity: nach der Realität funktional zusammen gehörende Attribute
- Relationship: Beziehungen der Entitäten zueinander
- Relation: Menge von Attributen nach Normalisierungsregeln.

¹² Zeilen in einer Relation

¹³ Determinante: Attribut oder Attributkombination.

¹⁴ nach [SAUE 1998] ein oder mehrere Attribute, deren Werte eindeutig sind.

Die Entity-Relationship-Modelle werden in sogenannten ER-Diagrammen dargestellt. Es sind hierfür in der Literatur verschiedene Arten der Darstellung, die sich lediglich hinsichtlich der Verwendung unterschiedlicher Symbole unterscheiden, zu finden. An dieser Stelle sollen die Bestandteile eines ER-Diagrammes anhand der in dem Tool OTW[®] Version 2.4¹⁵ zur Verfügung stehenden Symbole erläutert werden. Dieses Tool wurde innerhalb dieser Arbeit für die Erstellung des ER-Diagrammes zur Darstellung des Datenmodells benutzt. Die OTW[®] ist ein objektorientiertes Modellierungswerkzeug auf Basis der UML¹⁶ zur Unterstützung des gesamten Software-Entwicklungsprozesses. Sie bietet damit unter anderem eine graphische Oberfläche zur Erstellung eines Entity-Relationship-Diagrammes.

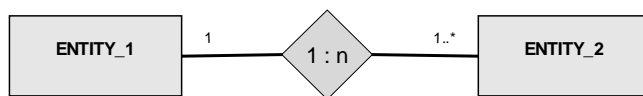


Abb. 3: Bestandteile eines Entity-Relationship-Diagrammes

Eine Entität wird durch ein Rechteck mit dem Namen der Entität dargestellt. Die Beziehung zweier Entitäten zueinander wird durch eine Linie mit einer Raute ausgedrückt. In der Raute kann die Beziehungsbezeichnung bzw. der Grad der Beziehung eingetragen werden. Es sind drei Grade von Beziehungen zwischen Entitäten zu unterscheiden:

- 1 : 1 Eins-zu-eins-Beziehung
- 1 : N Eins-zu-viele-Beziehung
- N : M Viele-zu-viele-Beziehung

Zum Zweck der genauen Spezifikation der Beziehung zwischen zwei Entitäten sind an den Beziehungslinien Kardinalitäten verzeichnet, welche die Anzahl der erlaubten Tupel angeben. Folgende Arten von Kardinalitäten werden unterschieden:

- 1 genau ein
- m .. n numerische Angabe
- 0 .. * viele (null oder mehr)
- 1 .. * viele (mindestens ein oder mehr)

Im folgenden wird ein konkretes Beispiel für die in Abbildung 3 angeführte Beziehung zwischen zwei Entitäten angegeben:

¹⁵ Objekttechnologie Werkbank [OWIS 2000]

¹⁶ Unified Modeling Language [BOOC 1998]

Unter der Annahme

Entity_1 = StudienPatient

Entity_2 = Material

liefern die Kardinalitäten folgende Aussagen:

Einem Studienpatienten wurde mindestens ein Material entnommen, es können ihm jedoch auch mehrere Materialien entnommen werden.

Ein Material ist genau einem Studienpatienten zugeordnet.

Das Entity-Relationship-Modell lässt eine Vielzahl wichtiger Aussagen über das logische Datenbankmodell zu. Es beinhaltet jedoch keine Angaben über die Attribute der Relationen. Die Attribute werden innerhalb einer Relation spezifiziert (Beispiel siehe Kapitel 6.3.2.2).

4 Daten- und Informationsfluss

4.1 Analyse bestehender Strukturen

Damit eine Konzeption bezüglich der rechnerbasierten Optimierung des Daten- und Kommunikationsflusses zwischen Referenzzentren für Pathologie und Studienzentralen erarbeitet werden kann, ist zunächst die Analyse bestehender Strukturen im Hinblick auf den Informationsfluss zwischen den beteiligten Partnern und den Referenzzentren für Pathologie erforderlich. Hierbei sollen vor allem folgende Fragestellungen erörtert werden:

- Welche Institutionen sind an dem Prozess „Einschleusen eines Patienten in eine klinische Studie“ beteiligt?
- Welche Daten fließen wann, wohin, mit welcher Berechtigung (warum) und unter welcher Bedingung?
- In welcher Form und mit welchen Mitteln werden die Daten übertragen?

Die folgende Abbildung zeigt die zum jetzigen Zeitpunkt bestehenden Daten- und Kommunikationsflüsse zwischen den beteiligten Partnern ausgehend vom Istzustand in der Studienzentrale/-biometrie Homburg/Leipzig. Aus Sicht der Studienzentralen/-biometrien München und Köln sind die Daten- und Kommunikationsflüsse weitgehend äquivalent.

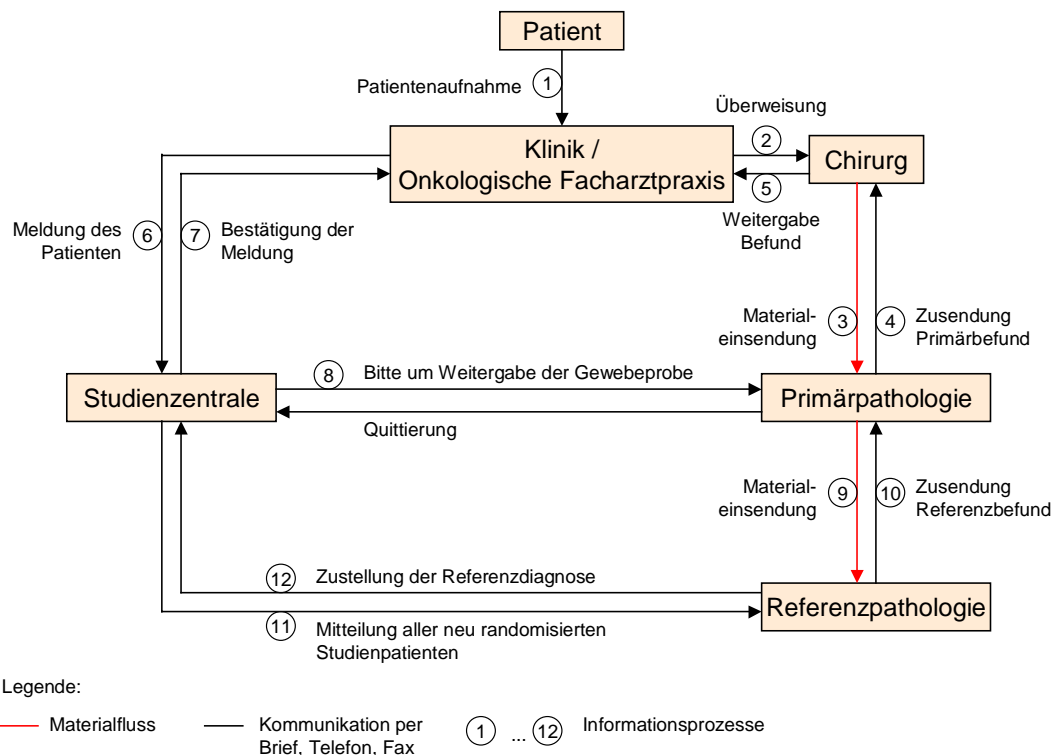


Abb. 4: Istzustand Daten- und Kommunikationsfluss

Im folgenden werden die in der Abbildung 4 dargestellten Daten- und Kommunikationsflüsse näher beschrieben sowie die ausgetauschten Daten benannt.

1 Patientenaufnahme

Der Patient kommt mit Lymphomverdacht zum Onkologischen Facharzt oder in eine Klinik. Dort werden die Anamnese sowie verschiedene Untersuchungen durchgeführt.

2 Überweisung

Bestätigt sich der Verdacht auf ein Malignes Lymphom, überweist der Onkologe den Patienten in die chirurgische Fachabteilung. Dort führt der Chirurg eine Biopsie durch, wobei im vorliegenden Fall Gewebe, z.B. Lymphknotengewebe entnommen wird.

3 Materialeinsendung

Die chirurgische Abteilung sendet die Gewebeprobe an den Primärpathologen, d.h. an die pathologische Abteilung innerhalb des Klinikums oder an ein externes pathologisches Institut. Der Primärpathologe untersucht das Gewebe und erstellt den Primärbefund.

4 Zusendung Primärbefund

Der Primärpathologe sendet den Befundbericht an die einsendende chirurgische Abteilung.

5 Weitergabe Befund

Die chirurgische Abteilung informiert den behandelnden Arzt über das Ergebnis der pathologischen Untersuchung und stellt ihm den Befundbericht des Primärpathologen zu.

6 Meldung des Patienten

Wurde durch die pathologische Begutachtung der Verdacht auf ein Malignes Lymphom bestätigt und soll der Patient in die Studie eingeschleust werden, erfolgt die Meldung des Patienten an die Studienzentrale. Hierfür sind dem Studienprotokoll die Formulare Meldebogen sowie Stagingbogen zu entnehmen und für den Patienten auszufüllen. In Anlehnung an [SCHW 1995] ist die wichtigste Voraussetzung für die Teilnahme an einer Studie jedoch die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten. Anhand der auf den eingesendeten Formularen abgefragten Ein- und Ausschlusskriterien prüft die Studienzentrale, ob der Patient sich für die Studie eignet. Wenn dies der Fall ist, wird der Patient von der Studienzentrale randomisiert. Die Randomisation erfolgt in der Studienbiometrie Leipzig bereits rechnerbasiert nach in [CHOW 1998] vorgeschlagenen Methoden.

7 Bestätigung der Meldung

Die Studienzentrale bestätigt dem behandelnden Arzt die Meldung des Patienten und teilt ihm das Randomisationsergebnis mit. Darüber hinaus erhält der behandelnde Arzt eine Mappe mit Dokumentationsbögen, die während der Behandlung des Patienten innerhalb der Studie auszufüllen und an die Studienzentrale zurück zu senden sind. Auf diesen Bögen ist die Patienten-Identifikationsnummer innerhalb der Studie verzeichnet, d.h. die zugesandten Bögen sind speziell für einen bestimmten Patienten zu verwenden. An dieser Stelle kann die Behandlung des Patienten innerhalb der Studie beginnen.

8 Bitte um Weitergabe der Gewebeprobe

Gleichzeitig bittet die Studienzentrale den Primärpathologen um die Weitergabe der Gewebeprobe an einen Referenzpathologen seiner Wahl. Diese Aufforderung erfolgt durch das Zusenden eines Formulars sowie eines Begleitbriefes an den Primärpathologen. Das Begleitschreiben ist eine Fotokopie eines Briefes, welcher von dem jeweils organisatorisch für die Studie verantwortlichen Referenzpathologen unterzeichnet ist. In diesem Brief bittet der Referenzpathologe den Primärpathologen das vorhandene Material (sofern noch nicht geschehen) an eines der Referenzzentren zur Mitbegutachtung zu senden. Das beigelegte Formular dient der Erfassung wichtiger Informationen und enthält folgende Angaben:

- Name des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten
- Studienkennzeichnung (Kurzbezeichnung der Studie)
- Studienspezifische Patientenummer
- Name des Primärpathologen
- Anschrift des Primärpathologen

Der Primärpathologe ist aufgefordert folgende Informationen auf dem Formular zu verzeichnen:

- Materialart (Lymphknoten, Lok. / Extranodalbefall / Sonstiges)
- Datum der Übersendung
- Referenzzentrum, an welches das Material eines Patienten gesendet wurde

Der Primärpathologe wird gebeten das ausgefüllte Formular zusammen mit der Materialprobe an den Referenzpathologen seiner Wahl weiterzuleiten und eine Kopie an das Studiensekretariat zu senden. Der Referenzpathologe erhält hierdurch die Information, dass es sich bei dem Patienten um einen Studienpatienten handelt. Diese Auskunft ist für den Referenzpathologen überaus wichtig, da an Material von Studienpatienten nur eingeschränkt Untersuchungen zu Forschungszwecken durchgeführt werden dürfen. Die Rücksendung der Kopie des ausgefüllten Formulars an die Studienzentrale dient dazu, die Studienzentrale zu informieren, an welches der sechs Referenzzentren das Material gesendet wurde.

9 Materialeinsendung

Der Primärpathologe sendet dem Referenzpathologen seiner Wahl das vorhandene Material. Hierbei werden ebenfalls Daten über den Patienten weitergegeben sowie oben genanntes Formular beigelegt. Im Normalfall teilt der Primärpathologe in Form eines Briefes dem Referenzpathologen folgende Daten mit:

- Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten
- Material-Eingangsnummer beim Primärpathologen
- Materialart bzw. Biopsieort
- Primärbefund

10 Zusendung Referenzbefund

Der Referenzpathologe erstellt die Referenzdiagnose und teilt diese dem Primärpathologen in Form eines Befundberichtes mit.

11 Mitteilung aller neu randomisierten Studienpatienten

Die Studienzentrale übermittelt an alle Referenzpathologen in ca. 4wöchigem Abstand die Daten (Vorname, Nachname, Geburtsdatum) der jeweiligen neu randomisierten Studienpatienten und bittet um die Mitteilung der verschlüsselten Referenzdiagnose für diese Patienten.

12 Zustellung der Referenzdiagnose

Der Referenzpathologe sendet der Studienzentrale die verschlüsselte Referenzdiagnose. Dies erfolgt derzeit uneinheitlich per Brief in Form von Word-, Excel-Tabellen oder selbst erstellten Formularen.

4.2 Diskussion bestehender Strukturen

Die Trägheit der bisherigen Datenübermittlung besonders in Bezug auf die Übermittlung der verschlüsselten Referenzdiagnose zu den Studienzentralen führt dazu, dass die Therapie vor Erhalt der Referenzdiagnose begonnen wird. Diesem Problem ist besondere Aufmerksamkeit beizumessen, da das schnelle Vorliegen einer Referenzdiagnose bei den Studienzentralen direkte Auswirkungen auf die therapeutische Behandlung des Patienten haben kann. Dies ist insbesondere der Fall, wenn der Referenzpathologe eine Diagnose stellt, die der des Primärpathologen nicht entspricht. Hierbei können folgende Fälle auftreten. Einerseits gibt es die Möglichkeit, dass der Referenzpathologe das Vorliegen einer malignen Lymphomerkrankung nicht bestätigen kann. Andererseits kann der Pathologe feststellen, dass es sich um einen anderen Lymphomtyp handelt. Beide Varianten haben gravierende Folgen, da für die Therapie unterschiedlicher Subtypen von Malignen Lymphomen ebenfalls sehr unterschiedliche Therapieschemata zugrunde liegen können. Wird die Primärdiagnose durch die referenzpathologische Begutachtung revidiert, muss die therapeutische Behandlung des Patienten innerhalb der Studie sofort abgebrochen und eine andere für den Patienten adäquate Behandlung begonnen werden. Um die Zeitdauer einer möglicherweise falschen Therapie für den Patienten so gering wie möglich zu halten, muss es das Ziel sein, die Zeitdauer zwischen Primär- und Referenzbefundung sowie die Übermittlungszeit für die Referenzdiagnose an die betreffende Studienzentrale so kurz wie möglich zu gestalten. Der optimale Zustand in der medizinischen Versorgung von Lymphompatienten wäre das Vorliegen der Referenzdiagnose vor Behandlungsbeginn.

Ein weiteres Problemfeld innerhalb der Kommunikation zwischen den beteiligten Einrichtungen stellen die Mahnprozesse dar. Derzeit übernimmt die Studienzentrale neben der Mahnung fehlender bzw. zu spät zurückgesendeter Dokumentationsbögen ebenfalls die Mahnung der Primärpathologen, wenn diese keine Rückmeldung darüber geben, an welches Referenzzentrum das Material geschickt wurde. Des Weiteren führt die Studienzentrale eine Liste mit Fällen bei denen aus ungeklärter Ursache keine Referenzdiagnose vorliegt. Diese Auflistung wird allen sechs Referenzpathologien in regelmäßigen Abständen mit der Bitte um Klärung dieser Fälle zugesandt.

Das Niveau des Mahnwesens ist in den drei Studienzentralen/-biometrien Homburg/Leipzig, Köln und München unterschiedlich ausgeprägt. Zu einem Großteil werden Mahnungen per Brief oder Fax verteilt. Fehlende Informationen, z.B. durch unleserlich oder nicht ausgefüllte Formularfelder werden per Telefon nachgefragt. Rechnerbasierte bzw. automatisierte Mahnprozesse sind bisher nur in geringem Umfang realisiert. Aus diesem Grund ist innerhalb des Projektes KOMPETENZNETZWERK MALIGNEN LYMPHOME die Entwicklung von SOPs¹⁷ sowie rechnerbasierten Werkzeugen zur Harmonisierung sowie Unterstützung des Mahnwesens in den drei Studienzentralen Homburg/Leipzig, Köln und München geplant. Die Realisierung eines gut funktionierenden Mahnwesens leistet einen erheblichen Beitrag zur Qualitätssicherung bezüglich der Dokumentation klinischer Studien.

Die bestehende Kommunikationsstruktur trägt des Weiteren dazu bei, dass unnötige Mehrfachbeurteilungen von Material innerhalb des Referenzpanels durchgeführt werden. Dies verursacht einen zusätzlichen personellen sowie materiellen Aufwand für die einzelnen Referenzzentren. Durch eine höhere Transparenz bezüglich der begutachteten Materialien eines Studienpatienten innerhalb des Referenzpanels könnten Mehrfachbeurteilung nicht nur erkannt sondern ebenfalls vermieden werden.

Aus der Sicht des Datenschutzes weist die bestehende Kommunikationsstruktur ebenfalls Mängel auf. Das Formular welches den Primärpathologen zur Weitergabe an den Referenzpathologen sowie zur Rückmeldung an die Studienzentrale zur Verfügung gestellt wird, enthält die Studienkennzeichnung sowie die studienspezifische Patientennummer. Diese Informationen sind im Grunde nicht für den Primärpathologen sondern ausschließlich für den Referenzpathologen bestimmt. Durch diese Informationsbrücke über den Primärpathologen wird das Datenschutzprinzip der Datenvermeidung und Datensparsamkeit nicht geachtet.

Das Prinzip der Datenvermeidung besagt, dass nur Daten übermittelt werden sollen, die für den betreffenden Empfänger relevant sind. In engem Bezug hierzu steht das Prinzip der Datensparsamkeit, welches die Eindämmung der immer größer und unüberschaubarer werdenden Datenflut zum Ziel hat. Darüber hinaus werden nicht nur aus Datenschutzgründen sondern ebenfalls aus Sicht der Qualitätssicherung möglichst kurze Informationswege empfohlen, da unnötige Umwege von Informationen zur Verfälschung der Originalinformation führen können.

¹⁷ Standard Operating Procedures, deutsch: Standardisierte Arbeitsanweisungen.

11a Übermittlung der Studienpatientendaten

Sobald die Studienzentrale einen Patienten neu in die Studie aufgenommen hat, veranlasst sie die rechnergestützte Übermittlung relevanter Daten dieses Patienten auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server, wobei die abzuprüfenden Daten aus technischer Sicht zunächst auf einen Transaktions-Datenbank-Server gestellt werden.

12a Übermittlung Patientendaten mit Primärdiagnose Malignes Lymphom

Die Referenzpathologie übermittelt nach referenzpathologischer Begutachtung eines Materials, anhand dessen die Primärdiagnose Malignes Lymphom gestellt wurde, relevante Patientendaten, Daten über das Material sowie Daten bezüglich der Referenzdiagnose an den zentralen Pathologie-Datenbank-Server, wobei die abzuprüfenden Daten aus technischer Sicht zunächst auf einen Transaktions-Datenbank-Server gestellt werden.

Die übermittelten Daten seitens der Studienzentralen und der Referenzpathologien werden auf dem Transaktions-Datenbank-Server zwischengespeichert und abgeglichen. Der Abgleich ist über Patienten-Identifikationsdaten, die in beiden Einrichtungen (Studienzentralen, Referenzpathologien) vorliegen, möglich. Mit diesem Datenabgleich kann zu jedem Studienpatienten aus einer der drei Studienzentralen der zugehörige Referenzpathologie-Datensatz gefunden werden. Hierdurch entsteht die Information, bei welchem Referenzzentrum das Material eines Studienpatienten lagert und befundet wurde. Der Vorgang des Datenabgleichs auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server wird im Kapitel 6.4.2 Inhaltliche Integration näher erläutert. Nachdem zwei zusammengehörende Datensätze identifiziert wurden, erhält die betreffende Studienzentrale sowie die betreffende Referenzpathologie die für sie jeweils relevanten Daten.

11b Information Studienpatient

Der betreffenden Referenzpathologie wird die Information zur Verfügung gestellt, dass es sich bei dem Patienten um einen Studienpatienten handelt und innerhalb welcher Studie der Patient therapiert wird.

12b Übermittlung der Referenzdiagnose

Der Studienzentrale wird die Referenzdiagnose sowie die Information, bei welchem der sechs Referenzzentren Material des Studienpatienten befundet wurde, übermittelt.

5 Dokumentationskonzept für die Referenzpathologie

5.1 Medizinische Dokumentation in den Referenzpathologien

Die medizinische Dokumentation in den Referenzpathologien wird durch den Einsatz von Dokumentations- und Archivierungssystemen für Befunde unterstützt. Innerhalb der am Kommunikationsverbund beteiligten Referenzzentren für Lymphompathologie sind zwei unterschiedliche Befundsysteme im Einsatz. Die Referenzpathologien Berlin und Frankfurt am Main arbeiten mit dem System DC-PATHOS [DCSY 2000], die anderen vier Referenzpathologien nutzen das System PAS [COMP 2000]. Diese beiden Systeme sind die am häufigsten eingesetzten Software-Programme dieser Art in Pathologischen Instituten an deutschen Universitäten und bieten dem Anwender eine Vielzahl relevanter Funktionen an. Für die genaue Analyse der Systeme im Hinblick auf die Datenbankstruktur sowie die Datenverwaltung sind folgende Funktionen zu untersuchen:

- Datenerfassung / Patientenverwaltung
- Datenaufbereitung/ -anzeige
- Befundverwaltung
- Diagnosedokumentation
- Anbindung an Krankenhaus-Informationssystem (KIS)

Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht über die Basisfunktionalitäten der Systeme DC-PATHOS und PAS dar, wobei anzumerken ist, dass sich die o.a. Funktionen beider Systeme nur geringfügig unterscheiden.

Funktionalität	DC-PATHOS	PAS
Datenerfassung / Patientenverwaltung	Erfassung von Patienten- u. Materialdaten Patienten-Wiedererkennung zur Vermeidung von Dublettenbildung und für die automatische Verknüpfung mit den Vorbefunden	Erfassung von Patienten- u. Materialdaten Patienten-Wiedererkennung zur Vermeidung von Dublettenbildung und für die automatische Verknüpfung mit den Vorbefunden
Datenaufbereitung/ -anzeige	Anzeige verschiedener Übersichten, z.B. Übersicht der aktuellsten Fälle eines Einsenders in chronologischer Reihenfolge sortiert	Anzeige verschiedener Listen

Funktionalität	DC-PATHOS	PAS
Befundverwaltung	Befunderstellung programmgesteuerte Druckaufbereitung für den Druck der Befunde verschiedene Arten der Befundübermittlung <ul style="list-style-type: none"> • automatisches Faxen • Befundkommunikation über Telekom-Mailbox mit Hilfe des von der Bundes-KV¹⁸ vorgegebenen und zertifizierten Standards LDT¹⁹ • Kommunikation mit einem Krankenhausinformationssystem (KIS) nach der Standard-Kommunikations-Schnittstelle HL7²⁰. Befundarchivierung	Befunderstellung Druckaufbereitung verschiedene Arten der Befundübermittlung <ul style="list-style-type: none"> • per Fax • Befundkommunikation über Telekom-Mailbox mit Hilfe des von der Bundes-KV vorgegebenen und zertifizierten Standards LDT • Kommunikation mit einem Krankenhausinformationssystem (KIS) nach der Standard-Kommunikations-Schnittstelle HL7.
Diagnosedokumentation	Möglichkeit der Kodierung nach den Klassifikationssystemen SNOMED ²¹ , ICDO-M ²² , ICDO-C ²³ , ICD10 ²⁴ sowie dem Heidelberger Schlüssel	Möglichkeit der Kodierung nach dem Klassifikationssystem ICD10
Anbindung an Krankenhaus-Informationssystem (KIS)	Patientendatenübernahme aus dem KIS in DC-PATHOS Schnittstellenformat: HL7	Patientendatenübernahme aus dem KIS in PAS Schnittstellenformat: HL7

Tabelle 4: Basisfunktionalitäten der lokalen Befundverwaltungssysteme

Neben den Basisfunktionalitäten für die Dokumentation und Archivierung von Befunden, werden zusätzlich weitere Module für die Unterstützung der Arbeit der Pathologen angeboten. Beide Systeme enthalten ein Modul für das digitale Diktieren sowie für die KV-Abrechnung. Das Pathologie-Anwendungs-System PAS stellt des weiteren ein Scan-System zur halbautomatischen Erfassung von Überweisungsscheinen bereit.

5.2 Dokumentationsmerkmale zur Qualitätssicherung

Innerhalb der oben angeführten Systeme werden außerhalb des Befundtextes Daten wie Patientenstammdaten, minimale Angaben zum Material, z.B. die Material-Eingangsnummer sowie die Diagnose verschlüsselt in ICD10 erfasst. Alle weiteren Informationen insbesondere zur Befundung des Materials sind innerhalb des Befundtextes niedergeschrieben.

¹⁸ Kassenärztliche Vereinigung

¹⁹ Labor Daten Transferschnittstelle

²⁰ Health Level 7

²¹ Systematisierte Nomenklatur der Medizin [WING 1984]

²² International Classification of Diseases for Oncology – Morphologie der Neubildungen

²³ International Classification of Diseases for Oncology – Bösartige Neubildungen

²⁴ International Classification of Diseases Version 10 [LEIN 1995]

Im Rahmen der Vernetzung der Referenzzentren für Pathologie ist es im Hinblick auf die Qualitätssicherung das Ziel weitere Daten, insbesondere zu dem befundeten Material zu erfassen und auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server zu übertragen. Hierdurch soll ein Datenpool bereitgestellt werden, aus dem relevante Daten u.a. für Auswertungen innerhalb definierter Forschungsprojekte extrahiert werden können. Für die Erfassung der zusätzlichen forschungsrelevanten Daten sind die Datenbankstrukturen innerhalb der Befund-Dokumentations- und Archivierungssysteme DC-PATHOS und PAS nicht ausreichend. Aus diesem Grund ist es in einem ersten Schritt notwendig, genau die Daten zu identifizieren, welche innerhalb des lokalen Befundverwaltungssystems abgelegt sind und somit übernommen werden können. Im zweiten Schritt sind die zusätzlichen relevanten Dokumentationsmerkmale zu definieren.

Für die Datenübernahme aus den lokalen Befundverwaltungssystemen stehen folgende Dokumentationsmerkmale in Bezug auf Patient sowie Material zur Verfügung:

- Vorname des Patienten
- Nachname des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten
- Patientenidentifikationsnummer innerhalb der Referenzpathologie
- Fallnummer (Nummer in Bezug auf den Aufenthalt des Patienten in der Klinik, welche beispielsweise aus dem zentralen Patientenverwaltungssystem SAP übernommen werden kann)
- Material-Eingangsnummer

Die Daten, welche zusätzlich erfasst werden sollen, beziehen sich im Wesentlichen auf nähere Angaben zu dem Material sowie auf die angewendeten Untersuchungstechniken und -ergebnisse. Relevante Daten in Bezug auf das Material beinhalten im Wesentlichen folgende Aspekte:

- einsendendes Institut (Primärpathologie)
- Materialart
- Aufbewahrungsort des Materials
- Aufbewahrungsform des Materials
- Datum des Materialeingangs

Die konkreten Daten sind im Kapitel 6.5 Virtuelle Material-Datenbank näher spezifiziert.

Für die Diagnostik der Malignen Lymphome insbesondere für die Spezifizierung der Subtypen spielen insbesondere immunhistochemische Untersuchungen eine wesentliche Rolle.

Die Festlegung der durchzuführenden immunhistochemischen Untersuchungen ist studien-spezifisch und obliegt dem Referenzpanel, d.h. zu Beginn einer Lymphomstudie legt das Referenzpanel das innerhalb der Studie zu untersuchende Antigenprofil fest.

Die Dokumentation bezüglich dieser Untersuchungen erfolgt derzeit papierbasiert, wobei jede Referenzpathologie hierfür ihr eigenes Formular benutzt. Aus diesem Grund ist es angebracht das Wissen über die Durchführung immunhistochemischer Untersuchungen sowie die Untersuchungsergebnisse für die Studienpatienten für alle sechs Referenzzentren zur Verfügung zu stellen. Da es sich hierbei nicht nur um die Ablage von Daten in der Datenbank handelt, sondern um die Hinterlegung von gemeinsamem Wissen, werden die Informationen zum Antigenprofil innerhalb des Data Dictionaries, welches den Referenzpathologen zur Verwaltung gemeinsamen Wissens zur Verfügung gestellt werden soll, abgelegt. Nähere Ausführungen zu den einzelnen Dokumentationsmerkmalen bezüglich immunhistochemischer Untersuchungen sind im Kapitel 5.3 Definition von Untersuchungsmerkmalen zu finden.

Zu den wichtigsten und zugleich am schwierigsten handhabbaren Dokumentationsmerkmalen gehört die Referenzdiagnose. Wie bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt unterstützen die im Einsatz befindlichen lokalen Befundverwaltungssysteme die Diagnosedokumentation durch die Bereitstellung allgemeiner Klassifikationssysteme, wie z.B. ICD10. Für die Einteilung Maligner Lymphome existieren jedoch mehrere spezielle Klassifikationen, in denen die einzelnen Subtypen der Erkrankung unterschieden werden. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um die Kiel-, R.E.A.L.- sowie die WHO-Klassifikation.

Bei vorliegender Grobdiagnose Malignes Lymphom sind diese Klassifikationssysteme zur Verschlüsselung der Referenzdiagnose besser geeignet als ein allgemeiner Onkologieschlüssel, wie z.B. der ICD-O, da die Diagnose wesentlich differenzierter angegeben werden kann. Die einzelnen Referenzzentren für Pathologie verwenden jedoch unterschiedliche spezielle Klassifikationssysteme, welche sich überlappen und teilweise nicht eindeutig ineinander abbildbar sind. Somit ist die Vergleichbarkeit der in den einzelnen Referenzzentren erstellten Diagnosen nicht gegeben. Das Referenzpanel ist jedoch bestrebt, sich auf die Verwendung eines einheitlichen Klassifikationsschemas zur Diagnoseverschlüsselung zu einigen. Dies ist ein wichtiger Schritt in Richtung der Harmonisierung von Dokumentationsprozessen innerhalb des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie.

5.3 Definition von Untersuchungsmerkmalen

5.3.1 Einleitung und Motivation

Innerhalb des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME werden in der medizinischen Dokumentation von den unterschiedlichen Partnern eine Vielzahl heterogener Daten erhoben, für die derzeit noch keine einheitlichen Definitions- und Dokumentationskriterien vorhanden sind. In Anlehnung an [HELL 1999-2] gilt als Voraussetzung für die Harmonisierung der Dokumentation innerhalb des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME ein einheitliches

auf dem Konsens der Partner beruhendes Begriffslexikon. Dies bietet die Grundlage für die Entwicklung eines gemeinsamen Data Dictionary, welches insbesondere im Hinblick auf den Aspekt der Qualitätssicherung von Bedeutung ist.

Das Data Dictionary, welches von allen Partnern des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME gepflegt werden soll, ist sowohl aus biometrischer Sicht (Vergleichbarkeit, Aussagekraft, Konsistenzprüfung, Auswertung) als auch aus informatischer Sicht (Datenbankdefinition, Schnittstellen) dringend erforderlich. Das Data Dictionary beinhaltet die Definition von Begriffen bzw. Dokumentationsmerkmalen, wobei vor allem Informationen zu den Bestimmungsverfahren sowie Abweichungen von internationalen Guidelines zu vermerken sind. Darüber hinaus werden Verweise auf relevante Literatur zu den einzelnen Fachgebieten sowie Variablen zur Statusbestimmung von Patienten, zur Bestimmung der Auswertbarkeit und logische Größen zum Workflow bereitgestellt. Das Data Dictionary wird in einer strukturierten Form als Datenbank abgelegt.

Den Referenzzentren für Pathologie wird ebenso wie allen anderen Partnern des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME das Data Dictionary in vollem Umfang zur Verfügung gestellt. Relevante Inhalte für das Referenzpanel sind insbesondere einheitliche Definitions- sowie Dokumentationsvereinbarungen in Bezug auf histopathologische und immunhistochemische Untersuchungen, die in den einzelnen Referenzzentren für Pathologie durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden derzeit nicht einheitlich erfasst, d.h. jede Referenzpathologie verwendet für die Dokumentation selbst individuell erstellte Formulare. Die Harmonisierung dieser Dokumentationsprozesse ist die Voraussetzung für die Entwicklung eines gemeinsamen Data Dictionary.

In der ersten Realisierungsstufe sollen gemeinsam erarbeitete und akzeptierte Richtlinien zur Dokumentation von histochemischen Untersuchungen integriert werden. Im weiteren Verlauf des Projektes kann dann das Data Dictionary schrittweise um weitere Dokumentationsmerkmale erweitert werden. Die Aufnahme von Details zur Durchführung immunhistochemischer Untersuchungen in das Data Dictionary ist in der ersten Realisierungsstufe nicht vorgesehen, da die hierfür erforderlichen personellen und zeitlichen Ressourcen zur Bewältigung des erforderlichen Mehraufwandes für die Dokumentation derzeit in den einzelnen Referenzpathologien nicht bereitgestellt werden können.

Ziele eines umfassenden Data Dictionary für das Referenzpanel sind:

1. Harmonisierung bzw. Standardisierung hinsichtlich relevanter Dokumentationsprozesse in den Referenzpathologien, z.B. durch die Definition von SOPs
2. Qualitätssicherung bezogen auf die Durchführung von Untersuchungen
3. Wiederverwendbarkeit von Begriffen und deren Inhalten, z.B. bei der Definition von Forschungsprojekten
4. Auswertbarkeit relevanter Daten

Für ein besseres inhaltliches Verständnis der nachfolgenden Konzeption soll an dieser Stelle ein Hinweis zur Benennung immunhistochemischer Untersuchungen gegeben werden. Immunhistochemische Untersuchungen basieren auf dem Prinzip einer Antigen-Antikörper-Reaktion, d.h. es wird die Konzentration eines Antigens bzw. eines Antikörpers bestimmt.

Für die Benennung der Untersuchung wird das Antigen bzw. der Antikörper angegeben, welcher durch den Test nachgewiesen wird.

5.3.2 Konzeption

Die folgende Konzeption behandelt statische Aspekte der Definition immunhistochemischer Untersuchungen innerhalb des Data Dictionaries, d.h. die Untersuchungen werden strukturiert beschrieben beispielsweise hinsichtlich möglicher Messverfahren oder der Kodierungsform der Ergebnisse. Dynamische Aspekte, d.h. Schlussfolgerungen mittels regelbasierten Wissens werden hier nicht betrachtet.

In Anlehnung an [HELL 1999-2] soll im folgenden zunächst auf die konzeptuellen Vorarbeiten in Bezug auf die Definition eines Begriffes eingegangen werden:

Für der Umsetzung des Data Dictionaries ist ein gemeinsamer Konsens bei allen beteiligten Partnern, d.h. bei allen sechs Referenzzentren für Pathologie über die abzubildenden Begriffe unbedingt notwendig. Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass durch den Prozess der Konsensfindung ein erheblicher Beitrag zum Erhalt von einheitlichen und eindeutigen Begriffsbeschreibungen geleistet wird.

Die Methode zur Konsensfindung sollte in jedem Fall durch eine strukturierte Herangehensweise gekennzeichnet sein, mit der ein Konsens hinsichtlich der Definition und der eindeutigen Beschreibung von Begriffen erzielt werden kann.

Das Konzept für eine Methode zur Konsensfindung stellt eine Voraussetzung für die Entwicklung von Softwarewerkzeuge für die Unterstützung des Konsensfindungsprozesses dar. Bei der Findung eines Konsens kann beispielsweise wie folgt schrittweise vorgegangen werden:

- Definition von Begriffen durch ein Entwicklerteam
- Freigabe des Begriffes zur Begutachtung
- Bewertung durch ein Gutachterteam
- Freigabe oder Überarbeitung

Des weiteren muss vor dem Aufbau des Data Dictionaries zunächst festgelegt werden, wie ein Begriff definiert bzw. charakterisiert werden kann. Ein Konzept für die Definition von Begriffen sollte u.a. folgende Fragen beantworten:

- Welche Informationen sind für die Beschreibung einer immunhistochemischen Untersuchung relevant?
- Wie lassen sich diese Informationen übersichtlich strukturieren?

Die Quellen für die Beantwortung der ersten Frage sind die von den einzelnen Referenzpathologien erstellten Formulare. Weitere Informationen zur Immunhistochemie wurden durch Gespräche mit den Referenzpathologen vor Ort akquiriert.

Eine Lösungsansatz zur Beantwortung der zweiten Frage ist im folgenden dargestellt:

Immunhistochemische Untersuchungen werden in der folgenden Konzeption durch Klassen von Eigenschaften (Attribute) näher beschrieben:

- U_Definition
- Gueltigkeitsdauer
- Messverfahren
- Anwendungsbezug
- Kodierungsform

Jede dieser Attributklassen ist durch mehrere Eigenschaften spezifiziert.

Attributklasse U_Definition

Die Attributklasse U_Definition ist durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

- Identifikations_Name [z.B. IgG]
- Langbezeichnung [z.B. Immunglobuline der Klasse G]
- Synonym
- Autor
- Erstellungsdatum

Durch diese Merkmale wird eine immunhistochemische Untersuchung eindeutig definiert. Der Identifikations_Name ist die Benennung für die Untersuchung, die aus allen Synonymen als Vorzugsbenennung ausgewählt wurde. Über diese Benennung kann die Untersuchung eindeutig identifiziert werden. Alle weiteren Bezeichnungen sind als synonyme Begriffe im Attribut Synonym abgelegt. Darüber hinaus wird eine Langbezeichnung sowie der Autor und das Erstellungsdatum angegeben.

Attributklasse Gueltigkeitsdauer

Die Attributklasse Gueltigkeitsdauer ist durch die folgenden zwei Eigenschaften gekennzeichnet:

- Gueltigkeitsbeginn
- Gueltigkeitsende

Der Gueltigkeitsbeginn ist das Datum, ab dem die Untersuchung durchgeführt wird und das Gueltigkeitsende gibt an ab welchem Datum keine Notwendigkeit mehr für die Durchführung der Untersuchung besteht. Ein Grund hierfür könnte sein, dass sich eine neuere

Methode mit einer höheren Nachweissicherheit etabliert hat und die alte Untersuchungsmethode ablöst.

Attributklasse Messverfahren

Wie bereits erwähnt, werden in der ersten Realisierungsstufe keine spezifischen Angaben über das verwendete Messverfahren in das Data Dictionary aufgenommen. Die Attributklasse Messverfahren wurde jedoch bereits in die Struktur aufgenommen und mit dem Attribut Nachweissubstanz versehen:

- Nachweissubstanz [z.B. L26, ...]

Hier werden die Substanzen angegeben, welche für den Nachweis der Antigene bzw. Antikörper möglich sind.

Attributklasse Anwendungsbezug

Die Attributklasse Anwendungsbezug enthält folgende Attribute:

- Einstufung [Fakultativ, Obligat]
- Bedingung

Hiermit wird angegeben ob eine Untersuchung durchgeführt werden muss oder ob dem Pathologen die Durchführung freisteht. Diese Einstufung kann von einer Bedingung abhängig sein, z.B. sind bestimmte Untersuchungen erforderlich, um eine gewisse histopathologische Veränderung nachzuweisen.

Attributklasse Kodierungsform

Die Attributklasse Kodierungsform ist durch die folgenden Eigenschaften gekennzeichnet:

- Qualitatives_Merkmal [z.B. ordinal, nominal, dichotom]
- Quantitatives_Merkmal [z.B. stetig, diskret]

Diese Attribute dienen dazu den Typ des Ergebnisses der Untersuchung zu bestimmen. Die Einteilung in qualitatives und quantitatives Merkmal ist jedoch noch sehr grob. Aus diesem Grund werden die Attribute im folgenden selbst zu Attributklassen erhoben, um spezifischere Angaben zum Ergebnistyp ausdrücken zu können.

Attributklasse Qualitatives_Merkmal

Die Attributklasse Qualitatives_Merkmal wird durch folgenden alternativ zu verwendende Eigenschaften näher beschrieben:

- Ordinales_Merkmal [z.B. selten, normal, häufig]
- Nominales_Merkmal [z.B. centro-, immunoblastisch]
- Dichotomes_Merkmal [z.B. vorhanden, nicht_vorhanden]

Attributklasse Quantitatives_Merkmal

Die Attributklasse `Quantitatives_Merkmal` wird durch folgenden alternativ zu verwendende Eigenschaften näher beschrieben:

- `Stetiges_Merkmal` [z.B. 3.45, 3.77, ...]
- `Diskretes_Merkmal` [z.B. 2, 2.5, 3, 3.5, ...]

Attributklasse Ordinales_Merkmal

Zur Attributklasse `Ordinales_Merkmal` gehört unter anderem folgendes Attribut:

- `Intervall`

Attributklasse Intervall

Für die vollständige Beschreibung eines Intervalls sind folgende Attribute erforderlich:

- `Anz_Intervalle` [4]
- `Einheit` [%]
- `Untere_I_Grenze` [0] [31] [71] [91]
- `Obere_I_Grenze` [30][70] [90] [100]

Mit Hilfe der oben dargestellten Strukturierung zu immunhistologischen Untersuchungen können diese einheitlich definiert, eingestuft sowie die Kodierung der Untersuchungsergebnisse spezifiziert werden. Somit wird den sechs Referenzzentren für Pathologie eine Basis zur Verfügung gestellt, mit der sie die Vorteile einer harmonisierten Dokumentation nutzen können. Durch Festlegung einheitlicher Definitionsmuster wird die Grundlage für die institutsübergreifende Vergleichbarkeit und Auswertbarkeit von Untersuchungsergebnissen geschaffen. Dies stellt ebenfalls die Basis für eine umfassende Auswertung von Untersuchungsdaten bereit. Des weiteren können die Untersuchungsverfahren durch die integrierten Gültigkeitsangaben in Bezug auf ihre medizinische Bedeutung bewertet werden.

Innerhalb des weiteren Realisierungsvorgehens in Bezug auf die Vernetzung des Referenzpanels kann das Data Dictionary um Definitionen weiterer Dokumentationsmerkmale, welche in den Referenzzentren für Pathologie von Bedeutung sind, erweitert werden. Zum Beispiel könnte ein einheitlicher Aufbau eines Befundtextes innerhalb des Data Dictionaries vereinbart werden.

6 Konzeption für die Datenintegration

6.1 Anforderungen an die Kommunikationsinfrastruktur

Das Ziel einer verbesserten Kommunikationsinfrastruktur ist die effizientere Gestaltung der zeitkritischen Informationswege. Hierbei steht insbesondere die Beschleunigung der Informationsprozesse bezüglich der Mitteilung der Referenzdiagnose an die Studienzentralen im Vordergrund. Dies kann durch die Realisierung der geplanten rechnergestützten Verfahren erreicht werden.

Eine der wichtigsten Anforderungen an die Kommunikationsinfrastruktur in Bezug auf die zu realisierende rechnerbasierte Kommunikation zwischen Studienzentralen und Referenzpathologien ist die Gewährleistung der Kommunikationssicherheit. In diesem Zusammenhang spielen drei zentrale Begriffe bzw. Ziele eine wesentliche Rolle: Vertraulichkeit, Authentizität und Integrität.

Vertraulichkeit bedeutet, dass während der Kommunikation zwischen zwei Rechnern über eine Punkt-zu-Punkt-Verbindung, nur autorisierte Personen Zugriff auf die ausgetauschten Daten haben. Dies kann durch den Einsatz adäquater Verschlüsselungsmechanismen sichergestellt werden.

Authentizität eines Benutzers bedeutet die zweifelsfreie Feststellung seiner Identität. Dies ist die Voraussetzung dafür, dass an Benutzer gekoppelte Berechtigungsprofile greifen. Die Identität des Absenders eines elektronischen Dokumentes ist zum Beispiel durch die digitale Unterschrift bzw. digitale Signatur möglich.

Integrität der Daten bedeutet, dass eine Manipulation von Daten auf dem Übertragungsweg ausgeschlossen bzw. zuverlässig erkannt werden muss. Die Integrität von Daten kann zum Beispiel durch kryptographische Hash Funktionen garantiert werden.

Die geplante Kommunikationsinfrastruktur sollte ebenfalls den Anforderungen des Datenschutzes entsprechen. Hierfür sind grundlegende Prinzipien bezüglich des Datenschutzes einzuhalten:

- Datenvermeidung und Datensparsamkeit
- Reduzierung der Verarbeitung personenbezogener Daten
- Schaffung eines Höchstmaßes an Transparenz der Verarbeitung
- Gewährleisten einer möglichst effizienten Verarbeitungskontrolle

Es ist zu prüfen, ob speziell für die Realisierung der geplanten Kommunikationsstruktur ein Datenschutzkonzept erarbeitet werden muss.

6.2 Inhalte des zentralen Pathologie-Datenbank-Servers

Der zentrale Pathologie-Datenbank-Server soll in seiner Funktion als Datenpool die Plattform für den Datenaustausch sowohl innerhalb des Referenzpanels als auch zwischen den Studienzentralen und den einzelnen Referenzzentren dienen. Daten, welche zum Zweck des Austausches zwischen den genannten Einrichtungen auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server abgelegt werden sollen, sind unter anderem aus referenzpathologischer Sicht relevante Daten zu Studienpatienten. Bevor diese Patientendaten permanent auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server gespeichert werden können, ist es notwendig einen Abgleich zwischen den übertragenen Daten aus den beteiligten Einrichtungen zu realisieren. Für diesen Datenabgleich ist die Übermittlung der eingehenden Patientendaten sowohl seitens der Referenzpathologien als auch seitens der Studienzentralen auf einen Transaktions-Datenbank-Server vorgesehen. In dieser Datenbank werden die ankommenden Datensätze temporär, d.h. mit einer begrenzten Verweildauer abgelegt und somit für den Abgleich bereitgestellt. Nach einem erfolgreichen Abgleich zweier Datensätze wird ein Teil der Daten automatisch in die permanente Datenhaltung überführt, d.h. auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server übertragen. Zu den temporären Inhalten, welche zunächst auf dem Transaktions-Datenbank-Server abgelegt werden, zählen von Seiten der Referenzpathologien Daten von Studien- sowie Nichtstudienpatienten mit der Primärdiagnose Malignes Lymphom. Von den Studienzentralen werden entsprechend relevante Daten zu den Studienpatienten auf den Transaktions-Datenbank-Server übertragen.

Neben relevanten Studienpatientendaten werden auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server ebenfalls Informationen abgelegt, welche sowohl für die Referenzpathologien als auch die Studienzentralen von Nutzen sind. Hierzu zählen vor allem die Adressen der am Kommunikationsverbund beteiligten Partner. Somit soll die Datenbank des zentralen Pathologie-Datenbank-Servers die Adressdaten der sechs Referenzpathologien Würzburg, Berlin, Lübeck, Frankfurt am Main, Kiel und Ulm, der drei Studienzentralen Homburg/Leipzig, Köln und München enthalten. Des weiteren besteht die Möglichkeit die Adressen aller Primärpathologen in Deutschland auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server abzulegen.

Die Adressen der Primärpathologen sind bereits innerhalb einer Datenbank gespeichert, welche von der Referenzpathologie Würzburg gepflegt wird. Darüber hinaus unterhält der Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. eine Adressdatenbank, welche die Adressen aller deutschen Pathologen enthält. Diese Quellen kommen für eine mögliche Datenübernahme in Betracht, wobei jedoch im vorhinein eine Prüfung der Vollständigkeit sowie der Aktualität dieser Adressdatenbanken zu prüfen ist. Es ist jedoch noch abzuklären, ob die Adressdaten der Primärpathologen auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server allen beteiligten Einrichtungen zur Verfügung gestellt werden sollen, da dann Beziehungen zwischen Primärpathologien und Referenzpathologien hinsichtlich der Häufigkeit der Konsultationen nachvollziehbar wären.

Die in den Referenzpathologien zur Diagnoseverschlüsselung verwendeten Klassifikationsschemata (siehe Kapitel 5.2) sollen ebenfalls auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server zur Verfügung gestellt werden.

Die Klassifikationsschemata zur Spezifizierung der Erkrankung Maligne Lymphome beinhalten die einzelnen Bezeichnungen der Subtypen sowie die zugehörige Nummer zur Verschlüsselung des Subtyps. Da in den einzelnen Referenzpathologien derzeit unterschiedliche Klassifikationen im Einsatz sind, ist es erforderlich mehrere Klassifikationsschemen innerhalb der zentralen Datenbank abzubilden. Darüber hinaus ist es im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Diagnosen notwendig, eine eindeutige Zuordnung von Diagnosen eines Klassifikationsschemas zu den Diagnosen eines anderen Klassifikationsschemas zu realisieren. Hierbei ergibt sich jedoch die Schwierigkeit, dass kein mathematisches Abbildungsverfahren gefunden werden konnte, das eine bidirektionale eindeutige Abbildung von verschiedenen Klassifikationen, (z.B. WHO- <-> Kiel-Klassifikation) zulässt. Der Grund hierfür liegt darin, dass für die Einteilung in Subtypen innerhalb verschiedener Klassifikationen unterschiedliche Merkmale zugrunde gelegt werden.

Vor diesem Hintergrund wurde durch das Referenzzentrum Würzburg ein Vorschlag erarbeitet, der vorsieht eine vom Referenzpanel zu beschließende Matrix zu entwickeln, in der die einzelnen Diagnosen aller Klassifikationsschemen den Diagnosen eines ebenfalls vom Panel beschlossenen Klassifikationsschemas mit der Bezeichnung „Panel-Diagnosen“ zugeordnet werden. Hierbei ist in Kauf zu nehmen, dass einige Felder in der Matrix leer bleiben, da in einer konkreten Klassifikation keine Entsprechung zu einer Diagnose aus den „Panel-Diagnosen“ vorliegt. Die folgende Tabelle zeigt, wie eine Matrix für die Zuordnung von Diagnosen aussehen kann:

Panel-Diagnose	WHO	Kiel	Datum
DLBCL	DLBCL		01.08.1994
CB-poly	DLBCL	CB-poly	01.08.1997
Nasales PTCL	PTCL nasal/nasal type		13.05.1998
Folikuläres Lymphom Grad 3	Folikuläres Lymphom Grad 3	CB-foll	14.01.2000

Tabelle 5: Beispiel für die Zuordnung von Diagnosen verschiedener Klassifikationssysteme (entnommen aus Vortragsvorlage der Referenzpathologie Würzburg)

Mit der Ablage verschiedener Klassifikationsschemen und der Zuordnung der darin klassifizierten Diagnosen wird den sechs Referenzpathologien eine gemeinsame Basis zur Diagnoseverschlüsselung bei Patienten mit Malignem Lymphom bereitgestellt.

Durch die Gewährleistung einer einheitlichen Verschlüsselung in den beteiligten Referenzpathologien bekommen darüber hinaus die Studienzentralen die Möglichkeit übergreifende Statistiken in Bezug auf die Häufigkeit der einzelnen Lymphomerkrankungen zu erstellen. In einer zweiten Stufe strebt das Referenzpanel eine Einigung über die Verwendung einer einzigen Klassifikation zur Einteilung der Malignen Lymphome an. Ein Konsens hierüber würde die Qualität im Hinblick auf die Eineindeutigkeit der Diagnoseverschlüsselung sowie in Bezug auf die Güte der Auswertbarkeit wesentlich erhöhen.

Der zentrale Pathologie-Datenbank-Server wird des weiteren ein Data Dictionary für die Ablage gemeinsamen Wissens der Referenzpathologien enthalten. In der ersten Realisierungsstufe ist die Ablage von Informationen zu immunhistologischen Untersuchungen geplant. Die Erstellung eines umfassenden Data Dictionarys für die Referenzpathologen ist derzeit nicht realisierbar, da dies einen erheblich höheren Dokumentationsaufwand in den einzelnen Referenzpathologien bedeuten würde. Darüber hinaus steht die Erarbeitung gemeinsamer Standards z.B. in Bezug auf die Erstellung von SOPs für die Durchführung einer bestimmten Untersuchung noch am Beginn der Entwicklung. In Folge einer zu erwartenden Erweiterung sowie einer Harmonisierung der Dokumentationsprozesse innerhalb des Referenzpanels wird das Data Dictionary in Zukunft entsprechend um weitere Inhalte ergänzt werden. Somit ist die Erweiterbarkeit eine der wichtigsten Anforderungen an das zu entwickelnde Datenmodell für das Data Dictionary.

Ein Teil der Datenbank auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server soll neben den Patientendaten Angaben zu Material von Studienpatienten enthalten. Informationen über das Material von Studienpatienten z.B. im Hinblick auf dessen Verbleib werden zur Zeit nicht zentral erfasst. Das Referenzpanel für Lymphknotenpathologie erkannte jedoch die Notwendigkeit, derartige Informationen bereitzustellen, um eine Nachverfolgung von Material im Hinblick auf die Realisierung von Forschungsprojekten zu ermöglichen. Vor diesem Hintergrund wird der Aufbau einer virtuellen Material-Datenbank angestrebt. Der Begriff virtuell ist im Zusammenhang mit der Material-Datenbank so zu verstehen, dass das Material nicht wirklich in der Datenbank abgelegt bzw. verwaltet wird, sondern lediglich Verweise auf den Aufbewahrungsort des Materials gespeichert sind.

In der virtuellen Material-Datenbank sollen in der ersten Realisierungsstufe allgemeine Informationen über die Art, den Aufbewahrungsort sowie die Aufbewahrungsform von Gewebe von Studienpatienten abgelegt werden. Hierfür sollen in den Referenzpathologien bereits rechnerbasiert erhobene Daten in Bezug auf das Material auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server übertragen werden. Das Ziel ist die Nachverfolgung von Material eines Studienpatienten, um bei Nachforderungen von Material für bestimmte Untersuchungen einen möglichst schnellen Zugriff auf das Material gewährleisten zu können. Die derzeitige Dokumentation in den Referenzpathologien in Bezug auf das Material reicht jedoch nicht aus, um eine komfortable virtuelle Material-Datenbank aufzubauen, welche die angestrebte Zielstellung erfüllen kann. Aus diesem Grund wird die Erweiterung der virtuellen Material-Datenbank innerhalb einer zweiten Realisierungsstufe angestrebt.

6.3 Datenmodell für die zentrale Pathologie-Datenbank

Die Erstellung eines Datenmodells, welches die Struktur der Pathologiedaten spezifiziert, ist die Voraussetzung für die spätere technische Realisierung der Pathologie-Datenbank auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server. In diesem Kapitel soll auf die Modellierung der permanent abgelegten Daten zu einem Studienpatienten in der Pathologie-Datenbank eingegangen werden. Der hierbei zu betrachtende Datenpool setzt sich aus den Daten, die von den Referenzpathologien sowie von den Studienzentralen zu einem Patienten übertragen werden, zusammen. Die Struktur der Datensätze, welche von den Studienzentralen sowie von den Referenzpathologien zum Zweck des Datenabgleichs auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server übertragen werden, sollen hier nicht näher betrachtet werden, da für diese temporär abgelegten Datensätze jeweils eine einzigen Tabelle zur Speicherung ausreicht. Die Modellierung von Adressdaten erfolgte bereits im Rahmen des Teilprojektes 2 innerhalb des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME. Das hierbei erarbeitete Datenmodell zur Adressenspeicherung in einer relationalen Datenbank kann für die Ablage der relevanten Adressdaten auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server mit geringfügigen Anpassungen übernommen werden. Die Beschreibung des Datenmodells ist innerhalb eines internen Projektpapiers niedergeschrieben.

Für die Modellierung der Pathologiedaten ist es in einem ersten Schritt notwendig relevante Entitäten sowie die Relationen zwischen den Entitäten zu eruieren und in natürlichsprachlicher Form zu beschreiben. Diese Annahmen zu den einzelnen Dokumentationsmerkmalen sind die Basis für die Erstellung eines Entity-Relationship-Modells in dem die Relationen zwischen den Entitäten grafisch dargestellt und durch die Angabe von Kardinalitäten spezifiziert werden. Anhand des erstellten Entity-Relationship-Modells werden innerhalb der dritten Stufe der Konzeptionsphase eines relationalen Datenmodells die Tabellennamen sowie die zu einer Tabelle gehörenden Attribute definiert. Auf der Grundlage des hierdurch entwickelten Datenbankschemas ist die Realisierung der Datenbank möglich.

6.3.1 Entity-Relationship-Modell

Die Datenmodellierung für die permanente Ablage der Patient- sowie Materialdaten auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server wurde mit Hilfe eines Entity-Relationship-Modells realisiert. Im ersten Schritt der Modellierung wurden zunächst die Basisentitäten festgelegt, welche die Grundlage für die späteren Haupttabellen innerhalb der Datenbank bilden. Folgende Basisentitäten wurden identifiziert:

- Material
- StudienPatient
- Studie
- MatUntersuchung (Materialuntersuchung)
- Diagnose
- Klassifikation

- MaterialArt
- MatAufbewahrungsForm (Material-Aufbewahrungsform)
- MatAufbewahrungsOrt (Material-Aufbewahrungsort)
- Topographie

Die vier letztgenannten Basisentitäten im Zusammenhang mit der Entität `Material` bilden die Grundlage für die virtuelle Materialdatenbank, welche in das gesamte Datenbankschema integriert ist.

Zwischen den oben genannten Basisentitäten bestehen Relationen, welche die Beziehungen zwischen den Entitäten unter Angabe der Kardinalitäten spezifizieren. Ausgehend von der Basisentität `Material` sind folgende Relationen mit ihrer entsprechenden Bedeutung zu nennen:

Material - Studienpatient

Ein `Material` ist genau einem `StudienPatient` zugeordnet.

Zu einem `StudienPatient` gehören mindestens ein oder mehrere `Materialien`, wobei zu beachten ist, dass die Entität `Material` durch eine `Material-Eingangsnummer` repräsentiert ist. Diese `Eingangsnummer` wird vergeben für ein eingehendes Paket mit `Material` genau eines `Patienten`. Dieses Paket kann mehrere `Materialeinheiten` unterschiedlicher Art enthalten, z.B. `Lymphknotengewebe` und `Gewebe aus dem Knochenmark`. Für die einzelnen `Materialeinheiten` eines Paketes werden innerhalb der `Referenzpathologie` derzeit keine identifizierenden Nummern vergeben.

Material - MatUntersuchung

An einem `Material` kann keine, eine oder mehrere `Untersuchungen` (`MatUntersuchung`) durchgeführt werden.

Eine `Materialuntersuchung` (`MatUntersuchung`) kann bei keinem, einem oder mehreren `Materialien` durchgeführt werden.

Diese Relation ist eine `n:m` – Beziehung und daher durch eine Verknüpfungstabelle mit dem Namen `Material_MatUntersuchung` zu realisieren. In dieser Tabelle werden die konkret durchgeführten `Untersuchungen` für ein `Material` mit den jeweiligen `Ergebnissen` abgelegt.

Material - Diagnose

Zu einem `Material` muss mindestens ein, können aber auch mehrere `Diagnosen` abgelegt sein.

Eine `Diagnose` ist genau einem `Material` zugeordnet. Es ist jedoch nicht erkennbar welche `Materialeinheit` aus dem `Materialpaket` für die `Stellung der Referenzdiagnose` maßgeblich war.

Material - MaterialArt

Ein `Material` enthält mindestens ein oder mehrere `Materialarten` (`MaterialArt`).

Eine `MaterialArt` gilt für kein, ein oder viele `Materialien`.

Diese Relation ist eine n:m – Beziehung und daher durch eine Verknüpfungstabelle mit dem Namen `Material_MaterialArt` zu realisieren. Diese Relation repräsentiert eine konkrete Materialeinheit aus einem Materialpaket.

Von der Verknüpfungstabelle `Material_MaterialArt` bestehen Relationen zu den Entitäten `MatAufbewahrungsForm`, `MatAufbewahrungsOrt` sowie `Topographie` mit folgender Bedeutung:

Material_MaterialArt - MatAufbewahrungsForm

Eine Materialeinheit repräsentiert durch die Verknüpfungstabelle `Material_MaterialArt` existiert in mindestens einer oder mehreren Material-Aufbewahrungsformen (`MatAufbewahrungsForm`).

Material_MaterialArt - MatAufbewahrungsOrt

Für eine Materialeinheit repräsentiert durch die Verknüpfungstabelle `Material_MaterialArt` gibt es mindestens einen oder mehrere Material-Aufbewahrungsorte (`MatAufbewahrungsOrt`).

Material_MaterialArt - Topographie

Für eine Materialeinheit repräsentiert durch die Verknüpfungstabelle `Material_MaterialArt` kann genau eine `Topographie` angegeben werden.

Die Basisentität `Studie` ist an die Entität `StudienPatient` geknüpft und die Entität `Klassifikation` an die Entität `Diagnose`. Im folgenden werden diese beiden Relationen beschrieben:

Studie - StudienPatient

In einer `Studie` werden keiner, einer oder mehrere `StudienPatienten` behandelt. Ein `StudienPatient` wird mindestens in einer, kann aber im Zeitverlauf auch in mehreren `Studien` behandelt werden.

Klassifikation - Diagnose

Eine `Diagnose` gehört zu mehreren `Klassifikationen`. Eine `Klassifikation` kann Grundlage für den Ausdruck keiner, einer oder vieler `Diagnosen` sein.

Die folgende schematische Abbildung zeigt das oben beschriebene Entity-Relationship-Modell:

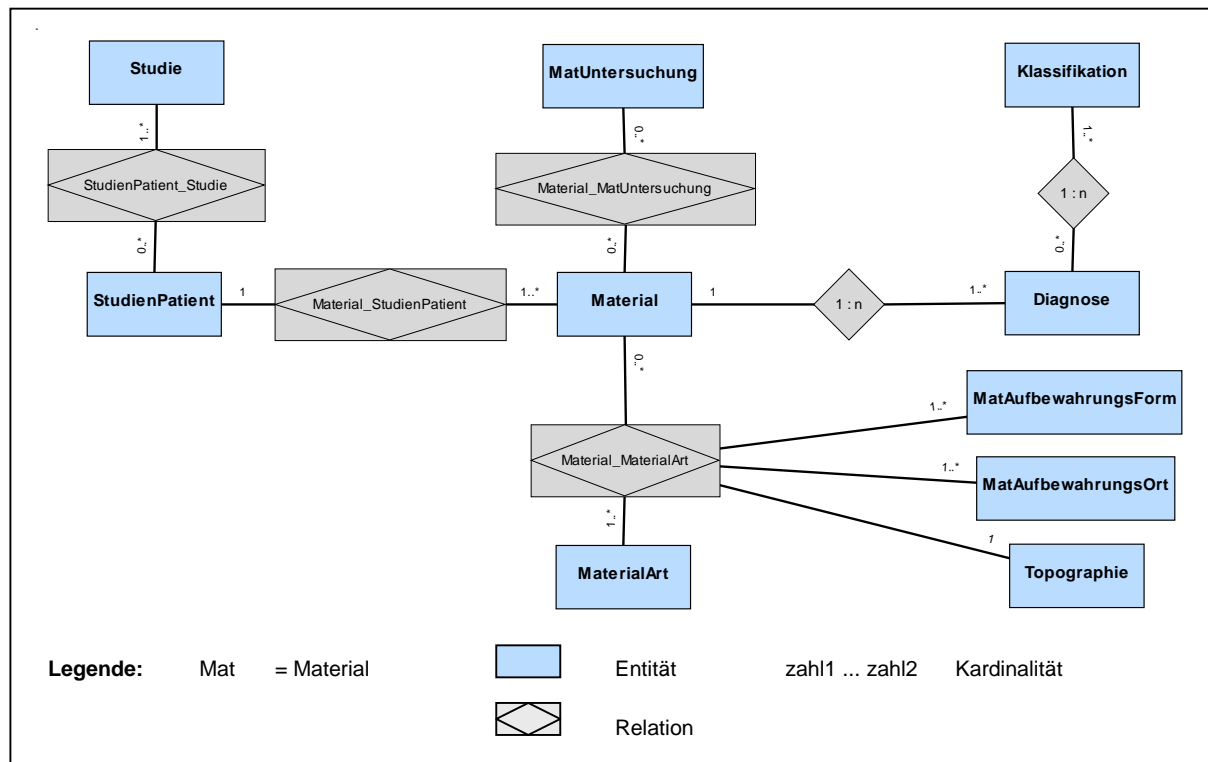


Abb. 6: Entity-Relationship-Modell – permanente Studienpatientendaten

6.3.2 Datenbank-Modell

Das Datenbank-Modell baut auf dem Entity-Relationship-Modell auf und bietet die Grundlage für die technische Realisierung der Datenbank. Ein Datenbank-Modell kann auf unterschiedliche Weise dargestellt sein. Die am häufigsten verwendete Form ist die Visualisierung von Tabellen mit den zugehörigen Attributen in einem Diagramm, auch Datenbankschema genannt, ähnlich dem Entity-Relationship-Modell. Für das Modell zur Spezifizierung der Datenbankinhalte bezogen auf die Pathologiedaten wurde jedoch die Darstellung in Tabellenform gewählt, da nicht nur die einzelnen Attribute zu den Tabellen festgelegt werden sollen, sondern ebenfalls Informationen über den Datentyp des Attributes, die Feldlänge sowie eine Beschreibung zu jedem Attribut erfasst werden sollen. Darüber hinaus wird ein Beispieldatensatz zur Veranschaulichung sowie für ein besseres Verständnis des Datenmodells angegeben. Die Übersichtlichkeit dieser Fülle von Daten wird durch die gewählte Darstellungsform gewährleistet.

Die Beschreibung eines Attributes enthält neben näheren Informationen zur Aussage des Attributes die Angabe, ob es sich um ein Schlüsselattribut handelt. Auftretende Schlüsselarten sind Primärschlüssel, Fremdschlüssel sowie Kunstschlüssel.

6.3.2.1 Namenskonventionen

Die Benennung der ausgewiesenen Tabellen basiert auf den nachfolgend erläuterten Namenskonventionen. Der Name einer Tabelle beginnt mit einem Großbuchstaben. Handelt es sich um ein zusammengesetztes Wort, wird der zweite Wortteil ebenfalls mit einem Großbuchstaben begonnen. Alle weiteren in der Bezeichnung von Tabellen verwendeten Buchstaben werden klein geschrieben. Nimmt eine Tabelle den Status einer Verknüpfungstabelle zwischen zwei Tabellen ein, setzt sich die Bezeichnung dieser Tabelle aus den beiden Namen der zugrunde liegenden Tabellen zusammen, wobei ein “_” als Trennzeichen eingefügt wird.

Für die Benennung der Attribute wurden ebenfalls Namenskonventionen eingeführt. Die Bezeichnung eines Attribute beginnt stets mit einem Großbuchstaben. Für häufig verwendete Namen sind folgende Abkürzungen vereinbart:

- Referenzpathologie = RP
- Primärpathologie = PP
- Eingangsnummer = E_Nr
- Material = Mat
- Patient = Pat

Die einzelnen Teile eines Attributnamens werden durch “_” getrennt, wobei der nachfolgende Wortteil stets mit einem Großbuchstaben beginnt. Des weiteren wird zwischen den Bezeichnungen ID und Nr unterschieden. Die Abkürzung ID wird in Verbindung mit einer real existierenden bzw. auch außerhalb dieses Datenbankmodells bestehenden Nummer verwendet. Ein Beispiel hierfür ist die Patienten-ID des Referenzpathologen (RP_Pat_ID), welche ursprünglich von dem lokalen Befundverwaltungssystem der jeweiligen Referenzpathologie vergeben wird. Dem gegenüber kennzeichnet die Abkürzung Nr aus datenbanktechnischen Gründen vergebene Schlüssel. Ausnahmen bilden die Material-Eingangsnummern. Diese real existierenden Nummern schließen in ihrer Bezeichnung das Wort Nummer ein und enthalten aus diesem Grund den Buchstabenteil Nr in ihrer Abkürzung.

6.3.2.2 Spezifikation der Tabellen / Attribute

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
StudienPatient	RP_Pat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000001
	RP_Pat_ID	CHAR	8	Patienten-ID des Referenzpathologen	77122310
	Pat_Aufenthaltsnummer_Klinik	CHAR	8	Aufenthaltsnummer des Patienten innerhalb der Klinik = Fallnummer	13859000
	Pat_Name	CHAR	40	Name des Patienten (Umlaute erlaubt)	Müller
	Pat_Vorname	CHAR	20	Vorname des Patienten (Umlaute erlaubt)	Luise
	Pat_Initialen	CHAR	2	Initialen des Patienten	ML
	Pat_Gebdat	DATE	8	Geburtsdatum des Patienten	10.05.1958
Material_ Studien Patient	RP_Pat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	00000001
	Mat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	00000010
	PP_ID	INTEGER	4	ID des Primärpathologen Verweis auf Adressdatenbank	4711
	RP_ID	INTEGER	4	ID des Referenzpathologen Verweis auf Adressdatenbank	0001
	Klinik-ID	INTEGER	4	ID der Klinik, in der Patient behandelt wird und welche die Materialentnahme veranlasste Verweis auf Adressdatenbank	9871
Material	Mat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000010
	RP_Mat_E_Nr	CHAR	11	Material-Eingangsnummer des Referenzpathologen	H 12938/ 2000
	PP_Mat_E_Nr	CHAR	11	Material-Eingangsnummer des Primärpathologen	1209/00
	RP_Mat_E_Datum	DATE	8	Material-Eingangsdatum des Referenzpathologen	15.04.2000

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
Diagnose	Mat_Nr	INTEGER	8	Fremdschlüssel Verweis auf Tabelle Material	00000010
	Diagnose_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000002
	Diagnose	INTEGER	4	Fremdschlüssel entsprechend verschlüsselte Diagnose	0139
	Panelbeurteilung	CHAR	100	Status der Bearbeitung durch Referenzpanel	Diagnose nach Panelbeschluss
	Diagnose-Datum	DATE	8	Datum an dem die Referenzdiagnose gestellt wurde	20.04.2000
Klassifikation_P	Panel_Schluessel	INTEGER	4	Primärschlüssel	0139
	Panel_Diagnose	CHAR	100	Name der Panel-Diagnose	Prim. Diffuses großzelliges B- Zell-Lymphom, centroblastisch
Klassifikation_W	Panel_Schluessel	INTEGER	4	Fremdschlüssel	0139
	WHO_Schluessel	INTEGER	4	Primärschlüssel	0122
	WHO_Diagnose	CHAR	100	Name der WHO-Diagnose	Prim. Diffuses B-Zell- Lymphom, centroblastisch
Klassifikation_K	Panel_Schluessel	INTEGER	4	Fremdschlüssel	0139
	Kiel_Schluessel	INTEGER	4	Primärschlüssel	0133
	Kiel_Diagnose	CHAR	100	Name der Kiel-Diagnose	Prim. Diffuses großzelliges B- Zell-Lymphom
Material_MaterialArt	Mat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	000000010
	MatArt_Nr	INTEGER	2	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	01
	Topographie_Nr	INTEGER	5	Fremdschlüssel (wird nur ausgefüllt, wenn es sich um Gewebe handelt)	39872

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
MatAufbewahrungsOrt	Mat_Nr	INTEGER	8	Fremdschlüssel (Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel)	000000010
	MatArt_Nr	INTEGER	2	Fremdschlüssel (Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel)	01
	Aufbewahrungs-Ort_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel	01009388
	Aufbewahrungsort	INTEGER	4	Automatische Eintragung der zugehörigen RP-ID aus der Tabelle Material-PathoPatient	4711
	Behaelter	CHAR	20	Bei Paraffinblock Nummer der Schublade, bei Gefrierblock Nummer von Gefriertruhe-Turm-Fach-Reihe	1-1000 2000
	Aufbewahrungsbeginn	DATE	8	Beginn Materialaufbewahrung	13.06.2000
	Aufbewahrungsende	DATE	8	Ende Materialaufbewahrung	30.06.2000
MatAufbewahrungsForm	Mat_Nr	INTEGER	8	Fremdschlüssel (Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel)	000000010
	MatArt_Nr	INTEGER	2	Fremdschlüssel (Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel)	01
	Aufbewahrungs-Form_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel	01003486
	Aufbewahrungs-Form	CHAR	20	Form der Aufbewahrung	Paraffinblock
MaterialArt	MatArt_Nr	INTEGER	2	Primärschlüssel	01
	MatArtBez	CHAR	20	Bezeichnung der Materialart	Gewebe
Material_Mat-Untersuchung	Mat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel	000000010
	MatUntersuchung_Nr	INTEGER	4	Primärschlüssel	1314
	Untersuchungsergebnis	CHAR	12	Ergebnis der Untersuchung	20

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
MatUnter-suchung	MatUnter-suchung_Nr	INTEGER	4	Primärschlüssel	1314
	MatUnter-suchungBez	CHAR	20	Name der Materialuntersuchung	CD68
	Untersuchungsklasse	CHAR	40	Klasse der Untersuchung	Histo-chemische Untersuchung
	Gultigkeitsbeginn	DATE	8	Beginn der Gültigkeit der Untersuchung	10.10.2000
	Gultigkeitsende	DATE	8	Ende der Gültigkeit der Untersuchung Bleibt offen bis die Untersuchung nicht mehr durchgeführt wird	
	Einstufung	CHAR	20	fakultativ oder obligat	fakultativ
	Bedingung	CHAR	100	Bedingung für die Einstufung in fakultativ oder obligat	Nachweis von ...
	ErgebnisTyp	CHAR	20	Quantitativ oder Qualitativ, davon ist abhängig, welchen Datentyp das Untersuchungsergebnis hat	Quantitativ
	ErgebnisEinheit	CHAR	10	Einheit des Untersuchungsergebnisses	%
Topographie	Topographie_Nr	INTEGER	5	Primärschlüssel	39872
	TopographieBez	CHAR	50	Name des Ortes, wo das Material entnommen wurde	Achselhöhle rechts

Table	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
StudienPatient_Studie	RP_Pat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	00000001
	Studien_Nr	INTEGER	4	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	0001
	SZ_Pat_ID	INTEGER	4	Patienten-ID der Studienzentrale	1327
	STU_Pat_ID	INTEGER	4	Patienten-ID innerhalb der Studie (laufende Nummer)	0013
Studie	Studien_Nr	INTEGER	4	Primärschlüssel	0001
	Studien_Name	CAHR	100	Name der Studie	NHL1999_1 (CHOP6/8) 61 – 70 Jahre
	SZ_ID	INTEGER	4	Fremdschlüssel Verweis auf Adressdatenbank ID der Studienzentrale	2876

Tabelle 6: Spezifikation der Tabellen / Attribute

Innerhalb des vorliegenden Datenbankmodells wurden die Tabellen auf Abhängigkeiten zwischen ihren Attributen geprüft. Hierbei wurde die funktionale, voll funktionale sowie die transitive Abhängigkeit zwischen Attributen betrachtet (siehe Kapitel 3.2.2.1). Aufgrund dieser Prüfung kann festgestellt werden, dass das Datenmodell der dritten Normalform sowie der BCNF entspricht.

6.4 Integration von Patientendatensätzen

6.4.1 Technische Integration

Bereits in der Antragschrift für das Teilprojekt 3 “Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie” sind Aussagen über den geplanten Kommunikationsaufbau zwischen Referenzpathologien und Studienzentralen enthalten. Neben der Installation eines zentralen Pathologie-Datenbank-Servers ist für jedes Referenzzentrum ein lokaler Datenbank-Server vorgesehen. Durch diesen mit der Datenbanksoftware ORACLE 8 ausgestatteten Server soll aus technischer Sicht die Kommunikation mit dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server in Leipzig wie folgt realisiert werden:

1. Schritt:

Der Kommunikationsaufbau geht vom lokalen Befundverwaltungssystem des jeweiligen pathologischen Instituts aus. Hierbei werden studienrelevante Daten auf den institutseigenen lokalen Datenbank-Server übertragen.

Während der Übertragung von Daten zwischen dem lokalen Befundverwaltungssystem und dem lokalen Datenbank-Server innerhalb eines Referenzzentrums für Pathologie besteht keinerlei Verbindung vom lokalen Datenbank-Server zur Außenwelt, d.h. zum Internet. Ist eine Datenübertragung abgeschlossen, wird die Verbindung zwischen den beiden Rechner-systemen wieder vollständig getrennt.

2. Schritt:

Zu einem definierten Zeitpunkt (z.B. nachts) werden dann die Studienpatientendaten verschlüsselt zunächst über eine Punkt- zu Punktverbindung, später über das Internet auf den Transaktions-Datenbank-Server in Leipzig übertragen, abgeglichen und bei einem Abgleich mit positivem Ergebnis auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server gespeichert. Somit können relevante Daten zu Studienpatienten sowohl den drei Studienzentralen als auch den anderen Referenzpathologien zur Verfügung gestellt werden.

3. Schritt:

Zur Sicherstellung der Datenintegrität, d.h. für den Ausschluss einer Manipulation der Daten auf dem Übertragungsweg findet eine Rückmeldung statt, durch welche die einwandfreie und vollständige Datenübertragung bestätigt wird.

Die Vernetzung des Referenzpanels ist in das technische Konzept der gesamten Kommunikations- und Informationsstruktur des Lymphomverbundes integriert. Die folgende Abbildung zeigt, in welcher Weise der zentrale Pathologie-Datenbank-Server in der ersten Realisierungsstufe in das Gesamtkonzept integriert ist:

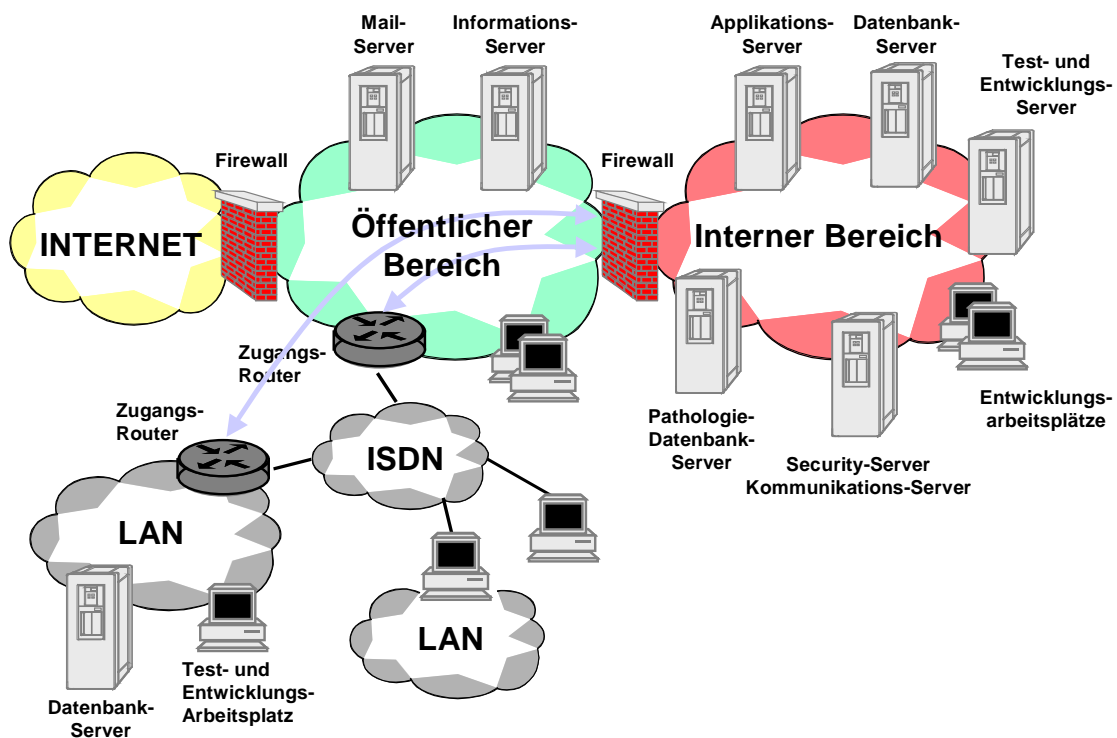


Abb. 7: Erste Stufe im Aufbau des gesamten Kommunikationsverbundes (entnommen aus [DOLA 1999])

In der ersten Realisierungsphase der Integration der Referenzzentren für Pathologie innerhalb des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME wird die Kommunikation zwischen den lokalen Datenbank-Servern in den einzelnen Referenzzentren und dem Kommunikationsserver in Leipzig über Punkt- zu Punktverbindungen aufgebaut. Bei einem Kommunikationsaufbau zwischen den beiden Rechnersystemen ist die gegenseitige Authentifikation von größter Bedeutung, da die zweifelsfreie Feststellung der Identität die Voraussetzung dafür ist, dass an Benutzer gekoppelte Berechtigungsprofile greifen. In weiteren Realisierungsschritten soll die Punkt- zu Punktverbindung durch eine sichere verschlüsselte Kommunikation über das Internet ersetzt werden.

6.4.2 Inhaltliche Integration

Die Integration von Patientendaten aus den Studienzentralen sowie aus den Referenzpathologien in die zentrale Pathologie-Datenbank erfolgt in mehreren Stufen. Hieraus ergibt sich die Unterscheidung zwischen zwei verschiedenen Arten der Datenhaltung. Zum einen werden Daten für einen definierten Zeitraum zum Zweck des Datenabgleichs auf dem Transaktions-Datenbank-Server gespeichert. Diese Daten werden nach Identifizierung zusammengehöriger Datensätze gelöscht oder in eine dauerhafte Datenhaltung auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server überführt.

6.4.2.1 Ablauf der Datenübertragung

Wie bereits bei der Erläuterung des Sollzustandes einer rechnergestützten Kommunikation zwischen Referenzzentren für Pathologie und Studienzentralen (siehe Kapitel 4.3) erwähnt, sollen die Studienzentralen unmittelbar nach der Aufnahme eines neuen Patienten in eine Studie, die Übermittlung relevanter Daten dieses Patienten auf den Transaktions-Datenbank-Server in Leipzig veranlassen. Zu diskutieren wäre an dieser Stelle ein automatischer Sendeprozess, der durch einen rechnerbasierten Algorithmus identifizierte relevante Datensätze automatisch überträgt. Die entsprechend aus der Studiendatenbank extrahierten Datensätze werden verschlüsselt übertragen und für eine begrenzte zu definierende Zeitdauer auf dem Transaktions-Datenbank-Server gespeichert. Dort stehen sie zum Abgleich mit Daten aus den Referenzpathologien zur Verfügung. Die nachfolgende Tabelle zeigt, um welche Studienpatientendaten es sich hierbei handelt und in welcher Form sie innerhalb des Transaktions-Datenbank-Servers abgelegt werden.

Tabellenname	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
StudienPatient-Daten	SZ_Pat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000001
	SZ_Pat_ID	INTEGER	4	Patienten-ID der Studienzentrale	1327

Tabellenname	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
	STU_Pat_ID	INTEGER	4	Patienten-ID innerhalb der Studie (laufende Nummer)	0013
	Pat_Name	CHAR	40	Name des Patienten (Umlaute erlaubt)	Müller
	Pat_Vorname	CHAR	20	Vorname des Patienten (Umlaute erlaubt)	Luise
	Pat_Initialen	CAHR	2	Initialen des Patienten	ML
	Pat_Gebdat	DATE	8	Geburtsdatum des Patienten	10.05.1958
	Studien_Name	CAHR	100	Name der Studie	NHL1999_1 (CHOP6/8) 61 – 70 Jahre
	SZ_ID	INTEGER	4	Fremdschlüssel Verweis auf Adressdatenbank ID der Studienzentrale	2876
	PP_ID	INTEGER	4	Fremdschlüssel Verweis auf Adressdatenbank ID des Primärpathologen	0047
	PP_Mat_E_Nr	CHAR	11	Material-Eingangsnummer des Primärpathologen	1209/00

Tabelle 7: Struktur der Studienpatientendaten auf dem Transaktions-Datenbank-Server

Die Referenzzentren für Pathologie übertragen ebenfalls Daten von Patienten auf den Transaktions-Datenbank-Server. Hierbei handelt es sich um Daten von Patienten, bei welchen die Primärdiagnose Malignes Lymphom gestellt wurde. Die Übermittlung relevanter Patientendaten aus den Referenzpathologien gliedert sich in zwei Teilschritte. Nach Eingang eines Materials mit der Primärdiagnose Malignes Lymphom sollen in einem ersten Schritt Patientenidentifikationsdaten, welche für einen Datenabgleich erforderlich sind, auf dem lokalen Datenbank-Server innerhalb des Referenzzentrums gespeichert und unmittelbar an den Transaktions-Datenbank-Server in Leipzig übermittelt werden.

Die Tabelle 8 zeigt, welche Daten zu einem Patienten bzw. zu dem Material bei der ersten Übermittlung seitens der Referenzzentren gesendet werden. Aus der Tabelle ist ebenfalls die Datenbankstruktur für die Ablage der relevanten Identifikationsdaten ersichtlich.

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
PathoPatient	RP_Pat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000001
	RP_Pat_ID	CHAR	8	Patienten-ID des Referenzpathologen	77122310
	Pat_Aufenthaltsnummer_Klinik	CHAR	8	Aufenthaltsnummer des Patienten innerhalb der Klinik = Fallnummer	13859000
	Pat_Name	CHAR	40	Name des Patienten (Umlaute erlaubt)	Müller
	Pat_Vorname	CHAR	20	Vorname des Patienten (Umlaute erlaubt)	Luise
	Pat_Initialen	CAHR	2	Initialen des Patienten	ML
	Pat_Gebdat	DATE	8	Geburtsdatum des Patienten	10.05.1958
Material_Patho Patient	RP_Pat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	00000001
	Mat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	00000010
	PP_ID	INTEGER	4	ID des Primärpathologen Verweis auf Adressdatenbank	4711
	RP_ID	INTEGER	4	ID des Referenzpathologen Verweis auf Adressdatenbank	0001
Material	Mat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000010
	RP_Mat_E_Nr	CHAR	11	Material-Eingangsnummer des Referenzpathologen	H 12938/ 2000
	PP_Mat_E_Nr	CHAR	11	Material-Eingangsnummer des Primärpathologen	1209/00
	RP_Mat_E_Datum	DATE	8	Material-Eingangsdatum des Referenzpathologen	15.04.2000

Tabelle 8: Struktur der Identifikationsdaten aus den Referenzpathologien auf dem Transaktions-Datenbank-Server

Auf die temporäre Ablage eines Patientendatensatzes aus den Referenzzentren auf den Transaktions-Datenbank-Server erfolgt ein Abgleich mit allen bereits abgespeicherten Referenzpathologie-Datensätzen. Liefert der Vergleich der Identifikationsdaten ein positives Ergebnis, entsteht hierdurch die Information, dass in einem der Referenzzentren bereits Material zu diesem Patienten vorliegt. Ist dies der Fall, kommen dafür zwei Gründe in Frage.

Zum einen besteht die Möglichkeit, dass der Patient bereits zu einem früheren Zeitpunkt innerhalb einer Lymphomstudie behandelt wurde und als Rezidivfall auftritt. Zum anderen kann der Primärpathologie Material eines Patienten an zwei verschiedene Referenzpathologien gesendet haben. Anhand des Material-Eingangsdatums der Referenzpathologie können diese beiden Fälle unterschieden werden. Handelt es sich um ein Rezidiv verbleibt der Datensatz auf dem Transaktions-Datenbank-Server und es erfolgt ein Abgleich mit den Datensätzen aus den Studienzentralen. Liegen die beiden Eingangsdaten zeitlich nahe beieinander und ist somit anzunehmen, dass Material eines Patienten an verschiedene Referenzzentren gleichzeitig geschickt wurde, erfolgt die Speicherung der relevanten Daten zu dem Patienten auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server. Hierdurch wird eine Dublettenbildung verhindert und die Ablage redundanter Daten vermieden. Unverzüglich nach der Speicherung der zusätzlichen Daten geht eine Meldung an die betreffende Referenzpathologie, z.B. per automatisch generierter Mail, mit der Information, dass bereits Material dieses Patienten in einem anderen Referenzzentrum befundet wird und daher kein Referenzbefund mehr notwendig ist. Da der beschriebene Prozess rechnerbasiert und daher zeitnah abläuft, kann ein unnötiger Mehraufwand bei der Referenzbefundung vermieden werden.

Ist das Ergebnis des Abgleichs zwischen einem neuen Patientendatensatz aus einem Referenzzentrum mit den permanent abgespeicherten Patientendatensätzen negativ, verbleiben die Daten auf dem Transaktions-Datenbank-Server und werden somit dem Abgleich mit den Studienpatientendaten aus den Studienzentralen zugeführt. Finden sich beim regelmäßigen Vergleich identifizierender Daten aus den Datensätzen der Studienzentralen mit den Datensätzen der Referenzzentren zusammengehörige Datensatzpaare, sind folgende Schritte zu tun:

- Überführung des Referenzpathologie-Datensatzes von dem Transaktions-Datenbank-Server auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server
- Integration relevanter Daten zu diesem Fall aus dem Datensatz der Studienzentrale in den Referenzpathologie-Datensatz
- Vollständige Löschung des Studienpatientendatensatzes aus dem Transaktions-Datenbank-Server
- Automatische Rückmeldung an die Studienzentrale, bei welcher Referenzpathologie das Material des Patienten vorhanden ist
- Rückmeldung an die Referenzpathologie, dass es sich um einen Studienpatienten handelt sowie Aufforderung zur Übermittlung weiterer Daten, wie beispielsweise relevante Untersuchungsdaten, Daten zum Material, verschlüsselte Referenzdiagnose

Nach der Erstellung der Referenzdiagnose erfolgt der zweite Teilschritt in Bezug auf die Übermittlung von Daten seitens der Referenzpathologie. Das Ergebnis der Referenzbefundung sowie weitere relevante Daten, z.B. immunhistochemische Untersuchungsergebnisse werden auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server in Leipzig übertragen.

Unmittelbar nach dem Eintreffen der verschlüsselten Referenzdiagnose auf dem Pathologie-Datenbank-Server zu einem Studienpatienten erfolgt die Übertragung dieser Diagnose an die betreffende Studienzentrale.

Wird innerhalb einer definierten Zeitdauer nach Ablage eines Pathologie-Datensatzes im temporären Bereich kein zugehöriger Datensatz aus den Studienzentralen gefunden, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Patienten nicht um einen Studienpatienten handelt. Somit wird der Datensatz nach Ablauf einer definierten Zeitspanne aus dem zentralen Transaktions-Datenbank-Server gelöscht. Diese Zeitspanne wird innerhalb eines variablen Zeitraums definiert und in einem geschlossenen Intervall angegeben. Parallel zur automatischen Löschung der Daten generiert der zentrale Datenbank-Server eine Nachricht an den lokalen Server der betreffenden Referenzpathologie. Diese Meldung enthält die Information, dass der Datensatz gelöscht wurde und dass der betreffende Patient nicht innerhalb einer, durch die drei Studiengruppen durchgeführten, Lymphomstudie behandelt wird.

Das folgende Blockdiagramm zeigt den Ablauf der oben beschriebenen Integration der Patientendatensätze. Die im Diagramm dargestellten Prozesse werden hier ohne Beachtung evtl. auftretender Fehlerzustände betrachtet. Die Behandlung von Fehlern wird im Kapitel 6.4.2.3 Fehlerbehandlung diskutiert.

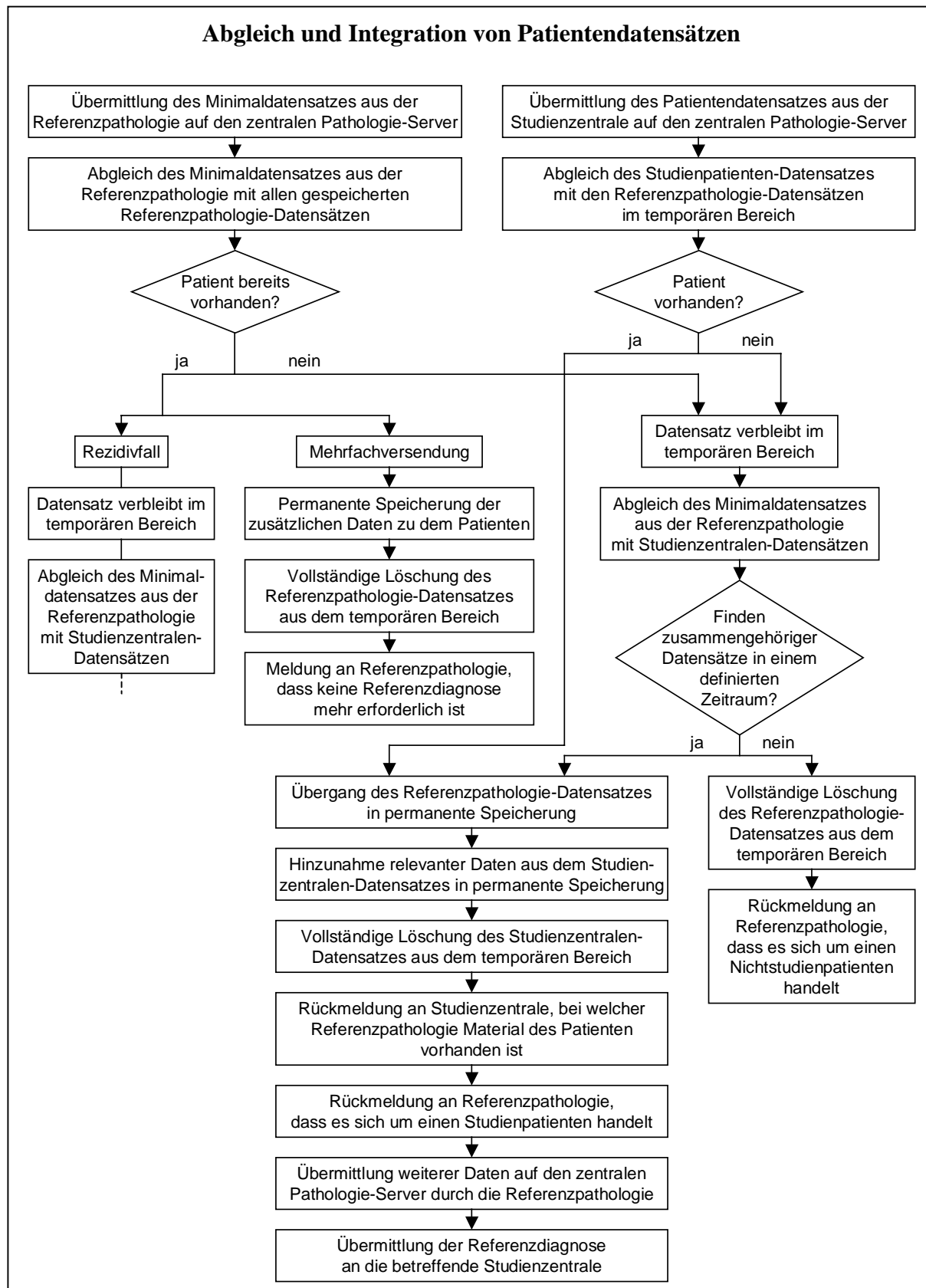


Abb. 8: Blockdiagramm – Ablauf der Integration der Datensätze

6.4.2.2 Datenabgleich

Der Abgleich zwischen eingehenden Daten aus den Studienzentralen sowie den Referenzpathologien mit bereits auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server gespeicherten Datensätzen dient zum einen der Vermeidung von Dublettenbildung und zum anderen der Gewinnung von Informationen. Die Referenzzentren für Pathologie erhalten die Information, ob ein Patient innerhalb einer Studie behandelt wird oder nicht. Den Studienzentralen wird die Referenzdiagnose zu jedem Studienpatienten zur Verfügung gestellt. Es ist vorstellbar, dass über die genannten Informationen hinaus weitere Daten zwischen Referenzpathologien und Studienzentralen ausgetauscht werden. Für die Referenzzentren sind z.B. klinische Daten zu den Studienpatienten interessant, welche sie innerhalb definierter Forschungsprojekte verwenden können. Die Studienzentralen haben eventuell Interesse an weiteren Untersuchungsdaten bzw. -ergebnissen, welche von ihnen innerhalb gezielter Auswertungen benötigt werden.

Jeder eingehende Datensatz aus einer Referenzpathologie wird mit allen, d.h. sowohl mit den temporär auf dem Transaktions-Datenbank-Server als auch mit den permanent auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server gespeicherten Referenzpathologie-Datensätzen verglichen. Dieser Abgleich verhindert, dass ein Patient mehrfach in der Datenbank angelegt wird (Dublettenbildung) und bestimmt gegebenenfalls den Grund für das Vorhandensein eines Datensatzes zu einem Patienten. Das folgende Blockdiagramm zeigt den Ablauf des stufenweise durchzuführenden Vergleiches, die dazu herangezogen Parameter sowie die aus den Ergebnissen zu schließenden Zustände, welche in kursiver Schrift dargestellt sind.

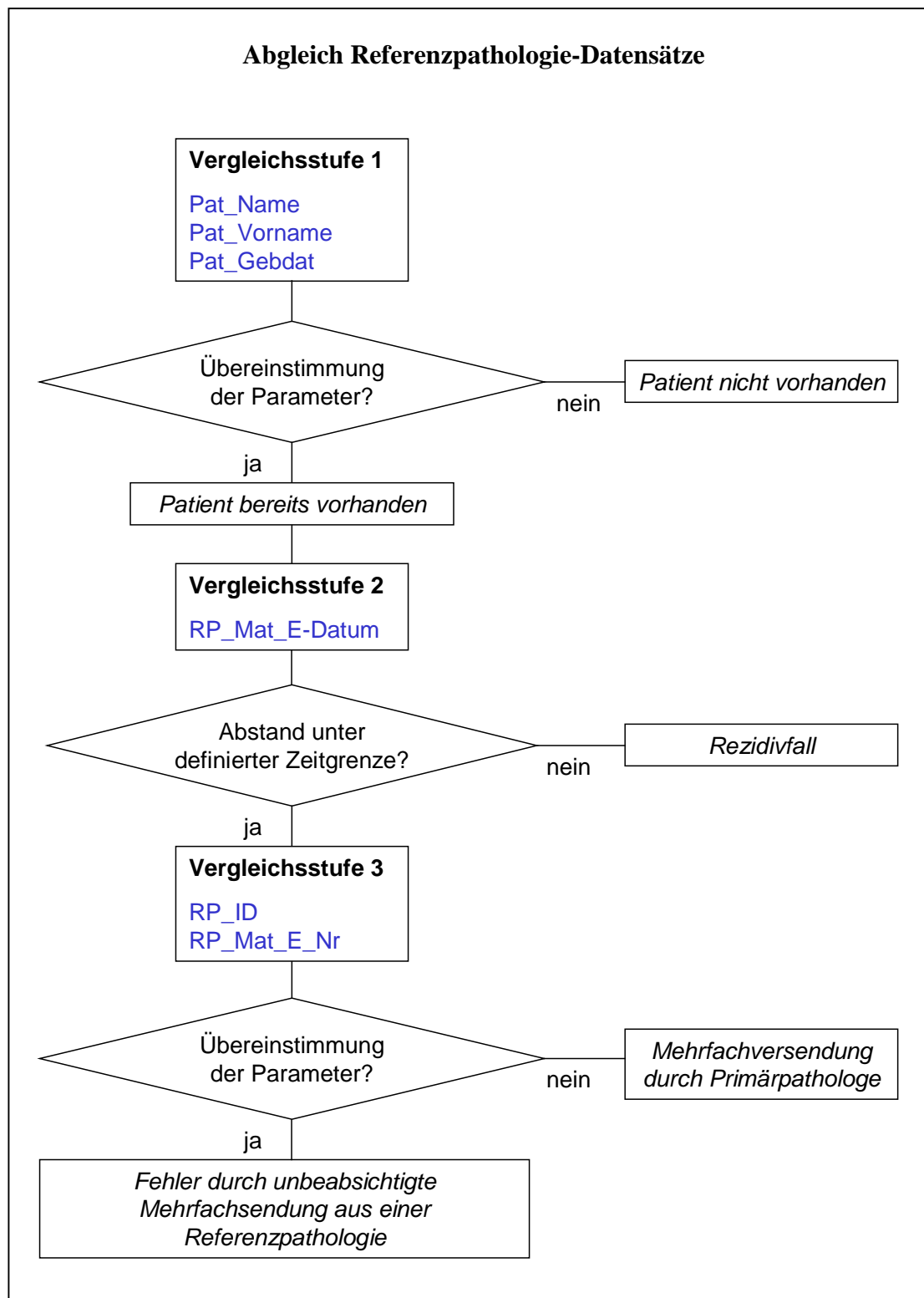


Abb. 9: Blockdiagramm - Kaskadierender Vergleich der Parameter

Vergleichsstufe 1

Der Abgleich der Parameter in der Vergleichsstufe 1 dient der Unterscheidung zwischen Vorhanden- und Nichtvorhandensein eines Datensatzes zu dem betreffenden Patienten auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Servers bzw. auf dem Transaktions-Datenbank-Server.

Vergleichsstufe 2

Die Vergleichsstufe 2 mit dem Abgleich der Material-Eingangsdaten in den Referenzzentren wird bei bereits vorhandenem Patientendatensatz durchgeführt, um den Grund für die bereits vorliegenden Daten zu finden. Übersteigt der Abstand zwischen den beiden Material-Eingangsdaten eine zu definierende Zeitgrenze, handelt es sich um einen Rezidivfall. Liegen die Daten jedoch zeitlich nahe beieinander, wird die Vergleichsstufe 3 durchgeführt.

Vergleichsstufe 3

In der Vergleichsstufe 3 werden die Referenzpathologen-ID (RP_ID) sowie die Material-Eingangsnummer beim Referenzpathologen (RP_Mat_E_Nr) verglichen. Stimmen diese Parameter nicht überein, liegt eine Mehrfachversendung von Material eines Patienten durch den Primärpathologen an verschiedene Referenzzentren vor. Sind die Daten jedoch gleich, kann davon ausgegangen werden, dass der Datensatz fälschlicherweise ein weiteres Mal vom lokalen Datenbank-Server der Referenzpathologie auf dem Transaktions-Datenbank-Server in Leipzig übertragen wurde.

Die zweite Form des Datenabgleichs betrifft den Vergleich von Referenzpathologie-Datensätzen mit Studienzentralen-Datensätzen. Hierbei gilt, dass zu jedem eingehenden Datensatz aus den drei Studienzentralen mindestens ein zugehöriger Datensatz aus einem der sechs Referenzzentren für Pathologie gefunden werden muss. Für diesen Abgleich werden Daten herangezogen, die in beiden Einrichtungen erhoben werden und innerhalb des übertragenen Datensatzes enthalten sind:

- ID des Primärpathologen (PP_ID)
- Material-Eingangsnummer des Primärpathologen (PP_Mat_E_Nr)
- Geburtsdatum des Patienten (Pat_Gebdat)
- Nachname des Patienten (Pat_Name)
- Vorname des Patienten (Pat_Vorname)

Für die Entscheidung, dass es sich bei zwei Datensätzen um den gleichen Patienten handelt, müssen die Inhalte der Datenfelder PP_ID, PP_Mat_E_Nr sowie Pat_Gebdat identisch sein. Die genannten Datenfelder eignen sich eher für den Datenabgleich, da sie numerische Werte enthalten. Hierbei ist die Fehlerhäufigkeit wesentlich geringer als bei den Zeichenketten Vor- und Nachname des Patienten. Da bei der Eingabe von Namen häufig Fehler durch vertippen passieren bzw. unterschiedliche Schreibweisen, insbesondere bei ausländischen Namen verwendet werden, haben der Vor- und Nachname des Patienten eine geringere Priorität bezüglich des Datenabgleichs und werden lediglich zur Plausibilitätsprüfung herangezogen. Der Abgleich zwischen den Datensätzen aus den Studienzentralen und den Referenzpathologiedatensätzen soll automatisiert jede Nacht zu einem definierten Zeitpunkt durchgeführt werden.

6.4.2.3 Fehlerbehandlung

Beim Abgleich eingehender Datensätze aus den Referenzpathologien sowie aus den Studienzentralen mit bereits in der Datenbank des zentralen Pathologie-Datenbank-Servers gespeicherten Daten kann der Fall auftreten, dass trotz Vorhandensein eines zugehörigen Datensatzes keine Übereinstimmung gefunden wird. Das Vorliegen eines solchen Ereignisses ist auf Fehler bei der Eingabe der Identifikationsparameter, welche für den Datenabgleich verwendet werden, zurückzuführen. Hierzu zählen insbesondere die unbeabsichtigte Verwendung unterschiedlicher Schreibweisen bei Vor- bzw. Nachname des Patienten, Zahlendreher beim Geburtsdatum des Patienten sowie bei den Parametern `PP_ID` (ID des Primärpathologen) und `PP_Mat_E_Nr` (Material-Eingangsnummer des Primärpathologen).

Bleibt der Vorfall der Nicht-Identifizierung zusammengehöriger Datensätze unbemerkt, kann das zum Beispiel die Bildung von Dubletten zur Folge haben. Die Abschätzung bzw. Benennung aller möglicherweise auftretenden Folgen einer unbemerkten Nicht-Identifizierung zusammengehöriger Datensätze kann jedoch im voraus nicht gegeben werden. Das Vorliegen eines Fehlerzustandes wird in jedem Fall bemerkt, wenn zu einem Studienzentralen-Datensatz in einem definierten Zeitraum kein zugehöriger Referenzpathologie-Datensatz gefunden wird. In diesem Fall kann rechnergestützt keine Lösung realisiert werden, d.h. die Dokumentare der Studienzentrale müssen aktiv werden und eine zu definierende Abfolge von Nachfragen starten. Hat die Studienzentrale vom Primärpathologen keine Rückmeldung bekommen, an welches Referenzzentrum das Material gesendet wurde, ist die erste Nachfrage an den Primärpathologen zu richten. Im zweiten Schritt kann dann nach Kenntnis der Referenzpathologie diese gemahnt werden.

Ein Fehlerzustand welcher rechnerbasiert erkannt werden kann, wurde bereits bei der Erläuterung des Datenabgleichs im Kapitel 6.4.2.2 angedeutet. Hierbei kann in der dritten Stufe des Abgleichs in Bezug auf die Referenzpathologie-Daten der Vorfall einer fälschlicherweise ausgelösten zweiten Übermittlung eines Datensatzes auf den Transaktions-Datenbank-Server identifiziert und der Fehler durch die Löschung des doppelt vorhandenen Datensatzes behoben werden.

6.5 Virtuelle Material-Datenbank

Die bisherige Nachverfolgung von Material eines Studienpatienten im Hinblick auf die Verwendung von Material innerhalb von Forschungsprojekten ist zur Zeit äußerst schwierig und sehr zeitaufwendig. Gründe hierfür liegen unter anderem in der nicht dokumentierten Versendung von Material an verschiedene Forschungseinrichtungen. Im Rahmen des Teilprojektes 3 „Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie“ wird aus vorgenannten Gründen der Aufbau einer virtuellen Material-Datenbank angestrebt. Mit Hilfe dieser Datenbank soll die Möglichkeit gegeben werden, Materialproben eines Patienten zu erfassen sowie den Weg des Materials nachvollziehen zu können.

Die Bereitstellung von Informationen über den Verbleib von Material würde zu einer wirtschaftlicheren und schonenderen Behandlung von Studienpatienten führen. Bei Nachforderungen von Material für weitere Untersuchungen innerhalb definierter Forschungsprojekte könnte ermittelt werden, ob und wo Material des betreffenden Patienten vorhanden ist, damit evtl. unnötige zusätzliche Materialentnahmen eingespart werden können. Zudem ist die virtuelle Material-Datenbank geeignet, Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen an dem Material für die Verwertung in weiteren Forschungsprojekten bereitzustellen.

Für die Realisierung einer umfassenden Material-Datenbank, welche die oben geforderten Informationen bereitstellt, ist die Dokumentation sowie Bündelung einer Reihe von Daten zu dem Material erforderlich. Bei der Entnahme von Material, z.B. bei einer Biopsie müssten folgende Daten erfasst werden:

- Entnahmedatum
- Entnahmeort (Name des Chirurgen, bzw. Adresse der chirurgischen Klinik)
- Materialart (z.B. Lymphknotengewebe)
- Lokalisation der Entnahme (evtl. Verschlüsselung nach SNOMED)
- Entnahmemenge
- Vor-, Nachname, Geburtsdatum des Patienten
- Patienten-ID innerhalb der Klinik

Nach der Entnahme des Gewebes wird dieses fixiert. Hierfür gibt es mehrere Methoden, z.B. das Schockgefrieren. Im Normalfall wird das entnommene Gewebe dann vollständig an die Primärpathologie gesendet. Diese kann Teile des Gewebes, welche sie für die eigenen Untersuchungen nicht benötigt an verschiedene weitere Einrichtungen weitergeben. Handelt es sich bei dem Patienten, von dem Gewebe entnommen wurde, um einen Studienpatienten, ist die Primärpathologie aufgefordert, den Rest der Gewebeprobe an eine Referenzpathologie ihrer Wahl zu senden. Teile des Gewebes können jedoch ebenfalls an andere Einrichtungen gesendet werden, z.B. an die Humangenetik oder ein anderes Speziallabor, wobei die Versendung sowohl von den Primärpathologen als auch von der Referenzpathologen ausgehen kann.

Zum Zweck der Nachverfolgung von Gewebe eines Studienpatienten ist es erforderlich, dass jede Einrichtung, welche Teile des entnommenen Gewebes aufbewahrt, bestimmte Daten erfassen und in der Material-Datenbank speichern muss. Im folgenden sind Daten aufgeführt, die durch jede beteiligte Einrichtung dokumentiert werden könnten. Hierbei sind die kursiv geschriebenen Daten für die Möglichkeit der Nachverfolgung des Gewebes unbedingt erforderlich:

- *Eingangsdatum der Materialprobe*
- *Eingangsort (Adresse)*
- *Eingangsnummer der Materialprobe*

- *Eingangsmenge (Einheit)*
- *Art der Aufbereitung (Asservierung) [bei Teilung des Gewebes und Verwendung mehrerer Aufbereitungsarten, Angabe der Teilgewebemenge]*
- *Menge Selbstverbrauch (evtl. Anzahl der Schnitte)*
- *Angefertigte Färbungen, Präparate*
- *Durchgeführte Untersuchungen*
- *Untersuchungsergebnisse*
- *Befund*
- *Nummern für Teile der Gewebeprobe, die an andere Einrichtungen weitergegeben werden*
- *Adressdaten der Adressaten*
- *Transportmenge pro Adressat*
- *Aufbereitungsstatus pro Adressat*

In jedem Fall muss bei der Ablage von Daten zu Material der Bezug zu dem betreffenden Patienten hergestellt werden, d.h. Patienten-IDs sowie Nachname, Vorname und Geburtsdatum des Patienten sind anzugeben.

Anhand der Ablage der Aufbereitungsart bzw. Asservierung des Gewebes innerhalb der Material-Datenbank kann der Mediziner, welcher Gewebe des Studienpatienten für eine Untersuchung benötigt, ablesen, ob das noch verfügbare Material für die geplanten zusätzlichen Untersuchungen geeignet ist. Die Information über den Aufbereitungsstatus des Gewebes ist sehr wichtig, da bestimmte Untersuchungen nur bei der richtigen Asservierung des Gewebes durchführbar sind.

Die oben aufgeführten Dokumentationsmerkmale in Bezug auf das Gewebe werden zur Zeit weder in den Referenzpathologien noch in den anderen betreffenden Einrichtungen vollständig rechnergestützt erfasst. Die zusätzlichen Anforderungen an die Dokumentation, welche durch den Aufbau einer umfassenden Material-Datenbank entstehen, können die Referenzzentren für Pathologie derzeit aus Mangel an zeitlichen sowie personellen Ressourcen nicht umsetzen. Darüber hinaus ist mit der Sammlung der Daten aus anderen Einrichtungen, welche Materialteile von einer Materialentnahme bei einem Studienpatienten besitzen ein erheblicher Organisationsaufwand verbunden. Aus diesem Grund ist in der ersten Realisierungsstufe geplant, die in den lokalen Befundverwaltungssystemen der Referenzpathologien bereits rechnergestützt erfassten Daten zu dem Material eines Studienpatienten auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server zu übertragen und permanent innerhalb der Datenbank abzulegen. Insbesondere folgende Tabellen enthalten Informationen über das Material:

- Material
- Material_MaterialArt
- MaterialArt
- MatAufbewahrungsOrt
- MatAufbewahrungsForm
- Topographie

Die einzelnen Attribute der Tabellen sind der Darstellung des Datenbankmodells (siehe Kapitel 6.3.2.2) zu entnehmen.

Für den Materialaufbewahrungsort wird zunächst automatisch die Referenzpathologie eingetragen, welche den Referenzbefund erstellt. Bei Weitergabe von Material eines Studienpatienten an eine andere Einrichtung, trägt die betreffende Referenzpathologie den Adressaten ein und gibt das Datum des Versandes an. Das bedeutet, dass die Pflege der Datenbank dem jeweiligen Referenzzentrum obliegt.

6.6 Sichtenkonzept

Die Definition verschiedener Sichten auf die Daten des zentralen Pathologie-Datenbank-Servers ist erforderlich, da unterschiedliche Einrichtungen auf diesen Datenpool Zugriff haben. Diese Einrichtungen, d.h. die sechs Referenzzentren für Pathologie sowie die drei Studienzentralen dürfen unter anderem aus Datenschutzgründen nicht alle Daten auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server sehen. Aus vorgenannten Gründen ist die Ausarbeitung eines sicheren Zugangs-, Berechtigungs- und Sichtenkonzeptes für den Zugriff auf die Daten erforderlich. Innerhalb des Transaktions-Datenbank-Servers soll jede Einrichtung nur die Daten sehen dürfen, welche sie selbst übertragen hat.

Im folgenden wird für den lesenden Zugriff auf die Inhalte der Datenbank ein Konzept vorgeschlagen, das festlegt, welche Datenfelder von welcher Einrichtung gesehen werden dürfen. Die Umsetzung dieses Sichtenkonzeptes ist eine der Grundvoraussetzungen für die Gewährleistung der Anforderungen bezüglich des Datenschutzes an den zentralen Pathologie-Datenbank-Server.

Bei der Festlegung der einzelnen Sichten sind fünf Stufen der Sichtbarkeit zu unterscheiden. In der nachfolgenden Beschreibung der einzelnen Sichten wird deutlich, dass die Rechtevergabe für den lesenden Zugriff bis auf die Ebene der Datenfelder reichen muss.

Uneingeschränkte Sicht der 6 Referenzpathologien und der 3 Studienzentralen

Auf dem Pathologie-Datenbank-Server werden Daten abgelegt, welche von allen Kommunikationspartnern, d.h. von den sechs Referenzzentren und den drei Studienzentralen gesehen werden dürfen. Hierzu gehören zum Beispiel die Adressdaten der Referenzpathologien, der Primärpathologien, der Studienzentralen sowie der Kliniken, die somit allen Kommunikationspartnern zur Verfügung stehen.

Des Weiteren sollen die Inhalte der Tabellen `Klassifikation_P`, `Topographie` sowie `Studie` uneingeschränkt sichtbar sein da es sich hierbei um öffentliche Daten handelt.

Sicht der 6 Referenzpathologien

Die Daten zu Material von Studienpatienten (siehe Kapitel 6.5 Virtuelle Material-Datenbank) sowie die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen bzw. Tests sind von wissenschaftlichem Interesse innerhalb des Referenzpanels. Aus diesem Grund sollen diese Daten für alle sechs Referenzzentren für Pathologie, jedoch nicht für die Studienzentren sichtbar sein. Damit die Anonymisierung der genannten Daten gewährleistet wird, sind Patientendaten, die eine eindeutige Identifizierung eines Patienten zulassen, wie z.B. Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten nicht für alle sechs Referenzzentren sichtbar.

Sicht der betreffenden Referenzpathologien

Innerhalb der Datenbank-Tabellen sollen bestimmte Datenfelder nur für das Referenzzentrum sichtbar sein, welches Material zu dem betreffenden Patienten besitzt bzw. befundet hat. Diese Datenfelder enthalten Patienten-Identifikationsdaten, Angaben über den genauen Aufbewahrungsort des Materials innerhalb einer Referenzpathologie, sowie Daten des Patienten in Bezug auf die Studie. Diese Dateneinträge sind aus Datenschutzgründen nicht für die anderen Referenzpathologien sichtbar.

Sicht der betreffenden Referenzpathologien sowie der betreffenden Studienzentrale

Die Studienzentren dürfen nur Daten zu den Patienten sehen, welche in einer von Ihnen durchgeführten Studie eingeschlossen sind. Die Sicht der betreffenden Studienzentrale beschränkt sich hierbei auf die Patienten-Identifikationsdaten, die Material-Eingangsnummern beim Primär- und Referenzpathologen, die Referenzdiagnose sowie die studienspezifischen Daten zu den Patienten. Alle Daten, welche die betreffende Studienzentrale zum zentralen Abgleich auf den Transaktions-Datenbank-Server überträgt, stehen ebenfalls der betreffenden Referenzpathologie zur Verfügung.

Sicht der Beteiligten an einem definierten Forschungsprojekt

In Bezug auf definierte Forschungsprojekte wird vom Referenzpanel für Lymphknotenpathologie diskutiert, welche Daten für die wissenschaftliche Fragestellung innerhalb eines bestimmten Projektes relevant sind. Nach Erlangung eines Konsensus werden die entsprechend relevanten Daten für die teilnehmenden wissenschaftlichen Einrichtungen an dem Forschungsprojekt durch das Referenzpanel freigegeben, d.h. die Sicht der einzelnen Beteiligten erweitert sich auf zusätzliche Datenfelder.

Eine Visualisierung des oben beschriebenen Sichtenkonzeptes anhand des Datenmodells für die zentrale Pathologie-Datenbank ist im folgenden dargestellt:

Legende:

- Uneingeschränkte Sicht der 6 Referenzzentren für Pathologie und der 3 Studienzentralen
- Sicht der 6 Referenzzentren für Pathologie
- Sicht des betreffenden Referenzzentrums für Pathologie
- Sicht des betreffenden Referenzzentrums für Pathologie sowie der betreffenden Studienzentrale

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
StudienPatient	RP_Pat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000001
	RP_Pat_ID	CHAR	8	Patienten-ID des Referenzpathologen	77122310
	Pat_Aufenthaltsnummer_Klinik	CHAR	8	Aufenthaltsnummer des Patienten innerhalb der Klinik = Fallnummer	13859000
	Pat_Name	CHAR	40	Name des Patienten (Umlaute erlaubt)	Müller
	Pat_Vorname	CHAR	20	Vorname des Patienten (Umlaute erlaubt)	Luise
	Pat_Initialen	CAHR	2	Initialen des Patienten	ML
	Pat_Gebdat	DATE	8	Geburtsdatum des Patienten	10.05.1958
	Material_ Studien Patient	RP_Pat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel
	Mat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	00000010
	PP_ID	INTEGER	4	ID des Primärpathologen Verweis auf Adressdatenbank	4711
	RP_ID	INTEGER	4	ID des Referenzpathologen Verweis auf Adressdatenbank	0001
	Klinik-ID	INTEGER	4	ID der Klinik, in der Patient behandelt wird und welche die Materialentnahme veranlasste Verweis auf Adressdatenbank	9871

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
Material	Mat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000010
	RP_Mat_E_Nr	CHAR	11	Material-Eingangsnummer des Referenzpathologen	H 12938/ 2000
	PP_Mat_E_Nr	CHAR	11	Material-Eingangsnummer des Primärpathologen	1209/00
	RP_Mat_E_Datum	DATE	8	Material-Eingangsdatum des Referenzpathologen	15.04.2000
Diagnose	Mat_Nr	INTEGER	8	Fremdschlüssel Verweis auf Tabelle Material	00000010
	Diagnose_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel Kunstschlüssel	00000002
	Diagnose	INTEGER	4	Fremdschlüssel entsprechend verschlüsselte Diagnose	0139
	Panelbeurteilung	CHAR	100	Status der Beurteilung durch Referenzpanel	Diagnose nach Panelbeschluss
	Diagnose-Datum	DATE	8	Datum an dem die Referenzdi- agnose gestellt wurde	20.04.2000
Klassifikation_ P	Panel_Schluessel	INTEGER	4	Primärschlüssel	0139
	Panel_Diagnose	CHAR	100	Name der Panel-Diagnose	Prim. Diffuses großzelliges B- Zell-Lymphom, centroblastisch
Klassifikation_ W	Panel_Schluessel	INTEGER	4	Fremdschlüssel	0139
	WHO_Schluessel	INTEGER	4	Primärschlüssel	0122
	WHO_Diagnose	CHAR	100	Name der WHO-Diagnose	Prim. Diffuses B-Zell- Lymphom, centroblastisch
Klassifikation_ K	Panel_Schluessel	INTEGER	4	Fremdschlüssel	0139
	Kiel_Schluessel	INTEGER	4	Primärschlüssel	0133
	Kiel_Diagnose	CHAR	100	Name der Kiel-Diagnose	Prim. Diffuses großzelliges B- Zell-Lymphom

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
Material_MaterialArt	Mat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	000000010
	MatArt_Nr	INTEGER	2	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	01
	Topographie_Nr	INTEGER	5	Fremdschlüssel (wird nur ausgefüllt, wenn es sich um Gewebe handelt)	39872
MatAufbewahrungsOrt	Mat_Nr	INTEGER	8	Fremdschlüssel (Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel)	000000010
	MatArt_Nr	INTEGER	2	Fremdschlüssel (Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel)	01
	Aufbewahrungs-Ort_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel	01009388
	Aufbewahrungsort	INTEGER	4	Automatische Eintragung der zugehörigen RP-ID aus der Tabelle Material-PathoPatient	4711
	Behaelter	CHAR	20	Bei Paraffinblock Nummer der Schublade, bei Gefrierblock Nummer von Gefriertruhe-Turm-Fach-Reihe	1-1000 2000
	Aufbewahrungsbeginn	DATE	8	Beginn Materialaufbewahrung	13.06.2000
	Aufbewahrungsende	DATE	8	Ende Materialaufbewahrung	30.06.2000
MatAufbewahrungsForm	Mat_Nr	INTEGER	8	Fremdschlüssel (Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel)	000000010
	MatArt_Nr	INTEGER	2	Fremdschlüssel (Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel)	01
	Aufbewahrungs-Form_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel	01003486
	Aufbewahrungs-Form	CHAR	20	Form der Aufbewahrung	Paraffinblock
MaterialArt	MatArt_Nr	INTEGER	2	Primärschlüssel	01
	MatArtBez	CHAR	20	Bezeichnung der Materialart	Gewebe

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
Material_Mat-Untersuchung	Mat_Nr	INTEGER	8	Primärschlüssel	000000010
	MatUntersuchung_Nr	INTEGER	4	Primärschlüssel	1314
	Untersuchungsergebnis	CHAR	12	Ergebnis der Untersuchung	20
MatUntersuchung	MatUntersuchung_Nr	INTEGER	4	Primärschlüssel	1314
	MatUntersuchungBez	CHAR	20	Name der Materialuntersuchung	CD68
	Untersuchungsklasse	CHAR	40	Klasse der Untersuchung	Histochemische Untersuchung
	Gultigkeitsbeginn	DATE	8	Beginn der Gültigkeit der Untersuchung	10.10.2000
	Gultigkeitsende	DATE	8	Ende der Gültigkeit der Untersuchung Bleibt offen bis die Untersuchung nicht mehr durchgeführt wird	
	Einstufung	CHAR	20	fakultativ oder obligat	fakultativ
	Bedingung	CHAR	100	Bedingung für die Einstufung in fakultativ oder obligat	Nachweis von ...
	ErgebnisTyp	CHAR	20	Quantitativ oder Qualitativ, davon ist abhängig, welchen Datentyp das Untersuchungsergebnis hat	Quantitativ
	ErgebnisEinheit	CHAR	10	Einheit des Untersuchungsergebnisses	%
Topographie	Topographie_Nr	INTEGER	5	Primärschlüssel	39872
	TopographieBez	CHAR	50	Name des Ortes, wo das Material entnommen wurde	Achselhöhle rechts

Tabelle	Attribut	SQL-Datentyp	Feldlänge	Beschreibung	Beispieldatensatz
StudienPatient_ Studie	RP_Pat_Nr	INTEGER	8	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	00000001
	Studien_Nr	INTEGER	4	Teil der Attributkombination für den Primärschlüssel	0001
	SZ_Pat_ID	INTEGER	4	Patienten-ID der Studienzentrale	1327
	STU_Pat_ID	INTEGER	4	Patienten-ID innerhalb der Studie (laufende Nummer)	0013
Studie	Studien_Nr	INTEGER	4	Primärschlüssel	0001
	Studien_Name	CAHR	100	Name der Studie	NHL1999_1 (CHOP6/8) 61 – 70 Jahre
	SZ_ID	INTEGER	4	Fremdschlüssel Verweis auf Adressdatenbank ID der Studienzentrale	2876

Tabelle 9: Sichtenkonzept auf die Inhalte der permanenten zentralen Pathologie-Datenbank

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt zum einen die Konzeption für die Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie und zum anderen die schrittweise Integration der Referenzzentren innerhalb des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME. Im Rahmen dieser Arbeit entstand die konzeptuelle Grundlage für den Aufbau einer rechnerbasierten Kommunikation innerhalb des Referenzpanels sowie für die Realisierung des rechnergestützten Datenaustausches zwischen den Referenzzentren für Pathologie und den Studienzentralen innerhalb des Verbundprojektes für Maligne Lymphomerkrankungen.

In Kapitel 1 wird die Motivation für die vorliegende Arbeit im Zusammenhang mit der Realisierung eines Medizinischen Netzwerkes für die Erkrankung Maligne Lymphome dargestellt und die Anforderungen an die zu erarbeitende Konzeption benannt.

Das Kapitel 2 beschreibt die Rahmenbedingungen für die Erstellung des vorliegenden Konzeptes. Hierbei wurde auf den Gesamtantrag zur Förderung eines medizinischen Netzwerkes bei Malignen Lymphomen eingegangen und das Teilprojekt 3 „Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie“ vorgestellt.

Die relevanten medizinischen und informatischen Grundlagen, welche die Basis für die zu beantwortenden Fragestellungen innerhalb der Diplomarbeit darstellen, sind im Kapitel 3 niedergeschrieben.

In den Kapiteln 4 und 5 werden einerseits die Ergebnisse einer Istanalyse in den Referenzpathologien beschrieben. Andererseits sind die Resultate einer weiterführenden Analyse der bestehenden Kommunikations- und Informationsflüsse zwischen den sechs beteiligten Referenzzentren für Pathologie und zwischen den einzelnen Referenzzentren und den Studienzentralen niedergelegt. Die während der Istanalyse aufgedeckten Probleme im Hinblick auf den papierbasierten Datenaustausch zwischen den einzelnen Einrichtungen sowie in Bezug auf die Verwendung unterschiedlicher Dokumentationskriterien wurden aufgegriffen und analysiert. Darauf aufbauend wurde die geplante rechnerbasierte Kommunikation insbesondere im Hinblick auf die Inhalte des Datenaustausches zwischen den beteiligten Partnern näher spezifiziert. Des Weiteren wurden relevante Dokumentationsmerkmale im Hinblick auf eine erweiterte Datenerfassung eruiert. In Vorbereitung auf die Realisierung eines Data Dictionaries wurde eine Strukturierung von Merkmalen immunhistochemischer Untersuchungen vorgenommen.

Das Kapitel 6 beschreibt ein Konzept für eine zentrale Speicherung von, aus referenzpathologischer Sicht, relevanten Studienpatienten-Daten auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server. Hierbei wird vor allem auf die Inhalte des zentralen Pathologie-Datenbank-Servers eingegangen. Des Weiteren enthält das Kapitel einen Vorschlag für einen zentralen Abgleich zwischen Daten aus den einzelnen Referenzzentren sowie mit den studienspezifischen Daten aus den Studienzentralen auf einem hierfür vorgesehenen Transaktions-Datenbank-Server. Die Zentralisierung dieses Abgleichs auf einem Transaktions-Datenbank-Server ermöglicht die Zuordnung zusammengehöriger Datensätze aus den Referenzzentren und den Studienzentralen.

Darüber hinaus ist damit eine rechnerbasierte Gewinnung von Informationen verbunden. So erhalten die Referenzzentren eine zuverlässige Information darüber, ob ein Patient innerhalb einer Studie behandelt wird oder nicht. Des weiteren können spezielle Fälle sowie Situationen aufgedeckt werden, wie. z.B. Rezidive oder Mehrfachversendungen von Material. Die Studienzentralen hingegen erhalten zuverlässig und zeitnah nach einem einheitlichen Klassifikationsschema verschlüsselte Referenzdiagnosen zu den Studienpatienten. Die derzeitige Verschlüsselung der Diagnosen in unterschiedlichen Klassifikationssystemen stellt insbesondere im Hinblick auf die studien- sowie institutsübergreifende Vergleichbarkeit sowie Auswertbarkeit ein großes Problem dar. Mit dem Ansatz der Zuordnung der einzelnen Diagnosen innerhalb der verschiedenen Klassifikationssysteme zu Panel-Diagnosen, welche im Konsens aller sechs Referenzpathologien definiert werden müssen, wird ein Vorschlag für die Lösung des Klassifikationsproblems vorgestellt.

Innerhalb des inhaltlichen Konzeptes wurde neben der Diagnoseklassifikation ebenfalls die Nachverfolgung von Material im Hinblick auf die Verwendung innerhalb definierter Forschungsprojekte thematisiert. Unter den Referenzzentren für Lymphknotenpathologie besteht Konsens darüber, dass der Aufbau einer virtuellen Material-Datenbank für die Erfassung von Material zu Studienpatienten dringend erforderlich ist. Es wurde hierzu ein pragmatischer Ansatz für die Speicherung von Daten zu Material von Studienpatienten vorgeschlagen. Die Angaben können, ohne wesentlich höheren Dokumentationsaufwand in den einzelnen Referenzzentren erhoben und ebenfalls auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server übertragen und somit zentral abgelegt werden.

Da auf den zentralen Pathologie-Datenbank-Server verschiedene Einrichtungen Zugriff haben ist es des weiteren erforderlich ein Sichten- und Zugriffskonzept zu entwickeln. Ein Vorschlag für die Sichtenverteilung der Referenzzentren sowie der Studienzentralen auf Basis des entwickelten Datenbankmodells für den zentralen Pathologie-Datenbank-Server wurde ebenfalls vorgenommen.

Das gesamte in dieser Arbeit niedergelegte Konzept wurde innerhalb des Referenzpaneltreffens am 05.07.2000 in Würzburg den beteiligten Referenzpathologen vorgestellt und stieß auf eine positive Resonanz. Auf Basis des vorgelegten Konzeptes wurden während des Paneltreffens unter anderem folgende Fragen diskutiert:

- Sollen auf dem zentralen Pathologie-Datenbank-Server neben den Daten zu Studienpatienten mit Malignem Lymphom ebenfalls die Nicht-Studienpatienten mit Malignem Lymphom gespeichert werden und somit der Aufbau eines nationalen Lymphomregisters begonnen werden?
- Ist es aus Sicht der Referenzpathologien sinnvoll für den zentralen Datenabgleich auf dem Transaktions-Datenbank-Server relevante Daten von allen Patienten mit der Primärdiagnose Malignes Lymphom zu übertragen?
- Ist die Ideallösung eines zentralen Abgleichs der Datensätze aus den Referenzzentren und den Studienzentralen realisierbar oder muss ein lokaler Abgleich auf den lokalen Datenbank-Servern in den einzelnen Referenzzentren akzeptiert werden?

- Sind die bestehenden Datenbanken innerhalb der lokalen Befundverwaltungssysteme in den Referenzzentren für Pathologie entsprechend zu harmonisieren oder ist ein neues Datenbankmodell für den zentralen Pathologie-Datenbank-Server zu realisieren?

Die Beantwortung dieser Fragen liegt einerseits beim Referenzpanel, andererseits kann ein Teil der Entscheidung nur unter der Voraussetzung einer genauen Analyse der lokalen Gegebenheiten insbesondere im Hinblick auf die Datenbankstrukturen der im Einsatz befindlichen lokalen Befundverwaltungssysteme in den einzelnen Referenzpathologien getroffen werden.

8 Ausblick

Das weitere Vorgehen im Hinblick auf die Vernetzung des Referenzpanels sowie der Integration der Referenzzentren für Pathologie innerhalb des Verbundprojektes Maligne Lymphome beinhaltet die stufenweise Umsetzung der rechnerbasierte Kommunikation zwischen den Referenzzentren für Pathologie und den Studienzentralen. Die vorliegende Arbeit bietet hierfür eine fundierte konzeptuelle Grundlage. Es ist jedoch erforderlich in einem ersten weiteren Schritt eine genaue Analyse der lokalen Gegebenheiten in den Referenzzentren für Pathologie insbesondere im Hinblick auf die Datenbankstrukturen der im Einsatz befindlichen lokalen Befundverwaltungssysteme vorzunehmen.

Aus technischer Sicht ist zunächst der Aufbau des zentralen Pathologie-Datenbank-Servers mit der entsprechenden Infrastruktur in Leipzig sowie der Aufbau der lokalen Server-Infrastruktur in den einzelnen Referenzzentren für Pathologie vorzunehmen.

Des weiteren ist der inhaltliche Aufbau der zentralen Pathologie-Datenbank erforderlich. Dies betrifft insbesondere die Festlegung der Datenbankstruktur sowie die Berücksichtigung allgemeiner Daten, wie beispielsweise Adressdaten verschiedener Einrichtungen sowie vom Referenzpanel definierte Daten, wie z.B. die Panel-Diagnosen bzw. weitere etablierte Lymphom-Klassifikationen. Neben der Integration von Inhalten ist für den Zugriff auf die Daten des zentralen Pathologie-Datenbank-Servers ein sicheres Zugangs-, Berechtigungs- und Sichtenkonzept auszuarbeiten.

Nach der Schaffung der vorgenannten Grundstrukturen ist ein sicherer Datentransfer von den lokalen Datenbank-Servern in den Referenzzentren zum Kommunikationsserver in Leipzig zu realisieren. Unter der Voraussetzung der Wahl des zentralen Abgleichs auf dem Transaktions-Datenbank-Server in Leipzig ist ein Algorithmus für die automatische Übernahme von Patientendaten von den lokalen Datenbank-Servern in den Referenzzentren auf den Transaktions-Datenbank-Server in Leipzig zu entwickeln und umzusetzen. Darüber hinaus ist bei der zentralen Variante des Datenabgleichs ein Algorithmus zum automatischen Abgleich der Datensätze aus den Referenzpathologien und den Studienzentralen auf dem Transaktions-Datenbank-Server zu realisieren.

Die Umsetzung der im Antrag des Teilprojektes 3 vorgesehenen Vernetzung des Referenzpanels bietet eine Basis für weitere Aktivitäten insbesondere bezüglich der Harmonisierung der medizinischen Dokumentation innerhalb des Referenzpanels. Somit wird in einem größeren zeitlichen Rahmen die Erweiterung des Datenbankmodells angestrebt, um ebenfalls die bisher in den lokalen Befundverwaltungssystemen abgelegten Daten erfassen zu können.

Anhang A Literaturverzeichnis

- [ARMI 1999] Armitage, J. O.; Cavalli, F.; Longo D. L.: Text Atlas of Lymphomas. Hrsg.: Martin Dunitz - Singapore: Imago, 1999.
- [BOOC 1998] Booch, G.; Rumbaugh, J.; Jacobson, I.: The Unified Modeling Language. – Massachusetts: Addison-Wesley-Longman, 1998.
- [BÖCK 1997] Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph. U.: Pathologie. Hrsg.: Böcker, W; - München; Wien; Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1997.
- [CHOW 1998] Chow, Shein-Chung; Liu, Jen-pei: Design and analysis of clinical trials : concepts and methodologies. – New York: John Wiley & Sons, 1998.
- [COMP 2000] Computer Partner Paschmann GmbH: Dokumentation zu dem System PAS, 2000.
- [DCSY 2000] dc-systeme Informatik GmbH: Dokumentation zu dem System DC-PATHOS, 2000.
- [DIEH 1999] Diehl, V. et. al.: Antrag zur Förderung eines medizinischen Netzwerkes bei malignen Lymphomen; Universität Leipzig, 1999.
- [DOLA 1999] Dolak, W.: Technisches Netzkonzept. Diskussionsunterlage zum Telematik-Workshop, 1999.
- [HELL 1999-1] Heller, B.; Löffler, M.: Telematik und rechnerbasiertes Qualitätsmanagement in einem Kommunikationsnetzwerk. Teilprojekt 2 KOMPETENZNETZWERK MALIGNEN LYMPHOME. Antrag zur Förderung eines medizinischen Netzwerkes bei malignen Lymphomen; Universität Leipzig, 1999.
- [HELL 1999-2] Heller, B.: Konzeptvorschlag Data Dictionary. Diskussionsunterlage zum Telematik-Workshop, 1999.
- [LEIN 1995] Leiner, F.; Gaus, W.; Haux, R.: Medizinische Dokumentation. – Stuttgart: Schattauer, 1995.
- [KIEL 2000] Vergleich der Kiel- und WHO-Klassifikation: <http://www.uni-kiel.de:8080/haematopath-lkr/ComparisonKielWho.htm>.

- [MÜLL 1999] Müller-Hermelink H. K. et. al.: Vernetzung des Referenzpanels für Lymphknotenpathologie. Teilprojekt 3 KOMPETENZNETZWERK MALIGNEN LYMPHOME. Antrag zur Förderung eines medizinischen Netzwerkes bei malignen Lymphomen; Universität Leipzig, 1999.
- [OSTE 1997] Ostendorf, P.C.; Seeber, S.: Hämatologie, Onkologie. Hrsg.: Ostendorf, P.C.; Seeber, S. – München; Wien; Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1997.
- [OWIS 2000] OWiS Software GmbH: <http://www.de.otw.de/german/help/glossar.shtml>.
- [PSCH 1997] Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. CD-Version. – Berlin; New York: de Gruyter, 1997.
- [SAUE 1998] Sauer, H.: Relationale Datenbanken: Theorie und Praxis. – Bonn: Addison-Wesley-Longman, 1998.
- [SCHM 1999] Schmitt, G.: Onkologie systematisch. 1. Auflage – Bremen: UNI-MED, 1999.
- [SCHW 1995] Schwarz, J. A.: Leitfaden klinische Prüfungen: Planung, Organisation, Durchführung, Dokumentation und Überwachung. – Aulendorf: ECV – Editio Cantor-Verl., 1995.
- [STEI 1999] Stein, H.; Hiddemann, W.: Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. Deutsches Ärzteblatt; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1999.
- [THOM 1986] Thomas, C.: Histopathologie: Lehrbuch u. Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie. 10., überarb. u. erw. Auflage. – Stuttgart; New York: Schattauer, 1986.
- [VOSS 1999] Vossen, G: Datenbankmodelle, Datenbanksprachen und Datenbankmanagement-Systeme. 3., vollst. überarb. Aufl. - München; Wien: Oldenbourg, 1999
- [WING 1984] Wingert, F.: Systematisierte Nomenklatur der Medizin: SNOMED. bearb. u. adaptiert nach d. amerikan. Ausg. von F. Wingert. – Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer, 1984.

Anhang B Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Gepante Kommunikations- und Informationsstruktur innerhalb des KOMPETENZNETZWERKES MALIGNEN LYMPHOME	5
Abb. 2	Kommunikationsaufbau zwischen Referenzpathologien und Studienzentralen	7
Abb. 3	Bestandteile eines Entity-Relationship-Diagrammes	16
Abb. 4	Istzustand Daten- und Kommunikationsfluss	18
Abb. 5	Sollzustand Daten- und Kommunikationsfluss	23
Abb. 6	Entity-Relationship-Modell – permanente Studienpatientendaten	41
Abb. 7	Erste Stufe im Aufbau des gesamten Kommunikationsverbundes	48
Abb. 8	Blockdiagramm – Ablauf der Integration der Datensätze	54
Abb. 9	Blockdiagramm – Kaskadierender Vergleich der Parameter	56

Anhang C Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Vergleich von WHO- und R.E.A.L.-Klassifikation in Bezug auf B-Zell Neoplasien	12
Tabelle 2	Beispiel für funktionale Abhängigkeit	14
Tabelle 3	Beispiel für volle funktionale Abhängigkeit	14
Tabelle 4	Basisfunktionalitäten der lokalen Befundverwaltungssysteme	26
Tabelle 5	Beispiel für die Zuordnung von Diagnosen verschiedener Klassifikationssysteme	36
Tabelle 6	Spezifikation der Tabellen / Attribute	47
Tabelle 7	Struktur der Studienpatientendaten auf dem Transaktions-Datenbank-Server	50
Tabelle 8	Struktur der Identifikationsdaten aus den Referenzpathologien auf dem Transaktions-Datenbank-Server	51
Tabelle 9	Sichtenkonzept auf die Inhalte der permanenten zentralen Pathologie-Datenbank	67