



Datenschutzkonzept für die Klinische Forschergruppe 241

Stand: 18.07.2012

Sara Y. Demiroglu,

Matthias Quade, Jens Schwanke, Linda Gusky, Daniela Skrownny,

Thomas G. Schulze

Universitätsmedizin Göttingen

Abt. Medizinische Informatik
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

Tel.: 0551/39-6984
Sara.Demiroglu@med.uni-goettingen.de

Abt. Psychiatrie und Psychotherapie
Von-Siebold-Str.5
37075 Göttingen

Tel.: 0551/39-6730
Thomas.Schulze@med.uni-goettingen.de

Inhalt

1	Hintergrund	4
1.1	Klinische Forschergruppe 241	4
1.2	Ziel der Studie.....	4
1.3	Zweck der Studie	4
1.4	Aufbau des Netzwerkes.....	4
1.5	Beteiligte Einrichtungen / Partner.....	6
1.6	Kooperationen.....	6
2	Datenschutz in Forschungsnetzen (Regeln, Richtlinien, Voraussetzungen).....	7
2.1	Ethische und rechtliche Aspekte	7
2.1.1	Datenschutzrechtlich relevante Regel- und Vertragswerke.....	8
2.1.2	Votum der Ethikkommission	9
2.1.3	Patientenrechte.....	9
2.2	Organisatorische und technische Maßnahmen zur Datensicherung.....	10
3	IT-Übersicht in der Klinischen Forschergruppe 241	10
3.1	Allgemeine Übersicht über das Zusammenspiel der IT-Komponenten.....	10
3.2	Anfallende Datentypen	11
3.2.1	Identifizierende Daten.....	11
3.2.2	Pseudonyme der Studienteilnehmer.....	12
3.2.3	Phänotypische Daten.....	12
3.2.4	Biomaterialdaten.....	12
3.3	Eingesetzte IT-Komponenten	13
3.3.1	Phänotypische Datenbank - PsyCourse-Pheno – secuTrial	14
3.3.2	Biomaterialverwaltung - PsyCourse-Bio – StarLIMS.....	15
3.3.3	Identitätsmanagement.....	15
3.3.4	Probandenmanagement.....	16
4	Prozesse.....	16
4.1	Rekrutierung von Studienteilnehmern.....	16
4.2	Pseudonymisierung der Studienteilnehmer.....	16
4.3	Mögliche Rückauflösung der Pseudonyme	17
4.4	Rückzug der Einwilligungserklärung	17
4.5	Beschreibung der Erhebung der Daten	17
4.6	Eingabe der Daten in die Datenbanken.....	17
4.7	Zusammenführung verschiedener Datenbestände für wissenschaftliche Analysen	18

4.8	Probenanfragen.....	18
4.9	Weitergabe von Daten / Proben an Dritte	18
4.10	Transport von Biomaterial und Daten von auswärtigen Zentren nach Göttingen.....	19
4.11	Aufbewahrung und Prozessierung der Biomaterialproben	19
4.12	Aufbewahrung der papiergebundenen Dokumentation.....	19
5	Anhang.....	19
5.1	Patienteninformation	19
5.2	Patienteneinwilligungserklärung.....	19
5.3	Ethikantrag	19
6	Literaturverzeichnis.....	19

1 Hintergrund

1.1 Klinische Forschergruppe 241

Die klinische Forschergruppe (KFO) 241¹ „Genotyp-Phänotypbeziehungen und Neurobiologie des longitudinalen Psychoseverlaufs“ hat ihren Schwerpunkt an der Universitätsmedizin Göttingen und wird von 2011 bis 2013 von der DFG gefördert. Sie untersucht die Beziehung von genetischen Faktoren und dem Erscheinungsbild der Psychose und wie sich dieses im Verlauf der Krankheit verändert.

1.2 Ziel der Studie

Den Kern der Studie bildet dabei eine noch zu errichtende Kohorte von 3000 gesunden Probanden auf der einen Seite sowie 1000 an einer bipolaren Störung leidenden Patienten und 2200 Schizophrenen auf der anderen Seite. Diese Kohorte soll sowohl klinisch als auch genetisch umfassend charakterisiert werden.

Aktuell bemühen sich Wissenschaftler und Kliniker um einen paradigmatischen Wechsel in den anstehenden neuen Versionen der gängigen Klassifikationen, sowohl in dem von der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft publizierten *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* in seiner fünften Version, als auch in der von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebenen *International Classification of Diseases (ICD)* in der elften Version. Messungen des longitudinalen Verlaufs zusammen mit dimensionalen Aspekten werden Kernelemente der neuen Klassifikationssysteme darstellen. Überraschenderweise findet die Integration der longitudinalen Aspekte in den zukünftigen Klassifikationssystemen keine Parallele auf dem Gebiet der biologischen, hauptsächlich genetischen Forschung in der Psychiatrie; aktuelle Bemühungen fokussieren hier eher auf größere Patientengruppen für Querschnittsdiagnosen als auf die Etablierung longitudinaler Kohorten.

Die KFO 241 füllt diese Lücke durch entsprechende Untersuchungen großer Kohorten von Patienten mit Schizophrenie oder bipolaren Erkrankungen unter Berücksichtigung longitudinaler Aspekte, funktioneller Parameter und Umweltfaktoren.

1.3 Zweck der Studie

Die Forscher der KFO 241 können auf bereits verfügbares umfangreiches Wissen und langjährige eigene Erfahrungen auf den Gebieten der psychiatrischen Genetik und der Neurobiologie zurückblicken. Daher haben sie mit der KFO 241 ein Forschungsnetzwerk geschaffen, welches die folgenden Domänen umfassen soll: Genomik und Epigenomik inklusive Pharmakogenetik und Pharmakogenomik, Phänomik, Neurobiologie und die Erforschung von Umwelteinflüssen.

Die Forschungsergebnisse der KFO 241 werden substantiell zu einem besseren Verständnis der molekularbiologischen Determinanten des longitudinalen Verlaufs der Psychose und ihrer komplexen Interaktionen mit der Umwelt beitragen. Diese Ergebnisse können wiederum zur Entwicklung neuer Therapien beitragen, welche langfristige Erfolge in der Behandlung von Psychosen bewirken.

1.4 Aufbau des Netzwerkes

Die KFO 241 besteht aus sechs Teilprojekten und einem zentralen administrativen Projekt, angesiedelt in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen.

¹ <http://kfo241.de>

Sie stärkt den neurowissenschaftlichen Schwerpunkt der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen. Die Teilprojekte vereinen Expertisen in den Gebieten Klinischer Psychiatrie, Genomik, Pharmakogenomik und (Endo-)Phänomik von Psychosen (TP1, TP2, TP3) mit international renommierter Erfahrung auf den Gebieten Molekularbiologie und Epigenomik (TP4, TP6). Überdies verfügen die Teilnehmer der Projekte über langjährige Erfahrung in der Durchführung großangelegter Studien zu Psychosen. Dieses vereinte Expertenwissen wird komplettiert durch eine herausragende Komponente auf dem Gebiet der genetischen Epidemiologie und Statistik (TP5). Die IT-Infrastruktur für die KFO 241 wird durch die Abteilung Medizinische Informatik entwickelt, die dies bereits für andere große Netzwerke, wie die Kompetenznetzwerke Demenzen, Angeborene Herzfehler, Multiple Sklerose und weitere, getan hat.

Die Erforschung der molekularbiologischen Grundlagen von Psychosen (hier: Schizophrenie und Bipolare Störung) hat gegenwärtig stark an Bedeutung gewonnen. In mehrere tausend Patienten umfassenden Stichproben wurden genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt, deren Ergebnisse in Meta- und Megaanalysen analysiert werden. GWAS haben zur Identifikation vieler neuer Risikogene für die Schizophrenie und die Bipolare Störung geführt. Allerdings sind die bislang identifizierten Varianten nur für einen Bruchteil dieser Krankheiten verantwortlich. Aus diesem Grund müssen auf Single-Nucleotide Polymorphismen (SNPs) basierende GWAS im Rahmen komplementärer Ansätze wie eingehende Kandidatengenstudien, Analysen von Copy Number Variants (CNV), Sequenzierung, Gen-Umwelt-Studien, Pharmakogenetik, Epigenomik, Bildgebung, Neurobiologie und innovative statistische Datenmodellierung von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen eingebettet werden.

Ein hierbei bislang nicht beschrittener Weg ist die Untersuchung longitudinaler Phänotypen. Bis heute haben sich die Anstrengungen auf Querschnittskollektive bestimmter klinischer Diagnosemerkmale für Schizophrenie oder Bipolare Störung anhand ICD-10 oder DSM-IV konzentriert, obwohl es gängiges klinisches Wissen ist, dass sich der Verlauf der Erkrankungen bei Patienten trotz gleicher Diagnose in vielen Aspekten individuell deutlich unterscheidet. Dies betrifft unter anderem individuelle Rezidivmuster, die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit nach einer akuten Krankheitsphase, den Grad der Erwerbsunfähigkeit und die kognitiven Funktionen in Bezug auf die Dauer der Krankheit. Die KFO 241 fokussiert auf ein ganzheitliches Netzwerk zur Untersuchung des longitudinalen Verlaufs der Psychose.

Die KFO 241 beinhaltet sowohl eine klinische als auch eine grundlagenwissenschaftliche Komponente (siehe Abbildung 1). Im klinischen Arm werden bei einem der größten je für solche Zwecke etablierten Kollektiv mit insgesamt 3.200 an einer Psychose erkrankten Individuen (2.200 mit SZ, 1.000 mit BD) GWAS (TP1/ 2 in Kooperation mit TP5), Studien zu Kandidatengen (TP1/2 in Kooperation mit TP5), Bildgebungs- und neurobiologische Studien (TP2) durchgeführt. Zudem werden pharmakogenetische Ansätze (TP3) verfolgt. Die Studien werden begleitet durch Untersuchungen an 1.200 leicht verfügbaren gesunden Kontrollpersonen sowie einem populationsbasierten Sample aus 3.000 Kontrollen, das eine eingehende, mit denjenigen der Patienten überlappende Phänotyp-Charakterisierung umfasst. Der klinische Arm findet Ergänzung durch grundlagenwissenschaftliche Projekte, wie Mausmodelle zur epigenetischen Regulation (TP4) und die Untersuchung des Einflusses von Umweltfaktoren auf potentielle Risikogene für den longitudinalen Verlauf der Psychose (TP6).

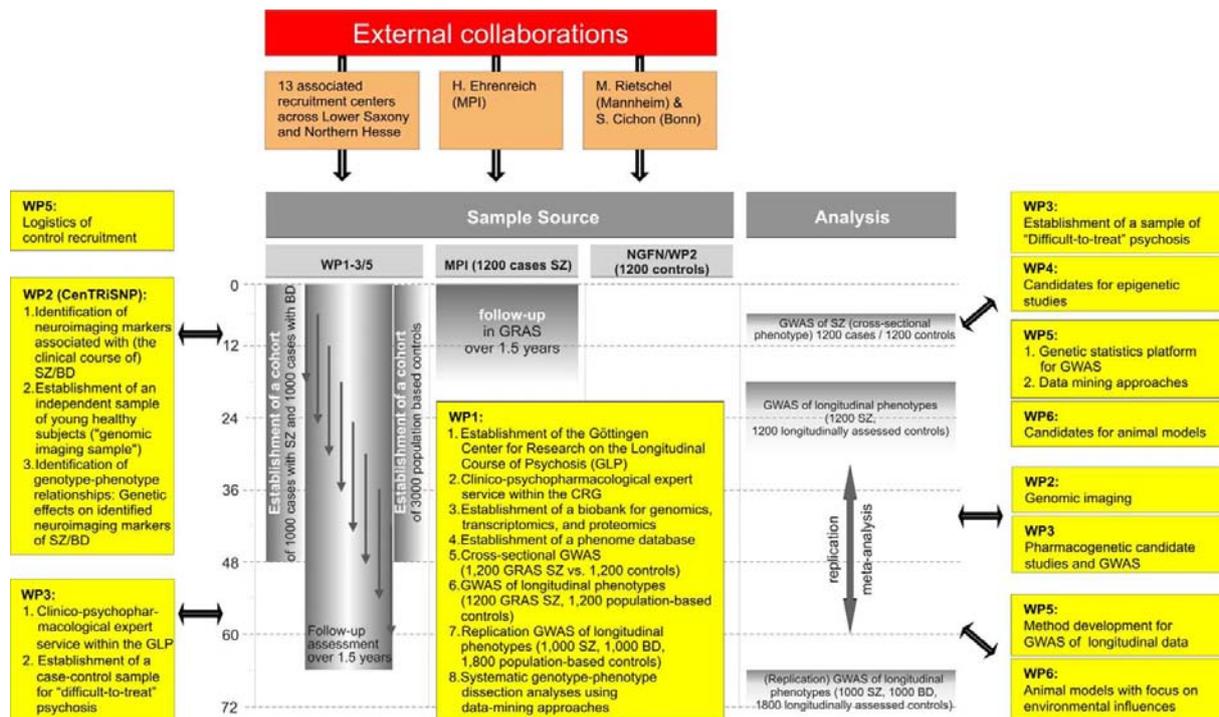


Abbildung 1: Organigramm der KFO 241

1.5 Beteiligte Einrichtungen / Partner

Um das ambitionierte Ziel von 6200 eingeschlossenen Studienteilnehmern in sechs Jahren realisieren zu können, ist die Einbeziehung weiterer Standorte von Nöten. Das Studienzentrum, welches sich um die Rekrutierung von Probanden, das Sammeln von Biomaterial und das Erheben von Fremdratingskalen, Selbstratingskalen und neuropsychologischen Tests kümmert, befindet sich an der Universitätsmedizin Göttingen in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen, Tel.: +49 551-39-6610, Fax: +49 551-39-14935. An der KFO 241 und ihren Teilprojekten sind darüber hinaus folgende Institutionen der Universitätsmedizin Göttingen sowie ihrer Partner beteiligt:

- Abteilung Klinische Neurowissenschaften, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Hermann-Rein-Strasse 3, D-37075 Göttingen, Tel.: +49551 3899-628, Fax: +49551 3899-670
- Abteilung für Klinische Pharmakologie, Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Tel: +49 551-39-5770, Fax: +49-551-39-12767
- Abteilung für Genetische Epidemiologie, Humboldtallee 32, 37073 Göttingen, Tel: +49 551-39-14019,-20, Fax: +49-551-39-14094
- European Neuroscience Institute Göttingen, Grisebachstr. 5, 37077 Göttingen, Tel.: +49 551 39-123 44, Fax: +49 551 39-123 46

1.6 Kooperationen

Zu den kooperierenden (Lehr-) Krankenhäusern, die die KFO 241 bei der Rekrutierung von Patienten unterstützen, gehören:

- AMEOS Klinikum Hildesheim
- AMEOS Klinikum Osnabrück
- Asklepios Fachklinikum Göttingen

- Asklepios Fachklinikum Tiefenbrunn
- Diakoniekrankenhaus Rotenburg/Wümme
- Karl-Jaspers-Klinik Bad Zwischenahn
- Klinikum Bremen-Ost
- Klinikum Bremen-Nord
- Kreiskrankenhaus Eschwege
- Privat Nerven-Klinik Dr. Kurt Fontheim
- Psychiatrische Klinik Lüneburg
- Reinhard-Nieter Krankenhaus Wilhelmshaven

Darüber hinaus existieren weitere Kooperationen mit in- und ausländischen Partnern:

- Prof. Hannelore Ehrenreich, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen (longitudinale Auswertung der GRAS Kohorte)
- Prof. Dr. med. Marcella Rietschel, Abteilung für Genetische Epidemiologie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, (Kontrollproben, Biobank, Phänotypdatenbanken, Genotyp-Phänotyp-Analysen)
- Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen, Prof. Dr. rer. nat. Sven Cichon, Abteilung Genomik, Forschungszentrum Life & Brain, Institut für Humangenetik, Universität Bonn (genomweite Genotypisierung)
- Dr. Francis J. McMahon, Genetic Basis of Mood and Anxiety Disorders, NIMH, NIH, Bethesda, MD, USA (Methodik, Analyse, Phänomdatenbanken)
- Dr. James B. Potash and Dr. J. Raymond DePaulo, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA (Methodik, Analyse, Phänomdatenbanken, Epigenetik)
- Prof. Jim van Os, Dr. Inez Myin-Germeys, Fakultät für Gesundheit, Medizin und Lebenswissenschaften, Universität Maastricht, Maastricht, Niederlande
- Dr. George Karypis, Department of Computer Science, The University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA (Analyse komplexer Daten mittels data mining)
- Dr. Nicholas J. Schork, Scripps Genome Research, San Diego, CA, USA ((Analyse komplexer Daten mittels data mining)

2 Datenschutz in Forschungsnetzen (Regeln, Richtlinien, Voraussetzungen)

2.1 Ethische und rechtliche Aspekte

In der medizinischen Forschung werden unterschiedliche Daten eines Patienten erfasst und gespeichert. Um die Rechte des Patienten zu wahren, gilt es, verschiedene Vorbereitungen zu treffen. Als erster Schritt muss die Einwilligungserklärung des Patienten (ggf. auch von dessen gesetzlichem Betreuer) eingeholt werden. Willigt der Patient in die Weitergabe seiner

medizinischen Daten und/oder die Entnahme und Weitergabe von Biomaterial ein, dürfen die Daten bzw. das Biomaterial für die Forschung verwendet werden. In der Einwilligungserklärung ist der Zugriff auf die Krankenakten des Studienteilnehmers geregelt. Die medizinischen Daten und Biomaterialdaten dürfen nur in pseudonymisierter oder anonymisierter Form gespeichert werden.^[1]

2.1.1 Datenschutzrechtlich relevante Regel- und Vertragswerke

Lösungen der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung

Das folgende Datenschutzkonzept orientiert sich an den Lösungen der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) für den Datenschutz in Forschungsnetzen.

Durch datenschutzrechtlich relevante Regel- und Vertragswerke werden alle beteiligten Personengruppen in diesem Forschungsnetz auch rechtlich abgesichert.^[1]

Der Patient befindet sich evtl. in einem Behandlungsvertrag mit den Ärzten bzw. der Klinik. Für die Ärzte gelten die Regeln der Klinik unter der Verantwortung des leitenden Arztes. Auch das medizinische und nicht-medizinische Personal ist an die Regeln der Klinik gebunden. Bezüglich der zentralen Dienste wie z.B. Führung der Datenbank, Patientenliste und Pseudonymisierung wurden geeignete Nutzungsordnungen und datenschutzrechtliche Regelwerke aufgestellt.^[1]

Landesdatenschutzgesetz Niedersachsen (NDSG)

Im Rahmen der KFO 241 findet § 25 *NDSG Verarbeitung personenbezogener Daten für Forschungsvorhaben* Anwendung. Die hier genannten Punkte werden sämtlich berücksichtigt. So werden schriftliche Einwilligungen der Betroffenen eingeholt. Ferner werden die für das Forschungsvorhaben gespeicherten und übermittelten Daten nur für den Zweck der wissenschaftlichen Forschung verarbeitet. Ebenfalls werden die Merkmale, mit deren Hilfe ein Bezug auf eine bestimmte natürliche Person hergestellt werden kann, gesondert gespeichert. Eine Weitergabe der Daten ist zulässig, wenn der Empfänger die Daten ebenfalls nur für das bezeichnende Forschungsvorhaben verwendet, was in der Einwilligungserklärung entsprechend niedergeschrieben ist.

Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)

Im Rahmen der KFO 241 werden alle relevanten Anforderungen des Bundesdatenschutzgesetzes berücksichtigt. Daten, die im Rahmen der KFO 241 erhoben werden, werden vertraulich behandelt und nur für den in der Einwilligungserklärung angegebenen Zweck genutzt. Die Daten können bei Bedarf in pseudonymisierter oder anonymisierter Form an Dritte weitergegeben werden. Lokal werden die Daten nur in pseudonymisierter Form gespeichert.^[4] Die Probanden haben jederzeit das Recht, Auskunft über ihre Daten zu erhalten und ihre Einwilligung zurückzuziehen. Ziehen die Probanden ihre Einwilligung zurück, werden die Daten und das Biomaterial anonymisiert oder ggf. vernichtet, so dass eine Zuordnung zwischen den erhobenen und den identifizierenden Daten nicht mehr möglich ist.^[1]

Alle Daten werden gemäß §3 Absatz 6a des Datenschutzgesetzes pseudonymisiert. Es werden also der Name und andere Identifikationsmerkmale des Probanden durch ein Kennzeichen ersetzt, zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. ^[4]

Arzneimittelgesetz (AMG)

„Es ist der Zweck dieses Gesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel nach Maßgabe der folgenden Vorschriften zu sorgen.“^[3]

Da im Rahmen der KFO 241 keine Arzneimittelprüfung stattfindet, findet das Arzneimittelgesetz im Rahmen dieser Forschergruppe keine Anwendung.

Gesetz über Medizinprodukte (MPG)

„Zweck dieses Gesetzes ist es, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.“^[4]

Da im Rahmen der KFO 241 keine Prüfung eines Medizinproduktes stattfindet, findet das Gesetz über Medizinprodukte im Rahmen dieser Forschergruppe keine Anwendung.

Good Clinical Practice Verordnung (GCP-V)

Innerhalb der KFO 241 wurden Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung gemäß der Verordnung zur Good Clinical Practice durchgeführt, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Studienteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki zu schützen.

2.1.2 Votum der Ethikkommission

Vor Beginn des Forschungsvorhabens der KFO 241 wurde ein positives Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission eingeholt (23/9/10).

Gemäß GCP Verordnung wurde das positive Votum einer unabhängigen Ethikkommission eingeholt, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohl aller Studienteilnehmer bestmöglich zu schützen.

2.1.3 Patientenrechte

2.1.3.1 Patienteninformation

Gemäß § 4a des BDSG werden die Patienten, welche in der KFO 241 untersucht werden, über den „Zweck der Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung sowie, soweit nach den Umständen des Einzelfalles erforderlich oder auf Verlangen, auf die Folgen der Verweigerung der Einwilligung“ informiert. ^[5]

2.1.3.2 Einwilligung

Die Einwilligung erfolgt in schriftlicher Form, soweit nicht wegen besonderer Umstände eine andere Form angemessen ist.

Die Einwilligung zur Gewinnung und Weiterverarbeitung der in der KFO 241 gewonnenen Biomaterialproben wird in der zu unterschreibenden Einwilligungserklärung abgefragt. Die Proben werden in pseudonymisierter Form gelagert. ^[1]

2.1.3.3 Widerruf der Einwilligung

Der Patient kann seine Einwilligung jeder Zeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Zieht er seine Teilnahme zurück, werden alle Daten und das verbliebene Biomaterial vernichtet oder alternativ anonymisiert, je nach Wunsch des Studienteilnehmers. ^[1]

2.2 Organisatorische und technische Maßnahmen zur Datensicherung

Die in §7 des NSDG beschriebenen technischen und organisatorischen Maßnahmen zur Datensicherung werden eingehalten und unter den Punkten 3 und 4 dieses Datenschutzkonzeptes beschrieben.

3 IT-Übersicht in der Klinischen Forschergruppe 241

3.1 Allgemeine Übersicht über das Zusammenspiel der IT-Komponenten

Für die KFO 241 werden verschiedene identifizierende, medizinische und Biomaterial-Daten des Patienten und der Probanden erhoben. Um eine ungewollte Re-Identifizierung auszuschließen, werden die verschiedenen Informationen zu den Studienteilnehmern in voneinander getrennten Datenbanken gespeichert. Dafür werden verschiedene IT-Komponenten benötigt. Diese sind im Falle der KFO 241:

- Ein Identitätsmanagement,
- eine phänotypische Datenbank,
- eine Biomaterialverwaltung
- und ein Probandenmanagement.

Das Identitätsmanagement besteht aus den Komponenten (1) Patientenliste, (2) PID-Generator, (3) Mapping-Tabelle und (4) PID-Dispatcher. Es ist für die Speicherung der identifizierenden Daten und die Verwaltung der einzelnen Pseudonyme eines Studienteilnehmers aus den verschiedenen Datenbanken zuständig. Für den Verlauf der Studie werden die Daten (identifizierende Daten, phänotypische Daten und organisatorische Daten des Biomaterials) getrennt voneinander aufbewahrt. Unter bestimmten Voraussetzungen dürfen die Daten der einzelnen Datenbanken zusammengeführt werden, wofür das Identitätsmanagement erneut eingebunden werden muss.

Die phänotypische Datenbank enthält im Rahmen von Interviews und verschiedener Selbstrating- und Fremdratingskalen erhobene klinische Daten zu den einzelnen Studienteilnehmern. Alle Daten werden pseudonymisiert und ohne direkten Bezug zu den anderen Datenbanken gespeichert.

Die Biomaterialverwaltung enthält die administrativen Informationen zu den Proben (Lagerort und Materialtyp). Zusätzlich werden präanalytische Qualitätsmerkmale zu den einzelnen Proben gespeichert, um deren Qualität zu dokumentieren bzw. Proben, welche von den SOPs abweichen, zu identifizieren. Die einzelnen Bearbeitungsschritte der Proben werden im System dokumentiert.

Dadurch lassen sich alle Schritte von der Blutabnahme bis zur Einlagerung und Analyse der Probe abbilden.

Das Probandenmanagement ermöglicht es, identifizierende Daten eines Studienteilnehmers zu verwalten und zu ändern, diese an das Identitätsmanagement weiterzumelden und im Gegenzug zentral die Pseudonyme für die phänotypische Datenbank und die Biomaterialverwaltung entgegenzunehmen, aber nicht zu speichern. Zusätzlich soll dort die gesamte Kommunikation mit den Probanden gespeichert werden, sobald die Einwilligungserklärung für diese Studie vorliegt. Dazu gehört ebenfalls die Dokumentation der Einwilligungserklärung.

3.2 Anfallende Datentypen

3.2.1 Identifizierende Daten

Die identifizierenden Daten der Studienteilnehmer, welche eingewilligt haben, an der Studie der KFO 241 mitzuwirken, werden in der jeweiligen Studienakte in einem abschließbaren Stahlschrank in einem abschließbaren Raum aufbewahrt.

Zusätzlich werden die identifizierenden Daten zur elektronischen Verwaltung der Studienteilnehmer lokal im Probandenmanagement gespeichert. Darüber hinaus liegen die Daten auf einem Server bei der Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung mbH Göttingen (GWDG), wo das Identitätsmanagement gehostet wird. Siehe auch Punkt 4.2 Datenfluss bei der Pseudonymisierung eines Studienteilnehmers.

Die identifizierenden Daten umfassen dabei:

- Titel
- Nachname (ggf. Geburtsname)
- Namenszusatz
- Vorname
- Straße und Hausnummer
- PLZ und Ort
- Geburtsdatum
- Geburtsland und Ort mit PLZ
- Geschlecht
- Telefonnummer
- Faxnummer
- Emailadresse

Die identifizierenden Daten werden auf keinen Fall für die wissenschaftliche Auswertung verwendet.

Die Identifikation eines Studienteilnehmers ist nur durch an dem Rekrutierungsprozess, an der Erhebung der phänotypischen Daten und an der Biomaterialentnahme beteiligte Personen möglich. Erst nach der Rekrutierung, Befragung und Biomaterialentnahme wird die Pseudonymisierung durchgeführt. Daher ist die Identifikation des Studienteilnehmers durch andere Mitarbeiter und Hilfskräfte nicht möglich, zudem die phänotypischen Daten bzw. die Biomaterialdaten nur über die Pseudonyme eingegeben und nur mit diesen abgespeichert werden.^[1]

3.2.2 Pseudonyme der Studienteilnehmer

Die Pseudonyme für die Studienteilnehmer werden im Identitätsmanagement mit Hilfe eines beschriebenen Algorithmus generiert ^[2] und dort gespeichert. Temporär liegen die Pseudonyme ebenfalls im Probandenmanagement vor, werden dort aber nicht dauerhaft gespeichert.

3.2.3 Phänotypische Daten

Die phänotypischen Daten der Studienteilnehmer der KFO 241 werden nur in pseudonymisierter Form in der Datenbank gespeichert. Die Eingabe der phänotypischen Daten erfolgt über ein Pseudonym, welches vorab im Studiensekretariat für den Studienteilnehmer automatisiert generiert wurde.

Das Inventar zur Erhebung phänotypischer Daten besteht zurzeit aus den folgenden Fragebögen und Skalen:

- Rekrutierungsangaben
- Demographie & Anamnese
- Änderungserfassung
- Substanzkonsum
- SKID I - Sektion A: Affektive Syndrome
- SKID I - Sektion B: Psychotische und assoziierte Symptome
- SKID I - Sektion C: Differentialdiagnose psychotischer Störungen
- SKID I - Sektion D: Differentialdiagnose affektiver Störungen
- SKID I - Sektion X: Suizidversuche und suizidale Gedanken
- Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS)
- Liste depressiver Symptome (IDS-C30)
- Young Mania Rating Scale (YMRS)
- Clinical Global Impression (CGI)
- Skala zur Globalen Erfassung des Funktionsniveaus (GAF)
- Neuropsychologische Untersuchungen (NPU)
- Medikamenteneinnahme
- Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)
- Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS)
- Altman Self-Rating Mania Scale (ASRM)
- WHO Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF)
- Lebensereignis-Fragebogen (LEQ)
- Big Five Inventory – 10 (BFI-10)

Es werden nicht zwangsläufig bei allen Teilnehmern alle Formulare ausgefüllt.

3.2.4 Biomaterialdaten

Die Biomaterialdaten werden ebenfalls nur in pseudonymisierter Form gespeichert. Dabei erhält jede einzelne Probe eine eigene Identifikationsnummer, die zusätzlich als 2D-data-matrix-Barcode codiert ist. Anhand dieser Nummer ist ablesbar, zu welchem Projekt und zu welchem Set an Proben sie gehört. Des Weiteren kann aus einem 3-Buchstaben-Kürzel am Ende der Proben-ID der Materialtyp abgelesen werden. Alle Proben eines Sets (= Kit eines Studienteilnehmers bei einer Visite) werden dann dem Biomaterial-Pseudonym dieses Studienteilnehmers zugeordnet.

Zu Biomaterialdaten zählen alle Daten einer jeden Probe, die sie charakterisieren, ihre Qualität und ihren Lagerort beschreiben. Das sind beispielsweise:

- Datum und Uhrzeit der Biomaterialentnahme
- Probenentnehmende und probenverarbeitende Person
- Qualitätsparameter, die je nach Biomaterial (Blut, Serum, Plasma, Speichel, DNA, RNA, Proteine) variieren, z.B. hämolytisch/lipämisch für Blut oder die RNA Integrity Number (RIN) für RNA Proben
- Art des Biomaterials
- Typ des Lagercontainers inklusive Mindesthaltbarkeitsdatum
- Volumen des Biomaterials
- Exakter Lagerort der Probe von Raumnummer bis hin zu Lagerkoordinate in einer Box
- Proben-ID
- Projekt-ID
- Weitergabe an wen
- Usw.

3.3 Eingesetzte IT-Komponenten

Die Softwaresysteme für die phänotypische Datenbank, die Biomaterialverwaltung und das Probandenmanagement befinden sich auf virtuellen Maschinen auf Servern im zugangsgesicherten Serverraum des Geschäftsbereichs Informationstechnologie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Geschäftsführung von Prof. Ulrich Sax. Dabei befinden sich die phänotypische Datenbank und die Biomaterialverwaltung im Netzsegment WissLAN und die Datenbank des Probandenmanagements im Netzsegment PatLAN. Der Webserver des Probandenmanagementsystems liegt ebenfalls im WissLAN. Beide Netzsegmente sind durch Firewalls geschützt. Auf das PatLAN kann nur von innerhalb des PatLANs zugegriffen werden. Die gemeinsame Datenhaltung von phänotypischen, Biomaterial- und identifizierenden Daten in einem Weisungsbefugnisbereich ist hier möglich, da die Studienteilnehmer entweder Göttinger Patienten sind und hier im Behandlungszusammenhang stehen oder von kooperierenden Lehrkrankenhäusern stammen und ihre Einwilligung gegeben haben, an der Göttinger Studie teilzunehmen. Zudem liegen die Pseudonyme, unter denen die Daten in der Biomaterialverwaltung und in der phänotypischen Datenbank gespeichert sind, nicht dauerhaft im Probandenmanagement vor, so dass eine Zusammenführung hier nicht ohne weiteres möglich ist.

Das Identitätsmanagement wird auf einem virtualisierten Server im zutrittsgesicherten Serverraum bei der GWDG betrieben und befindet sich im Netzsegment GÖNET. Bei der GWDG unter der Geschäftsführung von Prof. Ramin Yahyapour befinden sich ausschließlich die identifizierenden Daten und die dazugehörigen Pseudonyme, aber keine phänotypischen oder Biomaterial-Daten, so dass auch hier keine unberechtigte Zusammenführung stattfinden kann.

Durch die administrativ verteilte Vorhaltung der phänotypischen und Biomaterial-Daten mit den dazugehörigen identifizierenden Daten und Pseudonymen ist eine unbefugte Zusammenführung aller Daten organisatorisch und technisch erschwert.

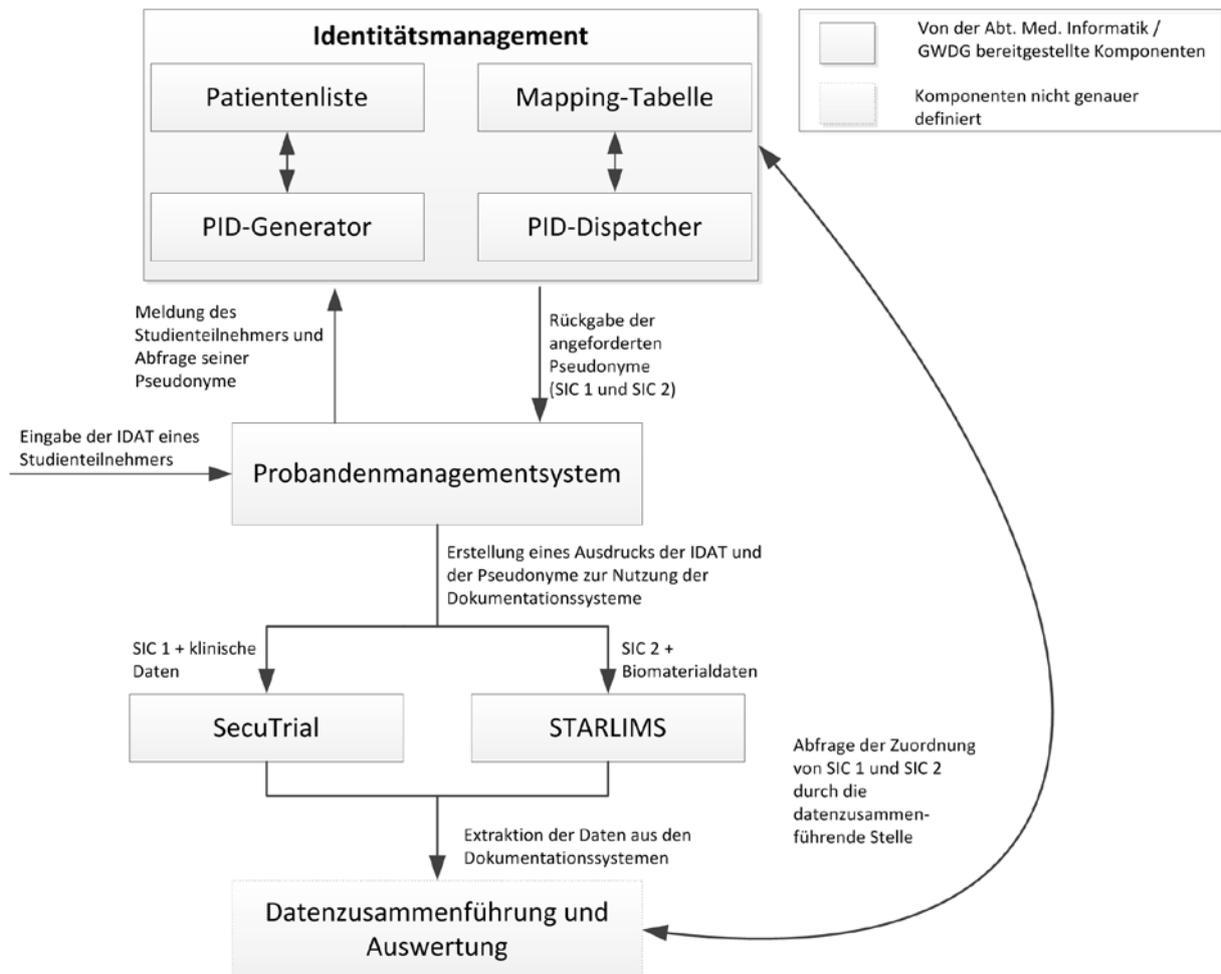


Abbildung 1: Graphische Darstellung der Prozesse zur Erfassung, Pseudonymisierung, Speicherung und Auswertung der Daten innerhalb der KFO 241

3.3.1 Phänotypische Datenbank - PsyCourse-Pheno – secuTrial

Alle Skalen und neuropsychologischen Tests sowie klinische Daten werden in dieser Datenbank pseudonymisiert gespeichert. secuTrial® ist ein Produkt der Firma interactive Systems aus Berlin.

„Mit secuTrial® können multizentrische, klinische Studien und Anwendungsbeobachtungen durchgeführt werden. secuTrial® ermöglicht die direkte, dezentrale elektronische Erfassung von Studiendaten (remote data entry) in einer zentrale Datenbank. secuTrial® ist eine Applikationserver-Software, die aus 5 einzelnen Applikationen, auch Tools genannt, besteht. Die Eingabe und Bearbeitung von Daten erfolgt über das Internet mit Hilfe eines Standard-Browsers. Eine gesonderte Installation auf den Client-Rechnern der Anwender ist nicht erforderlich. Bei allen Applikationen wird der Zugriff über eine Login-Seite kontrolliert durch Eingabe eines Benutzernamens und Passwortes“ [6].

Darüber hinaus verfügt secuTrial® über ein Rechte- und Rollenkonzept, welches im Folgenden erläutert wird. „Für jeden Teilnehmer ist [...] eine bestimmte Rolle definiert. Diese kann je nach Zentrum variieren. Mittels der Rollenvergabe werden die Rechte zur Ein- und Ausgabe von Daten, sowie weiteren Funktionen, wie Review oder Queries, kontrolliert. Die Rollenvergabe und die Vergabe von Rechten werden vom Administrator [...] definiert und zugeteilt. [...] Die eingenommene

Rolle wird dem Teilnehmer angezeigt, sobald sie durch die Auswahl eines Zentrums oder eines Projektes eindeutig definiert ist. Sie bestimmt seine Sicht auf die Daten und mögliche Funktionen. [...] Rechte bestimmen, ob (fest implementierte) Funktionen im DataCapture ausgeführt werden können. Die Kombination an Rechten zu einer Rolle ist nahezu beliebig möglich und ergibt sich aus den Anforderungen an den Workflow eines Projektes“^[6].

secuTrial® ist konform mit 21CRF Part11. Darüber hinaus verfügt secuTrial® über einen *audit trail*, der alle Änderungen, die an der Datenbank gemacht werden, automatisch im Hintergrund dokumentiert. Dabei wird festgehalten, wer wann welche Änderungen vorgenommen hat.

Die Übertragung der in den Formularen im Web-Browser eingegebenen Daten erfolgt über eine SSL-Verschlüsselung. Die Daten werden in der darunterliegenden Oracle Datenbank gespeichert.

secuTrial® ermöglicht die elektronische Weiterverarbeitung der pseudonymisierten Daten durch die Biometrie mittels vordefinierter Exportformate.

3.3.2 Biomaterialverwaltung - PsyCourse-Bio – StarLIMS

Alle Biomaterialdaten inklusive der Lagerorte und Qualitätsdaten werden in Starlims pseudonymisiert gespeichert. Starlims ist ein Produkt der Firma Abbott aus Illinois (USA).

Starlims ist ein vollständig webbasiertes Labor-Informationen-Management-System. Die flexiblen Starlims Workflow-Werkzeuge liefern eine vollständige Rückverfolgbarkeit und ein Labordaten Management in Übereinstimmung mit den Standards der US Food and Drug Administration, 21 CFR Part 11. Der Kern der Starlims-Applikation ist die automatisierte Funktion zur Verwahrung von Electronic Records. Eine elektronische Unterschrift ist in einer relationalen Datenbank gespeichert, die Testresultate, Geräteeinstellungen und alle Bewegungen und Aktivitäten umfasst. Starlims verfügt zudem über sehr strikte Kontrollen, wie z.B.: Zugangsregeln, Änderungskontrollen bei Daten und Dokumenten, *audit trails* und Passwortschutz.

Die Rechte und Rolleneinstellungen in Starlims erlauben eine feingranulare Rechtevergabe an einzelne Personen oder Rollen. Verschiedene Projekte können innerhalb von Starlims unabhängig voneinander angelegt werden. Es wird zusätzlich gewährleistet, dass Mitarbeiter anderer Projekte keinen Zugriff auf vorhandenen Daten hat.

Die Pseudonymisierung der identifizierenden Daten wird wie in Kapitel 4.2 durchgeführt. Somit befinden sich in der Datenbank von Starlims keine Informationen zu einer möglichen Re-Identifizierung.

3.3.3 Identitätsmanagement

Alle identifizierenden Daten und dazugehörigen Pseudonyme werden im Identitätsmanagement bei der GWDG gespeichert. Das Identitätsmanagement nutzt als zentrale Komponente den TMF-PID-Generator der TMF, der in Mainz entwickelt wurde, sowie den PID-Dispatcher der Firma iAS.

Das Identitätsmanagement dient als Datentreuhänder und befindet sich bei der GWDG, die über keinerlei medizinische oder Biomaterialdaten verfügt. Dort werden die identifizierenden Daten der Studienteilnehmer mit einem dort generierten Personen Identifikator (PID) abgespeichert. In einer Mapping-Tabelle wird der PID auf die entsprechenden Pseudonyme für die Biomaterialverwaltung und die Phänotypdatenbank gemappt, welche ebenfalls im Identitätsmanagement generiert werden. Der PID verlässt niemals das Identitätsmanagement.

Ein Zugriff auf das Identitätsmanagement erfolgt über SecuTrial, Starlims oder das Probandenmanagement.

3.3.4 Probandenmanagement

Das Probandenmanagementsystem wurde in enger Kooperation mit der KFO 241 in der Abteilung Medizinische Informatik der Universitätsmedizin Göttingen implementiert. Bei der Implementierung stand vor allem die Einhaltung der Datenschutzvorschriften im Vordergrund. Dies ist notwendig, da alle identifizierenden Daten der Probanden in dem System gespeichert werden. Zu den identifizierenden Daten werden zusätzlich noch administrative Daten hinterlegt: Termine, Kontaktpersonen, zusätzliche Adressen und Telefonnummer sowie Informationen über den Status des Probanden.

Ziel des Probandenmanagementsystems ist die administrative Unterstützung bei der Studiendurchführung. Neben der eigentlichen Stammdatenverwaltung ermöglicht das Probandenmanagementsystem die Terminkoordination mit den jeweiligen Studienteilnehmern.

Um Zugriff auf das System zu erhalten, werden Benutzername und Passwort benötigt. Durch ein Rechte- und Rollenkonzept können den einzelnen Benutzern unterschiedliche Funktionen ermöglicht oder verweigert werden.

4 Prozesse

4.1 Rekrutierung von Studienteilnehmern

Studienteilnehmer werden auf drei unterschiedliche Weisen rekrutiert. Entweder handelt es sich um Patienten, die in den letzten 10 Jahren an den jeweiligen Kooperationsstandorten in Behandlung waren, die akut in Behandlung sind oder um Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung. Es ist geplant, die Kontrollpersonen über die Infrastruktur der Nationalen Kohorte (<http://www.nationalekohorte.de>), in die TP 5 der KFO 241 in der Person von Frau Prof. Heike Bickeböller als Kooperationspartner eingebunden ist, zu rekrutieren. Patienten, die in Behandlung waren, werden angeschrieben und gebeten, sich bei Interesse im Studiensekretariat in Göttingen zu melden. Patienten, die sich aktuell in Behandlung befinden, werden von Studienärzten und Psychologen befragt, ob sie gerne teilnehmen würden.

4.2 Pseudonymisierung der Studienteilnehmer

Die Pseudonymisierung der Studienteilnehmer erfolgt im Studiensekretariat in Göttingen. Dort werden in das Probandenmanagement die identifizierenden Daten der Studienteilnehmer eingegeben. Zurückgegeben werden jeweils ein Pseudonym für die Biomaterialverwaltung und eins für die phänotypische Datenbank. Die identifizierenden Daten können zusammen mit den beiden Pseudonymen im Klartext und als 2D-Datamatrix-Barcode ausgedruckt und in der Studienakte abgelegt werden.

Bei wiederholter Teilnahme an der gleichen Studie kann der bereits existierende Barcode für die jeweilige Datenbank eingescannt und durch die Eingabe von Geburtsmonat und Geburtsjahr verifiziert werden. Dieser vereinfachte Ablauf ermöglicht es, dass die identifizierenden Daten nicht erneut eingegeben werden müssen, die richtige Identität des Studienteilnehmers jedoch sichergestellt werden kann.

4.3 Mögliche Rückauflösung der Pseudonyme

Falls ein Zufallsbefund vorliegen sollte, muss aus der Probe, die Identität des Spenders aufgelöst werden. Dafür wird in der Datenbank von einem autorisierten Mitarbeiter der KFO 241 das Biomaterialpseudonym der jeweiligen Probe herausgesucht. Dieses Biomaterialpseudonym kann nur im Identitätsmanagement rückaufgelöst werden. Dieser Prozess ist sowohl in den Service Level Agreements (SLAs) zwischen der Universitätsmedizin Göttingen, vertreten durch die Abteilung Medizinische Informatik, und die GWDG beschrieben als auch von Seiten der KFO 241 in einer Standard Operating Procedure (SOP) festgehalten. Wenn der Klartextname des Studienteilnehmers vorliegt, muss im Probandenmanagement überprüft werden, ob eine Kontaktaufnahme der KFO 241 mit diesem Studienteilnehmer laut Einwilligungserklärung gewünscht wurde. Wenn ja, wird der entsprechende Studienteilnehmer durch geschultes Personal kontaktiert, wenn nicht, wird nichts weiter unternommen.

4.4 Rückzug der Einwilligungserklärung

Im Falle des Rückzuges der Einwilligungserklärung werden, wie in der entsprechenden SOP dargestellt, im Probandenmanagement die Pseudonyme des betreffenden Studienteilnehmers erfragt und über diese die zugehörigen Biomaterialien und Datensätze unverzüglich vernichtet bzw. anonymisiert.

4.5 Beschreibung der Erhebung der Daten

Allen Studienteilnehmern soll vier Mal im Abstand von jeweils 6 Monaten Blut abgenommen werden. Zu den gleichen Zeitpunkten sollen verschiedene Skalen und Tests im Bereich Demographie/ (Familien-) Anamnese, Medikation und Nebenwirkungen, Sicherung der Diagnose, Klinische Symptomatik, Funktionsniveau, Umweltfaktoren und Neuropsychologie erhoben werden (siehe 3.2.3). Die Blutabnahme soll, soweit möglich, im Rahmen der Routine zusätzlich bei der normalen Blutabnahme erfolgen, so dass der Patient nicht extra punktiert werden muss. Die Interviews werden von dafür geschultem Personal papierbasiert oder teilweise auch gleich digital in PsyCourse-Pheno, der Studiendatenbank, erhoben. Der zeitliche Umfang der Interviews ist recht aufwändig, deswegen wird bei der Durchführung gezielt auch auf die Verfassung des jeweiligen Probanden geachtet.

Falls sich der Patient durch seine Erkrankung zwischen zwei regulären Visiten außerplanmäßig (teil-) stationär in Behandlung begeben muss, sollen zu diesem Zeitpunkt ebenfalls Blut entnommen und Skalen erhoben werden. Zusätzliche Termine setzen aber reguläre Visiten nicht außer Kraft, außer sie finden weniger als einen Monat vor dem geplanten nächsten Termin statt.

4.6 Eingabe der Daten in die Datenbanken

Für die Eingabe der Biomaterialdaten und der phänotypischen Daten in die jeweiligen Datenbanken werden keine identifizierenden Daten benötigt. Daher können die Daten durch Personen eingegeben werden, die nicht im direkten Behandlungszusammenhang mit den Studienteilnehmern stehen.

In der Biomaterialverwaltung erfolgt die Eingabe der Daten in Bezug auf die jeweilige Kit-ID oder Proben-ID. Der Prozess der Verknüpfung eines Kits mit einem Studienteilnehmer ist davon gänzlich entkoppelt und kann jederzeit im Studiensekretariat durchgeführt werden.

In der phänotypischen Datenbank muss vor der Dateneingabe der jeweilige Studienteilnehmer im Studiensekretariat mit seinem vorher angefragten Pseudonym angelegt werden. Danach können

unter erneuter Angabe des Pseudonyms alle Daten zu diesem Pseudonym, beispielsweise durch Hilfskräfte, eingegeben werden.

4.7 Zusammenführung verschiedener Datenbestände für wissenschaftliche Analysen

Die Zusammenführung von Datensätzen aus der Biomaterialverwaltung und der phänotypischen Datenbank ist in Abbildung 2 dargestellt. Um die Daten aus beiden Datenbanken datenschutzkonform zusammenführen zu können, ist es zunächst notwendig, die Daten aus beiden Datenbanken zu exportieren. Nach dem erfolgreichen Export werden die beiden Datensätze mit Hilfe eines ETL (Extract, Transform, Load)-Tools zusammengeführt. Hierzu werden die Pseudonyme aus beiden Datensätzen extrahiert und an den ID-Webservice weitergeleitet. Dieser generiert für die zusammengehörigen Pseudonyme (unter Einbindung der Mapping-Tabelle aus dem Identitätsmanagement) jeweils eine ZufallsID. Das ETL-Tool ersetzt die Pseudonyme durch die entsprechenden ZufallsIDs. Daran anschließend können die Datensätze zusammengeführt werden, da zwei zusammengehörige Pseudonyme die gleiche ZufallsID besitzen. Der aus der Zusammenführung entstandene Datensatz kann dann in Form einer Excel-Tabelle zur Weiterverarbeitung gespeichert werden. Durch die Verwendung der ZufallsIDs wird eine Anonymisierung der Datensätze vorgenommen. Die ZufallsID besitzt nur eine begrenzte Gültigkeit, bei einem erneuten Aufruf würde eine neue ZufallsID zurückgegeben werden.

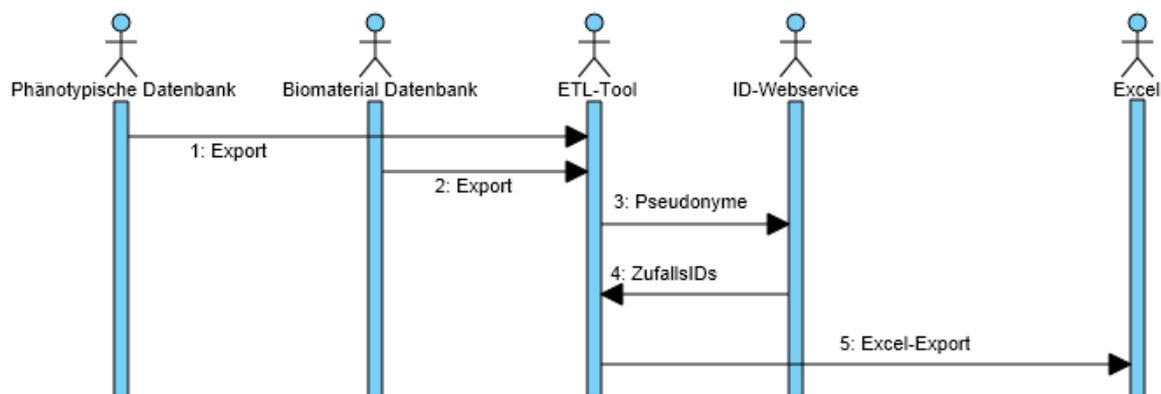


Abbildung 2: Darstellung der Datenzusammenführung und des Pseudonym Austausches mithilfe des ID-WebServices

4.8 Probenanfragen

Innerhalb der KFO 241 werden die von Teilprojekt 1 erfassten Proben und Daten auf Anfrage nur in pseudonymisierter Form an die Teilprojekte 3 (Brockmüller) und 5 (Bickeböller) weitergegeben. Bei der Rekrutierung, stellt werden geeignete Studienteilnehmer gefragt, ob sie ebenfalls durch Teilprojekt 2 (Gruber) kontaktiert werden dürfen für bildgebende Verfahren. Hierfür bedarf es einer weiteren Einwilligungserklärung.

4.9 Weitergabe von Daten / Proben an Dritte

Eine Weitergabe der Daten und Proben an Dritte außerhalb der KFO 241 ist über die Einwilligungserklärung geregelt. Anfragen laufen hierbei ebenfalls über den Studienleiter. Eine Weitergabe der Daten und Proben erfolgt ebenfalls nur in verschlüsselter Form.

4.10 Transport von Biomaterial und Daten von auswärtigen Zentren nach Göttingen

Biomaterial und Daten, welche nicht in Göttingen, sondern an einem auswärtigen kooperierenden Zentrum gewonnen werden, werden getrennt voneinander nach Göttingen transportiert. So ist gewährleistet, dass du keinem Zeitpunkt Biomaterial und phänotypische Daten unberechtigt zusammengeführt werden können.

4.11 Aufbewahrung und Prozessierung der Biomaterialproben

Die Biomaterialien werden im Labor der KFO 241 in der Von-Siebold-Str. 5 in Göttingen prozessiert, soweit dies nicht schon in den kooperierenden Zentren erfolgt ist. Die Lagerung erfolgt in einem verschließbaren Raum in einem der sich dort befindlichen Kühlschränke. Zutritt zu dem Raum haben ausschließlich autorisierte Mitarbeiter der KFO 241.

4.12 Aufbewahrung der papiergebundenen Dokumentation

Die papiergebundene Dokumentation (identifizierende Daten der Studienteilnehmer, Fragebögen, Dokumentation des Biomaterials) wird im Studiensekretariat in Studienakten in einem verschließbaren Stahlschrank aufbewahrt.

5 Anhang

5.1 Patienteninformation

5.2 Patienteneinwilligungserklärung

5.3 Ethikantrag

6 Literaturverzeichnis

- [1] Reng / Debold / Specker / Pommerening: Generische Lösungen zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin; Reihe: Schriftenreihe der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF); 120 Seiten, 12 Abbildungen, März 2006; ISBN 987-3-939069-04-1
- [2] Faldum, Pommerening (2005). An optimal code for patient identifiers. Comput Methods Programs Biomed (79) 1: 81-88
- [3] Bundesministerium der Justiz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH: Gesetze im Internet; Arzneimittelgesetz (AMG); http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html
- [4] Bundesministerium der Justiz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH: Gesetze im Internet; Medizinproduktegesetz (MPG); <http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/index.html>
- [5] Bundesministerium der Justiz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH: Gesetze im Internet; Bundesdatenschutzgesetz (BDSG); http://www.gesetze-im-internet.de/bdsg_1990/

[6] Handbuch SecuTrial © interActive Systems, Berlin; gültig für: Version 3.4; Stand: 07.06.2010