

IPA-Biobank

Softwaregestütztes Management von Biomaterialsammlungen am IPA



Antje Müller, Thomas Behrens, Georg Johnen, Adam Lanzer, Berthold Josephs, Thomas Brüning

Für die Entwicklung von Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention, aber auch zur Therapie komplexer Erkrankungen, müssen Forscher häufig Tausende von gesunden oder erkrankten Personen vergleichen. Dazu sind in der Regel große, mit personengebundenen Informationen verknüpfte, Sammlungen biologischer Proben wie Blut- oder Gewebe – sogenannte Biobanken – hilfreich, die bei Bedarf analysiert werden können. Gerade für die effektive und effiziente Erforschung der Ursachen von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und berufsbedingten Erkrankungen wird es zunehmend notwendig, entweder auf bereits bestehende Biobanken zurückzugreifen oder auch neue Biobanken aufzubauen. Ein zentrales Element einer Biobank ist das softwaregestützte Management der Proben- und Datenhaltung.

Biobanken sind Zusammenstellungen von Proben menschlicher Körpermaterialien, die vor allem zu wissenschaftlichen Zwecken angelegt werden. Biomaterialsammlungen können verschiedenste Probenarten wie Gewebe, Blut, Urin, aber auch DNA als Träger genetischer Informationen enthalten. Je nach Art und Analysezweck der Biomaterialien werden sie, in Flüssigstickstoff (-196 °C) oder Lagereinheiten bei -80°C, -20°C, 4°C oder Raumtemperatur aufbewahrt. Die Bioproben sind entsprechend dem zugrunde liegenden Datenschutzkonzept eines Forschungsvorhabens teils anonymisiert, teils pseudonymisiert (s. Info-Kasten). Im letzteren Fall kann der retrospektive Bezug zu einer Person, wenn er beispielsweise unter medizinethischen Gesichtspunkten notwendig werden sollte, noch erfolgen, jedoch nur über einen Datentreuhänder.

Biobanken enthalten neben den eigentlichen Bioproben auch Informationen über die Personen, die die Probe gespendet haben.

Dies können zum Beispiel Informationen zum Alter, zum Geschlecht, zum aktuellen Gesundheitszustand, aber auch zum Beruf der Spenderin oder des Spenders sein. Einzelheiten zum Umfang dieser Daten werden in jedem Einzelfall durch ein Datenschutzkonzept beschrieben.

Sammlungen von Biomaterial können explizit zur Beantwortung konkreter Forschungsfragen angelegt werden oder in ihrer Konzeption und der sie umgebenden Infrastruktur auf zukünftige, zum Zeitpunkt der Sammlung weitgehend offene Forschungsfragen ausgerichtet sein. Letzteres ist prägendes Merkmal von Biobanken, die sich von thematisch und zeitlich begrenzten Biomaterialsammlungen vor allem darin unterscheiden, dass ihre Daten und Proben langfristig, Fragestellungs- und Standort-übergreifend für die medizinische Forschung erhoben und bereitgehalten werden [1].

Bedeutung von Biobanken

Durch die Weiterentwicklung molekulargenetischer Methoden und die zunehmende Kapazität der elektronischen Datenverarbeitung stellen Biobanken eine äußerst wertvolle Ressource für die medizinische Forschung und die weltweite Entwicklung im Gesundheitswesen dar. Im Bereich des Arbeitsschutzes spielen sie eine wichtige Rolle bei der Primär- und Sekundärprävention.

In der Primärprävention kann unter anderem mit den in Biobanken archivierten Bioproben schnell und zuverlässig die tatsächlich aufgenommene Menge an Gefahrstoffen im Körper von Beschäftigten untersucht werden, zum Beispiel im Rahmen des Biomonitorings von Beschäftigten mit Exposition gegenüber Gefahrstoffen. Alternativ können Probensammlungen aus der Allgemeinbevölkerung im Rahmen eines Biomonitorings zur Ermittlung der Hintergrundbelastung und Etablierung von Biologischen Arbeitsstoffreferenzwerten (BAR) genutzt werden [2,3]. Diese Ergebnisse liefern somit einen direkten Beitrag bei der Untersuchung und Bewertung gefahrstoffverursachter Erkrankungen und damit auch zur Einstufung von Gefahrstoffen sowie zur Aufstellung gesundheitsbasierter Grenzwerte am Arbeitsplatz.

Auch die Sekundärprävention, d.h. die Früherkennung berufsbedingter Erkrankungen, profitiert unmittelbar von der Konservierung des Biomaterials, da die Identifizierung und Validierung neuer Biomarker für die Früherkennung arbeitsplatzbedingter Erkrankungen durch die Verfügbarkeit von Bioproben aus einer bestehenden Biomaterialsammlung schnell und effizient erfolgen kann. Durch den Einsatz neuer und validierter Biomarker können Krankheiten früher entdeckt und somit potentiell erfolgreicher therapiert werden.

Informationsmanagement der IPA-Biobanken

Am IPA bestehen langjährige Erfahrungen im Aufbau und der Verwaltung projektbezogener Biomaterialsammlungen. Neben der qualitätsgesicherten Probenlagerung zählt hierzu auch der datenschutzrechtlich abgesicherte Umgang mit den Spenderinformationen dazu. So werden die Proben einzelner Projekte über nicht-identifizierende Barcodes verwaltet, deren Zuordnung zu einer

Probanden-ID nur durch autorisierte Projektangehörige vorgenommen werden kann. Abhängig vom zugrundeliegenden Datenschutzkonzept erfolgt zudem eine getrennte Speicherung von Identitätsdaten (Datentreuhänder bzw. Anonymisierung), medizinischen Daten, Analysedaten und Organisationsdaten des Biomaterials. Zur Verwaltung der medizinischen Daten und der Analysedaten werden in den einzelnen Projekten unterschiedliche Datenbanken eingesetzt, während die Organisation und Dokumentation des Biomaterials im IPA vorwiegend mit der Software STARLIMS® (Abbott Informatics) erfolgt. Da das Standardbiobankmodul von STARLIMS® nicht allen Anforderungen an die Bioprobensammlungen des IPA gerecht wird, wurden hier Zusatzimplementierungen programmiert, um den besonderen Arbeitsabläufen und Anforderungen zur Dokumentation, Gewinnung, Verarbeitung und Lagerung der unterschiedlichen Biomaterialtypen gerecht zu werden. Nach einer intensiven Erweiterung und begleitet durch die kontinuierliche Anpassung der Software an immer neue Bedingungen verwaltet das Biobankmodul des LIMS-Produktes als sogenanntes Biobank-Information-Managementssystem (kurz: BIMS) am IPA aktuell bereits rund 150.000 Proben aus verschiedenen Projekten.

Biomaterialverwaltung online und in Echtzeit

Ein BIMS ist darauf ausgerichtet, die Gesamtheit der Infrastruktur einer Biobank bzw. projektbezogener Biomaterialsammlungen abzubilden und zu verwalten. Es ermöglicht, Räume (Institutionen, Labore und Lagerorte) anzulegen und die projektspezifischen Arbeitsgruppen sowie Materialien und Dokumente zu definieren, welche die Grundlage der Biomaterialverwaltung bilden. Im laufenden Projektbetrieb steht die Hauptliste, welche die einzelnen Biomaterialien mit zugehörigen Basisinformationen (Spender-ID, Barcode, Materialtyp, Gefäß, Lagerort und Status) aufführt, im Mittelpunkt des Anwenderinteresses. Diese Liste kann nach den unterschiedlichsten Kriterien gefiltert bzw. sortiert werden. Die Selektion eines Biomaterials der Liste bietet die Möglichkeit, weitere Informationen, wie die prä- und postanalytische Probenverarbeitung oder die komplette Historie der ausgewählten Probe einzusehen.

Die im BIMS vorgehaltenen Informationen können interaktiv von verschiedenen Arbeitsgruppen gepflegt, ergänzt oder ausgelesen werden, sofern nach dem Datenschutzkonzept entsprechende Rechte zugewiesen wurden. Die Datenbank stellt damit eine Schnittstelle zwischen dem Laborpersonal, das die Proben sammelt, aufbereitet und verwaltet, dem Datenmanagement, den Forschenden, welche Materialien auswählen, analysieren und Qualitätsbeurteilungen dokumentieren, sowie den Projektverantwortlichen dar. Vollständig webbasiert bietet das System einen standortunabhängigen Informationsaustausch zwischen allen Beteiligten in Echtzeit. Für ein effektives und qualitätsgesichertes Arbeiten müssen die Datenbankfunktionalitäten auf jeden Anwendungsfall zugeschnitten sein und gleichzeitig in ihrer Gesamtheit komplex zusammenspielen. Insbesondere die Anwendungsfälle der Probenerfassung sensibler Biomaterialien im Labor, die oft strengen Zeitvorgaben unterliegen, erfordern dabei eine jeweils effektiv abgestimmte Unterstützung durch die Software.

Anonymisierung und Pseudonymisierung von Daten in Biobanken

Anonymisierung

Personenbezogene Daten werden so verändert, dass sie der Person nicht mehr zugeordnet werden können.

Pseudonymisierung

Der Name oder ein anderes Identifikationsmerkmal wird durch ein Pseudonym (zumeist mehrstelliger Code aus Buchstaben und Zahlen) ersetzt, um die Identifizierung der Person wesentlich zu erschweren. Unter Zuhilfenahme eines Pseudonymisierungsschlüssels ist die Möglichkeit der Zusammenführung von Person und Daten allerdings weiterhin gegeben.



Das Biobank-Informations-Managementsystem (kurz: BIMS) am IPA verwaltet aktuell bereits rund 150.000 Proben aus verschiedenen Projekten.

Zu den wichtigsten Aufgaben bei der Verwaltung von humanen Biomaterialsammlungen zählen die Gewährleistung der Probenintegrität und des Datenschutzes sowie die Gewinnung und Bereitstellung qualitativ hochwertiger Daten. Darin besitzt die Probandenbank eine Schlüsselrolle, deren Anforderungen das BIMS aufgrund seiner standardisierten Operations- und Dokumentationsverfahren, automatischen Protokollierungen, Zugriffsberechtigungskonzepte und flexiblen Recherchewerkzeuge gerecht wird.

Überwachung und Steuerung

Die Verwaltung von Biomaterialien stellt ganz spezielle Anforderungen an die Funktionalitäten der Datenbank. Insbesondere spezifische Arbeitsprozesse des Labors, wie das Aliquotieren von Flüssigproben, die Dokumentation von Auftauzyklen, die Teilentnahme von Substanzen, die Umwandlung einer Probe in ein neues Material (z.B. Extraktion von DNA aus Blut) oder der Transport zwischen Institutionen müssen ihre Entsprechungen in Software-Benutzeroberflächen finden, die jeden Arbeitsschritt effektiv begleiten und standardisiert protokollieren.

Das BIMS erfasst die Stationen im Lebenslauf eines Biomaterials ebenso wie manuelle Änderungen an identifizierenden Daten über eine automatische Aufzeichnung von Datum, Zeit, Begründung und elektronischer Benutzersignatur. Auf diese Weise können eine hohe Qualität und Transparenz der Daten und eine sichere Überwachung der Qualitätsparameter gewährleistet werden. Die vollständige Historie jedes Biomaterials erlaubt eine lückenlose Nachvollziehbarkeit von Datenänderungen und Abweichungen von vorher definierte Standard Operating Procedures (SOP).

Datenschutz

Das BIMS ist über Sicherheitseinstellungen mit Benutzerkennung und Passwort vor unerlaubten Zugriffen geschützt. Über ein Rechtema-

nagement können dem Anwender Zugriffe auf bestimmte Projekte, Datensätze oder Teildatensätze ermöglicht, sowie Privilegien wie „Leserecht“ oder „Lese- und Schreibrecht“ verliehen werden. Die jeweils auswählbaren Menüpunkte der Datenbank richten sich zudem nach den Rollen des Anwenders innerhalb eines Projektes und den in der Regel damit verbundenen Rechten. So bleibt die Anwendungsoberfläche für den Einzelnen auf das Erforderliche beschränkt. Die mit einer Etikettendrucker-Schnittstelle versehene Barcode-Generator-Applikation der Datenbank garantiert ferner die Erstellung eines eindeutigen Zufallsbarcodes, welcher z. B. für Gefäße ohne Herstellerbarcode (Gewebedosen, Objektträger) eingesetzt wird. Die eindeutige Zuordnung eines Biomaterials zu einem Spender ist damit übergreifend gewährleistet. Der nichtsprechende Barcode auf dem Probenbehälter verhindert zudem Rückschlüsse auf eine Probanden-ID ohne die gleichzeitige Projektdaten-Leseberechtigung.

Individuelle Projektverwaltung

Jedes Projekt, welches für sich selbst auf bestimmte Forschungsfragestellungen ausgerichtet Biomaterial organisiert, verwendet spezifische Messinstrumente, Materialien, Lagerorte und SOPs. Abhängig von den SOPs differieren auch die Prozesse der Probenverwaltung zwischen den Projekten. Das BIMS ist deshalb in der Lage, einzelne Biomaterialsammlungen getrennt in ihrer eigenen Infrastruktur zu organisieren. So können insbesondere auch projektspezifische Dokumentationsfelder für Probenattribute hinterlegt und individuell eingeschränkte Zugriffsrechte für externe Institutionen erteilt werden.



Die Aufteilung großer Probenmengen kann nicht mehr manuell verarbeitet werden, sondern erfordert ein Robotersystem. Hier erfolgt die Aufteilung in kleine, sogenannte Aliquots unter qualitätsgesicherten reproduzierbaren Bedingungen.

Flexibilität für Zusatzfunktionalitäten und Schnittstellen

Den sich stetig verändernden technischen Bedingungen der prä-analytischen und analytischen Probenverarbeitung sowie neuen Projekten mit ihren eigenen Materialien und Sammel-Strategien, welche oft unvorhersehbaren Beschränkungen unterliegen, kann das BIMS mit seiner großen Flexibilität entsprechen.

Flexibilität bei Sammelstrategien:

Der internationale Trend zur qualitätsgesicherten Verwaltung von Flüssigproben in Kryoröhrchen, welche über einen fest in den Boden integrierten Barcode verfügen, entwickelt sich am IPA zu einem Standard der Bioprobenlagerung. Die zeitsparende Datenbankerfassung von bis zu 96 Kryoröhrchen in einem einzigen Scanvorgang gehört damit zu einer effektiv durch die Software unterstützten Routine.

In anderen Zusammenhängen organisiert das BIMS die Zirkulation von sogenannten Probenkits, die zunächst als Set von vorbereiteten Probenbehältern in der Datenbank angelegt und erst nach ihrer etwaigen Befüllung mit Spender-IDs verknüpft werden. Dieses Vorgehen ist immer dann erforderlich, wenn medizinische Einrichtungen im Moment der Probensammlung nicht selbst auf die Datenbank zugreifen können. Ein Beispiel hierfür stellt die ungewisse Entnahme von Gewebeproben unter der Operation eines Probanden dar.

Unterstützung der Probenrecherche:

Flexible Suchmasken ermöglichen dem Anwender, die Probenrecherche nach bestimmten Probenattributen zu filtern. Zudem lässt sich die Benutzeroberfläche der Datenbank individuell konfigurieren, so dass es einen schnellen Überblick über täglich verwendete Informationen, wie neu hinzugekommenes Biomaterial, bereitstellt. Auf der Probenebene kann die Analyse durch Hinweise auf ein SOP-verletztes Biomaterial oder Querverbindungen zu weiteren Datenbanken, wie zu einer Bilddatenbank, praktisch unterstützt werden.

Leistungsfähiges Datenbankdesign:

Für Datenbank- und Projektmanager zeichnet sich die Qualität der Datenbank insbesondere in der Fähigkeit des Systems aus, den gesamten Datenbestand eines Projektes gleichzeitig validieren und bearbeiten zu können. Überprüfungen dieser Art sind vor allem für manuelle oder importierte Datenbankeinträge von Bedeutung. Sie helfen zudem, Schwachstellen aufzudecken, um die SOP-konforme Arbeit aller Beteiligten zu optimieren.

Zusammenfassung und Ausblick

Das Biobank-Informationen-Management-System des IPA leistet einen entscheidenden Beitrag zur Gewährleistung einer hohen Proben- und Datenqualität.

Die Zahl und der Umfang der Projekte mit Biomaterialsammlung am IPA steigen kontinuierlich. Auch die Zahl der darin vorgehaltenen Proben wächst durch den technischen Fortschritt, der eine Aliquotierung und Verwaltung von Proben in kleineren Einheiten ermöglicht.

In verschiedenen Forschungsprojekten des IPA konnte sich das BIMS bereits bewähren. Es zeigte sich aber auch, dass seine Leistungsfähigkeit mit wachsender Probenanzahl und die qualitätsgesicherte Begleitung von neuen Arbeitsprozessen immer wieder Anpassungen erfordern.

Im Rahmen der nachhaltigen Entwicklung der IPA-Biobank ist neben einer kontinuierlichen Erhöhung der Probenzahlen vorgesehen, die bereits vorhandenen, teils noch parallel geführten Datenbestände zu rund 500.000 Bioproben in einer zentralen automatisierten Biobank am IPA zusammenzuführen.

Die nachhaltige Entwicklung der zentralen Biobank erfordert neben der Automatisierung von Prozessen eine moderne IT-Architektur zum Informationsmanagement. Diese orientiert sich an dem generischen Datenschutzkonzept für Biobanken der TMF (Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze) [4]. Eine institutsübergreifende Verwaltung der Proben ist ein wichtiger Baustein dieser Architektur.

Die Autoren

**Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Georg Johnen, Berthold Josephs, Adam Lanzer, Antje Müller**
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. C. Revermann, A. Sauter: Biobanken als Ressource der Humanmedizin. Bedeutung, Nutzen, Rahmenbedingungen. Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Bd. 23, edition sigma, Berlin 2007
2. Drexler H, Schaller KH, Göen T : Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). Definition, Evaluierung und praktischer Einsatz. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2010; 45: 194–197
3. Drexler H: Biomonitoring bei Arbeitnehmern im Kontext von Hintergrundbelastungen. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie 2014; 64:381-385
4. Pommerening, K. et al.: Ein generisches Datenschutzkonzept für Biomaterialbanken. MWV, München, 2009