

Einbettungsmöglichkeit von Standards des Gesundheitswesens in die ISO/IEC 11179 Metadata Registries: Ein Weg zu besserer Qualität empirischer Forschung

Sylvie MN Ngouongo¹, Matthias Löbe², Jürgen Stausberg¹

¹ Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie,
Ludwig-Maximilians-Universität München

² Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig
Marchioninistraße 15
D-81377 München
ngouongo@ibe.med.uni-muenchen.de

Abstract: Der Prozess der Erhebung, Speicherung, Verwertung und Auswertung biomedizinischer Daten in der empirischen Forschung bedarf einer detaillierten Spezifikation von Metadaten, welche die Dokumentationsmerkmale exakt definieren. Das Fehlen dieser Spezifikation verursacht Datenungenauigkeiten, eine mindere Qualität und geringere Aussagekraft der Daten sowie zeitaufwändige Plausibilitätsprüfungen. Konzepte und Methoden werden daher benötigt, um solche Nachteile zu reduzieren, die Harmonisierung und Standardisierung von Datenbeständen der Medizin sowie die Wiederverwendung von Metadaten zu unterstützen, und die syntaktische und semantische Interoperabilität zwischen beteiligten Forschungszentren zu verbessern. Als Teil des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekts „Spezifikation und prototypische Implementierung eines Metadata Repository für die klinische und epidemiologische Forschung in Deutschland“ wurde die Möglichkeit untersucht, Standards des Gesundheitswesens mittels der ISO/IEC 11179 "Information technology - Metadata Registries (MDR)" Teil 3 Version 3 Final Committee Draft "Registry Metamodel and basic attributes" darzustellen bzw. dort zu integrieren. Während die flache Struktur von Registern sowie die Klassen kontrollierter Vokabularen in dem ISO/IEC 11179 Metamodell abgebildet werden konnten, blieben komplexe Strukturen und Regeln, wie sie jeweils in Referenzmodellen für elektronischen Patientenakten und Klassifikationen benutzt werden, teilweise offen. Zudem sind Lösungen für die korrekte Verbindung zwischen Datenelementen und Elementen einer Klassifikation noch zu erarbeiten. Trotz der offensichtlichen Mächtigkeit der ISO/IEC 11179 V3 für Metadata Registries bedürfen einige der hier dargelegten Einbettungsprobleme einer erneuten Abwägung bei der Weiterentwicklung der ISO/IEC 11179.

1 Einleitung

Empirische Forschung in der Medizin ist unverzichtbar für die Weiterentwicklung von Prävention, Diagnose und Therapie. So hängt die effiziente Durchführung klinischer Studien von der Erhebung vorab festgelegter und relevanter Daten ab. Bei der Spezifikation, Wartung, und Plausibilitätsprüfungen dieser Daten entsteht ein hoher Arbeitsauf-

wand. Zudem setzen viele Studien hierbei neu auf, ohne auf bestehende Case Report Forms (CRFs) bzw. Merkmalskataloge zurückzugreifen [Ku06]. Standardisierte Vorgaben zu diesen Aktivitäten sind daher unerlässlich für die Entwicklung von Datensammlungen, die Definition von Datenaustauschprotokollen, die Datenqualitätsprüfung, und die Modellfindung für statistische Datenanalysen [Pa11]. Lösungen werden in der Wiederverwendung von Item-Definitionen, der Datenqualitätsverbesserung durch eine Einrichtungs-übergreifende Harmonisierung, und der Integration und Verwendung von kontrollierten Vokabularen gesehen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert daher den Aufbau eines nationalen Metadata Repositories (MDR) im Rahmen des Programms „Förderung von Instrumenten- und Methodenentwicklungen für die patientenorientierte medizinische Forschung“ [St09]. Hiervon profitieren im Besonderen klinische Forscher, die wissenschaftsinitiierte Studien oder Register planen und Daten hoher Qualität erheben wollen.

Metadaten sind allgemein „Daten über Daten“ [Ba05]. Im Kontext empirischer Forschung handelt es sich um Definitionen von Merkmalen, Parametern, Variablen oder Items, wobei diese Bezeichnungen mehr oder weniger austauschbar sind. Ein Metadata Repository speichert daher Metadaten (z.B. Items von CRFs) und pflegt deren Veränderungen mit einem vorgegebenen Regelwerk [St09], [Gi01], [ISO10]. In der Vorbereitungsphase des Projekts wurde das Metamodell des ISO/IEC 11179 Information technology - Metadata Registries (MDR) als Grundlage des Informationsmodells identifiziert (s. <http://www.metadata-standards.org/>). Die Anwendung dieses Standards in Projekten wie dem Cancer Data Standards Registry and Repository (CaDSR), dem australischen Metadata Online Registry (METeOR, s. <http://meteor.aihw.gov.au/>), dem britischen cancergrid [Pa09], oder der US Health Information Knowledgebase (USHIK), sowie erste gewonnenen Erfahrungen [St09] und intensive Bestrebungen für eine Überarbeitung der zweiten Version der ISO/IEC 11179 haben diese Entscheidung unterstützt.

Als Teil der Entwicklung des deutschen MDR wurde die Abbildungsmöglichkeit von relevanten Referenzmodellen, wie sie in klinischen Studien, Registern und elektronischen Patientenakten benutzt werden, in ISO/IEC 11179 Revision 3 untersucht. Mit der steigenden Bedeutung von kontrollierten Vokabularen und ihrer Nutzung als Werteliste in Dokumentationssystemen wurden zudem Möglichkeiten untersucht, Klassifikationen und Terminologien im ISO/IEC 11179 Metamodell abzubilden. Eine komplette Evaluierung des ISO/IEC 11179 Standards ist allerdings außerhalb des Rahmens dieser Arbeit. Hauptaugenmerk wurde hier auf die Diskussion von Modellelementen aus den betrachteten Standards gelegt, die von ISO/IEC 11179 nicht abgedeckt sind. Somit konnten die Stärke und Schwäche des ISO/IEC 11179 Standards effektiv analysiert werden.

2 Material und Methoden

ISO/IEC 11179 beschreibt die Standardisierung und Registrierung von Metadaten, um die Semantik sowie die gemeinsame Nutzung von den verwalteten Daten zwischen Organisationen oder Softwaresystemen zu unterstützen. Das Hauptmetadatum ist das sogenannte „Data Element“, für das Bedeutung, Bezeichnungen, Identifikation, Klassifizierung, Repräsentation und Wertebereich spezifiziert werden. ISO/IEC 11179 befindet

sich aktuell in einer Überarbeitungsphase. Es wurde entschieden, den Final Committee Draft ISO/IEC FCD 11179-3 3rd edition für “Registry metamodel and basic attributes” zu evaluieren (im Folgenden als ISO 11179 V3 abgekürzt) [ISO10]. ISO 11179 V3 Modellelemente werden im Text kursiv geschrieben. Das Data Description Package und das Concepts Package sind die wichtigen Teile des ISO 11179 V3 Metamodells für diese Arbeit. Das Data Description Package ermöglicht die Differenzierung zwischen semantischer Ebene und Repräsentationsebene bei der Definition von Merkmalen (s. Abbildung 1), und das Concepts Package die Abbildung von Konzepten (Concepts) aus kontrollierten Vokabularen und ihren Beziehungen zueinander. Dabei macht ISO 11179 V3 keinen Unterschied zwischen Klassifikationen und Terminologien.

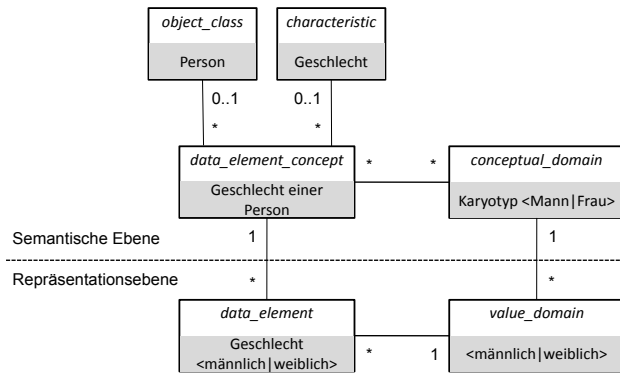


Abbildung 1: Data Description Package mit Beispielen in grau.

Eine semantische Ebene könnte beispielsweise durch die Identifizierung von Männern und Frauen als zwei Arten von Personen mit unterschiedlichen Karyotypen gebildet werden. Das *Data_Element_Concept* “Geschlecht einer Person” wird dabei mit der *Object_Class* „Person“ und der Eigenschaft (*Characteristic*) „Geschlecht“ gebildet. Die *Value_Domain* definiert den Wertebereich und umfasst alle möglichen Werte für die Repräsentation des Geschlechts einer Person, d.h. “männlich” und “weiblich”. Und das *Data_Element* (das eigentliche Dokumentationsmerkmal) wird durch die Kombination des *Data_Element_Concept* „Geschlecht einer Person“ mit der *Value_Domain* <männlich | weiblich> erzeugt. Alle Elemente des ISO 11179 V3 Metamodells können *Classifiable_Items* sein; manche Elemente sind *Concepts* (z.B. *Data_Element_Concept*, *Conceptual_Domain*). Im Rahmen einer Klassifikation können *Classifiable_Items* zu *Concepts* zugeordnet werden. Ein *Concept_System* besteht aus *Concepts*, die durch einen Link verbunden sind (s. Abbildung 2).

2.1 Standards des Gesundheitswesens

Zur Evaluierung des ISO 11179 V3 Metamodells hinsichtlich der Abbildung von forschungsrelevanten Standards des Gesundheitswesens wurden fünf unterschiedliche Ansätze betrachtet. Dabei wurden Überschneidungen zwischen diesen vermieden [RK07].

2.1.1 CDISC ODM für die klinische Forschung

Die Zielsetzung des Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC, s. <http://www.cdisc.org/>) ist die Entwicklung und Unterstützung offener, Plattform-unabhängiger Datenstandards, die den ganzen Lebenszyklus klinischer Forschung abdecken. Das Operational Data Model (ODM) von CDISC [CDISC10] basiert auf XML und ermöglicht den standardisierten Austausch und die standardisierte Archivierung von Daten in klinischen Studien. Das grundlegende Datenmodell von ODM stellt 1) alle Metadaten für die Spezifikation einer klinischen Studie mit ihren Ereignissen, Formularen und Item-Definitionen, 2) alle klinischen Fakten über rekrutierte Probanden, 3) Verwaltungsinformationen, und 4) Referenzdaten für die richtige Interpretation klinischer Daten dar. ODM unterstützt zudem Versionierungen und ist mit Herstellerspezifikationen erweiterbar [Ku06]. Eli Lilly and Company veröffentlicht beispielsweise seine komplette Bibliothek mit klinischen Datenelementen im ODM-Format [Eli10].

2.1.2 Dokumentationsmodelle für Register

Das von Leiner und Haux vorgeschlagene Dokumentationsmodell [LH96] wurde als Referenzmodell für Register betrachtet. Items werden durch Objekte wie Person, Attribute wie Geschlecht, und Wertemengen wie {männlich, weiblich} modelliert. Zudem wurden die Metadaten des HIVNET-Registers [NWS04] analysiert, da dieses als Instanz des Referenzmodells gelten kann.

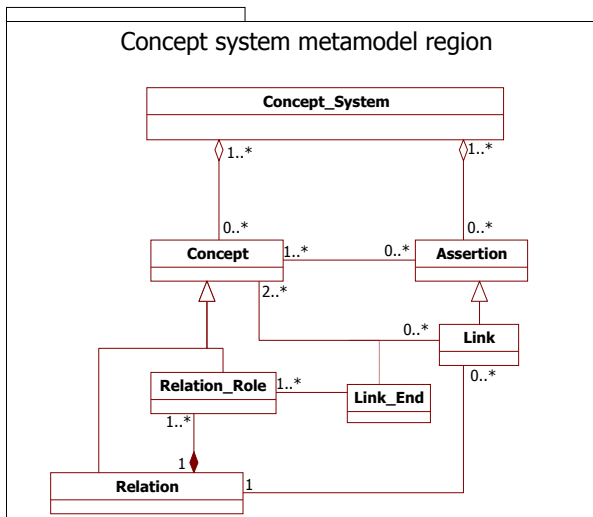


Abbildung 2: Das Concept System Metamodel Region der ISO 11179 V3 (vereinfacht). Ein Concept_System könnte eine Taxonomie, eine Ontologie oder ein Terminologiesystem sein. Eine Assertion ist eine logische und wahre Aussage über ein Concept. Ein Concept wird durch den Link einer Relation zu anderen Concepts verbunden. Relation_Role eines Link_End ist selbst ein Concept.

2.1.3 Referenzmodell für elektronische Akten

Die klinische Forschung würde von einer Verlinkung mit der elektronischen Patientenakte profitieren, zum Beispiel zur Verbesserung von Rekrutierungsraten [PG09]. Für die Untersuchung von elektronischen Patientenakten wurden zwei allgemeine Referenzmodelle evaluiert. Es wurde angenommen, dass bei Abdeckung von allgemeinen Referenzmodellen für elektronische Akten durch ISO 11179 V3 auch jede Umsetzung dieser Modelle abgebildet werden kann.

2.1.4 Statistische Klassifikationen

EN 14463 Health informatics – A syntax to represent the content of medical classification systems – ClaML (Classification Markup Language) ist eine spezielle XML-Notation, die einen elektronischen Austausch von hierarchischen Klassifikationssystemen zwischen Organisationen unterstützt [ClaML07]. Es wurde angenommen, dass bei Abdeckung von ClaML durch ISO 11179 V3 auch jede Klassifikation, die mit ClaML darstellbar ist, in ISO 11179 abgebildet werden kann. Zusätzlich wurde die Abbildbarkeit von einzelnen Klassifikationen untersucht. Die Internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification (ICD-10-GM) [DIMDI10] wird gesetzlich in Deutschland für die Diagnosekodierung zu Abrechnungszwecken eingesetzt. Die TNM-Klassifikation [SGW10] von bösartigen Tumoren ist ein etablierter Standard in der Onkologie. Während ICD-10-GM eine ClaML-ähnliche Struktur mit komplexen Kodierungsregeln aufweist, bietet das TNM-System drei Achsen zur Post-Koordinierung, T für den lokalen Tumor, N für betroffene regionale Lymphknoten, und M für Metastasen.

2.1.5 Terminologien

Die umfangreichste medizinische Terminologie ist SNOMED CT mit 291.205 „active concepts“, 758.419 „active descriptions“ und 1.207.753 „active relationships“ in der Version von Januar 2010 [SNOMED10]. Ziel des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ist die Klassifikation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit dem Konsum von biopharmazeutischen und anderen medizinischen Produkten [MedDRA10]. Dabei werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen in fünf Ebenen kategorisiert: System Organ Class, High Level Group Term, High Level Term, Preferred Term (PT), and Lowest Level Term (LLT). MedDRA Version 13.0 besteht aus 18.786 PT und 68.258 LLT.

2.2 Methoden

Erster Schritt der Evaluierung war das Mapping von Begriffen und Strukturen der zu analysierenden Standards zu entsprechenden Strukturen des ISO 11179 V3 Metamodells. Das Mapping wurde mithilfe der Unified Modeling Language (UML) veranschaulicht. Im zweiten Schritt wurden Klassifikationen und Terminologien in eine prototypische Datenbankimplementierung des Concepts Package des ISO 11179 V3 Metamodells

importiert. Zuerst wurden syntaktische und semantische Aspekte betrachtet [GBL11]. Im syntaktischen Vergleich wurde die Struktur und soweit vorhanden die Architektur eines Standards mit der Struktur bzw. Architektur von ISO 11179 V3 verglichen. Im semantischen Vergleich wurde auf die Bedeutung und die Funktion der Modellelemente unter Berücksichtigung von Kontexten fokussiert. Bei der Evaluierung wurde die Priorität auf semantische Aspekte gelegt.

3 Ergebnisse

3.1 CDISC ODM

ODM Item-Definitionen bestehen aus Semantiken und Darstellungsinformationen. Die ODM Bausteine für die Spezifikation von Studienitems (ItemDef, MeasurementUnit, und CodeList) wurden folglich zum Data Description Package der ISO 11179 V3 gemappt. Die Struktur von klinischen Studien (Protocol, StudyEvents, Forms etc.) ist ebenso außerhalb des Rahmens von ISO 11139 V3 wie die Darstellung von klinischen Daten (facts). Die Mapping-Ergebnisse waren zufriedenstellend, da ODM genügend Informationen zur Erfüllung der Anforderungen des ISO 11179 V3 Kerndatenmodells bereitstellt. Alle obligatorischen Klassen und Attribute konnten mit einer Ausnahme gemappt werden: in ODM gibt es kein Gegenstück für das Data_Element_Concept und die entsprechenden optionalen Beziehungen zu Object_Class und Characteristic. Solche konzeptuellen Informationen über Eigenschaften von Beobachtungen sind nicht Bestandteile von ODM. Described_Conceptual_Domain und Described_Value_Domain werden von ODM außerdem nicht explizit adressiert.

3.2 Dokumentationsmodelle für Register

Die Darstellung von Dokumentationsmodellen ist einfach. Mit der Dokumentationseinheit als Object_Class und seiner Eigenschaft als Characteristic wird das Dokumentationsmerkmal als Data_Element_Concept definiert. Die zugehörige Werteliste für Merkmalsausprägungen wird eine Enumerated_Value_Domain. Problematisch sind allerdings proprietäre Erweiterungen des HIVNET [NWS04]. Einerseits machen diese Erweiterungen die Item-Sammlungen spezifischer, so dass ihre Wertelisten durch Verweis auf ein kontrolliertes Vokabular definiert werden können (z.B. durch Eingabe des Object Identifier (OID)). Andererseits unterstützen diese Erweiterungen eine modellgetriebene Implementierung mit spezifischen Namenskonventionen für Datenbankmanagementsystemen sowie zusätzlichen Attributen für elektronische Dateneingabesysteme. Die Erweiterungen sind jedoch außerhalb des Rahmens eines Metadata Repository im Sinne der ISO 11179 V3. Einige werden in anstehenden Standards für Eingabeformulare adressiert [Ab11].

3.3 Referenzmodelle

Die obersten Klassen des Reference Information Model (RIM) von Health Level 7 (HL7), Entitäten, Rollen und Beziehungen sowie deren Spezialisierungen, konnten durch Zusammensetzung von Object_Class und Characteristic abgebildet werden. Die Abbildung von komplexen Data_Element_Concepts durch Zusammensetzung einer Object_Class (z.B. Patient) mit mehreren Characteristics (z.B. Alter und Geschlecht) ist jedoch nicht möglich. Dementsprechend müssen RIM Klassen auf der logischen Ebene einer ISO 11179 V3 basierten Anwendung rekonstruiert werden. Beziehungen zwischen RIM Klassen konnten im Data Description Package nicht abgebildet werden, da Beziehungen zwischen Data_Element_Concepts fehlen. Da Data_Element_Concept eine Subklasse von Concept im Concept System Metamodel Region sind, könnte man Links für deren Beziehungen zueinander benutzen. Vererbung ist ein wichtiger Faktor in der Verfeinerung von RIM. Es ist noch unklar, ob ISO 11179 V3 Vererbungen von Metadaten unterstützt.

3.4 Statistische Klassifikationen

ClAML unterstützt eine streng hierarchische Klassifikationsstruktur mit seinen Elementen Class, Superclass und Subclass. ClAML, als Wurzel-Element für die Definition einer Klassifikation als Ganzes, konnte als Concept_System abgebildet werden und seine Strukturelemente als Concepts. Die Struktur der Hierarchie zwischen ClAML-Klassen wird gebildet durch die Klasse Link. Link verbindet mindestens zwei Konzepte durch die Assoziationsklasse Link_End, die eine Relation_Role zu jedem Konzept zuweist. So lässt sich die Semantik der Hierarchie mit den Beziehungsrollen (Relation_Role) Generalisierung (inverse_isa) und Spezialisierung (is_a) bilden (s. Abbildung 3). Als Beispiel wird in Abbildung 3 die Krankheitsklasse “E10.0: Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes] mit Koma” <is_a> “E10.-: Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes]” dargestellt. Beide Krankheitsklassen sind ClAML-Klassen, und werden als Concepts aufgenommen.

In der ICD-10 gibt es die Hierarchie ergänzende spezifische Aspekte (Kreuz-Stern-System) und Kodierrichtlinien. Es ist noch offen, ob diese angemessen von ClAML in ISO 11179 V3 übertragen werden können. Die multiaxiale Struktur des TNM-Systems wird über Relation_Role der Klasse Link abgebildet. Als Beispiel die Relation_Role “is_part_of” von der Beziehung “aggregation” kann benutzt werden, um eine komplette Klassifikation aus den Achsen T, N und M aufzubauen.

3.5 Terminologien

Die Kernstruktur von SNOMED CT mit drei Tabellen (tables), Konzepte (concepts), Beschreibungen (descriptions), und Beziehungen (relationships) ähnelt der Struktur der Concept System Metamodel Region der ISO 11179 V3. Concepts werden als Concepts gemappt, descriptions als Designations, und relationships als Links. SNOMED CT stellt Beziehungen als gerichteten Graphen dar. Beziehungstypen in SNOMED CT werden als Concepts in ISO 11179 V3 aufgefasst. Links in ISO 11179 V3 sind allerdings keine

Concepts und können dort auch nicht gruppiert werden, was in SNOMED CT der Fall ist. Das von SNOMED CT definierte Attribut „Refinability“ für die terminologiebasierte strukturierte Dateneingabe findet ebenso kein passendes Gegenstück, da strukturierte Dateneingaben von ISO 11179 V3 nicht unterstützt werden.

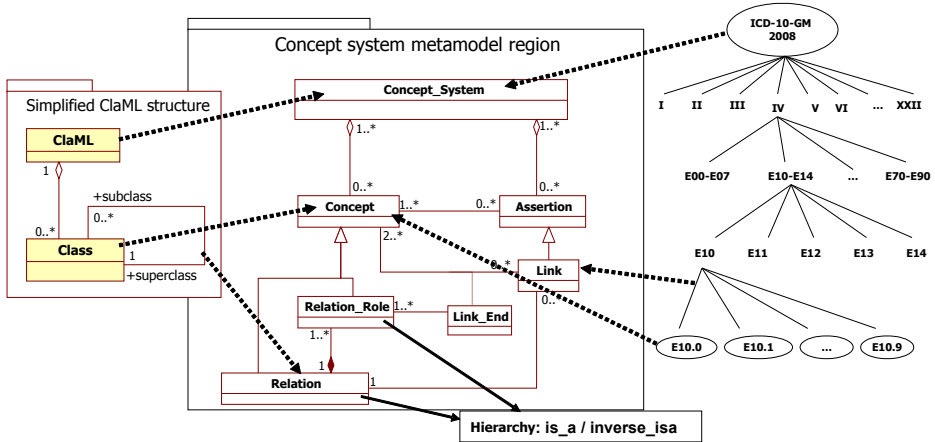


Abbildung 3: Mapping von ClaML- und ICD-10-Strukturen in ISO 11179 V3 Concept System Metamodel Region.

MedDRA strukturiert seine Elemente in fünf Ebenen, wobei jedes Element mehrere übergeordnete Elemente haben kann. Das PT “Haemorrhagic erosive gastritis” ist zum Beispiel mit den HLT “Gastrointestinal haemorrhages” und “Gastric ulcers and perforation” verlinkt. Somit ergeben sich in ISO 11179 V3 hierarchische Links mit demselben MedDRA-Element als untergeordnetes Concept. MedDRA beinhaltet spezifische Merkmale, sogenannte standardized MedDRA queries (SMQ), die zur Datenbankabfrage PT und LLT mithilfe von booleschen Regeln kombinieren. Mehrere SMQ können hierarchisch geordnet werden. Die booleschen Regeln werden zu Assertions, die mit dem zugehörigen SMQ durch die Assoziation assertion_term verbunden werden. Somit können SMQ lediglich als Freitext aufgenommen werden.

4 Diskussion

Die beobachteten Einschränkungen von ISO 11179 V3 in der Abbildung von ausgewählten Standards des Gesundheitswesens bedürfen einer Berücksichtigung in der Weiterentwicklung des Standards. Die Einschränkung von ISO 11179 V3 in Bezug auf ODM liegt in der Nutzung einer einzelnen Unit_of_Measure (Maßeinheit) für die quantitative Beschreibung eines Items, während ODM Itemdefinitionen mehrere Maßeinheiten haben können. Zudem sind RangeChecks in ODM komplexer als das einfache textliche Attribut value_domain_description zur Beschreibung einer Value_Domain. Aus Sicht von EHR Referenzmodellen sind ebenso Einschränkungen von ISO 11179 V3 zu nennen: komplexe Data_Element_Concepts müssen auf der logischen Ebene einer Anwendung

rekonstruiert werden; zudem unterstützt ISO 11179 V3 selbst-referenzierende Beziehungen zwischen Instanzen einer selben Klasse im Data Description Package nicht; es ist noch unklar, ob ISO 11179 V3 die für RIM wesentlichen Vererbungen unterstützt; schließlich ist die Rekonstruktion einer kompletten ODM-Datei aus ISO 11179 V3 unmöglich.

Nativ lassen sich die Hierarchien aus Klassifikationen unproblematisch im Concepts Package der ISO 11179 V3 abbilden; mit ihrer Nutzung als flache Liste für die Festlegung von Wertebereichen von Merkmalen geht jedoch ihre Struktur verloren. Die angemessene Verlinkung zwischen Elementen des Data Description Package und Elementen einer Klassifikation im Concepts Package bleibt allerdings unklar. Die Nutzung von `Permissible_Values` als `Classifiable_Items` würde eine Dopplung der Einträge bedeuten. Kodierungsregeln von Klassifikationen konnten nicht angemessen abgebildet werden. Mit seinem Element Context bietet ISO 11179 V3 einen generischen Ansatz für die Gruppierung von Itembezeichnungen. Das Elementpaar `Object_Class/Characteristic` im Data Description Package bietet eine passende Struktur für die Abbildung der flachen Struktur von Variablen in Dokumentationssystemen.

Die Nutzung von Terminologie-Systemen als Grundlage für die ontologische Fundierung eines Metadata Repository bietet das Concepts Package der ISO 11179 V3. Terminologie-Systeme wie SNOMED CT stellen Bausteine für die Konzept-Ebene in Abbildung 1. Es gibt allerdings zwei Aspekte in SNOMED CT, die in ISO 11179 V3 nicht vollständig abgedeckt werden konnten: die Abbildung von Beziehungstypen und dem Attribut „Refinability“. In Bezug auf MedDRA konnten boolesche Regeln für SMQ lediglich als Formeltext durch Assertions integriert werden.

Insgesamt überzeugt ISO 11179 V3 durch die weitgehende Abdeckung sehr unterschiedlicher Standards im Gesundheitswesen. Die Realisierung eines Metadata Repository auf Basis von ISO 11179 V3 kann damit die Interoperabilität von Datensammlungen der empirischen medizinischen Forschung deutlich verbessern.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung als Teil des Verbundvorhabens Metadata Repository (Förderkennzeichen: 01EZ0936B) gefördert.

Literaturverzeichnis

- [Ab11] Abler, D. et. al.: Models for forms. In (Rossi.; Sprinkle, J.; Grey, J.; Tolvanen, J.-P. Hrsg): eds. Proceedings of the 11th Workshop on Domain-Specific Modeling (DSM'11). New York: ACM, 2011.
- [Ba05] Ball, C.: Beyond data about data: The litigator's guide to metadata. 2005; Internetadresse (aufgerufen am 26.06.2012): <http://www.craigball.com/metadata.pdf>.

- [CDISC10] CDISC, Specification for the Operational Data Model (ODM), Version 1.3.1. Available from http://www.cdisc.org/stuff/contentmgr/files/0/f968ea2a3bdad76eb3e23e3c4978fff4/misc/odm/1_3_1_final.htm [access 2012-06-26].
- [ClaML07] EN 14463:2007 Health informatics – A syntax to represent the content of medical classification systems – ClaML.
- [DIMDI10] DIMDI, ICD-10-GM Version 2010, Band I: Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision – German Modification – Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft, Düsseldorf, 24 September 2010.
- [Eli10] Eli Lilly and Company, “Global Clinical Data Element Standards Library”. Available from <http://lillyodmlibrary.codeplex.com/> [access 2012-06-26].
- [GBL11] Gonzalez, C.; Blobel, B.G.; Lopez, D.M.: Ontology-based framework for electronic health records interoperability. *Stud Health Technol Inform* 169, 2011; S. 694-698.
- [Gi01] Gillman, D.W.: Corporate metadata repository (CMR) model. Proceedings of the MetaNet Conference, Voorburg, Netherlands, 2001.
- [ISO10] Information technology -- Metadata registries (MDR) - Part 3: Registry metamodel and basic attributes 3rd Edition. Final Committee Draft ISO/IEC FCD 11179-3. Date: 2010-03-30. Available from http://jtc1sc32.org/doc/N1951-2000/32N1983Ta-Text-for-ballot-FCD_11179-3.pdf [access 2012-06-26].
- [Ku06] Kuchinke, W. et. al.: Extended cooperation in clinical studies through exchange of CDISC metadata between different study software solutions. *Methods Inf Med* 44, 2006; S. 441-446.
- [LH96] Leiner, F.; Haux, R.: Systematic planning of clinical documentation. *Methods Inf Med* 35, 1996; S. 25-34.
- [MedDRA10] International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®). Leitfaden MedDRA Version 13.0. MSSO-DI-6003-13.0.0 März 2010.
- [NWS04] Nonnemacher, M.; Weiland, D.; Stausberg, J.: Konfiguration einer Studiensoftware für die nationale Patientenkohorte des Kompetenznetzes HIV/AIDS. In: (Ammenwerth, E. et. al. Hrsg.): *Kooperative Forschung. Vernetzte Forschung. Ubiquitäre Information*. Niebüll: videel, 2004; S. 225-227.
- [Pa09] Papatheodorou, I.: A metadata approach for clinical data management in translational genomics studies in breast cancer. *BMC Med Genomics* 2, 2009; S. 66.
- [Pa11] Pathak, J. et. al.: Mapping clinical phenotype data elements to standardized metadata repositories and controlled terminologies: the eMERGE Network experience. *J Am Med Inform Assoc* 18, 2011; S. 376-386.
- [PG09] Prokosch, H.U.; Ganslandt, T.: Perspectives for medical informatics. Reusing the electronic medical record for clinical research. *Methods Inf Med* 48, 2009; S. 38-44.
- [RK07] Richesson, R.L.; Krischer, J.: Data standards in clinical research: gaps, overlaps, challenges and future directions. *J Am Med Inform Assoc* 14, 2007; S. 687-696.
- [SGW10] Sobin, L.; Gospodarowicz, M.; Wittekind, C.: *TNM Classification of Malignant Tumours*. seventh ed., Chichester, Wiley-Blackwell, 2010.
- [SNOMED10] International Health Terminology Standards Development Organisation. SNOMED CT® Technical Reference Guide January 2010 International Release (US English). Copenhagen: International Health Terminology Standards Development Organisation: 2010.
- [St09] Stausberg, J. et. al.: Foundations of a metadata repository for databases of registers and trials. *Stud Health Technol Inform* 150, 2009; S. 409-413.