

**Reproduktionsmedizinische epidemiologische
Untersuchungen auf der Basis eines Integrierten
Andrologischen Informationsmanagementsystems
(IAIMS)**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanbiologie
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Hellwig, Bernadett, geborene Solf
aus Leinefelde

Gießen 2008

Aus dem medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Weidner

Graduiertenkolleg „Zell – Zell – Interaktion im Reproduktionsgeschehen“
Justus – Liebig – Universität Gießen

Betreuer:	Prof. Dr. med. Wolfgang Weidner Prof. Dr. Kurt Marquardt Prof. Dr. med. Hans – Christian Schuppe Dr. Rainer Röhrig
Gutachter:	Prof. Dr. W. Weidner
Gutachter:	PD Dr. B. Hartmann
Tag der Disputation:	22.12.2008

Erklärung

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	REPRODUKTIONSMEDIZIN	1
1.1.1	BEDEUTUNG DER REPRODUKTIONSMEDIZIN	1
1.1.2	DIE REPRODUKTIONSMEDIZIN ALS INTERDISZIPLINÄRE FACHRICHTUNG	1
1.1.3	STERILITÄT UND INFERTILITÄT	2
1.1.4	AUFGABEN UND ZIELE DER EVIDENZ-BASIERTEN ANDROLOGIE	2
1.1.5	DIAGNOSTIK DER MÄNNLICHEN FERTILITÄTSSTÖRUNGEN	3
1.1.5.1	Andrologische Anamnese	3
1.1.5.2	Klinische Untersuchung	4
1.1.5.3	Ejakulatuntersuchung	4
1.1.5.4	Endokrinologische Untersuchung	5
1.1.5.5	Die Hodenbiopsie	6
1.1.5.6	Testikuläre Spermienextraktion (TESE)	7
1.1.5.7	Mikro-TESE	7
1.1.5.8	Kryokonservierung	7
1.1.5.9	Humangenetische Diagnostik	7
1.1.6	URSACHEN DER MÄNNLICHEN INFERTILITÄT	8
1.1.7	KLASSIFIZIERUNG DER MÄNNLICHEN INFERTILITÄT	9
1.1.8	URSACHEN DER WEIBLICHEN INFERTILITÄT	11
1.1.9	DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER WEIBLICHEN INFERTILITÄT	12
1.1.10	ASSISTIERTE REPRODUKTIONSTECHNIKEN (ART)	12
1.1.10.1	Intrauterine Insemination (IUI)	12
1.1.10.2	Intratubare Insemination (ITI)	12
1.1.10.3	Gamete-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) und Zervikal-Intra-Fallopian-Transfer (ZIFT)	13
1.1.10.4	In vitro Fertilisation (IVF)	13
1.1.10.5	Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	13
1.2	ORGANISATIONSSTRUKTUREN	15
1.2.1	REPRODUKTIONSMEDIZINISCHE ZENTREN	15
1.2.2	DAS HESSISCHE ZENTRUM FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN	15
1.3	KLINISCHE DATENVERARBEITUNG	16
1.3.1	GRUNDLAGEN DER KLINISCHEN DATENVERARBEITUNG	16
1.3.1.1	Datenbanksysteme	16
1.3.1.1.1	Allgemeines	16
1.3.1.1.2	Historisches	16
1.3.1.1.3	Datenbankmanagementsystem	18

1.3.1.1.4	Datenbanksprache.....	18
1.3.1.2	Klinische Applikationssysteme	19
1.3.1.2.1	Allgemeines.....	19
1.3.1.2.2	Krankenhausinformationssysteme (KIS).....	19
1.3.1.2.3	Klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS)	20
1.3.1.2.4	Klinische Informationssysteme (KIS)	20
1.3.1.2.5	Informationssysteme in der Reproduktionsmedizin	20
1.3.1.3	Registerdatenbanken.....	21
1.3.1.3.1	Register und Registerdatenbanken	21
1.3.1.3.2	Das Deutsche IVF-Register (DIR).....	22
1.3.1.4	Kommunikation.....	24
1.3.1.4.1	Health-Level 7	24
1.3.1.4.2	Kommunikationsserver.....	24
1.3.1.5	EDV-Umgebung in Gießen	25
1.3.1.5.1	Das Krankenhausinformationssystem (KIS)-Orbis	25
1.3.1.5.2	Klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS) KAOS	25
1.3.1.5.3	Klinische Informationssysteme	27
1.3.1.5.4	Kommunikationsserver.....	28
1.3.1.5.5	Informationssysteme in der Reproduktionsmedizin in Gießen.....	28
2	AUFGABENSTELLUNG.....	30
2.1	PROBLEMSTELLUNG.....	30
2.2	FRAGESTELLUNG.....	31
3	METHODIK.....	32
3.1	KONZEPT.....	32
3.1.1	DER ANDROLOGISCHE WORKFLOW	32
3.1.1.1	Allgemeines.....	32
3.1.1.2	Anamnese	32
3.1.1.3	Körperlich klinische Untersuchung	33
3.1.1.4	Ejakulatuntersuchung	33
3.1.1.5	Endokrinologische Untersuchung.....	33
3.1.1.6	Op-Dokumentation	34
3.1.1.7	Histologische Untersuchung.....	34
3.1.1.8	TESE-Test	34
3.1.1.9	Kryokonservierung von Ejakulaten und Hodengewebes- (TESE) Proben	34
3.1.2	SYSTEMBEDARFSANALYSE UND INHALTLICHES KONZEPT.....	34

3.1.3	ENTWICKLUNGSMETHODIK	35
3.2	IMPLEMENTIERUNG	36
3.3	IMPORT VON GYNÄKOLOGISCHEN DATEN	36
3.4	DATENSCHUTZ	37
3.5	DATENERFASSUNG	37
3.6	DATENAUSWERTUNG UND STATISTIK	38
3.6.1	EXPLORATIVE DATENANALYSE.....	38
3.6.2	DATENERHEBUNG UND AUFBEREITUNG.....	38
3.6.3	ORDNUNG UND CODIERUNG DER DIAGNOSEN, ZUSAMMENFASSUNG IN DIAGNOSEGRUPPEN...	39
3.6.4	BESCHREIBUNG DER PATIENTEN	42
3.6.5	EINGESETZTE STATISTIK-SOFTWARE	42
3.6.6	BILDUNG VON SUBGRUPPEN	43
3.6.7	STATISTISCHE METHODEN	43
4	ERGEBNISSE	44
4.1	INTEGRIERTES ANDROLOGISCHES INFORMATIONS-MANAGEMENT- SYSTEM (IAIMS)	44
4.1.1	IAIMS KAOS REPRO ZUR BEHANDLUNGSUNTERSTÜTZUNG UND FÜR DIE RETROSPEKTIVE DATENERFASSUNG.....	44
4.1.2	PATIENTENAUFBRUF AUS DER STAMMDATENDATEI	44
4.1.3	ANAMNESE.....	45
4.1.4	BEFUNDARTEN	46
4.1.5	ZUORDNUNG VON HAUPT- UND NEBENDIAGNOSEN	48
4.1.6	KATALOGPFLEGE	49
4.1.7	IMPORT VON GYNÄKOLOGISCHEN DATEN DER PARTNERIN	49
4.1.8	ABFRAGEMODUL UND EXCELEXPORT	50
4.1.9	RECHTEVERWALTUNG.....	51
4.2	PATIENTENANALYSE.....	52
4.2.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN DER IM ERHEBUNGSZEITRAUM BEHANDELTEN PATIENTEN.....	52
4.2.2	AUSWERTUNG FÜR UROLOGIE UND DERMATOLOGIE	54
4.2.3	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER HAUPTDIAGNOSEN NACH DIAGNOSTISCHEN KATEGORIEN	55
4.2.4	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER HAUPTDIAGNOSE BEI PATIENTEN MIT KINDERWUNSCH.....	56
4.2.5	DIFFERENZIERUNG DER HAUPTDIAGNOSEN DER PATIENTEN IN DER KATEGORIE „TESTESSCHÄDEN“	57
4.2.6	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER HAUPTDIAGNOSEN FÜR PATIENTEN MIT AZOOSPERMIE.....	58
4.2.7	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG UND ALTERSVERTEILUNG VON PATIENTEN SPEZIELLER DIAGNOSTISCHER KATEGORIEN	60
4.2.8	PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER INFERTILITÄT	62
4.2.9	PATIENTEN MIT VARIKOZELE.....	64
4.2.10	PATIENTEN MIT HODENBIOPSIE.....	64

4.2.11	KRYOKONSERVIERUNG VON EJAKULAT ODER HODENGEWEBE	65
4.2.12	AUSWERTUNG DER GYNÄKOLOGISCHEN DATEN	65
5	DISKUSSION	68
5.1	IAIMS.....	68
5.2	PATIENTENANALYSE.....	70
6	SCHLUSSFOLGERUNG	75
6.1	IAIMS.....	75
6.2	PATIENTENANALYSE.....	75
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	77
7.1	ZUSAMMENFASSUNG.....	77
7.2	SUMMARY	79
8	LITERATURVERZEICHNIS	81
9	ANHANG	87
9.1	ABKÜRZUNGEN	87
9.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	89
9.3	TABELLENVERZEICHNIS.....	92
9.4	PUBLIKATIONEN	92
9.5	LEBENS LAUF	93
9.6	DANKSAGUNG	95

1 Einleitung

1.1 Reproduktionsmedizin

1.1.1 Bedeutung der Reproduktionsmedizin

Die Reproduktionsmedizin ist eine interdisziplinär ausgerichtete Fachrichtung, die sich ursprünglich aus den Interessen von Gynäkologen und Andrologen entwickelt hat, zu deren primären Aufgaben die Diagnostik und Therapie sowie die Erforschung des Fortpflanzungsgeschehens von Mann und Frau gehören. In Deutschland wird davon ausgegangen, dass etwa 10-15% aller Paare im reproduktionsfähigen Alter zumindest phasenweise ungewollt kinderlos sind (1;2). Die Gründe einer ungewollten Kinderlosigkeit sind vielfältig. Sie variieren von nur leichten Konzeptionsstörungen der Frau bis hin zur irreversiblen Infertilität bei beiden Geschlechtern. Die Ursachen hierfür liegen nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu 20% beim Mann, zu 39% bei der Frau, zu 26% bei beiden und bleiben bei 15% der Paare ungeklärt, d. h. ohne erheblichen pathologischen Befund (3).

1.1.2 Die Reproduktionsmedizin als interdisziplinäre Fachrichtung

Die WHO sieht in ihrer Definition der „reproduktiven Gesundheit“ das Paar als Einheit und definiert reproduktive Gesundheit als Freiheit von Krankheiten und Störungen der Fortpflanzungsfunktionen sowohl des Mannes wie der Frau (3). Um kinderlosen Paaren eine optimale, effektive und erfolgsorientierte Betreuung zuteil werden zu lassen, ist es unabdingbar, dass die Ärzte der jeweils beteiligten Disziplinen eng zusammen arbeiten. Am reproduktionsmedizinischen Behandlungsprozess sind sowohl Gynäkologen, Urologen, Andrologen als auch Endokrinologen, klinische Psychologen und Humangenetiker beteiligt. Die reproduktionsmedizinische Forschung bindet zusätzlich Anatomen, Pathologen, Labormediziner, Biologen und Soziologen mit ein. Hier wird der interdisziplinäre Charakter dieses medizinischen Spezialgebiets deutlich.

Die Reproduktionsmedizin ist eine medizinische Fachrichtung, bei der die Erfolgsparameter direkt mit der Qualität der Kooperation der einzelnen Disziplinen in Zusammenhang stehen.

Da es sich nicht um die Behandlung zweier einzelner Patienten handelt, sondern um Menschen in einer Partnerschaft, deren Befindlichkeiten sich gegenseitig beeinflussen, ist der Austausch von Informationen, die Absprache über eventuell erforderliche erweiterte Diagnostik, die Absprache über das therapeutische Vorgehen bei beiden Partnern sowie der Austausch von Informationen nach Eintritt des Erfolges unbedingte Voraussetzung für eine ganzheitliche optimale Betreuung.

1.1.3 Sterilität und Infertilität

Nach Fischl wird der Begriff Infertilität definiert als Unfähigkeit, eine Schwangerschaft auszutragen (4). Nieschlag und andere Autoren dagegen benutzen in Anlehnung an den angelsächsischen Sprachgebrauch „Infertilität“ im Sinne jedweder Störung der Fertilität (3;5). Eine Einschränkung der Fertilität liegt vor, wenn bei ungeschütztem, regelmäßigem Geschlechtsverkehr nicht innerhalb von einem Jahr eine Schwangerschaft eingetreten ist. Hierbei werden primäre und sekundäre Infertilität unterschieden. Von primärer Infertilität wird gesprochen wenn bisher noch keine Schwangerschaft vorlag. Sekundäre Infertilität bedeutet, es bestand bereits mindestens eine Schwangerschaft (3). Der Begriff der Infertilität oder Subfertilität kann sich sowohl auf Mann oder Frau allein als auch auf das Paar beziehen. Im heutigen Sprachgebrauch werden Sterilität, Infertilität und Subfertilität oft synonym benutzt.

1.1.4 Aufgaben und Ziele der Evidenz-basierten Andrologie

Die Andrologie umfasst die Lehre von den Fortpflanzungsfunktionen des Mannes und deren Störungen. Im Sinne der WHO hat die Andrologie die reproduktive Gesundheit des Mannes zum Gegenstand (3;5). Damit befasst sich die Andrologie mit folgenden Themen:

- Fertilität
- Störungen der sexuellen Entwicklung (hormonelle Störungen, Konstitutionelle Entwicklungsverzögerungen)
- Hypogonadismus
- Erektile Dysfunktion
- Seneszens
- Fertilitätsprophylaxe (Kryokonservierung)
- Männliche Kontrazeption
- Gynäkomastie

Erst seit den sechziger Jahren widmet sich die Wissenschaft der systematischen Erforschung der Physiologie und Pathologie der Zeugungsfähigkeit des Mannes. Früher war oft persönliche Erfahrung ein entscheidender Faktor im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen des Arztes. Mittlerweile hat die Andrologie einen Paradigmenwechsel erfahren. Sie basiert auf naturwissenschaftlichen Erkenntnissen und baut auf klinischen Studien auf, bei denen allerdings je nach Fragestellung und Zielparametern Einflussfaktoren der Partnerin einbezogen werden müssen. Die „Evidenz-Based Andrology“ entspricht damit einer neuen Qualität und hat als einen wichtigen Bestandteil die standardisierte Diagnostik um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Befunde zu gewährleisten (6). Als Vorreiter für die Standardisierung hat die WHO ein

Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates als Basis der andrologischen Labordiagnostik entwickelt (5;7).

1.1.5 Diagnostik der männlichen Fertilitätsstörungen

Die WHO rechnet ungeachtet der globalen Bevölkerungsexplosion pro Jahr weltweit mit einem Zuwachs von 2 Millionen infertilen Paaren. Für die Industrienationen wird eine durchschnittliche Prävalenz der männlichen Infertilität von 14% angenommen (8).

Bei der Hälfte der ungewollt kinderlosen Paare finden sich Fertilitätsstörungen beim Mann (2;9). Damit kommt der andrologischen Diagnostik eine große Bedeutung zu. Sie hilft nicht nur unnötige Behandlungen der Partnerin zu vermeiden oder eine Verbesserung der Konzeptionswahrscheinlichkeit zu erreichen, sondern ist auch manchmal das einzige Symptom einer ernsthaften bisher nicht erkannten Krankheit. Zu diesen Krankheiten gehören sowohl Tumoren im Hoden und im Gehirn als auch gesundheitsrelevante Hormonstörungen. Zudem können Fehlbildungen des Urogenitaltraktes sowie Chromosomenanomalien die Hauptursache der ungewollten Kinderlosigkeit sein. Die andrologische Basisuntersuchung ist notwendig zur Ursachenklärung und Therapieplanung. Sie besteht im Wesentlichen aus der andrologischen Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Durchführung und Beurteilung des SpermioGRAMMS sowie aus den endokrinologischen Basisuntersuchungen. Bei vorliegender medizinischer Indikation kann eine Hodenbiopsie durchgeführt werden. Insbesondere im Vorfeld der Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken wird eine humangenetische Untersuchung durchgeführt.

1.1.5.1 Andrologische Anamnese

Die Anamnese liefert wichtige Informationen zur Beurteilung der Hodenfunktion (9) und hilft, mögliche fertilitätsmindernde Faktoren zu erfassen und die Prognose der Unfruchtbarkeit einzuschätzen (10).

Fertilitätsstörungen stellen ein gemeinsames Problem des Paares dar. Deshalb wird in der Regel die allgemeine **Paaranamnese** mit Fragen zur Dauer des unerfüllten Kinderwunsches, Koitusfrequenz und früheren Schwangerschaften vorangestellt. Informationen über wichtige Befunde der Partnerin und zu vorhergehenden Schwangerschaften geben bereits Auskunft darüber, ob eine primäre (bisher ist noch keine Schwangerschaft eingetreten) oder sekundäre (weitere Schwangerschaften sind ausgeblieben) Infertilität vorliegt.

Die **Eigenanamnese** umfasst Angaben zum Pubertätsverlauf, zu Erkrankungen und Behandlungen in der Kindheit, zu durchgeführten organbezogenen Operationen wie Orchidopexie oder Herniotomie, zu Infektionen und Entzündungen von Hoden,

Nebenhoden oder übrigen Urogenitaltrakt (11). Weiterhin wird nach Allgemeinerkrankungen und entsprechenden Symptomen gefragt.

Die **Sexualanamnese** gibt Auskunft über Libido, Ejakulations- und Erektionsstörungen. Wichtige Hinweise auf eventuell genetisch bedingte Ursachen der Fertilitätsstörung liefert die **Familienanamnese** mit Angaben zu Erkrankungen im unmittelbaren familiären Umfeld des Patienten. Darüber hinaus dient die Erfassung **exogener Noxen** sowie beruflicher Exposition bzgl. Hitze oder Chemikalien zur Ursachenfindung der Infertilität. Hierzu werden besondere Lebensgewohnheiten sowie Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum genau registriert (12;13). Nicht zuletzt werden **psychische Aspekte** der Infertilität, berufliche und private Belastungen und bestehende partnerschaftliche oder familiäre Konflikte in Betracht gezogen.

1.1.5.2 Klinische Untersuchung

Die körperliche Untersuchung, die aus Begutachtung und Palpation einzelner Organregionen besteht, liefert einen Überblick über die Organsysteme und erlaubt die Feststellung relevanter Begleiterkrankungen und die korrekte Interpretation anamnestischer Angaben bzw. der Ergebnisse der Ejakulatuntersuchung (10). Die Untersuchung des entkleideten Patienten umfasst die Beurteilung von Körperbau und –form, Fettverteilung, sekundären Geschlechtsmerkmalen wie Behaarungsmuster und Brustdrüsen sowie möglicher Fehlbildungen. Im Vordergrund steht die Inspektion und Palpation der Genitalorgane wie Penis, Hoden, Skrotum, Ductus deferentes. Durch rektale Palpation erfolgt die Beurteilung der Prostata. Die Bläschendrüsen sind nicht tastbar (11). Die Palpation des Skrotums dient der Beurteilung des Skrotalinhaltes bzw. zur Erfassung von Hodenlage, -größe und –konsistenz. Ebenso können Nebenhodenveränderungen und Veränderungen des Ductus deferens ertastet werden. Zur apparativen Standarduntersuchung gehören die Dopplerultraschalluntersuchung des Samenstranges und die routinemäßige Sonographie des Skrotalinhaltes. Die Hodensonographie ermöglicht eine exakte Größenbestimmung, sie differenziert Hodentumoren, zystische Veränderungen wie Hodenzysten, Nebenhodenzysten und Spermatozele und erfasst Hydrozele und Varikozele (14).

1.1.5.3 Ejakulatuntersuchung

Eine Schlüsselrolle bei der andrologischen Diagnostik spielt die Untersuchung des Ejakulats (13;15). Im Spermogramm werden die Samenzellen und das Seminalplasma untersucht. Die Grundlage der Diagnostik bilden die Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation, die im „WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction“ definiert sind (7). Zunächst werden die physikalischen Parameter der Ejakulatprobe wie Volumen, pH-Wert, Konsistenz, Aussehen und Verflüssigung erfasst. Zur

mikroskopischen Untersuchung gehören die Bestimmung der Spermatozoenkonzentration, die Bestimmung der Motilität und die Beurteilung der Spermatozoenmorphologie. In einer speziellen Zählkammer (z.B. Hämazytometer nach Neubauer) wird die Spermatozoenkonzentration ermittelt. Die Motilität wird entsprechend der festgelegten WHO-Richtlinien in vier Kategorien A bis D eingeteilt. Dabei bedeuten Kategorie A bis D: WHO A: schnell progressiv motil, WHO B: träge progressiv motil, WHO C: lokal motil und WHO D: immotil, die Werte werden jeweils in Prozent angegeben. Dabei soll die Summe von A und B mindestens 50% ergeben. Die Gesamtmotilität ergibt sich aus der Summe der Kategorien A, B und C. Die Morphologie wird an einem gefärbten Ejakulatausstrich untersucht, und es werden Kopf-, Mittelstück und Flagellum des Spermiums beurteilt. Zusätzlich werden innerhalb der mikroskopischen Begutachtung des Ejakulats Eosintest, Peroxidasetest und MAR-Test sowie weitere Tests auf biochemische Marker wie Fruktose, α -Glukosidase, Elastase und andere optionale Spezialuntersuchungen durchgeführt.

In der folgenden Tabelle werden die Parameter eines Basisspermiogramms und deren Referenzwerte (WHO 1999) aufgeführt (7).

Tabelle 1: Basisspermiogramm: Parameter und Referenzwerte (WHO 1999)

Verflüssigungszeit	< 60 Minuten
Volumen	≥ 2 ml
pH	≥ 7.2
Spermatozoenkonzentration	$\geq 20 \times 10^6$ /ml
Gesamt-Spermatozoenzahl	$\geq 40 \times 10^6$
Motilität	$\geq 50\%$ Beweglichkeit der Kategorien A + B
	$\geq 25\%$ Beweglichkeit der Kategorie A
Morphologie	15% erfüllen die Tygerberg-Kriterien ("strict criteria") des normal geformten Spermatozoons*
Vitalität	$\geq 50\%$ lebende Spermatozoen
Leukozyten	$< 1 \times 10^6$ /ml
MAR-Test	$< 50\%$ der Spermatozoen mit anhaftenden Partikeln

* Menkveld et al. (1990)

1.1.5.4 Endokrinologische Untersuchung

Die endokrinologische Laboruntersuchung orientiert sich an den Richtlinien zur „Rationalen Diagnostik der Endokrinologie“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Die Kontrolle der Spermatogenese und der Produktion von Testosteron unterliegen einem Regelkreislauf, in den Hypothalamus, Hypophyse und Hoden eingebunden sind (16). Das Gonadotropin freisetzende Hormon GnRH gelangt über das hypothalamische Pfortadersystem zum Hypophysenvorderlappen, wo es die Produktion und Sekretion der

Gonadotropine FSH (folikelstimulierendes Hormon) und LH luteinisierendes Hormon) stimuliert (17). LH stimuliert über die Leydig-Zellen die Testosteronproduktion, FSH über die Sertoli-Zellen die Spermatogenese und damit die Produktion der Spermien. Die Bestimmung des FSH-Wertes und des LH-Wertes sowie der Testosteronkonzentration im Serum sind somit von entscheidender Bedeutung und zentraler Bestandteil der endokrinologischen Untersuchung. Bei besonderen diagnostischen Fragestellungen kommen weitere Hormonuntersuchungen wie die Bestimmung von hCG und Estradiol zur Diagnostik von Hodentumoren bzw. Estradiol und Prolaktin bei Gynäkomastie und anderen Störungen zur Anwendung (13).

1.1.5.5 Die Hodenbiopsie

Die Hodenbiopsie ist ein invasives diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Spermatogenese. Sie wird nur nach strenger Indikation durchgeführt und stellt eine Ergänzung zur andrologischen Basisdiagnostik dar (18). Die wichtigste andrologische Indikation für Hodenbiopsien ist heute die Azoospermie (16). Durch sie kann zwischen einer Obstruktion der ableitenden Samenwege (Transportstörung) und einer testikulär bedingten Azoospermie (Produktionsstörung) sicher unterschieden werden. Bei obstruktiver Azoospermie ist die Spermatogenese vollständig erhalten. Bei testikulär bedingter Azoospermie mit erhöhtem FSH-Wert im Hinblick auf eine ICSI ist eine Hodenbiopsie ebenfalls indiziert, aber auch dann, wenn Anamnese, Ejakulat- und Hormonuntersuchungen sowie Skrotalsonographie keine eindeutige Diagnose zulassen (18). Eine Indikation liegt ebenfalls bei Verdacht auf ein Carcinoma in situ (CIS) bzw. einen Hodentumor vor. Da die Hodenbiopsie im Gegensatz zu früher nicht nur diagnostischen, sondern in hohem Maße auch therapeutischen Wert hat, werden heute in der Regel multilokuläre Biopsien durchgeführt, um mögliche lokale Unterschiede zu erkennen und die Treffsicherheit für fokale Areale einer spermatogenetischen Restfunktion im Rahmen der testikulären Sperminenextraktion oder eines CIS zu erhöhen (16;18). Mit der Einführung der ICSI ist es möglich geworden, humane Oozyten auch mit testikulären Spermatozoen zu fertilisieren. Die Hodenbiopsie dient bei der Therapie infertiler Paare hauptsächlich dem Nachweis von testikulären Spermatozoen und bietet gleichzeitig die Möglichkeit im Zuge dieses Eingriff testikuläres Spermatozoen zu gewinnen, um später eine Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) durchzuführen. Im Rahmen einer testikulären Spermienextraktion (TESE) werden heute im Allgemeinen mehrere Biopsien an unterschiedlichen Stellen entnommen. Nach dem Giessener Konzept erfolgt an jeweils drei Stellen des rechten und des linken Hodens nach skrotaler Exploration ein vorsichtiges Abtragen von Tubulusgewebe. Nach der Fixierung erfolgt die mikroskopische Beurteilung der Gewebestückchen an Hand von Parafinschnitten (einige Arbeitsgruppen bevorzugen die Semidünnschnitttechnik). Die Beurteilung der Spermatogeneseaktivität erfolgt mit Hilfe

eines „Score count“ Verfahrens, das darauf beruht, den Anteil der Tubuli mit reifen elongierten Spermatischen zu bestimmen (16;18-20). Außerdem erfolgt eine zytologische Analyse unter Berücksichtigung morphologischer Parameter und gegebenenfalls der Nachweis fertilitätsrelevanter Marker durch Immunhistochemie oder In-situ-Hybridisierung.

1.1.5.6 Testikuläre Spermienextraktion (TESE)

Die testikuläre Spermienextraktion (TESE) ist im Rahmen reproduktionsmedizinischer Maßnahmen die Methode der Wahl zur Spermengewinnung für die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) bei der testikulären Azoospermie oder erfolgloser ICSI mit Ejakulatspermien bei Kryptozoospermie bzw. Nekrozoospermie (21;22). Neben der Entnahme von testikulärem Gewebe zur histologischen Beurteilung wird zusätzlich von jeder Lokalisation ein Gewebestückchen für die TESE-Aufbereitung entnommen. Im TESE-Test wird ein Gewebestückchen zunächst einer Lokalisation je Hoden untersucht und für die ICSI als geeignet oder nicht geeignet bewertet. Dazu werden Volumen, Anzahl der Spermatozoen und der davon motilen Spermatozoen zuerst mit Hilfe des Hämacytometers nach Neubauer und dann im Mikrotropfen bestimmt.

1.1.5.7 Mikro-TESE

Die sogenannte „Mikro-TESE“ ist eine mikrochirurgische Technik der Gewebeentnahme zur Spermienextraktion. Sie wird meist in Verbindung mit der oben beschriebenen multilokulären Hodenbiopsie durchgeführt. Dabei werden nach weiterer Öffnung der Tunica albuginea der mittleren Inzision unter dem Operationsmikroskop einzelne Tubuli seminiferi identifiziert und unter Anwendung bestimmter morphologischer Kriterien gezielt zur Gewinnung testikulärer Spermatozoen entnommen (16;19). Mit dieser Technik ist es möglich, spermatogenetisch aktive Regionen zu identifizieren, bevor Gewebe entnommen wird. Nach Schlegel erhöht sich damit die Wahrscheinlichkeit, reife elongierte Spermatischen zu finden und zu extrahieren von 45% auf 63% (23;24).

1.1.5.8 Kryokonservierung

Für die spätere Durchführung von Maßnahmen der assistierten Fertilisation werden natives Hodengewebe oder extrahierte Spermatozoen kryokonserviert. Um dem Patienten später einen zweiten Eingriff zu ersparen, d. h. ausreichend Spermatozoen für eine evtl. ICSI zu gewinnen, wird in der Regel eine dritte Hodengewebeprobe jeder Lokalisation zum Zweck der Kryokonservierung entnommen (16).

1.1.5.9 Humangenetische Diagnostik

Männliche Fertilitätsstörungen können genetische Ursachen haben. Es wird geschätzt, dass bei ca. 30 % aller infertilen Männer genetische Ursachen vorliegen (25). Die Prävalenz von

numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen liegt bei Männern mit einer Azoospermie oder höhergradigen Oligozoospermie um den Faktor 10-15 höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (25). Bei Männern mit weniger als 1 Millionen motiler Spermien/ml beträgt sie ca. 8% (25;26). Dabei stehen hauptsächlich Chromosomenanomalien, Mikrodeletionen in den AZF-Loki (Azoospermiefaktoren) des Y-Chromosoms (Yq11.21-23) sowie Mutationen im Gen für die zystische Fibrose im Vordergrund. Die andrologische Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch schließt auch die humangenetische Diagnostik zur Abklärung genetischer Ursachen mit ein. Deshalb wird für jedes Paar im Vorfeld einer geplanten assistierten Fertilisation (ICSI) eine humangenetische Beratung und Untersuchung empfohlen. Dabei wird bei beiden Partnern eine Chromosomenanalyse, eine molekulargenetische Analyse des CFTR-Gens und auf Seiten des Mannes eine Abklärung der AZF-Mikrodeletionen im Falle einer Azoospermie oder einer ausgeprägten Oligozoospermie durchgeführt.

1.1.6 Ursachen der männlichen Infertilität

Die Ursachen für eine männliche Infertilität können auf den verschiedensten Ebenen lokalisiert sein. Es können die Testes selber betroffen sein, die Ursachen können in den ableitenden Samenwegen oder den akzessorischen Geschlechtsdrüsen liegen, es kann eine Störung der Samendeposition vorliegen, es können aber auch die übergeordneten Zentren wie Hypothalamus und Hypophyse oder die Androgen-Zielorgane betroffen sein (9). Ebenso müssen Faktoren berücksichtigt werden, die auf diesen verschiedenen Ebenen einzeln oder auch gleichzeitig angreifen und die Fertilität beeinträchtigen können. Dazu gehören allgemeine Erkrankungen, Toxine und Umweltfaktoren sowie psychische Faktoren. Eine ausführliche Differenzierung nach Lokalisation und Art der Ursachen der männlichen Fertilitätsstörungen ist in „Nosologie andrologischer Krankheitsbilder“ in Andrologie Nieschlag, Behre dargestellt. Die ätiologischen Faktoren bei männlichen Fertilitätsstörungen nach de Kretser (27) werden in Tabelle 2 aufgezeigt.

Tabelle 2: Ätiologische Faktoren bei männlichen Fertilitätsstörungen¹ (nach de Kretser 1997 (27))

Lokalisation	Art der Störung	Krankheitsbilder/Beispiele
Prätestikulär	Endokrin	Hypogonadotroper Hypogonadismus ²
Testikulär	Genetisch determiniert	Klinefelter-Syndrom, (Mikro-) Deletionen des Y-Chromosoms Syndrom der immotilen Zilien ²
	Kongenital	Maldescensus testis
	Infekt-bedingt	Orchitis
	Spermatogenese-schädigende Faktoren	Genussgifte, Zytostatika u. a. Pharmaka, Hitze, ionisierende Strahlen, Umweltchemikalien
	Vaskulär bedingt Idiopathisch	Torsion, Varikozele
Posttestikulär	Obstruktion Nebenhoden Obstruktion Vas deferens	Kongenital: Infektion, Trauma Genetisch: Zystische Fibrose, CBVAD ³ Erworben: Vasektomie
	Nebenhodenfunktionsstörung Infektion der akzessorischen Drüsen	Epididymale Asthenozoospermie
	Spermatozoen-Antikörper ⁴	Nach Vasektomie; Trauma, Torsion, Infektionen
Samendeposition	Erektile Dysfunktion	Psychosexuell, endokrin, neurogen, vaskulär, pharmaka-induziert
	Ejakulationsstörung	Psychosexuell, neurogen, pharmaka- induziert, nach lokaler Chirurgie
	Hypospadie, Phimose, Penisdeformationen	

¹Androgenrezeptor-sowie Enzymdefekte sind hier nicht aufgeführt

²Weitere Krankheitsbilder und Details vgl. Nieschlag (1996)

³Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens

⁴Von vielen Autoren als „Immunologisch bedingte Infertilität“ bezeichnet, z. T. auch unter testikulären Störungen aufgeführt

1.1.7 Klassifizierung der männlichen Infertilität

Bereits 1971 versuchten Dubin und Amelar die männlichen Ursachen der Unfruchtbarkeit zu klassifizieren (28). Ähnliche Daten wurden 1978 durch Greenberg et al. publiziert (29). In dieser Studie wurde unter 425 subfertilen Männern 37,4% der Fälle eine Varikozele diagnostiziert, idiopathische Infertilität lag bei 25,4% der Patienten vor. Eine der größten

Studien zur Klassifikation von Diagnosen infertiler Paare wurde 1987 durch die WHO Task Force zur Diagnostik und Behandlung der Infertilität (gegründet 1978 durch WHO) durchgeführt (30). An den standardisierten Untersuchungen infertiler Paare beteiligten sich 8500 Paare aus 25 Ländern in 33 Zentren. Von 6000 Paaren wurde jedem Partner eine Diagnose zugeordnet. Grundlage der Untersuchungen war das „WHO laboratory manual for the examination of human semen“ sowie das „WHO programme for the provision of matched assay reagents for immunoassays in reproductive physiology“ (7). Die drei größten diagnostischen Kategorien waren die Varikozele (12,6%), Infektionen des Genitaltraktes (6,9%) und Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne nosologische Zuordnung als (25,3%).

Eine retrospektive Studie an einer Universität in Brasilien wurde von Pasqualotto durchgeführt um zu ermitteln, ob Veränderungen der Diagnose- und Behandlungstechniken das charakteristische Bild der Verteilung der Ursachen der männlichen Infertilität geändert haben. Die Untersuchungen von Pasqualotto zeigen in 34,3% eine klinische Varikozele, in 31,6% idiopathische Infertilität und zu 10,3% eine Obstruktion des Samenstranges die Hauptursache der Infertilität (31).

Nieschlag brachte eine Systematik in die Klinik der männlichen Fertilitätsstörungen, in dem er eine Einteilung der Krankheitsbilder nach der Lokalisation der Ursache als erstes Ordnungsprinzip und nach der Art der Ursache als zweites Ordnungsprinzip vornahm (9) (vgl. Tabelle 1 (27)). Nieschlag erfasste zunächst alle Arten von Ursachen, die in Hypothalamus und Hypophyse lokalisiert sind mit den entsprechenden Krankheitsbildern. Dazu gehören z.B. der idiopathische hypogonadotrope Hypogonadismus und das Kallmann-Syndrom, bei dem eine genetische Störung der GnRH-Sekretion vorliegt. Andere Ursachen können z.B. Tumoren, Infiltrationen, Traumen, Strahlen, Durchblutungsstörungen der Hypophyse, Unterernährung, Allgemeinerkrankungen, isolierter LH-Mangel, Adenome, zentral wirkende Medikamente oder Drogen sein. Eine weitere Lokalisation sind die Testes mit Ursachen wie Hodenverlust, Trauma, Torsion, Tumor, Infektionen, um nur einige beispielhaft zu nennen. Zu den Ursachen, die in den ableitenden Samenwegen oder akzessorischen Geschlechtsdrüsen lokalisiert sind, können z.B. Infektionen oder Obstruktionen. Ursachen wie Androgenrezeptordefekte oder Estrogenrezeptordefekte liegen in den Zielorganen dieser Hormone und können u. a. zu testikulärer Feminisierung oder Hypospadie führen. Die Ursachen der Störungen des Samentransports werden von Nieschlag in angeboren oder erworben unterschieden, weiterführende Details werden jedoch nicht genannt (9). Nieschlag nimmt weiterhin eine Einteilung in Hauptdiagnosen vor (Tabelle 3) und beschreibt die prozentuale Verteilung anhand von 10469 Patienten des Instituts für Reproduktionsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Tabelle 3: Prozentuale Verteilung der Diagnosen in einer andrologische – reproduktionsmedizinischen Sprechstunde (nach Nieschlag 2000)

Diagnose	%
Idiopathische Infertilität	31,1
Varikozele	15,6
(Endokriner) Hypogonadismus	8,9
Infektionen	8,0
Lageanomalien der Testes	7,8
Störungen der Samendeposition (inclusive erektiler Dysfunktion, Hypospadie etc.)	5,9
Immunologische Faktoren	4,5
Allgemeine Erkrankungen	3,1
Obstruktionen	1,7
Gynäkomastie	1,1
Hodentumor (als Zufallsbefund bei Infertilität)	0,3
Kryokonservierung der Spermien bei maligner Erkrankung	6,5
Rest	5,5

1.1.8 Ursachen der weiblichen Infertilität

Auf Seiten der Frau werden im Wesentlichen vier Hauptursachen unterschieden, Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Achse, Passagestörungen bzw. tubare und uterine Sterilität und vaginale, extragenitale und psychische Störungen (32). Hormonelle Störungen zeigen sich hauptsächlich in Follikelreifungs- und Ovulationsstörungen zeigen. Passagestörungen können durch Veränderungen der Scheide, der Zervix, des Uterus, der Eileiter und des Peritonealraumes und durch Störungen der Tuben hervorgerufen werden. Andere Ursachen sind Dyskinesie der Tuben durch endokrine Störungen, Endometriose der Eileiter oder Tumore (33). Nachfolgende Tabelle zeigt die Prävalenz der weiblichen Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit (34).

Tabelle 4: Weibliche Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit

Hormonelle Störungen	30-40%
Tubare Störungen	20-40%
Psychogene Störungen	15-30%
Idiopathische Störungen	5-10%
Endometriose, Fehlbildungen, Myome, Spermienantikörper	keine Angaben

1.1.9 Diagnostik und Therapie der weiblichen Infertilität

Bei Störungen der Ovarialfunktion werden verschiedene hormonelle Stimulationsverfahren eingesetzt. Zunächst wird in der Regel eine Antiöstrogentherapie (z.B. mit Clomifen) durchgeführt, welche die hypophysäre Gonadotropinausschüttung stimuliert und so die ovarielle Funktion fördert. Führt die Clomifenbehandlung nicht zum Erfolg, wird die Therapie mit Gonadotropinen fortgesetzt (35). Bei verschlossenen oder anderweitig beeinträchtigten Tuben kann eine mikrochirurgische Rekonstruktion der Tuben oder eine assistierte Reproduktionstechnik in Betracht gezogen werden.

1.1.10 Assistierte Reproduktionstechniken (ART)

Neben der Entwicklung und Erforschung zahlreicher neuer Techniken zur Diagnostik und Therapie der männlichen Infertilität beschäftigte sich die Wissenschaft ebenso mit der Entwicklung neuer Hormonpräparate zur Behandlung der Kinderlosigkeit auf Seiten der Frau sowie mit neuen Technologien der künstlichen Befruchtung. Die assistierte Reproduktion ist eine etablierte Methode zur Behandlung der Infertilität. Nachfolgend werden die wichtigsten Methoden der assistierten Reproduktion erläutert.

1.1.10.1 Intrauterine Insemination (IUI)

Aufbereitete Spermatozoen werden zum Zeitpunkt der Ovulation in das Cavum uteri transferiert. Die verwendeten Spermien müssen für gewisse Zeit überlebensfähig und in der Lage sein, den weiblichen Genitaltrakt unter Umgehung der Vagina zu passieren (36;37).

1.1.10.2 Intratubare Insemination (ITI)

Aufbereitete Spermatozoen werden zum Zeitpunkt der Ovulation transzervikal in den Eileiter transferiert. Voraussetzungen für die erfolgreiche Durchführung von IUI und ITI

sind ein funktionsfähiges hormonell stimulierbares Ovar und ein funktionsfähiger Uterus (38).

1.1.10.3 Gamete-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) und Zervikal-Intra-Fallopian-Transfer (ZIFT)

Beim Gamete-Intra-Fallopian-Transfer (GIFT) werden durch Follikelpunktion gewonnene Eizellen unmittelbar danach mit den aufbereiteten Spermien des Partners zusammen in den Eileiter transferiert (das Ovar sollte vorher hormonell stimuliert worden sein). Der Transfer erfolgt vorwiegend vom Fimbrientrichter her während einer Laparoskopie in Narkose. Es kann auch ein transzervikaler Transfer ohne Narkose mit einem speziellen Instrumentarium durchgeführt werden. Dies nennt man dann Zervikal-Intra-Fallopian-Transfer (ZIFT). Voraussetzung für GIFT und ZIFT sind mindestens ein funktionstüchtiger Eileiter (38).

1.1.10.4 In vitro Fertilisation (IVF)

Die IVF-Behandlung als eine weitere Methode der ART wird seit Anfang der 80iger Jahre durchgeführt. Bei der IVF werden nach vorheriger Stimulation der Ovarien mehrere reife Eizellen punktiert. Zu den extrakorporal in Kulturmedium befindlichen Eizellen werden bewegliche Spermien zugefügt. Nach der Verifizierung des erfolgreichen Befruchtungsvorgangs nach ca. 15 bis 18 Stunden nach der Insemination können am 2. oder 3. Tag ein, zwei oder drei Embryonen in die Gebärmutterhöhle der Patientin übertragen werden. Die Übertragung von mehr als einem Embryo erhöht zwar die Chance für das Eintreten einer Schwangerschaft, steigert aber gleichzeitig das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft, die wiederum zu Komplikationen führen kann. Aufgrund der niedrigen Befruchtungsrate, der geringen Teilungsrate und der niedrigen zyklusbezogenen als auch kumulativen Schwangerschaftsrate ist jedoch die Prognose für eine erfolgreiche IVF bei einem Patientenkollektiv, welches ausschließlich wegen einer männlichen Infertilität mit der IVF behandelt wurde, am ungünstigsten (39;40). Deshalb gilt heute die IVF bei der Überwindung der schweren idiopathischen männlichen Infertilität als unwirksam (37).

1.1.10.5 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Im Jahr 1992 wurde erstmals das Verfahren der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) angewendet, wobei heute die allgemeine Erfolgsquote für ICSI etwa in der gleichen Höhe wie bei IVF liegt (41). Hierbei wird ein einzelnes Spermium mit Hilfe einer feinen Glaskapillare direkt in eine reife in der Metaphase II befindlichen Eizelle injiziert und dadurch der Befruchtungsvorgang eingeleitet (37).

Die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) hat sich mittlerweile zu einem weltweit etablierten Verfahren der Kinderwunschbehandlung insbesondere in Fällen schwerer männlicher Fertilitätsstörungen entwickelt. Die veröffentlichten Schwangerschaftsraten

nach ICSI-Behandlung bei männlicher Infertilität schwanken zwischen 16,2% und 47,9% (41;42). Silber et al. veröffentlichte bereits 1995 eine Schwangerschaftsrate von 41,7 % nach TESE/ICSI (43). Eine Übersicht über die Behandlungsergebnisse mit ICSI verschiedener Autoren ist in Kapitel Assistierte Reproduktion (de Geyter et al. 2002) (42) zu finden.

Seit dem ersten Bericht einer Schwangerschaft durch ICSI (43) belegten zahlreiche Erfahrungsberichte die hohe therapeutische Effektivität der ICSI bei der Überwindung schwerwiegender Formen der männlichen Infertilität. Die assistierte Reproduktion gewann eine neue Qualität bezüglich des Spektrums der behandelbaren Infertilitätsursachen. Bei schweren Formen der idiopatischen Infertilität sowie bei organischen Formen wie Verschlussazoospermie oder testikulärer Azoospermie besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft durch ICSI. Die ICSI kann sowohl mit kryokonservierten Samenzellen als auch mit kryokonservierten Hoden- oder Nebenhodenspermien erfolgreich durchgeführt werden und eröffnet so bei einer Vielzahl zuvor unbehandelbaren Sterilitätsursachen des Mannes eine konkrete Behandlungsmöglichkeit.

1.2 Organisationsstrukturen

1.2.1 Reproduktionsmedizinische Zentren

Die Zusammenarbeit der an der Behandlung eines kinderlosen Paares beteiligten Mediziner sowie eine sinnvolle Abstimmung aller diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ist eine unabdingbare Voraussetzung für den Erfolg und sollte eigentlich eine Selbstverständlichkeit sein. Doch in der Praxis ist genau diese Zusammenarbeit oft mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden.

Wenn dem Paar eine optimale Betreuung zuteil werden soll, so ist dies nur in engster Kooperation aller in Betracht kommenden Fachdisziplinen möglich (2). So sollte im Idealfall das Paar mit unerfülltem Kinderwunsch in einem interdisziplinären Zentrum betreut werden, damit der Informationsfluss zwischen den Fachdisziplinen optimal gestaltet werden kann. Dies erspart bei den oft langwierigen und aufwendigen Therapien zusätzliche Wege und Wartezeiten und verhindert zudem widersprüchliche Aussagen.

Nach Fischl 2000, der eine Standortbestimmung von Kinderwunschzentren vornahm, gibt es deutschlandweit 121 Kinderwunschzentren (die Zahl erhöht sich ständig), davon 78 private, 34 an Universitätskliniken und neun, die an öffentliche Krankenhäuser angegliedert sind. Recherchen im Internet ergaben, dass unter „Zentrum für Reproduktionsmedizin“ zum großen Teil IVF-Zentren gemeint sind, die hauptsächlich die gynäkologische Seite der reproduktionsmedizinischen Behandlung abdecken (4). Die Kinderwunschzentren unterscheiden sich darin, inwieweit die interdisziplinäre Ausrichtung innerhalb eines Zentrums realisiert ist und in welchem Maße die Einbeziehung der Erforschung neuer Therapiemethoden erfolgt. Diese Gesichtspunkte sind zum großen Teil in den interdisziplinären Einrichtungen, die an ein Universitätsklinikum angegliedert sind, realisiert. Interdisziplinäre Zentren entstanden beispielsweise in Hamburg, Köln, Düsseldorf, Essen, Mainz, Bonn, Leipzig und Gießen.

1.2.2 Das Hessische Zentrum für Reproduktionsmedizin

Das Hessische Zentrum für Reproduktionsmedizin (HZRM) wurde 1999 gegründet. Es vereinigt Wissenschaftler, Ärzte, Pflege- und technisches Personal aus den Zentren für Dermatologie und Andrologie, Urologie und Kinderurologie, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Innere Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie, Psychosomatische Medizin, dem Centrum für in-vitro-Fertilisation (CIF) (seit Januar 2007 „Kinderwunschzentrum Mittelhessen“, Wetzlar) sowie den Instituten Humangenetik, Mikrobiologie, Veterinär Anatomie und Anatomie Zellbiologie. Ungewollt kinderlosen Paaren zu ihrem

Wunschkind zu verhelfen ist die zentrale Aufgabe des „Hessischen Zentrums für Reproduktionsmedizin“. Bis zum Ende 2005 behandelten die Ärzte dort über 15.000 Patienten. Die Kliniker und Forscher des HZRM haben das Ziel, kinderlosen Paaren die bestmögliche medizinische Behandlung zuteil werden zu lassen. Dabei ist die klinische Zielsetzung eng mit der wissenschaftlichen Forschung verknüpft (44).

1.3 Klinische Datenverarbeitung

1.3.1 Grundlagen der Klinischen Datenverarbeitung

1.3.1.1 Datenbanksysteme

1.3.1.1.1 Allgemeines

Ein Datenbanksystem (DBS) ist ein System zur elektronischen Datenverwaltung. Wesentliche Aufgaben eines DBS sind die effiziente, widerspruchsfreie und persistente Speicherung von großen Datenmengen sowie deren Bereitstellung in unterschiedlichen bedarfsgerechten Darstellungsformen für Benutzer und Anwendungsprogramme.

Die beiden Hauptbestandteile eines DBS sind das Datenbankmanagementsystem (DBMS) und die eigentliche Datenbank. Das DBMS, die sogenannte Verwaltungssoftware, organisiert die strukturierte Speicherung der Daten und kontrolliert alle lesenden und schreibenden Zugriffe auf die Datenbank. Die Datenbank ist der logisch zusammengehörige Datenbestand.

Grundlage für die Strukturierung der Daten und ihrer Beziehungen zueinander ist das Datenbankmodell, welches abhängig ist vom eingesetzten DBMS. Man unterscheidet hierarchische, netzartige, relationale und objektorientierte Datenbankmodelle. Darüber hinaus existieren Misch- und Nebenformen, wie zum Beispiel das objektrelationale Modell.

1.3.1.1.2 Historisches

Die Entwicklung von Datenbanken begann in den 60er Jahren im Rahmen von Großrechnersystemen, die für den Mehrbenutzerbetrieb durch Terminals ausgelegt waren. Die Firma IBM entwickelte 1968 als eine der ersten kommerziell verfügbaren und auch heute noch weit verbreiteten Datenbanken das System IMS (Information Management System). Das IMS bietet eine weitgehende Unabhängigkeit von physikalischen Aspekten der Datenspeicherung und basiert auf dem sogenannten hierarchischen Datenmodell. Da ein hierarchisches Datenmodell nur sehr umständlich die Modellierung von Prozessen der realen Welt zuließ, wurde bereits 1970 versucht, das hierarchische Modell zu verbessern. Im Rahmen der DBTG/CodasyI Gruppe (Database Task Group/Conference on Data System Languages) wurde von 1971 bis 1978 ein weitgehend standardisiertes, netzartiges

Datenmodell entwickelt, das Eingang in einige Systeme wie IDMS (Integrated Database Management System) gefunden hat. Zeitgleich entwickelte E. F. Codd die Grundlagen des ersten experimentellen, relationalen Datenbanksystems, das auf den mathematisch fundierten Relationen beruhte (45). Dieser Ansatz wurde von der Firma IBM aufgegriffen und in das SystemR implementiert, welches auf mengenorientiertem Zugriff basierte (46;47).

Später wurde dieses System in SQL/DS und letztendlich in DB2 umbenannt. Mitte der 80er Jahre wurden leistungsfähige, relationale Datenbanksysteme wie SystemR™, Ingres™, Informix™ oder Oracle™ entwickelt und kommerziell angeboten.

Relationale Datenbank-Management-Systeme (RDBMS) spielen heute eine dominierende Rolle sowohl für Klein- und Arbeitsplatzrechner als auch im Bereich der Mittel- und Großrechner und haben hierarchische und netzartige Systeme weitgehend verdrängt. Die Entwicklung und Vermarktung des Systems DB2 durch die Firma IBM (IBM Database 2) für Großrechner führte zur Festigung dieser führenden Position. Die Stärken der RDBMS liegen in der Flexibilität, auf der Basis vorhandener Tabellen Zusammenhänge herzustellen und eine Auswahl der auszugebenden Daten zu treffen (48).

Sie werden in Bereichen eingesetzt, die sich durch große Mengen einfach strukturierter, homogener Daten (Datensätze) auszeichnen.

Anfang der 80er Jahre entwickelten sich objektorientierte Programmiersprachen (z.B. C++, Smalltalk) mit Erfolg und zugleich wurde der Gedanke der Objektorientierung auch in die Datenbankwelt eingebracht. Unzulänglichkeiten, die relationale Modelle aufwiesen, sollten reduziert werden. Mit der Entwicklung des objektorientierten Datenbankmodells eröffnete sich die Möglichkeit, komplexere mehrdimensionale Objekte zu speichern, Operationen mit Objekten durchzuführen, eigene Datentypen zur Klassenbildung von Objekten zu definieren und Objekte miteinander zu verknüpfen.

Rein objektorientierte DBMS sind heutzutage immer noch selten und bedienen meist Spezialanwendungen.

Mischformen wie das objektrelationale Datenbankmodell, welches die Eigenschaften einer relationalen Datenbank mit den Bedürfnissen verknüpft, die objektorientierte Programmiersprachen an ein effizientes DBMS stellen, gewinnen heute immer mehr an Bedeutung (49).

Das erste kommerziell vertriebene DBS, das die objektrelationale Technologie benutzte, war der „Universal Server“ von Informix™. Objektrelationale DBS finden vor allem im multimedialen Bereich (z. B. als interaktive Lernsysteme, web-basierte Informationssysteme oder als Managementsysteme für die digitale Videobearbeitung) breite Anwendung.

1.3.1.1.3 Datenbankmanagementsystem

Das Datenbank-Management-System (DBMS) ist die Software, welche die von den Anwendungsprogrammen verlangten Zugriffe wie Lesen, Ändern, Einfügen und Löschen von Daten auf die Datenbank ausführt. Sie veranlasst die für die Ausführung der Zugriffswünsche notwendigen Operationen auf der physikalischen Ebene und sorgt dafür, dass die Daten in der im externen Schema festgelegten Form an den Anwender abgegeben werden.

Der Begriff DBMS wird im allgemeinen Sinn für ein Informationssystem verwandt, welches die Beschreibung, Speicherung, Manipulation und Wiedergewinnung großer Datenmengen auf permanenten Speichermedien erlaubt. Wichtige Zielsetzungen von Datenbanksystemen sind dabei die Integritätssicherung der Daten, die Unterstützung assoziativer Suche und die Reduktion von Datenredundanz. Zur Integritätssicherung gehören sowohl operationale Garantien, die sich etwa in (weitgehender) Unabhängigkeit von Speicherfehlern ausdrücken, aber auch die Sicherung von Konsistenzbedingungen, die vom Benutzer formuliert werden (47).

1.3.1.1.4 Datenbanksprache

Die von einem Datenbanksystem verwalteten Daten werden als Datenbank bezeichnet, die angebotene Benutzungsschnittstelle als Datenbanksprache. Entsprechend einer gebräuchlichen Unterscheidung wird zwischen zwei Aspekten einer Datenbanksprache differenziert: den Beschreibungsfunktionen der Datenbank in Termen einer sogenannten Data Definition Language (DDL) und den Zugangsfunktionen in Termen einer sogenannten Data Manipulation Language (DML).

Durch Nutzung der DDL wird im Wesentlichen festgelegt, welche Daten in das Datenbanksystem aufgenommen werden dürfen, welche speziellen Konsistenzbedingungen für sie bestehen müssen, und wie sie physikalisch organisiert werden sollen. Die mit der DDL getroffenen Deklarationen machen das Schema oder Design einer Datenbank aus, welches die Grundlage für eine Integritätssicherung aller Einfüge-, Lösch- und Änderungsoperationen ist. Die Strukturierung der Daten kann dabei nach den Regeln abstrakter Datenmodelle erfolgen.

Durch Benutzung der DML werden Datenobjekte in die Datenbank eingebracht und dort verwaltet. Die DML erlaubt in der Regel das Einfügen, Ändern und Löschen sowie die assoziative Suche nach Werten. Alle Operationen der DML stellen dabei sicher, dass die im Schema abgelegten Deklarationen nicht verletzt sind (46;47). Eine weitere Datenbanksprache ist die Data Control Language (DCL), welche verwendet wird, um Berechtigungen zu vergeben oder zu entziehen. DCL ist die Datenüberwachungssprache

einer Datenbank. Die DCL gibt es in unterschiedlichen Systemen in verschiedenen Ausprägungen (47).

Mit der Entwicklung der Structured Query Language (SQL) wurden Elemente der DDL, der DML und der DCL in einer Datenbanksprache zusammengefasst. SQL enthält somit Befehle zur Datendefinition, zur Datenmanipulation und zur Rechteverwaltung. SQL ist heute die wichtigste Sprache für relationale Datenbanksysteme. Sie ist von ANSI und ISO standardisiert und wird von den meisten heute verbreiteten Datenbanksystemen, wie z.B. DB2, Informix, Microsoft SQL Server, MaxDB, MySQL, Oracle, PostgreSQL, Borland Interbase, Firebird, Sybase, SQLite, Lotus Approach oder Microsoft Access unterstützt. Mittlerweile ist der Funktionsumfang von SQL erheblich angewachsen, und es existieren mehrere Varianten der Standards (47;49).

1.3.1.2 Klinische Applikationssysteme

1.3.1.2.1 Allgemeines

Mit der Entwicklung und Einführung von dedizierten Abteilungssystemen vor mehr als 30 Jahren wurden bereits erste Schritte in der Einführung elektronischer Informationssysteme umgesetzt. Diese Abteilungssysteme fungierten allerdings als isolierte Insellösungen, ein Datenaustausch über standardisierte Schnittstellen erfolgte fast gar nicht. Dieses führte in Krankenhäusern zu Redundanzen und inkonsistenten Datenhaltungen (48). Mit der Entwicklung von Schnittstellenstandards wie Health Level 7 (HL7) konnten mittels HL7-ADT-Nachrichten (Admission, Discharge, Transfer) administrative Patientendaten von Patientenverwaltungssystemen (PDVS) an klinische Abteilungssysteme wie z.B. Radiologieinformationssysteme (RIS) oder Laborinformationssysteme (LIS) übermittelt werden. Eine wesentliche Beschleunigung der Kommunikationsprozesse im Krankenhaus konnte durch die patientenbezogene Rückmeldung von Befunden aus den Abteilungssystemen an das Klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) erreicht werden (48).

1.3.1.2.2 Krankenhausinformationssysteme (KIS)

Ein Krankenhausinformationssystem (KIS) ist die Gesamtheit aller informationsverarbeitenden Einheiten zur Bearbeitung medizinischer und administrativer Daten im Krankenhaus (49). Die wesentlichen Funktionen sind die Verwaltung von Patientenstammdaten, die Planung und Erfassung von medizinischen Leistungen, die Abrechnung der erbrachten medizinischen Leistungen nach OPS-Schlüssel (Operationen- und Prozedurenschlüssel) bzw. DRG-Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups) gegenüber Krankenkassen, Krankenversicherungen und Selbstzahlern sowie die Erfassung der Krankheitsdaten nach dem ICD-Schlüssel (International Classification of Diseases).

1.3.1.2.3 Klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS)

Ein Klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS) stellt den zentralen EDV-Arbeitsplatz in seiner gesamten Funktionalität für das Krankenhauspersonal bereit. Zu beobachten ist eine Weiterentwicklung des Funktionsumfangs von der reinen Dokumentation bis hin zur aktiven Prozessunterstützung.

Bestandteile eines KAS können klinische Informationssysteme, Abteilungssysteme wie Patientendatenmanagementsysteme (PDMS) oder Befundserver sein. KAS zeichnen sich vor allem durch eine Querschnittsfunktionalität für einen flächendeckenden Einsatz im Krankenhaus aus, während PDMS in speziellen Funktionsbereichen möglichst umfangreiche Funktionalität anbieten (49).

1.3.1.2.4 Klinische Informationssysteme (KIS)

Unter klinischen Informationssystemen versteht man im Gegensatz zum Krankenhausinformationssystem (KIS) spezielle klinische Applikationssysteme. Ein klinisches Informationssystem bietet eine erweiterte Funktionalität in einem speziellen Funktionsbereich des Krankenhauses (z.B. Radiologie-Informationssystem (RIS), Labor-Informationssystem (LIS)).

1.3.1.2.5 Informationssysteme in der Reproduktionsmedizin

Ein kommerziell verfügbares System ist das Produkt PowerMed Andrologie, ein für niedergelassene Praxen spezialisiertes Programm. Kurzzeitig auf dem Markt war das Programm Andrology, IUI & IVF for Windows, auf Basis von Oracle 7, ein für große Fertilitätszentren entwickeltes Programm. Der hohe Preis und die aufwändigen Hardwareanforderungen waren mögliche Ursachen für die geringe Verbreitung und die alsbaldige Einstellung der Entwicklung.

Das Programm UCH InfertilityDatabase System 4.x, welches ursprünglich für IVF-Zentren entworfen wurde, besitzt zusätzlich ein andrologisches Modul und zeichnet sich durch ein Workflow-Management-System aus. Nachteilig sind die hohen Lizenzkosten.

Das Produkt RecDate® ist eine kommerzielle Software-Applikation für die Reproduktionsmedizin der Firma Serono GmbH (Unternehmen der Merck Serono S.A. Schweiz), welche auf Basis der Software-Entwicklungsumgebung FileMaker Pro programmiert wurde. RecDate® basiert auf einem relationalen Datenbankmodell, es ermöglicht die Datenerfassung, Dokumentation und Auswertung der für die Behandlung der Infertilität relevanten Daten und bietet Funktionen eines Praxisverwaltungsprogramms (50). Die Applikation wird hauptsächlich als Praxissoftware für IVF-Zentren genutzt. Aus RecDate® ist ein Datenexport in das DIR-Erfassungsprogramm DIR-pro realisiert, welches vom Deutschen IVF-Register (DIR) entwickelt wurde. Es bietet jedoch keine ausreichende

Basis zur Workflowunterstützung für ein interdisziplinäres Reproduktionsmedizinisches Zentrum.

Ein weiteres kommerzielles klinisches Spezialprogramm für die Andrologie und die Reproduktionsmedizin ist das Programm Winsperm[®], das von einer Arbeitsgruppe der Universität Leipzig entwickelt wurde (8). Es wurde auf der Basis des von MS Access (Microsoft[™] USA) entwickelt. Das Programm Winsperm[®] zeichnet sich durch ein Workflow-Management-System und zahlreiche Spezialfunktionen für die interdisziplinäre Behandlung von Kinderwunschpaaren aus. In Winsperm[®] wird das Paar mit den verschiedenen Untersuchungen, Therapieverfahren und Ergebnissen als komplexe Einheit betrachtet. Das Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster hat das kommerzielle System Winsperm[®] mit dem Ziel der Workflowoptimierung in der Andrologie durch die Eigenentwicklung Androbase auf der Basis des relationalen DBS MySQL (MySQL AB, Uppsala, Sweden, <http://www.mysql.com>) abgelöst (51). Androbase wurde in HTML (Hypertext Markup Language, <http://w3.org>) und PHP (Hypertext Processor, ursprünglich Personal Homepage Tools, <http://php.net>) entwickelt. Die Inputmasken wurden mit der Softwareapplikation Macromedia Dreamweaver (Version MX 2004, Macromedia, San Francisco, CA, USA) entwickelt.

Aufgrund der lokalen Gegebenheiten am HZRM Giessen, der Notwendigkeit einer Anpassung an spezielle Arbeitsabläufe in der interdisziplinären Andrologie wurde von der Anschaffung eines kommerziell verfügbaren Systems Abstand genommen und eine Eigenentwicklung auf der Basis des existierenden Klinischen Arbeitsplatzsystems KAOS angestrebt.

1.3.1.3 Registerdatenbanken

1.3.1.3.1 Register und Registerdatenbanken

Traditionell werden Register als Instrumente der epidemiologischen Forschung verstanden (52). Registerdatenbanken haben die Aufgabe, Zielpopulationen entsprechend der spezifischen Fragestellungen epidemiologischer und klinischer Studien vollständig und repräsentativ abzubilden. Zusätzlich leisten sie heute einen wesentlichen Beitrag im Bereich der Qualitätssicherung und der Versorgungsforschung. Um dem vergrößerten Aufgabenspektrum gerecht zu werden, müssen Register gesteigerten methodischen Anforderungen genügen. Die Organisation und das Datenmanagement sollten sich an den Anforderungen orientieren, die für randomisierte kontrollierte Studien selbstverständlich geworden sind. Bei der Auswertung ist eine über die Grundauszählung hinausgehende komplexe statistische Modellbildung unbedingt erforderlich, um die unausweichlichen Probleme mit der internen Validität von Vergleichen innerhalb von Registern zu minimieren. Erfüllen Register diese Voraussetzungen, so sind sie wertvolle durch keine anderen

Instrumente zu ersetzende aktuelle Informationsquellen über die Ausbreitung von Krankheiten und Risikofaktoren (52). Sie enthalten zudem Informationen über die Verbreitung und praktische Bewährung von präventiven Maßnahmen und Therapien, deren allgemeine Wirksamkeit allerdings durch randomisierte kontrollierte Studien belegt sein sollte. Bekannte Register sind z.B. das deutsche Krebsregister und das Deutsche IVF-Register (DIR). An der Universität Giessen wird z.B. im Bereich der Andrologie ein Hodenbiopsieregister geführt, welches eine der größten Sammlungen an Biopsiematerial weltweit enthält (44).

1.3.1.3.2 Das Deutsche IVF-Register (DIR)

Das Deutsche IVF-Register (D-I-R) ist eine Einrichtung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e.V.) und wird von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (AGGEF) und dem Bundesverband reproduktionsmedizinischer Zentren (BRZ) getragen. Sitz der Bundesgeschäftsstelle des DIR ist die Landesärztekammer Schleswig-Holstein unter der Schirmherrschaft der Bundesärztekammer in Köln (53). Für Deutschland liegen Daten des IVF-Registers (DIR) zu reproduktionsmedizinischen Behandlungen seit 1982 vor.

Bis zur Novellierung der Richtlinie im Jahr 1998 stellte das D-I-R einen freiwilligen Zusammenschluss aller in Deutschland die Techniken der assistierten Reproduktion ausübenden medizinischen Einrichtungen dar. Seit 1998 ist die Teilnahme verpflichtend geworden (54).

Das IVF-Register wurde als Dokumentationszentrum zum Zwecke der Verfahrens- und Qualitätssicherung eingerichtet mit dem Ziel einer verpflichtenden vollständigen Erfassung aller in Deutschland durchgeführten Behandlungen, einer vollständigen Verfolgung aller erzielten Schwangerschaften und der geborenen Kinder, sowie einer neutralen Kontrolle der praktizierenden Zentren.

Aufgabe des deutschen IVF-Registers ist die getreuliche Abbildung der Behandlungen mittels der Techniken der assistierten Reproduktion in Deutschland und deren Ergebnisse. Im Jahre 2004 wurden 61.724 reproduktionsmedizinische Behandlungen in Deutschland dokumentiert, im Vergleich zu 107.675 im Vorjahr (55). 2005 wurden nur noch 58800 Behandlungen dokumentiert, was als Resultat der deutschen Gesundheitspolitik aufzufassen ist und einen Rückgang der Kinderwünsche oder mangelnde Erfassungsqualität widerspiegelt(56).

Das IVF-Register basiert auf der Arbeitsleistung der einzelnen Zentren, die durch kontinuierliche Dateneingabe für den eigentlichen Inhalt und das auszuwertende Datenmaterial sorgen. Als zentrales Erfassungsprogramm für die registerrelevanten Daten dient die Software DIR-pro, die vom DIR entwickelt wurde und für jedes IVF-Zentrum

kostenlos verfügbar ist. Derzeit ist nur das kommerziell verfügbare Programm RecDate® in der Lage, die dokumentierten Behandlungsdaten direkt nach DIR-pro und damit in das DIR zu importieren.

Zur Erweiterung des Anbieterkreises wird derzeit ein Pflichtenheft erarbeitet, das Spezifikationen zur Erstellung eines solchen Produktes beinhaltet. Die Ausführungen wurden in Abstimmung mit den bereits in Deutschland entwickelten Datensätzen für die Software-Produkte IVF-C, MEDIS, DIR und KIS-RecDate vorgenommen. Es wurde bereits begonnen, einen internationalen Abgleich des Datensatzes durchzuführen. Hierbei mussten die entsprechenden Schwerpunkte und rechtlichen Bestimmungen der einzelnen Länder (Spender-Programme, Transfer von mehr als drei Embryonen etc.) berücksichtigt werden. Die technische Realisierung richtet sich nach gängigen Aspekten der Medizininformatik, wie sie beispielsweise im Handbook of Medical Informatics von van Bommel et al. dargestellt werden (57).

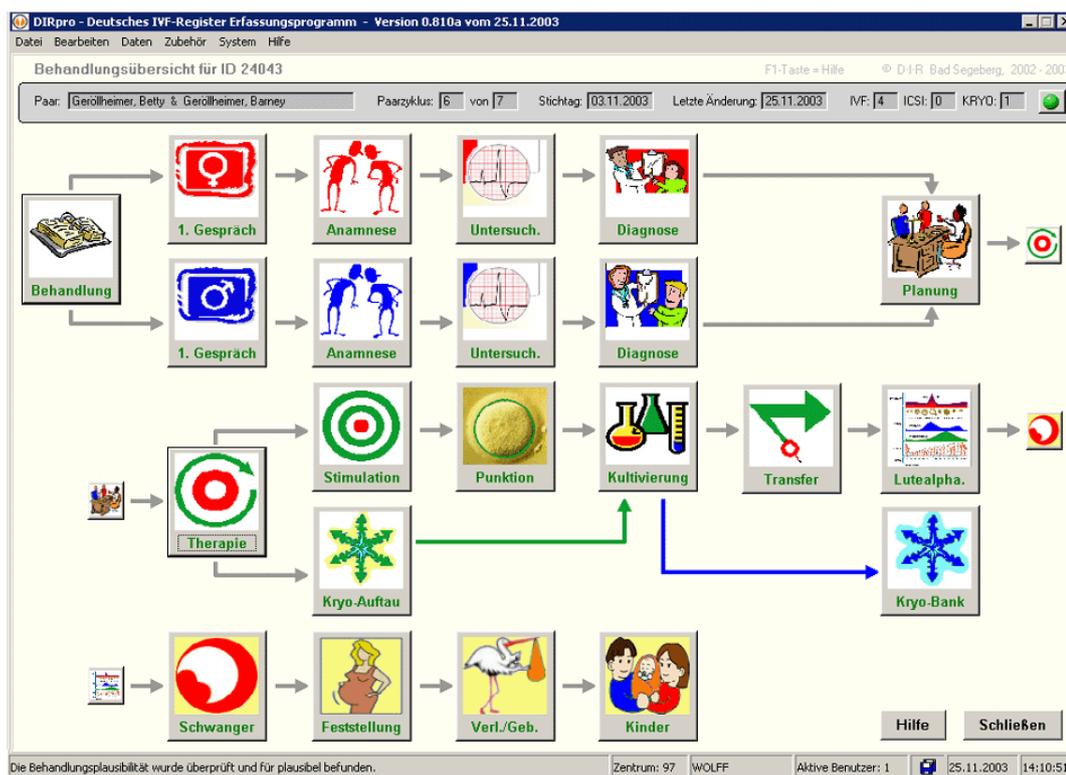


Abbildung 1: Erfassungsprogramm des Deutschen IVF-Registers DIR-pro

1.3.1.4 Kommunikation

1.3.1.4.1 Health-Level 7

Health Level 7 (HL7) ist ein internationaler Standard für den Austausch von Daten zwischen Computersystemen im Gesundheitswesen. Die Zahl 7 der Bezeichnung bezieht sich auf die Schicht 7 des ISO/OSI-Referenzmodells für die Kommunikation (ISO7498-1) und drückt damit aus, dass hier die Kommunikation auf Applikationsebene beschrieben wird (49;58). Der ursprünglich aus den USA stammende Ansatz ist im Laufe der letzten zehn Jahre zu einem internationalen Standard geworden, auch dank vieler internationaler Benutzergruppen (darunter die HL7-Benutzergruppe in Deutschland e.V. und die Sciphox-Initiative), die seit langem an der Weiterentwicklung von HL7 mitwirken. Mittlerweile wird HL7 weltweit eingesetzt.

Mit dem Health Level 7 (HL7) steht der Medizintechnik ein internationaler Standard für Dateiformate und Protokolle zum Austausch von medizinischen Datensätzen zur Verfügung. HL7 Version 3, die neue Generation des Standards, basiert auf einem objektorientierten Informationsmodell und einer XML-Darstellung für Dokumente und Nachrichten (47) und stellt unter anderem einen Standard zur Strukturierung, zum Inhalt und zum Austausch medizinischer Dokumente, die so genannte Clinical Document Architecture (CDA), zur Verfügung. Dabei steht der Informationsaustausch im gesamten Gesundheitswesen im Vordergrund. Der Standard formuliert ein technisches Rahmenwerk, das festlegt, wie die Inhalte gespeichert und übermittelt werden.

1.3.1.4.2 Kommunikationsserver

Ein Kommunikations-Server ist entweder ein eigenständiger Rechner oder eine Sammlung von Hard- und Softwaremodulen, die verschiedene Informationssysteme miteinander verbinden. Kommunikationsserver setzen dabei die unterschiedlichen Kommunikationsprotokolle der einzelnen Informationssysteme über einen internen Standard auf die der anderen Systeme um. Dies ermöglicht eine sternförmige Kommunikationsarchitektur und reduziert dadurch den Aufwand für nötige Schnittstellenanpassungen (47).

1.3.1.5 EDV-Umgebung in Gießen

1.3.1.5.1 Das Krankenhausinformationssystem

Im Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH Standort Giessen wird als KIS das System ORBIS® (AGFA™ Health Care, Belgien) für die administrativen Verfahren wie Finanzbuchhaltung, Anlagenbuchhaltung, Kosten- und Leistungsabrechnung sowie für die Patientenverwaltung eingesetzt.

Basierend auf dem Prinzip einer eindeutigen Patienten-Identifikationsnummer (PAT-ID) sowie einer dem Patienten zugeordneten Fall-Identifikationsnummer (Fall-ID) die ausschließlich das System ORBIS® generiert, werden über die standardisierte HL7-Schnittstelle die Patientendaten kommuniziert. In umgekehrter Richtung werden abrechnungsrelevante klinische Daten über HL7-Nachrichten an das System ORBIS® zurückgemeldet.

1.3.1.5.2 Klinisches Arbeitsplatzsystem KAOS

Integraler Bestandteil des KIS mit Fokus auf die zum Patienten erhobenen klinischen Daten ist das KAS KAOS. Das KAOS (Klinisches Administrations- und Organisationssystem) deckt als Eigenentwicklung des Universitätsklinikum Giessen wesentliche funktionale klinische Anforderungen ab, die in Tabelle 5 präzisiert sind.

Tabelle 5: Wesentliche Anwendungsmodule des KAS KAOS

KAOS-MED	Klinische Basisdokumentation, Stationsmanagement für Ärzte (klinische Dokumentation, Schriftgut, Leistungsanforderung und Leistungsdokumentation)
QS-MED	Qualitätssicherung
KAOS-KARDIO	Dokumentation und Qualitätssicherung für die Kardiologie und Angiologie
KAOS-CARE	Stationsmanagement Pflege (Pflegedokumentation, Leistungsanforderung und Leistungsdokumentation)
KAOS-DISPO	Terminplanung
KAOS-KIK	Kinderkardiologie
KAOS-MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
KAOS-Neuro	Neurologie
KAOS-OP	OP-Management
KAOS-MAWI	Materialwirtschaft
KAOS-Bettenplanung	Bettenplanung
KAOS-Krankentransport	Krankentransport

Das KAS KAOS besitzt einen in allen Abteilungen eingesetzten Standard-Kernel (zentraler Bestandteil Systems, in welchem die Prozess- und Datenorganisation festgelegt ist und auf den alle weiteren Softwarebestandteile des Systems aufbauen) im klinischen Bereich mit spezifischen Ergänzungen, welche die speziellen medizinischen Anforderungen der einzelnen Abteilungen abdecken. Die zentralen Komponenten der KAOS-Applikation basieren auf dem DBMS Oracle und sind auf einem Sun-Solaris-Server realisiert. Der KAOS-Applikation liegt ein relationales Datenbankmodell zu Grunde. Als Entwicklungssoftware wurde die Programmiersoftware Gupta/Centura SQLWindows/32 (Modulo3 GmbH) verwendet. Abbildung 2 zeigt die Anwendungsoberfläche der KAOS-Applikation.

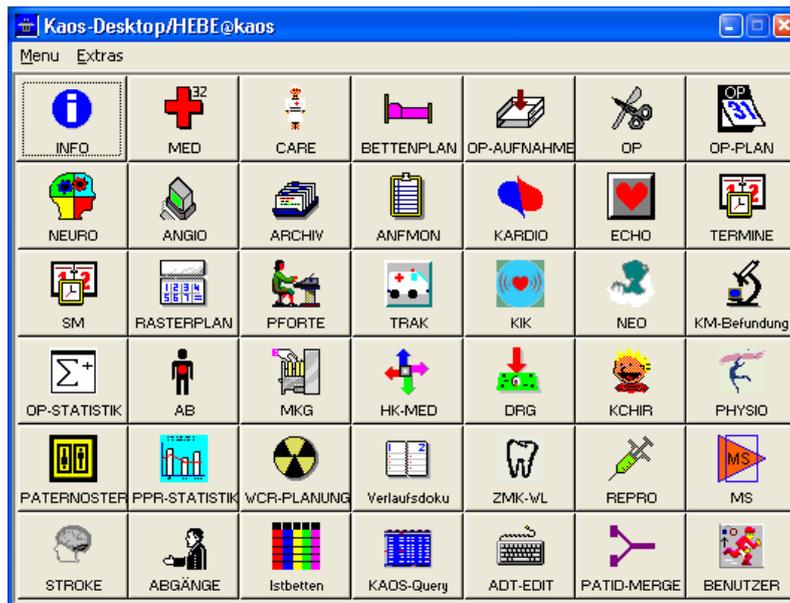


Abbildung 2: Anwendungsoberfläche KAS KAOS

Der Zugriff auf die jeweiligen KAOS-Anwendungen wird durch eine zentrale KAOS-Benutzerverwaltung realisiert, so dass nur autorisierte Anwender Zugriff auf ihre jeweiligen Daten haben. Die Autorisierung erfolgt für jeden Benutzer mit seinem KAOS-Benutzernamen und dem zugehörigen Passwort. Es erfolgt eine dezidierte Rechtevergabe auf die jeweiligen Anwendungen.

Das KAS KAOS kommuniziert über standardisierte HL7-Schnittstellen mit den klinischen Subsystemen wie dem Laborinformationssystem (LIS), Radiologieinformationssystem (RIS), Bildarchivierungssystem (PACS) (ehemals MEDOS AG, Langenselboldt, heute Ortivus AB, Schweden), mit dem Intensivinformationsmanagementsystem (IMS) ICUData (IMESO GmbH, Deutschland), dem Anesthesieinformationsmanagementsystem (AIMS) NarkoData® (IMESO GmbH, Deutschland) sowie mit dem Krankenhausinformationssystem ORBIS® (Agfa).

1.3.1.5.3 Klinische Informationssysteme

Neben den integrierten KAOS-Applikationen gibt es in einigen Bereichen der Klinik zusätzliche klinische Informationssysteme für spezifische Funktionsbereiche. Dazu gehören wie in 1.3.1.5.2 bereits erwähnt das RIS/PACS Medos, das AIMS NarkoData, das IMS ICUData. Einige hier nicht genannte klinische Informationssysteme, die beispielsweise für spezielle klinische Anwendungen und deren Auswertung eingesetzt werden, sind derzeit noch nicht in das KIS integriert und stellen sogenannte Inselsysteme dar. Dieses liegt darin begründet, dass diese Systeme proprietär sind und keine standardisierten Schnittstellen anbieten, teilweise veraltet sind oder nur durch enormen Programmieraufwand und Schnittstellenanpassungen zu integrieren sind.

1.3.1.5.4 Kommunikationsserver

Den Stammdatenaustausch und die Leistungsrückmeldung zwischen den verschiedenen Systemen realisiert ein zentraler Kommunikationsserver auf Basis des HL7-Standard, der gleichzeitig zur Anbindung anderer Nicht-KAOS-Applikationen auf der klinischen Systemebene sowie des Befundservers und der Bilddatenbank dient.

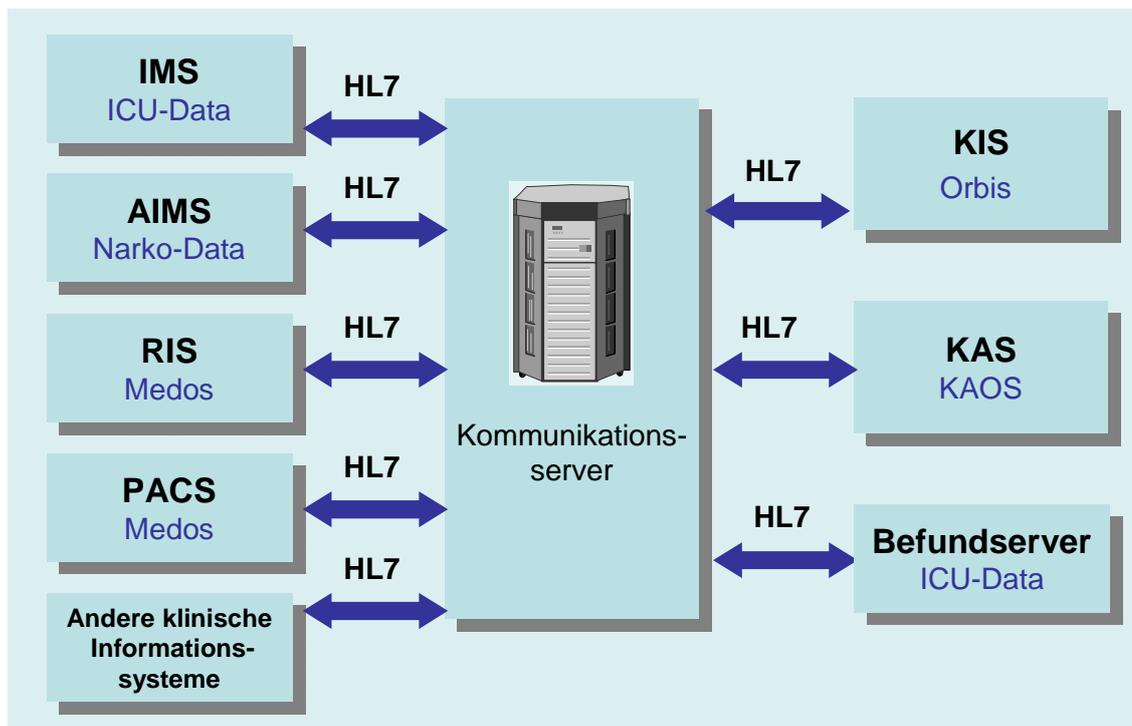


Abbildung 3: Kommunikationsstruktur der Informationssysteme der Uniklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

1.3.1.5.5 Informationssysteme in der Reproduktionsmedizin in Gießen

Zum HZRM im Universitätsklinikum Gießen gehören die andrologische Ambulanz der Klinik für Urologie, die andrologische Ambulanz der Klinik für Dermatologie und Andrologie, das klinisch andrologische Labor, eine Abteilung der Veterinär-Anatomie für die histologische Begutachtung von Hodenbiopsien, die Kryospermabank sowie das Centrum für In-vitro-Fertilisation (CIF), welches in der Frauenklinik der Universitätsklinik Gießen angesiedelt war (seit 01.01.2007 Kinderwunschzentrum Mittelhessen, Wetzlar). Die Ambulanzen der urologischen sowie der dermatologischen Klinik sind mit KAS Arbeitsplätzen ausgestattet und es stehen die KAS-KAOS Funktionen zur Patientenerfassung, Diagnoseverschlüsselung und Arztbriefschreibung zur Verfügung. Die Daten zur TESE und zur Kryokonservierung von Ejakulaten und Hodengewebeproben werden derzeit in einer separaten nichtvernetzten lokalen Accessdatenbank (Microsoft™ Access 95) erfasst. Dazu muss der Patient jeweils

neu angelegt und geführt werden. Andrologische Arztbriefe in der Klinik für Dermatologie und Andrologie werden mit Hilfe einer Makroanwendung auf der Basis von MicrosoftTM Office 95 generiert und ausgedruckt. Die histologischen Befunde der Hodenbiopsien werden derzeit in einer Tabellenkalkulation erfasst und lokal gespeichert. Die Patienten-Stammdaten müssen jeweils lokal erfasst werden. Das Zentrum für In-vitro-Fertilisation dokumentiert die gynäkologischen Daten der Kinderwunschpatienten in einer lokalen Datenbank auf Basis von MS AccessTM (MicrosoftTM, USA). Somit werden zwar Patienten bereits digital erfasst, es kann jedoch kein Datenaustausch zwischen den Teilzentren stattfinden.

2 Aufgabenstellung

2.1 Problemstellung

Bei einem interdisziplinär arbeitenden Behandlungsverbund wie in der Reproduktionsmedizin ergeben sich besondere Anforderungen an die Verfügbarkeit von Informationen. Alle Daten über die Erkrankung des Patienten und dessen Behandlung werden in der herkömmlichen Patientenakte in Papierform abgelegt. Dieses Modell hat sich zwar prinzipiell bewährt, bringt jedoch wesentliche Probleme der Verfügbarkeit der Patientendaten mit sich.

Einerseits können Akten verloren gehen, damit ist zusammenhängendes Wissen nicht mehr abrufbar. Andererseits kann die Akte nur jeweils an einem Ort vorliegen, das heißt, sie kann auch nur an einem Ort eingesehen und erweitert werden. Wenn mehrere Fachgruppen gleichzeitig an der Behandlung des Patienten beteiligt sind, werden zwangsläufig mehrere Akten erstellt, die wenn möglich mit den zur Behandlung relevanten Befunden gefüllt werden. Mehrere Akten bedeuten zwangsweise, dass man in jeder Akte nur einen Teil der Informationen über den Patienten findet (Informationslücke) und gleichzeitig, dass Informationen mehrfach angelegt werden müssen (Redundanz).

Wenn der Arzt nur einen Teil der Informationen zur Verfügung hat, muss er häufig Entscheidungen auf einer unzureichenden Wissensbasis treffen.

Grundsätzlich wird das Szenario um die Verfügbarkeit der Informationen umso komplexer, je mehr Personenkreise an der Behandlung beteiligt sind. Im Falle eines interdisziplinär geführten Zentrums könnte dies zu Unübersichtlichkeit und Informationsdefiziten führen. Befunde werden nach wie vor ausgedruckt und die Akte wird weiter in Papierform geführt. Diese schwierige Datenverteilung verlangt selbst für einfache Auswertungen auf niedrigster Ebene eine zeitaufwändige Datenakquisition.

Die beschriebenen Probleme lassen sich mit der Einführung eines interdisziplinären Informationssystems für die Reproduktionsmedizinische Behandlung lösen. Dabei muss gewährleistet sein, dass alle Aspekte der Papierakte auch in der digitalen Akte konsequent umgesetzt werden. Um die Umsetzung in der klinischen Routine zu ermöglichen, muss jeder Aspekt des reproduktionsmedizinischen Workflow in der verwendeten Software abbildbar sein. Bezüglich der veralteten und unzureichenden Hardwareausstattung und der zum Teil als Inselösung vernetzten Rechner besteht für die Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Giessen dringend Handlungs- und Modernisierungsbedarf.

Es besteht die Notwendigkeit, die proprietären Systeme wie TESE-Datenbank, Kryospermadatenbank, separate Arztbriefschreibung, lokale Excelbefunddatenbanken

abzulösen und die verteilte Datenhaltung zu minimieren. Es existiert bisher keine Anwendung, die für die beteiligten Institutionen im HZRM fachübergreifend nutzbar ist, so dass allen beteiligten Ärzten am reproduktionsmedizinischen Behandlungsprozess der gesamte Befunddatensatz des behandelten Paares zur Verfügung steht. Die Datenbasis als Voraussetzung für interdisziplinäre Analysen ist derzeit noch unzulänglich. Der logistische Aufwand zur Datensammlung für die klinische reproduktionsmedizinische Forschung ist enorm und muss minimiert werden. Eine fachübergreifende Gesamtanalyse über die im HZRM behandelten Paare kann auf der Basis des derzeitig verteilten Datenguts kaum gegeben werden.

Es besteht die Notwendigkeit einer einheitlichen von allen beteiligten Fachdisziplinen des HZRM nutzbaren Plattform zur interdisziplinären Behandlungsdokumentation und Auswertung.

2.2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung eines Integrierten Andrologischen Informationsmanagementsystems (IAIMS) innerhalb des klinischen Arbeitsplatzsystems, um die Daten sowohl den behandelnden Ärzten als auch Daten für die Forschung zur Verfügung stellen. Die Aufgabe besteht in der Konzeptionierung und Implementierung des IAIMS. Auf dieser Basis soll in einer Pilotphase exemplarisch eine retrospektive Datenerfassung der reproduktionmedizinischen Behandlungsfälle vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 erfolgen.

Auf der Grundlage dieser erfassten Daten erfolgt eine epidemiologische interdisziplinäre Analyse mittels der statistischen Exploration. Dabei ist zunächst ein Gesamtüberblick über die im oben genannten Zeitraum behandelten Patienten mit deren Altersstruktur und der Verteilung der erfassten Hauptdiagnose zu erstellen. Ferner sollen unter Einbeziehung der Nebendiagnosen spezielle Patientengruppen betrachtet werden, wobei die Alterstruktur, die Verteilung der Diagnosen sowie die Erfolgsparameter der reproduktionsmedizinischen Behandlung untersucht und dargestellt werden sollen.

3 Methodik

3.1 Konzept

3.1.1 Der andrologische Workflow

3.1.1.1 Allgemeines

Zunächst erfolgte die Abbildung des andrologischen Workflow. Auf dieser Grundlage wurde eine Systembedarfsanalyse durchgeführt. In der Planungsphase wurde ein inhaltliches Konzept erstellt, welches die Basis für das Datenbankdesign, die Entwicklung der Tabellen, das Maskendesign und die Menüsteuerung darstellte.

Im folgenden Abschnitt wird kurz der schematische formale Ablauf der andrologischen Kinderwunschsprechstunde beschrieben. Dabei sollen Vorgänge, zeitliche Abläufe, lokale Aspekte sowie Aspekte der Dokumentation im Vordergrund stehen.

Es sollen wichtige Details zum Ablauf im Hinblick auf die anstehenden Veränderungen aufgezeigt werden, die mit der Einführung eines digitalen Systems verbunden sind. Dabei können oft scheinbar unwichtige Details zum besseren Verständnis des Arbeitsablaufs beitragen, woraus später eine optimale Anpassung des Systems an den klinischen Workflow erreicht werden kann. Es sollen vor allem Wege, die zurückgelegt werden, Ortswechsel, die während der Untersuchung stattfinden, sowie der zeitliche Ablauf festgehalten werden.

Die medizinischen Hintergründe wurden bereits in Kapitel 1.1.5 beschrieben.

Die andrologische Beratung, Behandlung und Therapie kann im Uniklinikum Giessen sowohl in der andrologischen Abteilung der Urologie als auch in der andrologischen Abteilung der Dermatologie durchgeführt werden.

Der Patient wird dazu jeweils in der entsprechenden Abteilung im KIS Orbis aufgenommen. Seine Stammdaten liegen dann bereits im KAS vor.

In der andrologischen Sprechstunde kann sowohl der Patient allein als auch das Paar mit unerfülltem Kinderwunsch gemeinsam vorstellig werden.

3.1.1.2 Anamnese

Die Kinderwunschsprechstunde beinhaltet zunächst die andrologische Anamnese, die in Form eines halbstrukturierten Interviews durchgeführt wird.

Der Arzt sitzt dazu dem Patienten im Sprechzimmer gegenüber und notiert sich derzeit noch handschriftlich alle anamnestischen Angaben des Patienten bzw. des Paares, die

angelehnt an ein einheitliches Schema auf der Grundlage der Vorgaben der WHO abgefragt werden.

3.1.1.3 Körperlich klinische Untersuchung

Der Anamnese folgt zunächst in der Regel die allgemeine körperliche Untersuchung des Patienten. Diese kann im selben Raum oder in einem der benachbarten Sprechzimmer stattfinden.

Während der körperlichen Untersuchung, die zunächst hauptsächlich aus Begutachtung und Palpation besteht, werden alle medizinischen Einzelheiten nach einer bestimmten festgelegten Reihenfolge untersucht und auf Papier dokumentiert.

Die klinische Untersuchung beinhaltet ebenfalls die sonographische Diagnostik. Dazu begibt sich der Arzt in ein spezielles Untersuchungszimmer mit Sonographiegerät. Die Dokumentation der sonographischen Ergebnisse erfolgt im allgemeinen im Sprechzimmer, spezielle gemessene Werte müssen aber auch im Untersuchungszimmer dokumentiert werden können. Der Arzt hat ein spezielles Sonographieblatt, das in das entsprechende Untersuchungszimmer mitgenommen und dort ausgefüllt wird.

3.1.1.4 Ejakulatuntersuchung

Nach Abschluss der klinischen Untersuchung ist in vielen Fällen die Abgabe einer Ejakulatprobe erforderlich. Die Probe wird im andrologischen Labor untersucht und alle Parameter werden zunächst auf einem speziellen Laborbogen handschriftlich eingetragen. Nach Aufruf bzw. Aufnahme der Stammdaten des Patienten und Eingabe der Daten in ein dafür vorgesehenes Formular der lokalen Accessdatenbank (Access 95, basierend auf MS Windows NT 4.0) wird ein Spermogramm ausgedruckt, welches in der Papierakte abgelegt wird. Das Spermogramm erhält der Patient ggf. auch als Kopie zur Mitnahme für weiterführende Untersuchungen anderer reproduktionsmedizinischer Fachgebiete (z.B. gynäkologische Abteilung oder CIF, welche die Untersuchung der Partnerin vornimmt).

3.1.1.5 Endokrinologische Untersuchung

Die endokrinologische Untersuchung einer Blutprobe erfolgt in der Regel im „Klinisch Endokrinologischen Diagnostikum“ (KED), welches als interdisziplinäres Gemeinschaftslabor im Klinikum angesiedelt ist. Die Laborwerte werden derzeit auf Aufklebern aus dem Zentrallabor in die andrologische Abteilung geschickt und in die Akte eingeklebt. Die Daten liegen ebenfalls in digitaler Form im KAS KAOS vor.

3.1.1.6 Op-Dokumentation

Die Dokumentation des operativen Eingriffs (Hodenbiopsie, MESA, TESE, Vasektomie; Vasovasostomie etc.) erfolgt auf Papier am Ort und zum Zeitpunkt des Eingriffs. Das Formular wird in die entsprechende Akte einsortiert.

3.1.1.7 Histologische Untersuchung

Die Histologische Untersuchung von Hodenbiopsien wird sowohl in der Hautklinik als auch im Gebäude der Veterinäranatomie durchgeführt. Die Patientendaten sowie die histologischen Daten der Gewebeprobe werden in der Veterinäranatomie in einer lokalen Exceldatei erfasst bzw. lediglich in Papierform in die Patientenakte aufgenommen.

3.1.1.8 TESE-Test

Der TESE-Test wird im andrologischen Labor durchgeführt. Der TESE-Test wird derzeit in einer lokalen Datenbank dokumentiert und dann als Ausdruck in der Akte abgelegt und archiviert.

3.1.1.9 Kryokonservierung von Ejakulaten und Hodengewebs- (TESE) Proben

Die Dokumentation der Kryokonservierungen erfolgt in einer separaten lokalen Datenbank. Ein Ausdruck des Dokumentationsformulars wird in die Papierakte gelegt.

3.1.2 Systembedarfsanalyse und inhaltliches Konzept

Bei der Systembedarfsanalyse wurden die Anforderungen der jeweiligen Fachgebiete in Form von semistrukturierten Interviews mit den Ärzten des HZRM erarbeitet. Die Interviews betrafen die Fachgebiete Andrologie, Histologie, Endokrinologie, Humangenetik, und Gynäkologie.

Die Ergebnisse der Befragung wurden strukturiert, priorisiert und visualisiert, um auf dieser Grundlage einen inhaltliches Konzept für das IAIMS zu erarbeiten. Entsprechend des aufgenommenen Arbeitsablaufes der an der interdisziplinären Behandlung beteiligten Abteilungen wurden unter Verwendung aller bisher eingesetzten Formulare in Papierform Skizzen und Vorlagen für elektronische Formulare erstellt. Es wurden alle Parameter, die während der Behandlung und Diagnosestellung erhoben werden, in diese Vorlagen eingearbeitet. In gemeinsamen Besprechungen wurden diese Vorlagen vorgestellt, bearbeitet und abgestimmt. Besondere Aufmerksamkeit verlangten dabei Formulare bzw. Arbeitsschritte, die von unterschiedlichen Abteilungen gemeinsam genutzt werden sollen.

Herausforderungen ergaben sich bei den Feinabstimmungen über gemeinsames Vorgehen im zukünftigen Behandlungsablauf, was in der Vergangenheit nicht notwendig gewesen war.

Für die andrologische Behandlung in der Hautklinik und die andrologische Behandlung in der Urologischen Klinik wurde ein gemeinsames Workflowkonzept erarbeitet, das in erster Linie die Reihenfolge der Arbeitsschritte, die Priorisierung der aufzunehmenden klinischen Daten und die abzubildenden Parameter zum Inhalt hatte.

Unter dem Aspekt der Analysefähigkeit des Systems stand im Vordergrund, dass jeder Parameter entweder als Zahl, als Textauswahl aus bereits vorkonfigurierten Auswahllisten bzw. als ja/nein-Entscheidung einzugeben ist, um später Datenanalysen durchführen zu können. Freitext wurde nur als Ergänzung bzw. Kommentar zugelassen. Dabei stand eine ergonomische, intuitive und zeitsparende Dateneingabe im Vordergrund, die wiederum Grundlage für die Akzeptanz des Systems in der klinischen Routine darstellt.

Als Ergebnis entstand ein auf die notwendigen Funktionalitäten beschränkter Planungsvorschlag. Auf der Grundlage dieses Konzepts konnten das Datenbankdesign, die Entwicklung der Tabellen, die Festlegung der Datenfelder und -formate, die Entwicklung der Masken sowie der funktionellen Steuerung des IAIMS KAOS-Repro erfolgen.

3.1.3 Entwicklungsmethodik

Bei der Erarbeitung des Konzepts standen zwei Hauptanforderungen im Vordergrund, die ein IAIMS erfüllen muss.

Ziel1: Das IAIMS soll in der Routine einsetzbar sein. Deshalb müssen die Aspekte für eine Akzeptanz im Klinikalltag erfüllt sein. Die Anwendung soll für den Nutzer Workflow unterstützend, zeitsparend und intuitiv zu bedienen sein.

Ziel2: Das IAIMS soll als Basis für wissenschaftliche Analysen in der Reproduktionsmedizin dienen. Daraus ergeben spezielle Anforderungen an das Datenbankdesign und die Datenerfassung.

Zur Verbesserung der Entwicklung von Informationssystemen wurden in den vergangenen drei Jahrzehnten zahlreiche Vorgehensmodelle entwickelt (59). Das Wasserfallmodell, welches durch die strikte Sequentialisierung aufeinander aufbauender Projektphasen redundante Tätigkeiten im Projektverlauf vermeidet und immer noch die Grundlage der Vorgehensweisen vieler Unternehmen bildet (60), bietet bei lang laufenden und dynamischen Prozessen keine ausreichende Flexibilität, während der Entwicklungsphase auf Veränderungen und neue Anforderungen zu reagieren. Diese Erfahrungen haben in der Folge inkrementelle und iterative Modelle, wie das Spiralmodell (61) und im Weiteren evolutionäre Methoden hervorgebracht.

In dieser Arbeit wurde unter der Berücksichtigung der oben genannten Ziele entsprechend der evolutionären inkrementellen Entwicklungsmethodik (62) vorgegangen. Dieses Entwicklungsmodell wurde deshalb gewählt, da zu Beginn der Software-Entwicklung für die Planung im Projekt der gesamte Funktionsumfang noch nicht genau abgeschätzt werden konnte. Das Gesamtprojekt wurde in kleine überschaubare Teilprojekte zerlegt, um frühzeitig ein funktionsfähiges Teilprojekt zur Verfügung zu stellen.

Zunächst wurden das Grobkonzept und die Definition der Systemarchitektur für den gesamten Projektumfang festgelegt. Inkrementell wurde in den Phasen Feinkonzeption und Implementierung vorgegangen. Durch diese Entwicklungsmethode war es möglich, den Anwendern frühzeitig bereits fertig gestellte Teilprodukte zu Testzwecken zu überlassen.

3.2 Implementierung

Die Programmierung erfolgte entsprechend der Vorgaben des erarbeiteten Konzepts. Als Entwicklungssoftware wurde das Produkt Gupta/Centura SQLWindows/32 (Modulo3 GmbH, Meerbusch, Deutschland) verwendet. Das reproduktionsmedizinische Modul wurde auf der Basis des RDBMS Oracle 8.0 als Zusatzmodul des KAS KAOS entwickelt. Die Anwendung KAOS REPRO ist damit standortunabhängig und steht jedem klinischen Arbeitsplatz zur Verfügung. Die inhaltlichen Anforderungen des Konzepts konnten auf Grund der gut strukturierten standardisierten Domäne mittels eines relationalen Datenbankmodells abgebildet werden.

Das IAIMS wurde von zwei Programmierern des Entwicklungsteams der KAS-Umgebung programmiert. Die Implementierung erfolgte inkrementell. Den Nutzern konnten schon während der Programmierphase fertig gestellte Masken zur Testanwendung zur Verfügung gestellt werden. Einwände und Änderungswünsche hatten somit schnellstmöglichen Rücklauf und konnten zeitnah umgesetzt werden.

3.3 Import von gynäkologischen Daten

Der gynäkologische Part der reproduktionsmedizinischen Paarbehandlung wird durch ein assoziiertes externes Centrum für In vitro Fertilisation (CIF) gewährleistet. Die erhobenen gynäkologischen Daten werden derzeit in einer lokalen Access-Datenbank des CIF gespeichert. Nach gemeinsamer Expertensitzung wurde ein für die Andrologen praktikables Dokument zur Erfolgskontrolle des behandelten Paares erstellt. Dieses wurde in das IAIMS eingepflegt. In dieses Dokument werden in regelmäßigen Abständen gynäkologische Daten der Partnerin des andrologisch behandelten Patienten importiert.

Importiert wird der jeweils fortgeschriebene und aktualisierte Datensatz, den das gynäkologische Zentrum generiert hat. Dieser Datensatz enthält die gesamte Historie der Partnerin des Patienten. Um Redundanzen zu vermeiden, wird der zuletzt importierte

gynäkologische Datensatz mit einem Löschdatum versehen, so dass der aktualisierte Datensatz in die Datenbank geschrieben werden kann. Vor dem Datenimport wird überprüft, dass zu jedem männlichen Patienten genau ein Datensatz seiner Partnerin vorhanden ist. Sind zwei unterschiedliche Datensätze vorhanden, weil der Mann inzwischen mit einer anderen Partnerin liiert ist, wird der jüngste Datensatz unter den aktuellen Behandlungsfall importiert. Damit bleibt die Patientenhistorie von Seiten des männlichen Patienten erhalten.

3.4 Datenschutz

Bei der Umsetzung interdisziplinärer Projekte im Gesundheitswesen spielt die Einhaltung aller datenschutzrechtlichen Rahmenbedingungen eine wesentliche Rolle. Das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) verlangt in § 9 allgemein technische und organisatorische Maßnahmen zur Gewährleistung des Schutzes personenbezogener Daten. Dazu sind grundlegende Sicherheitsziele definiert, die von Systemen zur medizinischen Datenverarbeitung gewährleistet werden müssen (63). Dazu gehören Vertraulichkeit, Authentizität, Integrität, Verfügbarkeit, Revisionsfähigkeit, Validität, Rechtssicherheit, Nicht-Abstreitbarkeit von Datenübermittlungen und Gewährleistung von Nutzungsfestlegungen. Auf der Grundlage des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) (63), des Hessischen Krankenhausgesetzes (HKHG) (64) und des Hessischen Datenschutzgesetzes (HDSG) (65) wurden die Aspekte zur Gewährleistung der Patientenrechte und zur Einhaltung des Arztgeheimnisses sowie der Einhaltung des Datenschutzes und der Datensicherheit geprüft und mit dem benannten Datenschutzbeauftragten des Uniklinikums abgestimmt. Zur Realisierung der definierten Sicherheitsziele wurden für das Datenverarbeitungssystem KAOS, insbesondere für das IAIMS die individuell erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen ermittelt und umgesetzt. In einer Vorabkontrolle (offizielle Bezeichnung für die Prüfung neuer Informationssysteme vor der Implementation durch den Datenschutzbeauftragten) wurden vom Datenschutzbeauftragten die entsprechenden Punkte überprüft und in einem Protokoll „Vorabkontrolle“ erfasst. Der Datenschutz und die Datensicherheit im Klinikum werden entsprechend der gesetzlichen Regelungen des hessischen Datenschutzgesetzes und interner Regelungen des Klinikums gewährleistet.

3.5 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv für den Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005. Als bestimmendes Datum wurde das aktuelle Anamnesedatum bzw. das Datum der Einweisungsdiagnose definiert. Für den oben genannten Zeitraum wurden die Daten aus den Papierakten der andrologischen Behandlung aus den Archiven der andrologischen

Ambulanzen Urologie und der Dermatologie in die Datenbank eingepflegt. Die Daten für Kryokonservierung und TESE wurden aus der lokalen Datenbank (MS Access95) der Dermatologie importiert. Zu den erfassten männlichen Patienten wurden die gynäkologischen Daten der jeweiligen Partnerin aus der lokalen Accessdatenbank des CIF importiert.

Jedem Patienten wurden entsprechend der gestellten Haupt – und Nebendiagnosen, die aus seiner konventionellen Akte hervorging, im IAIMS eine Hauptdiagnose und bis zu fünf Nebendiagnosen aus dem implementierten Diagnosekatalog zugeordnet.

3.6 Datenauswertung und Statistik

3.6.1 Explorative Datenanalyse

Es wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt (66). Das Ziel ist es, einen umfassenden Überblick über das Datenkollektiv zu gewinnen, um daraus interessante Fragestellungen, neue Hypothesen und neue confirmatorische Studien zu generieren. Gerade bei großen Datenmengen können durch Veranschaulichung, Verdichtung und die Charakterisierung der Daten durch geeignete Kenngrößen wertvolle Informationen gewonnen werden. Die explorative Datenanalyse wird hier angewendet, um die erfassten Datensätze im entwickelten IAIMS zu interpretieren und zu beschreiben. Deshalb werden in dieser Arbeit keine Hypothesen verwendet und keine Signifikanzen ermittelt.¹ Das Ergebnis dieser Arbeit soll der Generierung neuer Hypothesen und neuer prospektiver confirmatorischer Studien in der interdisziplinären Andrologie dienen.

3.6.2 Datenerhebung und Aufbereitung

Entsprechend der zu lösenden Fragestellung wurden mit Hilfe von SQL-Abfragen die relevanten Daten extrahiert und auf Plausibilität überprüft. Fehlende Daten konnten durch Nacharbeiten der Papierakten und Nachtragen in die Datenbank ergänzt werden.

Die Daten aus mehreren Einzelabfragen wurden in einer Tabelle zusammengeführt, die dann in das Datenanalysesystem SAS (Business-Intelligence, SAS-Institute, Cary, NC, USA) importiert und statistisch ausgewertet werden konnte. Die Gesamttabelle enthält folgende Spalten.

¹ Dieses Vorgehen wurde in Kooperation mit Dr. Boedeker und Frau Mann vom Institut für Medizinische Informatik und Statistik festgelegt.

Tabelle 6: Datenfeldnamen der aufbereiteten Ausgangstabelle zur Bearbeitung mit SAS

ID	Pat-ID
K	Kryo
KE	Kryo-Ejakulat
KA	Kryo-Aspirat (Nebenhoden)
KB	Kryo-Biopsat (Hoden)
BB	Aktueller Behandlungsfall
WK	Weitere Kontakte
A	Alter bei aktuellem Fallbeginn
AB	Abteilung
D	Hauptdiagnose
RF	Schlüssel D
ND1	Nebendiagnose1
ND2	Nebendiagnose2
ND3	Nebendiagnose3
ND4	Nebendiagnose4
ND5	Nebendiagnose5
KW	Kinderwunsch
KWW	Kinderwunsch seit
H	Histobefund (Hoden)
E	Einfachbiopsie (Hoden)
M	Multilokuläre Biopsie (Hoden)
MK	Mikro-TESE
TT	TESE
TG	TESE geeignet
G	Gynäkologische Behandlung der Partnerin
AZ	Anzahl der Zyklen gesamt
AZS	Anzahl der Zyklen bis Schwangerschaft
AZG	Anzahl der Zyklen bis Geburt
ML	Mehrlinge
AP	Alter Partnerin
Kommentar	Kommentar
APEZ	Alter Partnerin bei erfolgreichem Zyklus
EE	Eingesetzte Embryonen

Die Nebendiagnosen ND1-ND5 wurden gleichrangig betrachtet. Bei der Auswertung wurden bis zu 5 Nebendiagnosen berücksichtigt, da die Prüfung der retrospektiven Dateneingabe ergeben hat, dass maximal 5 Nebendiagnosen gestellt worden sind. Das IAIMS lässt die Eingabe beliebig vieler Nebendiagnosen pro Patient zu.

3.6.3 Ordnung und Codierung der Diagnosen, Zusammenfassung in Diagnosegruppen

Die folgende Tabelle enthält die Codierung der Diagnosekategorien und die Zusammenfassung in Diagnosegruppen. Die Einzeldiagnosen wurden jeweils einer übergeordneten Diagnosegruppe zugeordnet.

Tabelle 7: Einteilung in Diagnosegruppen

k1	Diagnosegruppe	Diagnose	RF
1	Normalbefund		100
2	Endokrine Störungen (hypothalamisch-hypophysär)		200
3	Testeschaden kongenital		300
		AZF-Deletion	315
		Maldescensus testis	305
		Klinefelter-Syndrom	310
		Andere genetische Ursachen	320
4	Testeschaden erworben		400
		Orchitis/Epididymo-Orchitis	405
		Exogene Noxen	410
		Torsion	420
		Testikuläre Mikrolithiasis	440
5	Hodentumor		430
6	Varikozele		425
7	Testikuläre Azoospermie		500
8	Post-testikuläre Störungen/Verschluss		600
		Obstruktive Azoospermie	605
		Epididymaler Verschluss	610
		Ductus-deferens-Verschluss	615
		Zentraler Verschluss	620
		Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD)	625
		Vasektomie	630
9	Infektionen / Entzündungsreaktionen der Samenwege		700
		Epididymitis	705
		Prostatitis / Prostatato-Vesikulitis	710
10	Immunologische Fertilitätsstörung (Sp-Autoantikörper)		800
11	Störungen der Samendeposition/sexuelle Dysfunktion		900
		Emissions- und Ejakulationsstörungen	905
		Erektile Dysfunktion	910

		Hypospadie	915
		Phimose	920
		Penisdeformationen	925
12	Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne erkennbare Ursache		1000
		Oligozoospermie	1005
		Asthenozoospermie	1010
		Teratozoospermie	1015
		Oligo-Astheno-Teratozoospermie (OAT)	1020
		Kryptozoospermie	1025
		Nekrozoospermie	1030
		Azoospermie	1035
		Isolierte Veränderungen des Seminalplasmas	1040
		Hypospermie	1023
		Aspermie	1050
13	Kryokonservierung		1100
		Ejakulat-Kryokonservierung vor onkologischer Behandlung	1110
		Hodengewebe-Kryokonservierung	1150
14	Allgemeinerkrankungen		415
		Diabetes Typ I	1200
		Diabetes Typ II	1220
15	Gynäkomastie		250

Es wurden 15 Diagnosegruppen definiert, die jeweils dedizierte Einzeldiagnosen enthalten können. Einzeldiagnosen, die nicht im Einzelnen aufgeführt sind, werden jeweils unter der entsprechenden Diagnosegruppe geführt. Die Diagnosegruppen 3, 4, 5 und 7 werden als Testesschaden zusammengefasst. Die Diagnose Varikozele wird in der Grafik zusätzlich aufgeführt, deshalb in der Tabelle auch separat genannt. Diabetes Typ I und II sind spezifiziert worden, alle anderen Erkrankungen wurden unter „Allgemeinerkrankungen“ erfasst. Die Spezifikation erfolgte im Hinblick auf spätere Auswertungen in anderen Arbeiten.

Zunächst erfolgte die Anwendung deskriptiver Methoden, um einen allgemeinen Überblick über die vorliegenden Daten zu erhalten.

3.6.4 Beschreibung der Patienten

Es wurden für den Erhebungszeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 2912 Patienten retrospektiv im entwickelten IAIMS digital erfasst. Die Stichprobenauswahl richtete sich nach der Anzahl der vorhandenen aktuellen Patientenakten in den andrologischen Ambulanzen der Urologie und der Dermatologie. Es ist damit nicht ausgeschlossen, dass diese erfassten Patienten in einem früheren Zeitraum bereits andrologisch behandelt wurden. Befunde und therapeutische Eingriffe zum jeweiligen Patienten können deshalb auch außerhalb des Betrachtungszeitraumes liegen, werden aber trotzdem berücksichtigt, da sie zum Patienten gehören.

3.6.5 Eingesetzte Statistik-Software

Als Software für die Aufbereitung der Daten und für die statistische Auswertung wurde das Programmpaket SAS Version 9.13 (SAS Institute, Cary, NC, USA) verwendet. Das Programm SAS bietet alle Standardrechenverfahren zur Statistik sowie neueste Methoden des Data Mining und der multiplen Regression. SAS bietet die Möglichkeit der Protokollierung und Dokumentation aller durchgeführten Analyseschritte, so dass eine Nachvollziehbarkeit der statistischen Auswertungen gewährleistet ist (67). Zur Visualisierung der Ergebnisse wurde MS Excel verwendet.

```

/*
Klassifizierung·der·Hauptdiagnose
*/
data·neu;
set·tpl1.neu;
if·rf=100·then·k1=1;
if·rf=200·then·k1=2;
if·rf·in·(300,·320,·305,·310,·315)·then·k1=3;
if·rf·in·(400,·405,·410,·420,·440)·then·k1=4;
if·rf=430·then·k1=5;
if·rf=425·then·k1=6;
if·rf·in·(480,·500)·then·k1=7;
if·rf·in·(600,·605,·610,·615,·620,·625,·630)·then·k1=8;
if·rf·in·(700,·705,·710)·then·k1=9;
if·rf=800·then·k1=10;
if·rf·in·(900,·905,·910,·915,·920,·925)·then·k1=11;
if·rf·in·(1000,·1005,·1010,·1015,·1020,·1025,·1030,·1035,·1040,·1023,·1050)·
then·k1=12;
if·rf·in·(1100,·1110,·1150)·then·k1=13;
if·rf·in·(415,·1200,·1220)·then·k1=14;
if·rf=250·then·k1=15;
run;
title·"Häufigkeit·aller·auftretenden·Hauptdiagnosen";
proc·freq·data=neu;
tables·rf/nocum;
run;
title·"Häufigkeit·aller·auftretenden·Diagnosegruppen·bei·Hauptdiagnose";
proc·freq·data=neu;
tables·k1;
run;
/*
proc·contents·data=neu·position;
run;
*/
/*
Klassifizierung·der·Nebendiagnosen
*/
data·neu;

```

Abbildung 4: Ausschnitt aus dem SAS-Programm-Code zur Gruppierung der Diagnosen

3.6.6 Bildung von Subgruppen

In SAS konnten aus der Ursprungstabelle durch Gruppierung und mit Hilfe von logischen Verknüpfungen neue Tabellen generiert werden, welche zur Betrachtung von Patientensubgruppen herangezogen wurden. Unter Verwendung aller Diagnosen (Haupt- und Nebendiagnosen) wurden nach medizinischen Gesichtspunkten Subgruppen gebildet (siehe Tabelle 4).

```
set neu;
anz=n(of rf, nd1, nd2, nd3, nd4, nd5);
run;
title "Anzahl dokumentierter Diagnosen (Haupt- und Nebendiagnosen)";
proc freq data=neu;
tables anz/nocum;
run;

data azoospermie;
set neu;
if rf in (500, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 1035, 315, 310, 630)
or nd1 in (500, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 1035, 315, 310, 630)
or nd2 in (500, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 1035, 315, 310, 630)
or nd3 in (500, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 1035, 315, 310, 630)
or nd4 in (500, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 1035, 315, 310, 630)
or nd5 in (500, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 1035, 315, 310, 630)
;
run;

data azoospermie_2;
set azoospermie;
if (rf=630 or nd1=630 or nd2=630 or nd3=630 or nd4=630 or nd5=630)
and (nd1 in (1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025)
or nd2 in (1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025)
or nd3 in (1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025)
or nd4 in (1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025)
or nd5 in (1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025))
;
run;

proc print data=azoospermie_2;
var id;
run;

data azoospermie;
set azoospermie;
if id not in (395889, 640477, 2162666, 2348992, 2278157, 2294649, 2346008,
2130280);
run;

data azoospermie;
set azoospermie;
```

Abbildung 5: Ausschnitt aus dem Programm-Code zur Filterung der Azoospermiepatienten unter Verwendung aller Haupt- und Nebendiagnosen

3.6.7 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe von Zählstatistiken und Unterabfragen auf Plausibilität und Vollständigkeit überprüft. „Ausreißer“, die ausschließlich auf Fehleingaben zurückzuführen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die erhobenen Einzeldiagnosen wurden in Diagnosegruppen zusammengefasst. Mit Hilfe von Abfragen, die logische Operatoren integriert haben, konnten spezielle Patienten-Untergruppen unter bestimmten Kriterien gebildet werden. Zur Bestimmung der Altersstruktur dieser Subgruppen wurden jeweils Median, Minimum, Maximum sowie der Interquartilbereich ermittelt. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Häufigkeiten ausgezählt, Subgruppen wurden mit Hilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Metrische Größen wurden mit Hilfe von Lage- und Streuungsparametern beschrieben. Zur graphischen Darstellung wurden Kuchen- und Balkendiagramme sowie Box and Wiskerplots erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Integriertes Andrologisches Informations-Management-System (IAIMS)

4.1.1 IAIMS KAOS Repro zur Behandlungsunterstützung und für die retrospektive Datenerfassung

Als Ergebnis der Implementierung steht den Mediziner*innen des Hessischen Zentrums für Reproduktionsmedizin ein IAIMS zu Verfügung. Das Klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) KAOS und das IAIMS KAOS-Repro besitzen eine einheitliche Bedieneroberfläche. Die Benutzeroberfläche entspricht der allgemeinen KAS KAOS-Benutzeroberfläche, die in allen KAOS-Modulen einheitlich gestaltet und größtenteils intuitiv zu bedienen ist.

Für die Anwendung des Repro-Moduls ist keine zusätzliche Hard- oder Software notwendig, da im gesamten Klinikum ausreichend KAS-Arbeitsplätze zur Verfügung stehen. Die Applikation ist von jedem KAS-Arbeitsplatz bei entsprechender Authorisierung aufzurufen.

Das IAIMS wurde für den klinischen Behandlungsprozess so gestaltet, dass die erhobenen Daten sofort bei ihrer Entstehung im System erfasst werden können. Ebenso können retrospektive Daten erfasst werden. Um eine möglichst geringe Fehlerrate bei der Eingabe von Parametern zu erreichen (Fehleingaben und vergessene Parameter), werden Plausibilitätsprüfungen durchgeführt und die während des Erfassungsprozesses bereits bearbeiteten Karteikarten mit einem Stern versehen.

Bereiche für nicht notwendige Eingaben werden ausgeblendet oder grau unterlegt, so dass keine Eingabe möglich ist (z.B. wenn vorherige Frage mit „Ja“ beantwortet wurde, ist ein nachfolgender Eintrag möglich, wenn mit „Nein“ geantwortet wurde, ist die nachfolgende Frage nicht notwendig und somit inaktiv).

Nachfolgend werden spezielle Funktionen der Anwendung ausführlicher beschrieben.

4.1.2 Patientenaufruf aus der Stammdatendatei

Alle Patienten, die jemals im Klinikum digital erfasst wurden, sind bereits mit ihren Stammdaten sowie mit eindeutiger Patienten-ID im KAS KAOS abgelegt, so dass die Patienten über die Suchmaske des IAIMS lediglich aufgerufen werden müssen. Nach Aufruf des Patienten erscheint das allgemeine Patientenblatt, welches im oberen Teil die Stammdaten und als Liste die fallbezogene Patientenhistorie mit den zugehörigen Dokumenten anzeigt.

The screenshot shows the 'KAOS-REPRO Patientenbefunde' application window. At the top, there are menu options: 'Patient', 'Erfassung', 'Extras', 'Optionen', and 'Hilfe'. The 'Extras' menu is open, displaying options: 'Kataloge pflegen', 'Benutzer wechseln', 'Benutzerverwaltung', 'Import GYN-Daten', and 'Alle REPRO-Patienten exportieren'. The main window displays patient information for 'TESTER' (Patid: 693682) and a table of medical findings.

Fall-Date	Bezeichnung	Kategorie
14.07.2005	Anamnese/Partner(in)	Kategorie angelegt
04.12.2005	Nachuntersuchung MESA/TESE	
14.11.2005	Intraoperativer Befund	
21.10.2005	Tese-Test	
21.10.2005	Tese-Test	
21.10.2005	Histologie Multilokuläre Biopsie	
20.10.2005	Humangenetik	
18.10.2005	Histologie Multilokuläre Biopsie	
10.10.2005	Ejakulatbefund Standard	
10.10.2005	Endokrinologische Parameter	
20.07.2005	Histologie Multilokuläre Biopsie	
20.07.2005	Intraoperativer Befund	
20.07.2005	Histologie Einfach Biopsie	
14.07.2005	Genitalbefund Klin. U-Befund	
11.07.2002	Nachuntersuchung VV/TV/TURED	
15.07.1999	Anamnese/Partner(in)	

At the bottom of the window, there is a 'Zusatzfunktionen' section with a 'NUM' input field.

Abbildung 6: Fallbezogene Patientenhistorie

4.1.3 Anamnese

Wurde ein Patient neu in das IAIMS aufgenommen, wird zunächst ein neuer Fall angelegt. Die Anamnese ist fallbezogen und wird pro Fall nur einmal erhoben. Die Anamnese wurde aufgrund der Benutzerfreundlichkeit und der Übersichtlichkeit in Karteikartenform entwickelt. Der Inhalt der Karteikarten entspricht den Vorgaben der WHO zur Diagnostik des infertilen Mannes (5) und die Reihenfolge der Erfassung der Parameter wurde durch den Ablauf der im HZRM routinemäßig durchgeführten andrologischen Anamnese bestimmt.

Abbildung 7: Andrologische Anamnese

Die verschiedenen Anamnesemasken sind durch Reiter kategorisiert. Die Reiter werden markiert, sobald die Karteikarte aufgerufen wird. Damit wird die Möglichkeit eingeschränkt, dass Teile der Anamnese vergessen werden könnten. Mit der Erfassung der Anamnese wird ein neuer Fall generiert. Unter diesem Fall werden dann die entsprechend notwendigen Befundformulare erstellt.

4.1.4 Befundarten

Aus der Liste der Befundarten können folgende Befunde generiert werden:

- Klinischer Untersuchungsbefund
- Ejakulatbefund Standard
- Ejakulatbefund „Split-Technik“²
- Ejakulatbefund „Pooling“³
- Endokrinologischer Befund
- Humangenetischer Befund
- Histologie der Einfach-Hodenbiopsie

² Beim Split-Spermiogramm erfolgt eine Untersuchung derselben Probe nach weiteren 4 Stunden. Die Ergebnisse beider Untersuchungen ergeben einen gemeinsamen Befund.

³ Beim Pooling-Spermiogramm wird die Ejakulatprobe geteilt, beide Proben werden gleichzeitig untersucht. Die Ergebnisse beider Untersuchungen ergeben einen gemeinsamen Befund.

- Histologie der multilokulären Hodenbiopsie
- Histologie Mikro-TESE
- TESE
- Intraoperativer Befund
- Therapieerfolg nach MESA/TESE
- Therapieerfolg nach VV/TV/TURED

Die Gestaltung der einzelnen Befundformulare wurde mit den Reproduktionsmedizinern entsprechend dem medizinischen Workflow abgestimmt und wird an dieser Stelle nicht im Einzelnen erörtert.

Zur Minimierung des Erfassungsaufwandes sind die Ausprägungen der zu erfassenden Parameter in Auswahlboxen vorgegeben und müssen lediglich ausgewählt werden. Für Ausnahmen, Besonderheiten und nähere Erläuterungen stehen entsprechende Textfelder zur Verfügung.

Abbildung 8: Ausschnitt aus dem Formular zur klinischen Untersuchung

Abbildung 9: Ausschnitt aus dem Befundformular zur histologischen Beurteilung der Hodenbiopsie

4.1.5 Zuordnung von Haupt- und Nebendiagnosen

Der behandelnde Arzt ordnet aufgrund seiner Untersuchungsergebnisse jedem Patienten eine Hauptdiagnose und beliebig viele Nebendiagnosen zu, die er aus einem gemeinsam mit den Andrologen des HZRM generierten Katalog auswählt (in der Analyse wurden nur 5 Nebendiagnosen berücksichtigt, da retrospektiv nicht mehr als 5 Nebendiagnosen erfasst wurden).

Abbildung 10: Zuordnung von Haupt- und Nebendiagnosen

4.1.6 Katalogpflege

Der Katalog der Diagnosen kann von den Andrologen selbst gepflegt werden. Dieser Katalog bezieht sich ausschließlich auf die medizinisch bzw. wissenschaftlich relevanten Diagnosen. Die abrechnungsrelevante Diagnoseverschlüsselung ist für spezielle reproduktionsmedizinische Analysen unzureichend. Die Diagnoseverschlüsselung für die Abrechnung erfolgt im KAS KAOS-MED.

Kategorie	RF	color	Default	Bezeichnung
Normalbefund	10	rot	<input type="checkbox"/>	
Endokrine Störungen (hypothalamisch-hypophysär)	15	rot	<input type="checkbox"/>	
Testesschaden kongenial	30	rot	<input type="checkbox"/>	
Maldescensus testis	50	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Klinefelter-Syndrom	60	schwarz	<input type="checkbox"/>	
AZF-Deletion	70	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Andere genetische Ursachen	75	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Testesschaden erworben	80	rot	<input type="checkbox"/>	
Orchitis/ Epididymo-Orchitis	90	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Exogene Noxen	100	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Allgemeinerkrankungen	110	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Torsion	120	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Varikozele	130	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Hodentumor	140	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Testikuläre Azoospermie	150	rot	<input type="checkbox"/>	
Post-testikuläre Störungen	160	rot	<input type="checkbox"/>	
Obstruktive Azoospermie	170	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Epididymaler Verschluss	180	schwarz	<input type="checkbox"/>	
Ductus-deferens-Verschluss	190	schwarz	<input type="checkbox"/>	

Abbildung 11: Pflege des Diagnose-Katalogs

4.1.7 Import von gynäkologischen Daten der Partnerin

Im IAIMS steht ein Importmodul für die kumulierten gynäkologischen Befunddaten der Partnerin zur Verfügung. Die Daten können aus dem System des CIF als gynäkologischer Befund der Partnerin importiert und dem aktuellen andrologischen Behandlungsfall zugeordnet werden.

KAOS-REPRO Patientenbefunde - [ICSI-Zyklen]

Menu

Name ; Vorname ;
Geburtsdatum 01.01.1975 Patid 00000

* Allgemein * Zyklus 1 * Zyklus 2 Zyklus 3 Zyklus 4 Zyklus 5 Zyklus 6 Zyklus 7 Zyklus 8 Zyklus 9

Zyklus-Nr. 11/04/007 Zyklusbeginn 07.11.2004 Eizellen punktiert (Anzahl) 9
Alter bei Beginn 32 Punction am 22.11.2004 Eizellen inseminiert (Anzahl) 9
ET-Zyklus 1 1=normal;2=kryo Inseminationsart. (1=ejak.Sp./ICSI;2=ejak.Sp./IVF;3=MESA/ICSI;4=TESE/ICSI) 1

Befruchtete Eizellen 7 Anzahl 1PN 0 Anzahl 2PN 7 Anzahl >2PN 0 Anzahl EZ mit excellentem PN-SCORE 1

Embryo-Score

	Emb 1		Emb 2		Emb 3	
	Teilungsrate	Fragmentierungsgrad	Teilungsrate	Fragmentierungsgrad	Teilungsrate	Fragmentierungsgrad
Tag 2	4	2	2	3	2	3
Tag 3	4	3	4	2	4	2

Allgemeine Embryo-Score 16

Embryo-Transfer 3 (0 - kein Transfer) Datum Transfer 25.11.2004
Schwangerschaft 0 30 iU hCG nach 14 Tagen 4,5
Klinische Schwangerschaft
Abort 0 Abbruchart biochem.
Geburt Geburtstermin Anzahl 0 Jungen 0 Mädchen 0
Geburtsdatum
Geburtsgewicht 1. Kind 0 g 2. Kind 0 g 3. Kind 0 g

NUM

Abbildung 12: Kumulierter gynäkologischer Befund der Partnerin

4.1.8 Abfragemodul und Excelexport

Im IAIMS steht ein SQL-Abfrage-Modul mit Excelexport zur Verfügung. Damit können interdisziplinäre Abfragen über das gesamte andrologische und reproduktionsmedizinische Fachgebiet durchgeführt werden. Ein graphisches Abfragemodul ist vorgesehen.

Benutzerdefinierte Auswertung H:\Für...statistik\Hauptdiagnose_Auswertung.sql

Abfrage

```
Select count(*), kd.text, kd.rf From s_repro_kategorie k, s_repro_katalogdaten kd, b_repro_fall f, b_ident i
WHERE i.pat_id = f.pat_id
AND f.id=k.fall_id
AND k.kategorie_id = kd.id
and k.haupt_diagnose='1'
GROUP BY kd.rf, kd.text
ORDER BY kd.rf, kd.text
```

COUNT(*)	TEXT	RF
78	Normalbefund	100
15	Endokrine Störungen (hypothalamisch-hypophysär)	200
54	Gynäkomastie	250
5	Testesschaden kongenital	300
149	Maldescensus testis	305
23	Klinefelter-Syndrom	310
10	AZF-Deletion	315
2	Andere genetische Ursachen	320
30	Testesschaden erworben	400
21	Trauma	402
25	Orchitis/ Epididymo-Orchitis	405
18	Exogene Noxen	410
98	Allgemeinerkrankungen	415
7	Torsion	420
261	Varikozele	425
111	Hodentumor	430
18	Testikuläre Mikrolithiasis	440
58	Testesschaden unklarer Genese	480
134	Testikuläre Azoospermie	500
6	Post-testikuläre Störungen	600
33	Obstruktive Azoospermie	605
7	Epididymaler Verschluss	610

NUM

Abbildung 13: SQL-Abfrage-Modul des IAIMS

4.1.9 Rechteverwaltung

Die zentrale Vergabe der Benutzerrechte im KAS KAOS regelt auch den Zugriff für autorisierte Ärzte auf das IAIMS. Ein spezielles Rechtssystem, welches direkt im IAIMS realisiert ist, regelt die dedizierte Rechtevergabe auf Befundebene. Für jeden Nutzer kann individuell der Zugriff auf einzelne Befunde (Schreib- und/oder Lesezugriff oder Zugriff gesperrt) festgelegt werden.

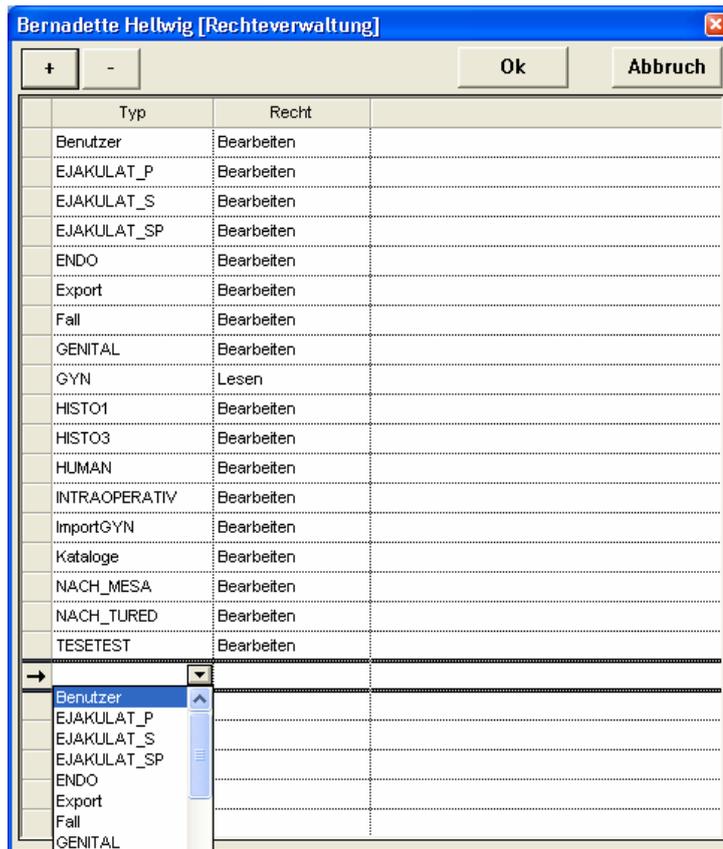


Abbildung 14: Dedizierte Rechteverwaltung auf Befundebene für jeden Nutzer

4.2 Patientenanalyse

4.2.1 Demographische Daten der im Erhebungszeitraum behandelten Patienten

Die Gesamtzahl der retrospektiv erfassten Patienten im Erhebungszeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 beträgt 2912.

Für die Ermittlung der Altersverteilung wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung (Differenz aus Anamnesedatum und Geburtsdatum) herangezogen.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Altersverteilungen der untersuchten Patienten im Erhebungszeitraum. Abbildung 15 zeigt die Altersverteilung aller untersuchten Patienten, während in Abbildung 16 nur die Patienten mit Kinderwunsch betrachtet wurden. Abbildung 17 stellt die Altersstruktur des Gesamtkollektivs und die Altersstruktur der Patienten mit Kinderwunsch gegenüber.

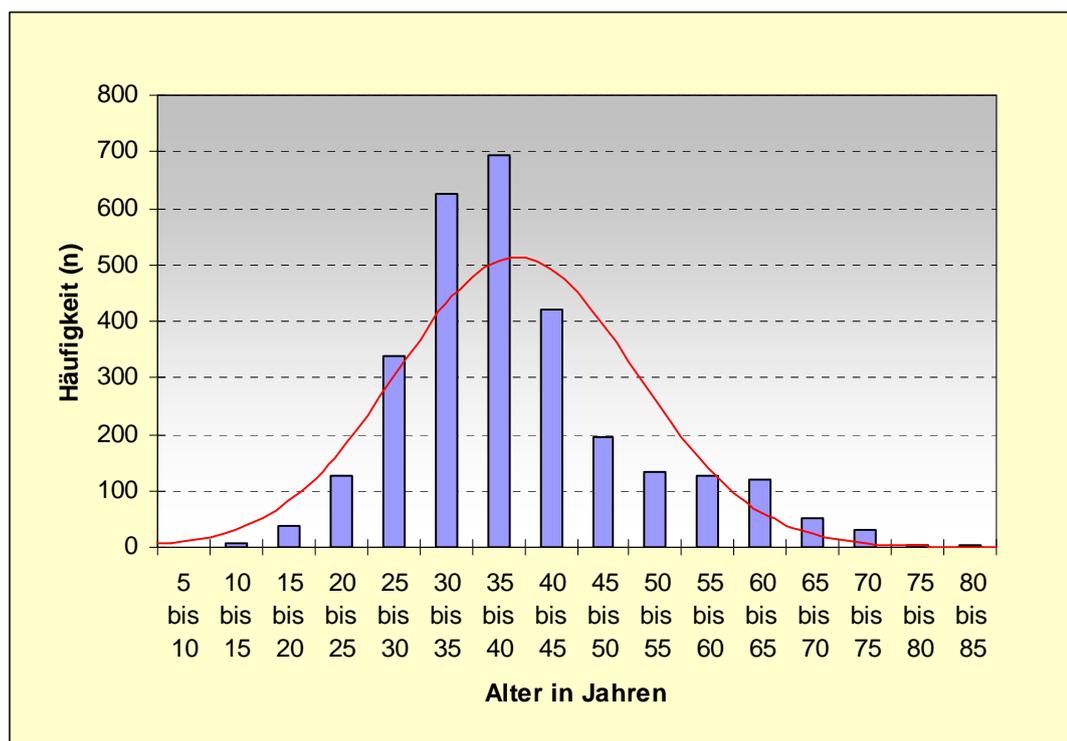


Abbildung 15: Altersverteilung der im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 andrologisch behandelten Patienten

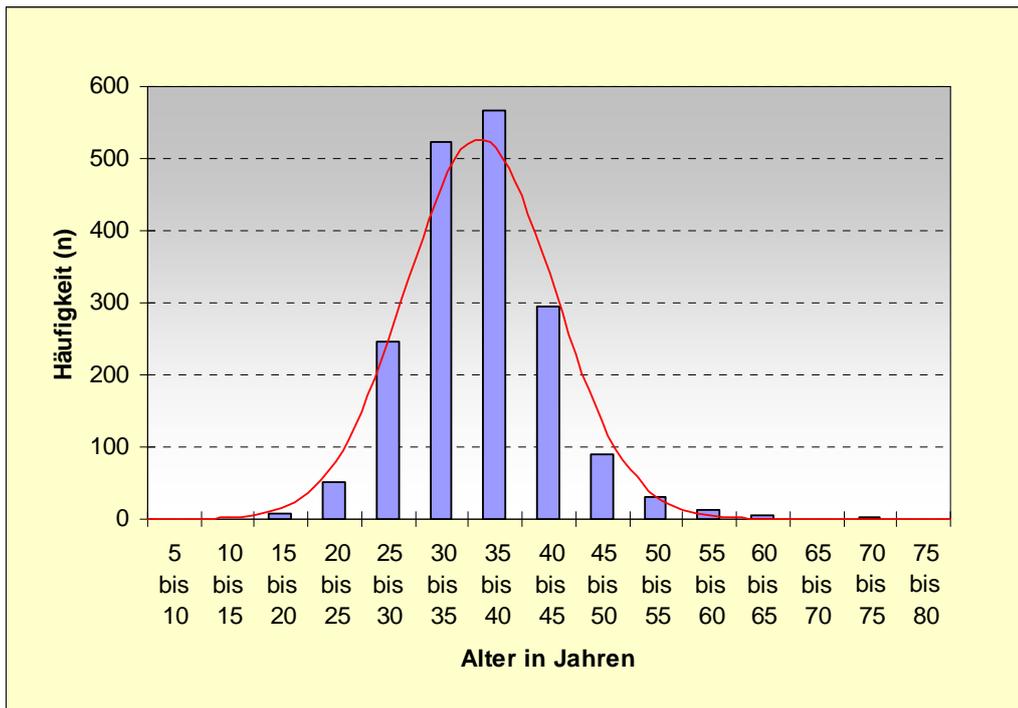


Abbildung 16: Altersverteilung der im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 andrologisch behandelten Patienten mit Kinderwunsch

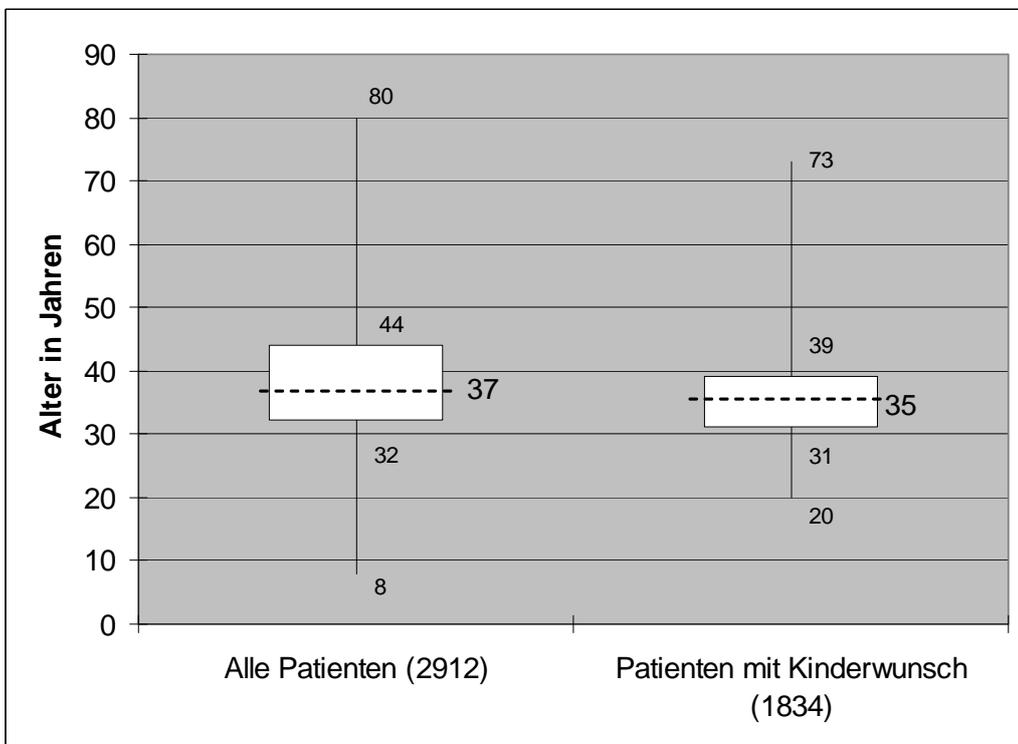


Abbildung 17: Gegenüberstellung der Altersstruktur des Gesamtkollektivs und der Patienten mit Kinderwunsch (Patienten mit Kinderwunsch sind im Gesamtkollektiv enthalten)

4.2.2 Auswertung für Urologie und Dermatologie

Die im Erhebungszeitraum behandelten Patienten wurden in den andrologischen Ambulanzen des Zentrums für Dermatologie und Andrologie (kurz „Dermatologie“) und der Klinik für Urologie (kurz Urologie) behandelt.⁴

Im Erhebungszeitraum wurden von der Gesamtzahl der in die Patientenstudie aufgenommenen Patienten (n=2912) 1856 Männer (64%) in der Dermatologie behandelt, davon waren 1496 (81%) Patienten mit Kinderwunsch. In der Urologie wurden 1017 Patienten (35%), davon 310 (30%) mit Kinderwunsch behandelt, 39 Patienten (1%) wurden in beiden Kliniken, davon 28 (72%) mit Kinderwunsch behandelt. Der Unterschied der Anteile an behandelten Patienten mit Kinderwunsch resultiert aus der unterschiedlichen Spezialisierung beider Kliniken. Die Urologische Klinik ist vor allem auf chirurgische Eingriffe wie Vasektomie, Vasovasostomie, MESA, TESE und Penis-Operationen spezialisiert. Aufgrund der speziellen Ausrichtung wird in der Urologischen Abteilung ein signifikant größerer Anteil ($p < 0,05$) an Patienten mit Genitalinfektionen (speziell Prostatitis), Erektile Dysfunktion und Penisdeviationen behandelt. Somit ist hier der Anteil der Patienten mit Kinderwunsch geringer. Die Spezialisierung der beiden Abteilungen spiegelt sich auch in der Altersstruktur der behandelten Patienten wieder.

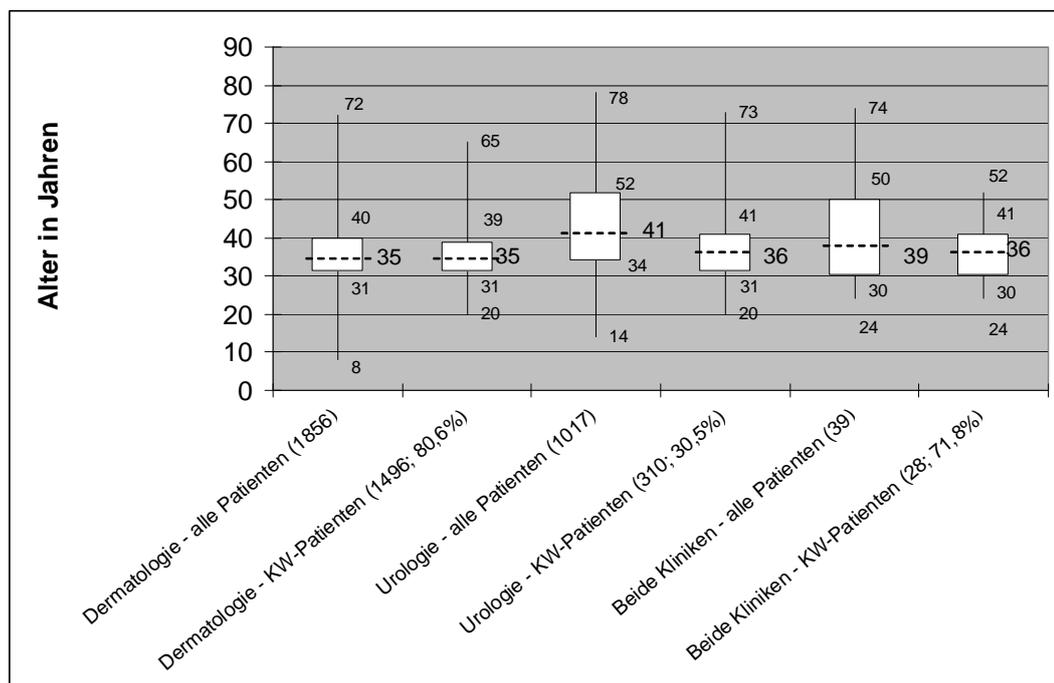


Abbildung 18: Gegenüberstellung der Altersstruktur der in den jeweiligen Abteilungen behandelten Patienten (KW=Kinderwunsch, "Beide Kliniken" enthält das Kollektiv, das sowohl in der Dermatologie als auch in der Urologie behandelt wurde)

⁴ Die andrologischen Ambulanzen beider Kliniken werden als Institutsermächtigungen mit Facharztüberweisung und zahlenmäßiger Deckelung geführt.

In der andrologischen Ambulanz der Dermatologie betrug der Median der Altersverteilung 35 Jahre (min=8/max=72). Im Interquartilsbereich lagen Patienten im Alter von 31 bis 40 Jahren. Bei den Kinderwunschpatienten lag der Median ebenfalls bei 35 Jahren (min=20/max=65). Im Interquartilbereich befanden sich Patienten im Alter von 31 bis 39 Jahren. In der Urologie wurden Patienten mit einem Altersmedian von 41 Jahren (min=14/max=78) behandelt. Im Interquartilbereich befanden sich Patienten im Alter von 34 bis 52 Jahren. Der Altersmedian der Kinderwunschpatienten betrug dort 36 Jahre (min=20/max=73). Im Interquartilbereich lagen Patienten im Alter von 31 bis 41 Jahren.

4.2.3 Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen nach diagnostischen Kategorien

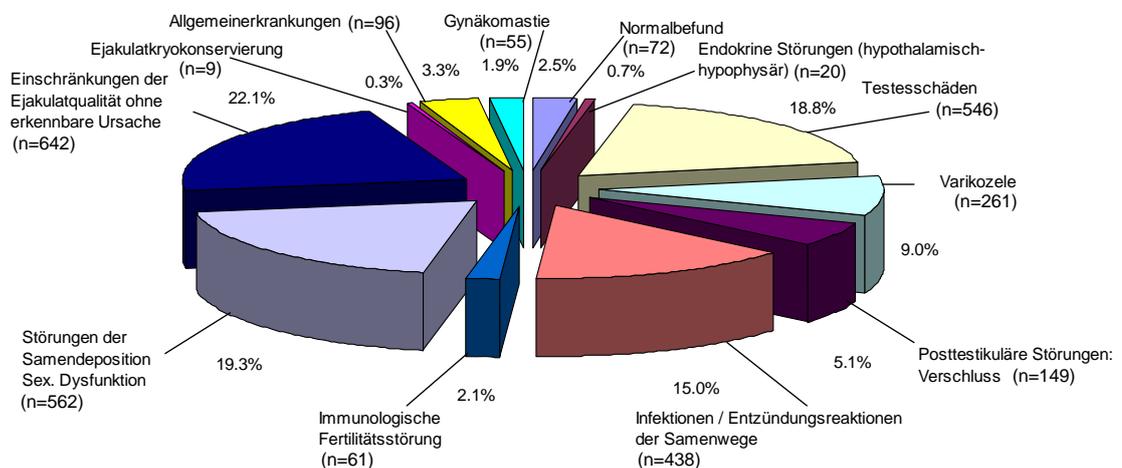


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der gestellten Hauptdiagnosen (Gesamtkollektiv der Patienten)

In Abbildung 19 werden die Häufigkeiten der gestellten Hauptdiagnosen, welche in die aufgezeigten Diagnosekategorien eingeordnet wurden, für das betrachtete Gesamtkollektiv (n=2912) dargestellt. Den größten Anteil nimmt die Kategorie „Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne erkennbare Ursache“ mit 22,1% ein. „Störungen der Samendeposition/sexuelle Dysfunktion“ treten zu 19,3% auf. Zur diagnostischen Kategorie der Testesschäden mit 18,8% zählen kongenitale und erworbene Testesschäden, Hodentumoren und die testikuläre Azoospermie ohne nähere ätiopathogenetische Zuordnung. Der Anteil der Patienten mit der Hauptdiagnose Varikozele (9,0%) wurde im Hinblick auf den klinischen Stellenwert separat genannt. Für die Ermittlung des prozentualen Anteils einer diagnostischen Kategorie am Gesamtkollektiv wurden zunächst nur die Hauptdiagnosen betrachtet. Dieses impliziert, dass Patienten mit mehreren Diagnosen hier nur unter ihrer Hauptdiagnose geführt werden. Deshalb fällt in Abbildung 19 der Anteil an Vasektomiepatienten relativ gering aus, da einem Teil der Patienten

Vasektomie als Nebendiagnose zugeordnet wurde. Der Anteil der Patienten in der Kategorie Ejakulat-Kryokonservierung fällt ebenfalls gering aus, da häufig eine andere Hauptdiagnose gestellt wurde. Da in dieser Auswertung eine gestellte Hauptdiagnose alle anderen aufgeführten Diagnosen ausschließt, wurden bei speziellen Betrachtungen auch die Nebendiagnosen berücksichtigt.

4.2.4 Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnose bei Patienten mit Kinderwunsch

Im HZRM wurden im Erhebungszeitraum insgesamt 1834 männliche Patienten mit Störungen der Fertilität bei unerfülltem Kinderwunsch behandelt. Nachfolgend ist die Diagnoseverteilung aller im genannten Zeitraum behandelten Kinderwunschpatienten dargestellt.

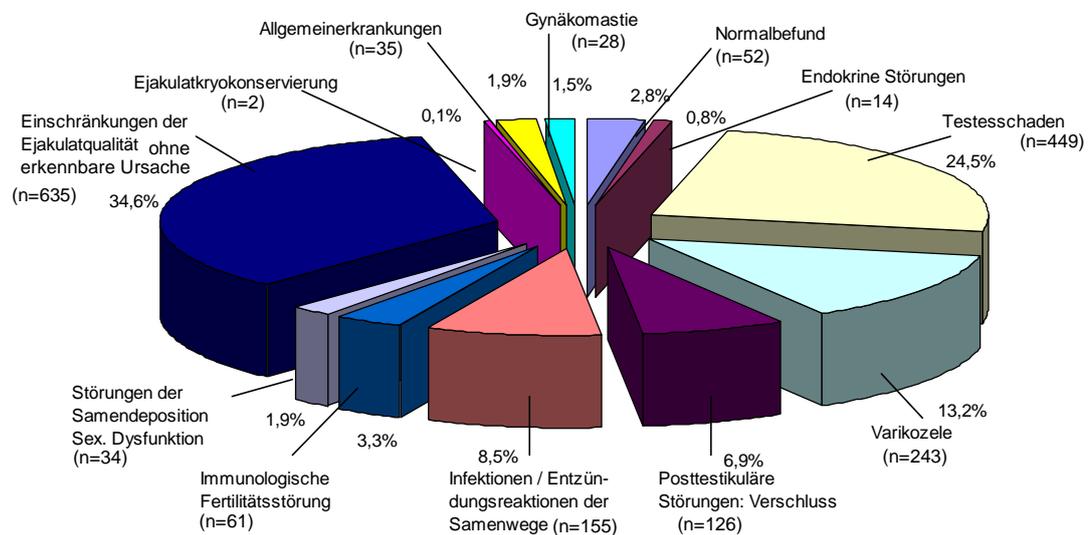


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der gestellten Hauptdiagnosen bei Patienten mit Kinderwunsch

Den überwiegenden Anteil nimmt die Kategorie „Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne erkennbare Ursache“ mit 34,6% ein. Unter den Kinderwunschpatienten wurde zu 24,5% die Hauptdiagnose Testesschaden gestellt. Der Anteil der Patienten mit der Hauptdiagnose Varikozele beträgt 13,2% wurde wie in Abbildung 19 separat aufgezeigt.

4.2.5 Differenzierung der Hauptdiagnosen der Patienten in der Kategorie „Testeschäden“

Für die Patienten in der Kategorie „Testeschäden“ wurde die in Abbildung 21 dargestellte Häufigkeitsverteilung einzelner Hauptdiagnosen ermittelt.

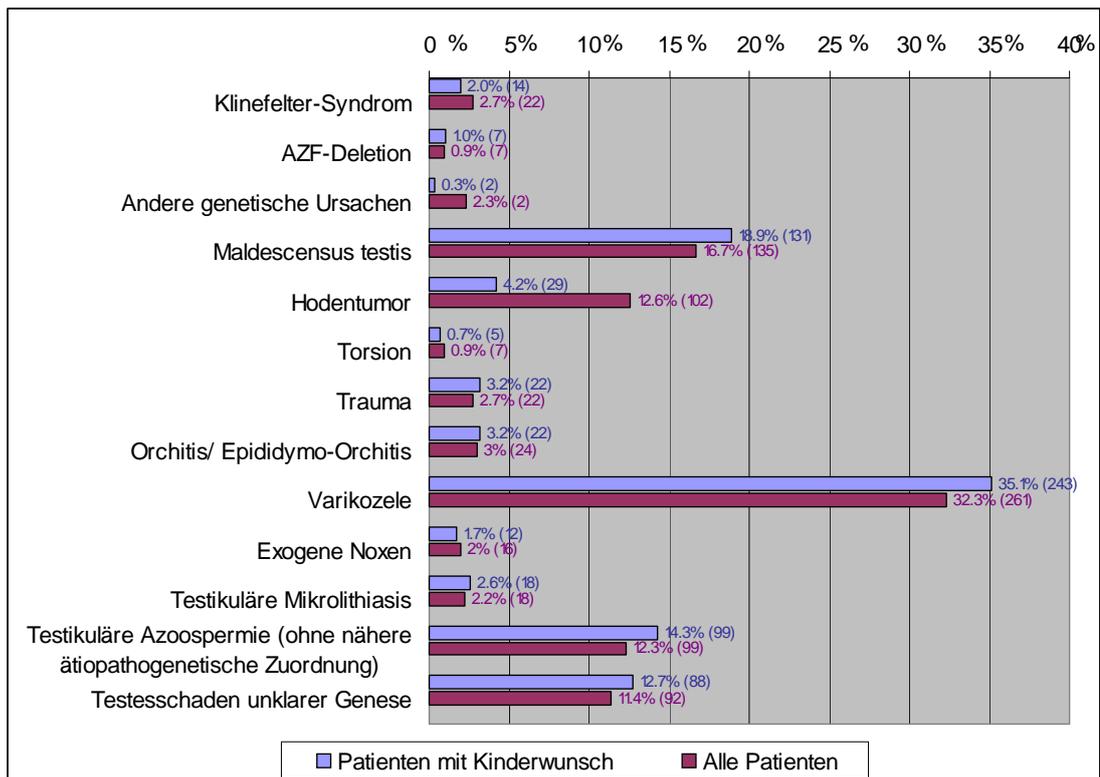


Abbildung 21: Verteilung der gestellten Hauptdiagnosen bei Patienten in der diagnostischen Kategorie "Testeschäden" (die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Zahl der Patienten im Gesamtkollektiv (n=807) bzw. der Gruppe mit Kinderwunsch (n=692))

Alle in Abbildung 21 aufgezeigten Diagnosen wurden zur Diagnosekategorie Testeschaden zugeordnet. Die am häufigsten gestellte Hauptdiagnose in der Diagnosekategorie Testeschäden ist die Varikozele sowohl im Gesamtkollektiv mit 32,3% als auch bei den Kinderwunschpatienten mit 35,1%. Maldescensus testis tritt in dieser Kategorie zu 18,9% im Gesamtkollektiv und zu 16,7% bei den Kinderwunschpatienten auf. Im Gesamtkollektiv der Patienten mit Testeschäden lag zu 12,6% ein Hodentumor vor. Bei den Kinderwunschpatienten mit Testeschäden wurde nur in 4,2% der Fälle ein Hodentumor diagnostiziert.

4.2.6 Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen für Patienten mit Azoospermie

Aus der Patientengruppe mit Kinderwunsch wurden unter Berücksichtigung aller Haupt- und Nebendiagnosen die Patienten ermittelt, die eine Azoospermie aufwiesen (entsprechend der methodischen Aspekte der Bildung von Subgruppen (Kap. 3.6.6).

Die Gesamtzahl der Patienten mit Azoospermie (312) unterteilt sich in 146 Patienten mit testikulärer Azoospermie, 124 Patienten mit obstruktiver Azoospermie, bei 42 Patienten wurde lediglich eine Azoospermie ohne nähere Zuordnung festgestellt.

Wenn aus einer der gestellten Diagnosen (Haupt- oder Nebendiagnose) hervorging, dass der Patient eine testikuläre Azoospermie aufweist, wurde er dieser Untergruppe zugeordnet. Es erfolgte dann eine Aufgliederung dieser Untergruppe nach den in der Datenbank zugeordneten Hauptdiagnosen. Im betrachteten Zeitraum wurden 156 Patienten mit testikulärer Azoospermie behandelt, davon 146 mit Kinderwunsch. In Abbildung 22 wird die Häufigkeitsverteilung der ermittelten Hauptdiagnosen für Patienten mit testikulärer Azoospermie dargestellt.

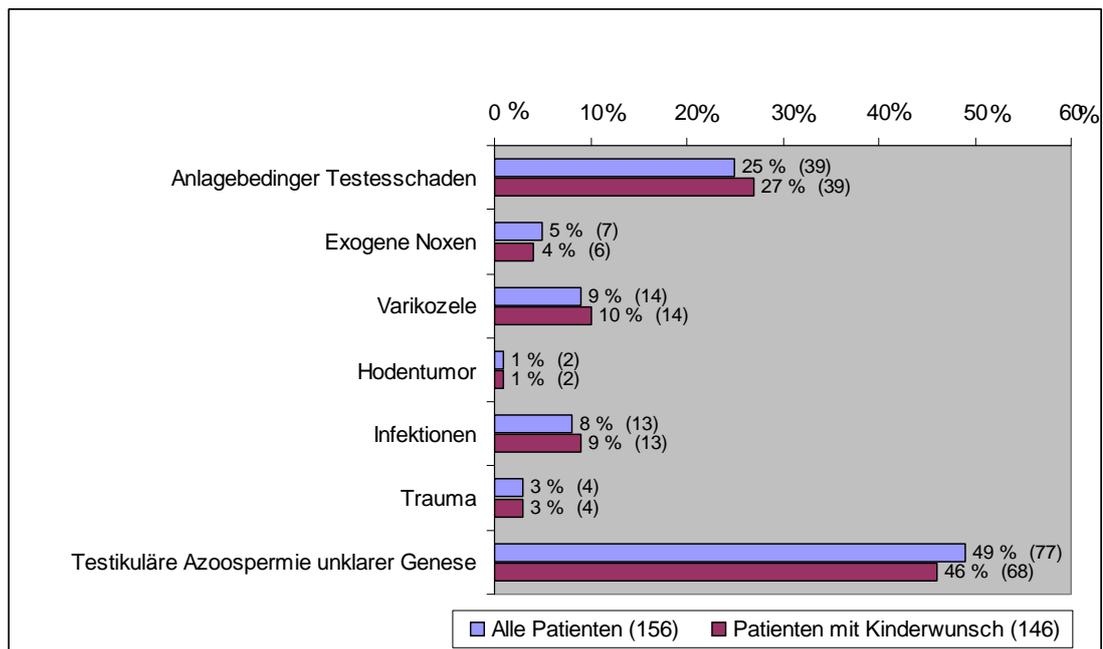


Abbildung 22: Verteilung der gestellten Hauptdiagnosen bei Patienten mit testikulärer Azoospermie (Identifizierung dieser Subgruppe unter Berücksichtigung sämtlicher Diagnosen eines Patienten, die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Zahl der Patienten im Gesamtkollektiv (n=156) bzw. der Gruppe mit Kinderwunsch (n=146))

Aus Abbildung 22 wird ersichtlich, dass bei Patienten mit testikulärer Azoospermie zu 49% im Gesamtkollektiv bzw. zu 46% im Kollektiv mit Kinderwunsch eine Ursache nicht ermittelt werden kann. Im Gesamtkollektiv wurde zu 25% und im Kollektiv mit Kinderwunsch zu 27% ein anlagebedingter Testeschaden als Ursache der Azoospermie ermittelt.

Das Auftreten einer Varikozele war zu etwa 10% Ursache der testikulären Azoospermie.

Nach dem oben beschriebenen Prinzip wurde ebenfalls die Subgruppe der Patienten mit posttestikulärer Azoospermie (Verschluss) gebildet (Abbildung 23).

Im betrachteten Zeitraum wurden 158 Patienten mit posttestikulärer Azoospermie ermittelt, darunter 124 mit Kinderwunsch.

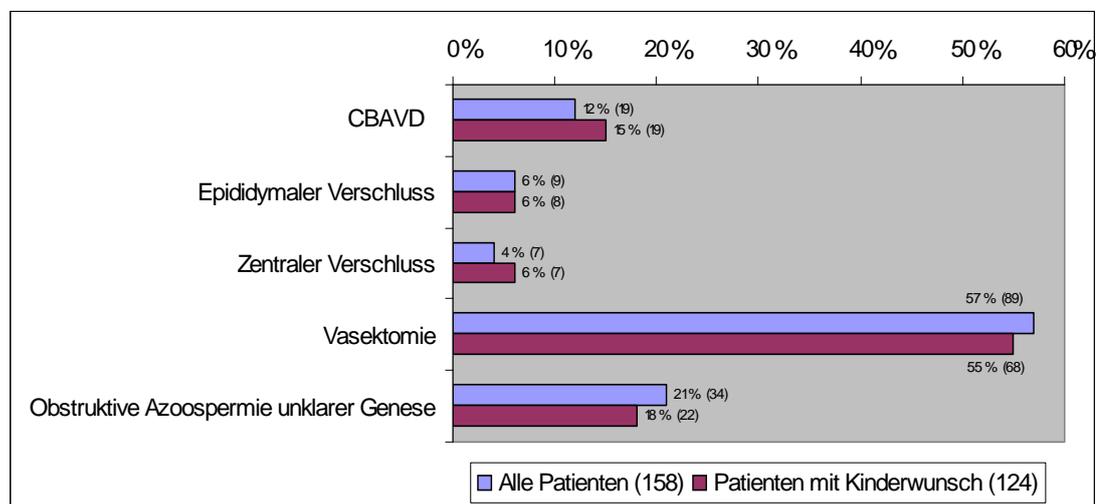


Abbildung 23: Verteilung der gestellten Hauptdiagnosen bei Patienten mit obstruktiver Azoospermie (Identifizierung dieser Subgruppe unter Berücksichtigung sämtlicher Diagnosen eines Patienten, die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Zahl der Patienten im Gesamtkollektiv (n=158) bzw. der Gruppe mit Kinderwunsch (n=124))

Unter den Kinderwunschpatienten mit posttestikulärer Azoospermie hatten sich 55% bereits einer Vasektomie unterzogen. Bei 18% der Kinderwunschpatienten konnte eine Ursache der Verschlussazoospermie nicht ermittelt bzw. der Verschluss nicht lokalisiert werden. Zu 15% war die Azoospermie genetisch bedingt (CBAVD).

In Abbildung 24 wurden die Einteilung der Patienten mit Azoospermie und die Altersstruktur der jeweiligen Untergruppe dargestellt. Bei etwa einem Drittel der Azoospermiepatienten konnte nicht ermittelt werden, ob es sich um testikuläre oder posttestikuläre Azoospermie handelt. Der Altersdurchschnitt der Patienten mit obstruktiver

Azoospermie liegt bei 40 Jahren, bei Patienten mit testikulärer Azoospermie liegt er bei 35 Jahren.

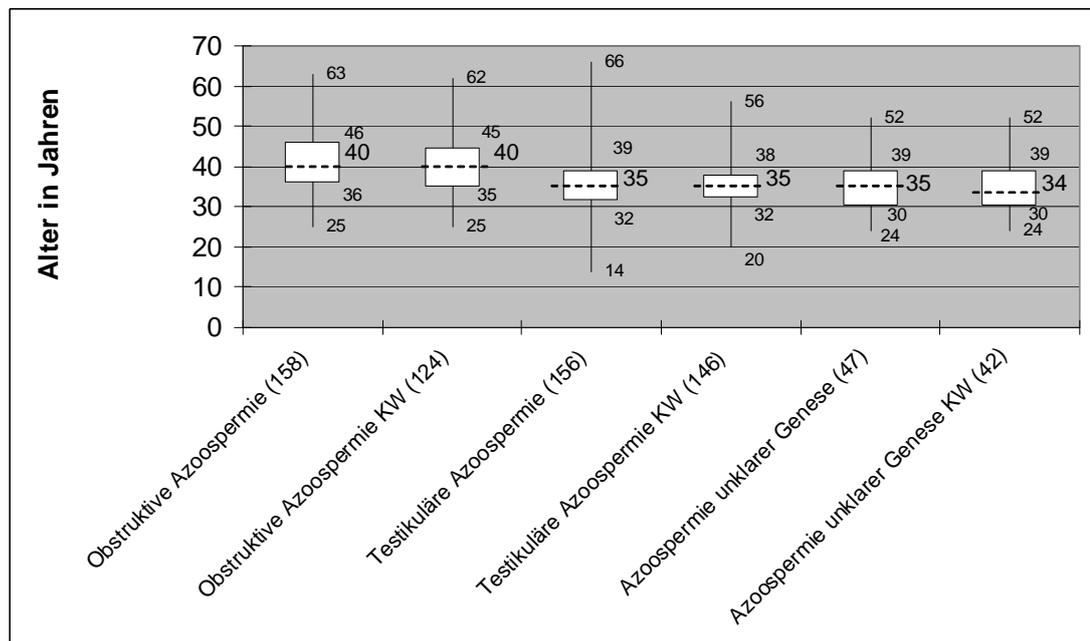


Abbildung 24: Gegenüberstellung der Altersstruktur der Patienten mit Azoospermie (die erste, dritte und fünfte Subgruppe bezieht sich auf das Gesamtkollektiv, die zweite, vierte und sechste Subgruppe bezieht sich auf Patienten mit Kinderwunsch (KW=Kinderwunsch))

4.2.7 Häufigkeitsverteilung und Altersverteilung von Patienten spezieller diagnostischer Kategorien

In Abbildung 25 sind nur die Patienten berücksichtigt, denen die aufgeführte Diagnose als Hauptdiagnose zugeordnet wurde.

Es wurden hier die diagnostischen Kategorien aufgeführt, die wie in Abbildung 19 ersichtlich, am häufigsten auftraten. Der Altersmedian aller Patienten (n=562) mit „Störungen der Samendeposition/Sexueller Dysfunktion“ ist mit 52 Jahren auffällig hoch. Die Kinderwunschpatienten dieser Kategorie (n=33) haben einen Altersmedian von 34 Jahren. Der Altersmedian der Kinderwunschpatienten mit Infektionen (n=155) liegt mit 35 Jahren deutlich unter dem Altersmedian (39 Jahre) im Gesamtkollektiv (n=438). In den Diagnosen Maleszensus testis und Varikozele unterscheidet sich der Altersmedian nicht, er beträgt 34 Jahre.

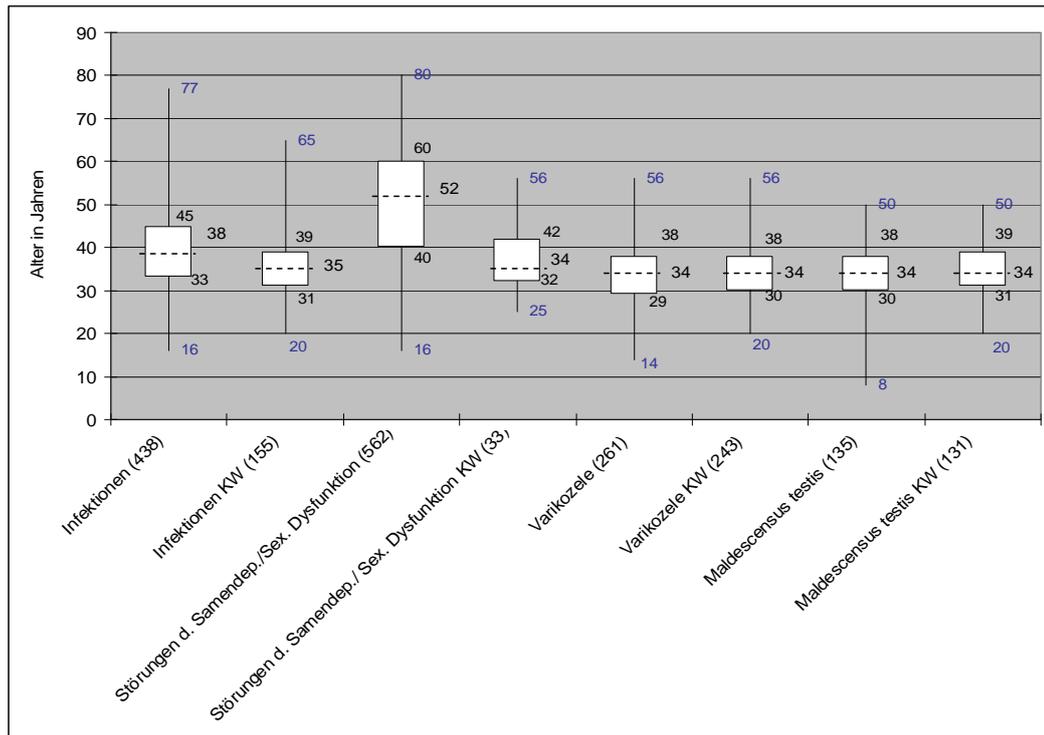


Abbildung 25: Altersstruktur und Anzahl der Patienten mit speziellen Hauptdiagnosen (es werden jeweils die Untergruppen des Gesamtkollektivs als auch diejenigen mit Kinderwunsch betrachtet)

In Abbildung 26 sind ebenfalls spezielle Subgruppen von Patienten und deren Altersstruktur dargestellt. Zur Bildung der in Abbildung 26 dargestellten Subgruppen wurden im Gegensatz zu Abbildung 25 auch alle gestellten Nebendiagnosen berücksichtigt. Das bedeutet, ein Patient kann mehrfach berücksichtigt werden. Die gestellten Haupt- und Nebendiagnosen wurden hier gleichrangig betrachtet.

Die Subgruppe der Patienten, denen „Störungen der Samendeposition/Sexuelle Dysfunktion“ entweder als Haupt- oder Nebendiagnose zugeordnet wurde (n=614), weist mit 51 Jahren den höchsten Altersmedian auf. Die Subgruppe der Kinderwunschpatienten dieser Kategorie (n=71) hat einen Altersmedian von 37 Jahren.

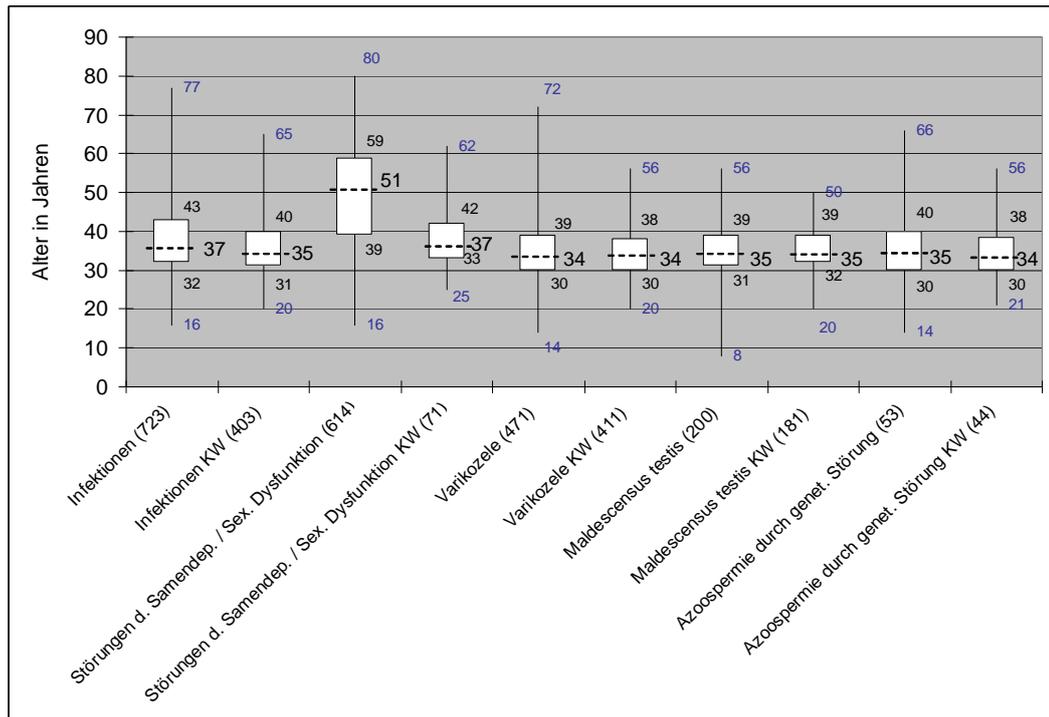


Abbildung 26: Altersstruktur und Anzahl der Patienten mit speziellen Diagnosen (es sind alle Patienten berücksichtigt, denen die aufgeführte Diagnose entweder als Hauptdiagnose oder als Nebendiagnose zugeordnet wurde, es werden jeweils die Untergruppen des Gesamtkollektivs als auch diejenigen mit Kinderwunsch betrachtet)

4.2.8 Patienten mit idiopathischer Infertilität

Zur Subgruppe der Patienten mit idiopathischer Infertilität zählen alle Patienten, denen die Diagnosekategorie „Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne erkennbare Ursache“ zugeordnet wurde. Abbildung 27 zeigt die Alterstruktur und die Anzahl der Patienten dieser Untergruppe. Der Altersmedian beträgt für das Gesamtkollektiv (n=642) genauso wie für das Patientenkollektiv mit Kinderwunsch (n=635) 35 Jahre.

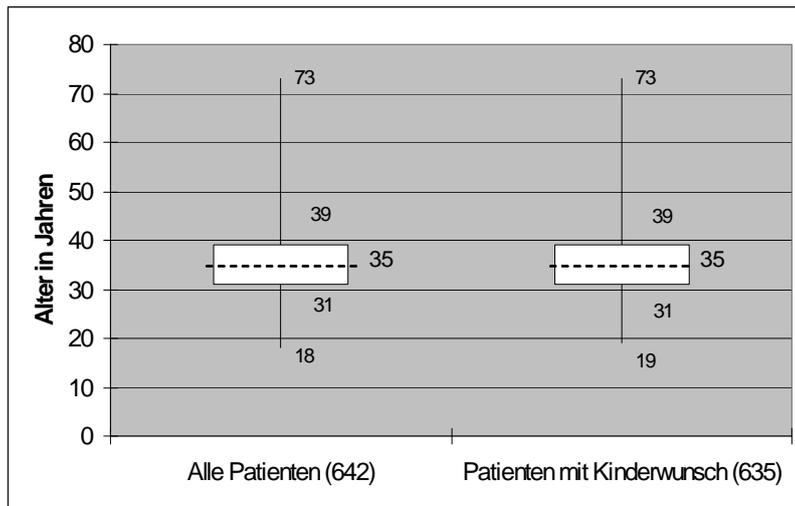


Abbildung 27: Altersstruktur und Anzahl der Patienten mit Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne erkennbare Ursache (es wird jeweils die Untergruppe der Patienten des Gesamtkollektivs als auch diejenigen mit Kinderwunsch betrachtet)

Für die Patienten mit Kinderwunsch (n=635) mit sogenannter idiopathischer Infertilität wurde eine detaillierte Aufschlüsselung der Einschränkungen der Ejakulatqualität vorgenommen.

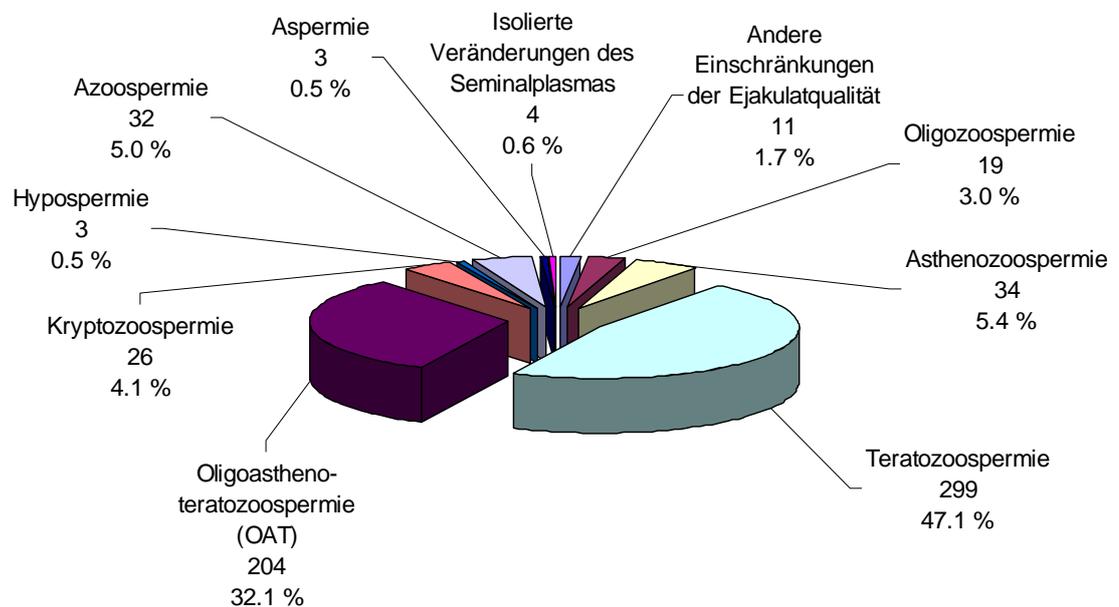


Abbildung 28: Einschränkungen der Ejakulatqualität bei idiopathischer Infertilität (es wurden diejenigen Patienten mit Kinderwunsch (n=635) betrachtet, denen außer der Kategorie "Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne erkennbare Ursache" keine weitere Diagnose als Hauptdiagnose zugeordnet werden konnte, siehe Tabelle 9)

Die Einschränkungen der Ejakulatqualität können jeweils in Kombination auftreten. An dieser Stelle wurde außer Oligo-, Astheno-, Teratozoospermie (OAT) die jeweils primäre Einschränkung dargestellt, die laut Patientenakte aus den Ejakulatparametern sowie aus der Beurteilung des Arztes hervorging. Dabei lag bei 47,1% der Patienten der Anteil normal geformter Samenzellen unter 30%, das heißt, es lag eine Teratozoospermie vor. Eine Kombination aus Oligo-, Astheno- und Teratozoospermie (OAT) trat zu 32,1% auf. Bei 5,0% der Patienten lag eine Azoospermie vor.

4.2.9 Patienten mit Varikozele

Die Varicozele testis ist eine pathologische Erweiterung des als Plexus pampiniformis bezeichneten Venengeflechtes des Hodens, sowie der Vena testicularis (68).

Von den im betrachteten Zeitraum behandelten Patienten (2912) wiesen insgesamt 471 (16,2%) eine Varikozele auf. Dabei wurde jedoch die Varikozele in nur 261 Fällen (9%) als Hauptursache der Fertilitätsstörung benannt. In 210 Fällen (7,2%) wurde die Varikozele als Nebendiagnose eingestuft. Die klinische Relevanz der Varikozele wurde in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet. Ebenso konnte an dieser Stelle keine Unterscheidung einer primären, idiopathischen Varikozele von der sekundären oder symptomatischen Varikozele vorgenommen werden.

4.2.10 Patienten mit Hodenbiopsien

Aus den SQL-Abfragen konnten alle Patienten ermittelt werden, bei denen Hodenbiopsien und TESE durchgeführt wurden. Aus Abbildung 29 sind die Ergebnisse der Aufbereitung von Hodengewebsproben (TESE-Test, siehe Kap. 1.1.5.6 testikuläre Spermatozoenextraktion) sowie die Altersstruktur ersichtlich. Von den im Untersuchungszeitraum behandelten Patienten wurde bei 159 Patienten, die sich einer multilokulären Hodenbiopsie unterzogen hatten, ein TESE-Test durchgeführt. Bei 111 Patienten (70%) wurde mindestens eine Lokalisation / eine Gewebeprobe als geeignet befundet.

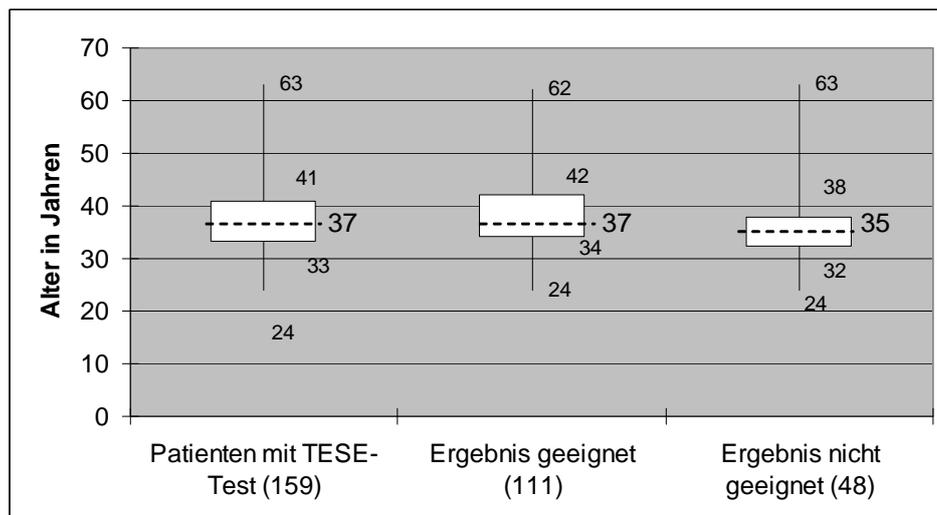


Abbildung 29: Differenzierung und Altersstruktur der Patienten, bei denen ein TESE-Test durchgeführt wurde

4.2.11 Kryokonservierung von Ejakulat oder Hodengewebe

Von den im beobachteten Zeitraum behandelten Patienten nahmen 259 Patienten eine Kryokonservierung vor. Bei insgesamt 184 Patienten erfolgte eine Ejakulatkryokonservierung. Grund der Ejakulatkryokonservierung war in 88 Fällen (47%) ein Hodentumor. In 80 Fällen (43%) wurde Ejakulat wegen einer anderen onkologischen Erkrankung kryokonserviert. Bei 18 Patienten (10%) konnte der Grund anhand der Akten nicht festgestellt werden. Bei 18 Patienten wurde Aspirat aus dem Nebenhoden (MESA) und bei 74 Patienten Hodengewebe kryokonserviert.

4.2.12 Auswertung der gynäkologischen Daten

Von den im Zeitraum 2003 bis 2005 behandelten Kinderwunschpatienten (n=1834), wurde bei den Partnerinnen von 334 Patienten (18,2%) eine assistierte Fertilisation (ICSI) durchgeführt. Die Gesamtzahl der in diesem Zeitraum im HZRM dokumentierten Behandlungszyklen beträgt 630. Durchschnittlich wurden 1,89 ICSI-Zyklen pro Paar durchgeführt. Bei 587 Zyklen fand ein Embryotransfer statt. Es wurden 428 x 3 Embryonen, 119 x 2 Embryonen und 40 x 1 Embryo transferiert (siehe Abbildung 30). Bei 94 Patientinnen führten die ICSI-Zyklen zu einer Geburt. Die Summe der Zyklen bei diesen Patientinnen beträgt 145, die durchschnittliche Zyklenzahl je Frau 1,63. Für die 94 erfolgreichen Schwangerschaften wurden 3x 1 Embryo, 15x 2 Embryonen und 76x 3 Embryonen transferiert. Es fanden 70 Einlings-, 17 Zwillings- und 7 Drillingsgeburten statt. Der Anteil an Zwillingsgeburten betrug 18,0%, der Anteil an Drillingsgeburten betrug

7,4%. Die durchschnittliche Geburtenrate pro Paar betrug 28 %, die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer 32%.

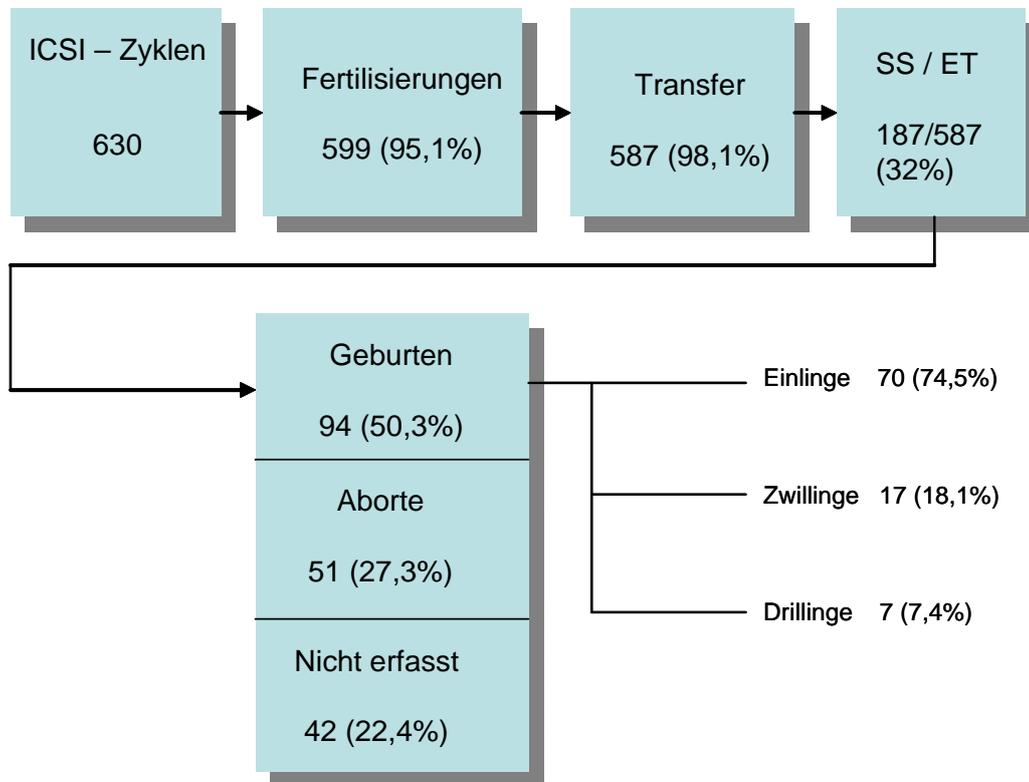


Abbildung 30: Ergebnisse der ICSI-Behandlungen im HZRM (es handelt sich um die ICSI-Behandlungen der Partnerinnen des im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 behandelten andrologischen Patientenkollektivs, deshalb können die Zeiträume der durchgeführten ICSI-Zyklen auch außerhalb dieses Zeitraumes liegen)

Für alle 630 durchgeführten Zyklen waren jeweils das Alter der Frau sowie das Alter des Mannes angegeben. Das durchschnittliche Alter der Frau zu Beginn der ICSI-Behandlung lag bei 33 Jahren, das Alter des Mannes bei 35 Jahren (siehe Abbildung 31). Das durchschnittliche Alter der Frau zum Zeitpunkt des erfolgreichen Zyklus (Schwangerschaft und Geburt eines oder mehrerer Kinder) lag bei 33 Jahren, das Alter des Mannes bei 36 Jahren. Es wurde hier nicht berücksichtigt, ob frische oder kryokonservierte Spermien verwendet wurden. Deshalb kann das Alter des Mannes nicht in Verbindung mit der Spermengewinnung betrachtet werden.

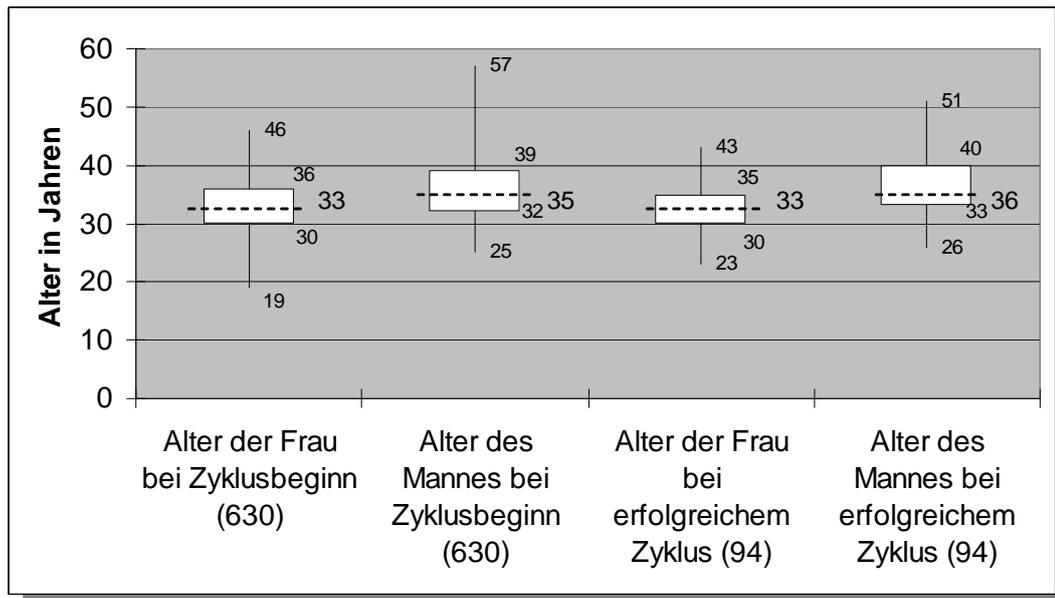


Abbildung 31: Altersstruktur der Paare, bei denen eine ICSI-Behandlung im HZRM durchgeführt wurde (Alter bei erfolgreichem Zyklus bedeutet: Alter bei eingetretener Schwangerschaft, es handelt sich um die ICSI-Behandlungen der Partnerinnen des im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 behandelten andrologischen Patientenkollektivs, deshalb können die Zeiträume der durchgeführten ICSI-Zyklen auch außerhalb dieses oben genannten Zeitraumes liegen)

5 Diskussion

5.1 IAIMS

Von der Einführung klinischer Informationssysteme werden nicht nur wirtschaftliche Vorteile erwartet, sondern auch positive Auswirkungen für den Arbeitsablauf, die interne und externe Qualitätssicherung und für Forschung und Lehre (69;70). Um eine möglichst hohe Funktionalität zu erhalten, reicht der bloße Austausch des Speichermediums von Papier auf eine elektronische Basis nicht aus (71-73). Ein großer Anteil der erwarteten Innovationen betrifft nicht die Einführung eines neuen Archivierungsverfahrens, sondern die Unterstützung der Arbeitsabläufe. Die geforderten technischen Voraussetzungen für eine Akzeptanz durch die Kliniker sind: einfache Bedienbarkeit, übersichtliche Schnittstellen zwischen Anwender und Computer, kurze Reaktionszeiten des Systems und Verfügbarkeit der Terminals am „point of care“ (74). Die organisatorischen und inhaltlichen Anforderungen sind vielfältig und ergeben sich aus den Aufgabenbereichen der Ärzte. Die Patientenakte ist ein zentrales Arbeitsinstrument der Mediziner. Sie wird zur zeitnahen Dokumentation und zum Abruf der für die Behandlung eines Patienten relevanten Daten verwendet. Daher müssen die Daten dem Arzt jederzeit zur Verfügung stehen. Diese Funktion ist umso wichtiger, wenn Mediziner aus verschiedenen Fachrichtungen mit der Betreuung eines Patienten beschäftigt sind (69;71;75;76). Mit dem IAIMS soll dem behandelnden Arzt ein Instrument sowohl zur Unterstützung der interdisziplinären Behandlung als auch zur Auswertung seiner generierten Daten zur Verfügung gestellt werden. Das hier vorgestellte System bedient die standardisierten, von der WHO empfohlenen andrologisch reproduktionsmedizinischen Behandlungsabläufe, deckt darüber hinaus die speziellen Bedürfnisse der Behandlung von Paaren mit Fertilitätsstörungen im HZRM ab und ist den lokalen, organisatorischen und wissenschaftlichen Erfordernissen angepasst.

In der herkömmlichen Patientenakte liegen klinische Daten zum großen Teil als freier Text vor. Dieser lässt sich nur unter großen Einschränkungen und mit hohem Aufwand elektronisch auswerten. Um die Vorteile der EDV auszunutzen, werden im IAIMS die Patientendaten strukturiert erfasst. Dies setzt eine standardisierte Terminologie und ein hohes Maß an Vorarbeit zur Analyse der in der Klinik vorhandenen Datenstrukturen voraus. Klassische ärztliche Handlungsweisen, wie zum Beispiel die Anamneseerhebung, die sich bislang an den individuellen Gewohnheiten des Arztes orientierte, müssen sich einer von außen vorgegebenen Schablone anpassen. Weil gerade hier ein großes Konfliktpotential liegt, ist die Bereitschaft der Mitarbeiter, sich auf ein neues System einzulassen, äußerst wichtig (77). Die Integration des IAIMS in das KAS KAOS erleichtert den Mediziner auf Grund der einheitlichen Bedienoberfläche den Umgang mit der Softwareanwendung. Es können sowohl Spezialisten als auch gelegentliche Benutzer mit wenig Computererfahrung

mit der Anwendung arbeiten. Dieses erspart zusätzlichen Schulungsaufwand, bedingt aber auch, dass die Nutzung des IAIMS an das derzeitige KAS gebunden ist. Beim Patientenaufwurf wird direkt auf die Stammdatendatei des KAS KAOS zugegriffen. Dies verhindert, dass redundante Datensätze entstehen und macht zusätzliche Schnittstellen unnötig. Das IAIMS ist somit kein Stand-alone-System und kann deshalb nicht als Produkt vermarktet werden. Es kann jedoch ohne zusätzliche Lizenzkosten kontinuierlich den Anforderungen entsprechend weiter entwickelt werden und ist nicht an ein firmenabhängiges Preisgefüge gebunden. Die Wege vom Anwender zum Entwickler sind kurz und neue Anforderungen können zeitnah realisiert werden. Nach den Erfahrungen bei der Einführung neuer klinischer Informationssysteme muss für eine Routinetauglichkeit und ausreichende Akzeptanz im Routinebetrieb die Arztbriefschreibung realisiert sein (69). Das IAIMS wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt zur retrospektiven Dateneingabe genutzt. Der Einsatz des Systems im Routinebetrieb ist vorgesehen, sobald die automatisierte Arztbriefschreibung aus den erfassten medizinischen Parametern realisiert ist. Damit kann die derzeitige Arztbriefschreibung auf der Basis einer veralteten proprietären Insellösung als Word-Makro-Anwendung in der Andrologischen Ambulanz abgelöst werden. Die lokale Datenbank zur Dokumentation der Kryokonservierungen (Access 95) kann ebenso wie die lokale Datenbank zur TESE-Dokumentation (Access 95) mit dem Start des IAIMS im Routinebetrieb abgelöst werden.

Auf Grund der Integration in das KAS KAOS sind die Datensicherungsmechanismen, Hardwarewartung, Softwarepflege und die zentrale Administration ohne zusätzlichen Aufwand auch für das IAIMS gewährleistet. Diese Faktoren können bei proprietären dezentralen Systemen erhebliche Kosten und hohen Zeitaufwand verursachen. Zusätzlich kann es bei solchen Systemen dazu kommen, dass bei nicht gewährleisteter Administration oder fehlender Weiterentwicklung die zukünftige Nutzung in Frage steht. Da sich das KAS KAOS im abgeschotteten geschützten Kliniknetzwerk befindet, sind die geltenden Datensicherungs- und Datenschutzvorschriften auch für das IAIMS realisiert.

Das IAIMS bietet den Andrologen und Reproduktionsmedizinern erstmals die Möglichkeit, Daten des klinischen Behandlungsprozesses in digitaler Form strukturiert zu erfassen und über die Grenzen ihrer eigenen Behandlung hinaus Auswertungen über den gesamten Behandlungsprozess durchzuführen. Analysen, die unterschiedliche Teilgebiete des reproduktionsmedizinischen Behandlungsprozesses beinhalten, erforderten in der Vergangenheit überaus hohen logistischen Aufwand und konnten deshalb meist nur mit relativ geringen Patientenzahlen durchgeführt werden.

5.2 Patientenanalyse

Die Prävalenz der ungewollten Kinderlosigkeit wird in Deutschland auf 10 bis 15% geschätzt (1;2). Infertilität liegt nach Definition der WHO vor, wenn bei einem Paar trotz regelmäßigem, ungeschützten Geschlechtsverkehr innerhalb eines Jahres keine Schwangerschaft eingetreten ist. Bei etwa 50% der betroffenen Paare finden sich Fertilitätsstörungen auf Seiten des Mannes, die auf verschiedenste Ursachen zurückgeführt werden können (5;30;78). Bereits 1987 wurde als Ergebnis einer multizentrischen Studie der WHO eine Kategorisierung von Diagnosen der männlichen Infertilität vorgenommen (30). Zuvor hatten schon Dubin und Amelar (28), Greenberg (29) und später dann Nieschlag (9), Rowe (5), Costabile und Spevak (79), de Kretser (27) und Pasqualotto (31) versucht, eine Systematik der Symptome der männlichen Infertilität aufzustellen, um die Fertilitätsstörungen zu klassifizieren. Nieschlag und de Kretser ordneten die Fertilitätsstörungen nach Lokalisation und Ursache bzw. Krankheitsbild (9;27). In der Praxis kann die Einordnung des Symptoms „Infertilität“ nach derartigen nosologischen Kriterien jedoch erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Einerseits fehlt eine scharfe Abgrenzung der Begriffe Lokalisation, Ursache, Symptom, Krankheitsbild und Diagnose. Andererseits wies bereits Doepfmer (1960) darauf hin, dass Fertilitätsstörungen häufig eine Summation mehrerer ätiologischer Faktoren sind (80). Beispielsweise kann es bei früh angelegten Störungen der Hodenfunktion erst durch zusätzliche Einwirkung exogener Noxen zu einer klinischen Beeinträchtigung der Fertilität kommen. Ferner gibt es seitendifferente Erkrankungen von Hoden, Nebenhoden oder ableitenden Samenwegen, die in ihrem Stellenwert geordnet werden müssen (81;82). Im Hinblick auf die komplexe multifaktorielle Genese männlicher Fertilitätsstörungen ist es nicht überraschend, dass sich in bis zu 40% der Fälle nach eingehender Diagnostik keine Ursache eruieren lässt (idiopathische Infertilität) (27). Die vorliegende Studie zeigt eine Prävalenz der idiopathischen männlichen Infertilität von 34%. Die Angaben zur Häufigkeit der Varikozele schwanken zwischen 5 und 23% (9;83) (diese Zahlen beziehen sich auf „Hauptdiagnosen“). Die Diagnosestellung bei der Varikozele unterliegt subjektiven Einflüssen, vor allem bei den wenig ausgeprägten Varikozelen I°. Generell wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Männer mit Varikozele an den Patienten mit Fertilitätsstörungen höher als in der Normalbevölkerung ist. Hier reichen die Angaben bis zu 40% (3). In unserem Kollektiv wurde bei 13,3% der untersuchten Patienten eine Varikozele als Hauptursache der Infertilität diagnostiziert. Damit ist die Varikozele nach der idiopathischen Infertilität der zweithäufigste pathologische Befund. Neben Varikozele und Maleszensus testis werden Infektionskrankheiten zu den wichtigsten Ursachen einer Fertilitätsstörung gerechnet (5;9;30;78). In der Literatur finden sich mit 6-36% sehr differierende Angaben zur Häufigkeit infektiös bedingter Fertilitätsstörungen. Ausreichend gesicherte epidemiologische Daten auf der Grundlage

einheitlicher nosologischer Kriterien fehlen. Die Unterschiede in der Prävalenz der Infektionen im betrachteten Gesamtkollektiv zwischen dem urologischen und dermatologischen Zentrum ergeben sich aus den unterschiedlichen Spezialisierungen der beiden Zentren (siehe Kap. 4.2.2). Während die Diagnosekategorie „Infektionen“ im Gesamtkollektiv 438 Patienten zugeordnet wurde, waren davon jedoch nur 155 Patienten mit Kinderwunsch. Im HZRM ermittelten wir bei den Kinderwunschpatienten ein Vorkommen an Infektionen als Ursache der Infertilität von 8,5%.

Während in der andrologischen Ambulanz der Dermatologie überwiegend Paare mit Kinderwunsch behandelt werden, deckt die Ambulanz der Urologie zum großen Teil auch altersbedingte andrologische Beschwerden und sexuelle Störungen ab. Dies zeigt sich vor allem in den Zahlen der Patienten mit Erektile Dysfunktion (ED), die auf vaskuläre Ursachen im Alter zurückzuführen sind. An ED leiden etwa die Hälfte der über 70 Jährigen. Betrachtet man das Alter der Patienten mit Kinderwunsch, die Störungen der Samendeposition aufweisen, verringert sich hier signifikant der Altersmedian. Die Patienten mit ED sind meist keine Kinderwunschpatienten. Der durch Patienten mit ED verschobene Altersmedian wird auch in Abbildung 25 deutlich, in der auch die Nebendiagnosen berücksichtigt wurden.

Bei mindestens 20% der „nicht Kinderwunsch-Patienten“ sind erektile Dysfunktion und Hypogonadismus vertreten, andererseits wurden auch „junge“ onkologische Patienten, die zur Kryokonservierung von Ejakulat vor onkologischen Behandlungen im urologischen oder dermatologischen Zentrum waren, mit erfasst.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten von Nieschlag (9), Rowe (5), Pasqualotto (31) zeigen jeweils eine Kategorisierung mit entsprechender Verteilung der gestellten Hauptdiagnose bei den untersuchten Patienten. Dieses impliziert, dass durch die Zuordnung von nur einer Hauptdiagnose je Patient eine zweite Diagnose, die möglicherweise gleichwertig sein könnte, vernachlässigt wird. Das Einbeziehen von gestellten „Nebendiagnosen“ erschwert eine statistische Auswertung, liefert jedoch verlässliche Ergebnisse der tatsächlichen Anzahl der von der jeweiligen Diagnose betroffenen Patienten unabhängig vom Schweregrad bzw. Stellenwert. Dieser Sachverhalt lässt sich durch den Vergleich der Abbildungen 25 und 26 erkennen. Während in Abbildung 25 nur die Hauptdiagnosen berücksichtigt wurden, sind in Abbildung 26 die Zahlen der von den genannten Diagnosen tatsächlich betroffenen Patienten dargestellt. Die Ermittlung aller Patienten mit Testsschaden oder aller Patienten mit Azoospermie verlangt die Einbeziehung der Nebendiagnosen, da sich in vielen Fällen nur aus dem Zusammenhang der gestellten Diagnosen für einen Patienten z.B. eine Azoospermie schlussfolgern lässt (aus der gestellten Hauptdiagnose lässt sich nicht immer auf Azoospermie schließen, da oft azoospermierelevante Fakten durch die Nebendiagnosen ausgesagt werden. Die Ausprägungen der eingeschränkten Ejakulatqualität (z.B. Teratozoospermie,

Asthenozoospermie, Azoospermie) werden meist als Nebendiagnose zugeordnet, da die Hauptdiagnose in erster Linie im Hinblick auf die Ursache gestellt wird.

Kritisch betrachten muss man sowohl bei den oben genannten Autoren als auch bei unseren Ergebnissen die Einordnung der Ejakulatbefunde (z.B. OAT), da es sich hier nicht um Diagnosen im eigentlichen Sinne, sondern lediglich um Laborbefunde bzw. Symptome der Fertilitätseinschränkung handelt. Deshalb sprechen wir hier von „diagnostischen Kategorien“. Die „klinischen Endpunkte“ zur Erfassung einer eingeschränkten männlichen Fertilität wie die Ejakulatanalyse liefern kein spezifisches „Pattern“ im Hinblick auf zugrundeliegende Ursachen. Die Diagnosestellung stützt sich somit auf anamnestische Angaben, körperliche Untersuchung, endokrinologische und spermatologische Laborbefunde.

Ebenso ist zu erwähnen, dass die Zuordnung der „Haupt- und Nebendiagnosen“ laut Aktenlage getroffen wurde. Nach Studieren der Krankenakte ist teilweise nur eine subjektive Zuordnung möglich, da in manchen Fällen mehrere Krankheitsbilder nebeneinander auftreten und eine entsprechende Rangfolge des klinischen Stellenwerts der Diagnosen schwer zu ermitteln sind.

Bei etwa 50% der Fälle der männlichen Infertilität sind keine Ursachen erkennbar (9;11). Man spricht dann von Idiopathischen Störungen. In unserem Kollektiv lag der Anteil bei 35% bei Patienten mit Kinderwunsch (siehe Tabelle 9). Bei der Zuordnung der diagnostischen Kategorien wurde zunächst das Augenmerk auf mögliche Ursachen gelegt, die in der Akte vermerkt sind.

Die im HZRM durchgeführten Tests zur Eignung der Probeaufbereitungen (TESE-Test) waren zu 70% positiv (vgl. Tabelle 29). In der Literatur sind die Tests der TESE-Proben bei nichtobstruktiver Azoospermie zu 52% erfolgreich (84-86). Es wurde hier keine Unterscheidung von Ergebnissen bei obstruktiver und nichtobstruktiver Azoospermie vorgenommen. Das Ergebnis lässt sich aufgrund der positiven Tests bei Obstruktionen erklären, da bei Verschlüssen die Hodenfunktion meist nicht beeinflusst ist. Eine Differenzierung der Ergebnisse konnte jedoch an dieser Stelle nicht vorgenommen werden.

Die durchschnittliche Geburtenrate pro „TESE-ICSI-Paar“ betrug 28 %, die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer 32%.

Bei 40% der eingetretenen Schwangerschaften ist nicht bekannt, wie viele dieser Schwangerschaften zu einer Geburt führten, da über Erfolgsparameter (Geburt) aus lokalen bzw. systembedingten Ursachen keine Rückmeldung erfolgte.

Verglichen mit den Ergebnissen des DIR 2005 liegen die Erfolgsparameter des HZRM nah an den veröffentlichten Zahlen (56). Lediglich die Anzahl der Drillingsgeburten liegt mit 7,4% deutlich über dem Durchschnitt laut IVF-Register. Während laut IVF-Register die Schwangerschaften mit einem durchschnittlichen Transfer von 2,11 Embryonen/Zyklus erreicht wurden, wurden im HZRM durchschnittlich 2,66 Embryonen/Zyklus transferiert. Die

durchschnittliche transferierte Embryonenzahl pro erfolgreichem Zyklus beträgt 2,78 (erfolgreicher Zyklus bedeutet hier Zyklus mit anschließender Geburt). Dieses könnte den relativ hohen Anteil an Drillingsgeburten erklären.

Die Auswertung der Alterstruktur bei der Therapie durch ICSI ergab sowohl für die Männer als auch für das Alter der Frau annähernd gleiche Ergebnisse. Laut einer Studie über die Alterstruktur von behandelten Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch, beträgt das Alter der Frau bei Erstvorstellung in der Sterilitätssprechstunde im Mittel 30,8 Jahre. Das Alter jener Frauengruppe, deren unerfüllter Kinderwunsch auf männliche Subfertilität zurückzuführen ist, liegt laut Studie bei etwa 35 Jahren. In unserem Institut wurden ähnliche Werte ermittelt, wie aus Abbildung 31 zu entnehmen ist.

Patientenanalysen über große Patientenzahlen verlangen, soweit sich die Daten in konventionellen Akten befinden, enormen zeitlichen und logistischen Aufwand. Da es sich um eine retrospektive Betrachtung handelte, wurden schon bei der Eingabe der Daten aus den Papierakten die Schwierigkeiten mit der Auffindbarkeit von Akten sowie der Lesbarkeit der Einzelbestandteile deutlich. Zum Teil waren parallele Akten von mehreren Abteilungen geführt und auch jeweils in diesen Abteilungen archiviert. Werden Patientendaten in Zukunft auch prospektiv digital erfasst, lassen sich leichter alle Befunde und Parameter zum jeweiligen Patienten zusammentragen.

Genauere Ergebnisse lassen sich ebenfalls erzielen, wenn die Patientendaten über einen längeren Zeitraum, z.B. über 10 Jahre betrachtet werden. Eine Paarbehandlung erstreckt sich oft über mehrere Jahre. Die Patienten der letzten 10 Jahre ins System aufzunehmen war an dieser Stelle aus zeitlichen und logistischen Gründen nicht möglich. Deshalb konnten bei dem relativ kurzen Auswertungszeitraum in der vorliegenden Studie nicht alle relevanten Daten eines Patienten im Zusammenhang einfließen, das heißt, es können Befunde existieren, die vor oder nach dem Behandlungszeitraum erhoben wurden bzw. die Maßnahmen der assistierten Fertilisation fanden vor oder nach dem betrachteten Zeitraum statt. Die letztgenannten Daten wurden hier trotzdem berücksichtigt, auch wenn diese außerhalb des Betrachtungszeitraumes 2003-2005 lagen. Die Schwierigkeit einer interdisziplinären Betrachtung einer Paarbehandlung besteht genau in diesem Punkt der Zeitverschiebung. Die Maßnahmen zur Behandlungen des Mannes finden oft nicht im gleichen Zeitraum wie die Behandlungsmaßnahmen der Partnerin statt. Hier wird der Nachteil der dezentral verteilten Papierakte deutlich. Insbesondere wenn größere Patientengruppen betrachtet werden sollen, erweist sich die Datenakquisition als äußerst schwierig.

Das Studieren der Patientenakten zeigte, dass viele Paare über einen längeren Zeitraum als 3 Jahre betreut werden. Das verwendete Ordnungssystem der Akten verlangt, dass die Akte

im aktuellen Jahr der Behandlung eingeordnet wird. Das schließt also nicht aus, dass der Patient schon vorher behandelt worden sein kann. Das Auswahlverfahren, welche Patienten in das digitale System aufgenommen werden, kann jedoch nur nach dem Prinzip des aktuellen Behandlungsfalls erfolgen, da der logistische Aufwand auf diese Weise verhältnismäßig klein gehalten werden kann. Deshalb wurde das aktuelle Anamnesedatum als Kriterium für Einordnung zum untersuchten Gesamtkollektiv ausgewählt. Ein Gesamtbild über das behandelte Paar wird nur erreicht, wenn alle Befunde und vergebenen Diagnosen, die die reproduktionsmedizinische Behandlung betreffen, hinzu gezogen werden. Wird die Behandlung der Patienten kontinuierlich in einem digitalen System gepflegt, treten solche logistischen Probleme nicht auf. Analysen über einen großen Zeitraum und über große Patientenzahlen (siehe IVF-Register) lassen sich verlässlich durchführen.

6 Schlussfolgerung

6.1 IAIMS

Langfristiges Ziel der IT in einem Universitätsklinikum ist es, eine umfassende digitale Akte des Patienten vorzuhalten. Dabei wird versucht Installationen von Inselsystemen zu vermeiden. Ein medizinisches Exzellenzzentrum wie es ein Universitätsklinikum darstellt, verlangt Spitzenmedizin und somit auch IT-Lösungen, die diese spezialisierten medizinischen Untersuchungen und Abläufe abbilden. Die Praxis zeigt, je spezieller ein medizinisches Informationssystem, je genauer der spezielle medizinische Workflow der spezialisierten Abteilung abgebildet wird, umso schwieriger ist die Integration in ein Gesamtsystem. Oft finden hoch spezialisierte Systeme keine Anwendung, da sie nur mit großem Aufwand in ein Gesamtsystem integriert werden können, es müssen Doppelteingaben vorgenommen werden, da keine automatische Stammdatenübernahme gewährleistet werden kann. Andererseits decken standardisierte Systeme gerade in der Spitzenmedizin nicht die individuellen Bedürfnisse der Spezialisten sowie die Anforderungen für Wissenschaft und Klinik ab. Bei der Einführung neuer Systeme für spezialisierte medizinische Fachrichtungen sollte jeweils die Gesamtausrichtung der IT-Landschaft mit bedacht werden, nämlich inwieweit die Kriterien sowohl an die Spezifität als auch an die Integrationsfähigkeit abgedeckt werden können. Für diese Diskussionspunkte existieren noch keine Patentlösungen, es sind jedoch entscheidende Punkte für die Akzeptanz und die effektive Nutzung neuer Systeme.

Es konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des IAIMS ein System zu Verfügung gestellt werden konnte, das sowohl die spezifischen Anforderungen der Reproduktionsmedizin an ein Klinisches Informationssystem bedient als auch die integrativen Vorteile des Klinischen Arbeitsplatzsystems (z.B. Administration, Schnittstellenreduzierung, Vermeidung von Redundanz) nutzt.

6.2 Patientenanalyse

Diese Arbeit soll exemplarisch zeigen, dass innerhalb eines prospektiv gepflegten digitalen Systems interdisziplinäre Auswertungen mit modernen Methoden mit geringem logistischen Aufwand möglich sind, bzw. überhaupt möglich sind. Das programmierte System diente hier der retrospektiven Datensammlung innerhalb der reproduktionsmedizinischen Behandlung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch. Es stellt ein Werkzeug zur interdisziplinären strukturierten Datenhaltung dar und ermöglicht deshalb auch in der Zukunft andrologische bzw. reproduktionsmedizinische Analysen direkt aus den Routinedaten der Datenbank.

Durch die Bereitstellung der Patienteninformationen in einer gemeinsamen Datenbank ist die Möglichkeit gegeben, mit geeigneten statistischen Methoden die vorliegenden anamnestischen, klinischen, spermatologischen, endokrinologischen, histologischen und genetischen Daten sowie Fertilisierungsparameter zu analysieren. Über erwartete medizinische Zusammenhänge hinaus können sich unter Umständen neue Erkenntnisse ergeben, die zunächst nicht im Fokus der Untersuchung standen.

Mit Hilfe moderner statistischer Verfahren und Verfahren des Data-mining könnten zukünftig Zusammenhänge zwischen erhobenen Daten der verschiedenen reproduktionsmedizinischen Disziplinen untersucht werden.

Folgende beispielhaft aufgeführte Themen könnten künftig im HZRM von Interesse sein.

Auf der Basis des IAIMS können Analysen von histologischen Daten der Hodenbiopsien sowie der Probeaufbereitung von Gewebeproben (TESE-Test) im Hinblick auf die Heterogenität zwischen verschiedenen Entnahmestellen des jeweiligen Hodens bzw. im Vergleich zum kontralateralen Hoden erfolgen.

Die Abhängigkeit der Ergebnisse der TESE-Tests von Entnahme-Parametern wie Mono-TESE, 3-fach-TESE, 4-fach-TESE kann untersucht werden, ebenso wie Zusammenhänge zwischen Histologie / Probe-TESE und klinischem Befund. Zukünftig lassen sich prognostische Werte erhobener endokrinologischer Parameter im Hinblick auf die Histologie und TESE-Test-Ergebnisse ermitteln, ebenso wie prognostische Werte hinsichtlich der Schwangerschafts- und Geburtenrate.

Diese Beispiele zeigen nur einen Teil der Möglichkeiten der Erkenntnisgewinnung auf der Basis eines IAIMS. Durch intelligente SQL-Abfragen, die im System hinterlegt werden können, werden genannte fachübergreifende Auswertungen möglich. Das entwickelte System mit den bisher erfassten Daten bietet derzeit die Datenbasis für vier weitere Promotionsarbeiten spezifischer fachübergreifender Fragestellungen.

7 Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung

Die Reproduktionsmedizin ist eine interdisziplinäre medizinische Fachrichtung von Urologie, Andrologie, Gynäkologie, Endokrinologie, Psychologie und Humangenetik. Für eine erfolgreiche Therapie ist eine enge Verzahnung der Fachdisziplinen in Diagnostik und Therapie notwendig. Daraus resultieren spezielle Anforderungen an den Informationsaustausch und die Informationsdarstellung (2;6;82;87).

Bisher gab es nur fachrichtungseigene Module, die den Anforderungen eines integrierten andrologischen Informationsmanagementsystems (IAIMS) nicht gerecht werden.

Das Ziel der Arbeit war die Entwicklung eines IAIMS innerhalb des klinischen Arbeitsplatzsystems, um die Daten sowohl den behandelnden Ärzten als auch Daten für die Forschung zur Verfügung zu stellen. Die Aufgabe bestand in der Konzeptionierung und Implementierung des IAIMS. Auf dieser Basis sollte in einer Pilotphase exemplarisch eine retrospektive Datenerfassung der reproduktionmedizinischen Behandlungsfälle vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 erfolgen. Auf der Grundlage dieser erfassten Daten war eine epidemiologische interdisziplinäre Analyse mittels der statistischen Exploration durchzuführen. Das Ziel der Analyse bestand darin, einen umfassenden Überblick über das Datenkollektiv zu gewinnen, um daraus interessante Fragestellungen, neue Hypothesen und neue konfirmatorische Studien zu generieren.

Zunächst wurde eine Workflowanalyse in den einzelnen Fachrichtungen durchgeführt und ein Datenbankdesign zur Erfassung aller relevanten Parameter entworfen. Dies umfasste anamnestische, andrologische, endokrinologische, histologische, humangenetische, interoperative Parameter des Patienten und Daten über die Kryokonservierung von Gameten sowie gynäkologische Daten der Partnerin. Darüber hinaus wurde mit den Fachexperten ein Diagnosekatalog in Anlehnung an die WHO (5) unter reproduktionswissenschaftlichen Gesichtspunkten definiert. Aufgrund der gut strukturierten, standardisierten Domäne wurde ein Relationales Datenmodell anstatt eines generischen Modells gewählt (45;88).

Die Softwareentwicklung erfolgte entsprechend der evolutionären inkrementellen Entwicklungsmethodik. Zunächst wurden das Grobkonzept und die Definition der Systemarchitektur für den gesamten Projektumfang festgelegt. Inkrementell wurde in den Phasen Feinkonzeption und Implementierung vorgegangen. Durch diese Entwicklungsmethode war es möglich, den Anwendern frühzeitig bereits fertig gestellte Teilprodukte zu Testzwecken zu überlassen.

Die Programmierung erfolgte mit Gupta/Centura SQLWindows/32 (Modulo3 GmbH, Meerbusch, Deutschland). Das IAIMS wurde auf der Basis des RDBMS (relationales

Datenbank-Managementsystem) Oracle 8.0 als Zusatzmodul des Klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS) KAOS (Eigenentwicklung Uniklinikum Giessen) entwickelt.

Die Implementierung der Schnittstellen zum Austausch von Stammdaten und Befunden erfolgte auf der Basis von HL7. Eine Abfrage der Daten für wissenschaftliche und administrative Zwecke ist über ein Modul des KAS möglich.

In das IAIMS wurden aus den Jahren 2003 bis 2005 retrospektiv 2912 andrologische Patientenakten, davon 1834 (63%) mit Kinderwunsch eingepflegt.

Die Daten für Kryokonservierung und TESE (Testikuläre Spermatozoenextraktion) wurden aus der lokalen Datenbank (MS Access95) des Dermatologischen Zentrums importiert. Zu den erfassten männlichen Patienten wurden die gynäkologischen Daten der jeweiligen Partnerin aus der lokalen Accessdatenbank des CIF importiert.

Jedem Patienten wurde entsprechend der gestellten Haupt- und Nebendiagnosen, die aus seiner konventionellen Akte hervorgingen, im IAIMS eine Hauptdiagnose und bis zu fünf Nebendiagnosen aus dem implementierten Diagnosekatalog zugeordnet.

Dabei wurde zunächst ein Gesamtüberblick über die im oben genannten Zeitraum behandelten Patienten mit deren Altersstruktur und der Verteilung der erfassten Hauptdiagnosen erstellt. Unter Einbeziehung der Nebendiagnosen wurden spezielle Patientengruppen betrachtet. Es wurden die Alterstruktur, die Verteilung der Diagnosen sowie die Erfolgsparameter der reproduktionsmedizinischen Behandlung untersucht und dargestellt. Die analysierten Datensätze werden derzeit im Rahmen von mehreren Epidemiologischen Studien für spezielle reproduktionsmedizinische Fragestellungen ausgewertet. Die Pflege der aktuellen Patientendaten wird von den Wissenschaftlern fortgesetzt. Die Nutzung für die Routinedokumentation ist nach Implementierung einer Arztbriefschreibung geplant.

Es konnte gezeigt werden, dass mittels IAIMS eine einheitliche Plattform zur Unterstützung der interdisziplinären Behandlung von Paaren mit Fertilitätsstörungen zur Verfügung gestellt werden kann, welches sowohl die spezifischen Anforderungen der Reproduktionsmedizin an ein Klinisches Informationssystem bedient als auch die integrativen Vorteile des Klinischen Arbeitsplatzsystems (z.B. Administration, Schnittstellenreduzierung, Vermeidung von Redundanz) nutzt. Das IAIMS stellt ebenfalls die Grundlage einer breiten validen Datenbasis für andrologische epidemiologische Fragestellungen und interdisziplinäre Auswertungen dar.

Eine Evaluation der Datenqualität nach Einführung in die Routine steht noch aus.

7.2 Summary

Reproduction medicine is an interdisciplinary field of science of urology, andrology, endocrinology, psychology and human genetics. Co-work of the listed disciplines in one diagnostic and therapeutic effort leads to successful therapy. Therefore a fluent exchange of data is highly important (2;6;82;87).

Up to date only specific modules for each medical field exist which do not provide an integrative andrological information management system (IAIMS).

The aim of the project was the development of an IAIMS within a KAS (clinical work place system) to provide available treatment information to doctors as well as supply data for research projects. Moreover the task was to develop a concept design of an IAIMS and its implementation. With this IAIMS, data of all reproductive medical cases from 01/01/2003 until 12/31/2005 were to be acquired in an exemplary pilot phase. An epidemiological interdisciplinary data analysis was conducted using statistical exploration. Another ambition was to obtain an overall overview about the data collective in order to develop new questions and hypotheses and to generate new confirming studies.

First of all a workflow analysis in each field was carried out and a data base was drafted out designed as an acquisition tool of relevant parameters. This comprised the medical history, andrological, endocrinological, histological, genetical, and operative parameters of each patient. Additionally data about cryo-conservation of the gametes as well as gynaecologic data of the female partner were included. Furthermore, a diagnostic catalogue in accordance with the WHO (5) criteria was developed by experts including medical aspects of reproductive medicine. As a result of a well structured and standardized domain a relational data model instead of a genetic data model was chosen (45;88).

The software was developed according to the evolutionary, incremental developmental method. At first a rough concept and a definition of the software architecture of the whole volume of the project was established. The phases of refine conception and implementation were incremental. Through this developmental approach it was possible for test purposes to leave the operators early with the use of finalized details of the software application. The programming took place by updating and using Gupta/ Centura SQL, Windows/32. The IAIMS was developed based on the RDBMS (relational database management system) Oracle 8.0 in addition to the clinical KAS module and KAOS (locally developed clinical administrative organisation system). The implementation of interfaces to communicate between basic personal data and test results was based on HL7. The query of scientific and administrative data works via the module of the KAS.

Retrospectively, 2912 patient records were entered into the IAIMS, dating from 2003 until 2005. There were 1934 patients (63% of the participants) with unfulfilled desire to have

children. The data of the cryo-conservation and the TESE (testicular sperm extraction) were imported from the local database of the dermatology center (MS Access95). In addition to the data of male patients the data of the respective female partner were imported from the local access data base of the CIF (center for in vitro fertilisation). Every patient was assigned a main diagnosis and secondary diagnoses according to the conventional patient files. In the IAIMS one major and up to five minor diagnoses were assigned out of the diagnostic catalogue.

At first an overview about the patients with their age structure and the distribution of their main diagnoses was compiled. Considering secondary diagnoses special patient groups were analyzed. The age distribution, the distribution of the diagnoses, as well as the outcome after reproductive medical treatment were examined and presented. The analysed data sets are still currently evaluated in several new epidemiological studies for specific reproductive medical questions. The administration of the current patients data is going to be continued by other scientists. The use of the IAIMS for routine documentation is intended after the implementation of physician's discharge letter module.

It was demonstrated that by means of an IAIMS a standardized platform could be provided available to support an interdisciplinary treatment of couples with fertility disorders with the advantage of a clinical work place system (i.e. administration, reduction of interfaces and avoidance of redundancy). The IAIMS presents a solid-based foundation for valid data bases for andrological and epidemiologic questions and interdisciplinary evaluations. The evaluation of the quality of data is possible after its implementation in routine use.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Bruckert E. How frequent is unintentional childlessness in Germany? *Andrologia* 1991;23:245-50.
- (2) Schirren C, Anselm R, Balkenohl M, Engel W, Freundl G, Frick-Bruder V, et al. Unerfüllter Kinderwunsch. Deutscher Ärzteverlag; 2003.
- (3) Nieschlag E, Behre HM. *Andrologie - Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 2. Auflage ed. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio; 2000.
- (4) Fischl F. *Kinderwunsch - Möglichkeiten, Erfüllbarkeit und Machbarkeit im neuen Jahrtausend*
In vitro-Fertilisierung und Assistierte Reproduktion - Neue Erkenntnisse und Therapiekonzepte. Verlag für Medizin und Wirtschaft; 2000.
- (5) Rowe PJ, Comhaire F, Hargreave TB, Mahmoud A. *WHO manual for standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge University Press 2000.
- (6) Tournaye H. Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:253-9.
- (7) WHO - *Handbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion*. 4.Auflage ed. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio; 1999.
- (8) Paasch U, Grunewald H, Glander H-J. Medikamentöse Therapie zur Behandlung der männlichen Infertilität. *Blickpunkt der Mann* 2007;5:19-24.
- (9) Nieschlag E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre H, editors. *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer Verlag; 2002. p. 91-5.
- (10) Ochsendorf F, Köhn F-M, Haidl G, Glander H-J, Schill W. Leitsymptom: Unerfüllter Kinderwunsch. *Hautarzt* 2002;53:466-70.
- (11) Krause W, Weidner W. *Andrologie - Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. Enke; 1998.
- (12) Köhn F-M, Schill W-B, Schuppe H-C. Welchen Einfluss haben Umweltfaktoren auf die Ejakulatqualität? *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2000;10:15-25.
- (13) Schultheiss D. Diagnostik der männlichen Infertilität. *Der Urologe* 2005;44:1139-46.
- (14) Köhn F-M, Haidl G. Andrologische Diagnostik. *Hautarzt* 2002;53:761-79.
- (15) Wolff H, Köhn F-M. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie in der Andrologie. Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1998 Available from: URL: <http://www.derma.de/101.0.html>

- (16) Köhn F, Schuppe H, Jung A, Schulze W. Bedeutung der Hodenbiopsie in der Andrologie. Andrological relevance of testicular biopsies. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2005;3:532-57.
- (17) Köhn F. Diagnostik und Therapie des Hypogonadismus bei erwachsenen Männern. *Hautarzt* 2004;55:877-97.
- (18) Bergmann M, Kliesch S. Hodenbiopsie. In: Krause W, Weidner W, editors. Enke Stuttgart; 1998. p. 66-71.
- (19) Schröder-Printzen I, Köhn F, Ludwig M, Weidner W. Operative Techniken: Mikrochirurgische epididymale Spermatozoen Aspiration (MESA) und Testikuläre Spermatozoen Extraktion (TESE). *Aktuelle Urologie* 1996;27:I-IV.
- (20) Weidner W, Schröder-Printzen I. Operative Therapie. In: Schirren C, Anselm R, Balkenohl M, Engel W, Freundl G, Frick-Bruder V, et al., editors. Unerfüllter Kinderwunsch. Deutscher Ärzteverlag; 2003.
- (21) Kahraman S, Tasdemir M, Tasdemir I, Vicdan K, Ozgur S, Polat G, et al. Pregnancies achieved with testicular and ejaculated spermatozoa in combination with intracytoplasmic sperm injection in men with totally or initially immotile spermatozoa in the ejaculate. *Hum Reprod* 1996;11:1343-6.
- (22) Tournaye H, Liu J, Nagy P, Camus M, Goossens A, Silber S, et al. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996;11:127-32.
- (23) Schlegel P, Li P. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* 1998;4:439.
- (24) Schlegel P. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131-5.
- (25) Ludwig M, Gromoll J, Hehr U, Wieacker P. Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsgenetik der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin: Empfehlung zur genetischen Diagnostik bei Kinderwunschpaaren. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2004;1:190-3.
- (26) Dohle G, Halley D, van Hemel Jeal. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002;17:13-6.
- (27) De Kretser D. Male infertility. *Lancet* 1997;349:787-90.
- (28) Dubin L, Amelar R. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971;22:469-74.
- (29) Greenberg S, Lipshultz L, Wein A. Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol* 1978;119:507-10.
- (30) WHO Task force on the diagnosis and treatment of infertility. Towards more objectivity in diagnosis and management of male fertility. Results of a World Health organization multicenter study. *Int J Androl* 1987;(Suppl 7).
- (31) Pasqualotto F, Pasqualotto E, Sobreiro B, Hallak J, Medeiros F, Lucon A. Clinical Diagnosis in Men Undergoing Infertility Investigation in a University Hospital. *Urologia Internationalis* 2006;76:122-5.

- (32) Reuss B. Reproduktion und Infertilität. 2006.
Ref Type: Internet Communication
- (33) AKH-Consilium der medizinischen Universität Wien. Electronic Citation 2007 Available from: URL: <http://www.akh-consilium.at/daten/sterilitaet.htm>
- (34) Lenhard A, Manolopoulos K, Hajimohammad A, Gips H, Tinneberg H. Stufentherapie des unerfüllten Kinderwunsches - die gynäkologische Sprechstunde. In: Tinneberg H, Kirschbaum M, Oehmke F, editors. Gießener Gynäkologische Fortbildung 2003. Springer; 2003. p. 321-5.
- (35) Kupka M, Dorn C, Richter O, Schmolling J, van der Ven H. Therapieplanung und Zyklusmonitoring bei der assistierten Reproduktion. Journal für Fertilität und Reproduktion 1999;9:7-16.
- (36) Cooper T, Yeung C. Physiologie der Spermienreifung und Fertilisation. In: Nieschlag E, Behre H, editors. Andrologie. Springer; 2000. p. 87-8.
- (37) Würfel W. Methoden der assistierten Reproduktion bei andrologischen Indikationen. Blickpunkt der Mann 2007;5:4-11.
- (38) Frick J, Haas H, Huwe P, Krause W, Ludwig G, Schröder-Printzen I, et al. Kompendium des Arbeitskreises Andrologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Electronic Citation 1997 Available from: URL: <http://www.med.uni-giessen.de/aka/andro/>
- (39) Tan S, Royston P, Campbell S, Jacobs H, Betts J, Mason B, et al. Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation. Lancet 1992;339:1390-4.
- (40) Tournaye H, Devroey P, Camus M, Staessen C, Bollen N, Smits J, et al. Comparison of in-vitro fertilization in male and tubal infertility: a 3 year survey. Hum Reprod 1992;7:218-22.
- (41) Palermo G, Neri Q, Hariprashad J, Davis O, Veeck L, Rosenwaks Z. ICSI and its outcome. Semin Reprod Med 2000;18:161-9.
- (42) De Geyter C, De Geyter M, Meschede D, Behre H. Assistierte Reproduktion. In: Nieschlag E, Behre H, editors. Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer; 2002. p. 377-406.
- (43) Silber S, Van Steirteghem A, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. Hum Reprod 1995;10:148-52.
- (44) Weidner W, Tinneberg H, Schuppe H, Bergmann M, Meinhardt A. Hessisches Zentrum für Reproduktionsmedizin. 2006. Hessisches Zentrum für Reproduktionsmedizin, Giessen.
Ref Type: Pamphlet
- (45) Codd E. A relational model of data for large shared data banks. Communications of the ACM 1970;13:377-87.
- (46) Datenbanken. Electronic Citation 2001 Available from: URL: <http://aedv.cs.tu-berlin.de/edu/se/Datenbanken.html>

- (47) ITWissen-das große Online-Lexikon für Informationstechnologie. Electronic Citation 2007 Available from: URL: <http://www.itwissen.info/?id=31&ano=01-015335>
- (48) Prokosch H. KAS, KIS, EKA, EPA, EGA, E-Health: Ein Plädoyer gegen die babylonische Begriffsverwirrung in der Medizinischen Informatik. Journal für Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2001;32:371-82.
- (49) Wikipedia. Electronic Citation 2007 Available from: URL: <http://www.wikipedia.de>
- (50) Pak S, Warlich J, van Rooij T. RecDate - eine IT-Lösung für die Dokumentation und Qualitätssicherung reproduktionsmedizinischer Behandlungen. Zentralblatt für Gynäkologie 2001;123:482-6.
- (51) Tüttelmann F, Luetjens C, Nieschlag E. Optimising workflow in andrology: a new electronic patient record and database. Asian J Androl 2006;8:235-41.
- (52) Wegscheider K. Medizinische Register Nutzen und Grenzen. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2004;47:416-21.
- (53) Felberbaum R, Dahncke W. Das Deutsche IVF-Register als Instrument der Qualitätssicherung und zur Beratung der Patienten. Gynäkologe 2000;33:800-11.
- (54) Vilmar K, Bachmann K. Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion. Deutsches Ärzteblatt 1998;95:3166-71.
- (55) Deutsches IVF-Register D-I-R Jahrbuch 2004. Bundesgeschäftsstelle Schleswig-Holstein; 2005.
- (56) Deutsches IVF-Register D-I-R Jahrbuch 2005. DIR 2006.
- (57) van Bommel J, Musen M. Handbook of Medical Informatics. 2. Auflage ed. Springer Verlag Heidelberg; 2000.
- (58) Health Level Seven. Electronic Citation 2007 Available from: URL: <http://www.hl7.org>
- (59) Moll K, Broy M, Pizka M, Seifert T, Bergner K, Rausch A. Erfolgreiches Management von Software-Projekten. Informatik Spektrum 2004;419-32.
- (60) Royce W. Managing the development of large software systems. IEEE Wescon, San Francisco; 1970.
- (61) Boehm B. Software-engineering economics. Prentice Hall; 1981.
- (62) Know-how-Transfer in der Software-Entwicklung: Vorgehensmodelle - Methoden - Werkzeuge. Electronic Citation 2007 Available from: URL: <http://www.infforum.de>
- (63) BfDI-Info 1. Bundesdatenschutzgesetz Text und Erläuterung. 13. Auflage ed. Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit; 2007.
- (64) Gesetz zur Weiterentwicklung des Krankenhauswesens in Hessen (Hessisches Krankenhausgesetz 2002 – HKHG). 2002.
- (65) Hessisches Datenschutzgesetz (HDSG) Neufassung vom 7.1.1999, GVBl. I S. 98. 1999.
- (66) Tukey J. Exploratory data analysis. Addison-Wesley; 1977.

- (67) Schendera C. Datenmanagement und Datenanalyse mit dem SAS-System. München Wien: R.Oldenbourg; 2004.
- (68) Böker W, Denk H, Heitz P. Männliche Geschlechtsorgane, Hoden. Pathologie. Verlag Urban & Fischer, München - Jena; 2001. p. 818-31.
- (69) Adelhard K, Nissen-Meyer S, Reiser M. Aspekte der elektronischen Krankenakte in der Radiologie. Radiologe 1999;39:310-5.
- (70) Hogan W, Wagner M. Accuracy of data in computer-based patient records. American Medical Information Association 1997;4:342-55.
- (71) Blaser R, Lenz R, Opitz E, Kuhn K. Auswahl eines Krankenhausinformationssystems - Erfahrungen und Kernkriterien. Zentralblatt Gynäkologie 2000;122:295-301.
- (72) Lazarus S. Physicians` use of electronic medical records - identifying and crossing the barriers. Med Group Manage J 1999;46:12-4.
- (73) Nikula R. Organizational and Technical Insight as important factors for successful Implementation of IT. 1999.
- (74) Roetman B, Zumtobel V. Klinische Informationssysteme: Strategien zur Einführung. Deutsches Ärzteblatt 2001;98:A-892 / B-757 / C-715.
- (75) Lehner M, Sennwald G, Segmueller G, Fische W. Elektronischer Aufbau einer Krankengeschichte als zentraler Bestandteil medizinischer Informatik. Helv Chir Acta 1990;57:99-101.
- (76) Rector A, Nowlan W, Kay S. Foundations for an electronic medical record. Methods Inf Med 1991;30:179-86.
- (77) Sicotte C, Denis J, Lehoux P, Champagne F. The computer-based patient record challenges towards timeless and spaceless medical practice. Medical Systems 1998;22:237-56.
- (78) Schill W, Köhn F. Andrologie. In: Fritsch P, editor. Dermatologie und Venerologie. Springer; 1998. p. 757-93.
- (79) Costabile R, Spevak M. Characterization of patients with male factor infertility in an equal access, no medical system. Urology 2001;58:1021-4.
- (80) Doepfmer R. Ätiologie der Fertilitätsstörungen beim Manne. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk Band 6, Teil 3. Springer, Berlin; 1960. p. 417-512.
- (81) Hofmann N. Wege zur Andrologie - I. Einführung in die Praxis. TAD Edition ed. Cuxhaven: 1987.
- (82) Schill W-B, Comhaire F, Hargreave TB. Andrology for the Clinician. Springer; 2006.
- (83) Kursh E. What is the incidence of varicocele in a fertile population? Fertil Steril 1987;48:510-1.
- (84) Amer M, Haggag SE, Moustafa T, El-Naser T, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. Hum Reprod 1999;14:3030-4.

- (85) Steger K, Diemer T, Hauck E, Weidner W. Protamin als Prognosefaktor für den Erfolg einer testikulären Spermienextraktion (TESE). *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2005;2:13-7.
- (86) Su L, Palermo G, Goldstein M, Veeck L, Rosenwaks Z, Schlegel P. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 1999;161:112-6.
- (87) Weidner W, Colpi G, Hargreave T, Papp G, Pomerol J, Ghosh C. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2002;42:313-22.
- (88) Brammen D, Katzer C, Röhrig R, Weismueller K, Maier M, Hossain H, et al. An integrated data-warehouse-concept for clinical and biological information. *Stud Health Technol Inform* 2005;116:9-14.

9 Anhang

9.1 Abkürzungen

ADT	Admission Discharge Transfer
AIMS	Anesthetie-Informationen-Managementssystem
ANSI	American National Standards Institute
ART	Assistierte Reproduktionstherapie
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CIS	Carcinoma insitu
DBMS	Datenbank Management System
DBTG	Database Task Group
DDL	Data Definition Language
DIR	Deutsches IVF-Register
DML	Data Manipulation Language
DRG	Diagnosis Related Groups
ED	Erektile Dysfunktion
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
FSH	Folikelstimulierendes Hormon
GIFT	Gamet-Intra-Fallopian-Transfer
GnRH	Gonadotropin Releasinghormon
hCG	human Chorion-Gonadotropin
HDSG	Hessisches Datenschutzgesetz
HKHG	Hessisches Krankenhausgesetz
HL7	Health Level 7
HZRM	Hessisches Zentrum für Reproduktionsmedizin
IAIMS	Integriertes Andrologisches Informations-Management-System
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	International Classification of Diseases
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IDMS	Integrated Database Management System
IMS	Informationsmanagementsystem

ITI	Intratubare Insemination
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	Invitrofertisation
KAS	Klinisches Arbeitsplatzsystem
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
KIS	Klinisches Informationssystem
LH	Luteinisierendes Hormon
LIS	Labor-Informationssystem
OAT	Oligo-Asteno-Teratozoospermie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PDMS	Patientendaten-Managementsystem
PDVS	Patientendaten-Verwaltungssystem
RDBMS	Relationales Datenbank-Managementsystem
RIS	Radiologie-Informationssystem
SQL	Structured Query Language
TESE	Testikuläre Spermatozoenextraktion
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZIFT	Zervikal-Intra-Fallopian-Transfer (ZIFT)

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erfassungsprogramm des Deutschen IVF-Registers DIR-pro.....	23
Abbildung 2: Anwendungsoberfläche KAS KAOS.....	27
Abbildung 3: Kommunikationsstruktur der Informationssysteme der Uniklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen	28
Abbildung 4: Ausschnitt aus dem SAS-Programm-Code zur Gruppierung der Diagnosen.....	42
Abbildung 5: Ausschnitt aus dem Programm-Code zur Filterung der Azoospermiepatienten unter Verwendung aller Haupt- und Nebendiagnosen	43
Abbildung 6: Fallbezogene Patientenhistorie	45
Abbildung 7: Andrologische Anamnese	46
Abbildung 8: Ausschnitt aus dem Formular zur klinischen Untersuchung.....	47
Abbildung 9: Ausschnitt aus dem Befundformular zur histologischen Beurteilung der Hodenbiopsie	48
Abbildung 10: Zuordnung von Haupt- und Nebendiagnosen	48
Abbildung 11: Pflege des Diagnose-Katalogs.....	49
Abbildung 12: Kumulierter gynäkologischer Befund der Partnerin.....	50
Abbildung 13: SQL-Abfrage-Modul des IAIMS.....	50
Abbildung 14: Dedizierte Rechteverwaltung auf Befundebene für jeden Nutzer	51
Abbildung 15: Altersverteilung der im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 andrologisch behandelten Patienten	52
Abbildung 16: Altersverteilung der im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 andrologisch behandelten Patienten mit Kinderwunsch.....	53
Abbildung 17: Gegenüberstellung der Altersstruktur des Gesamtkollektivs und der Patienten mit Kinderwunsch (Patienten mit Kinderwunsch sind im Gesamtkollektiv enthalten)...	53
Abbildung 18: Gegenüberstellung der Altersstruktur der in den jeweiligen Abteilungen behandelten Patienten (KW=Kinderwunsch, "Beide Kliniken" enthält das Kollektiv, das sowohl in der Dermatologie als auch in der Urologie behandelt wurde)	54
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der gestellten Hauptdiagnosen (Gesamtkollektiv der Patienten).....	55
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der gestellten Hauptdiagnosen bei Patienten mit Kinderwunsch.....	56

Abbildung 21: Verteilung der gestellten Hauptdiagnosen bei Patienten in der diagnostischen Kategorie "Testeschäden" (die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Zahl der Patienten im Gesamtkollektiv (n=807) bzw. der Gruppe mit Kinderwunsch (n=692)).	57
Abbildung 22: Verteilung der gestellten Hauptdiagnosen bei Patienten mit testikulärer Azoospermie (Identifizierung dieser Subgruppe unter Berücksichtigung sämtlicher Diagnosen eines Patienten, die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Zahl der Patienten im Gesamtkollektiv (n=156) bzw. der Gruppe mit Kinderwunsch (n=146)).	58
Abbildung 23: Verteilung der gestellten Hauptdiagnosen bei Patienten mit obstruktiver Azoospermie (Identifizierung dieser Subgruppe unter Berücksichtigung sämtlicher Diagnosen eines Patienten, die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Zahl der Patienten im Gesamtkollektiv (n=158) bzw. der Gruppe mit Kinderwunsch (n=124)).	59
Abbildung 24: Gegenüberstellung der Altersstruktur der Patienten mit Azoospermie (die erste, dritte und fünfte Subgruppe bezieht sich auf das Gesamtkollektiv, die zweite , vierte und sechste Subgruppe bezieht sich auf Patienten mit Kinderwunsch (KW=Kinderwunsch)).....	60
Abbildung 25: Altersstruktur und Anzahl der Patienten mit speziellen Hauptdiagnosen (es werden jeweils die Untergruppen des Gesamtkollektivs als auch diejenigen mit Kinderwunsch betrachtet)	61
Abbildung 26: Altersstruktur und Anzahl der Patienten mit speziellen Diagnosen (es sind alle Patienten berücksichtigt, denen die aufgeführte Diagnose entweder als Hauptdiagnose oder als Nebendiagnose zugeordnet wurde, es werden jeweils die Untergruppen des Gesamtkollektivs als auch diejenigen mit Kinderwunsch betrachtet)	62
Abbildung 27: Altersstruktur und Anzahl der Patienten mit Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne erkennbare Ursache (es wird jeweils die Untergruppe der Patienten des Gesamtkollektivs als auch diejenigen mit Kinderwunsch betrachtet).....	63
Abbildung 28: Einschränkungen der Ejakulatqualität bei idiopathischer Infertilität (es wurden diejenigen Patienten mit Kinderwunsch (n=635) betrachtet, denen außer der Kategorie "Einschränkungen der Ejakulatqualität ohne erkennbare Ursache" keine weitere Diagnose als Hauptdiagnose zugeordnet werden konnte, siehe Tabelle 9)	63
Abbildung 29: Differenzierung und Altersstruktur der Patienten, bei denen ein TESE-Test durchgeführt wurde.....	65
Abbildung 30: Ergebnisse der ICSI-Behandlungen im HZRM (es handelt sich um die ICSI-Behandlungen der Partnerinnen des im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 behandelten andrologischen Patientenkollektivs, deshalb können die Zeiträume der durchgeführten ICSI-Zyklen auch außerhalb dieses Zeitraumes liegen).....	66

Abbildung 31: Altersstruktur der Paare, bei denen eine ICSI-Behandlung im HZRM durchgeführt wurde (Alter bei erfolgreichem Zyklus bedeutet: Alter bei eingetretener Schwangerschaft, es handelt sich um die ICSI-Behandlungen der Partnerinnen des im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2005 behandelten andrologischen Patientenkollektivs, deshalb können die Zeiträume der durchgeführten ICSI-Zyklen auch außerhalb dieses oben genannten Zeitraumes liegen) 67

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basisspermiogramm: Parameter und Referenzwerte (WHO 1999).....	5
Tabelle 2: Ätiologische Faktoren bei männlichen Fertilitätsstörungen ¹ (nach de Kretser 1997 (27))	9
Tabelle 3: Prozentuale Verteilung der Diagnosen in einer andrologische – reproduktionsmedizinischen Sprechstunde (nach Nieschlag 2000).....	11
Tabelle 4: Weibliche Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit	12
Tabelle 5: Wesentliche Anwendungsmodule des KAS KAOS.....	26
Tabelle 6: Datenfeldnamen der aufbereiteten Ausgangstabelle zur Bearbeitung mit SAS	39
Tabelle 7: Einteilung in Diagnosegruppen	40

9.4 Publikationen

Eigener Vortrag

Hellwig B. Präsentation eines internetgestützten Kommunikationsportals zur offenen und geschützten Kommunikation des Graduiertenkollegs, 7. Dies Andrologicus, 3. Kongress des Graduiertenkollegs „Zell-Zell-Interaktion im Reproduktionsgeschehen“, 2003.

Publiziertes Abstract und Posterpräsentation

Hellwig B, Schuppe H.-C., Müller J, Schneider H, Röhrig R, Marquardt K, Weidner W: Epidemiologische Untersuchungen in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin auf der Basis eines Integrierten Andrologischen Informationsmanagementsystems (IAIMS).

Wichmann HE, Nowak D, Zapf A: Medizin und Gesellschaft. Abstractband 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gm ds) 2007.ISBN 3-938975-12-1. Abstract #578. Seite 127.

<http://www.egms.de/en/meetings/gm ds2007/07gm ds555.shtml>

9.5 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Bernadett Hellwig
Geburtsdatum: 27.08.1969
Geburtsort: Leinefelde, Thüringen
Familienstand: verheiratet, seit 19.08.1989 mit Thomas Hellwig, Dipl.-Ing.
Biomedizinische Technik
Kinder: Johannes, geb. 15.02.1990
Lucas, geb. 02.10.1992
Niclas, geb. 27.09.1994
Religion: rk
Staatsbürgerschaft: BRD

Berufserfahrung

1988 – 1989 Technische Zeichnerin im Kreisbaubetrieb Worbis
1989 – 1990 Tätigkeit im Kreiskulturkabinett Worbis
Organisation von kulturellen Veranstaltungen
2001 – heute Angestellte der Administrativen und Klinischen DV im
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Giessen

Ausbildung

01.09.1976 – 31.08.1984 Allgemeinbildende Oberschule Leinefelde/Thüringen
01.09.1984 – 31.08.1988 Erweiterte Oberschule Heiligenstadt/Thüringen
Abschluss des Abiturs
01.09.1988 – 31.07.1989 Ingenieurschule für Baustofftechnologie Apolda,
Fachrichtung Materialwirtschaft
01.05.1990 – 29.05.1991 Berufsausbildung als Wirtschaftskauffrau Industrie
IHK Thüringen
01.10.1992 – 31.03.1995 Studium an der Fernuniversität Hagen Fachrichtung
Wirtschaftsinformatik (5 Semester)
01.10.1996 – 05.07.2001 Studium an der FH Giessen – Friedberg, Studiengang
Krankenhaus- und Medizintechnik, Umwelt- und

	Biotechnologie mit Abschluss als Diplom-Ing. für KrankenhausTechnik/Management
	Thema der Diplomarbeit: Projektmanagement – Digitale Patientenakte
	Band I (Informatischer Teil): Die Digitale Patientenakte Band II: Projekthandbuch
2001 – 2006	Angestellte der Administrativen und Klinischen DV des Uniklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen
2002 – 2003	DFG - Qualifizierungsstipendium am Graduiertenkolleg „Zell-Zell-Interaktion im Reproduktionsgeschehen“
2003 – 2005	Kollegiatin am Graduiertenkolleg „Zell-Zell-Interaktion im Reproduktionsgeschehen“ Erlangung der Promotionsvoraussetzungen im Fachbereich Medizin zur Promotionszulassung
2005 – 2006	DFG – Promotionsstipendium
Zur Zeit	Promotion zum Thema „Reproduktionsmedizinische epidemiologische Untersuchungen auf der Basis eines Integrierten Andrologischen Informations-Managementsystems (IAIMS)“ zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Humanbiologie (Dr. biol. hom.)

Hobbies und Aktivitäten

Klassisches Klavierspiel

Tanz- und Unterhaltungsmusik (Keyboard und Gesang), Jugendbandleiterin

Ölmalerei, Seidenmalerei, Aquarellmalerei, Kreidezeichnungen

Aerobic, Badminton, Klettern, Hochalpinen Wandern, Yoga, Handball

Organisationen

Schulelternbeirat, Deutsche Gesellschaft für Klinische Informatik, TSV Mittenaar,

TSV Ehringshausen, Deutscher Alpenverein

9.6 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2005 bis Dezember 2007 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Fachbereich Medizin angefertigt. Herrn Professor Dr. Wolfgang Weidner danke ich für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für die Überlassung des komplexen, aktuellen und realitätsnahen Forschungsthemas sowie für die Gesamtbetreuung der Durchführung der Dissertation. Herrn Professor Dr. Kurt Marquardt danke ich für die Gesamtbetreuung meiner Dissertation im Fachgebiet Medizinische Informatik. Herrn Professor Dr. Hans-Christian Schuppe danke ich für die stete Unterstützung und Betreuung im Fachgebiet Reproduktionsmedizin sowie für die fachliche Beratung in speziellen andrologischen Themen. Bei Dr. Rainer Röhrig möchte ich mich für die fachliche Betreuung in der klinischen Informatik bedanken. Dr. Henning Schneider half mir bei den Vorbereitungen zur Eignungsprüfung, dafür möchte ich ihm herzlich danken. Stefan Weller danke ich für die Programmierarbeiten und Johannes Mueller für seine fachliche Unterstützung bei der Entwicklung des IAIMS. Dr. Stalf und Dr. Diemer sowie den oben genannten danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Workflowanalyse und für ihre Mitarbeit während der Planungsphase. Frau Mann und Herrn Dr. Bödeker danke ich für die Unterstützung bei der Datenaufbereitung und die Hilfe bei der statistischen Untersuchung meiner Daten. Weiterhin danke ich allen Kollegen der Abteilung für Klinische und Administrative Datenverarbeitung, die mich während der Anfertigung der Dissertation fachlich und motivierend unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Hinsch und Herrn Professor Dr. Hinsch für die Aufnahme in das Graduiertenkolleg, die engagierte Betreuung und ihre stete Unterstützung während und nach meiner Ausbildung im Graduiertenkolleg.

Ich danke meinen Eltern, Schwiegereltern und Geschwistern für ihre Unterstützung und ihre ständige Hilfsbereitschaft im familiären Umfeld und bei der Betreuung meiner Kinder sowie allen Freunden und Verwandten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem lieben Mann Thomas, ohne dessen Verständnis, stetige Unterstützung, Motivation und die für ihn selbstverständliche Mitarbeit im Haushalt diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Söhnen Johannes, Lucas und Niclas möchte ich für Ihre Verständnis, ihren Fleiß und ihre ständige Unterstützung danken. Sie mussten oft selbständig ihre Arbeiten erledigen und auf viele Dinge verzichten.

Diese Arbeit widme ich meinem lieben Mann Thomas und meinen wunderbaren Kindern Johannes, Lucas und Niclas.