

Dissertation

**Konzeptionierung, Entwicklung und Evaluation einer Software-
Plattform zur Diagnoseunterstützung von Seltenen Erkrankungen
auf der Basis von vernetzten klinischen Daten**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium

(Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden

Jannik Schaaf

im Januar 2021

Gutachter:

Erstgutachter: Univ.-Professor Dr. rer. nat. Martin Sedlmayr

Zweitgutachter: Univ.-Professor Dr. med. Reinhard Berner

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Gegenstand und Bedeutung	1
1.2 Zielsetzung und Fragestellungen	4
1.3 Aufbau der Arbeit	6
2. Methoden	7
2.1 User-Centered Design Process.....	7
2.2 Literaturrecherche zum Forschungsstand	8
2.2.1 Fragestellungen.....	9
2.2.2 Datenquellen und Suchkriterien.....	9
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien und Studienselektion.....	11
2.2.4 Datenextraktion und Datenanalyse	12
2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	12
2.3 Konzeptionierung und Durchführung einer Domänenanalyse.....	12
2.3.1 Fragestellungen.....	13
2.3.2 Erstellung des Fragebogens	13
2.3.3 Zielgruppe und Durchführung	14
2.3.4 Datenanalyse und Datenauswertung	14
2.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	15
2.4 Konzeptionierung und Durchführung von Experteninterviews	15
2.4.1 Fragestellungen.....	15
2.4.2 Erstellung eines Interviewleitfadens.....	16
2.4.3 Zielgruppe und Durchführung	19
2.4.4 Datenanalyse und Datenauswertung	20
2.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	22
2.5 Definition von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem	22
2.5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	24
2.6 Konzeptionierung und Durchführung einer Fokusgruppe	24
2.6.1 Fragestellung.....	24
2.6.2 Literaturrecherche	24
2.6.3 Zielgruppe und Durchführung	26

2.6.4 Datenanalyse und Datenauswertung	29
2.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	29
2.7 Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems	30
2.7.1 Spezifikation einer Software-Architektur	30
2.7.2 Spezifikation eines Datensatzes zur Diagnoseunterstützung	33
2.7.3 Spezifikation einer Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung	34
2.7.4 Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems	35
2.7.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	36
2.8 Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems	36
2.8.1 Fragestellungen.....	37
2.8.2 Zielgruppe und Durchführung	37
2.8.3 Datenanalyse und Datenauswertung	40
2.8.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	43
3. Ergebnisse	44
3.1 Ergebnisse Literaturrecherche zum Forschungsstand.....	44
3.1.1 Übersicht der Ergebnisse	45
3.1.2 Machine Learning	47
3.1.3 Information Retrieval	47
3.1.4 Analyse und Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten	50
3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	52
3.2 Ergebnisse Domänenanalyse	52
3.2.1 Beschreibung des Entity-Relationship-Diagramms	53
3.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse	55
3.3 Ergebnisse Experteninterviews	55
3.3.1 Demografische Daten der Studienteilnehmer	56
3.3.2 Ergebnisse der Kategorien	56
3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	62
3.4 Ergebnisse Definition von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem	62
3.4.1 Übersicht der Anforderungen.....	62
3.5 Ergebnisse Fokusgruppe	64
3.5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche.....	64

3.5.2	Ausgewählte Stimuli der Fokusgruppe.....	65
3.5.3	Ergebnisse des Fragebogens und der Protokolle	69
3.5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	71
3.6	Ergebnisse Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems	72
3.6.1	Spezifikation der Software-Architektur	72
3.6.2	Spezifikation eines Datensatzes zur Diagnoseunterstützung	77
3.6.3	Spezifikation einer Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung	77
3.6.4	Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems	79
3.6.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	82
3.7	Ergebnisse Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems.....	83
3.7.1	Demografische Daten der Studienteilnehmer	83
3.7.2	Ergebnisse des Thinking-Aloud-Tests	83
3.7.3	Ergebnisse des Fragebogens.....	88
3.7.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	89
4.	Diskussion.....	91
4.1	Diskussion der Methoden.....	91
4.1.1	User-Centered Design Process	91
4.1.2	Literaturrecherche zum Forschungsstand.....	93
4.1.3	Domänenanalyse	93
4.1.4	Experteninterviews	94
4.1.5	Definition von Anforderungen	95
4.1.6	Fokusgruppe	95
4.1.7	Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems	96
4.1.8	Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems	98
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	99
4.2.1	Literaturrecherche zum Forschungsstand.....	99
4.2.2	Domänenanalyse	101
4.2.3	Experteninterviews	104
4.2.4	Definition von Anforderungen	106
4.2.5	Fokusgruppe	107
4.2.6	Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems	108

4.2.7 Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems	109
5. Fazit	111
5.1 Ausblick	114
6. Abbildungsverzeichnis	116
7. Tabellenverzeichnis	117
8. Abkürzungsverzeichnis	118
9. Formelverzeichnis	121
10. Anhangsverzeichnis	122
11. Digitales Anhangs Verzeichnis	123
12. Literaturverzeichnis	125
13. Anhang	144
Danksagung	214
Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....	215
Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	218

Gender-Erklärung

An dieser Stelle erfolgt der Hinweis, dass zur besseren Lesbarkeit dieser Dissertation die männliche Sprachform verwendet wird. Hiermit sind jedoch auch die weiblichen und anderen Geschlechteridentitäten gemeint.

1. Einleitung

1.1 Gegenstand und Bedeutung

Gemäß einer Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird eine Erkrankung als selten bezeichnet, wenn weniger als 1,3 von 2000 Menschen betroffen sind (Lopes et al., 2018). Schätzungsweise existieren derzeit ca. 7000 verschiedene Seltene Erkrankungen (SE) mit ca. 400 Millionen Betroffenen weltweit (World Health Organization, 2013). Viele dieser Erkrankungen verlaufen schwerwiegend, chronisch, degenerativ oder sind lebensbedrohlich. Zudem können sie zu einer Lebensbeeinträchtigung oder schweren Behinderung führen (Evans & Rafi, 2016; Taruscio et al., 2017). Weiterhin sind 80 % der SE auf einen genetischen Ursprung zurückzuführen. Es werden aber auch infektiöse und immunologische Faktoren beobachtet (Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development, 2010; Puiu & Dan, 2010; Griffon et al., 2016; Genetic Alliance UK 2018, 2018).

Bevor die Diagnose einer SE gestellt werden kann, vergehen mitunter mehrere Jahre. Viele der Erkrankungen werden zu spät oder gar nicht diagnostiziert, vor allem solche mit Phänotypen, die erst im späteren Alter auftreten, beispielsweise bei systematischen Autoimmunerkrankungen wie der Sklerodermie (Hunzelmann, 2013) oder der Niemann-Pick-Krankheit (Evans & Rafi, 2016). Viele Patienten berichten von einer ‚diagnostischen Odyssee‘, die mitunter Jahre oder sogar Jahrzehnte andauern kann (Evans & Rafi, 2016).

Die Suche nach der richtigen Diagnose kann bei den Patienten zu jahrelangen Einschränkungen und einem hohen Leidensdruck führen. Die verzögerte Diagnosestellung kann dabei mit mangelndem klinischen Wissen und mangelnder Erfahrung bezüglich der SE begründet werden (Shen et al., 2018). Die meisten Ärzte sehen nur sehr wenige Patienten mit einer SE in ihrer medizinischen Laufbahn. Zudem weisen die Erkrankungen Symptome auf, die auch mit häufigen Erkrankungen einhergehen und teilweise überlappen. Ärzte berücksichtigen daher in der Regel für die Diagnostik allgemeine Erkrankungen, die ihnen geläufig sind und sich mit den verfügbaren Informationen über den Patienten decken. Der weit verbreitete klinische Aphorismus lautet, bei der Diagnostik an ‚Pferde‘ anstatt ‚Zebras‘ zu denken. Dies bedeutet, dass den ‚häufigen‘ Erkrankungen (Pferde) mehr Aufmerksamkeit geschenkt wird als den besonderen Charakteristiken der Patienten (Zebras) (Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development, 2010; Haran & Schattner, 2011).

Chancen der Medizininformatik-Initiative für Seltene Erkrankungen

Neben den Herausforderungen bei der Diagnosestellung gibt es auch einige Einschränkungen in der Erforschung von SE. Da nur wenige Patienten mit einer SE existieren und die Experten für diese Erkrankungen oftmals überregional verteilt sind, stehen in der Regel auch wenige Daten zur klinischen Forschung zur Verfügung (Mascalzoni et al., 2013; Storf et al., 2017). Daher erscheinen Forschungsnetzwerke, die klinisches Wissen verschiedener Institutionen bündeln und verfügbar machen, um neues Wissen für die Forschung und Versorgung zu generieren, vor allem für SE sinnvoll (Mascalzoni et al., 2014). Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat im Jahr 2015 die Medizininformatik-Initiative (MII) ins Leben gerufen, um sowohl die medizinische Forschung als auch die Patientenversorgung durch innovative IT-Lösungen zu verbessern (Gehring & Eulenfeld, 2018). In der MII werden vier Konsortien von Universitätskliniken mit der Aufgabe betraut, sogenannte Datenintegrationszentren (DIZ) an den Kliniken einzurichten, um die technischen und organisatorischen Voraussetzungen für einen standortübergreifenden Datenaustausch zu schaffen (Gehring & Eulenfeld, 2018). Eines dieser Konsortien ist MIRACUM (Medical Informatics in Research and Medicine), das im Rahmen verschiedener Anwendungsfälle (Use-Cases) den Nutzen der DIZ demonstrieren wird. Die Anwendungsfelder dieser Use-Cases liegen nicht nur im Bereich der SE, sondern z. B. in der IT-basierten Patientenrekrutierung für klinische Studien, der IT-Unterstützung für molekulare Tumorboards in der Onkologie und der Entwicklung von Prädiktionsmodellen in der Neuroonkologie und Pneumologie. Im Use-Case ‚Roll out Rare Diseases‘ wird die Entwicklung eines klinischen Entscheidungsunterstützungssystems für SE angestrebt (Prokosch et al., 2018).

Klinische Entscheidungsunterstützung für Seltene Erkrankungen

Um den Arzt bei der Diagnostik eines Patienten zu unterstützen, können klinische Entscheidungsunterstützungssysteme (engl. Clinical Decision Support Systems (CDSS)) verwendet werden. Sutton et al. definieren ein CDSS als ein Software-System, das die Gesundheitsversorgung verbessert, indem medizinische Entscheidungen durch gezieltes klinisches Wissen, Patienteninformationen und andere Gesundheitsinformationen verbessert werden. Ein traditionelles CDSS vergleicht die Merkmale eines einzelnen Patienten mit einer computergestützten klinischen Wissensbasis und erstellt patientenspezifische Beurteilungen oder Empfehlungen (Sutton et al., 2020). Die Anwendungsgebiete von CDSS sind vielfältig und reichen vom Management der Medikationssicherheit (Jia et al., 2016) oder chronischen Erkrankungen (Souza-Pereira et al., 2020) bis zur Evidenzbasierten Medizin (Shiffman & Wright, 2013) und der Unterstützung bei der Diagnosestellung (Miller, 1999).

Unter CDSS werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit alle Software-Systeme bezeichnet, die der Definition von Sutton et al. entsprechen. Alle anderen Software-Systeme, die eine Diagnose von SE unterstützen können, jedoch keinen Vergleich von Patientenmerkmalen durchführen und auch keine patientenspezifischen Beurteilungen oder Empfehlungen abgeben, entsprechen nicht der genannten Definition. Weiterhin werden in der vorliegenden Arbeit im Kontext der Diagnosestellung die Begriffe CDSS und Diagnoseunterstützungssystem als Synonyme verwendet.

Problemstellung

In der Vergangenheit wurden verschiedene CDSS für SE entwickelt und veröffentlicht (Svenstrup et al., 2015; Müller et al., 2018; Ronicke et al., 2019). Grundsätzlich wird bei Experten ein potentieller Nutzen von CDSS bei SE gesehen (Müller et al., 2018). Nach aktuellem Kenntnisstand werden die Anforderungen und Bedürfnisse der Anwender in CDSS für SE nur unzureichend oder gar nicht betrachtet. Die meisten vorhandenen Studien über CDSS bei SE fokussieren sich vor allem auf die Leistung und Genauigkeit bezüglich der Diagnoseerkennung. Jedoch ist die Akzeptanz einer medizinischen Software vor allem von ihrer erfolgreichen Integration in die klinischen Prozesse abhängig (Khodambashi, 2013; Khairat et al., 2018). Kawamoto et al. konnten in einem systematischen Review zeigen, dass es vor allem bei CDSS notwendig ist die Entscheidungsunterstützung als Teil der klinischen Prozesse zu sehen (organisatorische Rahmenbedingungen) und somit die richtigen Entscheidungen am richtigen Ort und zur richtigen Zeit zur Verfügung zu stellen (Kawamoto et al., 2005). Dabei spielen außerdem menschliche Faktoren eine Rolle, d. h. wie die Benutzer ein System nutzen würden und von wem, wann und zu welchem Zweck es genutzt werden sollte. Auch die Akzeptanz bei der Benutzung des Systems sollte untersucht werden (Kilsdonk et al., 2011; Mejía-Figueroa et al., 2016). Dabei wird die Akzeptanz auch durch die sogenannte Usability beeinflusst. Usability bezieht sich auf die Güte eines Systems, die es dem Endbenutzer erlaubt, eine Aufgabe effektiv, zeitnah und vor allem zufriedenstellend zu erledigen (Blecker et al., 2019). Die genannten Aspekte werden bei aktuellen CDSS für SE unzureichend betrachtet. Darüber hinaus ist es gemäß der obigen Definition eines CDSS relevant zu definieren, welche klinischen Daten in der Wissensbasis eines CDSS zur Entscheidungsunterstützung verwendet werden sollen, wie diese Daten in das System übertragen werden können und wie die Diagnoseunterstützung technisch realisiert wird. Auch hier sollten die zukünftigen Anwender mit einbezogen werden, da sie die Software zur Entscheidungsunterstützung verwenden werden (Fraccaro et al., 2015; Stanziola et al., 2015; Brunner et al., 2017).

1.2 Zielsetzung und Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Konzeptionierung, Entwicklung und Evaluation eines Diagnoseunterstützungssystems zur Diagnoseunterstützung von SE. Dazu werden drei Ziele definiert.

Ziel 1: Identifikation von Einflussfaktoren, organisatorischen Rahmenbedingungen und Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem für SE

Das Ziel der Arbeit ist es Einflussfaktoren, organisatorische Rahmenbedingungen und daraus resultierende Anforderungen zu identifizieren, die für die Nutzung und Umsetzung des Diagnoseunterstützungssystems für SE eine Rolle spielen. Diese sollen bei der Konzeptionierung und Entwicklung des Systems berücksichtigt werden.

Ziel 2: Konzeptionierung und Entwicklung eines Software-Prototypen mit dem Ziel einer guten Usability

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist auch, die erhobenen Anforderungen in der Konzeptionierung und Entwicklung eines Prototypen des Diagnoseunterstützungssystems zu berücksichtigen, um ein System zu entwickeln, das den Anforderungen entspricht und eine gute Usability aufweist. Dabei soll das Diagnoseunterstützungssystem eine abgrenzbare entscheidungsunterstützende Software-Komponente beinhalten, die unabhängig vom System ist und in andere Systeme integriert werden kann. Im Rahmen der Konzeptionierung werden sowohl Einflussfaktoren, organisatorische Rahmenbedingungen und daraus abgeleitete Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem in einer Software-Architektur berücksichtigt sowie eine entscheidungsunterstützende Software-Komponente spezifiziert und implementiert. Auch werden klinische Daten festgelegt, die für die Diagnoseunterstützung verwendet werden sollen.

Ziel 3: Evaluation der Usability des Software-Prototypen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist außerdem, den entwickelten Prototypen des Diagnoseunterstützungssystems in einem klinischen Szenario zu bewerten und zu diskutieren, um festzustellen, ob die festgelegten Anforderungen den Bedürfnissen der Benutzer entsprechen und das System eine gute Usability erreichen kann.

Fragestellungen

Um die genannten Ziele zu erreichen, werden die folgenden drei Fragestellungen definiert (kursiv dargestellt), die in Unterfragen aufgeteilt sind:

A: Welche Einflussfaktoren, organisatorischen Rahmenbedingungen und daraus abgeleiteten Anforderungen sind bei einem Diagnoseunterstützungssystem für SE zu berücksichtigen?

A1. Welche Einflussfaktoren müssen bei der Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems für SE berücksichtigt werden?

A2. Wie ist die Domäne organisiert, in der das Diagnoseunterstützungssystem für SE eingesetzt werden soll?

A3. Welche organisatorischen Rahmenbedingungen sind für den Betrieb eines Diagnoseunterstützungssystems für SE relevant?

A4. Von welcher Nutzergruppe soll das Diagnoseunterstützungssystem für SE eingesetzt werden? Welche Vorerfahrungen mit Diagnoseunterstützungssystemen hat diese Gruppe?

A5. Wie können die Ergebnisse, die das Diagnoseunterstützungssystem für SE zur Entscheidungsunterstützung liefert, dem Benutzer visualisiert werden, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen?

B: Welche Daten müssen bei der Konzeptionierung und Entwicklung eines Diagnoseunterstützungssystems für SE berücksichtigt werden, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen?

C: Wie gut ist die Gestaltung des Diagnoseunterstützungssystems hinsichtlich seiner Usability gelungen?

C1: Wie hoch bewerten die Benutzer die Usability des Diagnoseunterstützungssystems?

C2: Welche der Software-Funktionalitäten und Informationen im Diagnoseunterstützungssystem sind für die Diagnoseunterstützung von SE aus Nutzersicht sinnvoll und welche Veränderungen sind zur Optimierung des Diagnoseunterstützungssystems notwendig?

1.3 Aufbau der Arbeit

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in die Kapitel Einleitung, Methoden, Ergebnisse, Diskussion und Fazit. Im Kapitel 2 wird die Methodik vorgestellt, um die definierten Forschungsfragen zu beantworten und die genannten Ziele der Arbeit zu erreichen. Das Ergebniskapitel (Kapitel 3) stellt die relevanten Ergebnisse basierend auf der Methodik vor. Bestimmte Teilergebnisse befinden sich aus Gründen der Übersicht im Anhang. In der Diskussion (Kapitel 4) werden die Ergebnisse kritisch reflektiert, interpretiert und mit bestehender Literatur verglichen. Außerdem wird die Zielerreichung dargelegt. Mögliche Limitierungen der Methoden und Ergebnisse werden diskutiert. Zudem werden Empfehlungen für die weiterführende Forschung abgegeben. Kapitel 5 fasst die Ergebnisse zusammen und bietet einen Ausblick auf zukünftige Fragestellungen.

2. Methoden

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die verwendeten Methoden in der vorliegenden Arbeit. Der Aufbau des Kapitels orientiert sich dabei an einem User-Centered Design Process (UCD Process), der in den nachfolgenden Abschnitten genauer erläutert wird. Am Ende jedes Unterkapitels wird beschrieben, wie die Ergebnisse aus der jeweiligen Methodik zusammengefasst und weiterverwendet wurden.

2.1 User-Centered Design Process

Der UCD Process wurde als Rahmenmodell verwendet und diente als Orientierung für eine strukturierte Vorgehensweise in der vorliegenden Arbeit. Der UCD Process ist ein Design-Ansatz, der zukünftige Nutzer einer Software aktiv in den Entwicklungsprozess mit einbezieht, um die Anforderungen und Aufgaben der Nutzer besser zu verstehen. Der UCD Process ermöglicht eine iterative Gestaltung des Entwicklungsprozesses und die Rückkehr zu zuvor durchgeführten Prozessschritten. Dabei steht das Ziel der Benutzerfreundlichkeit und Akzeptanz durchgehend im Fokus (DIN-Normenausschuss Ergonomie, 2019). Die DIN EN ISO 9241-210, „Ergonomie der Mensch-System-Interaktion - Teil 210: Menschzentrierte Gestaltung interaktiver Systeme“, definiert einen UCD Process wie in Abbildung 1 dargestellt (DIN-Normenausschuss Ergonomie, 2019)

Zu Beginn der Arbeit wurde eine Analyse der Einflussfaktoren für das Diagnoseunterstützungssystem mit einer Literaturrecherche zum Forschungsstand durchgeführt (Kapitel 2.2). Anschließend wurden die nachfolgend beschriebenen Methoden verwendet, die sich an dem UCD Process in Abbildung 1 orientieren.

Die Phase ‚Planung des UCD‘, die Projektplanungsmethoden, die Festlegung von Verantwortlichkeiten und die Planung der Aktivitäten in einem Projekt beinhaltet, wird in der vorliegenden Arbeit nicht weiter betrachtet (DIN-Normenausschuss Ergonomie, 2019). In der Phase ‚Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes‘ wurden Informationen über die Benutzer empirisch erhoben, um deren Aufgaben und Ziele zu verstehen, sowie Arbeitsabläufe und -umgebung und technische Rahmenbedingungen analysiert (DIN-Normenausschuss Ergonomie, 2019). Dazu wurden eine Domänenanalyse und Experteninterviews durchgeführt (siehe Kapitel 2.3 und 2.4). Auf Basis der Ergebnisse wurden für die nächste UCD-Phase, ‚Spezifikation der Benutzeranforderungen‘, Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem abgeleitet, die sowohl Bedürfnisse der Benutzer als auch Anforderungen an die Funktionalität des Diagnoseunterstützungssystems beinhalten (siehe Kapitel 2.5).

In der darauffolgenden Phase, ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘, wurden konkrete Lösungen in Form von Mockups für das Diagnoseunterstützungssystem in einer Fokusgruppe diskutiert (siehe Kapitel 2.6). Zudem wurde im weiteren Verlauf der Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ die Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems durchgeführt und eine Software-Architektur für den Prototyp des Diagnoseunterstützungssystems erstellt und programmiertechnisch umgesetzt (siehe Kapitel 2.7). In der letzten Phase, ‚Evaluation von Gestaltungslösungen‘, wurde das Diagnoseunterstützungssystem darauf überprüft, ob es die Anforderungen der Benutzer erfüllt. Dafür wurde ein sogenannter Usability-Test durchgeführt, bei dem die Benutzer das Diagnoseunterstützungssystem angewendet haben (siehe Kapitel 2.8).

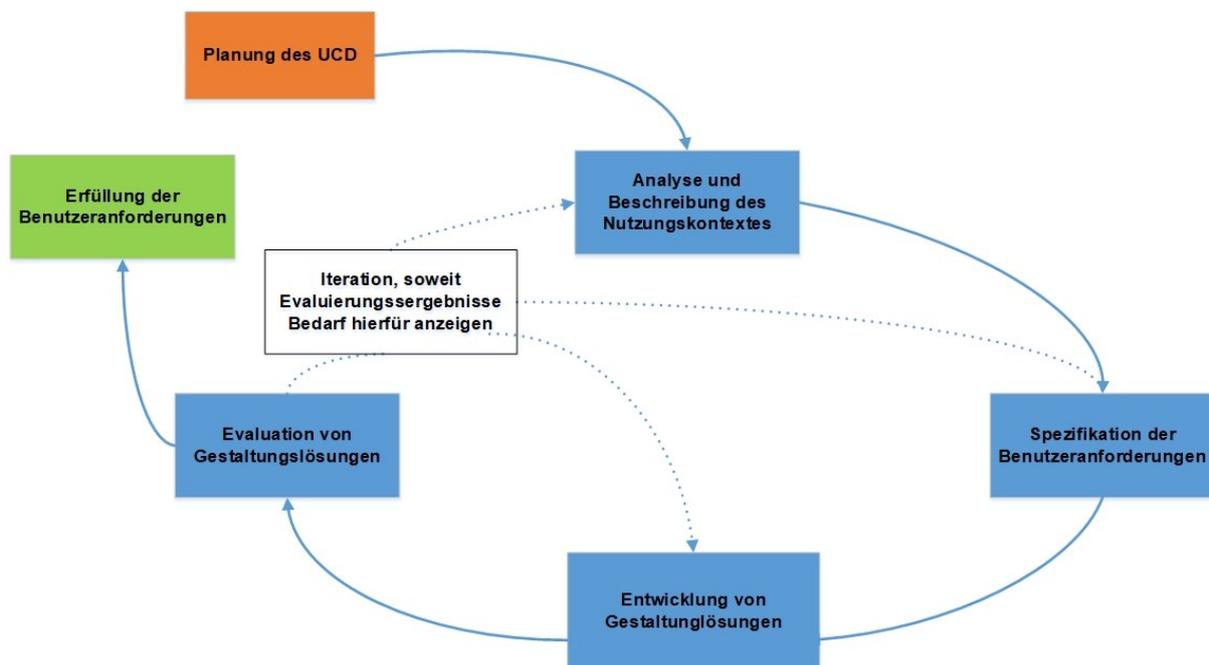


Abbildung 1: User-Centered Design Process in Anlehnung an die DIN EN ISO 9241-210 (DIN-Normenausschuss Ergonomie, 2019)

2.2 Literaturrecherche zum Forschungsstand

In diesem Kapitel wird die Methodik einer Literaturrecherche zum Forschungsstand beschrieben. Das Ziel dieser Recherche war es, einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu erhalten und dabei festzustellen, welche Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems für SE vorhanden sind. Zur Erhebung der Einflussfaktoren wurden u.a. die folgenden Kriterien untersucht: Funktionsweise, Datendefinition, Verfügbarkeit und Datenintegration von in der Literatur beschriebenen CDSS für SE.

Dabei beschreibt die Funktionsweise die konkrete Funktion zur Diagnoseunterstützung eines CDSS und die Datendefinition, auf welchen Daten die Entscheidungsunterstützung eines CDSS basiert. Bei der Verfügbarkeit der CDSS handelt es sich darum, wer auf das System zugreifen darf und wo es verfügbar ist. Dagegen beschreibt die Datenintegration, wie Daten anderer Systeme in die CDSS übernommen werden können.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde ein Scoping Review durchgeführt. Scoping Reviews eignen sich, um einen breiten Überblick über den Stand der Forschungsliteratur zu erhalten (Munn et al., 2018; von Elm et al., 2019). Das Scoping Review wurde gemäß den PRISMA-ScR Items (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews) durchgeführt (Tricco et al., 2018). Die offizielle Checkliste mit den berücksichtigten Items der Guideline ist dem Anhang 1 zu entnehmen (Tricco et al., 2018). Insgesamt konnten 19 von 22 Items berücksichtigt werden. Drei Items wurden nicht berücksichtigt, da sie optional anwendbar sind. Außerdem wurde ein Review-Protokoll erstellt und in Open Science zur Verfügung gestellt (URL: <https://osf.io/de79v>). Das Protokoll wurde im Dezember 2018 erstellt und nach dem letzten Zugriff auf Informationen über die identifizierten CDSS im Januar 2020 aktualisiert und im März 2020 zur Publikation der Studie veröffentlicht.

2.2.1 Fragestellungen

Für das Scoping Review wurden die folgenden Fragestellungen definiert:

- Welche CDSS zur Diagnoseunterstützung von SE sind in der Literatur vorhanden?
- Welche Funktionalität verwenden die CDSS für SE zur Diagnoseunterstützung und welche Daten kommen dabei zur Anwendung?
- Welche CDSS für SE können von Ärzten direkt verwendet werden und für welche SE sind sie einsetzbar?
- Wie können die Daten in die CDSS für SE eingegeben oder integriert werden?

2.2.2 Datenquellen und Suchkriterien

Als Datenquelle für die Literaturrecherche wurde PubMed verwendet. Unveröffentlichte Literatur wurde nicht berücksichtigt. Weiterhin wurden die Referenzen der Publikationen auf weitere potentielle Publikationen untersucht. Die Autoren der Publikationen wurden nicht kontaktiert. Die Suche wurde am 16. Dezember 2018 durchgeführt, wobei Publikationen zwischen dem 16.12.2008 und dem 16.12.2018 berücksichtigt wurden. Im ersten Schritt wurde eine initiale Suche mit den Suchbegriffen ‚Clinical Decision Support‘ und ‚Rare Diseases‘ durchgeführt, um

relevante Keywords für die Suche zu identifizieren. Die Begriffe wurden dabei mit einem logischen ‚AND‘ verknüpft. Dies resultierte in 165 Publikationen. Um relevante Keywords zu identifizieren, wurden die Titel und Abstracts der Publikationen darauf geprüft, ob es sich um ein CDSS handelt. Dabei wurden fünf relevante Publikationen identifiziert (Sidiropoulos et al., 2012; Müller et al., 2018; Pearce et al., 2018; Shen et al., 2018; Svenstrup et al., 2015). Anschließend wurden die Keywords der Publikationen extrahiert und festgelegt, welche für die Suche relevant sind (siehe Anhang 2 - Teil A). Basierend auf den Keywords wurde eine Mindmap erstellt, um die Beziehungen zwischen den Keywords darzustellen (siehe Anhang 2 - Teil B). Im nächsten Schritt wurde festgestellt, inwiefern sich diese Keywords auf MeSH-Begriffe (Medical Subject Headings) abbilden lassen (Anhang 2 - Teil C). Bei MeSH handelt es sich um ein Vokabular, das es ermöglicht, Publikationen zu indexieren, um die Suche zu erleichtern (Baumann, 2016). Anschließend wurden weitere Begriffe hinzugefügt, die sich nicht durch MeSH abbilden lassen. Somit entstand eine Liste an Keywords, die in vier Gruppen ‚A‘ bis ‚D‘ unterteilt wurden (siehe Anhang 2 - Teil D). Die Keywords wurden mit einem logischen ‚AND‘ verknüpft. Die finale Suchanfrage ist der nachfolgenden Abbildung zu entnehmen.

```
(Rare Diseases[MeSH Terms] AND Medical Informatics Applications[MeSH Terms])
OR (Rare Diseases[MeSH Terms] AND Medical Informatics[MeSH Terms])
OR (Rare Diseases[MeSH Terms] AND Algorithms[MeSH Terms])
OR (Rare Diseases[MeSH Terms] AND Diagnosis, Computer-Assisted[MeSH Terms])
OR (Rare Diseases[MeSH Terms] AND Decision Support Techniques[MeSH Terms])
OR (Rare Diseases[MeSH Terms] AND Decision Support Systems, Clinical[MeSH Terms])
OR (Rare Diseases[MeSH Terms] AND Decision Making, Computer-Assisted[MeSH Terms])
OR (Rare Diseases[MeSH Terms] AND Search Engine[MeSH Terms])
OR ((rare diseases) AND diagnostic decision support)
OR ((rare disease) AND diagnostic decision support)
OR ((orphan diseases) AND diagnostic decision support)
OR ((orphan disease) AND diagnostic decision support)
```

Abbildung 2: Suchanfrage für das Scoping Review

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien und Studienselektion

Zur Auswahl der Publikationen wurden zwei Screening-Runden durchgeführt, ein Screening auf der Basis von Titel und Abstract (Screening-Runde 1) und ein Volltext-Screening der Publikationen (Screening-Runde 2). Die Auswahlkriterien für die beiden Screening-Runden sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen. In beiden Runden wurden sogenannte Screening-Forms verwendet, die angeben, in welcher Reihenfolge die jeweiligen Auswahlkriterien anzuwenden sind (siehe Anhang 3). Die Screening-Forms wurden in beiden Runden zuvor mit jeweils 10 % der verfügbaren Publikationen getestet. In dieser Test-Runde konnte festgestellt werden, dass keine Überarbeitung der Screening-Forms nötig war. Somit wurden anschließend die Screening-Forms auf alle Publikationen angewendet.

Runde	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Bei der Publikation handelt es sich um ein Manuskript in einem Peer-Reviewed Journal oder um ein Konferenzpapier.	Die Publikation ist von einem anderen Publikationstyp (z. B. Studienprotokolle oder Reviews).
1	Für die Publikation ist ein Abstract verfügbar.	Für die Publikation ist kein Abstract verfügbar.
1	Die Publikation ist in englischer Sprache verfasst.	Die Publikation ist nicht in englischer Sprache verfasst.
1	Die Publikation beschreibt ein CDSS für SE.	Die Publikation beschreibt jegliche andere Art von Software, jedoch kein CDSS für SE.
2	Die Publikation beschreibt ein CDSS für SE.	Die Publikation beschreibt kein CDSS für SE.
2	Die Publikation beschreibt einen klinischen Prototypen oder ein in der klinischen Routine eingesetztes CDSS für SE.	Die Publikation beschreibt jegliche andere Form eines CDSS für SE (z. B. Software-Architekturen oder Konzepte) und keinen klinischen Prototypen oder ein in der klinischen Routine eingesetztes CDSS für SE.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien des Scoping Reviews

2.2.4 Datenextraktion und Datenanalyse

Zur Datenanalyse, die bei Scoping Reviews ‚Data-Charting‘ genannt wird, wurde ein Data-Charting-Form erstellt, das zur Datenextraktion verwendet wird, ähnlich dem Screening-Form des vorherigen Kapitels. Insgesamt wurden zehn Data-Items festgelegt, die anschließend für die Datenanalyse verwendet wurden. Das Data-Charting-Form und die verwendeten Items sind dem Anhang 4 zu entnehmen.

2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Um die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Forschungsstand für die weiteren Schritte dieser Arbeit festzuhalten, wurden die Erkenntnisse über die Data-Items zusammengetragen. Die Ergebnisse wurden dabei verwendet, um Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem zu formulieren (siehe Kapitel 2.5).

2.3 Konzeptionierung und Durchführung einer Domänenanalyse

Nach der Literaturrecherche zu relevanten Einflussfaktoren an das Diagnoseunterstützungssystem wurde eine Domänenanalyse bezüglich organisatorischer Rahmenbedingungen durchgeführt, um damit die Organisation (z. B. Arbeitsabläufe) der Domäne zu verstehen, in der das Diagnoseunterstützungssystem eingesetzt werden soll. Ziel war es somit, angelehnt an die UCD-Phase ‚Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes‘ erste organisatorische Rahmenbedingungen für den Einsatz des Diagnoseunterstützungssystems festzustellen. Die Methodik zur Domänenanalyse wird in diesem Kapitel vorgestellt.

Eine Domäne bezeichnet ein Anwendungsgebiet für ein Software-System (Vernon, 2017). In dieser Arbeit werden als Domäne die Zentren für Seltene Erkrankungen (ZSE) festgelegt, die sich an vielen Universitätskliniken in Deutschland etabliert haben. Die ZSE dienen als Anlaufstelle für Patienten ohne Diagnose und/oder SE (Geschäftsstelle des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE), 2010). Die Zentren unterteilen sich in A-, B- und C-Zentren. A-Zentren sind Anlaufstellen für Patienten mit unklaren Diagnosen und fokussieren sich vor allem auf die Diagnosestellung. Sie umfassen mehr als zwei B-Zentren, die auf eine ambulante und stationäre Versorgung von bestimmten SE oder Erkrankungsgruppen spezialisiert sind. C-Zentren sind im niedergelassenen Sektor angesiedelt und ermöglichen eine entsprechende ambulante Versorgung (Plöckinger & Ziagaki, 2019).

Die in diesem Kapitel beschriebene Studie wurde gemäß der STROBE Guideline (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) durchgeführt (von Elm et al., 2008). Die offizielle Checkliste mit den berücksichtigten Items der Guideline ist dem Anhang 5 zu entnehmen (von Elm et al., 2008). Insgesamt konnten 20 von 22 STROBE-Items angewendet werden.

2.3.1 Fragestellungen

Für die Studie wurden die folgenden Fragestellungen definiert:

- Was sind die Bedingungen für einen Patienten, in einem ZSE diagnostiziert zu werden?
- Wie ist der Diagnoseprozess organisiert?
- Wie ist der Status Quo der Patientendokumentation in den ZSE?

2.3.2 Erstellung des Fragebogens

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde im Rahmen der Domänenanalyse eine Online-Befragung durchgeführt. Bei der Erstellung des Fragebogens wurden die Empfehlungen von Jenn et al. und Choi et al. zum Design von Fragebögen angewendet (Choi & Pak, 2005; Jenn, 2006). Dabei wurden Themen identifiziert, die in der Umfrage untersucht werden sollen und einen Bezug zur Fragestellung haben (siehe nachfolgende Abbildung) (Jenn, 2006).

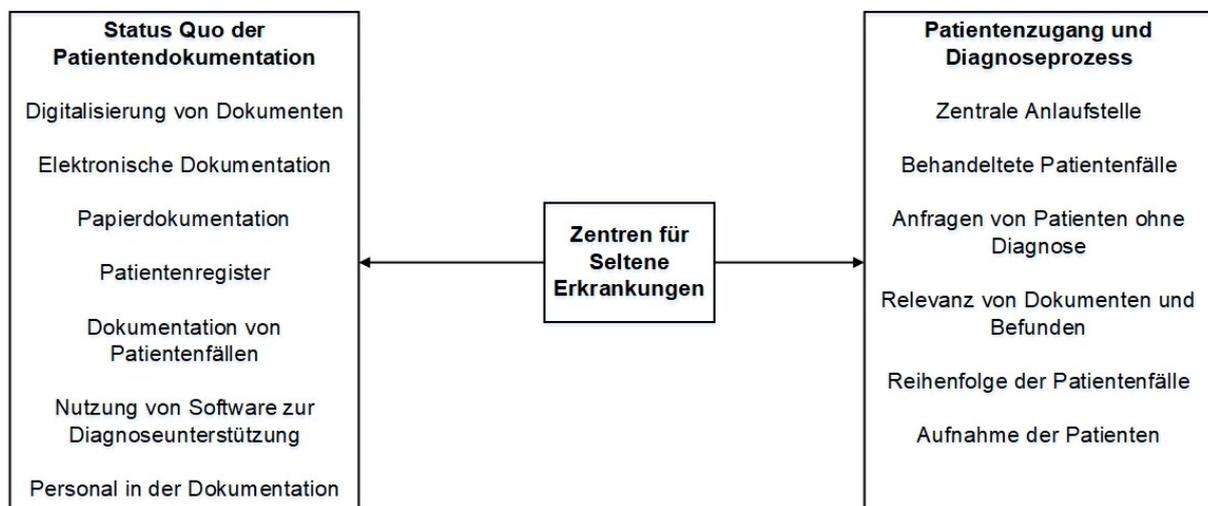


Abbildung 3: Themensammlung für die Umfrage der Domänenanalyse

Anschließend wurden 16 Fragen für die Umfrage definiert. Dabei beziehen sich die Fragen 1 bis 7 auf die Fragestellung bezüglich der Bedingungen für einen Patienten, in einem ZSE diagnostiziert zu werden, und der Organisation des Diagnoseprozesses. Die Fragen 8 bis 16 beziehen sich auf die Fragestellung bezüglich des Status Quo der Patientendokumentation. Dabei wurden die Fragen bezüglich ihrer Antwortoptionen klassifiziert (offene, binäre oder mehrfache Antwortmöglichkeiten). Der Fragebogen ist dem Anhang 6 zu entnehmen.

2.3.3 Zielgruppe und Durchführung

Für die Studie wurde ein ‚Purposive Sampling‘ verwendet (Palinkas et al., 2015). Experten für SE, die dem Autor bekannt sind, wurden zur Studie eingeladen. Meuser und Nagel definieren Experten als Personen, die in einem Forschungskontext über ein Wissen verfügen, das in dem Handlungsfeld nicht jedermann zugänglich ist (Meuser & Nagel, 2009). Derzeit existiert keine Definition für ‚Experten für SE‘. Auch entsprechende Facharzt- oder Zusatzbezeichnungen existieren nicht. Um eine maximale Variation an Expertenmeinungen für diese Studie zu ermöglichen, wurden die folgenden Einschlusskriterien festgelegt: ‚Mitglied eines ZSE‘, ‚Mitglied des MIRACUM-Konsortiums‘, ‚abgeschlossenes Studium‘ und ‚abgeschlossene Facharztausbildung in der Humanmedizin‘. Basierend auf diesen Kriterien wurden acht potentielle Studienteilnehmer identifiziert, da acht der zehn MIRACUM-Standorte ein ZSE betreiben.

Eine Einladung zur Teilnahme an der Studie wurde im Mai 2018 an die Experten für SE versendet. Die freiwillige Umfrage wurde mit einem Fragebogen in deutscher Sprache durchgeführt und mit der webbasierten Open-Source-Software LimeSurvey online bereitgestellt (LimeSurvey, 2019). Jeder Teilnehmer erhielt einen persönlichen Zugangscode für eine Dauer von vier Wochen.

2.3.4 Datenanalyse und Datenauswertung

Als Datenquelle für die Studie wurden die ausgefüllten Fragebögen der Studienteilnehmer herangezogen. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte primär deskriptiv mit relativen Häufigkeiten und Prozentangaben. Für die Präsentation und Darstellung der Zusammenhänge der Ergebnisse wurde ein Entity-Relationship-Diagramm (ERD) gemäß der Chen-Notation verwendet, das einen ersten Überblick über die Domäne bietet (Song & Chen, 2009). Das ERD strukturiert Informationen einer Domäne in Form sogenannter Entitäten und stellt Beziehungen zwischen diesen Entitäten dar. Eine Entität ist ein Objekt der realen Welt (z. B. ein Patient) und kann durch Attribute (z. B. Alter, Geschlecht) beschrieben werden (Song & Chen, 2009).

2.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die relevanten Ergebnisse der Domänenanalyse wurden zusammengetragen, um die Ergebnisse zur Formulierung von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem zu verwenden (Kapitel 2.5).

2.4 Konzeptionierung und Durchführung von Experteninterviews

Nachdem im vorherigen Kapitel die durchgeführte Domänenanalyse beschrieben wurde, um festzustellen, wie die Domäne organisiert ist, in der das Diagnoseunterstützungssystem eingesetzt werden soll, erfolgte anschließend in Orientierung an die UCD-Phase ‚Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes‘ eine qualitative Studie in Form von leitfadengestützten Experteninterviews. Zu untersuchende Aspekte waren dabei die organisatorischen Rahmenbedingungen, Datendefinition und Benutzergruppe für das Diagnoseunterstützungssystem. Die Methodik zu den Experteninterviews wird in diesem Kapitel erläutert.

Qualitative Studien betrachten den Sinn oder die subjektive Sichtweise eines Forschungsgegenstandes (Helfferich, 2011). Experteninterviews stellen eine Form von qualitativen Studien dar, um die Sicht und Erfahrung der Interviewten realitätsnah abzubilden (Misoch, 2014). Diese orientierten sich an den drei Standardwerken von Mayring (Mayring, 2010), Helfferich (Helfferich, 2011) und Kuckartz et al. (Kuckartz et al., 2008).

Die qualitative Studie wurde gemäß der COREQ-Guideline (Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research) durchgeführt (Tong et al., 2007). Die offizielle Checkliste mit den berücksichtigten Items der Guideline ist dem Anhang 7 zu entnehmen (Tong et al., 2007). Insgesamt konnten 31 der 32 Items von COREQ berücksichtigt werden.

2.4.1 Fragestellungen

Für die Studie wurden die folgenden Fragestellungen definiert:

- Welche organisatorischen Rahmenbedingungen sind für den Betrieb eines Diagnoseunterstützungssystems für SE relevant?
- Welche Daten sind relevant, um eine Diagnoseunterstützung für SE zu ermöglichen?
- Von welcher Benutzergruppe soll das Diagnoseunterstützungssystem für SE eingesetzt werden? Welche Vorerfahrungen mit Diagnoseunterstützungssystemen hat diese Gruppe?

2.4.2 Erstellung eines Interviewleitfadens

Im Rahmen der qualitativen Studie wurde nach dem deduktiven Ansatz von Mayring vorgegangen, der sieben Schritte beinhaltet (siehe nachfolgende Abbildung) (Mayring, 2010). Schritte 1 bis 3 sind in diesem Kapitel beschrieben, während Schritte 4 bis 7 in Kapitel 2.4.4 beschrieben werden.

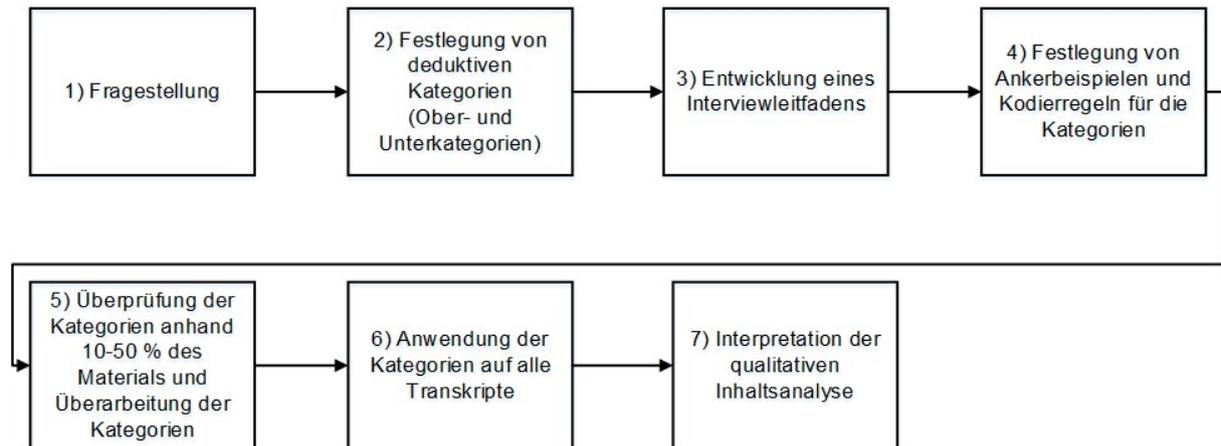


Abbildung 4: Von der Fragestellung zur qualitativen Inhaltsanalyse, angelehnt an Mayring (Mayring, 2010)

Nach Festlegung der Fragestellung wurden deduktive Kategorien nach Mayring gebildet, die als verschiedene Bereiche gelten, in denen man Antworten auf die Forschungsfrage vermutet (siehe Abbildung 4, Schritt 1-2). Die Kategorien dienen dabei als Grundlage zur Entwicklung des Interviewleitfadens und wurden wiederum zur Auswertung herangezogen (Mayring, 2010). Der Interviewleitfaden beinhaltet neun Fragen, die im Verlauf des Interviews durch den Interviewer gestellt wurden (Helfferich, 2011).

Zur Entwicklung des Kategoriensystems wurden Schlüsselbegriffe aus den Fragestellungen herausgearbeitet, die einen Rahmen für die Kategorien bilden. Dabei wurden die Begriffe auf bereits bekanntes Wissen überprüft. Anschließend wurden die Schlüsselbegriffe sortiert und den Forschungsfragen zugeordnet. Zuletzt wurden aus den Schlüsselbegriffen Kategorien abgeleitet, definiert und beschrieben.

In der ersten Fragestellung der Studie waren die organisatorischen Rahmenbedingungen für den Betrieb eines Diagnoseunterstützungssystems relevant. Daher wurden Schlüsselbegriffe gesammelt, die den Diagnoseprozess eines Patienten im ZSE beschreiben, wobei die Diagnosestellung im Vordergrund steht.

In der nächsten Fragestellung waren die Daten, die zur Diagnoseunterstützung verwendet werden sollen, von Interesse. Deshalb wurden Schlüsselbegriffe gesammelt, die sich darauf beziehen, welche klinischen Merkmale bei Patienten mit SE relevant sind. Die dritte Fragestellung untersucht die potentiellen Nutzer bzw. Nutzergruppen des Diagnoseunterstützungssystems, wie sie sich voneinander unterscheiden und welche Vorerfahrungen sie mit Diagnoseunterstützungssystemen haben. Entsprechend wurden Begriffe gesammelt, die diesen Personenkreis beschreiben können. Die nachfolgende Tabelle zeigt alle gesammelten Schlüsselbegriffe pro Fragestellung.

Fragestellung	Schlüsselbegriffe
Welche organisatorischen Rahmenbedingungen sind für den Betrieb eines Diagnoseunterstützungssystems relevant?	<ul style="list-style-type: none"> • Vorstellung des Patienten am Zentrum • Schritte nach Abschluss der Diagnose • Erfassung von Patienteninformationen • Beteiligte Personen im Diagnoseprozess • Wer verwendet die Befunde des Patienten?
Welche Daten sind relevant, um eine Diagnoseunterstützung für SE zu ermöglichen?	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Merkmale von Patienten mit SE • Befunde bei SE • Welche Befunde sind besonders relevant?
Von welcher Benutzergruppe soll das Diagnoseunterstützungssystem für SE eingesetzt werden? Welche Vorerfahrungen mit Diagnoseunterstützungssystemen hat diese Gruppe?	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von aktuellen Systemen zur Diagnoseunterstützung • Anwender von CDSS

Tabelle 2: Schlüsselbegriffe zur Erarbeitung des Kategoriensystems

Basierend auf den zuvor definierten Schlüsselbegriffen wurden fünf Kategorien definiert. Diese wurden anschließend jeweils in Ober- und Unterkategorien unterteilt. Das Kategoriensystem ist der nachfolgenden Abbildung zu entnehmen.

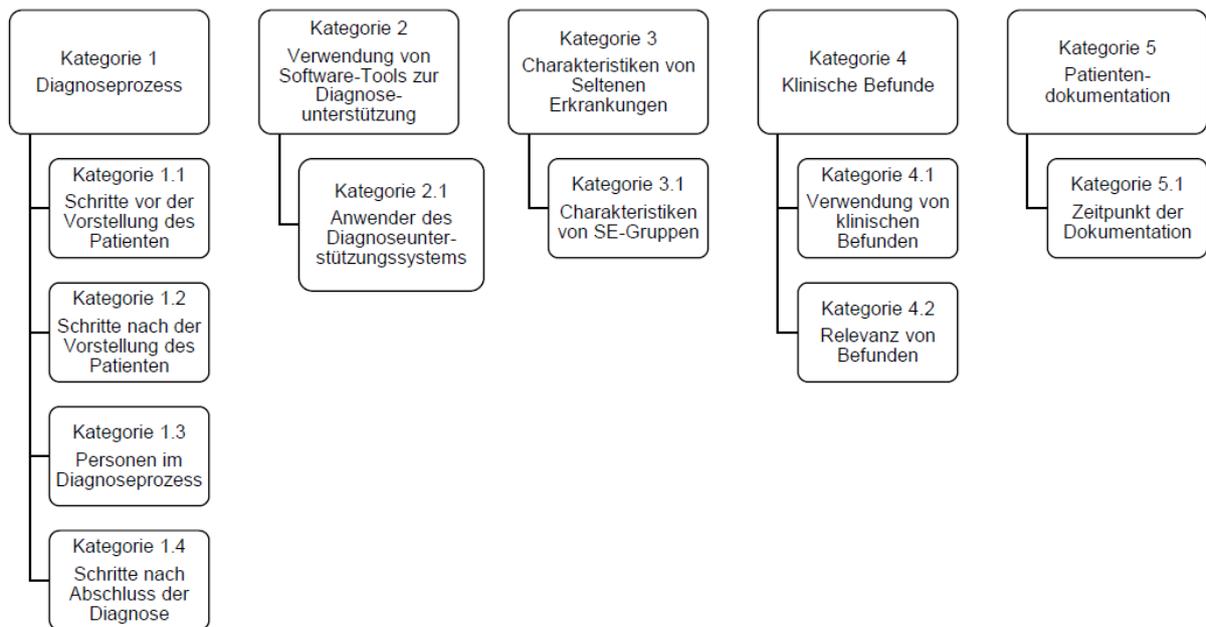


Abbildung 5: Ursprüngliche Version des Kategoriensystems für die Experteninterviews

Auf Basis des deduktiven Kategoriensystems wurde der Interviewleitfaden erstellt, der die deduktiven Kategorien in Form von konkreten Fragen abbildet (Abbildung 4, Schritt 3). Nach Helfferich können verschiedene Fragetypen in einem Interview zum Einsatz kommen. Für den Interviewleitfaden wurden Leitfragen verwendet, gestützt durch Steuerungsfragen und Aufrechterhaltungsfragen (Helfferich, 2011). Der Interviewleitfaden ist dem Anhang 8 zu entnehmen.

Die erste Version des Interviewleitfadens wurde in einem Pretest mit einem Experten für SE am Universitätsklinikum Frankfurt überprüft. Der Pretest hatte eine Länge von 45 Minuten. Im Anschluss an diesen Pretest wurde der Interviewleitfaden überarbeitet und mit nur geringfügigen Änderungen fertiggestellt.

Neben dem Interviewleitfaden wurde ein Fragebogen zu Erhebung von demografischen Daten über die Studienteilnehmer erstellt. Dabei wurden die folgenden Informationen abgefragt: ‚Geschlecht‘, ‚Altersgruppe‘, ‚Medizinisches Fachgebiet‘, ‚Erfahrungen auf dem Gebiet der SE‘ und ‚bisherige Erfahrungen mit klinischen Entscheidungsunterstützungssystemen‘.

2.4.3 Zielgruppe und Durchführung

Die Zielgruppe der Studie waren Experten für SE an den ZSE der MIRACUM-Standorte. Für die vorliegende Studie wurde das gleiche Purposive Sampling wie bei der Domänenanalyse in Kapitel 2.3 verwendet. Für die Rekrutierung wurden die Teilnehmer per E-Mail kontaktiert und gebeten, einen Termin an ihrem Standort vorzuschlagen. Wenn innerhalb von zwei Wochen keine Antwort auf die E-Mail erfolgte, wurden die Experten telefonisch kontaktiert. Die Teilnahme an den Interviews war freiwillig und die Teilnahme wurde durch eine Einverständniserklärung bestätigt (siehe Digitaler Anhang 1 und 2). Zur Information über die Studie erhielten die Teilnehmer vorab eine Studieninformation per E-Mail (siehe Digitaler Anhang 3).

Die Studienteilnehmer wurden an ihren jeweiligen Standorten interviewt. Sie waren mit den Zielen der Studie vertraut und wurden darüber informiert, dass die Studie im Rahmen des MIRACUM-Konsortiums durchgeführt wurde. Die Interviews wurden während der Arbeitszeit der Studienteilnehmer durchgeführt. Bei den Interviews waren keine weiteren Personen anwesend, die Atmosphäre war ruhig und es gab keine Unterbrechungen. Die Interviews wurden einmalig durchgeführt und nicht wiederholt. Aus Zeitgründen wurde bei einem Studienteilnehmer ein Interview per Telefon durchgeführt. Die Teilnehmer wurden gebeten, alle Informationen und Kenntnisse mitzuteilen, die für die Entwicklung eines Diagnoseunterstützungssystems für SE relevant sein könnten. Zur Erhebung demografischer Daten der Studienteilnehmer füllten sie einen Fragebogen aus.

Die Interviews wurden im Zeitraum zwischen Juni und September 2019 durch den Autor der vorliegenden Arbeit durchgeführt, dessen Charakteristika die folgenden sind: ‚Geschlecht: Männlich‘, ‚Erfahrung: Vier Jahre Forschungserfahrung in der medizinischen Informatik‘, ‚Abschluss: M.Sc. Medizinische Informatik‘, ‚Beruf: Wissenschaftlicher Mitarbeiter‘. Die Länge der Interviews betrug zwischen 25 und 60 Minuten.

Die Datenerhebung wurde fortgesetzt, bis alle Interviews abgeschlossen waren. Die Sättigung der Studie war zu dem Zeitpunkt erreicht, als (1) alle Teilnehmer die Interviews erfolgreich abgeschlossen hatten und (2) die Kategorien nach der Verfeinerung in den Daten adäquat repräsentiert waren, so dass das Kategoriensystem auf die gesamten Daten angewendet werden konnte (Saunders et al., 2018).

2.4.4 Datenanalyse und Datenauswertung

Die Interviews der Studie wurden auf Ton aufgenommen und mit Microsoft Word in eine maschinengeschriebene Form (Textdokument) übertragen (transkribiert). Es entstand somit pro Interview ein Textdokument, das den Gesprächsverlauf des Interviews wiedergibt (Mayring, 2010). Die Transkripte wurden zur Validierung an die Studienteilnehmer zurückgegeben. Alle Studienteilnehmer bestätigten den Inhalt der Transkripte. Die Transkripte können dem Digitalen Anhang 4-10 entnommen werden.

Bei der Transkription wurde gemäß dem Transkriptionssystem von Kuckartz vorgegangen: Die Personen wurden anonymisiert, d. h. alle Daten, die Rückschlüsse auf die Person erlauben, wurden entfernt (Kuckartz et al., 2008). Beispielsweise wurden Orte oder Namen von Personen durch stark abstrahierte Begriffe wie ‚ORT‘ oder ‚PERSON‘ ersetzt (Meyermann & Porzelt, 2014). Die eigentliche Transkription erfolgte wortwörtlich, wobei Dialekte ignoriert und die Sprache leicht geglättet wurde. Entsprechende Pausen in der Sprache wurden durch Auslassungspunkte (...) markiert. Der Interviewer wurde im Transkript als ‚I‘ und die befragte Person durch ein ‚B‘ gefolgt von einer Kennnummer (fortlaufende Interviewnummer, z. B. ‚B2‘ und ‚I2‘) gekennzeichnet. Um die Lesbarkeit des Transkripts zu erhöhen, wurde die Enter-Taste zwischen den Fragen und Antworten jeweils zweimal gedrückt (Kuckartz et al., 2008).

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird auf Zitate verwiesen, die aus den Transkripten stammen. Dabei kann ein Teil des Zitates weggelassen werden, wenn er für den Kontext nicht relevant ist. Dies wird durch Auslassungspunkte mit eckigen Klammern ‚[...]‘ markiert.

Vor der Durchführung der qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring wurden mit Hilfe sogenannter Ankerbeispiele und Kodierungsregeln festgelegt, wann eine Textpassage eines Transkripts unter eine Kategorie fällt (siehe Abbildung 4, Schritt 4) (Mayring, 2010). Ankerbeispiele dienen als Beispiele, um zu zeigen, welche Textpassagen einer Kategorie zugeordnet werden können. Kodierungsregeln beschreiben, wann eine Textpassage einer Kategorie zugeordnet werden kann.

Nach der Durchführung der Interviews wurden die Kategorien auf die Transkripte angewendet. Kuckartz empfiehlt 10-50 % des transkribierten Materials vorab anhand des Kategoriensystems zu überprüfen (Abbildung 4, Schritt 5) (Kuckartz et al., 2008). Daher wurden zwei Interviews ausgewählt. Die Ergebnisse des ersten Materialdurchgangs können dem Digitalen Anhang 11 entnommen werden. Nach dem ersten Materialdurchgang wurden die nachfolgenden Änderungen am Kategoriensystem vorgenommen:

Die Kategorie 1.2, ‚Schritte nach der Vorstellung des Patienten‘, ließ sich nicht eindeutig den Textpassagen zuordnen und ist zu feingliedrig erstellt worden. Die Kategorie wurde daher entfernt. In der gleichen Art und Weise wurde mit Kategorie 1.4 ‚Schritte nach Abschluss der Diagnose‘ verfahren. In der Kategorie 3, ‚Charakteristiken von Seltenen Erkrankungen‘, und Kategorie 4, ‚Klinische Befunde‘, wurde festgestellt, dass die Textpassagen sich nicht eindeutig Kategorie 3 oder 4 zuordnen ließen. Daher wurden die Kategorien 3 und 4 zusammengelegt. Außerdem wurde festgestellt, dass die Kategorie 5, ‚Patientendokumentation‘, sich nicht von der Kategorie 5.1, ‚Zeitpunkt der Dokumentation‘, trennen ließ, denn auch hier wurde die Kategorie 5 zu feingliedrig erstellt. Daher wurden die beiden Kategorien in der Kategorie 4, ‚Patientendokumentation‘, zusammengefasst. Schließlich entstand so ein neues Kategoriensystem, das der nachfolgenden Abbildung entnommen werden kann.

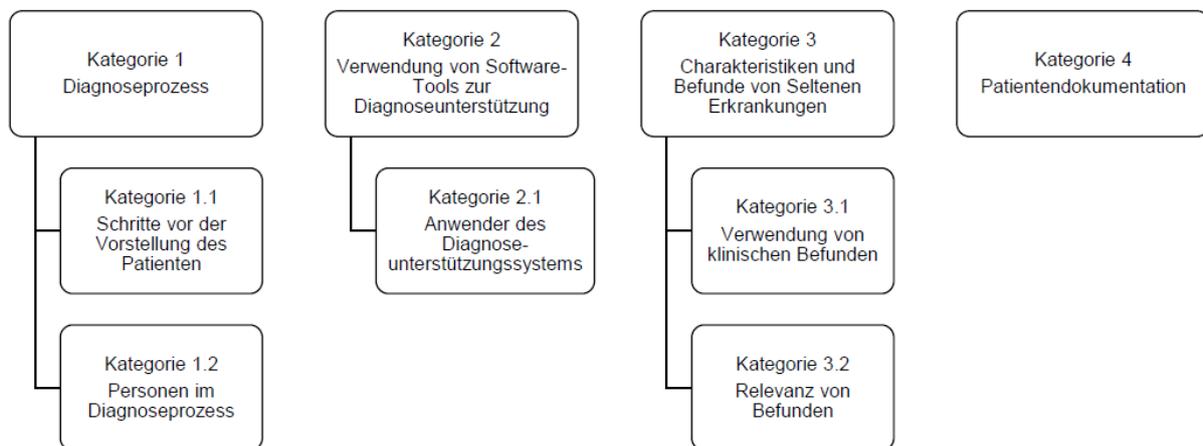


Abbildung 6: Endgültige Version des Kategoriensystems für die Experteninterviews

Nach einer Überarbeitung des Kategoriensystems erfolgte ein erneuter Materialdurchgang und das Kategoriensystem wurde auf alle vorhandenen Transkripte angewendet (Abbildung 4, Schritt 6) (Mayring, 2010). Die Ergebnisse können dem Digitalen Anhang 12 entnommen werden. Um die Genauigkeit der Transkripte zu gewährleisten, wurden zuvor die Tonaufnahmen nochmals überprüft und abgespielt (Milne & Oberle, 2005). Danach wurden die identifizierten Textstellen generalisiert (siehe Digitaler Anhang 13) und zusammengefasst (siehe Digitaler Anhang 14). Somit entstand eine stichwortartige Zusammenfassung der Textstellen mit den jeweiligen Kernaussagen, die anschließend zur Interpretation herangezogen wurden (Abbildung 4, Schritt 7). Die Kategorien wurden den Teilnehmern in einer Online-Videokonferenz vorgestellt und diskutiert. Alle Teilnehmer stimmten den Ergebnissen zu.

Zur Darstellung der Ergebnisse der Experteninterviews wurden Zitate der Experten verwendet, die den Inhalt einer Kategorie am besten repräsentieren, sowie ein Prozessmodell in der Business Process Model and Notation (BPMN) anhand der Ergebnisse erstellt. BPMN ist ein Visualisierungsstandard, der sich zur Modellierung von Geschäftsprozessen etabliert hat. Alle verwendeten grafischen Elemente, die im Rahmen der Prozess-Modellierung in dieser Arbeit verwendet wurden, können der BPMN-Spezifikation in der angegebenen Quelle entnommen werden (Object Management Group, 2011).

2.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Experteninterviews wurden aus der Studie extrahiert, um sie zur Ableitung von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem zu nutzen (Kapitel 2.5).

2.5 Definition von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem

Nachdem in den vorherigen Kapiteln eine Literaturrecherche zum Forschungsstand (Kapitel 2.2) vorgestellt und die Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes mit einer Domänenanalyse und Experteninterviews eingegrenzt wurde (Kapitel 2.3 und Kapitel 2.4), konnten die Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem in Orientierung an die UCD-Phase ‚Spezifikation der Benutzeranforderungen‘ basierend auf den Ergebnissen der genannten Methoden definiert werden.

Bevor eine Software entwickelt wird, soll laut Balzert eine Spezifikation durchgeführt werden, in der beschrieben wird, was das System leisten soll (Balzert, 2011). Schon in dieser Phase sollen Einflussfaktoren beschrieben werden, die die spätere Software-Architektur beeinflussen können. Zudem müssen unterschiedliche Anforderungen vor der Entwicklung berücksichtigt werden. Gemäß Balzert zählen dazu u. a. funktionale Anforderungen, nicht funktionale Anforderungen und organisatorische Rahmenbedingungen. Funktionale Anforderungen beziehen sich dabei auf die eigentliche Funktionalität einer Software, während nicht funktionale Anforderung Qualitätskriterien wie beispielsweise Zuverlässigkeit festlegen (Balzert, 2011). Balzert verweist bei den nicht funktionalen Anforderungen auf den Standard ISO/IEC 9126:2001 (Software engineering - Product quality - Part 1: Quality model) (Balzert, 2011). In der nachfolgenden Tabelle werden die Definitionen der genannten Kriterien aus der ISO/IEC 9126:2001 beschrieben.

Weiterhin können organisatorische Rahmenbedingungen technische und/oder organisatorische Einschränkungen für ein Software-System festlegen. Dies kann beispielsweise die Festlegung auf einen bestimmten Anwendungsbereich oder die Bestimmung einer Zielgruppe sein. Aus Rahmenbedingungen können daher auch neue Anforderungen entstehen oder vorhandene Anforderungen eingeschränkt werden (Balzert, 2011).

Kriterium	Definition
Funktionalität	Beschreibt Attribute, die sich auf eine Existenz von Software-Funktionen beziehen. Die Funktionen erfüllen angegebene oder implizierte Bedürfnisse der Benutzer (z. B. Interoperabilität und Sicherheit).
Zuverlässigkeit	Beschreibt Attribute, die sich auf das Leistungsniveau der Software über einen längeren Zeitraum beziehen (z. B. Fehlertoleranz).
Benutzbarkeit	Beschreibt Attribute, die sich auf den Aufwand zur Benutzung einer Software beziehen (z. B. Erlernbarkeit und Bedienbarkeit).
Effizienz	Beschreibt Attribute, die sich auf die Beziehung zwischen dem Leistungsniveau der Software und der Menge der verwendeten Ressourcen unter bestimmten Bedingungen auswirken (z. B. Zeitverhalten).
Wartbarkeit	Beschreibt Attribute, die sich auf den Aufwand für die Durchführung bestimmter Änderungen auswirken (z. B. Stabilität und Modifizierbarkeit).

Tabelle 3: Nicht funktionale Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem, abgeleitet aus der ISO/IEC 9126:2001 (Balzert, 2011)

Für die Software-Entwicklung in dieser Arbeit erfolgte daher im ersten Schritt die Ableitung von Anforderungen aus den erhobenen Einflussfaktoren (Kapitel 2.2) und organisatorischen Rahmenbedingungen (Kapitel 2.3 und 2.4). Dabei wurden funktionale Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem definiert, die eine Benutzeraktion oder eine grundlegende Funktionalität in der Software angeben. Die nicht funktionalen Anforderungen wurden gemäß der ISO/IEC 9126:2001 formuliert, die in der vorherigen Tabelle vorgestellt wurden.

Zum einfacheren Verständnis werden in der vorliegenden Arbeit die Begriffe ‚Einflussfaktoren‘, ‚organisatorische Rahmenbedingungen‘, ‚funktionale Anforderungen‘ und ‚nicht funktionale Anforderungen‘ unter dem Begriff ‚Anforderungen‘ zusammengefasst.

2.5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Phase wurden als Anforderungen zusammengefasst, die bei der Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems verwendet werden (siehe Kapitel 2.7).

2.6 Konzeptionierung und Durchführung einer Fokusgruppe

Im vorherigen Kapitel wurde die Vorgehensweise für die Definition von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem beschrieben. Anschließend wurden konkrete Gestaltungslösungen in Anlehnung an die UCD-Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ erarbeitet. Ein Ziel dabei war festzustellen, wie die Ergebnisse, die das Diagnoseunterstützungssystem liefert, den Benutzern visualisiert werden können, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen. Hierfür wurde eine Fokusgruppe durchgeführt. Bei einer Fokusgruppe handelt es sich um eine qualitative Forschungsmethode, bei dem in einer Kleingruppe eine Diskussion über ein vorgegebenes Thema geführt wird (Schulz et al., 2012). Die Methodik zur Fokusgruppe wird in diesem Kapitel vorgestellt.

Die Fokusgruppe wurde gemäß der COREQ-Guideline durchgeführt (Tong et al., 2007). Die offizielle Checkliste mit den berücksichtigten Items der Guideline ist dem Anhang 9 zu entnehmen (Tong et al., 2007). Dabei konnten 31 von 32 Items berücksichtigt werden.

2.6.1 Fragestellung

Für die Studie wurde die folgende Fragestellung definiert: Wie können die Ergebnisse, die ein Diagnoseunterstützungssystem für SE zur Entscheidungsunterstützung liefert, dem Benutzer visualisiert werden, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen?

2.6.2 Literaturrecherche

Zur Vorbereitung der Fokusgruppe wurde eine selektive Literaturrecherche durchgeführt, um festzustellen, welche Visualisierungsmethoden zur Darstellung der Ergebnisse des Diagnoseunterstützungssystems in der Literatur beschrieben sind. Als entscheidungsunterstützende Funktion wurde gemäß den Anforderungen, die in Kapitel 3.4.1 festgelegt werden, die Berechnung von Ähnlichkeiten zwischen Patienten auf Basis von verteilten medizinischen Daten definiert. Daher wurde im Rahmen der Fokusgruppe nach Methoden gesucht, die Ähnlichkeiten zwischen Patientendaten visuell darstellen können. Für die Literaturrecherche wurde PubMed durchsucht, wobei nicht publizierte Literatur nicht berücksichtigt wurde.

Publikationen zwischen dem 15. Januar 2009 und dem 15. Januar 2019 wurden in der Suche berücksichtigt, die am 16. Januar 2019 durchgeführt wurde. Die Suche basierte auf den Keywords, die der Tabelle 4 zu entnehmen sind. Die Suchgruppe A enthält das Keyword ‚Patient similarity‘, die Suchgruppe B enthält Keywords, um die Visualisierung von Daten zu beschreiben. Dabei kamen, wie in der Literaturrecherche in Kapitel 2.1, MeSH-Terms als frei definierte Begriffe zum Einsatz.

Suchgruppe A	Suchgruppe B
Patient similarity	Visualization
	Visual analytics
	Interactive visualization
	Knowledge discovery and exploration
	Data Display (MeSH)
	Decision Support Systems, Clinical (MeSH)

Tabelle 4: Suchgruppen für die Literaturrecherche der Fokusgruppe

Die beiden Suchgruppen A und B wurden anhand eines logischen ‚AND‘ miteinander verknüpft, so dass sich die Suchanfrage in Abbildung 7 ergab.

((patient similarity) AND visual analytics)
OR ((patient similarity) AND visualization)
OR ((patient similarity) AND interactive visualization)
OR ((patient similarity) AND Knowledge discovery and exploration)
OR ((patient similarity) AND Data Display[MeSH Terms])
OR ((visualization) AND Decision Support Systems, Clinical[MESH Terms])

Abbildung 7: Suchanfrage für die Literaturrecherche der Fokusgruppe

Ein- und Ausschlusskriterien und Studienselektion

Wie in der beschriebenen Literaturrecherche in Kapitel 2.2 wurde ein Titel- und Abstract-Screening und ein Volltext-Screening der Publikationen durchgeführt. Die Auswahlkriterien für die beiden Screening-Runden sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Runde	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Peer-Reviewed Journal oder Konferenzpaper.	Anderer Publikationstyp (z. B. Studienprotokolle oder Literatur-Reviews).
1	Abstract ist verfügbar.	Abstract ist nicht verfügbar.
1	Die Publikation ist in Englisch verfasst	Die Publikation ist nicht in Englisch verfasst.
1	Die Publikation beschreibt die Visualisierung von ähnlichen Patienten.	Die Publikation beschreibt nicht die Visualisierung von ähnlichen Patienten.
2	Die Publikation beschreibt die Visualisierung von ähnlichen Patienten.	Die Publikation beschreibt nicht die Visualisierung von ähnlichen Patienten und bezieht sich dabei nicht auf genetische Daten, da diese in dem in Kapitel 3.6.2 definierten Datensatz zur Ähnlichkeitsanalyse nicht relevant sind.
2	Die Publikation beschreibt einen klinischen Prototyp oder ein in der klinischen Routine eingesetztes System.	Die Publikation beschreibt jegliche andere Formen einer Software (z. B. Konzepte oder Software-Architekturen).

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche der Fokusgruppe

Datenextraktion- und Analyse

Für die Analyse der Publikationen wurden die folgenden Data-Items herangezogen: Hintergrund und Ziel der Publikation, Name des Erstautors/Projektname und verwendete Visualisierungsmethoden.

2.6.3 Zielgruppe und Durchführung

Nachdem im vorherigen Kapitel die Literaturrecherche zu Vorbereitung der Fokusgruppe beschrieben wurde, erfolgt nun eine Beschreibung wie die Fokusgruppe geplant und durchgeführt wurde. Dabei wird die Zielgruppe erläutert, aus der die Fokusgruppe zusammengestellt wurde. Der Ablauf einer Fokusgruppe lässt sich grob in drei Phasen unterteilen: Problemdefinition und Planung, Durchführung (beschrieben in diesem Kapitel) und Auswertung (siehe Kapitel 2.6.4) (Tausch & Menold, 2015).

Zielgruppe

Für die Rekrutierung der Studienteilnehmer wurde ein theoretisches Sampling verwendet. Die Teilnehmergruppe wurde heterogen definiert, um die Diversität zu erhöhen und verschiedene Perspektiven und Erfahrungen in die Diskussion mit einzubringen (Schulz et al., 2012). Die Studienteilnehmer sind Mitglieder des MIRACUM Konsortiums und waren mit den Zielen der Studie vertraut. Die Teilnehmer besitzen daher einen humanmedizinischen Hintergrund oder eine andere akademische Ausbildung mit Forschungserfahrung in der medizinischen Informatik. Die Teilnehmer wurden im Januar 2019 per E-Mail eingeladen, analog zu den beiden zuvor beschriebenen Studien (siehe Kapitel 2.3 und 2.4). Teilnehmer ohne Zugehörigkeit zu einem ZSE wurden über einen E-Mail-Verteiler des MIRACUM-Konsortiums eingeladen, wobei die Anzahl der darin erfassten Personen nicht bekannt war. Wenn keine Rückmeldung gegeben wurde, wurden die betreffenden Teilnehmer nach zwei Wochen erneut kontaktiert.

Problemdefinition und Planung

In der ersten Phase wurde das zugrundeliegende Problem und der Zweck definiert, der mit der Fokusgruppe erreicht werden sollte. Daraus ergab sich die Definition der Fragestellung (siehe Kapitel 2.6.1). Der Autor der vorliegenden Arbeit (Charakteristika in Kapitel 2.4.3) leitete als Moderator die Fokusgruppe.

Wesentliches Kernelement der Fokusgruppe ist der Input, auch Stimulus genannt, der die Grundlage zur Diskussion darstellt und sie anregen soll. Der Stimulus kann dabei in unterschiedlichen Formaten wie Text, Software, Film- oder Tonaufnahmen vorliegen (Schulz et al., 2012). Für den Stimulus der Fokusgruppe wurden sogenannte Software-Mockups eingesetzt, die mit der Software Microsoft Visio erstellt wurden. Mockups sind Skizzen von Benutzeroberflächen, die zeigen, wie eine Software-Oberfläche in Zukunft aussehen könnte (Rivero et al., 2010). Die eingesetzten Mockups stellten die Visualisierungsmethoden aus der durchgeführten Literaturrecherche in Form einer konkreten Software-Oberfläche dar. Dabei wurden die Visualisierungsmethoden auf drei Mockups verteilt, um eine maximale Länge der Fokusgruppe von 120 Minuten zu erreichen. So konnten pro Mockup 30 Minuten Diskussion eingeplant werden und weitere 30 Minuten für die Präsentation von Hintergrundinformationen. Nach der Erstellung erfolgte die Präsentation der Mockups durch den Moderator in einer PowerPoint-Präsentation und die Diskussion in der Fokusgruppe durch die Teilnehmer.

Für die Diskussion der Mockups wurden vier Leitfragen zur Vertiefung der Diskussion vorbereitet:

- Leitfrage 1: Was fällt Ihnen spontan zu der Visualisierungsmethode ein?
- Leitfrage 2: Würde Ihnen diese Darstellung zur Diagnosestellung nützen?
- Leitfrage 3: Haben Sie Verbesserungsvorschläge?
- Leitfrage 4: Wie bewerten Sie die Visualisierungsmethode? Was finden Sie gut, was finden Sie schlecht?

Durchführung

Die Fokusgruppe wurde im März 2019 im Rahmen des MIRACUM-Symposiums an der Universitätsmedizin Mainz in einem Seminarraum durchgeführt. Die Atmosphäre während der Fokusgruppe war ruhig und es kam zu keinen Unterbrechungen. Die Studie hatte eine Länge von 120 Minuten und wurde nicht wiederholt. Zu Beginn erfolgte eine Begrüßung durch den Moderator und eine einleitende Präsentation über notwendiges Hintergrundwissen. Alle Teilnehmer wurden darüber informiert, dass die Studie freiwillig sei, sie bei einer Nicht-Teilnahme keinerlei Nachteile hätten und die Gruppe jederzeit verlassen könnten. Wie in der zuvor beschriebenen Studie waren auch den Teilnehmern der Fokusgruppe die Ziele und die Durchführung der Studie im Rahmen des MIRACUM Konsortiums bekannt. Die Teilnehmer wurden zu Beginn instruiert, alle Informationen, alles Wissen und alle Ideen zur Thematik in der Gruppendiskussion mitzuteilen. Anschließend erfolgte die Präsentation und Diskussion der Mockups. Zuletzt wurde der Fragebogen zur Bewertung der Visualisierungsmethoden ausgeteilt und von den Studienteilnehmern ausgefüllt. Der Fragebogen enthielt geschlossene Fragen, die auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet werden konnten und sich auf die Visualisierungsmethoden aus den Mockups bezogen.

Mit einer Likert-Skala werden persönliche Präferenzen von Studienteilnehmern erfasst (Porst, 2009). In dem erstellten Fragebogen gibt die Likert-Skala an, wie relevant die Studienteilnehmer die Visualisierungsmethode zur Diagnoseunterstützung bewerteten. Dabei wurde das Skalenniveau nach eigenem Ermessen erstellt (Sehr wichtig (5), ziemlich (4), mittel (3), wenig (2), nicht wichtig (1)). Zudem konnten Kommentare zu den Visualisierungsmethoden verfasst werden. Der Fragebogen kann dem Digitalen Anhang 15 entnommen werden.

Neben den Studienteilnehmern waren nur der Moderator und zwei Protokollanten anwesend. Gemäß Schulz et al. wurde ein Protokoll über die Diskussion in der Fokusgruppe mit zwei Assistenten erstellt, um die Genauigkeit in den Ergebnissen zu erhöhen (Schulz et al., 2012).

Die Assistenten verschriftlichten daher die Diskussion mit Microsoft Word und schrieben zentrale Thesen und Argumentationen der Studienteilnehmer auf. Daher wurde keine Video- oder Tonaufnahme durchgeführt.

2.6.4 Datenanalyse und Datenauswertung

Nachdem die Fokusgruppe stattgefunden hatte, schloss sich die Analyse und Auswertung an. Zur Auswertung der Protokolle wurde ein deduktiver Ansatz gewählt und die Textpassagen aus den Protokollen einer Kategorie zugeordnet, wenn sie eine Aussage zu einer Visualisierungsmethode enthielten. Dabei war für jede Visualisierungsmethode eine Kategorie vorgesehen (Mayring, 2010). Konnte eine Textpassage nicht eindeutig zu einer Kategorie zugeordnet werden, wurden die Textpassagen vom Autor dieser Arbeit mit den beiden Protokollanten diskutiert. Die Sättigung der Studie war erreicht, als alle Kategorien in den Daten repräsentiert waren (Saunders et al., 2018). Die Protokolle wurden zur Validierung an die Studienteilnehmer zurückgegeben, wonach alle Teilnehmer die Inhalte bestätigten. Die Teilnehmer hatten die Möglichkeit, Ergebnisse im Rahmen einer Online-Konferenz einzusehen und zu diskutieren.

Für die Auswertung des Fragebogens wurden die Antworten (Items) der jeweiligen Fragen pro Teilnehmer herangezogen und der Median berechnet. Da nicht gewährleistet werden kann, dass die Abstände in der Likert-Skala zwischen den Merkmalsausprägungen von allen Studienteilnehmern als gleich interpretiert werden, wurden keine Mittelwerte oder Standardabweichungen berechnet. Zur Auswertung der Ordinalskalen kann der Median verwendet werden (Rasch et al., 2010). Zudem wurden die Fragebögen mit den Aufzeichnungen der Gruppendiskussion verglichen.

2.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die relevanten Visualisierungsmethoden, die aus den Ergebnissen der Fokusgruppe resultieren, wurden in der Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems weiterverwendet (siehe Kapitel 2.7).

2.7 Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems

Im vorherigen Kapitel wurde die Methodik einer Fokusgruppe im Rahmen der UCD-Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ erläutert mit dem Ziel, Visualisierungsmethoden zur Darstellung der Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse im Diagnoseunterstützungssystem zu definieren. Als weiterer Schritt wurde in Anlehnung an die UCD-Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ das Diagnoseunterstützungssystem in Form eines Prototyps konzipiert und entwickelt und dabei die zuvor erhobenen Anforderungen berücksichtigt. Die verwendete Methodik wird in diesem Kapitel erläutert.

Gemäß der Zielsetzung dieser Arbeit soll das Diagnoseunterstützungssystem eine abgrenzbare, entscheidungsunterstützende Software-Komponente beinhalten. Diese entscheidungsunterstützende Komponente stellt eine konkrete Software-Funktion zur Verfügung, die zur Diagnoseunterstützung verwendet werden kann. Im Kontext dessen wurden im Rahmen der Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems die folgenden Schritte durchgeführt, die im nachfolgenden Kapitel genauer beschrieben werden:

- Spezifikation einer Software-Architektur
- Spezifikation eines Datensatzes zur Diagnoseunterstützung
- Spezifikation einer Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung
- Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems

2.7.1 Spezifikation einer Software-Architektur

Im Rahmen der Spezifikation der Software-Architektur wurden die bereits ermittelten Anforderungen berücksichtigt. Nach Balzert beschreibt eine Software-Architektur die einzelnen Komponentenbausteine eines Software-Systems, die Interaktion der Software-Komponenten untereinander und deren Schnittstellen (Balzert, 2011). Entsprechend wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Software-Architektur mit ihren jeweiligen Komponenten visuell dargestellt und beschrieben. Dabei wurden in den Software-Komponenten des Diagnoseunterstützungssystems zwei Standards verwendet, FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) und OMOP-CDM (Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model) (Mandel et al., 2016; Maier et al., 2018). FHIR wurde in der Software-Architektur als Datenformat verwendet, um Informationen zwischen Software-Komponenten auszutauschen, und das OMOP-CDM als Datenmodell zur Datenspeicherung festgelegt.

Die beiden Standards ermöglichen die Umsetzung von Interoperabilität, die als nicht funktionale Anforderung in der ISO/IEC 9126:2001 im Kontext des Kriteriums ‚Funktionalität‘ beschrieben wird (siehe Tabelle 3, Kapitel 2.5). Gemäß einer Definition des ‚Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE)‘ ist Interoperabilität die Fähigkeit von zwei oder mehr Systemen, Informationen auszutauschen und zu nutzen. Interoperabilität wird dabei in semantische und technische Interoperabilität unterschieden. Semantische Interoperabilität bezieht sich auf ein gemeinsames Verständnis von Daten in ihren Inhalten, während technische Interoperabilität die Möglichkeit bietet, Daten zwischen Systemen auszutauschen (Oemig et al., 2018). Nachfolgend werden FHIR und OMOP erläutert. Weitere Details sind der jeweiligen Spezifikation zu entnehmen.

Aufbau von FHIR

FHIR ist ein Standard, um Daten zwischen Software-Systemen im Gesundheitswesen auszutauschen, der von der Health Level Seven Organization (HL7) entwickelt und aktualisiert wird. FHIR bildet Daten im Gesundheitswesen mit sogenannten Ressourcen ab, beispielsweise Medikationen, Prozeduren oder Diagnosen (Mandel et al., 2016). Diese Ressourcen werden standardisiert beschrieben und enthalten verschiedene Attribute, die unterschiedliche Typen haben können. So wird beispielsweise das Attribut ‚birthDate‘ in der Ressource ‚Patient‘ durch den Typ ‚date‘ beschrieben. Dieser Typ schreibt vor, wie ein Datum für einen Patienten anzugeben ist. Für jedes Attribut sind außerdem eine Beschreibung und eine entsprechende Richtlinie vorhanden, wobei die Richtlinie angibt, wie das Attribut zu verwenden ist.

Aufbau von OMOP-CDM

Das OMOP-CDM ist ein Common Data Model (CDM), das von der OHDSI-Community (Observational Health Data Sciences and Informatics) entwickelt wurde. Ein CDM vereinfacht mit einem definierten Datenmodell die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen heterogenen Datenquellen, indem es harmonisierte Daten für das Datenmodell definiert. Das OMOP-CDM verwendet dazu standardisierte medizinische Terminologien wie SNOMED-CT (Systematized Nomenclature of Medicine), die die umfangreichste medizinische Terminologie weltweit darstellt (SNOMED International, 2020). Dadurch ermöglicht es das OMOP-CDM, Daten aus verschiedenen heterogenen Datenquellen in ein standardisiertes Modell zusammenzuführen und somit einheitliche Analysen durchzuführen (Maier et al., 2018).

Das OMOP-CDM ist in unterschiedliche Bereiche unterteilt (siehe nachfolgende Abbildung). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Bereiche ‚Standardized Clinical Data‘ und ‚Standardized Vocabularies‘ näher betrachtet. Der Bereich ‚Standardized Clinical Data‘ enthält Tabellen, die die wesentlichen klinischen Ereignisse abbilden, die bei einer Person während eines longitudinalen klinischen Beobachtungszeitraums beobachtet wurden (Voss, 2018a). Tabellen des Bereiches ‚Standardized Vocabularies‘ enthalten Informationen über Vokabulare und Terminologien, die zur Beschreibung der Daten in den Tabellen des Bereichs ‚Standardized Clinical Data‘ im OMOP-CDM verwendet werden (Voss, 2018b). Alle ‚Konzepte (Concepts)‘ eines Vokabulars werden in der Tabelle ‚Concept‘ des Bereichs ‚Standardized Vocabularies‘ hinterlegt. Konzepte beschreiben eindeutige Bedeutungseinheiten innerhalb eines Vokabulars, mit denen klinische Daten im OMOP-CDM ausgedrückt werden und eindeutig identifiziert werden können. Die Konzepte werden dabei aus Vokabularen abgeleitet und durch eindeutige Codes und dazugehörige Beschreibungen repräsentiert (Blacketer, 2019).

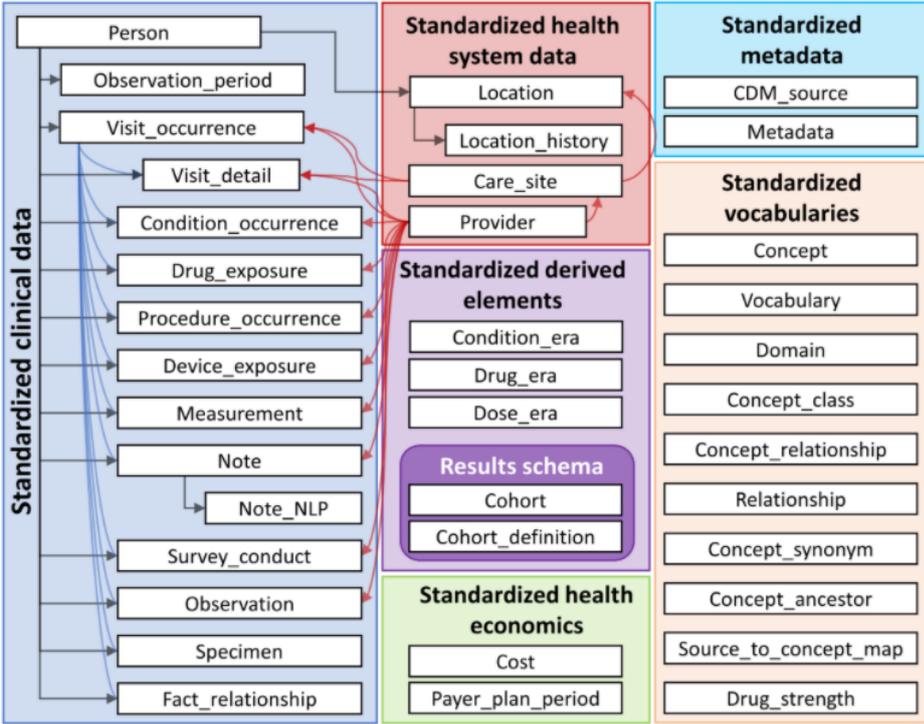


Abbildung 8: OMOP-CDM Version 6 (Blacketer, 2020)

2.7.2 Spezifikation eines Datensatzes zur Diagnoseunterstützung

Im Rahmen der Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems bedarf es neben der Spezifikation der Software-Architektur auch der Spezifikation eines Datensatzes zur Diagnoseunterstützung. Wie dieser Datensatz definiert wurde, wird in diesem Kapitel erläutert.

Die Erkenntnisse aus den zuvor durchgeführten Untersuchungen der Kapitel 2.3 und 2.4 zeigen, dass ein Datensatz zur Beschreibung aller SE nicht die notwendige Genauigkeit und den ausreichenden Informationsgehalt liefern würde, um die Diagnosestellung zu unterstützen. Da jedoch für die Entwicklung des Prototyps ein Datensatz notwendig ist, um eine entsprechende Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung verwenden zu können, wurde auf einem bestehenden Datensatz aufgebaut. Hierfür wurde der Datensatz des Frankfurter Referenzzentrums für Seltene Erkrankungen (FRZSE) am Universitätsklinikum Frankfurt ausgewählt, der bei einem Register über Patienten ohne Diagnose eingesetzt wird. Die Beschreibung des Datensatzes kann dem Metadaten-Verzeichnis des Registers entnommen werden (Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen, 2017; Storf et al., 2017).

Im nächsten Schritt wurde festgestellt, welche Daten in dem Datensatz beschrieben sind und mit welchen Ontologien oder Klassifikationen bzw. Attributen sie verwendet werden. Der Datensatz des ‚Ohne-Diagnose-Registers‘ beinhaltet verschiedene Gruppen wie etwa ‚Symptom History‘, ‚Further Symptoms‘, ‚Prior Diagnosis‘, ‚Further Diagnosis‘ und ‚Causal Diagnosis‘. Außerdem werden die Attribute ‚Age in months‘, ‚Age in years‘, ‚Gender‘ und ‚Patient born from a relationship between related parties‘ angegeben. Zudem sind verschiedene Felder für administrative Zwecke vorhanden. Als Ontologien und Klassifikationen kommen vor allem die Human Phenotype Ontology (HPO) und die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) zum Einsatz, die im nachfolgenden Kapitel erläutert werden. Nach der Feststellung der vorhandenen Daten wurden die Gruppen des Datensatzes teilweise zusammengefasst und auf Deutsch übersetzt. Die Details des Datensatzes können dem Anhang 10 entnommen werden. Im letzten Schritt wurde der Datensatz auf OMOP und FHIR abgebildet, um diesen anschließend im Diagnoseunterstützungssystem implementieren zu können.

2.7.3 Spezifikation einer Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung

Nachdem der verwendete Datensatz zur Diagnoseunterstützung vorgestellt wurde, werden in diesem Kapitel die verwendeten Methoden bei der Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung erläutert. Die Software-Funktion verwendet dabei den im vorherigen Kapitel erläuterten Datensatz.

Bei den verwendeten Methoden für die Software-Funktion wurde im Wesentlichen auf Vorarbeiten aus der Literatur aufgebaut (Gottlieb et al., 2013; Haas et al., 2019), um die Ähnlichkeitsanalyse von Patienten mit SE definieren zu können.

Gottlieb et al. definieren in ihrer Publikation eine Ähnlichkeitsfunktion zur Vorhersage der Entlass-Diagnose von Patienten, während Haas et al. Ähnlichkeitsfunktionen verwenden, um Empfehlungen für die Behandlung von Lungenkarzinomen geben zu können (Gottlieb et al., 2013; Haas et al., 2019). Dabei verwenden die Autoren jeweils einzelne Ähnlichkeitsfunktionen für bestimmte Merkmale wie z. B. das Geschlecht und fassen sie anschließend zu einer Funktion zur Beschreibung der Gesamtähnlichkeit zusammen. Um nun eine Gesamtähnlichkeit von zwei Patienten zu berechnen, wenn mehrere einzelne Ähnlichkeitsfunktionen $S_1 \dots S_n$ verwendet werden, muss eine Funktion definiert werden, so dass $S(x) = \{x \in R \mid 0 \leq x \leq 1\}$ gilt. Gottlieb et al. und Haas et al. verwenden für die Zusammenfassung der Ähnlichkeitsfunktionen das geometrische Mittel (Gottlieb et al., 2013; Haas et al., 2019). Dabei liefert das geometrische Mittel immer einen Wert von größer als 0. Liegt jedoch der Fall vor, dass eine Ähnlichkeitsfunktion immer einen Wert von 0 oder 1 liefert (z. B. bei der Ähnlichkeit des Geschlechts), ist die genannte Bedingung nicht mehr erfüllt (de la Cruz & Kreft, 2019). Aufgrund der genannten Einschränkungen des geometrischen Mittels soll für die Ähnlichkeitsfunktion in der vorliegenden Arbeit das arithmetische Mittel verwendet werden (Manikandan, 2011).

Nachfolgend werden Ähnlichkeitsfunktionen aus der Literatur erläutert, die auf den Daten der Symptome und Diagnosen des Datensatzes zur Diagnoseunterstützung definiert wurden.

Ähnlichkeitsfunktion der Symptome

Der in Kapitel 2.7.2 beschriebene Datensatz enthält die bisherigen Symptome eines Patienten, die durch die HPO beschrieben werden. Die HPO wurde mit dem Ziel entwickelt, alle phänotypischen Anomalien abzudecken, die bei monogenen Erkrankungen des Menschen auftreten können. Aktuell enthält die Ontologie über 13000 Begriffe und 156000 Annotationen zu genetischen Erkrankungen und wird mehrmals jährlich aktualisiert (Robinson et al., 2008; Köhler et al., 2019). Die Begriffe sind dabei in einer Beziehung miteinander verbunden und in einer

Baumstruktur angeordnet. Dabei können die Begriffe in weitere spezifischere Begriffe unterteilt werden (Robinson et al., 2008). Nach Robinson bezieht sich die Ähnlichkeit zweier Begriffe t_1 , t_2 auf die Wahrscheinlichkeit, dass sie in der Baumstruktur gemeinsame Vorfahren besitzen (Robinson et al., 2008).

Ähnlichkeitsfunktion der Diagnosen

Eine weitere Möglichkeit, die Ähnlichkeit zweier Begriffe zu berechnen, besteht in der Ähnlichkeit des Zusammenhangs der Begriffe, die in den Begriffen vorkommen. Eine Implementierung existiert dabei im sogenannten Vector Space Model (VSM) (Garcelon et al., 2017). Die resultierende Matrix des VSM besteht aus Binärwerten, die das Vorhandensein oder das Fehlen eines Wortes oder Begriffes in einem Text angeben.

Die Diagnosen werden im Datensatz zur Diagnoseunterstützung gemäß Kapitel 2.7.2 mit der ICD-10 angegeben. Die ICD-10 ist eine internationale Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen und wird in der modifizierten, deutschen Version (ICD-10-GM) in Deutschland in der ambulanten und stationären Versorgung verwendet. Jeder ICD-10-Code entspricht einer Textbezeichnung, wie beispielsweise E11.0: ‚Diabetes mellitus, Typ 2: Mit Koma‘ (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2019). Diese Textbezeichnungen können daher verwendet werden, um mit dem VSM die Ähnlichkeit der Diagnosen zu berechnen.

2.7.4 Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems

Nachdem im vorherigen Kapitel die Methoden im Kontext der Spezifikation der Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung vorgestellt wurden, wird nun dargelegt, wie die Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems durchgeführt wurde. Ziel war es dabei, möglichst eine Entwicklung mit Open-Source Entwicklungstools und Programmiersprachen durchzuführen. Open-Source bedeutet, das Software kostenlos verteilt wird, öffentlich zugänglich ist und die Integrität des Quellcodes des Autors gewährleistet wird (Nantz, 2004). Dabei wurde das Diagnoseunterstützungssystem überwiegend mit Active Server Pages .NET Core (ASP.NET Core) in der Version 2.1 entwickelt. ASP.NET Core ist ein Open-Source- und Cross-Plattform-Framework, das es ermöglicht, unterschiedliche Arten von Software-Anwendungen zu entwickeln, beispielsweise Webanwendungen oder mobile Anwendungen (Oliveira & Bruchet, 2017). Zudem kam als Datenbanksystem das Open-Source-System PostgreSQL zum Einsatz (Eisentraut & Bernd, 2011).

Die entscheidungsunterstützende Komponente des Diagnoseunterstützungssystems und die Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung wurden mit Python umgesetzt. Python ist eine Programmiersprache, die es ermöglicht, Anwendungen für unterschiedliche Anwendungsbereiche wie Webapplikationen, mobile oder eingebettete Systeme zu entwickeln (Lubanovic, 2014). Dabei wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Programmierbibliotheken NumPy und Pandas verwendet, die eine einfache Auswertung und Manipulation sowie den Vergleich von Datensätzen ermöglichen (VanderPlas, 2016). Die Programmierbibliotheken ermöglichen es, auf eine einfache Art und Weise mathematische Funktionen umzusetzen (z. B. das VSM), und eignen sich daher für die Implementierung einer Ähnlichkeitsanalyse.

Weiterhin implementierten Buske et al. eine Ähnlichkeitsfunktion zur Berechnung der Ähnlichkeit von Phänotypen basierend auf der HPO (Girdea et al., 2013; Buske et al., 2015). Der Quellcode wird von den Autoren frei zur Verfügung gestellt (Buske, 2019) und konnte daher in der entscheidungsunterstützenden Komponente des Diagnoseunterstützungssystems verwendet werden.

2.7.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die genannten Methoden in diesem Kapitel wurden in der Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems angewendet. Dazu gehörte die Spezifikation einer Software-Architektur, eines Datensatz und einer Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung sowie die anschließende Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems.

2.8 Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems

In Kapitel 2.2 wurde eine Analyse von Einflussfaktoren auf das Diagnoseunterstützungssystem mittels einer Literaturrecherche zum Forschungsstand durchgeführt, worauf eine Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes mit einer Domänenanalyse und Experteninterviews (Kapitel 2.3 und 2.4) erfolgte. Ziel war es, daraus die Anforderungen für das Diagnoseunterstützungssystem abzuleiten (Kapitel 2.5). Daraufhin erfolgte die Entwicklung von Gestaltungslösungen mit Hilfe einer Fokusgruppe (Kapitel 2.6) und die Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems (Kapitel 2.7). In diesem Kapitel wird nun die Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems vorgestellt, angelehnt an die UCD-Phase ‚Evaluation von Gestaltungslösungen‘. Ziel der Evaluation war es zu überprüfen, ob das System die von den Benutzern definierten Anforderungen erfüllt (Kushniruk & Patel, 2004).

Eine Möglichkeit, in einem frühen Stadium der Entwicklung die Usability einer Software zu testen, ermöglicht der Thinking-Aloud-Test (TA-Test) (Li et al., 2012; Richardson et al., 2017), der aus der Denkpsychologie stammt und zur Erfassung von kognitiven Prozessen entwickelt wurde (Konrad, 2010). Beim TA-Test werden die Benutzer einer Software in einem Testszenario aufgefordert, ihre Gedanken laut mitzuteilen, während sie mit der Software interagieren. Während der Interaktion geben sie an, warum sie bestimmte Aktionen durchführen und welches Ziel sie dabei verfolgen (Press et al., 2015).

Die in diesem Kapitel beschriebene Studie wurde gemäß der COREQ-Guideline durchgeführt (Tong et al., 2007). Die offizielle Checkliste mit den berücksichtigten Items der Guideline ist dem Anhang 11 zu entnehmen (Tong et al., 2007). Insgesamt konnten 31 von 32 Items berücksichtigt werden.

2.8.1 Fragestellungen

Für die Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems wurden die folgenden Fragestellungen formuliert:

- Wie hoch bewerten die Benutzer die Usability des Diagnoseunterstützungssystems?
- Welche der Software-Funktionalitäten und Informationen im Diagnoseunterstützungssystem sind für die Diagnoseunterstützung von SE aus Nutzersicht sinnvoll und welche Veränderungen müssen zur Optimierung des Diagnoseunterstützungssystems erfolgen?

2.8.2 Zielgruppe und Durchführung

In diesem Kapitel werden die Zielgruppe sowie die Durchführung der Studie beschrieben. Dabei wird näher auf den Testaufbau und die Testumgebung eingegangen, in der der TA-Test durchgeführt wurde. Weiterhin werden die Vorbereitungen zur Durchführung des TA-Tests beschrieben.

Beschreibung der Zielgruppe

Für die Rekrutierung der Teilnehmer wurde das gleiche Sampling verwendet wie in den Kapiteln 2.3 und 2.4 beschrieben. Entsprechend wurde eine Teilnehmeranzahl von acht Personen festgelegt. Wie in den vorherigen Studien wurden die Teilnehmer per E-Mail kontaktiert und gebeten, einen Terminvorschlag mitzuteilen. Die Teilnehmer waren mit den Zielen der Studie vertraut. Die Einladung wurde im Oktober 2019 versendet.

Erfolgte nach zwei Wochen keine Rückmeldung, wurden die Experten telefonisch kontaktiert. Auch in dieser Studie war die Teilnahme freiwillig, eine Einverständniserklärung sowie eine Einverständniserklärung zur Tonbandaufnahme wurde eingefordert (siehe Digitaler Anhang 16 und 17) und eine Studieninformation an die Teilnehmer ausgeteilt (siehe Digitaler Anhang 18).

Beschreibung der Testumgebung und des Testaufbaus

Der TA-Test wurde simultan und unter Laborbedingungen durchgeführt. Bei der simultanen Durchführung (auch als ‚Concurrent Protocol‘ bezeichnet) liegt der Zeitpunkt der Erhebung während des Entscheidungsprozesses des Teilnehmers. Beim ‚Retrospective Protocol‘ berichtet der Teilnehmer über eine vergangene Entscheidungssituation. Laborbedingungen bedeuten in diesem Fall, dass das System in einem künstlichen Testszenario von den Studienteilnehmern und nicht in einem realen klinischen Szenario verwendet wurde (Buber & Holzmüller, 2007). Die Teilnehmer verwendeten in der Studie das im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Diagnoseunterstützungssystem.

Für die Evaluation unter Laborbedingungen können erstellte medizinische Fälle oder Beschreibungen verwendet werden. Im Rahmen dieser Studie wurden zehn fiktive Patientenfälle mit Hilfe eines Experten für SE erstellt und im TA-Test verwendet, sowie in der Wissensbasis des Diagnoseunterstützungssystems für das Testszenario hinterlegt (Kushniruk & Patel, 2004; Genov et al., 2009) Die Testfälle sind dem Digitalen Anhang 19 zu entnehmen.

Vorbereitung des TA-Tests

Bevor der TA-Test mit allen Studienteilnehmern durchgeführt wurde, wurde ein Pretest durchgeführt. Dabei wurde die Studie in einem Probedurchlauf getestet, um die Abläufe bezüglich des Verhältnisses zwischen Aufgaben und Zeit festzustellen. Der Pretest wurde mit einem Experten für SE durchgeführt und hatte eine Länge von 43 Minuten.

Durchführung des TA-Tests

Die Studie wurde im November und Dezember 2019 durch den Autor der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die TA-Tests hatten eine Länge zwischen 18 und 43 Minuten, mit einer durchschnittlichen Länge von 30 Minuten. Die Studie wurde während der Arbeitszeit der Studienteilnehmer durchgeführt. Die Studienteilnehmer kannten das Projekt und seine thematischen Inhalte, waren zuvor jedoch mit dem Prototyp des Systems nicht in Kontakt gekommen.

Die Studie wurde an den Standorten der Studienteilnehmer einmalig durchgeführt, um eine authentische Arbeitsumgebung gewährleisten zu können. Während der Studie waren keine anderen Personen anwesend und es kam zu keinen Unterbrechungen. Die Bereitstellung des Prototyps erfolgte durch den Autor der vorliegenden Arbeit (Studienleiter) auf einem Laptop.

Während der Studie saß der Studienteilnehmer am Laptop, während der Studienleiter neben dem Studienteilnehmer Platz nahm. Die Aufnahme des Szenarios erfolgte mit der Bildschirmaufnahme-Software OBS-Studio, die die Tätigkeiten des Studienteilnehmers am Bildschirm aufzeichnete. Außerdem erfolgte eine Tonaufnahme, um die entsprechenden Aktionen des Teilnehmers den verbalen Äußerungen zuordnen zu können.

Nachdem der Studienleiter die Vorgehensweise für die Studie erläutert hatte und die Teilnehmer die Einverständniserklärungen unterzeichnet hatten, wurde den Teilnehmern das Evaluationsszenario erläutert und sie in das Prinzip des ‚lauten Denkens‘ eingeführt. Generell kann es vorkommen, dass der TA-Test sehr ungewohnt für die Studienteilnehmer ist. Daher ist es sinnvoll, vor der Durchführung des eigentlichen Tests einen Probelauf eines TA-Tests anhand eines einfachen Alltagsbeispiels durchzuführen (Nielsen, 1993). Daher wurde das laute Denken anhand einer Beispielaufgabe geprobt, indem die Teilnehmer den Begriff ‚Lypodystrophie‘ bei Google suchen und das Suchergebnis von ‚Orphanet.net‘ finden sollten. Anschließend wurde den Teilnehmern das zugrundeliegende Aufgabenblatt ausgeteilt und sie konnten Rückfragen stellen.

Das Aufgabenblatt beinhaltete drei Aufgaben, die die Teilnehmer durchführen sollten (siehe Digitaler Anhang 20). Die Aufgaben wurden auf Basis der langjährigen Erfahrung des Autors entwickelt und beinhalteten die praktische Verwendung des Diagnoseunterstützungssystems mit der Funktion der Ähnlichkeitsanalyse. Wesentliches Element des Aufgabenblattes ist dabei der entwickelte Patientenfall, der wie erwähnt von einem Experten für SE erstellt wurde und Beispieldaten für die Durchführung des TA-Tests bereitstellte. Die auf dem Aufgabenblatt dargestellten Aufgaben lassen sich in folgende Kategorien unterteilen:

- Verwendung des Patientenmanagements: Die Teilnehmer sollten den ausgewählten Patienten in der Patientenübersicht finden und sich einen Überblick über seine medizinischen Daten verschaffen.
- Verwendung der Ähnlichkeitsanalyse: Die Teilnehmer sollten für den zugeteilten Patienten die Funktion der Ähnlichkeitsanalyse im System verwenden und auf Basis des Ergebnisses der Ähnlichkeitsanalyse entsprechende Aufgaben erledigen.

Zusätzlich zum Aufgabenblatt wurde ein Moderationsleitfaden erstellt (Anhang 12), der dem Studienleiter zur Orientierung bei der Durchführung des TA-Tests diente. Er enthielt außerdem Fragen, um den Gesprächsfluss aufrechtzuerhalten (Nielsen, 1993).

Nach dem Austeilen des Aufgabenblattes und der Beantwortung möglicher Rückfragen durch den Studienleiter wurde der TA-Test durchgeführt und die Tonband- und Videoaufnahme gestartet. Nach Beendigung des TA-Tests wurde die Ton- und Videoaufnahme beendet und ein Fragebogen ausgeteilt, der im folgenden Kapitel (2.8.3) beschrieben wird.

2.8.3 Datenanalyse und Datenauswertung

Die Auswertung der Studie erfolgte durch eine qualitative Inhaltsanalyse und einen Fragebogen, der am Ende der Studie von den Teilnehmern ausgefüllt wurde. In diesem Kapitel wird die Auswertung der qualitativen Inhaltsanalyse und des Fragebogens beschrieben.

Auswertung der qualitativen Inhaltsanalyse

Die Audioaufnahmen wurden mit Microsoft Word in eine schriftliche Form gebracht. Dabei wurden die genauen Worte des Teilnehmers transkribiert. Die Transkription erfolgte angelehnt an das Transkriptionssystem, das in Kapitel 2.4.4 vorgestellt wurde (Kuckartz et al., 2008). So entstand ein Transkriptionsprotokoll, das die Angabe des Zeitpunkts in der Video- und Tonaufnahme beinhaltet. Außerdem wurden die Interaktionen des Benutzers in eigenen Worten beschrieben, um nachvollziehen zu können, welche er in welcher Ansicht der Software zu einem bestimmten Zeitpunkt durchgeführt hat. Die Transkripte wurden anhand der Aufnahmen überprüft und eventuelle Fehler korrigiert. Wie zuvor bei den Experteninterviews wurden die Transkripte zur Validierung an die Studienteilnehmer zurückgegeben, wobei alle Teilnehmer den Inhalt bestätigten. Die Transkripte können dem Digitalen Anhang 21-28 entnommen werden.

Im Rahmen der qualitativen Inhaltsanalyse wurden vor der Transkription deduktiv Kategorien gebildet. Hier wurden, wie bei der qualitativen Inhaltsanalyse der Experteninterviews (Kapitel 2.4), die passenden Textstellen zu den Kategorien aus dem Transkript extrahiert und außerdem Ankerbeispiele und Kodierregeln erstellt, um festzulegen, wann eine Textpassage unter eine Kategorie fällt. Im nächsten Schritt erfolgte ein Probedurchgang, um festzustellen, ob die definierten Kategorien, Ankerbeispiele und Kodierregeln überhaupt anwendbar waren. Hierbei wurde analog zur qualitativen Studie der Experteninterviews vorgegangen und zwei Transkripte zufällig ausgewählt. Nach der Durchführung des Probedurchgangs (siehe Digitaler Anhang 29) wurde das Kategoriensystem überarbeitet.

Dabei blieben alle Kategorien unverändert und zwei weitere Kategorien (1.3 und 3.7) wurden hinzugefügt, um eine feinere Untergliederung zu ermöglichen. Die Sättigung der Studie war erreicht, als (1) die TA-Tests mit allen Teilnehmern durchgeführt worden waren und (2) als die Kategorien in den Daten nach der Verfeinerung des Kategoriensystems adäquat repräsentiert waren (Saunders et al., 2018). Das verwendete Kategoriensystem wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben. Weiterhin wurde eine weitere, abschließende Durchsicht des Materials und eine Generalisierung und Zusammenfassung der Ergebnisse durchgeführt (siehe Digitaler Anhang 30-32). Wie in den vorherigen Studien hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, die Ergebnisse im Kontext einer Online-Konferenz einzusehen und zu diskutieren.

Kategoriensystem

Das Kategoriensystem wurde aus der Fragestellung abgeleitet und spiegelt die Software-Funktionalitäten des Diagnoseunterstützungssystems wieder, die durch den Benutzer verwendet werden können. Diese Funktionalitäten werden in Kapitel 3.6.4 beschrieben, während das Kategoriensystem dem Anhang 13 zu entnehmen ist. Die dort genannten Kategorien wurden weiterhin in die Kategorien ‚Funktionalität‘, ‚Informationen‘ und ‚Usability‘ unterteilt:

- **Funktionalität:** Die Aussagen der Studienteilnehmer beziehen sich auf eine konkrete Software-Funktion des Diagnoseunterstützungssystems. Eine Funktion kann durch einen Benutzer in der Benutzeroberfläche verwendet werden.
- **Informationen:** Die Aussagen der Studienteilnehmer beziehen sich auf eine Information im Diagnoseunterstützungssystem, die nach der Verwendung einer Software-Funktion dargestellt wird.
- **Usability:** Die Aussagen der Studienteilnehmer beziehen sich auf die Usability des Diagnoseunterstützungssystems.

Fragebogen

Für die weitere Auswertung des Evaluationsszenarios wurde ein Fragebogen entwickelt, der aus drei Teilen besteht. In Teil 1 wurde die System Usability Scale (SUS) verwendet, bei der es sich um einen standardisierten Fragebogen mit 10 Fragen (Items) handelt, der für die Beurteilung und Erlernbarkeit von Software-Systemen verwendet werden kann (Bangor et al., 2008). Die SUS hat zwei Fragekategorien: Die Fragen 1, 3, 5, 7 und 9 sind ‚positiv‘ gestellt. Beispielsweise wird in Frage 3 erfragt, ob der Benutzer einfach mit dem System umgehen kann. Die Fragen 2, 4, 6, 8 und 10 sind ‚negativ‘ gestellt, so dass beispielsweise in Frage 6 gefragt wird, ob das System zu viele Inkonsistenzen aufweist.

Da die Items der SUS nur in englischer Sprache verfügbar sind, wurden sie im Rahmen der vorliegenden Arbeit in die deutsche Sprache übersetzt. Im zweiten Teil des Fragebogens wurden weitere Fragen zur Bewertung der einzelnen Funktionalitäten des Diagnoseunterstützungssystems basierend auf der langjährigen Erfahrung des Autors erstellt. Alle geschlossenen Fragen sollten von den Studienteilnehmern mit einer 5-stufigen Likert-Skala (von ‚1 = stimmt überhaupt nicht‘ bis ‚5 = stimmt völlig‘) beantwortet werden (Bühner, 2010). Im letzten Teil des Fragebogens wurden die Teilnehmer aufgefordert, Angaben zu ihrer Person zu tätigen (Kushniruk & Patel, 2004). Folgende Angaben wurden dabei erfragt: ‚Geschlecht‘, ‚Altersgruppe‘, ‚Ärztliche Position‘, ‚Medizinische Fachdisziplin‘, ‚Anzahl der Jahre der Erfahrung im Bereich der Seltenen Erkrankungen‘ und ‚Vorerfahrung mit Diagnoseunterstützungssystemen‘.

Auswertung des Fragebogens

Das Ergebnis des ersten Teils des Fragebogens liefert mit der SUS eine Zahl, die als Maß für die Usability des Diagnoseunterstützungssystems angesehen werden kann. Um die Ergebnisse auszuwerten, müssen zunächst die Scores aus den einzelnen Items des Fragebogens berechnet werden. Dabei stehen fünf Antwortmöglichkeiten entsprechend der 5-stufigen Likert-Skala (von ‚1 = stimmt überhaupt nicht‘ bis ‚5 = stimmt völlig‘) zur Verfügung. Für die Items 1, 3, 5, 7 und 9 wurde der Score der Skalenposition subtrahiert mit der Zahl 1 berechnet, während für die Items 2, 4, 6, 8 und 10 der Score 5 abzüglich der Skalenposition beträgt. Für die Berechnung des Gesamtergebnisses wurden die einzelnen Scores summiert und anschließend mit 2,5 multipliziert (Brooke, 1996). So erhält man ein Gesamtergebnis im Bereich von 0 bis 100, das nicht als prozentuale Angabe interpretiert werden darf und normalisiert werden muss. Die Normalisierung kann dabei nach Bangor mit Hilfe der Adjektive erfolgen, die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt sind (Bangor et al., 2009).

SUS Score	Adjektiv
84,1 - 100,0	Best Imaginable
80,8 - 84,0	Excellent
71,1 - 80,7	Good
51,7 - 71,0	OK
25,1 - 51,6	Poor
0,0 - 25,0	Worst Imaginable

Tabelle 6: Normalisierung der SUS-Score nach Bangor et al. (Bangor et al., 2009)

Neben der Berechnung des Scores der SUS wurde für jede Frage der Median der Merkmalsausprägung, wie im Fragebogen in Kapitel 2.6.4, gemäß der 5-stufigen Likert-Skala (von ‚1 = stimmt überhaupt nicht‘ bis ‚5 = stimmt völlig‘) über alle Teilnehmer berechnet.

Für die Antworten auf die Fragen im zweiten Teil des Fragebogens wurden ebenfalls numerische Werte gemäß der 5-stufigen Likert-Skala zugeordnet. Dabei wurde pro Frage der Median berechnet. Der Fragebogen ist dem Aufgabenblatt im Digitalen Anhang 20 zu entnehmen.

2.8.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie wurden zusammengefasst und auf Basis der Kategorien (1-3) und der dazugehörigen Kategorien Funktionalität, Informationen und Usability dargestellt.

3. Ergebnisse

In Kapitel 3 werden die Ergebnisse in Anlehnung an die UCD-Phasen beschrieben. Dabei werden in Kapitel 3.1 anhand der durchgeführten Methoden die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Forschungsstand beschrieben. Daraufhin werden die Ergebnisse der Domänenanalyse (Kapitel 3.2) und der Experteninterviews vorgestellt (Kapitel 3.3). Anschließend erfolgt die Beschreibung der Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem (Kapitel 3.4) und die Ergebnisse der Fokusgruppe (Kapitel 3.5). Weiterhin werden die Ergebnisse der Konzeptionierung und Entwicklung (Kapitel 3.6) und der Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems beschrieben (Kapitel 3.7).

3.1 Ergebnisse Literaturrecherche zum Forschungsstand

Dieses Kapitel beschreibt die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Forschungsstand. Dabei wird im ersten Schritt eine Übersicht über die identifizierten Publikationen gegeben und anschließend eine detaillierte Beschreibung anhand der Funktionalität der CDSS dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse zusammengefasst.

Im Rahmen der Literaturrecherche identifizierte die Suche 636 Artikel in PubMed. Nachdem zwei Duplikate entfernt wurden, waren 634 Publikationen übrig. Davon wurden 36 Publikationen anhand des Titel- und Abstract-Screening als relevant betrachtet, indem nur Peer-Reviewed Journal-Publikationen oder Konferenzpublikationen verfasst in englischer Sprache, mit einem verfügbaren Abstract und der Beschreibung eines CDSS für SE, ausgewählt wurden. Durch die Anwendung des Volltext-Screenings wurde die Anzahl der Publikationen auf 17 reduziert, wobei Publikationen ausgeschlossen wurden, die keinen klinischen Prototypen oder ein in der klinischen Routine eingesetztes CDSS für SE thematisieren. Außerdem wurden fünf weitere Publikationen hinzugefügt, nachdem die Referenzlisten der Publikationen überprüft wurden (Köhler et al., 2009; Hamosh et al., 2013; Paila et al., 2013; Kirkpatrick et al., 2015; Rother et al., 2015). Insgesamt lagen somit 22 Publikationen zur Analyse vor, die 19 verschiedene CDSS beschrieben. Eine Übersicht des genannten Ablaufs kann gemäß der Spezifikation des PRISMA-Flowcharts der Abbildung 9 entnommen werden (PRISMA, 2015).

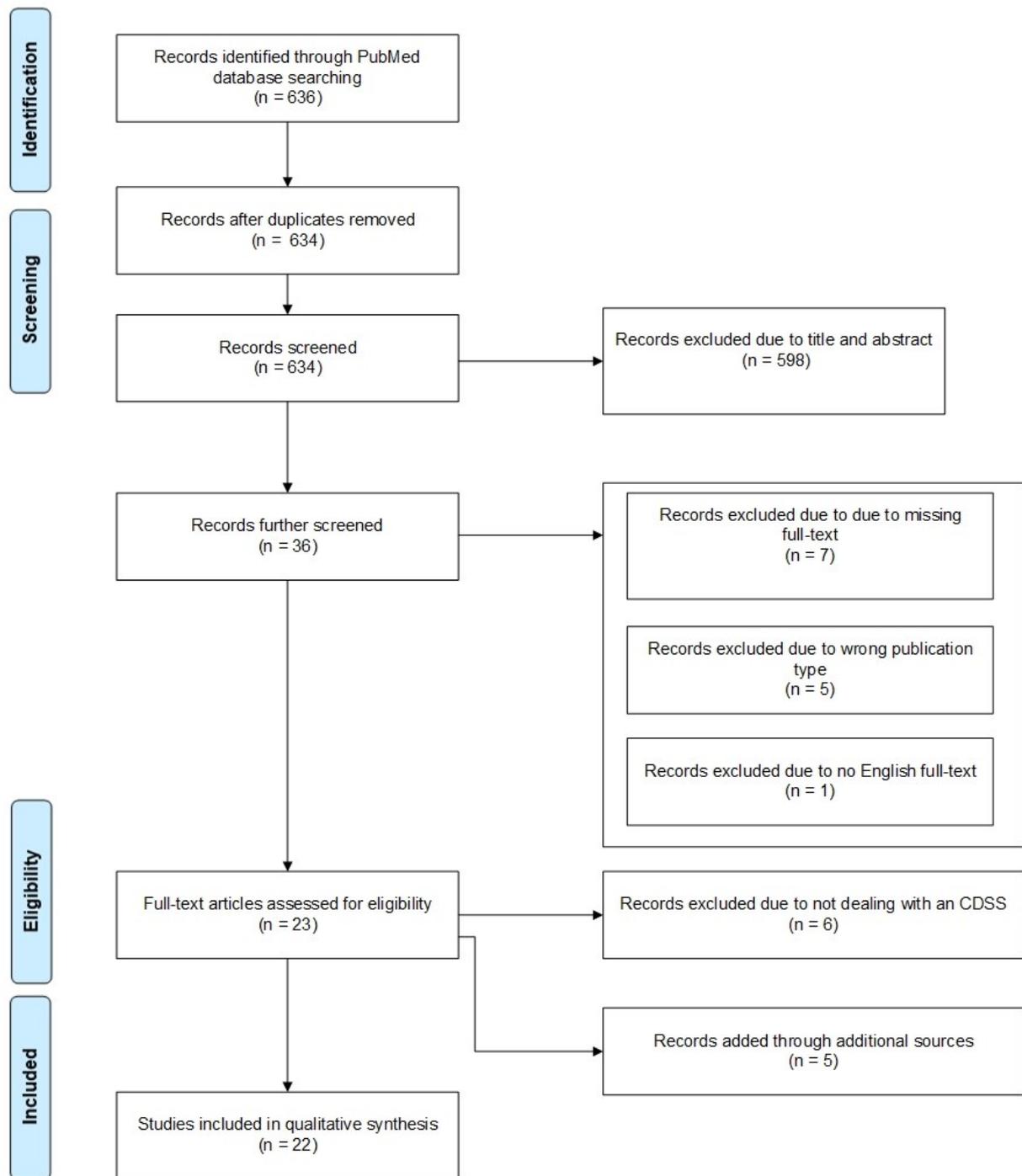


Abbildung 9: PRISMA-Flowchart des Scoping Reviews

3.1.1 Übersicht der Ergebnisse

Eine Übersicht der Ergebnisse der Literaturrecherche kann der nachfolgenden Tabelle entnommen werden. Eine detailliertere Übersicht mit den Angaben zur jeweiligen Publikation sind dem Digitalen Anhang 33 zu entnehmen.

Data Item	Kategorien	Anzahl / %
Funktionalität	Analyse oder Vergleich von genetischen und/oder phänotypischen Daten	12 (63,2 %)
	Information Retrieval	4 (21,0 %)
	Machine Learning	3 (15,8 %)
Entwicklungsstatus	Vollentwickeltes System	14 (73,7 %)
	Klinischer Prototyp	5 (26,3 %)
Typ der klinischen Daten	Phänotypische und/oder genetische Daten	12 (63,2 %)
	Klinische Daten	8 (42,1 %)
	Literaturdatenbanken	3 (15,8 %)
	Patientenfragebögen	2 (10,5 %)
Abdeckung von SE	Alle Seltenen Erkrankungen	15 (78,8 %)
	Neuromuskuläre Seltene Erkrankungen	1 (5,3 %)
	Pneumologische Seltene Erkrankungen	1 (5,3 %)
	Seltene Hirntumorerkrankungen	1 (5,3 %)
	Andere	1 (5,3 %)
Systemverfügbarkeit	Online Nutzung, Registrierung erforderlich	6 (31,6 %)
	Zur Nutzung nicht verfügbar	5 (26,3 %)
	Download verfügbar, Registrierung erforderlich	4 (21,0 %)
	Online Nutzung, keine Registrierung erforderlich	3 (15,8 %)
	Download verfügbar, keine Registrierung erforderlich	1 (5,3 %)
Datenintegration	Dateneingabe ist mit Formularen oder Upload möglich	6 (31,6 %)
	REST-API verfügbar	6 (31,6 %)
	Dateneingabe ist nur mit Formularen möglich	4 (21,0 %)
	Keine Informationen verfügbar	4 (21,0 %)
	ETL-Prozesse	1 (5,3 %)
	Daten-Upload ist möglich	1 (5,3 %)
Letztes Software-Update	Keine Informationen verfügbar	13 (68,4 %)
	Informationen verfügbar	6 (31,6 %)
Klinische Nutzung	Keine Informationen verfügbar	13 (68,4 %)
	Informationen verfügbar	6 (31,6 %)

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse des Scoping Reviews

3.1.2 Machine Learning

Machine Learning (ML) ist ein Bereich der Informatik, in dem Software-Systeme durch die Anwendung mathematisch-statistischer Verfahren aus bestehenden Daten lernen und somit beispielsweise in der Medizin eine Entscheidung eines Arztes unterstützen können (Deo, 2015). In einer Trainingsphase lernen ML-Algorithmen die Entscheidungen auf der Grundlage der vorhandenen Daten (z. B. Symptome). Basierend auf dem gelernten Algorithmus kann ML eine Entscheidung bezüglich eines neuen Patientenfalls treffen (Fraccaro et al., 2015). In diesem Abschnitt werden CDSS im Rahmen des Scoping Reviews vorgestellt, die ML zur klinischen Entscheidungsunterstützung verwenden.

Rother et al. (Rother et al., 2015) und Grigull et al. (Grigull et al., 2016) entwickelten klinische Prototypen unter der Verwendung von ML-Algorithmen zur Vorhersage der Diagnosen von Patienten mit seltenen Lungenerkrankungen und seltenen neuromuskulären Erkrankungen. Als Datenquelle nutzten die Autoren Patientenfragebögen. In einer Studie mit 170 bzw. 210 Patienten erreichten die Systeme eine Genauigkeit in der Vorhersage einer Erkrankung von 89-94% (Rother et al., 2015; Grigull et al., 2016). Beide Systeme sind für Kliniker nicht zugänglich und es liegen keine Informationen über Software-Updates und die klinische Nutzung vor. Keine der Publikationen beschreibt Möglichkeiten der Datenintegration.

Sidiropoulos et al. entwickelten hingegen einen klinischen Prototyp, der eine Echtzeit-Entscheidungsunterstützung bei seltenen Hirntumorerkrankungen basierend auf klinisch-histologischen Daten ermöglicht (Sidiropoulos et al., 2012). Zur Echtzeit-Entscheidungsunterstützung verwendeten die Autoren dabei ein GPU-Framework (Graphics Processing Unit), das schnellere Ergebnisse als ein CPU-basiertes System (Central Processing Unit) liefern soll. In einer Studie mit 140 Patienten wurde eine Genauigkeit der Diagnose von 74 % erreicht. Das System arbeitet außerdem bis zu 288-mal schneller als ein vergleichbares CPU-basiertes System (Sidiropoulos et al., 2012). Ähnlich wie die zuvor genannten CDSS steht auch dieses nicht zur öffentlichen Nutzung zur Verfügung und es liegen keine Informationen über Datenintegration, Software-Update und klinische Nutzung vor.

3.1.3 Information Retrieval

Information Retrieval (IR) ist eine Disziplin der Informatik und umfasst verschiedene Techniken, um Informationen auf der Grundlage von Schlüsselwörtern, beispielsweise in Datenbanken, zu finden (Kaushik et al., 2019). In diesem Kapitel werden CDSS vorgestellt, die IR zur Diagnoseunterstützung von SE verwenden.

FindZebra ist eine Suchmaschine, die es Klinikern ermöglicht Symptome in ein Suchfeld einzugeben und entsprechende Dokumente oder Artikel in Datenbanken zu finden, die den Suchbegriffen entsprechen und möglicherweise einen Hinweis auf eine Diagnose geben. FindZebra schränkt seine Suche (auch Index bezeichnet) auf bestimmte Datenquellen wie beispielsweise Orphanet, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) oder GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center) ein. OMIM enthält Beschreibungen über menschliche Gene und ihre Korrelation mit Phänotypen (Amberger et al., 2015). GARD und Orphanet sind Informationsplattformen zu SE mit beispielsweise Symptomen, Behandlungen und weiteren Forschungsinformationen (Rath et al., 2012; Genetic and Rare Diseases Information Center, 2019). Durch die Verwendung dieses eingeschränkten Indexes liefert FindZebra bessere Ergebnisse als beispielsweise Google, wie die Dragusin et al. in einer Studie feststellen konnten. FindZebra ist ein vollentwickeltes System und öffentlich über eine Webseite zugänglich. Über das CDSS sind jedoch keine Informationen über Software-Updates, klinische Nutzung oder Datenintegration verfügbar (Dragusin et al., 2013).

Taboada et. al stellen in ihrer Publikation ein vollentwickeltes System vor, das es ermöglicht anhand von Phänotypen relevante Literatur zu identifizieren. Das CDSS verwendet dabei sogenannte Text-Annotationsverfahren, eine Methode aus dem Bereich des Natural Language Processing (NLP), um relevante Wörter in einem Text zu identifizieren. Dabei werden die Phänotypen anhand der Ontologie HPO annotiert. In einer Studie mit der Erkrankung cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX), einer seltenen Störung des Gallensäurestoffwechsels, verglichen die Autoren die automatische Annotation des CDSS mit der manuellen Annotation zweier Neurologen. Dabei wurden 223 Fallberichte aus PubMed verwendet und die Titel und Abstracts zur Annotation verwendet. Zur Annotation wurden die Software-Systeme Open Biological and Biomedical Ontologies (OBO) und Bioportal verwendet. Im Ergebnis erzielte die automatische Annotation ein signifikant niedrigeres Ergebnis als die manuelle Methode (Taboada et al., 2014). Das CDSS steht kostenlos zum Download zur Verfügung. Zur Nutzung muss das System heruntergeladen und installiert werden, im Gegensatz zu FindZebra, dass Ergebnisse nach Eingabe der Symptome auf der Webseite darstellt. Wie auch bei FindZebra sind keine Informationen über Software-Updates und klinische Nutzung verfügbar.

Weitere CDSS, die IR zur Entscheidungsunterstützung nutzen, sind die Systeme von Shen et al. (Shen et al., 2018) und Garcelon et al. (Garcelon et al., 2017). Shen et al. entwickelten einen klinischen Prototyp, der klinische Daten und Literaturdaten kombiniert.

Ziel der Autoren war es diese heterogenen Datenquellen zu kombinieren, um eine Diagnoseunterstützung von SE zu ermöglichen. Dabei verwendeten die Autoren 13 Millionen unstrukturierte klinische Notizen über ca. 700 000 Patienten mit Beschreibungen von Diagnosen und klinischen Ereignissen. Außerdem extrahierten die Autoren verschiedene Literaturquellen. Zur Verknüpfung der klinischen Daten und Literaturdaten wurden Phänotypen basierend auf der HPO und GARD verwendet. Anschließend wurden die Daten in ein kollaboratives Filtermodell eingebunden, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen. Diese Technik wird z. B. im E-Commerce eingesetzt, um Kunden Produkte zu empfehlen. Die Entscheidung wird dabei auf der Grundlage ähnlicher Kaufpräferenzen aller Kunden getroffen. Die Autoren argumentierten, dass dieses Szenario den phänotypischen Informationen der Patienten ähnelt. Wenn Patienten ähnliche Phänotypen haben, könnten auch ihre Erkrankungen ähnlich sein. Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von klinischen und Literaturdaten nicht immer zu den besten Ergebnissen führt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass dies möglicherweise auf unterschiedliche Dialekte und Ausdrücke in den klinischen Notizen zurückzuführen ist, die von Arzt zu Arzt variieren können (Shen et al., 2018). Da es sich bei dem CDSS um einen klinischen Prototyp handelt, kann auf das System nicht zugegriffen werden, es sind keine Informationen zur Datenintegration verfügbar und es gibt auch keine Informationen über Software-Updates und die klinische Nutzung.

Garcelon et al. entwickelten einen klinischen Prototyp, um in einem klinischen Data-Warehouse mit etwa 400 000 Patienten ähnliche Patienten zu einem nicht-diagnostizierten Patienten (Index-Patient) zu identifizieren. Dabei verwendeten die Autoren das VSM, das bereits in Kapitel 2.7.3 vorgestellt wurde und das es ermöglicht, Ähnlichkeiten zwischen Textdokumenten festzustellen. Dabei wird Ähnlichkeit zwischen zwei Dokumenten am Vorhandensein oder Fehlen von Wörtern in beiden Dokumenten gemessen. Die Autoren stellten auf diese Weise Symptome und negative Befunde der Patienten in einem Vektormodell dar, die zuvor mit ETL-Prozessen (Extract, Transform und Load) aus anderen klinischen Systemen extrahiert wurden. Dann verknüpften die Autoren die resultierenden Daten mit dem Meta-Thesaurus UMLS (Unified Medical Language System), der verschiedene medizinische Konzepte enthält und bekannte Klassifikationen wie die ICD-10 integriert. Für die Evaluation des CDSS verwendeten sie verschiedene SE mit 7 bis 103 Patientenfällen pro Erkrankung. Die Autoren bewerteten die Fähigkeit des CDSS, ähnliche Patienten zu einem nicht-diagnostizierten Fall zu finden. Patienten wurden als ähnlich angesehen, wenn sie unter den ersten 30 Ergebnissen der ähnlichsten Patienten und auch in der Liste der diagnostizierten Patienten erschienen, die von einem Fachexperten erstellt wurde. Die Prozentsätze der Indexpatienten, bei denen es mindestens einen ähnlichen Patienten in der Liste der 30 ähnlichsten Patienten gab, wurden mit

94 % für das Lowe-Syndrom, 97 % für Epidermolysis bullosa, 86 % für Aktivierendes PI3K Delta Syndrom, 71 % für Epidermolysis bullosa simplex, Typ Dowling-Meara, und 99 % für das Rett-Syndrom angegeben (Garcelon et al., 2017). Obwohl das System gute Ergebnisse in der Diagnostik erzielte, ist es öffentlich nicht zugänglich und es liegen keine Informationen über ein Software-Update vor. Die Datenintegration wird jedoch mit ETL-Prozessen beschrieben. Bezüglich der klinischen Nutzung kann man feststellen, dass das System in einem Umfang mit 400.000 Patienten genutzt wird.

3.1.4 Analyse und Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten

Bei der Diagnose von SE ist vor allem der Vergleich von Exomen, Genomen oder Phänotypen eine vielversprechende Methode. Bei SE ist es essentiell, Phänotypen des Patienten zu identifizieren und mit genetischen Tests zu kombinieren, um die Ursache der Erkrankung (Genotyp) zu bestimmen (Bragin et al., 2014). Whole-Genome Sequencing (WGS) und Whole-Exome Sequencing (WES) stellen Möglichkeiten dar, um diese Probleme zu lösen (Koile et al., 2018). Jedoch stellt die Komplexität der genetischen Varianten, die eine Erkrankung hervorrufen, eine Herausforderung für die Ärzte dar (Paila et al., 2013). Daher wurden verschiedene Software-Systeme entwickelt, die es ermöglichen, die Zusammenhänge zwischen genetischen Varianten und Phänotypen zu verstehen. Diese Software-Systeme werden im Rahmen dieser Arbeit unterteilt in (1) CDSS zur Analyse von genetischen und phänotypischen Daten und (2) CDSS zum Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten. Erstere ermöglichen die Untersuchung genetischer Varianten und der mit ihnen korrelierenden Phänotypen (z. B. durch Variantenfilterung oder Priorisierung von Genen). CDSS zum Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten ermöglichen die Identifizierung ähnlicher Patienten auf der Basis verschiedener Datenbestände.

CDSS zur Analyse von genetischen und phänotypischen Daten

WES und GES generieren eine hohe Anzahl an genetischen Varianten, von denen aber nur ein Teil für die Krankheitsentstehung relevant sind. Daher wurden Software-Systeme entwickelt, die in der Lage sind, diese Varianten zu filtern (sog. Variantenfilterung) (Sefid Dashti & Gamielien, 2017). Eine weitere Methode ist die Priorisierung von Genen, die die Anzahl der zu testenden Gene begrenzt und ihnen eine Wahrscheinlichkeit der Krankheitsbeteiligung zuweist (Bromberg, 2013).

Im Rahmen des Reviews wurden die CDSS Phenopolis (Pontikos et al., 2017), GEMINI (Paila et al., 2013) und GenIO (Koile et al., 2018) identifiziert, die Methoden zur Variantenfilterung und Priorisierung von Genen zur Verfügung stellen. Alle drei Systeme sind vollentwickelte Systeme und können entweder online oder nach einem Download mit einer Registrierung verwendet werden.

Die Daten können per Formulareingabe oder über einen Datei-Upload in das System integriert werden. GEMINI bietet außerdem eine REST-Schnittstelle zur Übertragung der Daten an (Paila et al., 2013). REST (Representational State Transfer) ist eine Web-Architektur und bietet die Möglichkeit, Daten über das Internet an ein anderes Software-System zu übertragen (Mark, 2011). Weitere Informationen über die genannten Systeme können dem Digitalen Anhang 33 entnommen werden.

CDSS zum Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten

Im Rahmen des Reviews wurden die folgenden CDSS zum Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten identifiziert: GeneMatcher (Sobreira et al., 2015), GeneYenta (Gottlieb et al., 2015), Phenotips (Girdea et al., 2013), PhenomeCentral (Buske et al., 2015), Matchmaker Exchange (Philippakis et al., 2015), DECIPHER (Bragin et al., 2014), PhenoDB (Hamosh et al., 2013) und GenomeConnect (Kirkpatrick et al., 2015). Alle CDSS sind vollentwickelte Systeme, wobei der Zugang auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen kann. PhenomeCentral, DECIPHER und GeneYenta sind außerdem mit der Matchmaker-Exchange-Plattform (MME) über ein föderiertes Netzwerk verbunden, das es ermöglicht, Patienten mit ähnlichen Phänotypen und Genotypen plattformübergreifend zu identifizieren. MME ermöglicht dabei die Anbindung anderer Plattformen über eine REST-Schnittstelle (Philippakis et al., 2015). MME selbst stellt keine Benutzerschnittstelle zur Verfügung, sondern verbindet lediglich bestehende Plattformen (Philippakis et al., 2015).

Ein weiteres CDSS, das basierend auf Ähnlichkeiten von Phänotypen arbeitet, ist Phenomizer (Köhler et al., 2009). Phenomizer ist ein vollentwickeltes System und ermöglicht Differenzialdiagnosen durch die Verwendung von Phänotypen, die mit der HPO angegeben werden. Die Software klassifiziert alle in OMIM, Orphanet und DECIPHER aufgeführten Erkrankungen und verwendet eine semantische Ähnlichkeitsmetrik, um die Ähnlichkeit zwischen Phänotypen und den hinterlegten genetischen Erkrankungen der HPO festzustellen. Phenomizer ermöglicht es, mit Hilfe der HPO mehrere Phänotypen einzugeben, um das gesamte Spektrum der Symptome eines Patienten zu beschreiben.

Alle identifizierten Differentialdiagnosen werden mit ihrer statistischen Wahrscheinlichkeit angezeigt, mit der sie im Spektrum der möglichen Erkrankung liegen (Köhler et al., 2009). Weitere Informationen zu den in diesem Kapitel genannten Systemen können dem Digitalen Anhang 33 entnommen werden.

3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den Resultaten der dargestellten Data Items ergeben sich, wie in Kapitel 2.5 beschrieben, Einflussfaktoren an das Diagnoseunterstützungssystem. Diese wurden zur Definition von Anforderungen an das System (Kapitel 3.4) verwendet. Nachfolgend werden die wesentlichen Erkenntnisse aus den Data Items des Scoping Reviews nochmals zusammengefasst.

- **Funktionalität:** Am häufigsten verwenden die CDSS die Analyse und den Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten (63,2 %).
- **Entwicklungsstatus:** Die meisten Systeme sind vollentwickelte Systeme (73,7 %).
- **Typ der klinischen Daten:** Die CDSS verwenden überwiegend phänotypische und/oder genetische Daten (63,2 %), aber auch klinische Daten (42,1 %).
- **Abdeckung von Seltenen Erkrankungen:** Die meisten der CDSS decken alle Seltenen Erkrankungen ab (78,8 %).
- **Systemverfügbarkeit:** Die meisten CDSS können online nach einer Registrierung genutzt werden (31,6 %).
- **Datenintegration:** Die Dateneingabe ist in den CDSS mit Formularen oder Upload möglich (31,6 %). Eine Datenübertragung ist auch per REST-API möglich (31,6 %).
- **Letztes Software-Update:** Bei den meisten CDSS sind keine Informationen über das letzte Software-Update verfügbar (68,4 %).
- **Klinische Nutzung:** Bei den meisten CDSS stehen keine Informationen über die klinische Nutzung zur Verfügung (68,4 %).

3.2 Ergebnisse Domänenanalyse

Dieses Kapitel beschreibt die Ergebnisse der Domänenanalyse, die angelehnt an die UCD-Phase ‚Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes‘ durchgeführt wurde. Dabei wird im ersten Schritt das ERD vorgestellt, das basierend auf den Ergebnissen der von den Studienteilnehmern ausgefüllten Fragebögen erstellt wurde. Anschließend werden die Ergebnisse zusammengefasst. Insgesamt haben alle Studienteilnehmer (n=8) den Fragebogen vollständig ausgefüllt. Die Ergebnisse des Fragebogens können dem Anhang 14 entnommen werden.

3.2.1 Beschreibung des Entity-Relationship-Diagramms

Dieses Kapitel beschreibt das aus den Ergebnissen resultierende ERD, das der nachfolgenden Abbildung entnommen werden kann. In dem ERD werden Entitäten durch Rechtecke und Attribute mit einer Ellipse dargestellt, die mit den Entitäten verbunden werden kann. Durch eine Raute werden Beziehungen zwischen den Entitäten dargestellt, die wiederum eigene Attribute haben können. Alle Elemente werden durch eine Linie verbunden (Song & Chen, 2009).

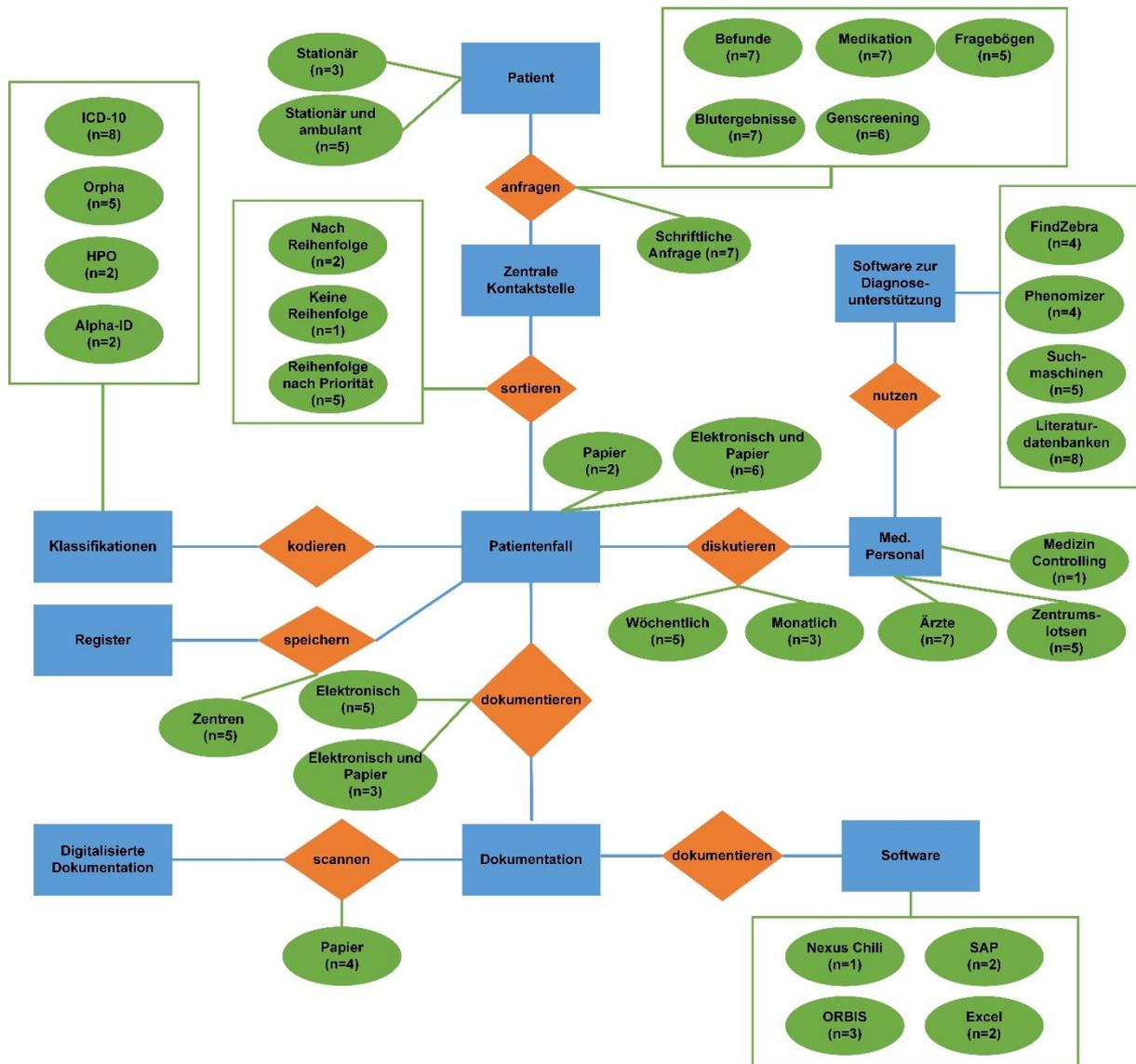


Abbildung 10: Entity-Relationship-Diagramm der Domänenanalyse

Ein Patient stellt eine schriftliche Anfrage an ein ZSE (siehe Entität ‚Patient‘). Bei der Anfrage müssen in fast allen Zentren die Krankenakten des Patienten mitgesendet werden (n=7). In drei Zentren kommen die Patienten aus dem stationären Bereich in die ZSE. In fünf Zentren werden Patienten ambulant und stationär aufgenommen. Mit der schriftlichen Anfrage schicken die Patienten ihre Krankengeschichte an eine zentrale Kontaktstelle, die in allen Zentren eingerichtet ist (siehe Entität ‚Zentrale Kontaktstelle‘). Dabei geben sieben Zentren an, dass bei der Krankengeschichte des Patienten die Medikation des Patienten (n=7), gefolgt von den Befunden (n=7), Blutergebnissen (n=7), Genscreening (n=6) und medizinischen Fragebögen (n=5) eine Rolle spielen.

Es erfolgt eine Priorisierung von Patientenfällen in fünf Zentren, während bei zwei Zentren die Bearbeitung der Patienten in sequenzieller Reihenfolge erfolgt (siehe Entität ‚Patientenfall‘). Nur ein Zentrum bearbeitet den Patientenfall nicht in einer bestimmten Reihenfolge.

Um eine Diagnose für einen Patienten zu ermitteln, führen die Zentren eine wöchentliche (n=5) oder monatliche (n=3) Fallkonferenz durch (siehe Entität ‚Medizinisches Personal‘). Die Zentren verwenden folgende Software zur Diagnoseunterstützung: Medizinische Literaturdatenbanken (n=8), Suchmaschinen (n=5), FindZebra (n=4) oder Phenomizer (n=4) (siehe Entität ‚Software zur Diagnoseunterstützung‘). Folgende Mitarbeiter nutzen diese Systeme: Ärzte (n=7), Zentrumslotsen (n=5) und medizinisches Controlling (n=1).

Die Zentren erhalten die Krankenakten der Patienten hauptsächlich in Papierform und elektronisch (n=6). Dabei geben zwei Zentren an, dass die Daten nur in Papierform vorliegen. Die Dokumentation eines Patientenfalls erfolgt in fünf Zentren elektronisch und in drei Zentren sowohl elektronisch als auch auf Papier (siehe Entität ‚Dokumentation‘). Die Dokumentation erfolgt in den Zentren mit unterschiedlicher Software: ORBIS (n=3), SAP i.s.h. med (n=2), Excel (n=2) und Nexus Chili (n=1) (siehe Entität ‚Software‘). Diagnosen werden mit der ICD-10 kodiert (n=8), gefolgt von der Orpha-Nummer (n=5), der HPO (n=2) und der Alpha-ID (n=2) (siehe Entität ‚Klassifikationen‘). Die in Papierform vorliegenden Unterlagen werden in vier Zentren mit Hilfe von Scannern digitalisiert (siehe Entität ‚Digitalisierte Dokumentation‘). Im Gegensatz dazu führen vier andere Zentren keine Digitalisierung der papierbasierten Unterlagen durch. In fünf Zentren werden die Patientenfälle in einem Register erfasst (siehe Entität ‚Register‘).

3.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Domänenanalyse wurden, wie in Kapitel 2.5 beschrieben, zur Definition von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem verwendet (Kapitel 3.4). Nachfolgend werden die Ergebnisse aus der Domänenanalyse zusammengefasst dargestellt:

- Alle ZSE haben eine zentrale Kontaktstelle.
- In Summe sind ca. 10000 Patientenfälle in den ZSE verfügbar.
- Anfragen von Patienten werden schriftlich entgegengenommen.
- Unterschiedliche Befunde sind für die Diagnose notwendig.
- Dringende Patientenfälle werden in fünf ZSE vorgezogen.
- Fallbesprechungen finden wöchentlich oder monatlich statt.
- Die Patienten kommen stationär und ambulant in die ZSE.
- Die ZSE erhalten die Patientendaten überwiegend auf Papier oder elektronisch.
- Eine Digitalisierung der schriftlichen Patientenunterlagen erfolgt bei vier ZSE.
- Die Digitalisierung erfolgt bei vier ZSE durch Einscannen.
- Die Dokumentation des Patientenfalls erfolgt in den ZSE elektronisch und auf Papier.
- Der überwiegende Teil der ZSE dokumentieren ihre Patientenfälle in einem fachgebietsunabhängigen Register.
- Die ZSE nutzen verschiedene Software-Tools zur Diagnoseunterstützung.
- Die Software-Tools zur Diagnoseunterstützung werden zum größten Teil durch das ärztliche Personal verwendet.
- Festgestellte Diagnosen werden von allen Zentren mit der ICD-10 kodiert; einige Zentren verwenden auch die Orpha-Nummer.
- Es werden verschiedene Software-Systeme zur Dokumentation verwendet.

3.3 Ergebnisse Experteninterviews

Dieses Kapitel beschreibt die Ergebnisse der Experteninterviews, die angelehnt an die UCD-Phase ‚Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes‘ durchgeführt wurden. Dabei werden zunächst die demografischen Daten der Studienteilnehmer beschrieben und anschließend die Ergebnisse aus den Kategorien der qualitativen Inhaltsanalyse dargestellt und mit einem BPMN-Diagramm visualisiert. Zuletzt erfolgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

3.3.1 Demografische Daten der Studienteilnehmer

Auf die Einladung zur Teilnahme an der Studie antworteten sieben von acht Experten. Ein Experte konnte weder per E-Mail noch per Telefon erreicht werden. Insgesamt nahmen somit sieben von acht Experten für SE an der Studie teil. Die demografischen Daten der Studienteilnehmer können der Tabelle in Anhang 15 entnommen werden.

Die Studienteilnehmer sind überwiegend männlich (n=5) und die Altersspanne liegt zwischen 30-39 und älter als 59 Jahren. Die Studienteilnehmer kommen aus verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen. Ihre Erfahrung mit SE reichen von vier bis 30 Jahren, mit einem Durchschnitt von 16,7 Jahren. Von sieben Studienteilnehmern haben drei bereits Erfahrung mit klinischen Entscheidungsunterstützungssystemen.

3.3.2 Ergebnisse der Kategorien

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der deduktiven Kategorien aus der qualitativen Inhaltsanalyse beschrieben. Um die Ergebnisse besser visualisieren zu können, wurde ein Prozessablauf in Form eines BPMN-Diagramms erstellt (siehe nachfolgende Abbildung). In der Beschreibung der Ergebnisse der Kategorien wird somit auf das BPMN und seine Symbole verwiesen. Zudem werden Verweise auf die Zitate der Studienteilnehmer gegeben, die aufsteigend nummeriert sind. Die Zitate können dem Digitalen Anhang 34 entnommen werden.

Das BPMN-Diagramm ist in drei Teilprozesse aufgeteilt, in denen unterschiedliche Akteure verschiedene Aktivitäten durchführen: (1) Fachärzte, Niedergelassene Ärzte und Patienten außerhalb der ZSE, (2) Koordinatoren und Lotsen der ZSE und (3) B-Zentren der ZSE. Jeder Teilprozess läuft innerhalb einer ‚Swimlane‘ ab, die als Rechteck dargestellt ist (siehe Abbildung 11). Dabei wird der Beginn des Prozesses durch ein Starterereignis mit einem Kreissymbol und das Ende mit einem Endereignis mit gefärbtem Rand gekennzeichnet. Informationen zwischen den einzelnen Teilprozessen werden durch die Angabe eines Nachrichtenergebnisses (Nachrichtensymbol) dargestellt. Konkrete Prozessschritte werden durch Aktivitäten in Form von abgerundeten Rechtecken dargestellt. Die Aktivitäten im BPMN-Diagramm können innerhalb des Prozesses Dokumente oder Daten beinhalten (Dokumentensymbol). Zudem kann die Verwendung von Software im Prozess angegeben werden (Computer-Symbol). Mögliche Entscheidungswege zwischen Prozessschritten werden durch eine Raute (Exklusives Gateway) dargestellt (BPM Offensive Berlin, 2011; Signavio GmbH, 2020).

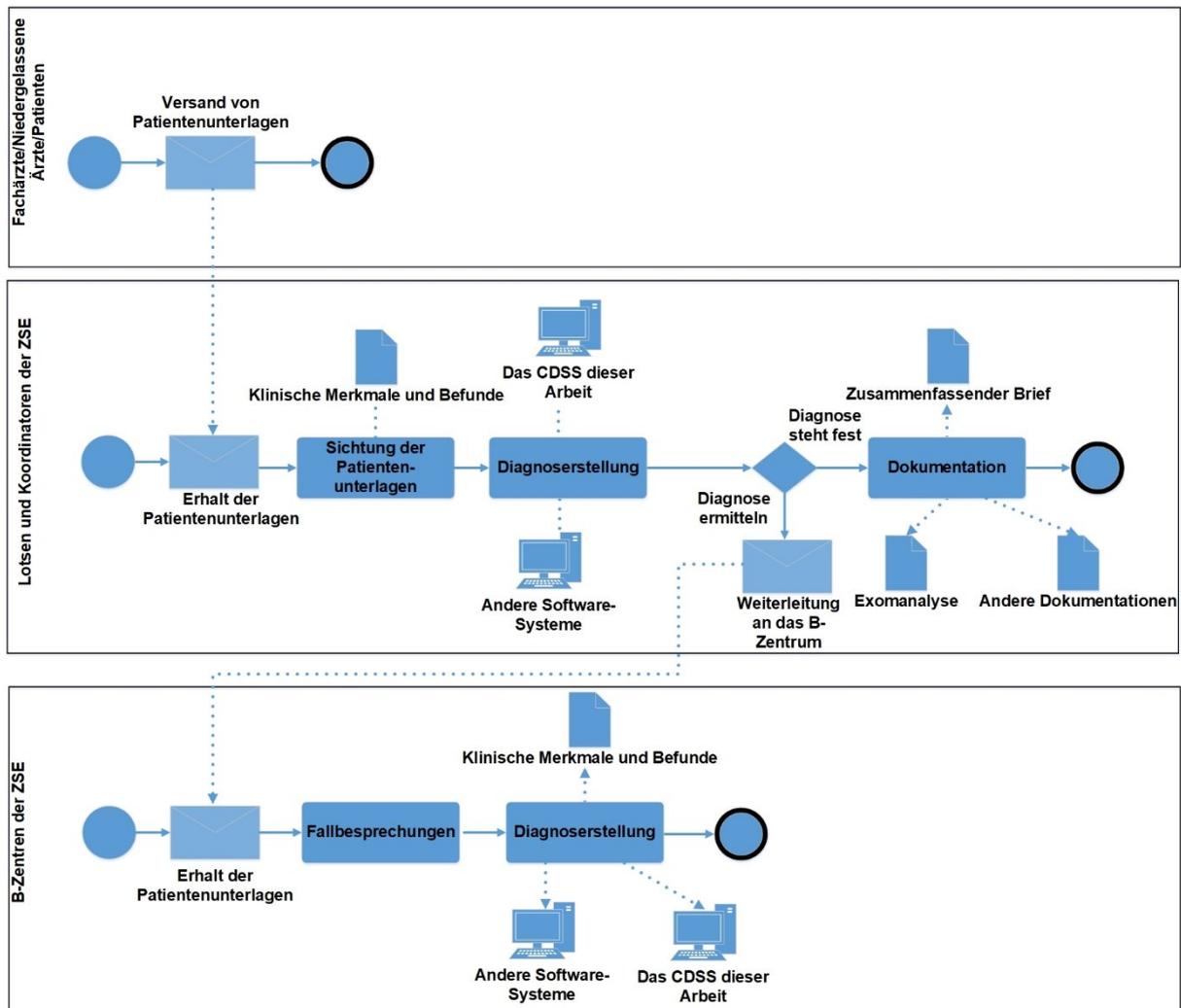


Abbildung 11: BPMN-Diagramm zur Darstellung der Ergebnisse der Experteninterviews

Kategorie 1.1 Schritte vor der Vorstellung des Patienten

Die Unterlagen werden an die ZSE von den Patienten (z. B. per Post) oder direkt durch den betreuenden Arzt versendet (Teilprozess 1 - Versand von Patientenunterlagen). Die betreuenden Ärzte können dabei Fachärzte aus dem niedergelassenen Bereich oder anderen Kliniken (z. B. Unikliniken) sein (Zitat 1 und 2). Die Sichtung eines Patientenfalls erfolgt durch einen medizinischen oder administrativen Lotsen (Teilprozess 2 - Erhalt der Patientenunterlagen/Sichtung der Patientenunterlagen) (Zitat 3). Ein Experte erklärte im Interview:

Der typische Diagnoseweg läuft tatsächlich über unsere Lotsen und Koordinatoren, wo die Patienten sich eben erstmal bei uns am Zentrum melden und die Lotsen die Unterlagen sichten. Dann geht's, im Prinzip ist der erste Entscheidungstrack zu sagen, okay das geht eindeutig in neurologische Richtung oder eindeutig in eine psychiatrische oder irgendeine andere Richtung. Und dann den direkten Verweis des Patienten auf ein B-Zentrum, wo die Patienten dann gesehen werden oder tatsächlich auch erstmal Sichtung durch die Lotsen. (Zitat 3)

Ein Zentrum priorisiert außerdem Patienten, die von einer Uni Klinik an das ZSE überwiesen werden (Zitat 4). Nachdem die Unterlagen durch den Lotsen gesichtet wurden, erfolgt eine Einschätzung der Wertigkeit des Patientenfalls und die Erstellung einer Empfehlung (Zitat 5). Je nach Patientenfall erfolgt im Rahmen der Ermittlung der Diagnose eine Weiterleitung an ein B-Zentrum, das spezialisiert ist auf bestimmte Krankheitsbilder (Teilprozess 2 - Weiterleitung an das B-Zentrum) (Zitat 6).

Kategorie 1.2: Personen im Diagnoseprozess

Wie dem BPMN-Diagramm zu entnehmen ist, nehmen verschiedene Personen am Diagnoseprozess teil. Das sind einerseits die Lotsen, die sowohl medizinisch als auch administrativ an den Zentren tätig sind, sowie die verschiedenen Experten der dazugehörigen B-Zentren (Teilprozess 2 und 3 - Diagnoseerstellung) (Zitat 7-9). Ein Experte erklärte im Interview: *„Dann haben wir einmal im Monat eben eine Fallbesprechung. In der wir dann versuchen, diese Fälle zu lösen, wenn es uns gelingt. Und da sind dann alle B-Zentren beteiligt“* (Zitat 8).

Die Experten können unterschiedlichen Fachrichtungen zugehörig sein, wie z. B. Neurologie, Pädiatrie, Allgemeinmedizin, Nephrologie, Hals-Nasen-Ohren-Kunde, Labormedizin, Pulmologie oder auch Immunologie (Zitat 10-11). Ein Zentrum setzt außerdem einen Psychosomatiker ein, da einige Fälle auch nicht-somatischer Herkunft sein können (Zitat 12). Hinzu kommen weitere Fachärzte aus den Spezialsprechstunden und den Hochschulambulanzen (Zitat 13-14). Zur Ermittlung der Diagnose führen die Experten auch Fallbesprechungen durch, um die Patientenfälle im Expertenkreis zu analysieren (Zitat 15-17) (Teilprozess 3 - Fallbesprechungen). An einem Zentrum gibt es neben der Fallbesprechung noch eine zusätzliche große Fallbesprechung in Form einer Lehrveranstaltung. Dort werden Patientenfälle in einem großen Kreis besprochen mit dem Ziel, weitere Expertenmeinungen zu gewinnen (Zitat 18).

Kategorie 2: Verwendung von Software Tools zur Diagnoseunterstützung

Wie in Teilprozess 2 und 3 dargestellt, verwenden die Ärzte zur Diagnosestellung u. a. das Internet und medizinische Datenbanken wie MEDLINE, OMIM oder Orphanet (Zitat 19-20). Einige Studienteilnehmer konnten nicht genau angeben, welche Software-Tools in ihren Zentren verwendet werden (Zitat 21-23). Andere nannten explizit Tools wie Phenomizer, ADA, Isabel-Healthcare und FindZebra (Zitat 24). Ein Studienteilnehmer gab an:

Das sind zum einen natürlich die Spezialtools wie FindZebra oder auch der Phenomizer, aber wir nehmen unter anderem auch starken Bezug auf Isabel-Healthcare zum Beispiel, was ja eher nochmal generalistischer aufgestellt ist. Wir haben auch mit ADA, da können wir auch drauf zugreifen. (Zitat 24)

Ein Studienteilnehmer erwähnte außerdem, dass derzeit keine befriedigenden Software-Lösungen für die Diagnoseunterstützung existieren (Zitat 25).

Kategorie 2.1: Anwender des Diagnoseunterstützungssystems

Teilprozess 2 und 3 stellen als Anwender des Diagnoseunterstützungssystems sowohl die medizinischen Lotsen als auch die Fachärzte in den B-Zentren dar (Zitat 26-30). Ein Experte gab im Interview an: *„Wer? Ja auf jeden Fall die Ärzte“* (Zitat 26). Ein anderer Experte gibt an: *„Also a) in der ersten Ebene auf jeden Fall der Lotse, aber auf der zweiten Ebene dann die Fachärzte in den B-Zentren“* (Zitat 29).

Eine interviewte Person gab an, dass die nicht-ärztlichen Lotsen als Anwender ausgeschlossen werden müssten, da sie nicht über die notwendige medizinische Ausbildung verfügen, um die Patienten medizinisch zu bewerten (Zitat 31). Eine interviewte Person erklärte, dass die Festlegung der Benutzergruppe für das Diagnoseunterstützungssystem von der Qualität des Diagnoseunterstützungssystems abhängen könnte. Liefert das System eine entsprechende Treffergenauigkeit, kann es vom Lotsen verwendet werden. Erfordert die Anwendung des Systems jedoch zusätzliches Expertenwissen, so wird der Experte im B-Zentrum als der geeignetere Anwender gesehen (Teilprozess 2 und 3 - Das CDSS dieser Arbeit) (Zitat 32). Weiterhin wurde erwähnt, dass das Diagnoseunterstützungssystem auch außerhalb des ZSE eingesetzt werden sollte (33). Eine befragte Person gab außerdem an, dass man die Anwender in zwei Gruppen unterteilen sollte: jene, die die Dateneingabe tätigen (z. B. Kodierfachkräfte), und ärztliche Lotsen, die die Analyse der Patienten mit dem System vornehmen (Zitat 34).

Kategorie 3: Charakteristiken und Befunde von Seltenen Erkrankungen

Bei der Beschreibung der relevanten klinischen Merkmale und Befunde für die Diagnosestellung gaben die Befragten an, dass sich Charakteristika von SE nicht von häufigen Erkrankungen unterscheiden und keine allgemeingültigen Symptome angegeben werden können (Teilprozess 2 und 3 - Klinische Merkmale und Befunde). Die Gesamtkonstellation der Beschwerden ist wichtig (Zitat 35-36). Ein Experte erklärte: *„Viele der Charakteristika von Patienten mit Seltenen Erkrankungen sind ja alltäglich. Das ist dann nicht so, dass sie alle seltene Symptome haben, sondern die haben ganz häufige Beschwerden“* (Zitat 35). Ein anderer Experte teilte mit: *„Man kann sicherlich keine allgemeingültigen Symptome abgeben, denn jedes Symptom, das bei einer Seltenen Erkrankung vorhanden ist, kann auch mal bei einer häufigen Erkrankung auftreten. [...] es kommt immer auf die Gesamtkonstellation an [...]“* (Zitat 36).

Die Charakteristika werden dabei abhängig von der jeweiligen Erkrankungsgruppe gesehen. Beispielsweise ist in der Immunologie die Antikörper-Konstellation im Zusammenhang mit der Symptomatik wichtig. Bei anderen Erkrankungen wie Bewegungsstörungen ist jedoch der Zusammenhang mit der Genetik essentiell (Zitat 37). In anderen Fällen kann der neurologische oder psychopathologische Befund wichtig sein, oder in der Pädiatrie die Morphologie des Patienten (Zitat 37-38). Die Befragten gaben an, dass es schwierig sei, eine allgemeingültige Strategie zu definieren, da bei verschiedenen Erkrankungsgruppen eine Vielfalt von verschiedenen Symptomen auftritt (Zitat 37). Ein Experte erklärte:

Ja (...). Das hängt von der Erkrankungsgruppe ab. Wenn man jetzt vom Immunologischen ausgeht, dann definiert da ja die Antikörper-Konstellation letztendlich die Erkrankung gepaart mit passenden klinischen Symptomen dazu. Wenn wir jetzt von einer Seltenen Bewegungsstörung ausgehen, dann würde ich sagen, ist es tatsächlich die Präsentation der Bewegungsstörung gepaart mit durchgeführter Genetik. (Zitat 37)

Viele Charakteristiken sind nicht abbildbar und auch zufällig (Zitat 39). Ein Experte teilte mit: *„Letztendlich, vieles kann man nicht so abbilden, vieles ist mehr oder weniger Zufall“* (Zitat 39).

Generell ist der Familienstammbaum ein Indiz für die Diagnostik, und die Beschreibung des Phänotyps macht bestimmte Erkrankungen wahrscheinlicher (Zitat 40-41). Auch die Beschreibung der Symptomatik durch den Patienten selbst wird als wichtig angesehen (Zitat 42). Jedoch gibt es auch Erkrankungen, die phänotypisch sehr unterschiedlich sind, wie beispielsweise Immundefizienzen (Zitat 43). Auch in der Psychiatrie haben bestimmte Erkrankungen unterschiedliche Phänotypen. Beispielsweise gab ein Studienteilnehmer an, dass psychische Erkrankungen eine hohe phänotypische Variabilität haben. Der Studienteilnehmer berichtete von einer Familie, bei der die Familienmitglieder unterschiedliche psychische Erkrankungen als Folge einer SE entwickelt haben (z. B. Depressionen oder Schizophrenie) (Zitat 44).

Kategorie 3.1: Verwendung von klinischen Befunden

Die klinischen Befunde werden hauptsächlich vom Expertenkreis an den ZSE verwendet (Teilprozess 2 und 3 - Klinische Merkmale und Befunde). Dazu gehören die Lotsen, die B-Zentren, aber auch der Facharzt in der Ambulanz (Zitat 45-49). Ein Experte teilte mit:

Entweder wir sehen ganz klar, das ist eine seltene Bewegungsstörung, und dann würden wir die Unterlagen sehr schnell in das entsprechende B-Zentrum weitergeben. Und es kostet den Lotsen dann auch nicht den Großteil der Zeit, sondern die Fälle, die uns wirklich viel Zeit kosten, ist so ein Blumenstrauß an Symptomen, der dann häufig auch sehr intensiv abgeklärt wurde. (Zitat 48)

Kategorie 3.2: Relevanz von Befunden

Die Relevanz von Befunden wurde von den Studienteilnehmern unterschiedlich angegeben. Bei bestimmten Erkrankungen werden bestimmte medizinische Parameter benötigt, während diese bei anderen Erkrankungen völlig irrelevant sind (Zitat 50). Ein Experte teilte mit: *„Das hängt wirklich (...). Wir reden ja über 8000 Krankheiten [...]. Die Befunde, die ich dafür brauche, sind völlig unterschiedlich. Bei dem einen brauche ich einen Lactat-Wert [...]. Und bei dem anderen interessiert mich der Lactat-Wert überhaupt nicht“* (Zitat 50).

Beispielsweise sind für Internisten die Auffälligkeiten im Labor oder in der Bildgebung, die Symptomatik und die Genetik interessant (Zitat 51). Auch die Epidemiologie des Patienten (z. B. Alter, Geschlecht und Herkunft) sowie die Reiseanamnese spielen eine Rolle, um seltene Infektionskrankheiten auszuschließen (Zitat 52). In anderen Fachrichtungen sind wiederum die körperliche Untersuchung, die psychopathologische und neurologische Untersuchung sowie auch die Bildgebung des Gehirns, Labor- oder Phänotypen von Bedeutung. Dabei kommen alle bildgebenden Verfahren zum Einsatz (z. B. Ultraschall, Röntgen oder PET-CT) (Zitat 53-56). Ein Studienteilnehmer gab an, dass es auch maßgeblich ist, welcher Arzt einen Befund verfasst hat, da dies Rückschlüsse auf die Qualität der Befunde zulässt (Zitat 56).

Kategorie 4: Patientendokumentation

Zur Dokumentation von Patienteninformationen verfassen einige Zentren einen zusammenfassenden Brief (Teilprozess 2 - Zusammenfassender Brief), der die wichtigsten Befunde, Untersuchungen und Erkenntnisse über den Patienten enthält (Zitat 57-61).

Ein Experte erklärte: *„[...] wir fassen zusammen. Das machen die Lotsen dann schon, dass sie eben einen zusammenfassenden Brief erstellen von dem, was sie dort gesehen haben“* (Zitat 57). An einem Zentrum gibt es einen standardisierten Fragebogen, der die Befunde und die Ergebnisse der Fallkonferenz beinhaltet (Zitat 62).

Ein Zentrum dokumentiert außerdem, wenn bei einem Patienten eine Exomanalyse indiziert ist (Teilprozess 2 - Exomanalyse) (Zitat 63). Außerdem dokumentiert dieses Zentrum im Krankenhausinformationssystem (KIS) fortlaufend die Verdachtsdiagnosen der Patienten, wobei die SE mit der Orphanet-Klassifikation kodiert werden (Zitat 64-65). Ein anderes Zentrum wiederum dokumentiert in einer gesonderten Datenbank statt im KIS (Zitat 66-67). An einem weiteren Zentrum werden chronische Immundefizienzen genauer dokumentiert. Dabei werden Medikationen, demografische Angaben, Diagnosen und Diagnosekriterien dokumentiert (Teilprozess 20 - Andere Dokumentationen) (Zitat 68-69).

3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Experteninterviews wurden, wie in Kapitel 2.5 beschrieben, zur Definition von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem verwendet (Kapitel 3.4). Nachfolgend werden diese Ergebnisse zusammengefasst dargestellt:

- Patienten, Fachärzte oder niedergelassene Ärzte senden die Patientenunterlagen an die ZSE. Dort werden die Unterlagen durch einen medizinischen oder administrativen Lotsen gesichtet, der entscheidet, ob ein B-Zentrum konsultiert werden muss. Die medizinischen Lotsen oder Ärzte aus den B-Zentren, die aus unterschiedlichen Fachrichtungen stammen können, werden als Anwender für das Diagnoseunterstützungssystem gesehen.
- In Fallbesprechungen werden im Expertenkreis die Patientenfälle diskutiert.
- Verschiedene Software-Tools werden zur Diagnoseunterstützung verwendet.
- Klinische Merkmale bei SE unterscheiden sich nicht von häufigen Erkrankungen. Es können keine allgemeingültigen Symptome angegeben werden.
- Die Relevanz der klinischen Befunde ist unterschiedlich und hängt vom Erkrankungsbild ab. Klinische Befunde werden z. B. von den Lotsen oder B-Zentren verwendet.
- Einige ZSE verfassen einen zusammenfassenden Brief über die Erkenntnisse über einen Patienten im Rahmen der Patientendokumentation.

3.4 Ergebnisse Definition von Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem

In diesem Kapitel werden die Anforderungen angelehnt an die UCD-Phase ‚Spezifikation der Benutzeranforderungen‘ vorgestellt. Dabei werden die erhobenen Einflussfaktoren und organisatorischen Rahmenbedingungen aus den Kapiteln 3.1 bis 3.3 verwendet, um Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem abzuleiten.

3.4.1 Übersicht der Anforderungen

In der nachfolgenden Tabelle werden die Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem dargestellt und mit eindeutigen Nummern gekennzeichnet. Die Einflussfaktoren werden dabei mit ‚Einf‘, organisatorische Rahmenbedingungen mit ‚Org‘ und nicht funktionale Anforderungen mit ‚Nichtf.‘ abgekürzt. Die Einflussfaktoren und organisatorischen Rahmenbedingungen mit den Nummern 1, 3, 4, 5, 6, 14, 15, 22 und 25 wurden als funktionale Anforderungen definiert. Die Auflistung aller Anforderungsarten kann dem Anhang 16 entnommen werden.

Titel	Nr.	Typ
Analyse und Vergleich von genetischen und/oder phänotypischen Daten	1	Einf.
Vollentwickelte Systeme	2	Einf.
Verwendung von phänotypischen, genetischen Daten und klinischen Daten	3	Einf.
Abdeckung von allen Seltenen Erkrankungen	4	Einf.
Online Nutzung von CDSS	5	Einf.
Dateneingabe über Formulare oder Datenintegration	6	Einf.
Informationen über Software-Updates sind oft nicht verfügbar	7	Einf.
Zentrale Kontaktstelle in den ZSE	8	Org.
Verschiedene Akteure im Diagnoseprozess	9	Org.
Anwender des Diagnoseunterstützungssystems	10	Org.
10000 Patientenfälle in den ZSE verfügbar	11	Org.
Schriftliche Entgegennahme von Patientenanfragen	12	Org.
Unterschiedliche Befunde und klinische Merkmale für die Diagnose	13	Org.
Dringende Patientenfälle werden in den ZSE vorgezogen	14	Org.
Fallbesprechungen	15	Org.
Stationäre und ambulante Patienten	16	Org.
Papier und elektronische Patienteninformationen	17	Org.
Digitalisierung von Patientenunterlagen durch Einscannen	18	Org.
Fachgebietsunabhängiges Register	19	Org.
Verwendung von Diagnoseunterstützungssystemen	20	Org.
Verwendung von Diagnoseunterstützungssystemen durch ärztlich. Personal	21	Org.
Verwendung von ICD-10 und Orpha-Nummer in der Kodierung	22	Org.
Software-Systeme zur Dokumentation	23	Org.
Zusammenfassender Brief zur Dokumentation	24	Org.
Darstellung von Experten für SE zu einer Diagnose	25	Org.
Funktionalität	26	Nichtf.
Funktionalität (Interoperabilität)	27	Nichtf.
Funktionalität (Sicherheit)	28	Nichtf.
Zuverlässigkeit	29	Nichtf.
Benutzbarkeit	30	Nichtf.
Effizienz	31	Nichtf.
Wartbarkeit	32	Nichtf.

Tabelle 8: Übersicht der Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem

3.5 Ergebnisse Fokusgruppe

Dieses Kapitel beschreibt die Ergebnisse aus der Fokusgruppe, die angelehnt an die UCD-Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ durchgeführt wurde. Dazu werden zunächst die Suchergebnisse aus der Literaturrecherche und anschließend die ausgewählten Visualisierungsmethoden vorgestellt, die als Stimuli in Form von Mockups bei der Fokusgruppe verwendet wurden. Danach werden die Ergebnisse aus der Fokusgruppe vorgestellt, wobei auf die Ergebnisse des Fragebogens und der Protokolle eingegangen wird und zuletzt die Ergebnisse aus der Fokusgruppe zusammengefasst werden.

3.5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden 184 Ergebnisse identifiziert. Basierend auf diesen Ergebnissen konnten keine Duplikate festgestellt werden. Beim anschließenden Titel- und Abstract-Screening wurden elf Publikationen als relevant eingestuft. Dabei wurden nur Publikationen inkludiert, die in einem Peer-Reviewed Journal oder als Konferenzpaper veröffentlicht wurden. Alle anderen Arten von Publikationen wurden extrahiert. Außerdem musste die Publikation auf Englisch verfasst sein, ein Abstract haben und die Visualisierung von ähnlichen Patienten thematisieren.

Im Rahmen des Volltext-Screenings reduzierte sich die Menge auf fünf Artikel. Dabei wurden nur Artikel inkludiert, die die Visualisierung von ähnlichen Patienten thematisieren und einen klinischen Prototyp oder einen in der klinischen Routine eingesetzten Prototyp beschreiben. Es wurden keine Konzepte oder Projektideen berücksichtigt. Die Publikationen wurden außerdem exkludiert, wenn sie die Visualisierung von genetischen Daten beinhalteten. Eine Übersicht des beschriebenen Ablaufs kann gemäß der Spezifikation des PRISMA-Flowcharts der Abbildung 12 entnommen werden (PRISMA, 2015)

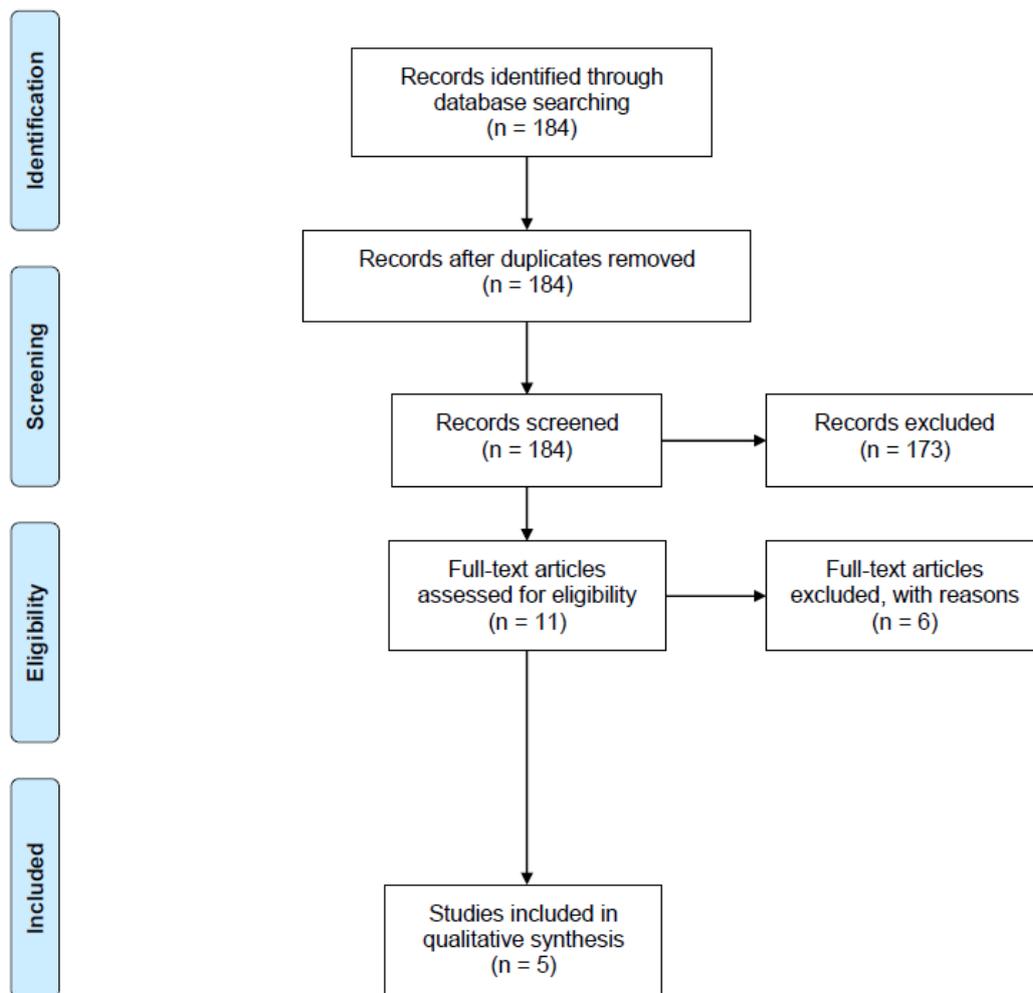


Abbildung 12: PRISMA Flowchart der Literaturrecherche der Fokusgruppe

3.5.2 Ausgewählte Stimuli der Fokusgruppe

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, wurden potentielle Visualisierungsmethoden zur Darstellung der Ergebnisse im Diagnoseunterstützungssystem der Literaturrecherche entnommen. Alle identifizierten Visualisierungsmethoden können der Übersicht in Anhang 17 entnommen werden. Wie bereits in der Methodik beschrieben, wurden die Visualisierungsmethoden in drei Mockups zusammengefasst und verteilt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Mockups genauer beschrieben. Zuvor wird begründet, warum bestimmte Visualisierungsmethoden dabei nicht berücksichtigt wurden.

Die Visualisierungsmethode ‚Neighbourhood Related Graph‘ zeigt zwar die Nähe bzw. Distanz zwischen ähnlichen Patienten an, bietet aber keine quantitative Darstellung der Ähnlichkeiten zwischen den Patienten. ‚Radar Plots‘ wiederum benötigen mindestens drei Datenkategorien, damit das Chart dargestellt werden kann, da sonst zwei vorhandene Linien aufeinanderliegen und keine Verbindung mehr erkennbar ist. Bei der Visualisierungsmethode ‚Dynamic Icons‘ handelt es sich um eine Darstellung einer Treemap, die jedoch eine interaktive Benutzung erfordert. Da Mockups jedoch keine Benutzerinteraktion ermöglichen und ein statisches Bild anzeigen, wurde eine einfache Treemap verwendet, wie schon in der Publikation von Tsymbal et al. identifiziert (Tsymbal et al., 2007). Außerdem wurde das Histogramm nicht verwendet, da es eine ausreichende Menge an Messwerten benötigt, um sinnvolle Klasseneinteilungen vorzunehmen. Mindestens 20 Messwerte, in diesem Fall ähnliche Patienten, sollten vorhanden sein, um eine sinnvolle Darstellung zu erlauben (MiniTab, 2020). Das ist jedoch möglicherweise bei Patientenfällen von SE nicht immer gegeben.

Mockup 1

Mockup 1 (siehe Abbildung 13 - Bereich (a)) verwendet die Übersicht ähnlicher Patienten mit Hilfe eines kartesischen Koordinatendiagramms angelehnt an Stubbs et al., das von den Autoren als ‚Patient Similarity Plot‘ bezeichnet wird (Stubbs et al., 2012). Dabei werden die ähnlichen Patienten anhand einer Skala von 0 (nicht ähnlich) bis 1 (ähnlich) aufgetragen. Die Patienten werden dabei mit ihren MIRACUM-Standorten anhand einer aufsteigenden Nummer abgekürzt. Mittels eines ‚Mouse-Over-Feldes‘ können beim Bewegen der Maus auf einen Patienten weitere Informationen wie Diagnose, Alter, Geschlecht und Standort eingesehen werden. Im Bereich (b) befindet sich eine Kriterienauswahl angelehnt an die Darstellung der ‚Similarity Criteria Selection‘ von Fan et al. (Fan et al., 2018). Dort können die Ähnlichkeiten anhand verschiedener definierter Kriterien angezeigt werden. Beispielsweise kann es für einen Arzt von Interesse sein, die Darstellung der ähnlichen Patienten nur auf Basis der Kriterien ‚Symptome‘ oder ‚Diagnosen‘ anzeigen zu lassen. Im Bereich (c) befindet sich ein ‚Ranking Glyph‘ angelehnt an Fan et al. (Fan et al., 2018). Je nachdem, welche Kriterien in (b) ausgewählt sind, wird dem Benutzer der Einfluss auf die gesamte Ähnlichkeitsverteilung eines Kriteriums angezeigt. Im Bereich (d) wird ein Time Series Chart dargestellt, das den Verlauf verschiedener medizinischer Parameter über eine Zeitachse visualisiert. Dabei kann der Graph zweier Patienten verglichen werden (Stubbs et al., 2012).

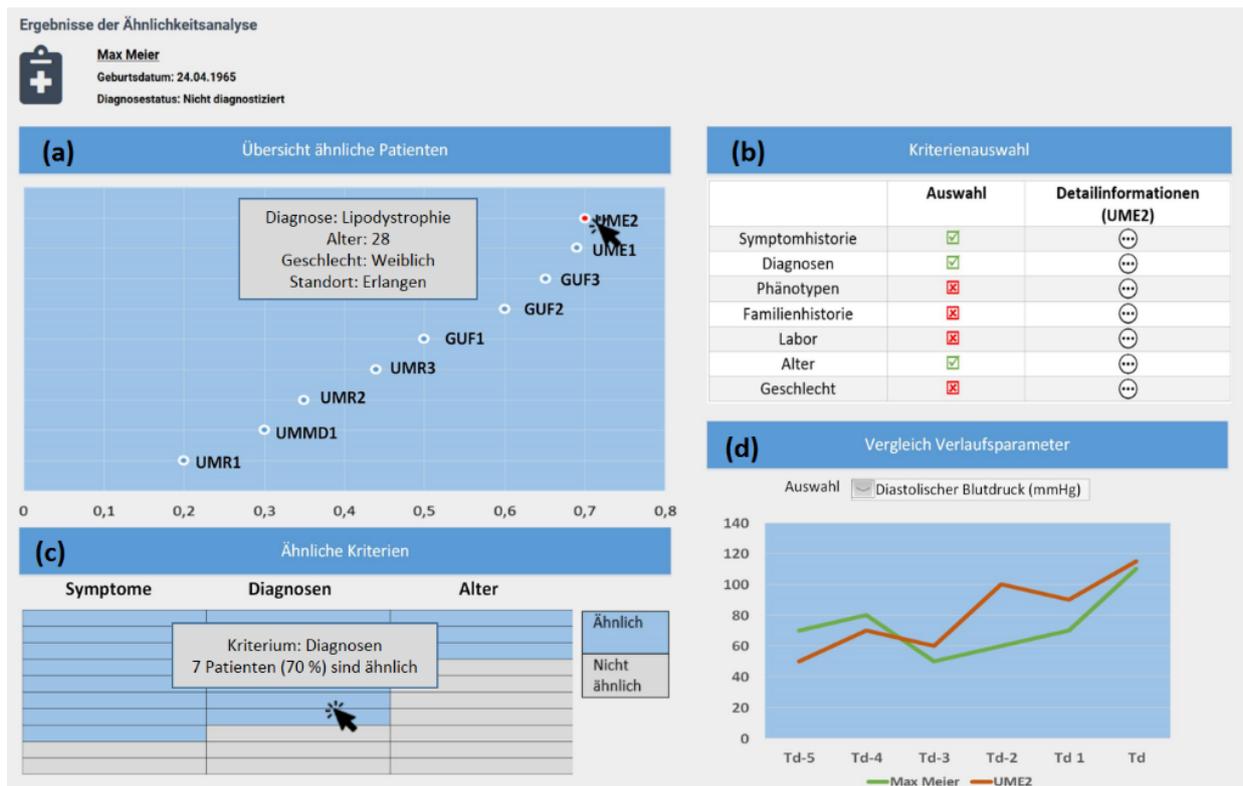


Abbildung 13: Mockup 1 als Stimuli für die Fokusgruppe

Mockup 2

Im zweiten Mockup (siehe Abbildung 14) befindet sich im Bereich (a) eine ‚Treemap‘, die eine Übersicht der ähnlichen Patienten visualisiert (Tsymbal et al., 2007). Jeder Patient wird durch ein Rechteck dargestellt, wobei das größte Rechteck dem ähnlichsten Patienten entspricht. Auch in dieser Darstellung existiert ein ‚Mouse-Over-Feld‘ zur Anzeige von Detailinformationen zu den Patienten. Der in Mockup 2 dargestellte Bereich (b) ist analog zu Mockup 1 dargestellt. Im Bereich (c) befindet sich eine ‚Timeline‘ angeknüpft an die Darstellungsweise von Fan et al. (Fan et al., 2018). Hier werden verschiedene Daten wie z. B. Symptome oder Diagnosen eines Patienten in Form einer Zeitachse dargestellt. Im Bereich (d) des Mockups wird die Verteilung von Patienten in Form eines Pie-Charts dargestellt, angelehnt an die ‚Similar Record Distribution‘ von Fan et al. (Fan et al., 2018).

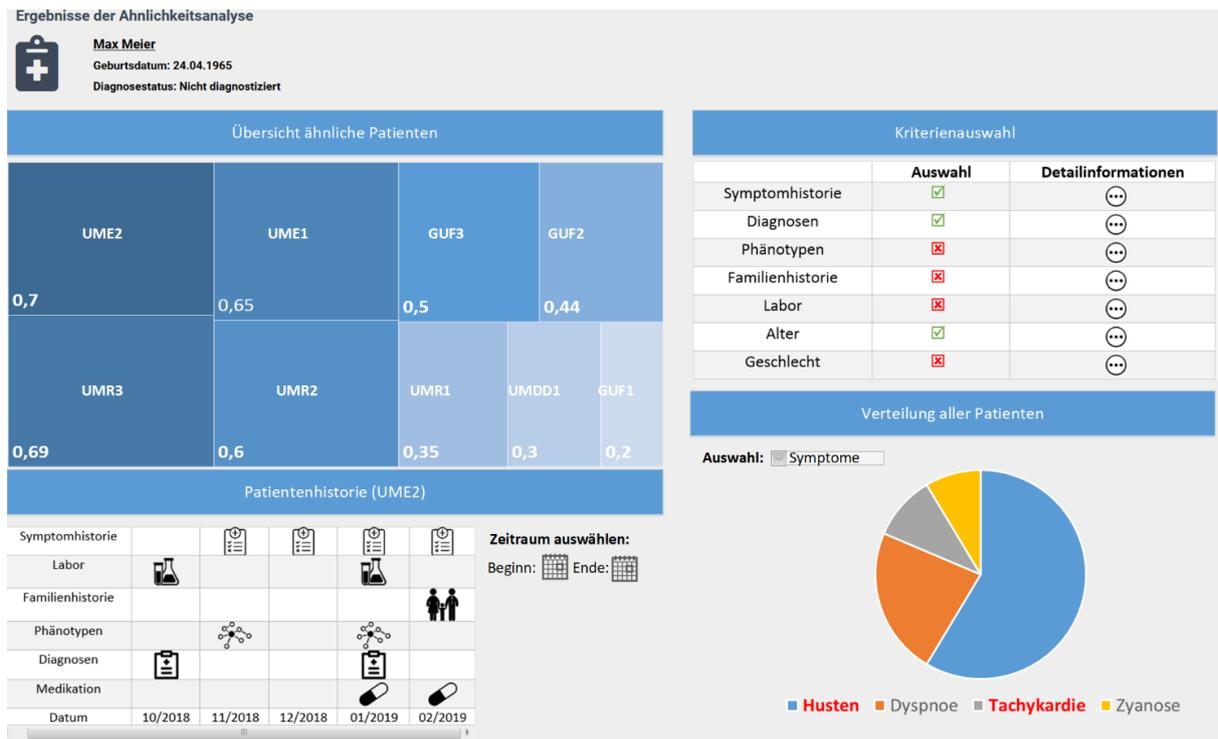


Abbildung 14: Mockup 2 als Stimuli für die Fokusgruppe

Mockup 3

In Mockup 3 (siehe Abbildung 15) finden sich im Bereich (a) und (b) die Visualisierungsmethoden ‚Patient Similarity Plot‘ und ‚Similarity Criteria Selection‘ aus Mockup 1 wieder. Darüber hinaus enthält Mockup 3 noch drei weitere Elemente (c-e). Auf ein viertes Mockup wurde verzichtet. Unter (c) ist die Verteilung der Patienten anhand eines ‚Sunburst-Plots‘ dargestellt (Fan et al., 2018). Dabei besteht die Möglichkeit, verschiedene Daten wie z. B. Diagnosen oder Symptome auszuwählen. Unter (d) werden Korrelationen zwischen den Daten in Form einer ‚Heatmap‘ visualisiert (Fan et al., 2018). Hierbei kann die Korrelation zwischen verschiedenen Daten durch die Auswahl des Benutzers bestimmt werden. Unter (e) wird ein ‚Details on Demand Table‘ zum Vergleich von Patientenmerkmalen verwendet, der verschiedene Merkmale der zu vergleichenden Patienten wie Alter oder Geschlecht gegenüberstellt (Stubbs et al., 2012).

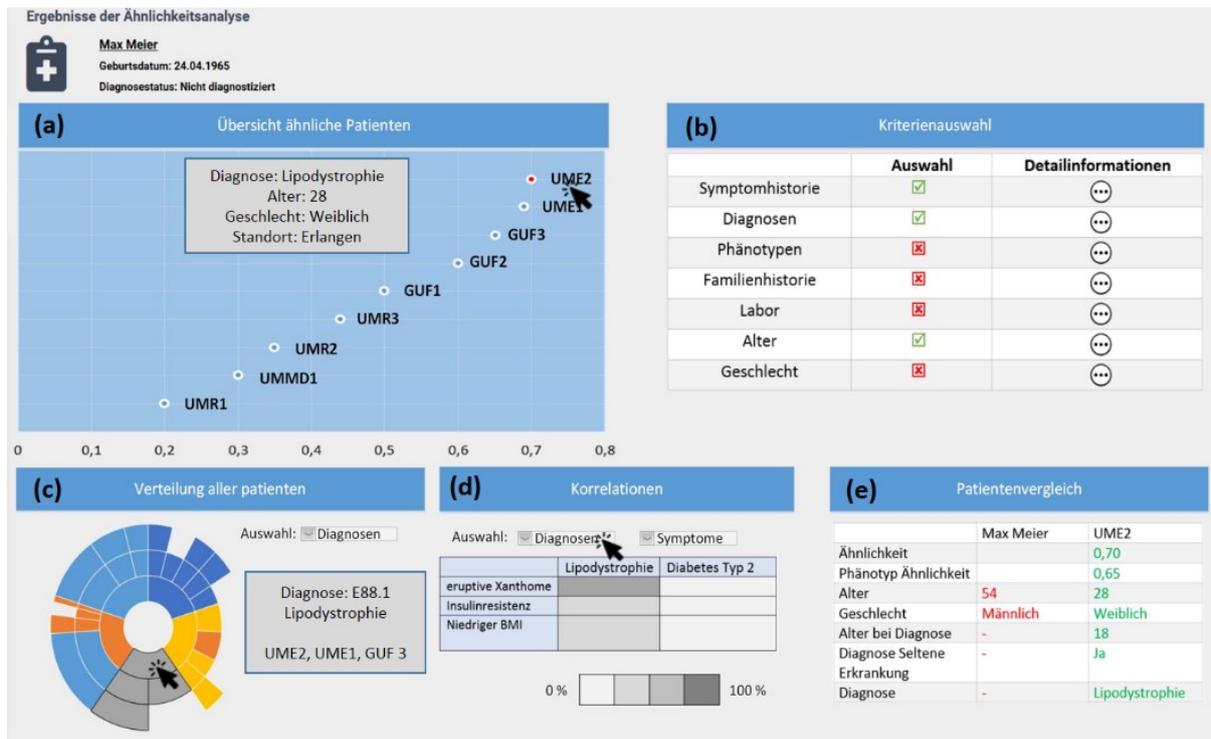


Abbildung 15: Mockup 3 als Stimuli für die Fokusgruppe

3.5.3 Ergebnisse des Fragebogens und der Protokolle

Im folgenden Kapitel wird die Auswertung des Fragebogens und der Protokolle beschrieben. Dabei wird im ersten Schritt die Anzahl der Teilnehmer genannt. Anschließend werden die Ergebnisse des Fragebogens und der Protokolle dargestellt und miteinander verglichen. Die Protokolle können dem Digitalen Anhang 35 und 36 entnommen werden.

Insgesamt nahmen 17 Personen an der Fokusgruppe teil. Dabei sind sieben Teilnehmer der Berufsgruppe Humanmedizin zuzuordnen, vier Teilnehmer stammen aus dem Bereich der (Medizin-)Informatik und sechs aus dem sonstigen medizinischen Bereich.

Die Visualisierungsmethoden der Mockups konnten auf dem ausgeteilten Fragebogen durch die Teilnehmer quantitativ auf einer Likert-Skala bewertet werden. Alle Fragebogenergebnisse können dem Digitalen Anhang 37 und 38 entnommen werden. Bei der Sichtung der Fragebögen fiel auf, dass für manche Abbildungen keine Angaben gemacht wurden.

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Fokusgruppe für jede Visualisierungsmethode (Kategorie) mit der Angabe des Medians über alle Teilnehmer und Aussagen aus den Protokollen und Fragebögen zusammen. Weitere Details sind dem Anhang 18 zu entnehmen.

Kategorie	Mockup	Median	Protokoll/Kommentare Fragebögen
Patient Similarity Plot	1, 2	3	<ul style="list-style-type: none"> • Um Ähnlichkeiten festzustellen, ist eine visuelle Hilfe wichtig. • Prozentzahl übersichtlicher. • Die tabellarische Ansicht wird vorgezogen.
Similarity Criteria Selection	1, 2, 3	5	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtungen der Kriterien werden als notwendig angesehen. • Diese Einstellung muss nicht permanent sichtbar sein.
Ranking Glyph	1	3	<ul style="list-style-type: none"> • Der Mehrwert der Visualisierungsmethode ist nicht verständlich.
Time Series Chart	1	4	<ul style="list-style-type: none"> • Visueller Vergleich von Zeitereignissen ist wichtig und ermöglicht es, Ausreißer festzustellen. • Sehr wichtig, um Laborwerte zu beurteilen.
Treemap	2	3	<ul style="list-style-type: none"> • Visualisierungsmethode bietet keinen Mehrwert, ist unübersichtlich und zeigt wenige Informationen an.
Timeline	2	4	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitliche Anordnung und Rhythmik wichtig.
Similar Record Distribution	2	3	<ul style="list-style-type: none"> • Wird als Konfus beschrieben.
Sunburst Plot	3	2,5	<ul style="list-style-type: none"> • Komplizierter, nicht intuitiver Graph. • Aussage nicht sofort/intuitiv sichtbar.
Heatmap	3	4	<ul style="list-style-type: none"> • Generell irrelevant.
Details on Demand Table	3	5	<ul style="list-style-type: none"> • Einfach und übersichtlich.

Tabelle 9: Ergebnisse des Fragebogens der Fokusgruppe

3.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse aus der Fokusgruppe zusammengefasst und erläutert, welche der Visualisierungsmethoden im Diagnoseunterstützungssystem verwendet und implementiert wurden (siehe Kapitel 3.6).

Bereitstellung einer visuellen Hilfe zur Feststellung der Ähnlichkeit zwischen Patienten (Patient Similarity Plot)

Die Ergebnisse aus der Fokusgruppe zeigen, dass eine Wahlmöglichkeit zwischen einem Patient Similarity Plot und einer Tabelle zur Übersicht der ähnlichen Patienten bereitgestellt werden sollte. Dabei sollten Prozentwerte für die Ähnlichkeiten angegeben werden. Der Patient Similarity Plot, der einen Scatterplot darstellt, erreichte in der Fragebogenauswertung der Fokusgruppe zwar kein hohes Ergebnis, wurde jedoch in der Diskussion der Fokusgruppe zur Darstellung der ähnlichen Patienten als wichtig angesehen. Hierbei wurde neben dem Patient Similarity Plot auch angegeben, dass eine Tabelle zur Darstellung hilfreich sein kann.

Darstellung und Berechnung der Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse basierend auf bestimmten Kriterien (Similarity Criteria Selection)

Die Ergebnisse aus der Fokusgruppe zeigen, dass bestimmte Kriterien anhand von Datenkategorien auswählbar sein sollten, damit die Ähnlichkeiten auf Basis verschiedener Datenkategorien berechnet und dargestellt werden können.

Darstellung von Patienteninformationen über die Zeit (Timeline)

Hier zeigen die Ergebnisse aus der Fokusgruppe, dass sich die Anwender die Anzeige von Datenkategorien über die Zeit mit einer Timeline wünschen.

Direkter Vergleich von Patienteninformationen (Details on Demand Table)

Die Ergebnisse aus der Fokusgruppe zeigen, dass der direkte Vergleich von Ähnlichkeitswerten und weiteren Informationen möglich sein sollte.

Verlaufsdaten über medizinische Parameter (Time Series Chart)

Die Ergebnisse aus der Fokusgruppe zeigen, dass der Verlauf von verschiedenen medizinischen Parametern über einen Patienten interessant ist.

3.6 Ergebnisse Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems

Im vorherigen Kapitel wurden die Ergebnisse aus der Fokusgruppe im Rahmen der UCD-Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ beschrieben. In diesem Kapitel werden die weiteren Ergebnisse dieser Phase mit der Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems vorgestellt. Dazu wird im ersten Schritt die Spezifikation der Software-Architektur dargelegt und anschließend der spezifizierte Datensatz und eine darauf aufbauende Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung vorgestellt. Daraufhin wird die Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems beschrieben und dabei angegeben, wie die Anforderungen und Gestaltungslösungen umgesetzt wurden. Zuletzt erfolgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

3.6.1 Spezifikation der Software-Architektur

Um eine Ähnlichkeitsanalyse an den MIRACUM-Standorten durchzuführen zu können, müssen die Daten über nicht-diagnostizierte Patienten den Standort verlassen, um an einem anderen Standort verglichen werden zu können. Umgekehrt müssen Daten eines oder mehrerer diagnostizierter Patienten an einen anderen Standort übermittelt werden, wenn sie als potentiell ähnlich identifiziert wurden. Die Daten werden an den MIRACUM-Standorten in den DIZ verfügbar sein, die Daten aus verschiedenen klinischen Informationssystemen an den MIRACUM-Standorten wie z. B. Krankenhausinformationssystem oder Laborinformationssystem zusammentragen. Auch die Daten über Patienten mit SE sollen in den DIZ vorgehalten werden und zur Ähnlichkeitsanalyse zur Verfügung stehen.

Die Daten sollen im Rahmen des Diagnoseunterstützungssystems außerdem mit einem interoperablen und offenen Standard zwischen den MIRACUM-Standorten ausgetauscht werden (FHIR). Dies ermöglicht eine automatische Übernahme aus verschiedenen Software-Systemen über die Verwendung einer REST-API (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 6 und 27). Die Software-Architektur des Diagnoseunterstützungssystems ist modular aufgebaut, um eine Wartbarkeit des Systems zu ermöglichen (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 32), und besteht aus verschiedenen unabhängigen Open-Source-Software-Systemen oder -Modulen.

Beschreibung der Software-Architektur anhand des Ablaufs der Ähnlichkeitsanalyse

Nachfolgend wird der Ablauf der Ähnlichkeitsanalyse im Diagnoseunterstützungssystem beschrieben und anschließend die Komponenten vorgestellt (siehe Abbildung 16).

Das Web-Interface, das die Benutzeroberfläche für das Diagnoseunterstützungssystem zur Verfügung stellt, sendet die Anfrage zur Durchführung einer Ähnlichkeitsanalyse an den MIRACUM-Suchbroker (Schritt 1). Der Suchbroker ist eine zentrale Komponente für die Verteilung der Suchanfragen an die MIRACUM-Standorte. Die Suchanfragen werden von dem Suchbroker an die FHIR-Server der Standorte weitergeleitet, die die Anfrage zur Ähnlichkeitsanalyse an die Similarity-Engine weitergeben (Schritte 2 und 3). An jedem Standort vergleicht die Similarity-Engine die vorhandenen Patientendaten, die im OMOP-SE Repository gespeichert sind und in jedem DIZ verfügbar sein sollen (Schritte 4 und 5). Für jeden ähnlichen Patienten wird ein Pseudonym mit dem Pseudonymisierungstool Mainzliste erstellt (Schritt 6) (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), 2019). Anschließend erfolgt eine Rückmeldung des Ergebnisses von der Similarity-Engine an den FHIR-Server (Schritt 7). Der Suchbroker stellt dabei die Ergebnisse des FHIR-Servers zum Abruf zur Verfügung (Schritt 8). Das Web-Interface fragt dabei regelmäßig den Suchbroker an, ob die Ergebnisse der Standorte bereits vorhanden sind, und ruft diese gegebenenfalls ab (Schritte 9 und 10).

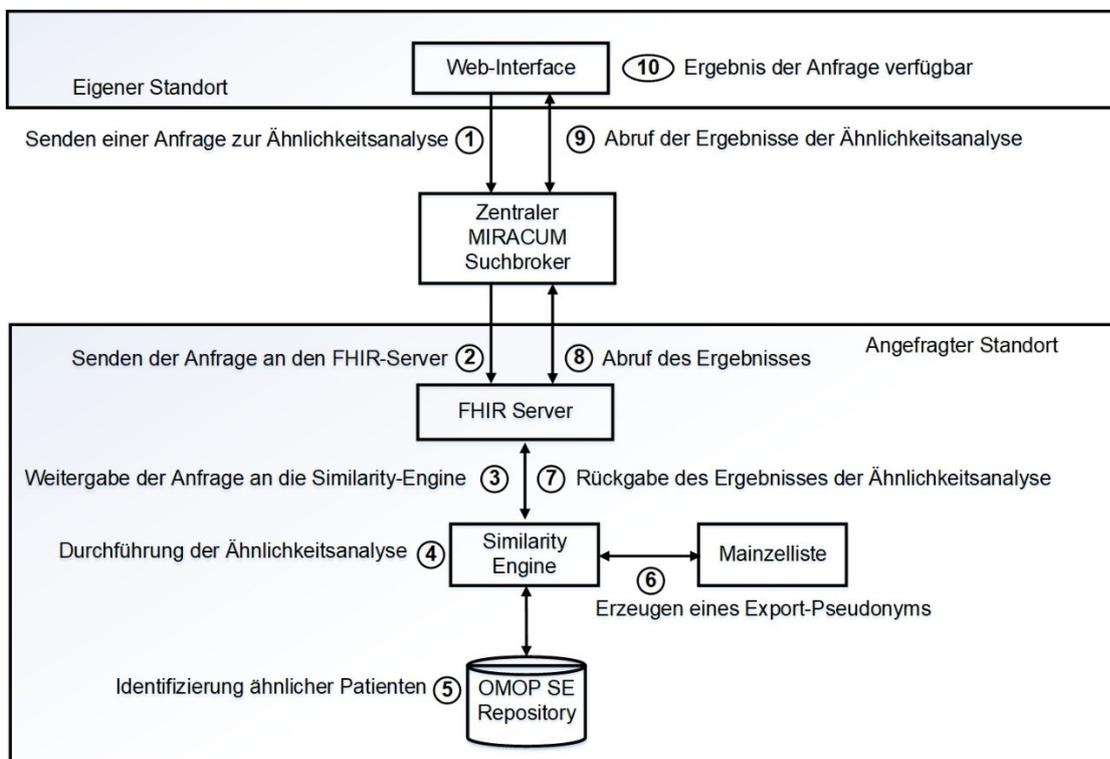


Abbildung 16: Software-Architektur des Diagnoseunterstützungsystems

Web-Interface

Das Web-Interface, das online über einen Browser aufgerufen werden kann, stellt eine web-basierte Benutzeroberfläche zur Interaktion mit dem Diagnoseunterstützungssystem zur Verfügung und kann daher unabhängig von einer Installation permanent an jedem klinischen Arbeitsplatz verwendet werden (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 5 und 29). Das Web-Interface ermöglicht die Eingabe von Patienten mit verschiedensten Erkrankungen am ZSE (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 4) und das Einsehen von Patienten am eigenen Standort. Der Benutzer kann die Funktionalität der Ähnlichkeitsanalyse verwenden, um somit ähnliche Patienten am eigenen oder an den anderen MIRACUM-Standorten zu identifizieren.

FHIR-Server und OMOP SE-Repository

Der FHIR-Server ist eine Software-Komponente, die es ermöglicht, Anfragen zur Ähnlichkeitsanalyse vom MIRACUM-Suchbroker zu verarbeiten. Die Komponente kommuniziert außerdem mit dem lokalen OMOP-SE-Repository, das als Datenbank an jedem MIRACUM-Standort für die Speicherung der Patientendaten zur Verfügung steht und somit die Wissensbasis zur Diagnoseunterstützung darstellt. Der FHIR-Server implementiert das Datenaustausch Format FHIR. Das OMOP-SE-Repository implementiert das OMOP-CDM und ermöglicht somit die Speicherung der Patientendaten mit Hilfe von klinischen Konzepten. Die FHIR-Server Komponente ermöglicht außerdem die automatische Übernahme von Patientenfällen aus anderen klinischen Informationssystemen. Auf dem FHIR-Server steht eine REST-API zur Verfügung, mit der beispielsweise Anfragen zum Erstellen, Bearbeiten oder Löschen eines Patientendatensatzes gesendet werden können (HL7.org, 2019). Der FHIR-Server stellt somit zwei Funktionalitäten zur Verfügung. Die erste besteht aus dem Erstellen, Bearbeiten und Löschen eines Patientendatensatzes, die von externen Quellsystemen wie klinischen Arbeitsplatzsystemen aufgerufen werden kann oder vom Web-Interface selbst, wenn der Benutzer Patientendaten über ein Formular im System eingetragen hat. Diese werden anschließend im OMOP-SE-Repository gespeichert. Die zweite Funktionalität besteht in der Kommunikation mit dem Suchbroker und der Entgegennahme und Rückmeldung von Ergebnissen der Ähnlichkeitsanalyse.

Da FHIR selbst nur das Austauschformat zur Verfügung stellt, muss eine Datenbank vorhanden sein, die die Patientendaten speichert und eine Analyse von Patientenfällen ermöglicht. Dafür wurde im Rahmen der Architektur die Speicherung in einer Datenbank (OMOP-SE-Repository) mit dem OMOP-CDM festgelegt. Das OMOP-SE-Repository stellt eine Datenbank zur Verfügung, in der die Patientendaten aller diagnostizierten Fälle gespeichert werden. Der in Kapitel 3.6.2 definierte Datensatz bildet dabei die Grundlage.

Dieses Konzept ermöglicht eine einheitliche Datenspeicherung über alle Standorte hinweg (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 27). Damit die eingehenden Daten, die im FHIR-Format an den FHIR-Server gesendet werden, im OMOP-SE Repository interpretiert werden können, muss ein Mapping zwischen diesen beiden Formaten durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass die Datenfelder und Merkmale aus dem FHIR-Format auf das OMOP-Format abgebildet werden müssen. Dieses Mapping ist in Kapitel 3.6.2 beschrieben.

Similarity-Engine

Die Patientendaten des nicht-diagnostizierten Patienten und aller Patienten aus dem OMOP-SE Repository werden in der Similarity-Engine im Kontext der Ähnlichkeitsanalyse verwendet. Die Similarity-Engine stellt dabei die entscheidungsunterstützende Komponente des Diagnoseunterstützungssystems dar.

Die Similarity Engine erwartet als übergebene Daten mindestens die Basisdaten des Patienten, zu denen Geburtsdatum und Geschlecht gehören. Alle anderen Datenkategorien (Familienhistorie, Diagnosen und Symptome) sind optional (siehe Kapitel 3.6.2). Weitere identifizierende Merkmale wie Vorname und Nachname werden nicht berücksichtigt. Somit werden mindestens die Basisdaten der Patienten verglichen. Liegen Daten für die anderen Datenkategorien bei beiden zu vergleichenden Patienten vor, so werden auch diese verglichen. Die Daten einer Kategorie werden jedoch nur dann verglichen, wenn sie sowohl beim Patienten als auch bei den Vergleichspatienten vorliegen. Anschließend werden die Ähnlichkeiten gemäß der Ähnlichkeitsfunktion aus Kapitel 3.6.3 zwischen den vorhandenen Patienten-Paaren berechnet und von der Similarity-Engine zurückgeliefert.

MIRACUM-Suchbroker

MIRACUM verfolgt das Prinzip eines dezentralen Ansatzes. Dies bedeutet, dass die Daten nicht in einem zentralen Datenspeicher hinterlegt werden, sondern an den jeweiligen Standorten verbleiben und mit Hilfe einer föderierten, verteilten Suche abgefragt werden. Somit werden nur aggregierte Ergebnisse an die Standorte geliefert. Dies bedeutet für die vorliegende Arbeit, dass keine identifizierenden Daten wie z. B. Name oder Vorname in den Ergebnissen kommuniziert werden, sondern stattdessen ein Pseudonym an die Standorte geliefert wird. Der MIRACUM-Suchbroker implementiert diese Funktionalität der verteilten Datenabfrage.

Mainzelle

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, werden die identifizierbaren Daten eines Patienten nicht mit an den anfragenden Standort geliefert. Da es jedoch im Rahmen der Diagnoseunterstützung erforderlich ist, eine Rückverfolgbarkeit des Patienten zu gewährleisten, kann ein Pseudonymisierungsdienst verwendet werden. Eine Open-Source-Implementierung eines Pseudonymisierungsdienstes ist die ‚Mainzelle‘ (Lablans et al., 2015).

Die Mainzelle ordnet den identifizierenden Attributen (Name, Geburtsdatum usw.) persönliche Identifikatoren (PID) zu und stellt durch einen Record-Linkage-Algorithmus sicher, dass derselbe Identifikator zurückgegeben wird, auch wenn der Patient mehrfach eingegeben wird. Für die Erstellung von Pseudonymen kann die Mainzelle eine beliebige Anzahl von Pseudonym-Domänen (sogenannte ‚ID-Typen‘) für permanente Pseudonyme verwalten, denen jeweils ein eigener ID-Generator (d. h. ein konfigurierter Algorithmus zum Erstellen von Pseudonymzeichenketten) zugeordnet ist.

Wenn ein Patient im Diagnoseunterstützungssystem angelegt wird, wird von der Mainzelle ein dauerhaftes Patienten-Pseudonym generiert. Dieses Pseudonym ist für den internen Gebrauch am MIRACUM-Standort reserviert und darf nicht exportiert werden. Wenn der Patient also in einer föderierten Suche als ähnlicher Patient betrachtet wird, wird ein zusätzliches Pseudonym benötigt, um das Suchergebnis zu melden. Dieses Export-Pseudonym ist nur für einen begrenzten Zeitraum und nur innerhalb einer bestimmten Suchtransaktion gültig. Für die Diskussion und den möglichen Datenaustausch über den Patientenfall muss der behandelnde Arzt in der Lage sein, den Patienten aus dem Export-Pseudonym durch Abrufen des entsprechenden permanenten Pseudonyms zu identifizieren. Folglich kann der Arzt an MIRACUM-Standort A, der einen ähnlichen Patienten an MIRACUM-Standort B gefunden hat, dem behandelnden Arzt an MIRACUM-Standort B das Exportpseudonym mitteilen, damit dieser den Patienten anhand des Exportpseudonyms identifizieren kann. Somit werden eine Kommunikation und Diskussion über den Patientenfall zwischen beiden Standorten ermöglicht.

Weiterhin werden die übertragenen Daten in der Kommunikation mit der Mainzelle per HTTPS (Hypertext Transfer Protocol Secure) verschlüsselt (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 28) (Grover et al., 2011).

3.6.2 Spezifikation eines Datensatzes zur Diagnoseunterstützung

Nachdem im vorherigen Kapitel die Software-Architektur beschrieben wurde, erfolgt in diesem Kapitel die Beschreibung des Datensatzes, der für das Diagnoseunterstützungssystem festgelegt wurde. Wie in Kapitel 2.7.2 beschrieben, handelt es sich dabei um den Datensatz der bei einem Register über Patienten ohne Diagnose am FRZSE am Universitätsklinikum Frankfurt eingesetzt wird.

Der Datensatz wird im Diagnoseunterstützungssystem für die Ähnlichkeitsanalyse verwendet und kann beispielsweise durch Formulare oder über eine REST-API in das Diagnoseunterstützungssystem übertragen werden. Als wesentliche zentrale Datenverarbeitungseinheit wurde im vorherigen Kapitel der FHIR-Server genannt und weiterhin das OMOP-SE Repository erläutert, das zur Datenspeicherung der Patientendaten verwendet wird. Die nachfolgende Tabelle gibt an, welche Ressourcen in FHIR und welche Tabellen in OMOP verwendet wurden. Eine detaillierte Beschreibung der Abbildung des Datensatzes auf OMOP und FHIR ist dem Anhang 19 zu entnehmen.

Datenkategorien	FHIR-Ressource	OMOP Tabelle
Basisdaten eines Patienten	Patient	Person
Symptomhistorie	Condition	Condition_Occurrence
Diagnosehistorie	Condition	Condition_Occurrence
Finale Diagnose	Condition	Condition_Occurrence
Familienhistorie	FamilyMemberHistory	Observation

Tabelle 10: Abbildung des Datensatzes zur Diagnoseunterstützung in FHIR und OMOP

3.6.3 Spezifikation einer Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung

In den vorherigen Kapiteln wurden die Spezifikation der Software-Architektur sowie der Datensatz zur Diagnoseunterstützung beschrieben. Im nachfolgenden Kapitel wird die Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung vorgestellt, die eine Ähnlichkeitsfunktion basierend auf medizinischen Daten von Patienten darstellt. Diese Ähnlichkeitsfunktion wird von der entscheidungsunterstützenden Komponente implementiert.

Zur Berechnung der Ähnlichkeiten zwischen zwei Patienten wurden fünf Ähnlichkeitsfunktionen basierend auf Alter, Geschlecht, Familienhistorie, Symptome und Diagnosen definiert. In Anhang 20 werden die einzelnen Ähnlichkeitsfunktionen genauer dargestellt. Nachfolgend werden die einzelnen Ähnlichkeitsfunktionen schriftlich erläutert.

Für die Ähnlichkeitsfunktionen soll folgendes gelten: Gegeben sei ein Patientenpaar $\{P_i, P_j\}$, dessen Ähnlichkeit mit den Ähnlichkeitsfunktionen S_1 bis S_5 berechnet wird, wobei gilt: $S_n(P_i, P_j) = x$ und $S_n(x) = \{x \in R \mid 0 \leq x \leq 1\}$.

Ähnlichkeitsfunktion des Alters

Die Ähnlichkeit des Alters wurde von Gottlieb et al. übernommen und liefert einen Wert zwischen 0 und 1 (Gottlieb et al., 2013).

Ähnlichkeitsfunktion der Familienhistorie

Die Angaben zur Familienhistorie enthalten gemäß dem Datensatz (siehe Kapitel 3.6.2) die Frage nach der Blutsverwandtschaft der Eltern eines Patienten. Dabei können die folgenden Werte angegeben werden: ‚Ja, bestätigt‘ (Funktionswert 1), ‚Ja, vermutet‘ (Funktionswert 2), ‚Nein, bestätigt‘ (Funktionswert 3) und ‚Nein, vermutet‘ (Funktionswert 4).

Dabei werden zwei Gruppen gebildet. Gruppe A beinhaltet positive Ergebnisse (Ja, bestätigt | Ja, vermutet) und Gruppe B negative Ergebnisse (Nein, bestätigt | Nein, vermutet). Liegen zwei zu vergleichende Werte innerhalb der jeweiligen Gruppen, ist die Ähnlichkeit 0,5. Sind die beiden Werte gleich, gilt die Ähnlichkeit 1. Sind die beiden Werte ungleich, ist die Ähnlichkeit 0.

Ähnlichkeitsfunktion der Symptome

Die Ähnlichkeiten der Symptome wurden gemäß Robinson et al. mit der Verwendung der HPO definiert (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 3) (Robinson et al., 2008).

Ähnlichkeitsfunktion des Geschlechts

Das Geschlecht wird durch die Attribute ‚Männlich‘ oder ‚Weiblich‘ angegeben. Daher liegt die Ähnlichkeit immer bei 0 oder 1.

Ähnlichkeitsfunktion der Diagnosen

Die Ähnlichkeiten der Diagnosen wurden mit dem VSM definiert (Garcelon et al., 2017).

Zusammenfassen der Ähnlichkeitsfunktionen

Wie in Kapitel 2.7.3 beschrieben, wird die Gesamtähnlichkeit der Patienten durch das arithmetische Mittel berechnet. Das arithmetische Mittel verwendet jeden Wert einer Datenreihe, so dass auch Werte mit 0 berücksichtigt werden. Zudem können auch fehlende Werte in Daten mit einbezogen werden, wenn Angaben zu Patienten fehlen, weil diese beispielsweise nicht erhoben wurden. Dies ermöglicht es, dass die Ähnlichkeit zwischen Patienten nur auf ausgewählten Daten berechnet werden können, die für den Kliniker von Interesse sind (z. B. Diagnosen und Symptome) und alle weiteren Daten nicht berücksichtigt werden. Somit wird eine Feinjustierung der Ähnlichkeitsanalyse nach bestimmten Kriterien ermöglicht. Die Ähnlichkeit zweier Patienten P_i und P_j ist demnach folgendermaßen definiert, wenn alle Ähnlichkeitsfunktionen S_1 bis S_5 aufgrund der Datenverfügbarkeit zur Anwendung kommen:

$$S(P_i, P_j) = \frac{S_1(P_i, P_j) + S_2(P_i, P_j) + S_3(P_i, P_j) + S_4(P_i, P_j) + S_5(P_i, P_j)}{n}$$

Formel 1: Zusammenfassung der Ähnlichkeitsfunktionen

Diese Formel wird dadurch vereinfacht, dass Daten aus einer Datenreihe nicht vorhanden sein können oder zur Anwendung kommen. Daher gilt im Allgemeinen die nachfolgende Summenschreibweise:

$$S(P_i, P_j) = \frac{1}{n} \sum_{x=1}^n S_x$$

Formel 2: Zusammenfassung der Ähnlichkeitsfunktionen (vereinfachte Form)

3.6.4 Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems

Im letzten Kapitel über die Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems werden die einzelnen Funktionalitäten des Diagnoseunterstützungssystems vorgestellt. Im ersten Teil wird der Aufbau beschrieben und die Menü-Strukturen der Software erläutert. Danach werden die einzelnen Software-Funktionen vorgestellt und dabei auf die Anforderungen aus Kapitel 3.4.1, als auf die verwendeten Visualisierungsmethoden aus Kapitel 3.5.4 verwiesen. Detaillierte Angaben über die Funktionalitäten des Diagnoseunterstützungssystems können dem Anhang 21 entnommen werden. Der Quellcode des Diagnoseunterstützungssystems findet sich im Digitalen Anhang 39.

Übersicht des Diagnoseunterstützungssystems

Das Diagnoseunterstützungssystem beinhaltet fünf Menü-Elemente, die am linken Rand des Bildschirms platziert sind (siehe nachfolgende Abbildung). Sie ermöglichen die Navigation auf das Dashboard, die Patientenübersicht, die Ähnlichkeitsanalyse, den Aufruf von Benachrichtigungen und die Abmeldung von der Applikation. Das Dashboard, das in der nachfolgenden Abbildung zu sehen ist, zeigt dem Benutzer mit vier Rechtecken verschiedene Informationen an. Dazu gehört eine Angabe, wie viele Patienten ohne Diagnose im System vorhanden sind. Des Weiteren wird das Datum für die nächste Fallbesprechung angezeigt. Der Benutzer wird außerdem darüber informiert, wann die letzte Ähnlichkeitsanalyse mit dem System durchgeführt wurde. Das letzte Rechteck zeigt die Angabe über die Anzahl der Patienten mit einer hohen Priorisierung an. Auf alle Rechteckelemente kann vom Benutzer ein Klick getätigt werden, der auf eine entsprechende Unterseite weiterleitet.

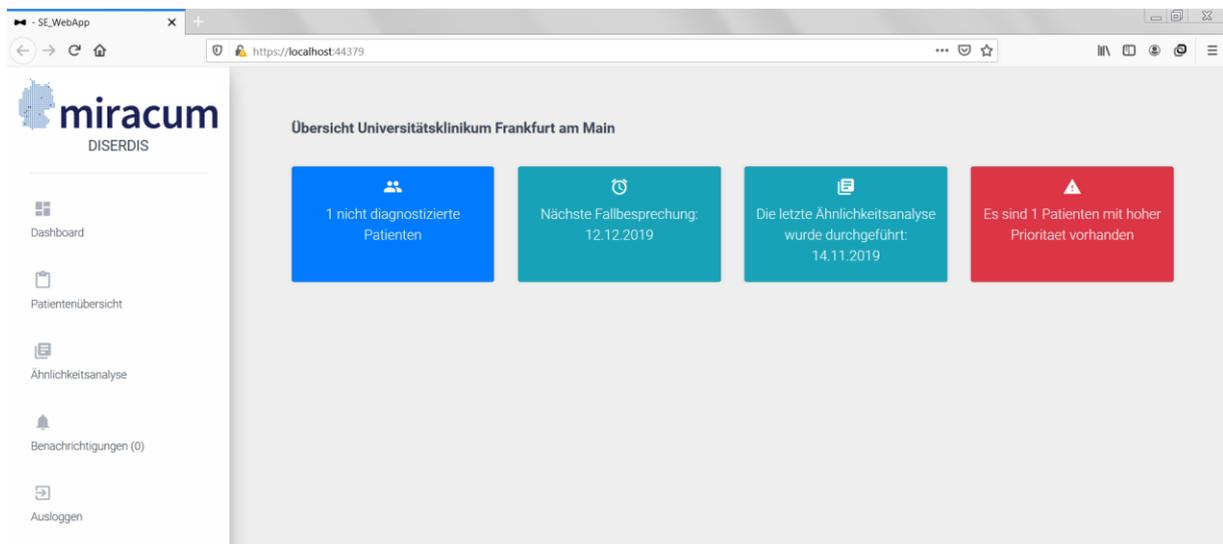


Abbildung 17: Dashboard Übersicht des Diagnoseunterstützungssystems

Eingabe der Patientendaten

Im System wurde eine Eingabemöglichkeit für die Patientendaten implementiert (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 6). Dazu gehören die Eingabe der Stammdaten des Patienten, Symptom-, Diagnose- und Familienhistorie und finale Diagnose gemäß dem spezifizierten Datensatz (siehe Kapitel 3.6.2).

Priorisierung von Patientenfällen

Bei der Eingabe der Patientendaten kann der Patient über die Angaben ‚Hoch‘, ‚Mittel‘ und ‚Niedrig‘ priorisiert werden (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 14).

Berücksichtigung von Fallbesprechungen

Das Diagnoseunterstützungssystem ermöglicht es, Fallbesprechungen anzulegen und eine Liste von Patienten zu erstellen, die in dieser Fallbesprechung diskutiert werden sollen. Somit können die zu klärenden Fälle nacheinander besprochen werden und müssen nicht im System gesucht werden (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 15).

Berechnung der Ähnlichkeitsanalyse

Zur Berechnung der Ähnlichkeitsanalyse versendet der Benutzer eine Anfrage (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 1). Über ein Benachrichtigungssystem erhält der Benutzer die Information, dass das Ergebnis eingegangen ist. Währenddessen kann er im System weiter frei arbeiten (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 31).

Bereitstellung einer visuellen Darstellung der Ähnlichkeit zwischen Patienten

Das Diagnoseunterstützungssystem stellt zwei Übersichten zur Verfügung, um festzustellen, welche ähnlichen Patienten das System gefunden hat (siehe ‚Patient Similarity Plot‘, Kapitel 3.5.4). Zunächst wird eine tabellarische Übersicht angezeigt, jedoch kann der Benutzer auch einen Scatterplot aufrufen, der die Ähnlichkeit der Patienten in einer Art Wolkendiagramm abbildet.

Darstellung der Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse basierend auf bestimmten Kriterien

Das Diagnoseunterstützungssystem ermöglicht es, die Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse nach bestimmten Kriterien zu filtern (siehe ‚Similarity Criteria Selection‘, Kapitel 3.5.4). Als Kriterien stehen hier die unterschiedlichen Datenkategorien wie Symptome oder Diagnosen zur Verfügung. Der Benutzer kann somit für jeden Patientenfall individuell festlegen, welche Kriterien für ihn interessant sind, und sich die Ergebnisse unmittelbar anzeigen lassen.

Darstellung von Patienteninformationen über die Zeit

Das Diagnoseunterstützungssystem ermöglicht die Darstellung von Patientendaten eines ausgewählten ähnlichen Patienten über die Zeit (siehe ‚Timeline‘, Kapitel 3.5.4). Hierbei können sowohl Symptome als auch Diagnosen in einer Zeitachse betrachtet werden.

Direkter Vergleich von Patienteninformationen

In einer tabellarischen Übersicht kann der Benutzer die Daten zweier Patienten miteinander vergleichen (siehe ‚Details on Demand Table‘, Kapitel 3.5.4). Hierbei ist es möglich, den nicht-diagnostizierten Patienten mit einem ausgewählten ähnlichen Patienten zu vergleichen. Vergleichsparameter sind beispielsweise das Alter oder Geschlecht.

Verlaufsdaten über medizinische Parameter

Eine weitere Möglichkeit, detaillierte Information eines ähnlichen Patienten einzusehen, ist die Darstellung der Verlaufparameter (siehe ‚Time-Series Chart‘, Kapitel 3.5.4). Hierbei ermöglicht das Diagnoseunterstützungssystem die Darstellung von Informationen, die über die Zeit erfasst werden (z. B. Langzeit-Blutdruckmessung).

Identifizierung von Experten zu Seltenen Erkrankungen

Das Diagnoseunterstützungssystem bietet die Möglichkeit, zur Diagnose eines Patienten einen Experten zu finden (siehe Kapitel 3.4.1, siehe Anforderungsnummer 25).

Kodierung von Patientenfällen

Das Diagnoseunterstützungssystem ermöglicht es, diagnostizierte Patientenfälle zu dokumentieren und dabei einem Orpha-Code oder ICD-Code zu hinterlegen (siehe Kapitel 3.4.1, Anforderungsnummer 22).

3.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Anforderungen wurden bei der Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems berücksichtigt und eine Software-Architektur für das Diagnoseunterstützungssystem erstellt. Dabei verwendet das Diagnoseunterstützungssystem eine Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung basierend auf einem Datensatz für SE, der demografische Daten, Symptome, Diagnosen und Informationen über die Familienhistorie eines Patienten erhebt.

Das Diagnoseunterstützungssystem besitzt ein Web-Interface zur Benutzerinteraktion und ermöglicht es, Ähnlichkeitsanalysen am eigenen oder anderen MIRACUM-Standorten durchzuführen. Dem Benutzer werden verschiedene Visualisierungsmethoden zur Darstellung der Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse z. B. in Form von tabellarischen Ansichten, einer Timeline oder einem Time-Series Chart angezeigt.

3.7 Ergebnisse Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems

Dieses Kapitel beschreibt die Ergebnisse der Evaluation, die angelehnt an die UCD-Phase ‚Evaluation von Gestaltungslösungen‘ durchgeführt wurde. Im ersten Schritt werden die demografischen Daten der Studienteilnehmer vorgestellt und anschließend die Ergebnisse des TA-Tests dargelegt. Dabei werden die Ergebnisse der deduktiven Kategorien aus der qualitativen Inhaltsanalyse und im nächsten Schritt die Ergebnisse des Fragebogens erläutert. Am Ende des Kapitels werden alle Ergebnisse zusammengefasst.

3.7.1 Demografische Daten der Studienteilnehmer

Die demografischen Daten der Studienteilnehmer wurden dem Fragebogen entnommen, der am Ende des TA-Tests ausgeteilt wurde. Diese Daten können der Tabelle in Anhang 22 entnommen werden. Insgesamt haben acht Teilnehmer an der Studie teilgenommen. Ein Studienteilnehmer nahm an der Studie teil, konnte jedoch aus Zeitgründen den Fragebogen nicht ausfüllen, so dass die folgenden Daten nur für sieben Teilnehmer zur Verfügung stehen.

Die Teilnehmer sind überwiegend weiblich (vier von sieben). Die Verteilung der Altersgruppe liegt zwischen 30-39 und älter als 59 Jahren. Die Studienteilnehmer sind in unterschiedlichen ärztlichen Positionen tätig und haben verschiedene medizinische Schwerpunkte. Hierbei fällt auf, dass drei Studienteilnehmer innerhalb der Pädiatrie tätig sind. Die Erfahrungen der Studienteilnehmer im Feld der SE reichen dabei von drei bis hin zu 30 Jahren. Insgesamt gaben vier der Studienteilnehmer an, schon einmal mit einem Diagnoseunterstützungssystem gearbeitet zu haben, während drei Studienteilnehmer noch keine Berührungspunkte mit solchen Systemen vorweisen können.

3.7.2 Ergebnisse des Thinking-Aloud-Tests

Nachfolgend werden die Ergebnisse der qualitativen Inhaltsanalyse beschrieben. Die Strukturierung der Ergebnisse erfolgt dabei nach den deduktiven Kategorien (Kategorie 1-3), die in Kapitel 2.8.3 beschrieben wurden. Bei jeder Kategorie wird auf Zitate der Studienteilnehmer verwiesen, die dem Digitalen Anhang 40 entnommen werden können.

Kategorie 1: Patientenübersicht

Informationen

Bezüglich der Patientenübersicht im Diagnoseunterstützungssystem gab ein Studienteilnehmer an, dass alle erwarteten Angaben vorhanden seien (Zitat 1). Der Studienteilnehmer erklärte: „Gut, alles, was ich erwartet habe, war da“ (Zitat 1).

Zwei weitere Studienteilnehmer stellten fest, dass genauere Befunde wie Arztbriefe, Labor- oder Bildgebungsbefunde benötigt würden, auch um festzustellen, wer die Diagnose gestellt habe (Zitat 2-4). Ein Studienteilnehmer gab an: „[...] Mir fehlen hier noch einige beschreibende Attribute. So kann man es, glaube ich, sagen, zu den Symptomen“ (Zitat 4).

In der Diagnose- und Symptomhistorie (Kategorie 1.1 und 1.2) gaben die Studienteilnehmer an, dass die bereitgestellten Informationen unzureichend seien (Zitat 5-8). Ein Studienteilnehmer sagte:

Also, grundsätzlich reicht es mir nicht. Es ist aber, hängt also sozusagen davon ab, ob das ein erster, eine erste Übersicht sein soll, was sind das für Symptome? Dann ist es natürlich ausreichend. Aber vom Prinzip her wünsche ich mir Details. Gerade zur Dyspnoe, ist das eine hohe Dyspnoe, eine Belastungsdyspnoe, beim Fieber, wie hoch sind denn wirklich die Temperaturen? Ist das eine chronische erhöhte Körpertemperatur oder Schwanken Symptomatik? Bei den Parästhesien genauso, also welche Extremitäten sind betroffen. Parästhesien können ja sehr unterschiedliche Qualitäten haben [...]. (Zitat 7)

Analog zur Symptom- und Diagnosehistorie wurden die hinterlegten Informationen zur Familienhistorie (Kategorie 1.3) von den Studienteilnehmern als nicht ausreichend angesehen. Zur Darstellung der verwandtschaftlichen Zusammenhänge sollten noch weitere Informationen hinterlegt werden (Zitat 9). Beispielsweise sagte ein Studienteilnehmer, dass Angaben fehlen würden, die erkenntlich machen, ob bei einem Familienmitglied ähnliche Diagnosen oder Symptome aufgetreten sind. Außerdem würde man eine Art Stammbaum erwarten, der die Zusammenhänge zwischen den Familienmitgliedern und ihren Erkrankungen aufzeigt (Zitat 10-12). Ein Studienteilnehmer stellte fest, dass die Blutsverwandtschaft ein Marker für eine genetische Erkrankung sein könne, dieser aber nicht bei allen Erkrankungen interessant sei (Zitat 13). Der Studienteilnehmer erklärte:

Sagen wir mal so, in der Konstellation, wie sie jetzt gerade besteht, ist das nicht meine erste Frage. Das ist trotzdem interessant, weil wann immer, wenn es um Diagnosen geht, das nicht uninteressant ist, wenn es um Blutsverwandtschaft geht. Denn gerade jetzt in der Kinderheilkunde sind 80 % genetisch. Das ist super interessant. Aber jetzt in den Symptomen, in den Symptomkomplexen, die hier angegeben wurden, wäre das jetzt nicht meine erste Frage gewesen. (Zitat 13)

Usability

Die Teilnehmer waren sich einig, dass die Ansichten der Patientenübersicht, der Symptom-, Diagnose- und Familienhistorie einfach und übersichtlich dargestellt würden (Zitat 14-17). Ein Studienteilnehmer gab an: „*Also ansonsten von der Maske her ist es übersichtlich [...]*“ (Zitat 18).

Funktionalität

Ein Studienteilnehmer gab an, dass neben den Informationen über die Symptome auch das Alter des Patienten und das Alter, in dem die Symptome auftreten, wichtig seien. Er empfahl, das Alter und das Alter beim Auftreten der Symptome zu berechnen (Zitat 19). Ein Studienteilnehmer schlug vor, eine Funktion zu integrieren, um Diagnosen als gültig oder nicht gültig zu kennzeichnen. Diese könnte z. B. anzeigen, ob eine Diagnose in Übereinstimmung mit medizinischen Richtlinien gestellt wurde (Zitat 20).

Kategorie 2: Durchführung der Ähnlichkeitsanalyse

Informationen

Für diese Kategorie sind keine Daten vorhanden.

Usability

Bevor die Ähnlichkeitsanalyse durch den Teilnehmer durchgeführt werden konnte, musste der Benutzer in einer Aufgabe alle MIRACUM-Standorte auswählen, an denen ein Datenabgleich stattfinden sollte. Im Verlauf der Studie stellten die Studienteilnehmer fest, dass die Funktion zur Auswahl aller Standorte nicht sofort sichtbar ist, da sie sich im unteren Teil der Ansicht befindet (Zitat 21). Zwei Studienteilnehmer gaben an, dass die Auswahl aller Standorte in der Kopfzeile der Tabelle platziert werden müsse (Zitat 21-22).

Funktionalität

Zwei Studienteilnehmer machten Aussagen über die Geschwindigkeit der Berechnungszeit der Ähnlichkeitsanalyse. Ein Teilnehmer beurteilte diesen Prozess als zu langsam (Zitat 23), während ein anderer Teilnehmer angab: „*Gut, das hat jetzt gar nicht so lange gedauert, 45 Sekunden oder so. 30 vielleicht sogar*“ (Zitat 24).

Kategorie 3: Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse

Informationen

Bei der Darstellung der Übersicht ähnlicher Patienten (Kategorie 3.1) betrachteten die Teilnehmer das Geburtsdatum eines Patienten als nicht relevant, während das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose wesentlich relevanter sei (Zitat 25-26). Auch die Ansichten der Patientenhistorie (Kategorie 3.3), der Verlaufparameter (Kategorie 3.4) und der Kriterien für die Ähnlichkeitsanalyse (Kategorie 3.5) enthalten entsprechende Aussagen der Teilnehmer (Zitat 27-31). Darüber hinaus solle beim Patientenvergleich (Kategorie 3.2) zwischen dem Alter der Patienten und dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose unterschieden werden (Zitat 30).

Die Informationen zu den Verlaufparametern (Kategorie 3.4) wurden als interessant und relevant bewertet (Zitat 31-35). Ein Studienteilnehmer erklärte an einem Beispiel, warum der Verlauf für die Diagnose relevant sei:

Historien sind halt immer sehr hilfreich. Gerade bei Seltenen Erkrankungen. Weil dann nur der Verlauf dann auch die Auskunft gibt. Wenn Sie es jetzt beispielsweise aus meinem Feld, FACHGEBIET, FACHGEBIET denken. Bei atypischen Parkinson-Syndromen. Wenn Sie es querschnittlich am Anfang machen, dann können Sie es im Grunde kaum unterscheiden. Aber dann der Verlauf bestimmter Symptome, wie die zunehmen oder das Abnehmen, vor allem das Zunehmen. Geben Ihnen dann eben im Prinzip die Auskunft über die Diagnose [...]. (Zitat 36)

Abgesehen von den Vorteilen einer solchen Darstellung betonte ein Teilnehmer, dass die Verlaufparameter so gewählt werden müssten, dass sie wirklich helfen, die Frage zu beantworten (Zitat 37). Ein Studienteilnehmer gab an, dass nur diejenigen Parameter angezeigt werden sollten, die spezifisch selten sind: „[...] *Ich denke so etwas, was ein häufiges Symptom einer außerordentlich häufigen Erkrankung ist, die braucht's nicht hier. Sondern, das sollten schon Sachen sein, die spezifisch seltene und damit spezifischer sind*“ (Zitat 38).

Bei der Suche nach einem Experten zu einer Diagnose (Kategorie 3.6) diskutierten zwei Teilnehmer, welche Personen als Experten in Frage kommen. Sie erklärten, dass ein Experte auf einem hohen Qualitätsniveau publiziert haben solle (Zitat 39-40).

Usability

Die Teilnehmer bewerteten die Usability der Übersicht über ähnliche Patienten (Kategorie 3.1) positiv (Zitat 41-42). Ein Teilnehmer gab an: „*Das ist alles sehr gut ersichtlich, finde ich*“ (Zitat 42).

Die Patientenhistorie (Kategorie 3.3) wurde ebenfalls als nützlich bewertet (Zitat 43-46). Ein Teilnehmer schlug vor, mehr als einen Patienten in die Patientenhistorie mit einbeziehen zu können (Zitat 47). Ein Studienteilnehmer gab an, dass der Vergleich von zwei Patienten (Kategorie 3.2) sinnvoll sei (Zitat 48). Es wurde vorgeschlagen, die demografischen Daten an den Anfang der Tabelle zu stellen (Zitat 49).

Zwei Teilnehmer konnten die Funktion zur Festlegung der Kriterien für die Ähnlichkeitsanalyse (Kategorie 3.5) nicht finden (Zitat 50-51). Sie stellten jedoch fest, dass eine regelmäßige Nutzung des Systems die Anwendung erleichtern könnte (Zitat 52-53). Zwei Studienteilnehmer schlugen vor, die Kriterien für die Ähnlichkeitsanalyse zu konfigurieren, bevor die Analyse durchgeführt wird (Zitat 54-55).

Ein Teilnehmer gab an, dass die Funktion zur Suche nach Experten für eine Diagnose (Kategorie 3.6) nicht intuitiv sei:

Und nach dem, was ich vorhergesagt habe, wie ich es klassifiziere. Und dann sehe ich ja hier schon die Standorte. Und dann kann ich bestimmt, schätz ich mal, bei den jeglichen Patienten gucken, wer da zuständig ist. Und mal gucken, hier ist jetzt nichts angegeben. Das war der Standort. Hier geht es noch weiter runter. Nein, nicht sehr intuitiv [...]. Dass, was ich vorhin gemacht habe [...]. Experten suchen. Ach, das war gar nicht auf den Patienten bezogen [...]. Dann ist es ja völlig gut. Dann ist es ja so. Man muss es nur einmal wissen und dann. Perfekt. Okay. (Zitat 56)

Ein Teilnehmer hatte Schwierigkeiten, den Scatterplot (Kategorie 3.7) zu finden (Zitat 57). Ein anderer Teilnehmer schlug vor, dass die Achsen des Scatterplots beschriftet sein sollten (Zitat 58). Ein Teilnehmer sagte, dass der Nutzen des Scatterplots erst bei einer großen Anzahl von Patienten auftrete. Er bewertete jedoch die tabellarische Darstellung als besser, da sie es erlaube, mehr Informationen auf einen Blick zu sehen (Zitat 59).

Funktionalität

Die Studienteilnehmer kritisierten die mangelnde Transparenz des Ähnlichkeitsalgorithmus (Kategorie 3.2) (Zitat 60-62). Sie erklärten, es müsse nachvollziehbar sein, wie der Algorithmus zu den Ergebnissen kommt (Zitat 63-67). Ein Studienteilnehmer gab an: „*Genau hier fehlt mir wieder sozusagen. Welche Diagnosen genau gematcht haben?*“ (Zitat 67).

Ein Teilnehmer bewertete die Suche nach einem Experten zu einer Diagnose als ein gutes Feature (Kategorie 3.6). Er schlug jedoch vor, dass es möglich sein sollte, nach Diagnosen zu suchen, die sich nicht nur auf die bestätigte Diagnose eines Patienten zurückführen ließen. Auch die Diagnosen der Diagnosehistorie sollten in die Suche einbezogen werden (Zitat 68).

Ein Teilnehmer merkte an, dass es hilfreich wäre, Differenzialdiagnosen in das System aufzunehmen und in die Suche einzubeziehen (Zitat 69).

In Bezug auf den Scatterplot (Kategorie 3.7) schlug ein Teilnehmer vor, ein Spider-Chart zu verwenden, um die einzelnen Komponenten, wie Symptome, Diagnosen und Familienhistorie, darzustellen (Zitat 70).

3.7.3 Ergebnisse des Fragebogens

Der erste Teil des Fragebogens der sich auf die SUS bezog, ergab einen Score von 73,21. Somit kann die Usability des Diagnoseunterstützungssystems als gut bezeichnet werden (Bangor et al., 2009). Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der einzelnen Fragen der SUS. Dabei wird der Median über alle Teilnehmer für die Merkmalsausprägungen angegeben (,Stimmt völlig = 5', ,Stimmt eher = 4', ,Stimmt teils = 3', ,Stimmt eher nicht = 2', ,Stimmt überhaupt nicht = 1').

SUS-Item	Frage	Median
1	Ich denke, dass ich das Diagnoseunterstützungssystem häufig verwenden werde.	4
2	Ich empfinde das Diagnoseunterstützungssystem als unnötig komplex gestaltet.	2
3	Ich empfinde das Diagnoseunterstützungssystem in der Nutzung als einfach.	4
4	Ich könnte mir vorstellen, dass ich zur Nutzung des Diagnoseunterstützungssystems technische Unterstützung benötigen würde.	3
5	Ich stelle fest, dass die vorhandenen Funktionen im System gut integriert und nützlich sind.	4
6	Ich empfinde, dass das Diagnoseunterstützungssystem zu viele Inkonsistenzen aufweist.	2
7	Ich schätze die Erlernbarkeit des Diagnoseunterstützungssystems als sehr schnell ein.	5
8	Meiner Meinung nach ist die Bedienung des Diagnoseunterstützungssystems sehr umständlich.	2
9	Ich konnte das Diagnoseunterstützungssystem in der Bedienung sehr sicher nutzen.	4
10	Vor der Nutzung des Diagnoseunterstützungssystems musste ich einiges lernen, damit ich das System überhaupt verwenden konnte.	2

Tabelle 11: Ergebnisse der System Usability Scale

Die Ergebnisse der ergänzenden Fragen des Fragebogens (Fragen 11-22) erreichen in der Auswertung alle einen Median von 4 und entsprechen damit der Merkmalsausprägung der 5-stufigen Likert-Skala von ‚Stimmt eher‘. Bei der Frage, ob eine Tabelle oder ein Scatterplot zur Darstellung der ähnlichen Patienten bereitgestellt werden soll, würden sich alle Studienteilnehmer eine Tabellendarstellung wünschen. Die detaillierten Ergebnisse des Fragebogens können dem Anhang Digitalen Anhang 41 entnommen werden.

3.7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die wesentlichen Ergebnisse aus der UCD-Phase werden im Folgenden zusammengefasst. Dabei erfolgt die Darstellung der Ergebnisse auf Basis der drei Kategorien Funktionalität, Informationen und Usability.

Informationen

- Im Diagnoseunterstützungssystem werden genauere Befunde wie Arztbriefe, Labor- oder Bildgebungsbefunde benötigt, um die klinischen Fälle zu bewerten. Beispielsweise reichen die hinterlegten Symptome, Diagnosen oder Angaben zur Familienhistorie nicht aus. Es werden detaillierte Beschreibungen gefordert.
- An einigen Stellen gaben die Studienteilnehmer an, dass das genaue Geburtsdatum der Patienten nicht relevant wäre, sondern das Alter. Beispielsweise sollte in der Gegenüberstellung der Patienten (Patientenvergleich) zwischen dem Alter der Patienten und dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose unterschieden werden.
- Die Daten der Verlaufparameter wurden von den Studienteilnehmern als relevant und interessant bewertet. Jedoch sollten die Verlaufparameter so gewählt sein, dass sie dabei helfen, die Fragestellung zu beantworten.

Usability

- Die Studienteilnehmer gaben die Nutzung der Masken der Symptom-, Diagnosen- und Familienhistorie als einfach an.
- Bei der Durchführung der Ähnlichkeitsanalyse konnten die Studienteilnehmer die Auswahl der Standorte nicht finden.
- Ein Studienteilnehmer konnte den Scatterplot im Diagnoseunterstützungssystem nicht finden. Außerdem argumentierte ein Studienteilnehmer, dass ein Scatterplot erst dann gut zu verwenden ist, wenn viele Patienten im System vorhanden sind.

Funktionalität

- Bei den Symptomen sollte sowohl das Alter als auch das Alter beim Auftreten der Symptome berechnet werden.
- Die Dauer der Berechnung der Ähnlichkeitsanalyse wurde von einem Studienteilnehmer als schnell, von einem anderen als zu langsam angesehen.
- Außerdem wurde die fehlende Transparenz im Ähnlichkeitsalgorithmus diskutiert. Beispielsweise sollte das System im Patientenvergleich angeben, wie die Ähnlichkeiten berechnet wurden.
- Die Patientenhistorie wurde von den Teilnehmern als sinnvolle Funktion angesehen. Es wurde ein Vorschlag gemacht, mehrere Patienten in die Darstellung der Patientenhistorie mit einbeziehen zu können.

4. Diskussion

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Konzeptionierung, Entwicklung und Evaluation einer Software-Plattform zur Diagnoseunterstützung von SE auf der Basis von vernetzten klinischen Daten. Ziel der Arbeit war es, Einflussfaktoren, organisatorische Rahmenbedingungen und daraus abgeleitete Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem zu erheben und diese bei der Konzeptionierung und Entwicklung eines Software-Prototypen zu berücksichtigen, um ein Software-System zu entwickeln, das eine gute Usability aufweist. Dabei sollte am Ende des Entwicklungsprozesses eine Evaluation des Prototyps durchgeführt werden, um festzustellen, ob die festgelegten Anforderungen den Bedürfnissen der Benutzer entsprechen und das System eine gute Usability erreichen kann. Daher wurden im Rahmen der Arbeit die Fragestellungen untersucht, welche Einflussfaktoren, organisatorischen Rahmenbedingungen und daraus abgeleiteten Anforderungen bei einem Diagnoseunterstützungssystem für SE berücksichtigt werden müssen, welche Daten definiert werden müssen, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen, und festzustellen, wie gut die Gestaltung des Diagnoseunterstützungssystems hinsichtlich seiner Usability gelungen ist.

Das nachfolgende Kapitel ist in die Teile ‚Diskussion der Methoden‘ und ‚Diskussion der Ergebnisse‘ aufgeteilt. Die Diskussion der Methoden erfolgt anhand der durchgeführten Methoden, während im zweiten Teil die Ergebnisse und die Zielerreichung diskutiert werden.

4.1 Diskussion der Methoden

Im nachfolgenden Kapitel werden die verwendeten Methoden diskutiert. Zudem wird auf entsprechende Limitierungen eingegangen.

4.1.1 User-Centered Design Process

Die vorliegende Arbeit orientierte sich an einem UCD Process. In diesem Kontext kamen verschiedene Methoden zum Einsatz, um die Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem zu erheben, sie in ein prototypisches Diagnoseunterstützungssystem einfließen zu lassen und anschließend eine Evaluation des Systems durchzuführen.

Zunächst wurde eine Domänenanalyse mit einer Umfrage, Experteninterviews, eine Fokusgruppe und ein Usability-Test durchgeführt. Im Kontext des UCD Process wären auch andere quantitative oder qualitative Methoden denkbar gewesen.

Die Methoden unterscheiden sich jeweils durch den notwendigen Aufwand, der betrieben werden muss, dadurch, ob sie zu qualitativen oder quantitativen Ergebnissen führen, und in welcher Phase des UCD Process sie eingesetzt werden (Plank, 2014).

Eine alternative Methode für die Anforderungserhebung sind ‚Diary Studies‘ (Roy et al., 2016). Diary Studies fordern einen Studienteilnehmer dazu auf, ein Tagebuch über seine täglichen Erfahrungen zu führen. So könnte beispielsweise ein Experte für SE seine tägliche Arbeit mit den Patientenfällen in einem Tagebuch dokumentieren, aus dem die Anforderungen an ein Diagnoseunterstützungssystem aus dem praktischen Alltag ersichtlich würden (Roy et al., 2016). Da diese Methode jedoch eine hohe Partizipation der Studienteilnehmer erfordert, die ggf. im klinischen Alltag nicht vorhanden ist, wurde sie nicht verwendet (Schnell et al., 2013).

Weiterhin ist in der Phase des Designs das ‚Card Sorting‘ zu nennen. Card Sorting erfasst die mentale Vorstellung eines Benutzers über die Strukturierung einer Software-Benutzeroberfläche. Beim Card Sorting müssen die Teilnehmer einen Stapel von Karten, die Menüelemente einer Benutzeroberfläche darstellen, nach Gruppen sortieren und anschließend jede Gruppe benennen. Die Ergebnisse des Card Sorting werden in der Regel über die Teilnehmer hinweg zusammengefasst. Anschließend werden die Karten gruppiert und ein Name pro Gruppe zugeordnet. Aus den Ergebnissen können Menü- und Navigationselemente für eine Software-Oberfläche definiert werden (Chaparro & Hinkle, 2008). Das Card-Sorting wäre eine Möglichkeit gewesen, die Benutzeroberfläche des Diagnoseunterstützungssystems durch die Anwender mit gestalten zu lassen. Stattdessen wurde die Benutzeroberfläche für das Diagnoseunterstützungssystem, abgesehen von der Visualisierung der Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse in der Fokusgruppe, frei entworfen. Da beim Card Sorting die Aufgaben, Ziele und Prozesse der Benutzer nicht berücksichtigt werden, können Ergebnisse entstehen, die für den Benutzer gar nicht anwendbar sind (Pandey, 2019). Aufgrund dieser Limitierung wurde das Card Sorting in dieser Arbeit nicht verwendet.

Der durchgeführte UCD Process ist dadurch limitiert, dass gemäß des in Kapitel 2.1 definierten UCD Process nach der Evaluationsphase keine Überarbeitung des Diagnoseunterstützungssystems und somit keine weitere Iteration des UCD Process durchgeführt wurde. Weiterhin lässt sich erwähnen, dass alle Ergebnisse unter kontrollierten Laborbedingungen entstanden sind. Der Einsatz des Diagnoseunterstützungssystems sollte daher im klinischen Alltag untersucht und regelmäßige Feedbackrunden durchgeführt werden.

4.1.2 Literaturrecherche zum Forschungsstand

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit wurde eine Literaturrecherche zum Forschungsstand durchgeführt, um festzustellen, welche Faktoren auf die Entwicklung eines Diagnoseunterstützungssystems für SE Einfluss nehmen. Durch das durchgeführte Scoping Review sollte festgestellt werden, welche CDSS für SE in der Literatur beschrieben werden, welche Funktionalität und Daten sie für die Diagnoseunterstützung verwenden und ob diese von den Ärzten direkt verwendet werden können. Zudem wurde in dem Scoping Review untersucht, wie die Dateneingabe und Datenintegration in die Systeme erfolgt und für welche SE die CDSS einsetzbar sind.

Dabei konnten zwei ähnliche Studien, jedoch mit abweichenden Fragestellungen, identifiziert werden. Müller et al. präsentieren in ihrer Publikation einen Überblick von Software-Systemen, die zur Diagnoseunterstützung von SE verwendet werden können, jedoch nicht der Definition eines CDSS entsprechen, wie sie in dieser Arbeit verwendet wurde. Darüber hinaus werden nur vollentwickelte Systeme und keine klinischen Prototypen betrachtet (Müller et al., 2018). Das zweite Review von Svenstrup et al. gibt einen Überblick über Websuche, Social Media und Data-Mining-Ansätze für die Diagnosestellung von SE. Dieser Artikel konzentriert sich jedoch auf die von den Autoren entwickelte Suchmaschine FindZebra (Svenstrup et al., 2015).

Das durchgeführte Scoping Review ist dadurch limitiert, dass die Ergebnisse im ersten Schritt der Arbeit an der vorliegenden Dissertation durchgeführt wurden und daher auf dem Stand von Dezember 2018 sind. Die ausschließliche Verwendung von PubMed als Datenquelle und die Nichtberücksichtigung von unveröffentlichter Literatur kann zudem einen Einfluss auf die Vollständigkeit der Suchergebnisse haben.

4.1.3 Domänenanalyse

Im Anschluss an die Literaturrecherche zum Forschungsstand wurde in Anlehnung an die UCD-Phase ‚Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes‘ eine Domänenanalyse mit einer Umfrage durchgeführt. Ziel der Studie war es zu untersuchen, wie die Domäne organisiert ist, um somit erste organisatorische Rahmenbedingungen für den Einsatz des Diagnoseunterstützungssystems zu eruieren. Zum aktuellen Zeitpunkt konnten keine Studien in der Literatur identifiziert werden, die ähnliche Fragestellungen bearbeitet haben. Lediglich Blöß et al. untersuchten mit einer Umfrage typische Probleme beim Diagnoseprozess von SE in Deutschland, fokussierten sich dabei aber nicht auf CDSS (Blöß et al., 2017).

Die durchgeführte Analyse hat die folgenden Limitierungen. Der im Rahmen der Domänenanalyse verwendete Fragebogen wurde nicht im einem Pretest überprüft, was dazu führen kann, dass die Fragen im Fragebogen möglicherweise nicht korrekt interpretiert werden (Hilton, 2015). Des Weiteren ist die Studie auf die acht teilnehmenden ZSE limitiert, obwohl in Deutschland derzeit 33 ZSE existieren (SE-Atlas, 2019). Zur Verallgemeinerung der Ergebnisse könnte die Studie auf alle ZSE in Deutschland ausgeweitet werden. Des Weiteren kann bei online verteilten Fragebögen nicht garantiert werden, dass auch wirklich die angeschriebene Person den Fragebogen ausfüllt oder ihn ggf. zum Ausfüllen an eine andere Person weitergibt (Potthoff & Eller, 2000).

4.1.4 Experteninterviews

Im Anschluss an die Domänenanalyse wurden Experteninterviews durchgeführt. Diese Studie untersuchte, welche organisatorischen Rahmenbedingungen für den Betrieb eines CDSS für SE relevant sind, welche Daten für die Diagnoseunterstützung notwendig sind, von welcher Benutzergruppe das System eingesetzt werden soll und welche Vorerfahrungen diese potentiellen Nutzer mit Diagnoseunterstützungssystemen haben. Zwar existieren einige qualitative Studien im Bereich der SE, jedoch ist keine Studie mit einer ähnlichen Fragestellung vorhanden. Lediglich Babac et al. untersuchten die Patientenperspektive in der Diagnosefindung von SE in einer qualitativen Studie (Babac et al., 2019). Hierbei stand allerdings die Diagnosestellung im Gesundheitswesen im Vordergrund und CDSS wurden nicht betrachtet.

Generell wird in der Literatur diskutiert, ob qualitative Experteninterviews repräsentative und verallgemeinerbare Ergebnisse liefern können (Hammarberg et al., 2016). Dabei wird vor allem die Stichprobengröße diskutiert (Patrick et al., 2011; Turner-Bowker et al., 2018). So können qualitative Studien mit einer geringen Teilnehmeranzahl keine repräsentativen Ergebnisse erzeugen, jedoch persönliche Einblicke der Teilnehmer in die Forschungsphänomene bieten (Myers, 2000). Obwohl die Stichprobengröße der Experteninterviews in dieser Arbeit mit acht Teilnehmern gering war, liefert die Studie entsprechende Daten für eine diverse Gruppe von Ärzten aus verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen mit einem breiten Spektrum an Erfahrungen. Jedoch konnten nicht alle medizinischen Fachdisziplinen in der Studie inkludiert und somit nicht alle Meinungen berücksichtigt werden. Diese Limitierung könnte durch die Durchführung einer größeren Studie beseitigt werden, beispielsweise mit der Beteiligung aller 33 ZSE in Deutschland wie bereits in Kapitel 4.1.3 erwähnt. Weiterhin könnten die Ergebnisse durch eine quantitative Studie verifiziert werden (Hussy et al., 2013).

Qualitative Forschung wird oftmals kritisiert, wenn keiner rein induktiver Ansatz verwendet wird. Daher kann die Verwendung eines solchen induktiven Ansatzes, bei dem die Kategorien auf der Grundlage der Transkripte definiert werden, oder die Kombination eines induktiven mit einem deduktiven Ansatz, geeigneter sein (Schnell et al., 2013). Jedoch konnte mit dem in der Arbeit verwendeten deduktiven Ansatz eine hohe Abdeckung der Kategorien erreicht und somit die Meinungen und Sichtweisen der Studienteilnehmer umfassend abgebildet werden.

4.1.5 Definition von Anforderungen

Nach der Erhebung von Einflussfaktoren mit der Literaturrecherche zum Forschungsstand, der Untersuchung von organisatorischen Rahmenbedingungen im Kontext der Domänenanalyse und den Experteninterviews, wurden basierend auf diesen Ergebnissen Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem abgeleitet.

Eine mögliche Limitierung in der Definition der Anforderungen ist die fehlende Umsetzung von Usability-Normen. Zwar wurden Methoden im Rahmen des UCD Process verwendet, die die Anforderungen berücksichtigen sollen, jedoch wurden beim anschließenden Design der Benutzeroberfläche keine ergonomischen Aspekte zur Umsetzung der Anforderungen berücksichtigt, wie sie beispielsweise in Usability-Normen thematisiert werden. Diese Thematik wird in Kapitel 4.2.7 genauer betrachtet.

4.1.6 Fokusgruppe

Im Anschluss an die Definition der Anforderungen wurden Gestaltungslösungen in Anlehnung an die UCD-Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ erarbeitet. Ziel war es festzustellen, wie die Ergebnisse, die das Diagnoseunterstützungssystem zur Entscheidungsunterstützung liefert, dem Benutzer visualisiert werden können, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen der Fokusgruppe Visualisierungsmethoden diskutiert, um die Benutzeroberfläche für die Darstellung der Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse von Patienten mit SE gestalten zu können. Im Vorfeld konnte keine Studie mit einer ähnlichen Fragestellung und Methodik identifiziert werden.

Die Studie hat die folgenden Limitierungen. Die Literaturrecherche wurde ausschließlich in der Literaturdatenbank PubMed durchgeführt, und unveröffentlichte Literatur wurde nicht berücksichtigt. Beides könnte einen Einfluss auf die Vollständigkeit der Suche haben. Außerdem wurden die Visualisierungsmethoden ‚Neighbourhood Related Graphs‘, ‚Radar Plots‘, ‚Histogramm‘ und ‚Dynamic Icons‘ für die Fokusgruppe nicht weiter betrachtet, um maximal drei

Mockups für die Fokusgruppe zu erhalten, was die Ergebnisse beeinflussen könnte. Die Verwendung von Software-Mockups als sogenannte ‚Low-Fidelity-Prototypen‘ war ein erster Schritt, um den zukünftigen Benutzern in einer früheren Phase der Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems erste Ergebnisse zu präsentieren. Da Low-Fidelity-Prototypen keine Benutzerinteraktionen ermöglichen, hätte ein ‚High-Fidelity-Prototyp‘ mit einer verwendbaren Software-Funktionalität möglicherweise andere Ergebnisse produzieren können. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass High-Fidelity-Prototypen effektivere Daten über die menschliche Interaktion mit einer Software liefern (Walker et al., 2002). Weiterhin hätte ein Low-Fidelity-Prototyp mit partiellen Software-Funktionen bereitgestellt werden können (Fiorineschi & Rotini, 2019).

Wie bei den vorherigen Studien wurden auch für diese Studie nur Teilnehmer des MIRACUM-Konsortiums rekrutiert. Dabei nahmen nicht nur Teilnehmer mit einem humanmedizinischen Hintergrund, sondern auch Teilnehmer der (medizinischen) Informatik oder anderer Fachgebiete teil. Da die Teilnehmer über eine E-Mail-Verteilerliste rekrutiert wurden, ist es unklar, wie viele potentielle Teilnehmer nicht an der Studie teilgenommen haben. Darin unterscheidet sich die Studie von der Domänenanalyse und den Experteninterviews. Die Heterogenität der Teilnehmergruppe kann jedoch dazu beitragen, die Diversität der Ergebnisse zu erhöhen. Zusätzlich können heterogene Gruppen eine pragmatische Wahl für eine Studie sein, wenn die Zielpopulation auf eine sehr enge Gruppe beschränkt ist, was auf die Benutzergruppe der Experten in den ZSE zutrifft (Roller & Lavrakas, 2015). Weiterhin ist auch in dieser qualitativen Studie die Generalisierbarkeit eingeschränkt (Leung, 2015).

Bezüglich der Datenauswertung besteht die Limitierung, dass die Diskussion in der Fokusgruppe nicht transkribiert wurde. Eine Datenauswertung ohne die Verwendung von Transkripten kann die Aussagekraft der Daten einschränken, weil man damit eine selektive und oberflächliche Analyse riskiert (Bloor et al., 2002). Um dieser Einschränkung möglichst entgegenzusteuern, wurde ein Fragebogen verwendet, um die Ergebnisse beider Methoden gegenüberzustellen. Zudem wurde die Fokusgruppe von zwei Protokollanten protokolliert und diese Protokolle zur Auswertung herangezogen.

4.1.7 Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems

Nachdem in der Fokusgruppe konkrete Gestaltungslösungen für das Diagnoseunterstützungssystem erarbeitet wurden, wurde das Diagnoseunterstützungssystem konzeptioniert und entwickelt. Dabei wurden die erhobenen Anforderungen verwendet und in der Software-Architektur des Diagnoseunterstützungssystems berücksichtigt, mit dem Ziel, einen Prototyp mit einer

guten Usability zu entwickeln. Im Rahmen der Software-Architektur wurden die Software-Komponenten des Diagnoseunterstützungssystems und eine abgrenzbare entscheidungsunterstützende Komponente spezifiziert, ein Datensatz zur Diagnoseunterstützung definiert und eine Spezifikation der Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung festgelegt. Anschließend erfolgte die Implementierung des Systems.

Im Rahmen der Software-Architektur fiel die Entscheidung auf den Standard FHIR zum Datenaustausch, da FHIR innerhalb des MIRACUM-Konsortiums und der MII verwendet wird. So hat das Nationale Steuerungsgremium der MII 2019 beschlossen, FHIR als technische Repräsentation des MII-Kerndatensatzes zu verwenden. Der MII-Kerndatensatz soll dabei über alle Konsortien als Standard zur Datenrepräsentation klinischer Daten gelten und unabhängig von den jeweiligen Use-Cases verfügbar sein (TMF e.V, 2020). Nichtsdestotrotz hätten auch andere Standards, beispielsweise HL7 V3 CDA (Clinical Document Architecture), Detailed Clinical Data Models (DCM), FHIM (Federated Health Information Modeling), Clinical Information Modeling Initiative (CIMI) oder openEHR verwendet werden können (Oemig et al., 2018). Weiterhin kann eingewendet werden, dass das Diagnoseunterstützungssystem auf den verwendeten Datensatz zur Diagnoseunterstützung limitiert ist. Aus der Perspektive der Datenrepräsentation sollte der in FHIR spezifizierte Datensatz zukünftig an den MII-Kerndatensatz angeglichen werden.

Bezüglich der Datenspeicherung wurde OMOP verwendet. Grundsätzlich hätte auch ein eigenes Datenmodell definiert werden können, das nicht auf einem Standard basiert. Durch die Verwendung von OMOP kann jedoch dazu beigetragen werden, dass Daten harmonisiert werden und somit auch Datenanalysen mit einem anderen Zweck als dem der Diagnoseunterstützung verwendet werden können (z. B. Patientenrekrutierung oder Machbarkeitsanalysen für klinische Studien). Da OMOP ein internationaler Standard ist, kann zudem eine Skalierbarkeit hinsichtlich europäischer oder weltweiter Zentren angestrebt werden, wie dies beispielsweise im European Health Data and Evidence Network (EHDEN) angestrebt wird (Hughes et al., 2018). Dies könnte vor allem im Hinblick auf die geringe Anzahl von Fällen bei SE vorteilhaft sein.

4.1.8 Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems

Im letzten Schritt des UCD Process im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte ein Usability Test zur Evaluation des entwickelten Diagnoseunterstützungssystems. Ziel der Evaluation war es festzustellen, wie hoch die Benutzer die Usability des Diagnoseunterstützungssystems bewerten, welche Software-Funktionalitäten und Informationen für das entwickelte Diagnoseunterstützungssystem aus Nutzersicht sinnvoll sind und welche Veränderungen zur Optimierung des Systems erfolgen müssen. Es konnten keine vergleichbaren Studien im Bereich der SE identifiziert werden, jedoch existieren zahlreiche Studien über CDSS mit anderen Schwerpunkten, wie im weiteren Verlauf dieses Kapitels beispielhaft dargestellt wird.

Bezüglich der Methodik der Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems sind die folgenden Limitierungen zu nennen. Die Ergebnisse des TA-Tests könnten dadurch beeinträchtigt worden sein, dass während des gesamten Testszenarios ein Interviewer anwesend war. Dies kann einen Einfluss auf das natürliche Verhalten der Studienteilnehmer haben, da sie wissen, dass sie unter Beobachtung stehen (Hawthorne-Effekt) (Richardson et al., 2017).

Wie bei den Studien der Domänenanalyse und Experteninterviews, ist auch diese Studie auf acht Teilnehmer aus den ZSE beschränkt. Laut Literatur kann jedoch eine Teilnehmeranzahl von acht bis zehn Probanden 80 % der Usability-Probleme einer Software identifizieren (Kushniruk & Patel, 2004; Hwang & Salvendy, 2010; Alroobaea & Mayhew, 2014). Weiterhin ist erwähnenswert, dass das System nur unter Laborbedingungen in einem künstlichen Szenario evaluiert wurde. Dabei wurden keine echten Patientendaten verwendet und das System nicht auf dem eigenen Computer des Studienteilnehmers getestet, sondern auf einem Laptop bereitgestellt.

Die Entscheidung wurde jedoch zugunsten der Verwendung eines TA-Tests getroffen, da dieser einfach zu implementieren ist und es ermöglicht, Schwächen der Usability sowie der Funktionalität und Informationen des Diagnoseunterstützungssystems zu untersuchen (Li et al., 2012). Eine Alternative zur Methodik des TA-Test wären sogenannte ‚Near Live Clinical Simulations (NLCS)‘ gewesen, wie sie schon in anderen Studien zu CDSS und anderen medizinischen Informationssystemen durchgeführt wurden (Li et al., 2012; Chrimes et al., 2014; Press et al., 2015; Richardson et al., 2017). Beispielsweise nutzten Li et al. zur Evaluation ihres CDSS NLCS. Dieses Testszenario unterscheidet sich dadurch, dass die Studienteilnehmer sich in einem vorbereiteten Behandlungszimmer ähnlich der klinischen Routine befinden. Die Studienteilnehmer werden dabei mit verschiedenen Fallszenarien konfrontiert, wobei die Patientenfälle von Schauspielern, aufgenommen auf einem Videoband, simuliert werden.

Die Studienteilnehmer können das Video nach eigenem Ermessen starten und stoppen. Wie beim TA-Test wird der Computerbildschirm per Video aufgezeichnet und eine Tonaufnahme durchgeführt (Li et al., 2012). Die Autoren stellen in ihrer Studie fest, dass NLCS Erkenntnisse darüber liefern, inwiefern der klinische Arbeitsablauf Auswirkungen auf die Nutzung des CDSS hat (Li et al., 2012). Aufgrund der hohen Vorbereitungszeit wurde die Methode in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet. Diese Methode könnte jedoch eine Möglichkeit sein, das CDSS nach einer Überarbeitung des Systems in einem realistischeren klinischen Szenario zu untersuchen. Um den hohen Aufwand an Vorbereitungszeit und Auswertung der NLCS zu reduzieren, kann die ‚Instant Data Analysis (IDA)‘ verwendet werden (Joe et al., 2015). Die IDA soll den Arbeits- und Zeitaufwand für die Durchführung und Analyse eines Usability-Tests reduzieren. Bei IDA werden mehrere Einzelsitzungen an einem Tag durchgeführt. Nach Abschluss der Sitzungen treffen sich die Studienteilnehmer, um die identifizierten Usability-Probleme zu diskutieren. Dabei können auch Gedanken und Ideen geäußert werden, die eventuell nicht im Vordergrund der Diskussion stehen. Während der Diskussion werden die Usability-Probleme nach dem Schweregrad und der Häufigkeit in eine Rangfolge gebracht (Joe et al., 2015).

Sowohl die IDA als auch die NLCS könnten eine Möglichkeit sein, das Diagnoseunterstützungssystem im Rahmen des UCD Process weiter zu evaluieren und Verfeinerungen vorzunehmen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse und die Zielerreichung der vorliegenden Arbeit diskutiert. Zudem werden Empfehlungen für weiterführende Forschungen abgegeben.

4.2.1 Literaturrecherche zum Forschungsstand

Zu Beginn wurde mit einer Literaturrecherche zum Forschungsstand untersucht, welche Faktoren auf die Entwicklung eines Diagnoseunterstützungssystems für SE Einfluss nehmen.

Interpretation

Im Kontext der Literaturrecherche wurden 19 CDSS aus den Jahren 2008 bis 2018 identifiziert. Die Ergebnisse zeigen, dass die meisten CDSS zur Diagnoseunterstützung die Funktionalität ‚Analyse oder Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten‘ nutzen, gefolgt von ‚Information Retrieval‘ und ‚Machine Learning‘.

Obwohl Machine Learning eine immer bedeutendere Rolle im Gesundheitswesen einnimmt, konnten wenige CDSS aus diesem Bereich im Kontext SE gefunden werden (Lysaght et al., 2019). In anderen medizinischen Fachgebieten ist eine durchaus höhere Anzahl an CDSS verfügbar. Beispielsweise konnte ein Literatur-Review 60 CDSS für infektiöse Erkrankungen identifizieren (Peiffer-Smadja et al., 2019) und ein systematisches Review in der Kardiologie 331 relevante Studien ermitteln (Safdar et al., 2018). Dies kann möglicherweise damit zusammenhängen, dass für SE vergleichsweise wenige Daten zur Verfügung stehen, Machine Learning jedoch eine signifikante Menge benötigt, um die Algorithmen zu trainieren und repräsentative Ergebnisse zu produzieren. Garcelon et al. empfehlen daher in ihrer Studie, kein Machine Learning zu verwenden und den Fokus auf andere Methoden zu legen (Garcelon et al., 2017).

Aufgrund der Verwendung der eingangs genannten Funktionalität nutzen die meisten CDSS phänotypische und/oder genetische Daten in ihrer Wissensbasis. Aus der Sicht des Klinikers ist die Beschreibung von Phänotypen jedoch eine Herausforderung. Patienten können oftmals nicht umfassend beschrieben werden, wenn sie nicht über alle aktuellen Symptome ihrer Erkrankung berichten. Wenn ein Symptom durch einen Patienten nicht beschrieben wird, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass er dieses Symptom nicht hat. Die Beschreibung der phänotypischen Merkmale hängt auch von der Erfahrung des Klinikers ab. Ein weiteres Problem ist, dass ein und derselbe Phänotyp durch mehrere genetische Defekte verursacht werden kann (Koile et al., 2018).

Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass 15 von 19 CDSS für alle möglichen Erkrankungen eingesetzt werden können, während vier CDSS auf bestimmte Erkrankungen beschränkt sind. Außerdem sind 14 der 19 CDSS vollentwickelte Systeme und können direkt von den Klinikern verwendet werden. Diese CDSS sind online oder per Download verfügbar. Nur fünf CDSS sind klinische Prototypen, auf die öffentlich nicht zugegriffen werden kann. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten über die klinische Nutzung dieser Systeme vor. Nur bei sechs von 19 Systemen sind überhaupt Informationen über die klinische Nutzung bekannt.

Die Ergebnisse des Reviews zeigen außerdem, dass nur fünf von 19 CDSS eine automatische Datenintegration über ETL-Prozesse oder REST-Schnittstellen ermöglichen, während bei vier CDSS Daten nur per Formular eingegeben werden können. Außerdem wurde bei vier Studien nicht beschrieben, wie die Daten in das CDSS eingegeben werden können. Die automatische Datenintegration wird jedoch als ein wesentlicher Faktor für die Akzeptanz eines CDSS angesehen, da redundante Dateneingaben im klinischen Umfeld vermieden werden sollten (Gupta et al., 2014).

Empfehlungen für weiterführende Forschungen

In einer weiterführenden Studie könnte untersucht werden, wo und wann die identifizierten CDSS im Diagnoseprozess eingesetzt werden, da sie unterschiedliche Ansätze zur Diagnoseunterstützung verwenden. Auch sollte der klinische Nutzen der Systeme betrachtet und mögliche Barrieren zur Nutzung der Systeme identifiziert werden.

Zielerreichung

Zusammenfassend lieferte die Studie entsprechende Einflussfaktoren für das Diagnoseunterstützungssystem. Dazu gehören u. a. die Verwendung einer Ähnlichkeitsanalyse basierend auf phänotypischen und/oder genetischen Daten, die Entwicklung eines vollentwickelten Systems, eine mögliche Abdeckung aller SE, eine Online-Nutzung des Systems, als auch die Verwendung von Dateneingaben mit Formularen und Datenintegration. Insgesamt konnte daher die Fragestellung A1 der vorliegenden Arbeit beantwortet werden.

4.2.2 Domänenanalyse

In der zweiten Phase des UCD Process wurde eine Domänenanalyse zur Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes durchgeführt. Ziel war es, die Organisation der Domäne zu untersuchen und somit erste organisatorische Rahmenbedingungen für den Einsatz des Diagnoseunterstützungssystems festzustellen.

Interpretation

Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass die Patientenaufnahme- und Diagnoseprozesse in den ZSE ähnlich sind. Patienten kommen sowohl im Rahmen ambulanter als auch stationärer Behandlung in die ZSE. Alle Zentren haben eine zentrale Kontaktstelle eingerichtet, die bei sieben von acht Zentren nur schriftlich kontaktiert werden kann. Mit diesen schriftlichen Anfragen müssen die Patienten ihre medizinische Krankenakte mitsenden, um zukünftig vorstellig werden zu können. Die Patienten werden anschließend in fünf Zentren nach der Dringlichkeit des Falls priorisiert. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass verschiedene Patienteninformationen wie Medikationen, Blutergebnisse, Befunde, genetisches Screening als auch Patientenfragebögen für eine Diagnosestellung relevant sein können.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse eine Heterogenität der Anzahl der Patientenfälle. Insgesamt wurden ca. 10000 Fälle in den Zentren behandelt, wobei die Anzahl von Zentrum zu Zentrum variiert. Ein Zentrum hat ca. 7500 Fälle behandelt, während ein anderes Zentrum nur 25 Fälle behandelt hat. Es sollte daher weiter untersucht werden, inwiefern diese Heterogenität eine Auswirkung auf das Gesamtbild der Daten hat. Dabei ist relevant, wie viele verschiedene Diagnosen in den 10000 Fällen vorhanden sind. Ferner ist das Verhältnis der Anzahl der verschiedenen Diagnosen zur Anzahl der Fälle pro Diagnose in diesem Zusammenhang interessant. Wenn beispielsweise nur 200 verschiedene Krankheiten diagnostiziert wurden, entspricht dies etwa 500 Fälle pro Erkrankung. Somit wären zahlreiche Fälle für eine Erkrankung vorhanden und damit auch ähnliche Patienten. Steigt die Heterogenität und damit die potentielle Zahl der nicht-ähnlichen Krankheitsfälle, könnte das Diagnoseunterstützungssystem weniger aussagekräftige Ergebnisse liefern.

Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass die ICD-10-Klassifikation vorwiegend zur Kodierung von Diagnosen verwendet wird, was es erschwert, Diagnosen eindeutig als SE zu identifizieren, da die meisten SE nicht ausreichend detailliert im ICD-10 kodiert sind und nur 355 von etwa 6954 SE (Stand 2015) einen spezifischen ICD-10-Code haben (Rath et al., 2012). Ein weiteres Problem besteht darin, dass der ICD-Code unspezifisch ist, d. h. einem einzigen ICD-Code können nicht mehrere SE zugeordnet werden. Im Gegensatz dazu enthält die Orphanet Klassifikation, die von einigen ZSE ebenfalls verwendet wird, mehr als 7000 SE (Bearryman, 2015). Der Einsatz der Orphanet-Klassifikation würde es daher erleichtern, bei der Identifizierung eines ähnlichen Patienten eindeutige Informationen zu liefern, um welche Erkrankung es sich handelt (Rath et al., 2012).

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass die bisher eingesetzten Software-Systeme zur Diagnoseunterstützung überwiegend von Ärzten verwendet werden. Zusätzlich werden verschiedene Systeme für die Dokumentation eingesetzt. Unterschiedliche Software-Systeme können ggf. verschiedene Schnittstellen für die Kommunikation mit anderen Systemen verwenden. Daher muss festgestellt werden, welche Standards zur Kommunikation verwendet werden (z. B. HL7 oder HL7-FHIR), um die Daten automatisch in ein CDSS übertragen zu können (Smits et al., 2015). Eine weitere Datenquelle zur Diagnoseunterstützung könnten die Patientenregister darstellen, die an 5 ZSE verwendet werden. Hier gilt es, konkret festzustellen, welche Daten dort gespeichert werden.

Ferner lässt sich für die Wiederverwendbarkeit der Daten festzustellen, dass die von den Patienten gesendeten Krankenakten oftmals nur auf Papier vorliegen. Nur die Hälfte der befragten ZSE gaben an, Papierdokumente regelmäßig zu digitalisieren und somit in ein elektronisches Datenformat zu übertragen. Auch die weiterführende Dokumentation an den Zentren erfolgt noch zu einem gewissen Teil auf Papier. Um eine vollelektronische Wissensbasis nutzen zu können, müssen die vorliegenden Papierdokumente in eine maschinengeschriebene Form gebracht werden, die von einem Software-System interpretiert werden kann. Dies kann mit dem sogenannten OCR-Verfahren (Optical Character Recognition) erreicht werden, das eingescannte Papierdokumente, die in einem Bildformat vorliegen, in durchsuchbare und bearbeitbare Dokumente umwandelt (Piasecki & Godlewski, 2006). Jedoch reicht das Vorliegen in einer maschinenlesbaren Form nicht aus, da die Daten oftmals unstrukturiert in Freitext niedergeschrieben sind. Daher bedarf es dem Einsatz weiterer Methoden wie dem NLP, um die Daten in eine strukturierte Form zu bringen (Murff et al., 2011; Thomas et al., 2014).

Empfehlungen für weiterführende Forschungen

Die erwähnten Einschränkungen bezüglich der Wiederverwendbarkeit der Daten in den ZSE sollten mit praktischen Lösungen reduziert werden. Beispielsweise könnte ein Prozess etabliert werden, der es ermöglicht, in regelmäßigen Abständen Papierakten zu scannen, mit OCR in eine maschinenlesbare Form zu bringen und über NLP in eine Wissensbasis zu übertragen (Li et al., 2015). Dabei kann auf bisherigen Ansätzen aufgebaut werden (Rasmussen et al., 2011; Génereux & Spano, 2015; Spasic & Nenadic, 2020). Rasmussen et al. entwickelten beispielsweise eine OCR-Pipeline auf Basis von Open-Source Software, die handgeschriebene medizinische Dokumente erkennt und in elektronische Dokumente überträgt (Rasmussen et al., 2011).

Zielerreichung

Zusammenfassend lieferte die Studie Erkenntnisse darüber, wie die Domäne der ZSE organisiert ist, und beleuchtete damit entsprechende organisatorische Rahmenbedingungen. Dazu gehören beispielsweise die zentrale Kontaktstelle zur Annahme von schriftlichen Anfragen, die Priorisierung von Patientenfällen, aber auch die Verwendung unterschiedlicher Befunde zur Diagnosestellung in den ZSE. Die Fragestellung A2 konnte damit beantwortet werden.

4.2.3 Experteninterviews

Im weiteren Verlauf der UCD-Phase ‚Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes‘ wurden Experteninterviews durchgeführt. Ziel war es, neben der Domänenanalyse weitere organisatorische Rahmenbedingungen zu eruieren, die für den Betrieb eines Diagnoseunterstützungssystems relevant sind. Darüber hinaus galt es festzustellen, welche Daten zur Diagnoseunterstützung definiert werden müssen und von welcher Benutzergruppe das Diagnoseunterstützungssystem eingesetzt werden soll bzw. welche Vorerfahrungen diese Benutzergruppe mit Diagnoseunterstützungssystemen hat.

Interpretation

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, ist es wichtig, ein CDSS zur richtigen Zeit und am richtigen Ort im ärztlichen Workflow bereitzustellen (Kawamoto et al., 2005). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass zwei Möglichkeiten bestehen, das Diagnoseunterstützungssystem in den ärztlichen Workflow zu integrieren. Das System kann durch die Zentrumslotsen und die Experten an den B-Zentren der ZSE angewendet werden, da diese primär mit den Patienten in Kontakt kommen und auch deren Befunde verwenden. Dies ist kongruent zu den Ergebnissen der Domänenanalyse, die zeigen, das bisherige CDSS von Ärzten verwendet werden, die über Vorerfahrungen verfügen. Der Zentrumslotse könnte hingegen das System zum initialen Diagnose-Screening des Patientenfalls verwenden. Weiterhin könnte das System in interdisziplinären Fallbesprechungen zur Präsentation und Diskussion von Patientenfällen zum Einsatz kommen. Auch die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, das wöchentliche oder monatliche Fallbesprechungen in allen Zentren stattfinden. Eine weitere Studie könnte diese Erfahrungen beim Umgang mit diesen Systemen berücksichtigen. Beispielsweise könnte hier, wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben, die Methodik der Diary Studies verwendet werden, um die Erfahrungen der Benutzer zu erheben (Roy et al., 2016).

Weiterhin untersuchte die Studie, welche Daten definiert werden müssen, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen. Die Studienteilnehmer gaben unterschiedliche Meinungen darüber zum Ausdruck, welche klinischen Merkmale und Befunde für die Diagnosestellung von SE wichtig sind. Eine allgemein gültige Beschreibung für SE ist schwierig oder gar unmöglich, da in verschiedenen Krankheitsgruppen unterschiedliche Kombinationen von Symptomen auftreten können. Dies bestätigen die Ergebnisse der Domänenanalyse, die zeigen, das eine Vielfalt an Befunden und Informationen über die Patienten benötigt werden, und wird dadurch bestärkt, dass die Experten in den Interviews unterschiedliche Befunde nannten, die für die Diagnose von SE relevant sind. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wissensbasis

eines Diagnoseunterstützungssystems für SE nicht auf einem Datensatz zur allgemeinen Beschreibung von Patienten mit SE basieren kann. Diese Angaben können jedoch dadurch beeinflusst worden sein, dass die Experten in unterschiedlichen medizinischen Fachdisziplinen spezialisiert sind und somit nur Informationen nannten, die für ihren Bereich relevant sind. Insgesamt entsprechen die Ergebnisse jedoch der bekannten Heterogenität der SE (Cannizzo et al., 2018; Whicher et al., 2018; Nguengang Wakap et al., 2019). Beispielsweise sind die von der europäischen Kommission geförderten Europäischen Referenznetzwerke (ERN) in 24 verschiedene Referenznetzwerke zu verschiedenen Krankheitsgruppen unterteilt, z. B. ‚European Reference Network on Rare Bone Disorders‘ oder ‚European Reference Network on Rare Respiratory Diseases‘. Diese ERNs wurden eingerichtet, um die Forschung und Versorgung bei seltenen oder komplexen Erkrankungen zu verbessern (Héon-Klin, 2017).

Hinsichtlich der Dokumentation von Patientendaten erklärten die meisten Experten, dass sie die wichtigsten Ergebnisse über einen Patienten zusammenfassen. Diese Zusammenfassungen könnten für die Wissensbasis des Diagnoseunterstützungssystems relevant sein. Hierbei gilt es festzustellen, welche Daten verwendet werden, welche Eigenschaften sie haben und wie sie strukturiert sind. Auch hier gilt es zu überprüfen, ob ggf. Methoden des NLP eingesetzt werden müssen, um die Daten strukturiert zu erfassen.

Empfehlungen für weiterführende Forschungen

In einer zukünftigen Studie könnten krankheitsgruppenbezogene Datensätze für die Verwendung im Diagnoseunterstützungssystem in Betracht gezogen werden. Wie in der Literaturrecherche (Kapitel 4.2.1) beschrieben, existieren bereits CDSS, die für spezielle SE oder Erkrankungsgruppen eingesetzt werden können (Sidiropoulos et al., 2012; Rother et al., 2015; Grigull et al., 2016; Garcelon et al., 2017). Beispielsweise könnte das Diagnoseunterstützungssystem für bestimmte Erkrankungsgruppen weiterentwickelt und in den B-Zentren der ZSE eingesetzt werden.

Zielerreichung

Zusammenfassend führt die Studie zu der Erkenntnis, dass es zwei Möglichkeiten gibt, das Diagnoseunterstützungssystem in den ärztlichen Workflow zu integrieren: Die Verwendung von Zentrumslotsen und/oder Ärzten in den B-Zentren. Zudem besitzen die Experten Vorerfahrungen mit Diagnoseunterstützungssystemen. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass ein allgemeiner Datensatz zur Beschreibung von SE nicht zielführend ist und der Datensatz daher

möglicherweise basierend auf Erkrankungsgruppen definiert werden sollte. Weiterhin verwenden einige ZSE eine Zusammenfassung über den Patienten für die Dokumentation.

Mit den Ergebnissen der Experteninterviews konnten somit organisatorische Rahmenbedingungen für das Diagnoseunterstützungssystem festgestellt werden und die Fragestellungen A4 und B sowie auch die Fragestellung A3 abschließend beantwortet werden.

4.2.4 Definition von Anforderungen

Basierend auf den Ergebnissen der Literaturrecherche zum Forschungsstand und der Analyse und Beschreibung des Nutzungskontextes mit der Domänenanalyse und den Experteninterviews wurden Anforderungen an das CDSS definiert.

Interpretation

Die definierten Anforderungen aus dem UCD Process konnten im Diagnoseunterstützungssystem umgesetzt werden. Dabei wurden auch teilweise organisatorische Rahmenbedingungen in Form von Software-Funktionen implementiert. Beispielsweise erfolgte die Umsetzung einer Software-Funktion zur Priorisierung von Patientenfällen und zum Verwalten von Fallbesprechungen. Andere organisatorische Rahmenbedingungen wie die schriftliche Entgegennahme von Patientenfällen oder die Weiterleitung an die B-Zentren wurden nicht als Software-Funktion umgesetzt. Dies könnte jedoch in einer Weiterentwicklung des Diagnoseunterstützungssystems erfolgen. Bezüglich der Einflussfaktoren lässt sich feststellen, dass überwiegend vollentwickelte Systeme zur Diagnoseunterstützung von SE vorhanden sind. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es jedoch, einen Prototyp zu entwickeln.

Empfehlungen für weiterführende Forschungen

Wie in den vorherigen Kapiteln bereits erwähnt, sollte das Diagnoseunterstützungssystem in weiteren Iterationsschritten weiterentwickelt und dabei stets den Anforderungen angepasst werden.

Zielerreichung

Zusammenfassend wurden die jeweiligen Einflussfaktoren und organisatorischen Rahmenbedingungen aus dem UCD Process berücksichtigt und Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem abgeleitet. Somit konnte das Ziel 1 dieser Arbeit erreicht werden.

4.2.5 Fokusgruppe

Nach dem die Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem definiert wurden, wurde eine Fokusgruppe im Rahmen der UCD-Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ durchgeführt. Ziel war es festzustellen, wie die Ergebnisse, die ein Diagnoseunterstützungssystem für SE zur Entscheidungsunterstützung liefert, dem Benutzer visualisiert werden können, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen.

Interpretation

Die Ergebnisse aus der Fokusgruppe zeigen, dass die Visualisierungsmethoden ‚Details on Demand Table‘, ‚Similarity Criteria Selection‘, ‚Time Series Chart‘ und ‚Timeline‘ in der Fokusgruppe am besten bewertet wurden. Dabei ist festzuhalten, dass Time Series Charts und Timelines auch in anderen medizinischen Software-Systemen Anwendung finden (Bui et al., 2007; Ledesma et al., 2019). So entwickelten beispielsweise Unberath et al. ein REST Interface zur Visualisierung von Time-Series-Daten für CDSS (Unberath et al., 2019). Merdad et al. identifizierten in einem systematischen Review von Visualisierungsmethoden in CDSS zehn Systeme, die Timeline-Visualisierungen verwenden (Merdad et al., 2019). Jedoch konnten in der Literatur keine weiteren Anwendungen der Visualisierungsmethoden ‚Details on Demand Table‘ und ‚Similarity Criteria Selection‘ gefunden werden. Die Autoren entwickelten diese Methoden offensichtlich eigenständig und griffen dabei nicht auf bestehende Literatur zurück.

Empfehlungen für weiterführende Forschungen

Um weitere potentielle Visualisierungsmethoden zu eruieren, die im Diagnoseunterstützungssystem verwendet werden können, könnte eine Studie in Form eines Brainstorming-Workshops durchgeführt werden, in dem die Studienteilnehmer eigene Ideen für die Visualisierung der ähnlichen Patienten mit einbringen.

Zielerreichung

Mit der Fokusgruppe wurden Visualisierungsmethoden für die Darstellung der Ergebnisse im Diagnoseunterstützungssystem definiert. Zu den Visualisierungsmethoden gehören beispielsweise Details on Demand Table, Similarity Criteria Selection, Time Series Chart und Timeline. Somit konnte die Fragestellung A5 beantwortet werden.

4.2.6 Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems

Im Anschluss an die Fokusgruppe erfolgte im weiteren Verlauf der UCD-Phase ‚Entwicklung von Gestaltungslösungen‘ die Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems. Dabei war es das Ziel, die ermittelten Anforderungen in der Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems zu berücksichtigen, um einen Prototypen mit einer guten Usability zu entwickeln. Außerdem sollte eine abgrenzbare entscheidungsunterstützende Komponente mit einer Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung spezifiziert und entwickelt sowie ein Datensatz zur Diagnoseunterstützung definiert werden. Im letzten Schritt erfolgte die Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems.

Interpretation

Bezüglich der Umsetzung der Software-Architektur und der vorhandenen Funktionalität ist das Diagnoseunterstützungssystem derzeit noch eingeschränkt. So ermöglicht das System zwar die Ähnlichkeitsanalyse von Patienten mit SE, kann jedoch diese Analyse nur lokal auf dem eigenen Datenbestand durchführen. Eine Analyse an den anderen MIRACUM-Standorten ist derzeit nicht möglich, da der MIRACUM-Suchbroker programmiertechnisch nicht umgesetzt wurde. Dabei ist die Architektur jedoch so entwickelt worden, dass eine entsprechende Weiterentwicklung des Systems möglich ist und verteilte Analysen zukünftig durchgeführt werden können. Auch wurde das Diagnoseunterstützungssystem unabhängig von der entscheidungsunterstützenden Komponente entwickelt, so dass beide Software-Module austauschbar sind. Beispielsweise könnte die Funktionalität zur Diagnoseunterstützung im System ausgetauscht oder die entscheidungsunterstützende Komponente an ein anderes Software-System angebunden werden.

Empfehlungen für weiterführende Forschungen

Wie in den vorherigen Kapiteln bereits erwähnt, sollte das Diagnoseunterstützungssystem bezüglich seiner Funktionalität im klinischen Alltag erprobt werden. Weiterhin sollte der entwickelte Quellcode, der auf dem Open-Source-Paradigma beruht, der Open-Source-Community zu Verfügung gestellt werden. Hierbei muss entsprechend überprüft werden, welche Lizenzen zur Veröffentlichung anwendbar sind. Das Diagnoseunterstützungssystem sollte außerdem den Prototypen-Status verlassen und nach einer klinischen Erprobung zur Verfügung gestellt werden. Außerdem sollte vor dem klinischen Einsatz eine Prüfung bezüglich des Medizinproduktegesetzes erfolgen und entsprechende Konformitäten in der Dokumentation der Software-

Entwicklungsschritte (IEC 62304), des Risikomanagements (ISO 14971), des Qualitätsmanagements (ISO 13485) und der Gebrauchstauglichkeit (IEC 62366) durchgeführt werden (Johner et al., 2015).

Zielerreichung

Zusammenfassend wurden die Anforderungen aus dem UCD Process in der Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems berücksichtigt und eine Software-Architektur erstellt. Das Diagnoseunterstützungssystem und die entscheidungsunterstützende Komponente mit dem Datensatz für SE und der Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung wurden außerdem programmiertechnisch umgesetzt. Somit konnte das Ziel 2 zur Konzeptionierung und Entwicklung eines Software-Prototypen erreicht werden.

4.2.7 Evaluation des Diagnoseunterstützungssystems

In der letzten Phase des UCD Process war es das Ziel, den entwickelten Prototypen des Diagnoseunterstützungssystems in einem klinischen Szenario zu bewerten und zu diskutieren, um festzustellen, wie gut die Gestaltung des Systems hinsichtlich seiner Usability gelungen ist. Dabei sollte festgestellt werden, wie hoch die Benutzer die Usability des Diagnoseunterstützungssystems bewerten, welche Software-Funktionalitäten und Informationen für das entwickelte Diagnoseunterstützungssystem aus Nutzersicht sinnvoll sind und welche Veränderungen zur Optimierung nötig sind.

Interpretation

Die Ergebnisse zeigen, dass die Usability des Diagnoseunterstützungssystems laut der SUS-Score als gut bewertet wurde. Weiterhin gaben die meisten Studienteilnehmer im Fragebogen an, sich vorstellen zu können, das System zukünftig zu verwenden, was darauf hindeutet, dass eine gewisse Akzeptanz gegenüber dem System vorhanden ist. Jedoch zeigen die Ergebnisse der Studie bezüglich der Usability und der dargestellten Informationen im Diagnoseunterstützungssystem noch einige Einschränkungen an, auf die nachfolgend weiter eingegangen werden soll.

In der Software-Funktion zur Durchführung der Ähnlichkeitsanalyse wurden Usability-Probleme festgestellt. Beim Auswählen aller MIRACUM-Standorte war die entsprechende Funktion für die Studienteilnehmer nicht sofort erkennbar. Weiterhin stellten die Studienteilnehmer fest, dass relevante klinische Informationen und Befunde im System fehlen.

Die Studienteilnehmer unterbreiteten darüber hinaus Vorschläge zur Verbesserung des Diagnoseunterstützungssystems. Bei der Patientenhistorie sollten beispielsweise mehrere Patienten angezeigt und eine Normierung auf das Alter des Patienten erfolgen. Ferner gaben die meisten Studienteilnehmer im Fragebogen an, mühelos feststellen zu können, welcher Patient der Ähnlichste ist, und konnten Informationen wie Diagnose, Geschlecht und Standort schnell einsehen. Dabei wurde die tabellarische Übersicht dem Scatterplot vorgezogen. Weiterhin forderten die Studienteilnehmer eine ausreichende Transparenz bei der Software-Funktion des Patientenvergleichs, um beispielsweise feststellen zu können, welche Symptome oder Diagnosen der Patienten übereinstimmen.

Weiterhin wurden die Software-Oberflächen für die Symptome, Diagnosen, Familienhistorie und Übersicht der ähnlichen Patienten als strukturiert und übersichtlich empfunden. Außerdem wurde die Patientenhistorie im TA-Test und auch im Fragebogen als relevant bewertet.

Empfehlungen für weiterführende Forschungen

Die in der Studie identifizierten Einschränkungen bezüglich der Usability und Funktionalität könnten in einer zweiten Entwicklungsphase behoben und anschließend (wie in Kapitel 4.1.8 beschrieben) durch NLCS oder IDA erneut evaluiert werden. Um die Problematik der Usability zu beheben, könnten außerdem Usability-Normen in die weitere Entwicklung mit einbezogen werden. Beispielsweise könnte die Normenfamilie ISO 9241 verwendet werden, die verschiedene Schwerpunkte auf Teilbereiche der Usability legt, z. B. Visuelle Informationsdarstellung (ISO 9241-125) oder User-Interface-Elemente (ISO 9241-161) (DIN-Normenausschuss Ergonomie, 2016, 2018).

Zielerreichung

Mit dem durchgeführten Usability-Test konnte die Fragestellung beantwortet werden, wie gut die Gestaltung des Diagnoseunterstützungssystems hinsichtlich seiner Usability gelungen ist. Dabei zeigte sich, dass das System eine gute Usability aufweist, jedoch bezüglich der Software-Funktionen und Informationsdarstellung Verbesserungen nötig sind. Insgesamt konnten somit die Fragestellungen C, C1 und C2 beantwortet und die Ziele 2 und 3 dieser Arbeit erreicht werden.

5. Fazit

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Konzeptionierung, Entwicklung und Evaluation einer Software-Plattform zur Diagnoseunterstützung von SE auf der Basis von vernetzten klinischen Daten. Mit der verwendeten Methodik und der Orientierung an dem UCD Process konnte zunächst festgestellt werden, welche Einflussfaktoren, organisatorischen Rahmenbedingungen und daraus abgeleiteten Anforderungen für die Entwicklung eines Diagnoseunterstützungssystems für SE relevant sind. Außerdem wurde die Frage beantwortet, welche Daten definiert werden müssen, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen. Schließlich wurde überprüft, wie gut die Gestaltung des Diagnoseunterstützungssystems hinsichtlich seiner Usability gelungen ist.

Zur Erhebung der Einflussfaktoren wurde eine Literaturrecherche zum Forschungsstand mit der Methodik eines Scoping Reviews durchgeführt. Zudem wurde die Domäne der ZSE, in der das Diagnoseunterstützungssystem eingesetzt werden soll, mit einer Umfrage untersucht und erste organisatorische Rahmenbedingungen ermittelt. Anschließend wurden weitere Rahmenbedingungen mittels Interviews von Experten an den ZSE erhoben. Danach wurden die identifizierten Einflussfaktoren und organisatorischen Rahmenbedingungen in Form von Anforderungen definiert. Zudem wurde eine Diskussion in einer Fokusgruppe mit einer heterogenen Teilnehmergruppe von Experten für SE, (Medizin-) Informatikern und Experten aus anderen Fachgebieten durchgeführt. Ziel war es festzustellen, wie die Ergebnisse, die das Diagnoseunterstützungssystem als Entscheidungsunterstützung liefert, den Benutzern visualisiert werden können.

In der anschließenden Konzeptionierung und Entwicklung des Diagnoseunterstützungssystems wurde eine Software-Architektur mit einer entscheidungsunterstützenden Komponente spezifiziert, die unabhängig vom Diagnoseunterstützungssystem verwendet werden kann und somit auch in anderen Software-Systemen einsetzbar ist. Neben der Erstellung der Software-Architektur wurde ein Datensatz zur Diagnoseunterstützung definiert. Dieser stellt die Grundlage für die Wissensbasis der entscheidungsunterstützenden Komponente dar und wird von der Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung verwendet. Anschließend wurde basierend auf der Software-Architektur ein Software-Prototyp implementiert, der im Rahmen einer Evaluation mit einem TA-Test von den klinischen Anwendern verwendet wurde. Ziel war es festzustellen, wie gut die Gestaltung des Diagnoseunterstützungssystems hinsichtlich seiner Usability gelungen ist.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Forschungsstand zeigten, dass die in der Literatur identifizierten CDSS überwiegend die Verwendung einer Ähnlichkeitsanalyse basierend auf phänotypischen und/oder genetischen Daten zur Diagnoseunterstützung verwenden. Zudem sind die meisten Systeme vollentwickelte Systeme und keine klinischen Prototypen. Ein überwiegender Anteil der Systeme kann für alle SE verwendet werden. Weiterhin können einige Systeme online genutzt werden und erlauben die Verwendung von Dateneingaben mit Formularen. Jedoch wurde festgestellt, dass die wenigsten Systeme eine automatische Übernahme von Daten in ihre Systeme ermöglichen (Datenintegration).

Bezüglich der organisatorischen Rahmenbedingungen konnte festgestellt werden, dass die ZSE ähnliche Strukturen und Arbeitsabläufe aufweisen. Dazu gehört eine zentrale Anlaufstelle für Patienten ohne Diagnose, besetzt durch einen administrativen oder medizinischen Lotsen, der die zuvor eingesendeten Unterlagen des Patienten sichtet. Die Ergebnisse zeigen, dass in fast allen Zentren eine schriftliche Kontakthanfrage mit Einsendung der bisherigen Erkenntnisse durch den Patienten erfolgen muss. Die Patienten werden dabei auch nach der Dringlichkeit des Falls priorisiert. In dem Diagnoseprozess kommen außerdem die verschiedenen B-Zentren der ZSE mit den Patienten in Kontakt, die schwerpunktmäßig auf bestimmte Erkrankungen oder Gruppen von SE spezialisiert sind. Zudem führen die Experten in den Zentren regelmäßige Fallbesprechungen mit Ärzten verschiedener Fachdisziplinen durch, in denen Patientenfälle besprochen und diskutiert werden. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass die Anwendung des Diagnoseunterstützungssystems durch die Zentrumslotsen und die Experten an den B-Zentren der ZSE erfolgen kann, da diese primär mit dem Patienten und dessen Fallakten in Kontakt kommen. Ein Anwendungsfall könnte beispielsweise die Verwendung des Systems in den interdisziplinären Fallbesprechungen sein. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass ein Teil der Experten Vorerfahrungen mit klinischen Entscheidungsunterstützungssystemen haben.

Bezüglich der Forschungsfrage, welche Daten berücksichtigt werden müssen, um eine Diagnoseunterstützung für SE zu ermöglichen, zeigt die vorliegende Arbeit, dass ein einheitlicher Datensatz zur Beschreibung von SE aufgrund der Heterogenität der Erkrankungen nicht möglich ist. Die Experten geben an, dass bei den ca. 7000 unterschiedlichen SE verschiedene Befunde oder Symptome zu prüfen sind und somit ein allgemein beschreibender Datensatz für alle SE nicht definiert werden kann. Außerdem zeigt sich eine Problematik bezüglich der Wiederverwendbarkeit der vorhandenen Daten an den Zentren, die durch die mangelnde Verfügbarkeit von elektronischen Daten beeinträchtigt wird, da die Patientenbefunde häufig noch auf Papier eingesendet werden. Nicht alle Zentren digitalisieren diese Befunde, so dass nicht

alle Patienteninformationen in einem digitalen Format vorliegen. Auch die weiterführende Dokumentation an den Zentren erfolgt teilweise noch auf Papier. Weiterhin verwenden die Zentren überwiegend die ICD-10 Klassifikation zur Kodierung der Fälle, die nur einen geringen Anteil der SE abbildet. Dies erschwert eine Identifikation von Patientenfällen mit bestimmten Erkrankungen. Die genannten Aspekte beeinträchtigen die Erstellung einer Wissensbasis für das Diagnoseunterstützungssystem, die die diagnostizierten Patientenfälle als Grundlage für die Diagnoseunterstützung enthalten soll.

Nachdem Einflussfaktoren und organisatorische Rahmenbedingungen definiert wurden, wurden basierend auf diesen Ergebnissen Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem abgeleitet. Dabei wurden funktionale Anforderungen festgelegt, die Software-Funktionen im Diagnoseunterstützungssystem widerspiegeln, sowie nicht funktionale Anforderungen gemäß der ISO/IEC 9126:2001.

Nach der Definition der Anforderungen wurde eine Fokusgruppe durchgeführt, um festzustellen, wie die Ergebnisse, die das Diagnoseunterstützungssystem für SE liefert, dem Benutzer visualisiert werden können, um eine Diagnoseunterstützung zu ermöglichen. Die Resultate aus der Fokusgruppe legen die Verwendung einer Funktion namens ‚Similarity Criteria Selection‘ nahe, die es ermöglicht, die Ähnlichkeitsanalyse nur basierend auf bestimmten Daten wie z. B. Symptome durchzuführen. Zudem soll das Diagnoseunterstützungssystem eine visuelle Hilfe zur Feststellung der Ähnlichkeiten von Patienten mit einem Scatterplot und einer Tabelle bereitstellen (‚Patient Similarity Plot‘). Darüber hinaus wurden sowohl der direkte Vergleich von bestimmten Patienteninformationen über die Visualisierungsmethode ‚Details on Demand Table‘ als auch eine Darstellung von medizinischen Verlaufsparemtern über die Zeit mit einem ‚Time Series Chart‘, als relevant angesehen. Weiterhin äußerten die Teilnehmer der Fokusgruppe, dass eine Darstellung von bestimmten Beobachtungen wie z. B. Symptomen über die Zeit mit einer ‚Timeline‘ möglich sein sollte. Die genannten Visualisierungsmethoden wurden daher im Software-Prototyp umgesetzt.

Im Rahmen der Spezifikation der Software-Architektur wurde eine verteilte Datenanalyse von Patienten mit SE an den MIRACUM-Standorten festgelegt. Die in der Software-Architektur definierte entscheidungsunterstützende Komponente nutzt dabei den definierten Datensatz für SE unter Berücksichtigung von demografischen Daten, Diagnosen, Symptomen und der Familienhistorie des Patienten. Dabei verwendet die entscheidungsunterstützende Komponente eine spezifische Software-Funktion zur Diagnoseunterstützung, die eine Ähnlichkeitsanalyse von Patienten mit SE basierend auf dem genannten Datensatz durchführt.

Das bedeutet, dass Patienten aufgrund ihrer vorhandenen Daten verglichen werden und anhand festgelegter Merkmale eine Ähnlichkeit bestimmt wird. Die Entscheidung zugunsten einer verteilten Datenanalyse beeinflusste die Software-Architektur, da die Daten über die Patienten an den einzelnen MIRACUM-Standorten üblicherweise in unterschiedlichen Formaten vorliegen. Daher wurde ein interoperables Datenformat zum Datenaustausch (FHIR) verwendet, wodurch die Charakteristika der Patienten in einem gemeinsamen Datenformat beschrieben und somit zur Ähnlichkeitsanalyse verwendet werden können. Für die Datenspeicherung der Patientendaten wurde außerdem auf das OMOP-CDM zurückgegriffen.

Nach der anschließenden Implementierung des Diagnoseunterstützungssystems und der entscheidungsunterstützenden Komponente erfolgte eine Evaluation des Prototyps, um festzustellen wie gut die Gestaltung des Diagnoseunterstützungssystems hinsichtlich seiner Usability gelungen ist. Die Ergebnisse der Evaluation zeigen, dass eine entsprechende Akzeptanz des Diagnoseunterstützungssystems bei den Benutzern vorhanden ist, da die meisten Benutzer sich den Einsatz des Systems im klinischen Alltag vorstellen können und das System eine gute Usability aufweist. Die Studienteilnehmer gaben außerdem an, dass die Software-Oberflächen für die Symptome, Diagnosen, Familienhistorie und Ansicht der ähnlichen Patienten übersichtlich sind. Auch wurde die Darstellung der Patientenhistorie positiv bewertet, da der Krankheits- und Behandlungsverlauf des Patienten nachverfolgt werden kann. Nichtsdestotrotz ergab die Evaluation noch einige Verbesserungsmöglichkeiten in der Benutzbarkeit des Systems, wie z. B. die Darstellung mehrerer Patienten in der Patientenhistorie. Außerdem stellten die Experten fest, dass relevante klinische Informationen und Befunde fehlen, um einen Patientenfall genauer bewerten zu können. Außerdem forderten die Benutzer eine höhere Transparenz in der Darstellung von ähnlichen Patienten (z. B. Übereinstimmung bei Diagnosen oder Symptome).

5.1 Ausblick

Die vorliegende Dissertation berücksichtigt erstmals Einflussfaktoren, organisatorische Rahmenbedingungen und Anforderungen für die Entwicklung eines Diagnoseunterstützungssystems für SE durch die Verwendung eines UCD Process. Die Arbeit leistet einen Beitrag zur Unterstützung der Diagnosestellung von SE, indem ein System entwickelt wurde, das an die Bedürfnisse der medizinischen Experten angepasst wurde. Bisherige Systeme schenken der Integration in die klinischen Arbeitsabläufe und der Usability nur unzureichend Beachtung. Durch die verwendeten Methoden konnte ein System mit einer guten Usability entwickelt werden. Diese Methoden können daher als Referenz dienen und bei der zukünftigen Entwicklung

von CDSS für SE verwendet werden, wobei die gewonnenen Erkenntnisse nicht nur auf CDSS im Bereich SE beschränkt sind. Die entwickelte Software-Architektur, aber auch die implementierten Visualisierungsmethoden zur Darstellung der Ähnlichkeitsanalyse, können auch im Kontext anderer Fragestellungen verwendet werden. So können Datenanalysen zu einem anderen Zweck als der Diagnoseunterstützung verwendet werden, wie z. B. zur Patientenrekrutierung oder für Machbarkeitsanalysen bei klinischen Studien im Bereich der SE. Durch die Verwendung von Open-Source-Tools wurde die Grundlage für eine mögliche Weiterentwicklung und Wiederverwendbarkeit geschaffen. Die Arbeit schließt außerdem die Lücke bezüglich der Datenintegration bei CDSS für SE durch die Verwendung der Standards FHIR und OMOP. Durch die Verwendung dieser internationalen Standards kann somit eine Skalierung internationaler Ebene erfolgen.

Weitere Arbeiten können auf den Ergebnissen aufbauen, das System kann in weiteren Feedbackrunden verbessert und im klinischen Alltag eingesetzt werden. Dabei können beispielsweise die entstandenen Anforderungen aus der Evaluationsphase berücksichtigt werden. Jedoch bleibt offen, ob ein erkrankungsspezifischer Datensatz für SE für die Diagnoseunterstützung anwendbar ist. Dies kann in weiteren qualitativen oder quantitativen Studien zusammen mit den Experten beantwortet werden. Um jedoch die ca. 10000 Patientenfälle in den ZSE als Grundlage für die Diagnoseunterstützung verfügbar und in der klinischen Praxis einsetzbar zu machen, bedarf es Methoden, um die Papierakten in den Zentren zu digitalisieren und in die Wissensbasis des Diagnoseunterstützungssystems zu übertragen. Hierzu können Methoden zur Schrifterkennung wie OCR und zur Strukturierung der Daten (NLP) eingesetzt werden. Eine weitere Möglichkeit zur Erstellung der Wissensbasis besteht in der Verwendung der Patientenregister oder in der Nutzung der Dokumentation der Patientenfälle an den ZSE, da diese eine Zusammenfassung über die wichtigsten Erkenntnisse enthält. Hierbei muss zunächst festgestellt werden, welche Daten verwendet werden und ob sie sich zur Diagnoseunterstützung eignen. Bevor das Diagnoseunterstützungssystem im klinischen Alltag eingesetzt werden kann, muss außerdem geprüft werden, ob die Entwicklung bezüglich des Medizinproduktegesetzes konform ist und entsprechende Entwicklungs-, Dokumentations- und Prüfschritte durchgeführt werden.

Diagnoseunterstützungssysteme bieten für Ärzte eine Hilfestellung für die Diagnosestellung bei Patienten mit SE. Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Diagnoseunterstützungssystem kann als Grundlage genutzt werden und weist dabei gleichzeitig eine gute Usability auf. Zudem ermöglicht es eine sektorübergreifende Zusammenarbeit von Experten von SE in der Diagnoseunterstützung.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: User-Centered Design Process in Anlehnung an die DIN EN ISO 9241-210 (DIN-Normenausschuss Ergonomie, 2019)	8
Abbildung 2: Suchanfrage für das Scoping Review	10
Abbildung 3: Themensammlung für die Umfrage der Domänenanalyse	13
Abbildung 4: Von der Fragestellung zur qualitativen Inhaltsanalyse, angelehnt an Mayring (Mayring, 2010)	16
Abbildung 5: Ursprüngliche Version des Kategoriensystems für die Experteninterviews	18
Abbildung 6: Endgültige Version des Kategoriensystems für die Experteninterviews	21
Abbildung 7: Suchanfrage für die Literaturrecherche der Fokusgruppe	25
Abbildung 8: OMOP-CDM Version 6 (Blacketer, 2020).....	32
Abbildung 9: PRISMA-Flowchart des Scoping Reviews.....	45
Abbildung 10: Entity-Relationship-Diagramm der Domänenanalyse	53
Abbildung 11: BPMN-Diagramm zur Darstellung der Ergebnisse der Experteninterviews	57
Abbildung 12: PRISMA Flowchart der Literaturrecherche der Fokusgruppe	65
Abbildung 13: Mockup 1 als Stimuli für die Fokusgruppe.....	67
Abbildung 14: Mockup 2 als Stimuli für die Fokusgruppe.....	68
Abbildung 15: Mockup 3 als Stimuli für die Fokusgruppe.....	69
Abbildung 16: Software-Architektur des Diagnoseunterstützungssystems.....	73
Abbildung 17: Dashboard Übersicht des Diagnoseunterstützungssystems.....	80

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien des Scoping Reviews	11
Tabelle 2: Schlüsselbegriffe zur Erarbeitung des Kategoriensystems.....	17
Tabelle 3: Nicht funktionale Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem, abgeleitet aus der ISO/IEC 9126:2001 (Balzert, 2011)	23
Tabelle 4: Suchgruppen für die Literaturrecherche der Fokusgruppe	25
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche der Fokusgruppe	26
Tabelle 6: Normalisierung der SUS-Score nach Bangor et al. (Bangor et al., 2009)	42
Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse des Scoping Reviews	46
Tabelle 8: Übersicht der Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem	63
Tabelle 9: Ergebnisse des Fragebogens der Fokusgruppe.....	70
Tabelle 10: Abbildung des Datensatzes zur Diagnoseunterstützung in FHIR und OMOP	77
Tabelle 11: Ergebnisse der System Usability Scale	88

8. Abkürzungsverzeichnis

ASP.NET Core	Active Server Pages .NET Core
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BPMN	Business Process Modell and Notation
CDA	Clinical Document Architecture
CDM	Common Data Model
CDSS	Clinical Decision Support System
CIMI	Clinical Information Modeling Initiative
COREQ	Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research
CPU	Central Processing Unit
CTX	Cerebrotendinöse Xanthomatose
DCM	Detailed Clinical Data Models
DIZ	Datenintegrationszentrum
EHDEN	European Health Data and Evidence Network
ERD	Entity-Relationship-Diagramm
ERN	Europäische Referenznetzwerke
ETL	Extract Transform Load
FHIM	Federated Health Information Modeling
FHIR	Fast Healthcare Interoperability Resources
FRZSE	Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen
GARD	Genetic and Rare Diseases Information Center
GPU	Graphics Processing Unit
HL7	Health Level 7
HPO	Human Phenotype Ontology
HTTPS	Hypertext Transfer Protocol Secure
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDA	Instant Data Analysis
IEE	Institute of Electrical and Electronics Engineers

IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IR	Information Retrieval
KIS	Krankenhausinformationssystem
MeSH	Medical Subject Headings
MII	Medizininformatik-Initiative
MIRACUM	Medical Informatics in Research and Medicine
ML	Machine Learning
MME	Matchmaker-Exchange-Plattform
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
NLCS	Near Live Clinical Simulations
NLP	Natural Language Processing
OBO	Open Biological and Biomedical Ontologies
OCR	Optical Character Recognition
OHDSI	Observational Health Data Sciences and Informatics
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMOP-CDM	Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model
PID	Persönliche Identifikatoren
PRISMA-ScR	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews
REST	Representational State Transfer
SE	Seltene Erkrankungen
SNOMED-CT	Systematized Nomenclature of Medicine
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUS	System Usability Scale
TA-Test	Thinking-Aloud-Test
UCD Process	User-Centered Design Process
UMLS	Unified Medical Language System

VSM	Vector Space Model
WES	Whole-Exome Sequencing
WGS	Whole-Genome Sequencing
WHO	World Health Organization
ZSE	Zentren für Seltene Erkrankungen

9. Formelverzeichnis

Formel 1: Zusammenfassung der Ähnlichkeitsfunktionen.....	79
Formel 2: Zusammenfassung der Ähnlichkeitsfunktionen (vereinfachte Form).....	79

10. Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Prisma ScR Checkliste des Scoping Reviews	144
Anhang 2: Scoping Review Suchstrategie	147
Anhang 3: Scoping Review Screening-Forms	150
Anhang 4: Scoping Review Data-Charting Form	152
Anhang 5: STROBE Checkliste zur Domänenanalyse.....	155
Anhang 6: Fragebogen zur Domänenanalyse	158
Anhang 7: COREQ Checkliste zu den Experteninterviews	160
Anhang 8: Interviewleitfaden zu den Experteninterviews	163
Anhang 9: COREQ Checkliste zur Fokusgruppe	165
Anhang 10: Datensatz für Seltene Erkrankungen	168
Anhang 11: COREQ Checkliste zur Evaluation des CDSS.....	170
Anhang 12: Moderationsleitfaden zur Evaluation des CDSS	173
Anhang 13: Kategoriensystem zur Evaluation des CDSS.....	175
Anhang 14: Ergebnisse des Fragebogens zur Domänenanalyse	176
Anhang 15: Demografische Daten der Teilnehmer aus den Experteninterviews.....	178
Anhang 16: Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem.....	179
Anhang 17: Übersicht der Visualisierungsmethoden	184
Anhang 18: Vergleich des Fragebogens mit den Protokollen	188
Anhang 19: OMOP-FHIR Mapping des Datensatzes für Seltene Erkrankungen.....	191
Anhang 20: Ähnlichkeitsfunktion des Diagnoseunterstützungssystems	197
Anhang 21: Beschreibung des Diagnoseunterstützungssystems.....	198
Anhang 22: Demografische Daten der Studienteilnehmer des Thinking-Aloud Tests	213

11. Digitales Anhangs Verzeichnis

Die Dateien des Digitalen Anhangs sind dem verfügbaren Datenträger unter dem Ordner „Digitaler Anhang“ zu entnehmen. Dieser beinhaltet die folgenden Dateien:

Digitaler Anhang 1: Experteninterviews - Einwilligungserklärung.pdf

Digitaler Anhang 2: Experteninterviews - Einwilligungserklärung - Tonaufzeichnung.pdf

Digitaler Anhang 3: Experteninterviews - Studieninformation.pdf

Digitaler Anhang 4: Experteninterviews - Transkript I1.pdf

Digitaler Anhang 5: Experteninterviews - Transkript I2.pdf

Digitaler Anhang 6: Experteninterviews - Transkript I3.pdf

Digitaler Anhang 7: Experteninterviews - Transkript I4.pdf

Digitaler Anhang 8: Experteninterviews - Transkript I5.pdf

Digitaler Anhang 9: Experteninterviews - Transkript I6.pdf

Digitaler Anhang 10: Experteninterviews - Transkript I7.pdf

Digitaler Anhang 11: Experteninterviews - Ergebnisse nach dem ersten Materialdurchgang.pdf

Digitaler Anhang 12: Experteninterviews - Ergebnisse nach dem finalen Materialdurchgang.pdf

Digitaler Anhang 13: Experteninterviews - Generalisierung der Textstellen.pdf

Digitaler Anhang 14: Experteninterviews - Zusammenfassung der Kategorien.pdf

Digitaler Anhang 15: Fokusgruppe - Fragebogen.pdf

Digitaler Anhang 16: Evaluation - Einwilligungserklärung.pdf

Digitaler Anhang 17: Evaluation - Einwilligungserklärung Ton.pdf

Digitaler Anhang 18: Evaluation - Studieninformation.pdf

Digitaler Anhang 19: Evaluation - Testfälle.xlsx

Digitaler Anhang 20: Evaluation - Aufgabenblatt TA-Test.pdf

Digitaler Anhang 21: Evaluation - TA-Protokoll TA1.pdf

Digitaler Anhang 22: Evaluation - TA-Protokoll TA2.pdf

Digitaler Anhang 23: Evaluation - TA-Protokoll TA3.pdf

Digitaler Anhang 24: Evaluation - TA-Protokoll TA4.pdf

Digitaler Anhang 25: Evaluation - TA-Protokoll TA5.pdf

Digitaler Anhang 26: Evaluation - TA-Protokoll TA6.pdf

Digitaler Anhang 27: Evaluation - TA-Protokoll TA7.pdf

Digitaler Anhang 28: Evaluation - TA-Protokoll TA8.pdf
Digitaler Anhang 29: Evaluation - Ergebnisse nach dem ersten Materialdurchgang.pdf
Digitaler Anhang 30: Evaluation - Ergebnisse nach dem finalen Materialdurchgang.pdf
Digitaler Anhang 31: Evaluation - Generalisierung der Textstellen.pdf
Digitaler Anhang 32: Evaluation - Zusammenfassung der Kategorien.pdf
Digitaler Anhang 33: Literaturrecherche - Ergebnisse der Literaturrecherche.pdf
Digitaler Anhang 34: Experteninterviews - Zitate.pdf
Digitaler Anhang 35: Fokusgruppe - Protokoll 1 der Fokusgruppe.pdf
Digitaler Anhang 36: Fokusgruppe - Protokoll 2 der Fokusgruppe.pdf
Digitaler Anhang 37: Fokusgruppe - Fragebogenergebnisse.xlsx
Digitaler Anhang 38: Fokusgruppe - Fragebogen Kommentare.pdf
Digitaler Anhang 39: Quellcode des Diagnoseunterstützungssystems.zip
Digitaler Anhang 40: Evaluation - Zitate TA-Test.pdf
Digitaler Anhang 41: Evaluation - Fragebogenergebnisse.xlsx

12. Literaturverzeichnis

- Alroobaea, R., & Mayhew, P. J. (2014). How many participants are really enough for usability studies? *Science and Information Conference (SAI) 2014*, 48-56.
<https://doi.org/10.1109/SAI.2014.6918171>
- Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM(R)), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*, 43(Database issue), 789-798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
- Babac, A., von Friedrichs, V., Litzkendorf, S., Zeidler, J., Damm, K., & Graf von der Schulenburg, J. M. (2019). Integrating patient perspectives in medical decision-making: A qualitative interview study examining potentials within the rare disease information exchange process in practice. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 19, 188. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0911-z>
- Balzert, H. (Hrsg.). (2011). *Lehrbuch der Softwaretechnik Entwurf, Implementierung, Installation und Betrieb* (3. Aufl.). Spektrum Akademischer Verlag.
<https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2246-0>
- Bangor, A., Kortum, P. T., & Miller, J. T. (2008). An Empirical Evaluation of the System Usability Scale. *International Journal of Human - Computer Interaction*, 24(6), 574-594.
<https://doi.org/10.1080/10447310802205776>
- Bangor, A., Kortum, P. T., & Miller, J. T. (2009). Determining What Individual SUS Scores Mean: Adding an Adjective Rating Scale. *The Journal of Usability Studies*, 4, 114-123.
- Baumann, N. (2016). How to use the medical subject headings (MeSH). *International Journal of Clinical Practice*, 70(2), 171-174. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12767>
- Bearryman, E. (2015). *Does your Rare Disease Have a Code?* <http://www.eurodis.org/news/does-your-rare-disease-have-code>
- Blacketer, C. (2019). *Concept*. <https://github.com/OHDSI/CommonDataModel/wiki>
- Blacketer, C. (2020). *Chapter 4: The Common Data Model*. <https://bit.ly/2lfHyDh>
- Blecker, S., Pandya, R., Stork, S., Mann, D., Kuperman, G., Shelley, D., & Austrian, J. S. (2019). Interruptive Versus Noninterruptive Clinical Decision Support: Usability Study. *JMIR Human Factors*, 6(2), e12469. <https://doi.org/10.2196/12469>
- Bloor, M., Frankland, T. M., & Robson, K. (Hrsg.). (2002). *Focus Groups in Social Research*. SAGE Publications. <https://doi.org/10.4135/9781849209175>

- Blöß, S., Klemann, C., Rother, A.-K., Mehmecke, S., Schumacher, U., Mücke, U., Mücke, M., Stieber, C., Klawonn, F., Kortum, X., Lechner, W., & Grigull, L. (2017). Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. *PloS One*, *12*(2), e0172532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172532>
- BPM Offensive Berlin. (2011). *BPMN 2.0 - Business Process Model and Notation*. http://www.bpmn.de/images/BPMN2_0_Poster_DE.pdf
- Bragin, E., Chatzimichali, E. A., Wright, C. F., Hurles, M. E., Firth, H. V., Bevan, A. P., & Swaminathan, G. J. (2014). DECIPHER: database for the interpretation of phenotype-linked plausibly pathogenic sequence and copy-number variation. *Nucleic Acids Research*, *42*(Database issue), 993-1000. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt937>
- Bromberg, Y. (2013). Chapter 15: Disease Gene Prioritization. *PLOS Computational Biology*, *9*(4), e1002902. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002902>
- Brooke, J. (1996). SUS: A quick and dirty usability scale. In P. W. Jordan, B. Thomas, B. A. Weerdmeester, & I. L. McClelland (Hrsg.), *Usability evaluation in industry* (S. 184-194). Taylor & Francis.
- Brunner, J., Chuang, E., Goldzweig, C., Cain, C. L., Sugar, C., & Yano, E. M. (2017). User-centered design to improve clinical decision support in primary care. *International Journal of Medical Informatics*, *104*, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.05.004>
- Buber, R. (2007). Denke-Laut-Protokolle. In R. Buber & H.H. Holzmüller (Hrsg.), *Qualitative Marktforschung Konzepte - Methoden - Analysen* (2. Aufl., S. 555-568). Gabler. <https://doi.org/10.1007/978-3-8349-9441-7>
- Bühner, M. (Hrsg.). (2010). *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion* (3. Aufl.). Pearson.
- Bui, A. A. T., Aberle, D. R., & Kangarloo, H. (2007). TimeLine: Visualizing Integrated Patient Records. *IEEE transactions on information technology in biomedicine*, *11*(4), 462-473. <https://doi.org/10.1109/TITB.2006.884365>
- Buske, O. J., Girdea, M., Dumitriu, S., Gallinger, B., Hartley, T., Trang, H., Misyura, A., Friedman, T., Beaulieu, C., Bone, W. P., Links, A. E., Washington, N. L., Haendel, M. A., Robinson, P. N., Boerkoel, C. F., Adams, D., Gahl, W. A., Boycott, K. M., & Brudno, M. (2015). PhenomeCentral: A portal for phenotypic and genotypic matchmaking of patients with rare genetic diseases. *Human Mutation*, *36*(10), 931-940. <https://doi.org/10.1002/humu.22851>

- Buske, O. J. (2019). *Patient-Similarity*. <https://github.com/buske/patient-similarity>
- Cannizzo, S., Lorenzoni, V., Palla, I., Pirri, S., Trieste, L., Triulzi, I., & Turchetti, G. (2018). Rare diseases under different levels of economic analysis: Current activities, challenges and perspectives. *RMD Open*, 4(1), e000794. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000794>
- Chaparro, B., & Hinkle, V. (2008). *Card-Sorting: What You Need to Know about Analyzing and Interpreting Card Sorting Results*. <https://bit.ly/3na8wMC>
- Choi, B. C. K., & Pak, A. W. P. (2005). A catalog of biases in questionnaires. *Preventing Chronic Disease*, 2(1), 13.
- Chrimes, D., Kitos, N. R., Kushniruk, A., & Mann, D. M. (2014). Usability testing of Avoiding Diabetes Thru Action Plan Targeting (ADAPT) decision support for integrating care-based counseling of pre-diabetes in an electronic health record. *International Journal of Medical Informatics*, 83(9), 636-647. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2014.05.002>
- de la Cruz, R., & Kreft, J.-U. (2019). *Geometric mean extension for data sets with zeros*. <https://arxiv.org/abs/1806.06403>
- Deo, R. C. (2015). Machine Learning in Medicine. *Circulation*, 132(20), 1920-1930. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (2019). *ICD-10-GM*. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/>
- DIN-Normenausschuss Ergonomie. (2016). *DIN EN ISO 9241-161:2016-10 Ergonomie der Mensch-System-Interaktion - Teil 161: Leitfaden zu visuellen User-Interface-Elementen (ISO 9241-161:2016); Deutsche Fassung EN ISO 9241-161:2016*. <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-iso-9241-161/241013758>
- DIN-Normenausschuss Ergonomie. (2018). *DIN EN ISO 9241-125:2018-05 Ergonomie der Mensch-System-Interaktion - Teil 125: Empfehlungen zur visuellen Informationsdarstellung (ISO 9241-125:2017); Deutsche Fassung EN ISO 9241-125:2017*. <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-iso-9241-125/274070437>
- DIN-Normenausschuss Ergonomie. (2019). *DIN EN ISO 9241-210:2020-03 Ergonomie der Mensch-System-Interaktion - Teil 210: Menschzentrierte Gestaltung interaktiver Systeme (ISO 9241-210:2019); Deutsche Fassung EN ISO 9241-210:2019*. <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-iso-9241-210/313017070>

- Dragusin, R., Petcu, P., Lioma, C., Larsen, B., Jorgensen, H. L., Cox, I. J., Hansen, L. K., Ingwersen, P., & Winther, O. (2013). FindZebra: A search engine for rare diseases. *International Journal of Medical Informatics*, 82(6), 528-538. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2013.01.005>
- Eisentraut, P., & Bernd, H. (Hrsg.). (2011). *PostgreSQL-Administration* (2. Aufl.). O'Reilly.
- Evans, W. R., & Rafi, I. (2016). Rare diseases in general practice: Recognising the zebras among the horses. *British Journal of General Practice*, 66(652), 550-551. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X687625>
- Fan, D., Plaisaint, C., Spring, N., & Shneidermann, B. (2018). Visual Interfaces for Recommendation Systems: Finding Similar Dissimilar Peers Sunburst Plots. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 10(1). 1-23.
- Fiorineschi, L., & Rotini, F. (2019). Unveiling the Multiple and Complex Faces of Fidelity. In S. Wartzack & B. Schleich (Hrsg.), *Proceedings of the Design Society: International Conference on Engineering Design* (S. 1723-1732). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/dsi.2019.178>
- Fraccaro, P., O'Sullivan, D., Plastiras, P., O'Sullivan, H., Dentone, C., Di Biagio, A., & Weller, P. (2015). Behind the screens: Clinical decision support methodologies - A review. *Health Policy and Technology*, 4(1), 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2014.10.001>
- Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen. (2017). *Datensatz für Seltene Erkrankungen - Metadata Repository OSSE*. <https://mdr.demo.osse-regis-ter.de/view.xhtml?namespace=osse-84>
- Garcelon, N., Neuraz, A., Benoit, V., Salomon, R., Kracker, S., Suarez, F., Bahi-Buisson, N., Hadj-Rabia, S., Fischer, A., Munnich, A., & Burgun, A. (2017). Finding patients using similarity measures in a rare diseases-oriented clinical data warehouse: Dr. Warehouse and the needle in the needle stack. *Journal of Biomedical Informatics*, 73, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2017.07.016>
- Gehring, S., & Eulefeld, R. (2018). German Medical Informatics Initiative: Unlocking Data for Research and Health Care. *Methods of information in medicine*, 57, 46-49.
- Généreux, M., & Spano, D. (2015). *NLP challenges in dealing with OCR-ed documents of derogated quality*. <https://bit.ly/3hbMeaJ>
- Genetic Alliance UK 2018. (2018). *What is a Rare Disease?* <https://www.raredisease.org.uk/what-is-a-rare-disease>
- Genetic and Rare Diseases Information Center. (2019). *Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)*. <https://ncats.nih.gov/gard>

- Genov, A., Keavney, M., & Zazelenchuk, T. (2009). Usability testing with real data. *Journal of Usability Studies*, 4(2), 85-92. <https://uxpajournal.org/de/usability-testing-with-real-data/>
- Geschäftsstelle des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltene n Erkrankungen (NAMSE). (2010). *National action league for people with rare diseases*. https://www.namse.de/fileadmin/user_upload/downloads/National_Plan_of_Action.pdf
- Girdea, M., Dumitriu, S., Fiume, M., Bowdin, S., Boycott, K. M., Chenier, S., Chitayat, D., Faghfoury, H., Meyn, M. S., Ray, P. N., So, J., Stavropoulos, D. J., & Brudno, M. (2013). PhenoTips: Patient phenotyping software for clinical and research use. *Human Mutation*, 34(8), 1057-1065. <https://doi.org/10.1002/humu.22347>
- Gottlieb, A., Stein, G. Y., Ruppin, E., Altman, R. B., & Sharan, R. (2013). A method for inferring medical diagnoses from patient similarities. *BMC Medicine*, 11, 194. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-194>
- Gottlieb, M. M., Arenillas, D. J., Maithripala, S., Maurer, Z. D., Tarailo Graovac, M., Armstrong, L., Patel, M., van Karnebeek, C., & Wasserman, W. W. (2015). GeneYenta: A phenotype-based rare disease case matching tool based on online dating algorithms for the acceleration of exome interpretation. *Human Mutation*, 36(4), 432-438. <https://doi.org/10.1002/humu.22772>
- Gotz, D., Sun, J., Cao, N., & Ebadollahi, S. (2011). Visual cluster analysis in support of clinical decision intelligence. *AMIA ... Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium, 2011*, 481-490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22195102/>
- Griffon, N., Schuers, M., Dhombres, F., Merabti, T., Kerdelhue, G., Rollin, L., & Darmoni, S. J. (2016). Searching for rare diseases in PubMed: A blind comparison of Orphanet expert query and query based on terminological knowledge. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 16, 101. <https://doi.org/10.1186/s12911-016-0333-0>
- Grigull, L., Lechner, W., Petri, S., Kollwe, K., Dengler, R., Mehmecke, S., Schumacher, U., Lucke, T., Schneider-Gold, C., Kohler, C., Guttsches, A.-K., Kortum, X., & Klawonn, F. (2016). Diagnostic support for selected neuromuscular diseases using answer-pattern recognition and data mining techniques: A proof of concept multicenter prospective trial. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 16, 31. <https://doi.org/10.1186/s12911-016-0268-5>
- Grover, A., Berghel, H., & Cobb, D. (2011). Chapter 1 - The State of the Art in Identity Theft. In M. V. Zelkowitz (Hrsg.), *Advances in Computers* (S. 1-50). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385510-7.00001-1>

- Gupta, A., Raja, A. S., & Khorasani, R. (2014). Examining clinical decision support integrity: Is clinician self-reported data entry accurate? *Journal of the American Medical Informatics Association*, 21(1), 23-26. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-001617>
- Haas, K., Morton, S., Gupta, S., & Mahoui, M. (2019). Using Similarity Metrics on Real World Data and Patient Treatment Pathways to Recommend the Next Treatment. *AMIA Joint Summits on Translational Science Proceedings. AMIA Joint Summits on Translational Science, 2019*, 398-406. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6568112/>
- Hammarberg, K., Kirkman, M., & de Lacey, S. (2016). Qualitative research methods: When to use them and how to judge them. *Human Reproduction*, 31(3), 498-501. <https://academic.oup.com/humrep/article/31/3/498/2384737>
- Hamosh, A., Sobreira, N., Hoover-Fong, J., Sutton, V. R., Boehm, C., Schiettecatte, F., & Valle, D. (2013). PhenoDB: a new web-based tool for the collection, storage, and analysis of phenotypic features. *Human Mutation*, 34(4), 566-571. <https://doi.org/10.1002/humu.22283>
- Haran, M., & Schattner, A. (2011). On the clinical encounter with 'zebras' - The science and art of rare diseases. *European Journal of Internal Medicine*, 22(3), 235-237. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.02.012>
- Helffferich, C. (2011). *Die Qualität qualitativer Daten. Manual für die Durchführung qualitativer Interviews*. (4. Aufl.). VS-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-531-92076-4>
- Héon-Klin, V. (2017). European Reference networks for rare diseases: What is the conceptual framework? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0676-3>
- Hilton, C. (2015). The importance of pretesting questionnaires: A field research example of cognitive pretesting the Exercise referral Quality of Life Scale (ER-QLS). *International Journal of Social Research Methodology*, 20(1), 1-14. <https://doi.org/10.1080/13645579.2015.1091640>
- HL7.org. (2019). *RESTful API*. <https://www.hl7.org/fhir/http.html>
- Hughes, N., Rijnbeek, P., & Van Speybroeck, M. (2018). *The European Health Data and Evidence Network (EHDEN)*. <http://www.ohdsi-europe.org/images/symposium-2018/posters/24-Nigel-Hughes.pdf>
- Hunzelmann, N. (2013). Systemische Sklerodermie. *Hautarzt*, 64, 299-312. <https://doi.org/10.1007/s00105-013-2537-x>

- Hussy, W., Schreier, M., & Echterhoff, G. (Hrsg.). (2013). *Forschungsmethoden in Psychologie und Sozialwissenschaften für Bachelor* (2. Aufl.). Springer.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-34362-9>
- Hwang, W., & Salvendy, G. (2010). Number of People Required for Usability Evaluation: The 10±2 Rule. *Communications of the ACM*, 53(5), 130-133.
<https://doi.org/10.1145/1735223.1735255>
- Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI). (2019). *Die Mainzliste - Pseudonymisierung und Identitätsmanagement*. <http://www.unimedizin-mainz.de/imbei/informatik/ag-verbundforschung/mainzliste.html>
- Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. (2010). Profile of Rare Diseases. In M. J. Field & T.F. Boat (Hrsg.), *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development* (2. Aufl., S. 41-82). National Academies Press (US).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56184/>
- Jenn, N. C. (2006). Designing A Questionnaire. *Malaysian Family Physician : The Official Journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia*, 1(1), 32-35.
- Jia, P., Zhang, L., Chen, J., Zhao, P., & Zhang, M. (2016). The Effects of Clinical Decision Support Systems on Medication Safety: An Overview. *PLOS ONE*, 11(12), e0167683.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167683>
- Joe, J., Chaudhuri, S., Le, T., Thompson, H., & Demiris, G. (2015). The use of think-aloud and instant data analysis in evaluation research: Exemplar and lessons learned. *Journal of Biomedical Informatics*, 56, 284-291. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.06.001>
- Johner, C., Hölzer-Klüpfel, M., & Wittorf, S. (Hrsg.). (2015). *Basiswissen Medizinische Software Aus- und Weiterbildung zum Certified Professional for Medical Software* (2. Aufl.). Dpunkt.verlag.
- Kaushik, S., Baloni, P., & Midha, C. K. (2019). Text Mining Resources for Bioinformatics. In S. Ranganathan, M. Gribskov, K. Nakai, & C. Schönbach (Hrsg.), *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology* (2. Aufl., S. 1083-1092). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20499-8>
- Kawamoto, K., Houlihan, C. A., Balas, E. A., & Lobach, D. F. (2005). Improving clinical practice using clinical decision support systems: A systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330, 765.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38398.500764.8F>

- Khairat, S., Marc, D., Crosby, W., & Al Sanousi, A. (2018). Reasons For Physicians Not Adopting Clinical Decision Support Systems: Critical Analysis. *JMIR Medical Informatics*, 6(2), e24. <https://doi.org/10.2196/medinform.8912>
- Khodambashi, S. (2013). Business Process Re-engineering Application in Healthcare in a Relation to Health Information Systems. *Procedia Technology*, 9, 949-957. <https://doi.org/10.1016/j.protcy.2013.12.106>
- Kilsdonk, E., Peute, L., Knijnenburg, S., & Jaspers, M. (2011). Factors known to influence acceptance of clinical decision support systems. *Studies in Health Technology and Informatics*, 169, 150-154. <https://doi.org/10.3233/978-1-60750-806-9-150>
- Kirkpatrick, B. E., Riggs, E. R., Azzariti, D. R., Miller, V. R., Ledbetter, D. H., Miller, D. T., Rehm, H., Martin, C. L., Faucett, W. A., & On Behalf of the ClinGen Resource. (2015). GenomeConnect: Matchmaking between patients, clinical laboratories, and researchers to improve genomic knowledge. *Human Mutation*, 36(10), 974-978. <https://doi.org/10.1002/humu.22838>
- Köhler, S., Schulz, M. H., Krawitz, P., Bauer, S., Dolken, S., Ott, C. E., Mundlos, C., Horn, D., Mundlos, S., & Robinson, P. N. (2009). Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *American Journal of Human Genetics*, 85(4), 457-464. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.003>
- Köhler, S., Haendel, M., & Robinson, P. (2019). *The Human Phenotype Ontology*. <https://hpo.jax.org/app/>
- Koile, D., Cordoba, M., Sousa Serro, M., Kauffman, M. A., & Yankilevich, P. (2018). GenIO: a phenotype-genotype analysis web server for clinical genomics of rare diseases. *BMC Bioinformatics*, 19(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2027-3>
- Konrad, K. (2010). Lautes Denken. In G. Mey & K. Mruck (Hrsg.), *Handbuch Qualitative Forschung in der Psychologie* (S. 476-490). VS Verlag für Sozialwissenschaften. <https://doi.org/10.1007/978-3-531-92052-8>
- Kuckartz, U., Dresing T, Rädiker S, Stefer C. (Hrsg.). (2008). *Qualitative Evaluation: Der Einstieg in die Praxis* (2. Aufl.). VS Verlag für Sozialwissenschaften. <https://doi.org/10.1007/978-3-531-91083-3>
- Kushniruk, A. W., & Patel, V. L. (2004). Cognitive and usability engineering methods for the evaluation of clinical information systems. *Journal of Biomedical Informatics*, 37(1), 56-76. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2004.01.003>

- Lablans, M., Borg, A., & Ückert, F. (2015). A RESTful interface to pseudonymization services in modern web applications. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, *15*, 2. <https://doi.org/10.1186/s12911-014-0123-5>
- Ledesma, A., Bidargaddi, N., Strobel, J., Schrader, G., Nieminen, H., Korhonen, I., & Ermes, M. (2019). Health timeline: An insight-based study of a timeline visualization of clinical data. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, *19*, 170. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0885-x>
- Leung, L. (2015). Validity, reliability, and generalizability in qualitative research. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *4*(3), 324-327. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.161306>
- Li, A. C., Kannry, J. L., Kushniruk, A., Chrimes, D., McGinn, T. G., Edonyabo, D., & Mann, D. M. (2012). Integrating usability testing and think-aloud protocol analysis with “near-live” clinical simulations in evaluating clinical decision support. *International Journal of Medical Informatics*, *81*(11), 761-772. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2012.02.009>
- Li, X., Hu, G., Teng, X., & Xie, G. (2015). Building Structured Personal Health Records from Photographs of Printed Medical Records. *AMIA ... Annual Symposium Proceedings. AMIA Symposium, 2015*, 833-842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26958219/>
- LimeSurvey. (2019). *Professionelle Online-Umfragen mit LimeSurvey*. <https://www.limesurvey.org/>
- Lopes, M. T., Koch, V. H., Sarrubbi-Junior, V., Gallo, P. R., & Carneiro-Sampaio, M. (2018). Difficulties in the diagnosis and treatment of rare diseases according to the perceptions of patients, relatives and health care professionals. *Clinics*, *73*, e68. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e68>
- Lubanovic, B. (Hrsg.). (2014). *Introducing Python*. O'Reilly Media.
- Lysaght, T., Lim, H. Y., Xafis, V., & Ngiam, K. Y. (2019). AI-Assisted Decision-making in Healthcare. *Asian Bioethics Review*, *11*, 299-314. <https://doi.org/10.1007/s41649-019-00096-0>
- Maier, C., Lang, L., Vormstein, P., Bieber, R., Bernarding, J., Hermann, T., Haverkamp, C., Horki, P., Laufer, J., Höning, G., Fritsch, H., Schüttler, K., Ganslandt, T., Prokosch, H.-U., & Sedlmayr, M. (2018). Towards Implementation of OMOP in a German University Hospital Consortium. *Applied Clinical Informatics*, *9*(1), 54-61. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617452>

- Mandel, C., Kreda, D., Mandl, K., Kohane, I., & Ramoni, R. (2016). SMART on FHIR: a standards-based, interoperable apps platform for electronic health records. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 23(5), 899-908.
<https://doi.org/10.1093/jamia/ocv189>
- Manikandan, S. (2011). Measures of central tendency: The mean. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 2(2), 140-142. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.81920>
- Mark, M. (Hrsg.) (2011). *REST API Design Rulebook: Designing Consistent RESTful Web Service Interfaces*. O'Reilly Media.
- Mascalzoni, D., Knoppers, B. M., Aymé, S., Macilotti, M., Dawkins, H., Woods, S., & Hansson, M. G. (2013). Rare diseases and now rare data? *Nature Reviews Genetics*, 14(6), 372-372. <https://doi.org/10.1038/nrg3494>
- Mascalzoni, D., Paradiso, A., & Hansson, M. (2014). Rare disease research: Breaking the privacy barrier. *Applied & Translational Genomics*, 3(2), 23-29.
<https://doi.org/10.1016/j.atg.2014.04.003>
- Mayring, P. (Hrsg.) (2010). *Qualitative Inhaltsanalyse. Grundlagen und Techniken* (12. Aufl.). Beltz.
- Mejía-Figueroa, A., Cisnero, M.D., & Juárez-Ramírez, J.R. (2016). Developing Usable Software Applications for Users with Autism: User Analysis, User Interface Design Patterns and Interface Components. *4th International Conference in Software Engineering Research and Innovation (CONISOFT) 2016*, 195-203.
<https://doi.org/10.1109/CONISOFT.2016.36>
- Merdad, R., Gabrielyan, A., & Archer, N. (2019). *A Systematic Review of Knowledge Visualization Approaches Using Big Data Methodology for Clinical Decision Support*.
<https://www.intechopen.com/online-first/a-systematic-review-of-knowledge-visualization-approaches-using-big-data-methodology-for-clinical-de>
- Meuser, M., & Nagel, U. (2009). Das Experteninterview - Konzeptionelle Grundlagen und methodische Anlage. In S. Pickel, G. Pickel, H.-J. Lauth, & D. Jahn (Hrsg.), *Methoden der vergleichenden Politik- und Sozialwissenschaft: Neue Entwicklungen und Anwendungen* (S. 465-479). VS Verlag für Sozialwissenschaften.
https://doi.org/10.1007/978-3-531-91826-6_23
- Meyermann, A., & Porzelt, M. (2014). *Hinweise zur Anonymisierung von qualitativen Daten*.
<https://www.forschungsdaten-bildung.de/files/fdb-informiert-nr-1.pdf>

- Miller R. A., Geissbuhler A. (1999). Clinical Diagnostic Decision Support Systems - An Overview. In E.S Berner (Hrsg.), *Clinical Decision Support Systems Theory and Practice* (S. 3-34). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3903-9_1
- Milne, J., & Oberle, K. (2005). Enhancing rigor in qualitative description: A case study. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing*, 32(6), 413-420. <https://doi.org/10.1097/00152192-200511000-00014>
- MiniTab. (2020). *Interpretieren der wichtigsten Ergebnisse für Histogramm*. <https://support.minitab.com/de-de/minitab/19/help-and-how-to/graphs/histogram/before-you-start/overview/>
- Misoch, S. (Hrsg.). (2014). *Qualitative Interviews* (3. Aufl.). De Gruyter Oldenbourg. <https://doi.org/10.1515/9783110545982>
- Müller, T., Jerrentrup, A., & Schäfer, J. R. (2018). Computer-assisted diagnosis of rare diseases. *Der Internist*, 59(4), 391-400. <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0218-z>
- Munn, Z., Peters, M. D. J., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A., & Aromataris, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*, 18, 143. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
- Murff, H. J., FitzHenry, F., Matheny, M. E., Gentry, N., Kotter, K. L., Crimin, K., Dittus, R. S., Rosen, A. K., Elkin, P. L., Brown, S. H., & Speroff, T. (2011). Automated Identification of Postoperative Complications Within an Electronic Medical Record Using Natural Language Processing. *Journal of the American Medical Association*, 306(8), 848-855. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1204>
- Myers, M. (2000). Qualitative Research and the Generalizability Question: Standing Firm with Proteus. *The Qualitative Report*, 4(3). <https://nsuworks.nova.edu/tqr/vol4/iss3/9>
- Nantz, B. (Hrsg.). (2004). *Open Source .NET Development*. Addison-Wesley Professional.
- Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., Murphy, D., Le Cam, Y., & Rath, A. (2019). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28, 165-173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- Nielsen, J. (Hrsg.). (1993). *Usability engineering*. AP Professional.
- Object Management Group. (2011). *Business Process Model And Notation*. <https://www.omg.org/spec/BPMN/2.0/>

- Oemig, F., Helmer, A., Birkle, M., & Blobel, B. (2018). *Architekturvergleich verschiedener Lösungsansätze für die Interoperabilität in der Medizin*. https://e-health-com.de/fileadmin/user_upload/dateien/Downloads/EHC_5_2018_Serie_Standards__7_Langversion.pdf
- Oliveira, J., & Bruchet, M. (Hrsg.). (2017). *Learning ASP.NET Core 2.0: Build modern web apps with ASP.NET Core 2.0, MVC, and EF Core 2*. Packt Publishing.
- Paila, U., Chapman, B. A., Kirchner, R., & Quinlan, A. R. (2013). GEMINI: Integrative Exploration of Genetic Variation and Genome Annotations. *PLOS Computational Biology*, 9(7), e1003153. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003153>
- Palinkas, L. A., Horwitz, S. M., Green, C. A., Wisdom, J. P., Duan, N., & Hoagwood, K. (2015). Purposeful Sampling for Qualitative Data Collection and Analysis in Mixed Method Implementation Research. *Administration and Policy in Mental Health*, 42(5), 533-544. <https://doi.org/10.1007/s10488-013-0528-y>
- Pandey, S. (2019). *Card Sorting - What, how & the perks*. <https://uxdesign.cc/card-sorting-what-how-the-perks-29f6cb020270>
- Patrick, D. L., Burke, L. B., Gwaltney, C. J., Leidy, N. K., Martin, M. L., Molsen, E., & Ring, L. (2011). Content Validity - Establishing and Reporting the Evidence in Newly Developed Patient-Reported Outcomes (PRO) Instruments for Medical Product Evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force Report: Part 1 - Eliciting Concepts for a New PRO Instrument. *Value in Health*, 14(8), 967-977. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.06.014>
- Pearce, F., Lanyon, P. C., & Watts, R. A. (2018). Can prediction models in primary care enable earlier diagnosis of rare rheumatic diseases? *Rheumatology*, 57(12), 2065-2066. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex508>
- Peiffer-Smadja, N., Rawson, T. M., Ahmad, R., Buchard, A., Pantelis, G., Lescure, F.-X., Birgand, G., & Holmes, A. H. (2019). Machine learning for clinical decision support in infectious diseases: A narrative review of current applications. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(5), 584-595. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.009>
- Philippakis, A. A., Azzariti, D. R., Beltran, S., Brookes, A. J., Brownstein, C. A., Brudno, M., Brunner, H. G., Buske, O. J., Carey, K., Doll, C., Dumitriu, S., Dyke, S. O. M., den Dunnen, J. T., Firth, H. V., Gibbs, R. A., Girdea, M., Gonzalez, M., Haendel, M. A., Hamosh, A., ... , Rehm, H. L. (2015). The Matchmaker Exchange: A platform for rare disease gene discovery. *Human Mutation*, 36(10), 915-921.

- Piasecki, M., & Godlewski, G. (2006). Language Modelling for the Needs of OCR of Medical Texts. In N. Maglaveras, I. Chouvarda, V. Koutkias, & R. Brause (Hrsg.), *Biological and Medical Data Analysis* (S. 273-284). Springer.
https://doi.org/10.1007/11946465_25
- Plank, M. (2014). *UCD-Werkzeugkasten - In welcher Projektphase welche Methode?*
<https://blogs.tib.eu/wp/tib/2014/11/20/ucd-werkzeugkasten-in-welcher-projektphase-welche-methode/>
- Plöckinger, U., & Ziakaki, A. (2019). The German National Action League for people with rare diseases: Translating the three tiers center system into active co-operation, a one center experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 158.
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1130-5>
- Pontikos, N., Yu, J., Moghul, I., Withington, L., Blanco-Kelly, F., Vulliamy, T., Wong, T. L. E., Murphy, C., Cipriani, V., Fiorentino, A., Arno, G., Greene, D., Jacobsen, J. O. B., Clark, T., Gregory, D. S., Nemeth, A. M., Halford, S., Inglehearn, C. F., Downes, S., ... , Plagnol, V. (2017). Phenopolis: An open platform for harmonization and analysis of genetic and phenotypic data. *Bioinformatics*, 33(15), 2421-2423.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx147>
- Porst, R. (Hrsg.). (2009). *Fragebogen Ein Arbeitsbuch* (4. Aufl.). VS Verlag für Sozialwissenschaften. <https://doi.org/10.1007/978-3-658-02118-4>
- Potthoff, P., & Eller, M. (2000). Survey mit Fragebogen: Vor- und Nachteile verschiedener Erhebungsverfahren. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*, 8(2), 100-105.
<https://doi.org/10.1007/BF02962632>
- Press, A., McCullagh, L., Khan, S., Schachter, A., Pardo, S., & McGinn, T. (2015). Usability Testing of a Complex Clinical Decision Support Tool in the Emergency Department: Lessons Learned. *JMIR Human Factors*, 2(2), e14. <https://doi.org/10.2196/humanfactors.4537>
- PRISMA. (2015). *PRISMA Flow Diagram*. <https://bit.ly/2GoGs7C>
- Prokosch, H.-U., Acker, T., Bernarding, J., Binder, H., Boeker, M., Borries, M., Daumke, P., Ganslandt, T., Hesser, J., Höning, G., Neumaier, M., Marquardt, M., Lenz, H., Rothkötter, H., Schade-Brittinger, C., Sedlmayr, M., Sohrabi, K., & Storf, H. (2018). MIRA-CUM: Medical Informatics in Research and Care in University Medicine - A Large Data Sharing Network to Enhance Translational Research and Medical Care. *Methods of information in medicine*, 57, 82-91. <https://doi.org/10.3414/ME17-02-0025>

- Puiu, M., & Dan, D. (2010). Rare diseases, from European resolutions and recommendations to actual measures and strategies. *Maedica*, 5(2), 128-131.
- Rasch, B., Friese, M., Hofmann, W., & Naumann, E. (Hrsg.). (2010). *Quantitative Methoden - Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler* (3. Aufl.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-05272-9>
- Rasmussen, L. V., Peissig, P. L., McCarty, C. A., & Starren, J. (2011). Development of an optical character recognition pipeline for handwritten form fields from an electronic health record. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19, 90-95. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000182>
- Rath, A., Olry, A., Dhombres, F., Brandt, M. M., Urbero, B., & Ayme, S. (2012). Representation of rare diseases in health information systems: The Orphanet approach to serve a wide range of end users. *Human Mutation*, 33(5), 803-808. <https://doi.org/10.1002/humu.22078>
- Richardson, S., Mishuris, R., O'Connell, A., Feldstein, D., Hess, R., Smith, P., McCullagh, L., McGinn, T., & Mann, D. (2017). „Think aloud“ and „Near live“ usability testing of two complex clinical decision support tools. *International Journal of Medical Informatics*, 106, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.06.003>
- Rivero, J. M., Rossi, G., Grigera, J., Burella, J., Luna, E. R., & Gordillo, S.(2010). From Mockups to User Interface Models: An Extensible Model Driven Approach. In F. Daniel & F. M. Facca (Hrsg.), *Current Trends in Web Engineering* (S. 13-24). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-16985-4>
- Robinson, P., Köhler, S., Bauer, S., Seelow, D., Horn, D., & Mundlos, S. (2008). The Human Phenotype Ontology: A tool for annotating and analyzing human hereditary disease. *American journal of human genetics*, 83, 610-615. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.017>
- Roller, M., & Lavrakas, P. (Hrsg.). (2020). *Applied Qualitative Research Design*. The Guilford Press.
- Ronicke, S., Hirsch, M. C., Türk, E., Larionov, K., Tientcheu, D., & Wagner, A. D. (2019). Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1040-6>

- Rother, A.-K., Schwerk, N., Brinkmann, F., Klawonn, F., Lechner, W., & Grigull, L. (2015). Diagnostic Support for Selected Paediatric Pulmonary Diseases Using Answer-Pattern Recognition in Questionnaires Based on Combined Data Mining Applications - A Monocentric Observational Pilot Study. *PLoS One*, *10*(8), e0135180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135180>
- Roy, J. S. S., Neumann, W. P., & Fels, I.D. (2016). User Centered Design Methods and Their Application in Older Adult Community. In S. Yamamoto (Hrsg.), *Human Interface and the Management of Information: Information, Design and Interaction - 18th International Conference, HCI International 2016 Toronto, Canada, July 17-22, 2016, Proceedings, Part I* (S. 462-472). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40349-6_44
- Saary, M. J. (2008). Radar plots: A useful way for presenting multivariate health care data. *Journal of Clinical Epidemiology*, *61*(4), 311-317. <https://bit.ly/3o9vNhL>
- Safdar, S., Zafar, S., Zafar, N., & Khan, N. F. (2018). Machine learning based decision support systems (DSS) for heart disease diagnosis: A review. *Artificial Intelligence Review*, *50*(4), 597-623. <https://doi.org/10.1007/s10462-017-9552-8>
- Saunders, B., Sim, J., Kingstone, T., Baker, S., Waterfield, J., Bartlam, B., Burroughs, H., & Jinks, C. (2018). Saturation in qualitative research: Exploring its conceptualization and operationalization. *Quality & Quantity*, *52*(4), 1893-1907. <https://doi.org/10.1007/s11135-017-0574-8>
- Schnell, M., Schulz, C., Kölbe, H., & Dunger, C. (Hrsg.) (2013). *Der Patient am Lebensende - Eine qualitative Inhaltsanalyse*. VS Verlag für Sozialwissenschaften. <https://doi.org/10.1007/978-3-531-19660-2>
- Schulz, M., Mack, B., & Renn, O. (2012). *Fokusgruppen in der empirischen Sozialwissenschaft - Von der Konzeption bis zur Auswertung*. Springer VS. <https://doi.org/10.1007/978-3-531-19397-7>
- SE-Atlas. (2019). *Centres for Rare diseases*. https://www.se-atlas.de/map/zse/?ln=en_EN
- Sefid Dashti, M. J., & Gamielien, J. (2017). A practical guide to filtering and prioritizing genetic variants. *BioTechniques*, *62*(1), 18-30. <https://doi.org/10.2144/000114492>
- Shen, F., Liu, S., Wang, Y., Wen, A., Wang, L., & Liu, H. (2018). Utilization of Electronic Medical Records and Biomedical Literature to Support the Diagnosis of Rare Diseases Using Data Fusion and Collaborative Filtering Approaches. *JMIR Medical Informatics*, *6*(4), e11301. <https://doi.org/10.2196/11301>

- Shiffman, R. N., & Wright, A. (2013). Evidence-based clinical decision support. *Yearbook of Medical Informatics* (S. 120-127). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1638843>
- Sidiropoulos, K., Glotsos, D., Kostopoulos, S., Ravazoula, P., Kalatzis, I., Cavouras, D., & Stonham, J. (2012). Real time decision support system for diagnosis of rare cancers, trained in parallel, on a graphics processing unit. *Computers in Biology and Medicine*, *42*(4), 376-386. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.12.004>
- Signavio GmbH. (2020). *Business Process Model and Notation (BPMN) - Einführung*. <https://www.signavio.com/de/bpmn-einfuehrung/>
- Smits, M., Krawer, E., Harthoorn, M., & Ronald, C. (2015). A comparison of two Detailed Clinical Model representations: FHIR and CDA. *European Journal of Biomedical Informatics*, *11*(2), 7-17. <https://doi.org/10.24105/ejbi.2015.11.2.3>
- SNOMED International. (2020). *The value of SNOMED CT*. <http://www.snomed.org/snomed-ct/why-snomed-ct>
- Sobreira, N., Schiettecatte, F., Valle, D., & Hamosh, A. (2015). GeneMatcher: A matching tool for connecting investigators with an interest in the same gene. *Human Mutation*, *36*(10), 928-930. <https://doi.org/10.1002/humu.22844>
- Song, I.-Y., & Chen, P. P. (2009). Entity Relationship Model. In L. Liu & M. T. Özsu (Hrsg.), *Encyclopedia of Database Systems* (S. 1003-1009). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-39940-9_148
- Souza-Pereira, L., Pombo, N., Ouhbi, S., Felizardo, V., & Garcia, N. (2020). Clinical decision support systems for chronic diseases: A Systematic literature review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *195*, e105565. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105565>
- Spasic, I., & Nenadic, G. (2020). Clinical Text Data in Machine Learning: Systematic Review. *JMIR Medical Informatics*, *8*(3), e17984. <https://doi.org/10.2196/17984>
- Stanziola, E., Uznayo, M., Simón, M., Otero, C., Campos, F., & Luna, D. (2015). User-Centered Design of Health Care Software Development: Towards a Cultural Change. *Studies in Health Technology and Informatics*, *216*(216), 368-371. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-564-7-368>
- Storf, H., Schaaf, J., Kadioglu, D., Göbel, J., Wagner, T. O. F., & Ueckert, F. (2017). Registries for rare diseases: OSSE - An open-source framework for technical implementation. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *60*(5), 523-531. <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2536-7>

- Stubbs, B., Kale, D. C., & Das, A. (2012). Sim•TwentyFive: An interactive visualization system for data-driven decision support. *AMIA ... Annual Symposium Proceedings. AMIA Symposium, 2012*, 891-900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3540525/>
- Sutton, R. T., Pincock, D., Baumgart, D. C., Sadowski, D. C., Fedorak, R. N., & Kroeker, K. I. (2020). An overview of clinical decision support systems: Benefits, risks, and strategies for success. *npj Digital Medicine*, 3(1), 17. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y>
- Svenstrup, D., Jorgensen, H. L., & Winther, O. (2015). Rare disease diagnosis: A review of web search, social media and large-scale data-mining approaches. *Rare Diseases*, 3(1), e1083145. <https://doi.org/10.1080/21675511.2015.1083145>
- Taboada, M., Rodriguez, H., Martinez, D., Pardo, M., & Sobrido, M. J. (2014). Automated semantic annotation of rare disease cases: A case study. *Database: The Journal of Biological Databases and Curation*, 2014, 1-13. <https://doi.org/10.1093/database/bau045>
- Taruscio, D., Florida, G., Salvatore, M., Groft, S. C., & Gahl, W. A. (2017). Undiagnosed Diseases: Italy-US Collaboration and International Efforts to Tackle Rare and Common Diseases Lacking a Diagnosis. In M. Posada de la Paz, D. Taruscio, & S.C. Groft (Hrsg.), *Rare diseases Epidemiology: Update and Overview* (S. 25-38). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_2
- Tausch, A., & Menold, N. (2015). Methodische Aspekte der Durchführung von Fokusgruppen in der Gesundheitsforschung - Welche Anforderungen ergeben sich aufgrund der besonderen Zielgruppen und Fragestellungen? *Gesis Papers*, 12, 49. <https://doi.org/10.21241/ssoar.44016>
- Thomas, A. A., Zheng, C., Jung, H., Chang, A., Kim, B., Gelfond, J., Slezak, J., Porter, K., Jacobsen, S. J., & Chien, G. W. (2014). Extracting data from electronic medical records: Validation of a natural language processing program to assess prostate biopsy results. *World Journal of Urology*, 32(1), 99-103. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1040-4>
- TMF e.V. (2020). *Kerndatensatz der Medizininformatik-Initiative*. <https://www.tmf-ev.de/MII/FHIR/Manteldokument/MII-Kerndatensatz.html>
- Tong, A., Sainsbury, P., & Craig, J. (2007). Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): A 32-item checklist for interviews and focus groups. *International Journal for Quality in Health Care*, 19(6), 349-357. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042>

- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... , Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Tsymbol, A., Huber, M., Zillner, S., Hauer, T., & Zhou, S. K. (2007). Visualizing Patient Similarity in Clinical Decision Support. *LWA 2007 - Lernen - Wissen - Adaptivität - Learning, Knowledge, and Adaptivity, Workshop Proceedings*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Visualizing-Patient-Similarity-in-Clinical-Decision-Tsymbol-Huber/ed371033e879e31b01375bd1de03f9ba688fbb8b>
- Turner-Bowker, D. M., Lamoureux, R. E., Stokes, J., Litcher-Kelly, L., Galipeau, N., Yaworsky, A., Solomon, J., & Shields, A. L. (2018). Informing a priori Sample Size Estimation in Qualitative Concept Elicitation Interview Studies for Clinical Outcome Assessment Instrument Development. *Value in Health*, 21(7), 839-842. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.11.014>
- Unberath, P., Prokosch, H.-U., & Kraus, S. (2019). A REST Service for the Visualization of Clinical Time Series Data in the Context of Clinical Decision Support. *Studies in Health Technology and Informatics*, 258, 26-30.
- VanderPlas, J. (Hrsg.). (2016). *Python Data Science Handbook: Essential Tools for Working with Data*. O'Reilly Media.
- Vernon, V. (Hrsg.). (2017). *Domain-Driven Design kompakt*. Dpunkt.verlag.
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. C., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & für die STROBE-Initiative. (2008). Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. *Der Internist*, 49(6), 688. <https://doi.org/10.1007/s00108-008-2138-4>
- von Elm, E., Schreiber, G., & Haupt, C. C. (2019). Methodische Anleitung für Scoping Reviews (JBI-Methodologie). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 143, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2019.05.004>
- Voss, E. (2018a). *Standardized Clinical Data Tables*. <https://bit.ly/34kBd0Q>
- Voss, E. (2018b). *Design Principles*. <https://github.com/OHDSI/CommonDataModel/wiki>

- Walker, M., Takayama, L., Landay, J.A. (2002). High-Fidelity or Low-Fidelity, Paper or Computer? Choosing Attributes when Testing Web Prototypes. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 46(5), 661-665.
<https://doi.org/10.1177/154193120204600513>
- Whicher, D., Philbin, S., & Aronson, N. (2018). An overview of the impact of rare disease characteristics on research methodology. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 14.
<https://doi.org/10.1186/s13023-017-0755-5>
- World Health Organization. (2013). *Priority diseases and reasons for inclusion*.
https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_19Rare.pdf

13. Anhang

Anhang 1: Prisma ScR Checkliste des Scoping Reviews

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	Page
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	9
ABSTRACT			
Structured Summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	N/A in this manuscript
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	8-9
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	9
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address), and if available, provide registration information, including the registration number.	9
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	9-11

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	Page
Information sources	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	9-10
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	9-10
Selection of sources of evidence	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	11
Data charting process	10	Describe the methods of charting data from the sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	12
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	12
Critical appraisal of individual sources of evidence	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	N/A
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	12
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	44,45

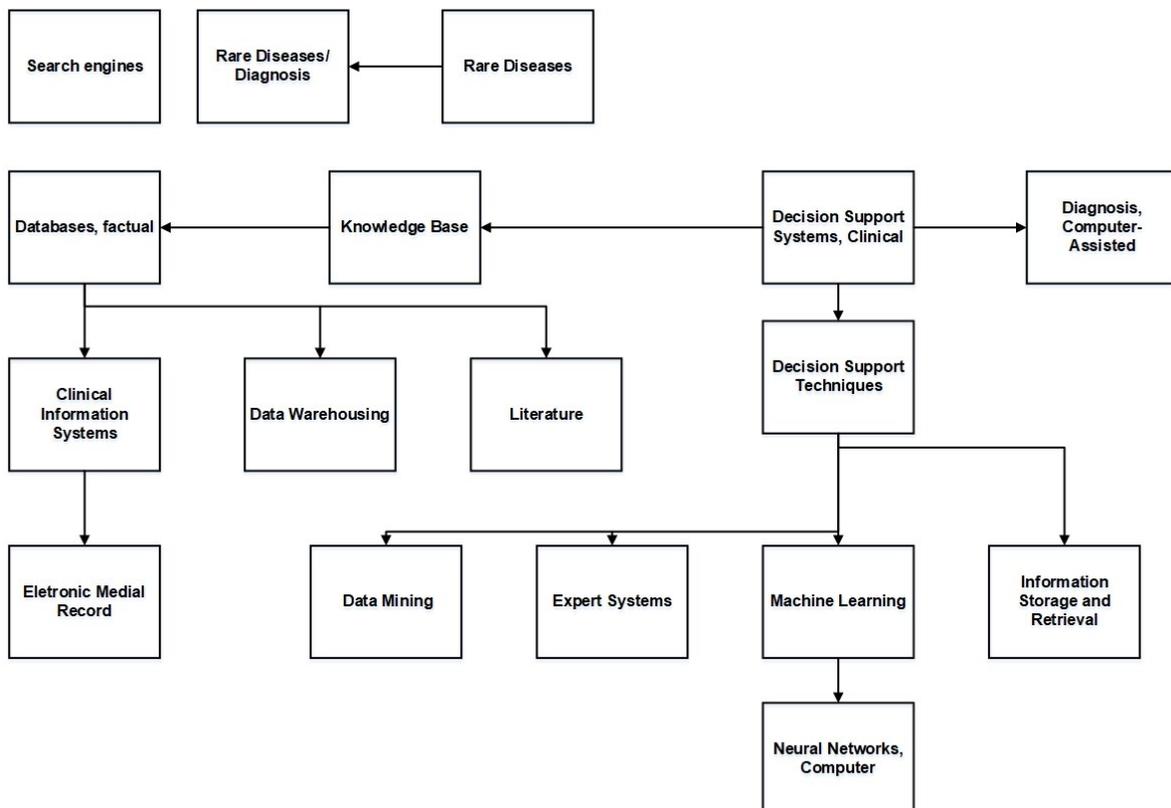
SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	Page
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	45-46
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	N/A
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	45-52
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	45-52
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	99-101
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	93
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	111-115
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	N/A

Anhang 2: Scoping Review Suchstrategie

Teil A: Publikationen mit Schlüsselwörtern aus der initialen Suche

Referenz	Keywords
Shen et al., 2018	electronic medical record; literature; rare diseases
Pearce et al., 2018	Decision Support Systems, Clinical (MeSH); Decision Support Techniques (MeSH); Rare Diseases/diagnosis (MeSH)
Müller et al., 2018	Decision Support Systems, Clinical (MeSH); Diagnosis, Computer-Assisted (MeSH); Rare Diseases/diagnosis (MeSH); Search Engine (MeSH)
Svenstrup et al., 2015	clinical diagnosis decision support systems; data mining; information retrieval; machine learning; rare diseases; search engines
Sidiropoulos et al., 2012	Databases, Factual (MeSH), Diagnosis, Computer Assisted (MeSH); Neural Networks, Computer (MeSH); Rare Diseases/diagnosis (MeSH);

Teil B: Grafische Darstellung und Beschreibung der Keywords



Wie der vorherigen Abbildung zu entnehmen ist, besitzt der Term ‚Rare Diseases‘ eine Beziehung zu dem Term ‚Rare Diseases/Diagnosis‘. Der Term ‚Decision Support Systems, Clinical‘, welcher wiederum die Terme ‚Computer assisted Diagnosis‘ und ‚Decision Support Techniques‘ enthält, wurde außerdem hinzugefügt. Zudem wurde der Term ‚Search engines‘ hinzugefügt.

Außerdem wurde als Suchbegriff der Term ‚Knowledge base‘ hinzugefügt. Dies ist ein wesentlicher Begriff für die Suche, da nach der Definition in dieser Arbeit ein klinisches Entscheidungsunterstützungssystem eine Wissensbasis erfordert. Wissensbasen können einerseits Datenbanken („Databases, factual“), klinische Informationssysteme („Clinical Information Systems“) wie elektronische Krankenakten („Electronic Medical Record“), aber auch in Datenbanken gespeicherte Literatur („Literature“), umfassen. Außerdem wurde der Term ‚Data Warehouse‘ als bestimmter Typ einer Datenbank hinzugefügt. Weiterhin wurde der Term ‚Decision Support Techniques‘ unterteilt in ‚Machine Learning‘, ‚Data Mining‘, ‚Information Storage and Retrieval‘ und ‚Neural Networks, Computer‘. Außerdem wurde der Term ‚Expert Systems‘ als relevanter Typ für klinische Entscheidungsunterstützungssysteme hinzugefügt.

Teil C: Identifikation von MeSH-Terms

Der Term ‚Rare Diseases‘ ist ein MeSH-Term und beinhaltet Synonyme wie ‚Orphan Diseases‘. Der Term beinhaltet auch den Term ‚Rare Diseases/Diagnosis‘. Der Term ‚Search Engine‘ selbst ist ein MeSH-Term. Für den Term Clinical Decision Support konnte der Term ‚Decision Support Systems, Clinical‘ und ‚Diagnosis, computer assisted‘ identifiziert werden. Außerdem wurden die MeSH-Begriffe ‚Decision Support Techniques‘ und ‚Decision Making, Computer Assisted‘ als Teil der MeSH-Hierarchie identifiziert. Ferner wurde festgestellt, dass die Unterbegriffe des MeSH-Begriffs ‚Decision Support Techniques‘ Teil der Hierarchie unter dem MeSH-Begriff ‚Algorithms‘ sind. Dieser Begriff umfasst auch die Begriffe ‚Expert Systems‘, ‚Machine Learning‘ und ‚Neural Networks, Computer‘. Der identifizierte Term ‚Knowledge Base‘ ist auch Teil der Hierarchie des Terms ‚Algorithms‘. Bei der Betrachtung der Hierarchie von MeSH fiel auf, dass der allgemeinere Begriff ‚Database‘ Teil der Hierarchie unter dem Begriff ‚Information Systems‘ ist, der wiederum unter den MeSH-Begriff ‚Medical Informatics Applications‘ fällt, der den MeSH-Begriff ‚Databases, actual‘ einschließt.

Der Term ‚Medical Informatics Applications‘ beinhaltet auch die MeSH-Terms ‚Information Storage and Retrieval‘ und ‚Data Mining‘, wobei der Term ‚Information Storage and Retrieval‘ die Terme ‚Data Warehousing‘ und ‚Databases, Bibliographic‘ beinhaltet. Für die Suche wurde außerdem der Term ‚Medical Informatics‘ als generalistischer Term verwendet.

Teil D: Finale Suchbegriffe für die Literatursuche in PubMed

Term (Gruppe)	Definition (Englisch)
Rare Diseases (A)	A large group of diseases, which are characterized by a low prevalence in the population. They frequently are associated with problems in diagnosis and treatment.
Search Engine (B)	Software used to locate data or information stored in machine-readable form locally or at a distance such as an Internet site.
Decision Support Systems, Clinical (B)	Computer-based information systems used to integrate clinical and patient information and provide support for decision-making in patient care.
Diagnosis, Computer-Assisted (B)	Application of computer programs designed to assist the physician in solving a diagnostic problem.
Decision Support Techniques (B)	Mathematical or statistical procedures used as aids in making a decision. They are frequently used in medical decision-making.
Decision Making, Computer-Assisted (B)	Use of an interactive computer system designed to assist the physician or other health professional in choosing between certain relationships or variables for the purpose of making a diagnostic or therapeutic decision.
Algorithms (B)	A procedure consisting of a sequence of algebraic formulas and/or logical steps to calculate or determine a given task.
Medical Informatics Applications (B)	Automated systems applied to the patient care process including diagnosis, therapy, and systems of communicating medical data within the health care setting.
Medical Informatics (B)	The field of information science concerned with the analysis and dissemination of medical data through the application of computers to various aspects of health care and medicine.
rare diseases (C)	No definition available (No MeSH-Term).
rare disease (C)	No definition available (No MeSH-Term).
orphan diseases (C)	No definition available (No MeSH-Term).
orphan disease (C)	No definition available (No MeSH-Term).
diagnostic decision support (C)	No definition available (No MeSH-Term).

Anhang 3: Scoping Review Screening-Forms

Teil A - Screening Form für das Titel- und Abstract-Screening

Frage 1: Um welchen Publikationstyp handelt es sich?

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Journal Paper• Konferenz Paper	<ul style="list-style-type: none">• Review• Studienprotokoll• Kommentare an den Editor• Editorial• Andere

Frage 2: Ist ein Abstract verfügbar?

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Ein Abstract ist verfügbar.	Ein Abstract ist nicht verfügbar.

Frage 3: Ist die Publikation in Englisch verfasst?

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Die Publikation ist in Englisch verfasst.	Die Publikation ist nicht in Englisch verfasst.

Frage 4: Enthält die Publikation Forschung oder einen Bericht über ein klinisches Entscheidungssystem für Seltene Erkrankungen?

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Die Publikation enthält Forschung oder einen Bericht über ein klinisches Entscheidungssystem für Seltene Erkrankungen.	Die Publikation enthält eine andere Beschreibung von Software für Seltene Erkrankungen und kein klinisches Entscheidungssystem.

Teil B - Screening Form für das Volltext-Screening

Frage 1: Beschreibt die Publikation hauptsächlich ein klinisches Entscheidungsunterstützungssystem für Seltene Erkrankungen?

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Die Publikation beschreibt ein klinisches Entscheidungsunterstützungssystem für Seltene Erkrankungen.	Die Publikation beschreibt kein klinisches Entscheidungsunterstützungssystem für Seltene Erkrankungen.

Frage 2: Beschreibt die Publikation einen klinischen Prototyp oder ein in der Routine eingesetztes klinisches Entscheidungsunterstützungssystem für Seltene Erkrankungen?

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Die Publikation beschreibt einen klinischen Prototyp oder ein in der Routine eingesetztes klinisches Entscheidungsunterstützungssystem für Seltene Erkrankungen.	Die Publikation beschreibt andere Arten von Implementierungen klinischer Entscheidungsunterstützungssysteme (z. B. Software-Architekturen, Konzepte).

Anhang 4: Scoping Review Data-Charting Form

Data Item	Frage	Antwortmöglichkeiten
Ziel und Hintergrund der Publikation/Projekt	Was ist das Ziel des CDSS?	Offene Antwort
System- oder Projektname	Was ist der System- oder der Projektname des CDSS?	Offene Antwort
Funktionalität	Was ist die Funktionalität, die die Entscheidungsunterstützung leistet (z. B. Ähnlichkeitsanalyse)?	Offene Antwort
Typ der klinischen Daten	Welche klinischen Daten dienen als Grundlage für die Entscheidungsunterstützung?	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Daten • Phänotypische Daten • Genetische Daten • Patientenfragebögen • Literaturdatenbanken • Andere
Abdeckung von SE	Welche Seltenen Erkrankungen werden durch das CDSS abgedeckt?	Offene Antwort
Entwicklungsstatus	Wie ist der Entwicklungsstatus des CDSS?	<ul style="list-style-type: none"> • Vollentwickeltes System • Klinischer Prototyp
Systemverfügbarkeit	Ist das System zur Nutzung verfügbar?	<ul style="list-style-type: none"> • Online Nutzung, Registrierung erforderlich • Zur Nutzung nicht verfügbar • Download verfügbar, Registrierung erforderlich • Online Nutzung, keine Registrierung erforderlich • Download verfügbar, keine Registrierung erforderlich

Data Item	Frage	Antwortmöglichkeiten
Datenintegration	Wie erfolgt die Datenintegration?	<ul style="list-style-type: none"> • Dateneingabe ist nur mit Formularen möglich • Keine Informationen verfügbar • Dateneingabe ist mit Formularen oder Upload möglich • REST-API verfügbar • Daten-Upload ist möglich • ETL-Prozesse
Letztes Software-Update	Wann wurde zuletzt für das CDSS ein Software-Update veröffentlicht?	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen Verfügbar • Keine Informationen verfügbar
Klinische Nutzung	Gibt es Informationen über die CDSS bezüglich der klinischen Nutzung (z. B. Anzahl der Patientenfälle, Anzahl der Nutzer, Anzahl der Krankenhäuser)?	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen verfügbar • Informationen nicht verfügbar

Beschreibung der Data-Charting Items

Data Item	Beschreibung
Ziel und Hintergrund der Publikation/Projekt	Das Data Item soll einen Überblick drüber geben, welche spezifischen CDSSs für Seltene Erkrankungen verfügbar sind und warum das Projekt und die Publikation entwickelt wurden.
System- oder Projektname	Das Data Item gibt den Namen des CDSS an. Falls dieser nicht verfügbar ist, wird der Name des Erstautors der Publikation angegeben.
Funktionalität	Das Data Item definiert die Technologie, die die Entscheidungsunterstützung leistet.
Typ der klinischen Daten	Das Data Item gibt an, ob das CDSS klinische Routinedaten (z. B. Befunde) oder phänotypische und genetische Daten verwendet.

Data Item	Beschreibung
Abdeckung von SE	Das Data Item gibt an für welche Seltene Erkrankungen das CDSS eingesetzt werden kann.
Entwicklungsstatus	Das Data Item beschreibt, ob das CDSS ein vollentwickeltes System oder ein klinischer Prototyp ist.
Systemverfügbarkeit	Das Data Item beschreibt, ob das System zum Herunterladen zur Verfügung steht oder ob eine Online-Nutzung möglich ist, sowie etwaige Zugangsbeschränkungen.
Datenintegration	Das Data Item beschreibt, ob Daten manuell eingegeben oder automatisch in das CDSS übertragen werden können (z. B. per Datei-Upload oder REST-API).
Letztes Software-Update	Das Data Item beschreibt, wann das CDSS zuletzt auf eine neue Software-Version aktualisiert wurde.
Klinische Nutzung	Das Data Item beschreibt, ob Informationen über die klinische Nutzung des CDSS verfügbar sind (z. B. Anzahl der Patientenfälle, Anzahl der Nutzer, teilnehmende Krankenhäuser).

Anhang 5: STROBE Checkliste zur Domänenanalyse

	Item	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract.	12
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found.	
Introduction			
Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported.	12-13
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses.	13
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper.	13
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection.	14
Participants	6	Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants.	14
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable.	14
Data sources/ measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group.	14
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias.	13
Study size	10	Explain how the study size was arrived at.	14
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why.	14

	Item	Recommendation	Page
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control confounding	14
		(b) Describe any methods used to examine sub-groups and interactions.	
		(c) Explain how missing data were addressed.	
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy.	
		(e) Describe any sensitivity analyses.	
Results			
Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study - e.g. numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed.	52
		(b) Give reasons for non-participation at each stage.	
		(c) Consider use of a flow diagram.	
Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (e.g. demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders.	N/A
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest.	
Outcome data	15	Report numbers of outcome events or summary measures.	55
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g. 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included.	53-54
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized.	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period.	

	Item	Recommendation	Page
Other analyses	17	Report other analyses done - e.g. analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses.	N/A
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives.	101-103
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias.	94
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence.	101-103
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results.	94
Other Information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based.	BMBF

Anhang 6: Fragebogen zur Domänenanalyse

Frage	Antwortmöglichkeiten
1. Gibt es in Ihrem Zentrum eine zentrale Kontaktstelle für Patienten?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
2. Wie viele Patientenfälle haben Sie in Ihrem Zentrum/Klinik/Abteilung seit der Gründung erhalten bzw. behandelt?	Freitext
3. Anfragen von Patienten mit unklarer Diagnose können nur schriftlich entgegengenommen werden.	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
4. Bitte geben Sie an welche Unterlagen Sie von einem einweisenden Arzt erwarten. (Mehrfachauswahl möglich)	<ul style="list-style-type: none"> • Medikation • Blutergebnisse • Befunde • Genetisches Screening • Sonstige
5. Wie gehen Sie bei der Reihenfolge der Bearbeitung der Patientenfälle vor?	<ul style="list-style-type: none"> • Dringende Patientenfälle werden vorgezogen • Die Bearbeitung erfolgt nach Reihenfolge der Akteneingänge • Sonstige
6. Finden in Ihrem Zentrum regelmäßige Fallbesprechungen statt?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein • Wöchentlich • 1-2 Mal wöchentlich • 3-4 Mal wöchentlich • Monatlich
7. Der Zugang der Patienten erfolgt? (Mehrfachauswahl möglich)	<ul style="list-style-type: none"> • Stationär • Ambulant • Beides

Frage	Antwortmöglichkeiten
8. Wie erhalten Sie die übersendeten Dokumente des Patienten? (Mehrfachauswahl möglich)	<ul style="list-style-type: none"> • Elektronisch • Auf Papier • Beides
9. Werden die übersendeten Patientendokumente des Patienten digitalisiert? (Mehrfachauswahl möglich)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja, es erfolgt eine Digitalisierung • Nein, die Daten verbleiben auf Papier
10. Wie digitalisieren Sie die Dokumente des Patienten?	<ul style="list-style-type: none"> • Einscannen • Es erfolgt keine Digitalisierung
11. Wie erfolgt die weitere Dokumentation des Patientenfalls in Ihrem Zentrum?	<ul style="list-style-type: none"> • Elektronisch • Auf Papier • Beides
12. Patienten mit unklarer Diagnose werden in einem fachgebietsunabhängigen Register dokumentiert.	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
13. Nutzen Sie Software-Tools oder das Internet zur Unterstützung der Diagnosestellung? (Mehrfachauswahl möglich)	<ul style="list-style-type: none"> • FindZebra • Phenomizer • Suchmaschinen • Literaturdatenbanken • Andere • Nein
14. Wer verwendet die in der vorherigen Frage genannten Tools? (Mehrfachauswahl möglich)	<ul style="list-style-type: none"> • Ärztliches Personal • Medizin Controlling • Zentrumslotsen
15. Festgestellte Diagnosen Seltener Erkrankungen werden folgendermaßen dokumentiert (Mehrfachauswahl möglich).	<ul style="list-style-type: none"> • ICD-10 • Orpha-Number • Human Phenotype Ontology • Alpha-ID
16. Welche Software-Systeme werden zur Dokumentation verwendet?	Freitext

Anhang 7: COREQ Checkliste zu den Experteninterviews

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Domain 1: Research team and reflexivity			
<i>Personal characteristics</i>			
Interviewer/facilitator	1	Which author/s conducted the interview or focus group?	19
Credentials	2	What were the researcher's credentials? e.g. PhD, MD	19
Occupation	3	What was their occupation at the time of the study?	19
Gender	4	Was the researcher male or female?	19
Experience and Training	5	What experience did the researcher have?	19
<i>Relationship with participants</i>			
Relationship established	6	Was a relationship established prior to study commencement?	19
Participant knowledge of the interviewer	7	What did the participants know about the researcher? e.g. personal goals, reasons for doing research.	19
Interviewer characteristics	8	What characteristics were reported about the interviewer/facilitator? e.g. bias, assumptions, reasons and interests in the research topic.	19
Domain 2: Study design			
<i>Theoretical framework</i>			
Methodological orientation and Theory	9	What methodological orientation was stated to underpin the study? e.g. grounded theory, discourse analysis, ethnography, phenomenology, content analysis, snowball.	16
<i>Participant selection</i>			
Sampling	10	How were participants selected? e.g. purposive, convenience, consecutive, snowball.	19

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Method of approach	11	How were participants approached? e.g. face-to-face, telephone, mail, email.	19
Sample size	12	How many participants were in the study?	56
Non-participation	13	How many people refused to participate or dropped out? Reasons?	56
<i>Setting</i>			
Setting of data collection	14	Where was the data collected? e.g. home, clinic, workplace	19
Presence of non-participants	15	Was anyone else present besides the participants and researchers?	19
Description of sample	16	What are the important characteristics of the sample? e.g. demographic data, date.	56
<i>Data collection</i>			
Interview guide	17	Were questions, prompts, guides provided by the authors? Was it pilot tested?	16-18
Repeat interviews	18	Were repeat interviews carried out? If yes, how many?	19
Audio/visual recordings	19	Did the research use audio or visual recording to collect the data?	20
Field Notes	20	Were field notes made during and/or after the interview or focus group?	N/A
Duration	21	What was the duration of the interviews or focus group?	19
Data saturation	22	Was data saturation discussed?	19
Transcripts returned	23	Were transcripts returned to participants for comment and/or correction?	20
Domain 3: analysis and findings			
<i>Data analysis</i>			
Number of data coders	24	How many data coders coded the data?	20
Description of the coding tree	25	Did the authors provide a description of the coding tree?	18;21
Derivation of themes	26	Were themes identified in advance or derived from the data?	16

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Software	27	What software, if applicable, was used to manage the data?	20
Participant checking	28	Did participants provide feedback on the findings?	21
<i>Reporting</i>			
Quotations presented	29	Were participant quotations presented to illustrate the themes/findings? Was each quotation identified? e.g. participant number	57-61
Data and findings consistent	30	Was there consistency between the data presented and the findings?	57-61
Clarity of major themes	31	Were major themes clearly presented in the findings?	57-61
Clarity of minor themes	32	Is there a description of diverse cases or discussion of minor themes?	57-61

Anhang 8: Interviewleitfaden zu den Experteninterviews

Leitfrage, Erzählimpuls	Memospalte (Kategorien)	Gesprächsfluss
Wie läuft bei Ihnen im Zentrum die Diagnosestellung ab?	<ul style="list-style-type: none"> • Welche Schritte werden durchgeführt bevor sich ein Patient am Zentrum vorstellt hat? • Welche Schritte werden durchgeführt nach dem sich ein Patient vorgestellt hat? • Welche Personen kommen im Diagnoseprozess mit dem Patienten in Kontakt (z. B. Lotse oder Arzt)? 	Mich würde noch interessieren, ob...?
Wann verwenden Sie Tools zur Unterstützung bei der Diagnose (z. B. FindZebra, Phenomizer, Suchmaschinen)?	Verwendung von Software Tools zur Diagnoseunterstützung.	Können Sie das anhand einer konkreten Situation erklären?
Wer in Ihrem Zentrum könnte das Diagnoseunterstützungssystem sinnvoll einsetzen?	Anwender des CDSS.	Können Sie begründen warum andere Anwender nicht in Frage kommen?
Welche klinischen Merkmale sind Ihrer Erfahrung nach für die Diagnostik von Seltenen Erkrankungen allgemein wichtig?	Charakteristiken von SE.	Können Sie das anhand eines alten Patientenfalls genauer erläutern?
Sie sind Experten im Fachgebiet für Seltene „Platzhalter“. Welche Klinischen Merkmale sind Ihrer Erfahrung nach für die Diagnostik in diesem Fachgebiet wichtig?	Charakteristiken von bestimmten Gruppen mit SE.	Können Sie das anhand einer Beispielerkrankung genauer erklären?

Leitfrage, Erzählimpuls	Memospalte (Kategorien)	Gesprächsfluss
Welche klinischen Befunde schauen Sie sich für die Diagnosefindung an?	Verwendung von klinischen Befunden: Welche klinischen Befunde sind besonders relevant? Auf welche könnten Sie nicht verzichten?	Können Sie Beispiele nennen?
Welche Informationen dokumentieren Sie über einen Patientenfall?	Dokumentation von Informationen zu einem Patienten (z. B. Verdachtsdiagnosen oder Brief an den Hausarzt)	Was meinen Sie damit genau?
Zu welchem Zeitpunkt dokumentieren Sie Erkenntnisse über die Patientenfälle?	Zeitpunkt der Dokumentation (z. B. während der Akteneinsicht, bei der Vorstellung des Patienten im Zentrum, während einer Fallkonferenz)	
Wir sind jetzt am Ende des Interviews angelangt. Gibt es noch etwas, worüber wir noch nicht gesprochen haben, was für die Thematik aber relevant ist?	Bei dem Interviewpartner bedanken. Ausblick auf die weitere Vorgehensweise in dem Projekt.	

Anhang 9: COREQ Checkliste zur Fokusgruppe

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Domain 1: Research team and reflexivity			
<i>Personal characteristics</i>			
Interviewer/facilitator	1	Which author/s conducted the interview or focus group?	27
Credentials	2	What were the researcher's credentials? e.g. PhD, MD	27
Occupation	3	What was their occupation at the time of the study?	27
Gender	4	Was the researcher male or female?	27
Experience and Training	5	What experience or training did the researcher have?	27
<i>Relationship with participants</i>			
Relationship established	6	Was a relationship established prior to study commencement?	27
Participant knowledge of the interviewer	7	What did the participants know about the researcher? e.g. personal goals, reasons for doing research.	27
Interviewer characteristics	8	What characteristics were reported about the interviewer/facilitator? e.g. bias, assumptions, reasons and interests in the research topic.	27
Domain 2: Study design			
<i>Theoretical framework</i>			
Methodological orientation and Theory	9	What methodological orientation was stated to underpin the study? e.g. grounded theory, discourse analysis, ethnography, phenomenology, content analysis, snowball.	24
<i>Participant selection</i>			
Sampling	10	How were participants selected? e.g. purposive, convenience, consecutive, snowball.	27

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Method of approach	11	How were participants approached? e.g. face-to-face, telephone, mail, email.	27
Sample size	12	How many participants were in the study?	69
Non-participation	13	How many people refused to participate or dropped out? Reasons?	69
<i>Setting</i>			
Setting of data collection	14	Where was the data collected? e.g. home, clinic, workplace	28
Presence of non-participants	15	Was anyone else present besides the participants and researchers?	28
Description of sample	16	What are the important characteristics of the sample? e.g. demographic data, date.	69
<i>Data collection</i>			
Interview guide	17	Were questions, prompts, guides provided by the authors? Was it pilot tested?	28
Repeat interviews	18	Were repeat interviews carried out? If yes, how many?	28
Audio/visual recordings	19	Did the research use audio or visual recording to collect the data?	N/A
Field Notes	20	Were field notes made during and/or after the interview or focus group?	28
Duration	21	What was the duration of the interviews or focus group?.	28
Data saturation	22	Was data saturation discussed?	29
Transcripts returned	23	Were transcripts returned to participants for comment and/or correction?	29
Domain 3: analysis and findings			
<i>Data analysis</i>			
Number of data coders	24	How many data coders coded the data?	29
Description of the coding tree	25	Did the authors provide a description of the coding tree?	29
Derivation of themes	26	Were themes identified in advance or derived from the data?	29

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Software	27	What software, if applicable, was used to manage the data?	29
Participant checking	28	Did participants provide feedback on the findings?	29
<i>Reporting</i>			
Quotations presented	29	Were participant quotations presented to illustrate the themes/findings? Was each quotation identified? e.g. participant number	69
Data and findings consistent	30	Was there consistency between the data presented and the findings?	69-71
Clarity of major themes	31	Were major themes clearly presented in the findings?	69-71
Clarity of minor themes	32	Is there a description of diverse cases or discussion of minor themes?	69-71

Anhang 10: Datensatz für Seltene Erkrankungen

Kategorie	Datenelement	Beschreibung	Repräsentation
Basisdaten	Geburtsdatum	Geburtsdatum	Text
Basisdaten	Geschlecht	Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Weiblich • Männlich • Andere • Unbekannt
Symptomhistorie	Symptom-Code	Code des Symptoms	HPO
Symptomhistorie	Symptom-Priorität	Gewichtung der Priorität des Symptoms	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrig • Mittel • Hoch • Unbekannt
Symptomhistorie	Monat der ersten Manifestation	Monat des ersten Auftretens	Zahl
Symptomhistorie	Jahr der ersten Manifestation	Jahr des ersten Auftretens	Zahl
Diagnosehistorie	Diagnose-Code	Diagnose Code	ICD-10-GM
Diagnosehistorie	Diagnose-Datum	Datum der Diagnose	Datum
Diagnosehistorie	Lebensabschnitt	Auftreten der Diagnose in einem Lebensabschnitt des Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Pränatal • Bei der Geburt • Lebenslang • Unbestimmt
Diagnosehistorie	Diagnosestatus	Angabe, ob die Diagnose bereits bestätigt wurde oder nur vermutet wird	<ul style="list-style-type: none"> • Vermutet • Bestätigt • Unbekannt
Familienhistorie	Blutsverwandtschaft der Eltern	Wurde der Patient aus einer Beziehung zweier Verwandter geboren?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja, bestätigt • Ja, vermutet • Nein, bestätigt • Nein, vermutet

Kategorie	Datenelement	Beschreibung	Repräsentation
Finale Diagnose	Diagnose-Code	Diagnose-Code	<ul style="list-style-type: none"> • Orpha-Code • ICD-10 (GM)
Finale Diagnose	Diagnosedatum	Datum der Diagnose	Text
Finale Diagnose	Diagnosestatus	Angabe, ob die Diagnose bereits bestätigt wurde oder nur vermutet wird	<ul style="list-style-type: none"> • Vermutet • Bestätigt • Unbekannt
Finale Diagnose	Spezifikation des Nicht-diagnostizierten Falls	Wie ist der nicht-diagnostizierte Fall definiert?	<ul style="list-style-type: none"> • Phänotyp (HPO) • Genotyp (HGVS)
Finale Diagnose	Seltene Erkrankung	Ist die Erkrankung eine Seltene Erkrankung?	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein

Anhang 11: COREQ Checkliste zur Evaluation des CDSS

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Domain 1: Research team and reflexivity			
<i>Personal characteristics</i>			
Interviewer/facilitator	1	Which author/s conducted the interview or focus group?	38
Credentials	2	What were the researcher's credentials? e.g. PhD, MD	38
Occupation	3	What was their occupation at the time of the study?	38
Gender	4	Was the researcher male or female?	38
Experience and Training	5	What experience did the researcher have?	38
<i>Relationship with participants</i>			
Relationship established	6	Was a relationship established prior to study commencement?	37
Participant knowledge of the interviewer	7	What did the participants know about the researcher? e.g. personal goals, reasons for doing research.	37
Interviewer characteristics	8	What characteristics were reported about the interviewer/facilitator? e.g. bias, assumptions, reasons and interests in the research topic.	37
Domain 2: Study design			
<i>Theoretical framework</i>			
Methodological orientation and Theory	9	What methodological orientation was stated to underpin the study? e.g. grounded theory, discourse analysis, ethnography, phenomenology, content analysis, snowball.	37
<i>Participant selection</i>			
Sampling	10	How were participants selected? e.g. purposeful, convenience, consecutive, snowball.	37

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Method of approach	11	How were participants approached? e.g. face-to-face, telephone, mail, email.	38
Sample size	12	How many participants were in the study?	83
Non-participation	13	How many people refused to participate or dropped out? Reasons?	83
<i>Setting</i>			
Setting of data collection	14	Where was the data collected? e.g. home, clinic, workplace	39
Presence of non-participants	15	Was anyone else present besides the participants and researchers?	39
Description of sample	16	What are the important characteristics of the sample? e.g. demographic data, date.	83
<i>Data collection</i>			
Interview guide	17	Were questions, prompts, guides provided by the authors? Was it pilot tested?	40
Repeat interviews	18	Were repeat interviews carried out? If yes, how many?	39
Audio/visual recordings	19	Did the research use audio or visual recording to collect the data?	39
Field Notes	20	Were field notes made during and/or after the interview or focus group?	N/A
Duration	21	What was the duration of the interviews or focus group?	38
Data saturation	22	Was data saturation discussed?	41
Transcripts returned	23	Were transcripts returned to participants for comment and/or correction?	40
Domain 3: analysis and findings			
<i>Data analysis</i>			
Number of data coders	24	How many data coders coded the data?	40
Description of the coding tree	25	Did the authors provide a description of the coding tree?	41
Derivation of themes	26	Were themes identified in advance or derived from the data?	40

Topic	Item	Guide Questions/Description	Page
Software	27	What software, if applicable, was used to manage the data?	40
Participant checking	28	Did participants provide feedback on the findings?	41
<i>Reporting</i>			
Quotations presented	29	Were participant quotations presented to illustrate the themes/findings? Was each quotation identified? e.g. participant number	83-88
Data and findings consistent	30	Was there consistency between the data presented and the findings?	83-88
Clarity of major themes	31	Were major themes clearly presented in the findings?	83-88
Clarity of minor themes	32	Is there a description of diverse cases or discussion of minor themes?	83-88

Anhang 12: Moderationsleitfaden zur Evaluation des CDSS

1. Vorbereitungen des Usability-Tests

1.1 Instruktionen für die Versuchsanweisungen

Liebe/r Versuchsteilnehmer/in,

vielen Dank für die Teilnahme an unserer Studie. Im Rahmen des Projektes „Roll out Seltene Erkrankungen“ wurde ein Software-System entwickelt, das die Diagnose von Patienten mit Seltene Erkrankungen unterstützen soll.

Dabei verwendet das System verschiedene Patientenmerkmale wie Alter, Geschlecht, bisherigen Diagnose, Symptome und Familienhistorie. In diesem Versuchsszenario wollen wir herausfinden, inwiefern die entwickelten Funktionalitäten des Systems zur Diagnoseunterstützung bei Seltene Erkrankungen verwendet werden können und welche Probleme bei der Nutzung des Systems auftreten können. Insgesamt werden Ihnen verschiedene Aufgaben gestellt, die Sie mit Hilfe des Software-Systems lösen sollen. Hierzu benötigen wir die Einverständniserklärungen von Ihnen, da das Versuchsszenario auf Ton aufgezeichnet werden soll. Alle Daten zur Ihrer Person werden im Rahmen der Studien anonymisiert. Dies gilt auch für Dritte die Sie ggf. nennen. Insgesamt wird das Versuchsszenario ca. 60 Minuten in Anspruch nehmen. Wenn Sie noch Fragen haben, können Sie diese gerne stellen.

1.2 Instruktion für die Testaufgabe

Stellen Sie sich vor Sie haben einen Patientenfall vor sich liegen, der über viele Jahre hinweg keine korrekte Diagnose erhalten hat. Der Patient hat sich nun an Ihrem Zentrum für Seltene Erkrankungen mit der Bitte der Diagnosestellung bei Ihnen gemeldet. Dabei liegen die relevanten Daten des Patienten im Diagnoseunterstützungssystem vor.

Handlungsanweisung Studienleiter: Dashboard-Übersicht vom Diagnoseunterstützungssystem zeigen und Menü-Struktur erklären.

Hier sehen Sie den Startbildschirm des Diagnoseunterstützungssystems. In der Mitte und auf der linken Seite sehen sie verschiedene Menü-Elemente, um durch das System zu navigieren. Sie können sich Beispielsweise alle Patienten im System anzeigen lassen und Patientenverläufe anschauen. Außerdem besteht die Möglichkeit eine Ähnlichkeitsanalyse eines ausgewählten Patienten durchzuführen.

Ihre Aufgabe besteht nun darin für die Patientin Fiona Bergmann das System zur Unterstützung der Diagnosestellung zu verwenden.

Ich bin sehr daran interessiert was Sie während dem Verwenden des Systems denken, welche Aktionen Sie ausführen würden und was Sie vom System erwarten. Sagen Sie mir gerne auch was problematisch für Sie ist, was Sie nicht verstehen und warum. Bitte beginnen Sie jetzt mit der Aufgabenbearbeitung.

Handlungsanweisung Studienleiter: Austeilen der Aufgabenstellung

Wenn Sie Fragen zur Aufgabenstellung haben, können Sie jederzeit nachfragen.

3. Handlungsanweisungen

Mögliche Handlungsanweisen zur Erinnerung ‚Laut zu denken‘.

- Sie können mir gerne ihre Gedanken mitteilen
- Was denken Sie an dieser Stelle?
- Was denken Sie was passiert, wenn Sie diese Handlung durchführen?

4. Ablauf

Arbeitsschritt	Dauer (min)
Instruktionen für die Versuchsanweisungen inkl. Unterzeichnung der Einverständniserklärungen	5
Durchführung der Aufgaben	40
Ausfüllen des Fragebogens	15

Anhang 13: Kategoriensystem zur Evaluation des CDSS

Übersicht und Beschreibung des Kategoriensystems

Kategorie	Beschreibung
Kategorie 1: Patientenübersicht	Übersicht der Patienten im System.
Kategorie 1.1: Symptomhistorie	Übersicht der Symptome eines Patienten.
Kategorie 1.2: Diagnosehistorie	Übersicht der Diagnosen eines Patienten.
Kategorie 1.3: Familienhistorie	Übersicht der Familienhistorie eines Patienten.
Kategorie 2: Durchführung der Ähnlichkeitsanalyse	Durchführung der Ähnlichkeitsanalyse an den MIRACUM-Standorten
Kategorie 3: Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse	Darstellung der Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse.
Kategorie 3.1: Übersicht der ähnlichen Patienten	Darstellung der ähnlichsten Patienten.
Kategorie 3.2: Patientenvergleich	Darstellung der ähnlichen Patienten im Vergleich.
Kategorie 3.3: Patientenhistorie	Darstellung der Patientenhistorie eines ähnlichen Patienten.
Kategorie 3.4: Verlaufparameter	Darstellung des Patientenvergleichs von Verlaufparametern.
Kategorie 3.5: Kriterien für die Ähnlichkeitsanalyse	Darstellung und Anwendung der Kriterien für die Ähnlichkeitsanalyse.
Kategorie 3.6: Suchen von Experten zu einer Diagnose	Suche nach einem Experten zu einer Diagnose eines ähnlichen Patienten.
Kategorie 3.7: Scatterplot	Darstellung der ähnlichen Patienten als Scatterplot.

Anhang 14: Ergebnisse des Fragebogens zur Domänenanalyse

Frage	Antwort	Anzahl / %
1. Gibt es in Ihrem Zentrum eine zentrale Kontaktstelle für Patienten?	Ja	8 (100%)
	Nein	0 (0,0%)
2. Wie viele Patientenfälle haben Sie in Ihrem Zentrum/Klinik/Abteilung seit der Gründung erhalten bzw. behandelt?	25	1 (12,5%)
	100	1 (12,5%)
	460	1 (12,5%)
	500	2 (25,0%)
	670	1 (12,5%)
	700	1 (12,5%)
	7500	1 (12,5%)
3. Anfragen von Patienten mit unklarer Diagnose können nur schriftlich entgegengenommen werden.	Ja	7 (87,5%)
	Nein	1 (12,5%)
4. Bitte geben Sie an welche Unterlagen Sie von einem einweisenden Arzt erwarten. (Mehrfachauswahl möglich)	Medikation	7 (87,5%)
	Blutergebnisse	7 (87,5%)
	Befunde	7 (87,5%)
	Genetisches Screening	6 (75,0%)
	Sonstige: Medizinische Fragebögen, ausgefüllt durch einen Arzt oder den Patienten	5 (62,5%)
5. Wie gehen Sie bei der Reihenfolge der Bearbeitung der Patientenfälle vor?	Dringende Patientenfälle werden vorgezogen	5 (62,5%)
	Die Bearbeitung erfolgt nach Reihenfolge der Akteneingänge	2 (25,0%)
	Sonstige: Keine explizite Reihenfolge	1 (12,5%)
6. Finden in Ihrem Zentrum regelmäßige Fallbesprechungen statt?	Wöchentlich	5 (62,5%)
	Monatlich	3 (37,5%)
	1-2 Mal wöchentlich	0 (0,0%)
	3-4 Mal wöchentlich	0 (0,0%)
7. Der Zugang der Patienten erfolgt? (Mehrfachauswahl möglich)	Beides	5 (62,5%)
	Stationär	3 (38,5%)
	Ambulant	0 (0,0%)

Frage	Antwort	Anzahl / %
8. Wie erhalten Sie die übersendeten Dokumente des Patienten? (Mehrfachauswahl möglich)	Beides	6 (75,0%)
	Auf Papier	2 (25,0%)
	Elektronisch	0 (0,0%)
9. Werden die übersendeten Patientendokumente des Patienten digitalisiert? (Mehrfachauswahl möglich)	Ja, es erfolgt eine Digitalisierung	4 (50,0%)
	Nein, die Daten verbleiben auf Papier	4 (50,0%)
10. Wie digitalisieren Sie die Dokumente des Patienten?	Einscannen	4 (50,0%)
	Es erfolgt keine Digitalisierung	4 (50,0%)
11. Wie erfolgt die weitere Dokumentation des Patientenfalls in Ihrem Zentrum?	Elektronisch	5 (62,5%)
	Auf Papier	0 (0,0%)
	Beides	3 (37,5%)
12. Patienten mit unklarer Diagnose werden in einem fachgebietsunabhängigen Register dokumentiert.	Ja	5 (62,5%)
	Nein	3 (37,5%)
13. Nutzen Sie Software-Tools oder das Internet zur Unterstützung der Diagnosestellung? (Mehrfachauswahl möglich)	Literaturdatenbanken	8 (100,0%)
	Suchmaschinen	5 (62,5%)
	FindZebra	4 (50,0%)
	Phenomizer	4 (50,0%)
	Andere	0 (0,0%)
	Nein	0 (0,0%)
14. Wer verwendet die in der vorherigen Frage genannten Tools? (Mehrfachauswahl möglich)	Ärztliches Personal	7 (87,5%)
	Zentrumslotsen	5 (62,5%)
	Medizin Controlling	1 (12,5%)
15. Festgestellte Diagnosen Seltener Erkrankungen werden folgendermaßen dokumentiert. (Mehrfachauswahl möglich)	ICD-10	8 (100,0%)
	Orpha-Number	5 (62,5%)
	Human Phenotype Ontology	2 (25,0%)
	Alpha-ID	2 (25,0%)
16. Welche Software-Systeme werden zur Dokumentation verwendet?	ORBIS	3 (37,5%)
	SAP i.s.h. med	2 (25,0%)
	Excel	2 (25,0%)
	Nexus Chili	1 (12,5%)

Anhang 15: Demografische Daten der Teilnehmer aus den Experteninterviews

Demografische Daten	Antwortoptionen	Teilnehmeranzahl
Geschlecht	Männlich	5
	Weiblich	2
Altersgruppe	>59	2
	50-59	2
	40-49	2
	30-39	1
Medizinisches Fachgebiet	Pädiatrie	2
	Nephrologie	1
	Neurologie	1
	Immunologie	1
	Innere Medizin	1
	Psychiatrie und Neurologie	1
Erfahrungen auf dem Gebiet der Seltenen Erkrankungen	4	2
	15	2
	25	1
	24	1
	30	1
Bisherige Erfahrungen mit klinischen Entscheidungsunterstützungssystemen	Nein	4
	Ja	3

Anhang 16: Anforderungen an das Diagnoseunterstützungssystem

Nummer	Titel	Beschreibung	Typ
1	Analyse und Vergleich von genetischen und/oder phänotypischen Daten	Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen, dass zum größten Teil die Analyse und der Vergleich von genetischen und phänotypischen Daten als entscheidungsunterstützende Funktion verwendet wird.	Einflussfaktor (funktionale Anforderung)
2	Vollentwickelte Systeme	Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen, dass die meisten CDSS vollentwickelte Systeme und somit zur Nutzung verfügbar sind.	Einflussfaktor
3	Verwendung von phänotypischen, genetischen Daten und klinischen Daten	Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen, dass die CDSS überwiegend phänotypische und/oder genetische Daten als auch klinische Daten verwenden.	Einflussfaktor (funktionale Anforderung)
4	Abdeckung von allen Seltenen Erkrankungen	Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen, dass die meisten CDSS unabhängig von einer bestimmten Seltenen Erkrankung oder Erkrankungsgruppe sind.	Einflussfaktor (funktionale Anforderung)
5	Online Nutzung von CDSS	Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen, dass die meisten CDSS online genutzt werden können.	Einflussfaktor (funktionale Anforderung)
6	Dateneingabe über Formulare oder Datenintegration	Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen, dass in den meisten CDSS die Daten über Formulare oder per Upload eingetragen werden können. Auch eine Datenübertragung per REST-API ist möglich.	Einflussfaktor (funktionale Anforderung)

Nummer	Titel	Beschreibung	Typ
7	Informationen über Software-Updates sind oft nicht verfügbar	Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen, dass die meisten Entwickler der CDSS keine Informationen zu Software-Updates angeben.	Einflussfaktor
8	Zentrale Kontaktstelle in den ZSE	Die Ergebnisse der Domänenanalyse und Experteninterviews zeigen, dass in allen ZSE eine zentrale Kontaktstelle vorhanden ist, in der die Lotsen die Patientenfälle sichten und entscheiden, ob ein B-Zentrum konsultiert werden muss.	Organisatorische Rahmenbedingung
9	Verschiedene Akteure im Diagnoseprozess	Die Ergebnisse der Experteninterviews zeigen, dass verschiedene Personen wie administrative und medizinische Lotsen, als auch B-Zentren am Diagnoseprozess teilnehmen und die Patientenunterlagen oder Befunde verwenden. Die Ärzte können dabei aus unterschiedlichen Fachrichtungen stammen.	Organisatorische Rahmenbedingung
10	Anwender des Diagnoseunterstützungssystems	Die Ergebnisse der Experteninterviews zeigen, dass als Anwender für das Diagnoseunterstützungssystem die Lotsen als auch Fachärzte in den B-Zentren in Frage kommen.	Organisatorische Rahmenbedingung
11	10000 Patientenfälle in den ZSE verfügbar	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass ca. 10000 Patientenfälle in den ZSE verfügbar sind.	Organisatorische Rahmenbedingung
12	Schriftliche Entgegennahme von Patientenfragen	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass Anfragen von Patienten nur schriftlich entgegengenommen werden.	Organisatorische Rahmenbedingung

Nummer	Titel	Beschreibung	Typ
13	Unterschiedliche Befunde und klinische Merkmale für die Diagnose	Die Ergebnisse der Domänenanalyse und Experteninterviews zeigen, dass unterschiedliche Befunde und klinische Merkmale für die Diagnosestellung notwendig sind.	Organisatorische Rahmenbedingung
14	Dringende Patientenfälle werden in den ZSE vorgezogen	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass meisten ZSE dringende Patientenfälle vorziehen.	Organisatorische Rahmenbedingung (funktionale Anforderung)
15	Fallbesprechungen	Die Ergebnisse der Domänenanalyse und Experteninterviews zeigen, dass an den ZSE Fallbesprechungen durchgeführt werden.	Organisatorische Rahmenbedingung (funktionale Anforderung)
16	Stationäre und ambulante Patienten	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass Patienten stationär oder ambulant in die ZSE kommen.	Organisatorische Rahmenbedingung
17	Papier und elektronische Patienteninformationen	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass die ZSE die Patientendaten überwiegend auf Papier und elektronisch erhalten.	Organisatorische Rahmenbedingung
18	Digitalisierung von Patientenunterlagen durch Einscannen	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass nur die Hälfte der ZSE eine Digitalisierung der Patientenunterlagen durch Einscannen durchführt.	Organisatorische Rahmenbedingung
19	Fachgebietsunabhängiges Register	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass einige ZSE ihre Patientenfälle in einem fachgebietsunabhängigen Register dokumentieren.	Organisatorische Rahmenbedingung
20	Verwendung von Diagnoseunterstützungssystemen	Die Ergebnisse der Domänenanalyse und Experteninterviews zeigen,	Organisatorische Rahmenbedingung

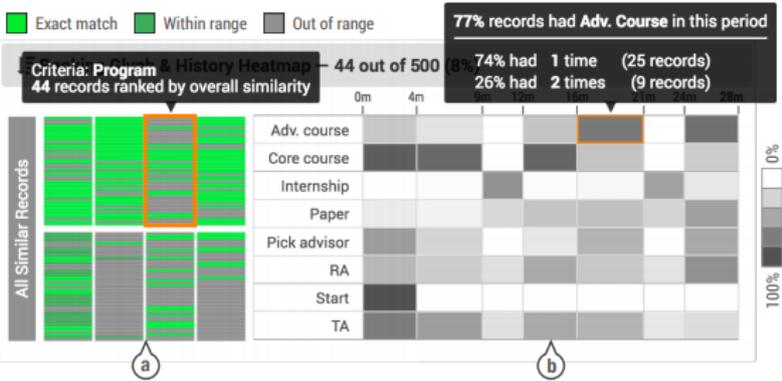
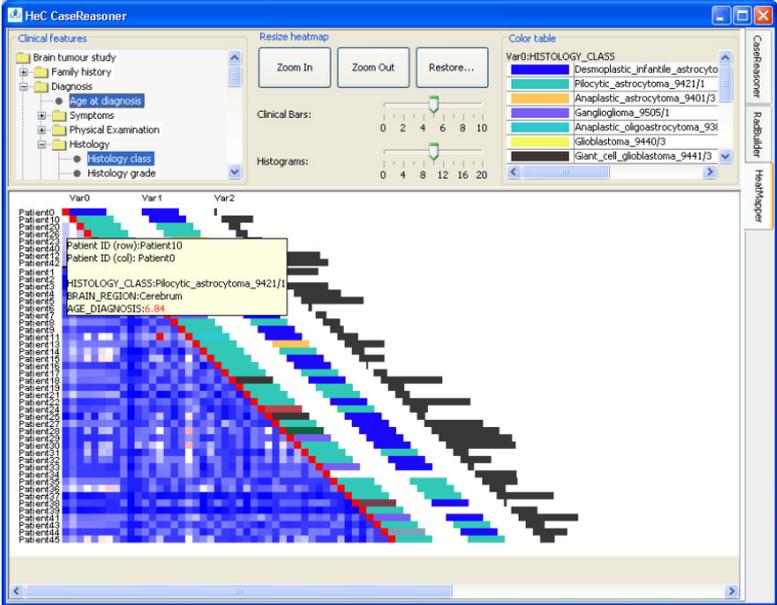
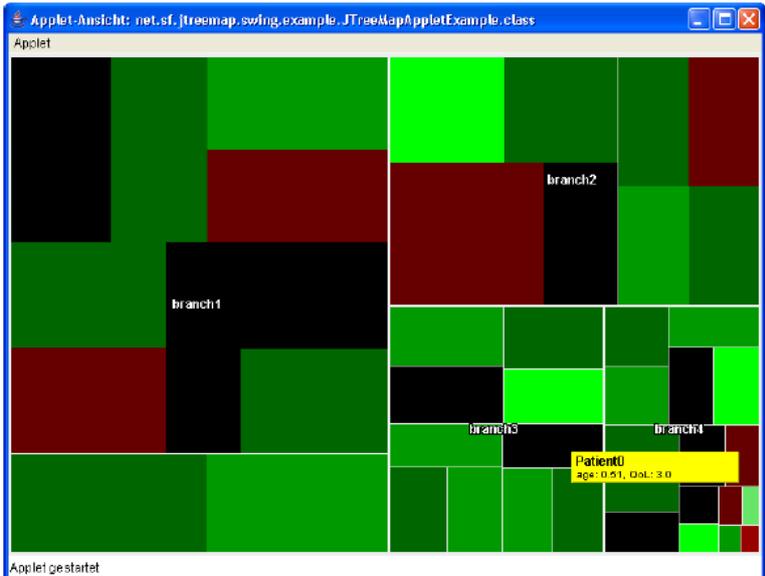
Nummer	Titel	Beschreibung	Typ
		dass die ZSE verschiedene Software-Tools zur Diagnoseunterstützung einsetzen.	
21	Verwendung von Diagnoseunterstützungssystemen durch ärztliches Personal	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass Software-Tools zur Diagnoseunterstützung zum größten Teil durch das ärztliche Personal verwendet werden.	Organisatorische Rahmenbedingung
22	Verwendung von ICD-10 und Orpha-Nummer in der Kodierung	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass festgestellte Diagnosen in den ZSE mit ICD-10 und Orphanummer kodiert werden.	Organisatorische Rahmenbedingung (funktionale Anforderungen)
23	Software-Systeme zur Dokumentation	Die Ergebnisse der Domänenanalyse zeigen, dass in den ZSE verschiedene Software-Systeme zur Dokumentation verwendet werden.	Organisatorische Rahmenbedingung
24	Zusammenfassender Brief zur Dokumentation	Die Ergebnisse der Experteninterviews zeigen, dass einige ZSE einen zusammenfassenden Brief über die Erkenntnisse über einen Patienten im Rahmen der Patientendokumentation erstellen.	Organisatorische Rahmenbedingung
25	Darstellung von Experten für SE zu einer Diagnose	Die Ergebnisse der Domänenanalyse und der Experteninterviews zeigen, dass die Diskussion über einen Patientenfall (z. B. in Fallbesprechungen) essentiell ist. Daher soll das Diagnoseunterstützungssystem eine Möglichkeit bieten zu einer Diagnose eines Patienten einen Experten zu finden. Um keine aufwändige Datenbasis für Kontaktdaten entwickeln zu müssen, soll hierzu eine Schnittstelle zum	Organisatorische Rahmenbedingung (funktionale Anforderung)

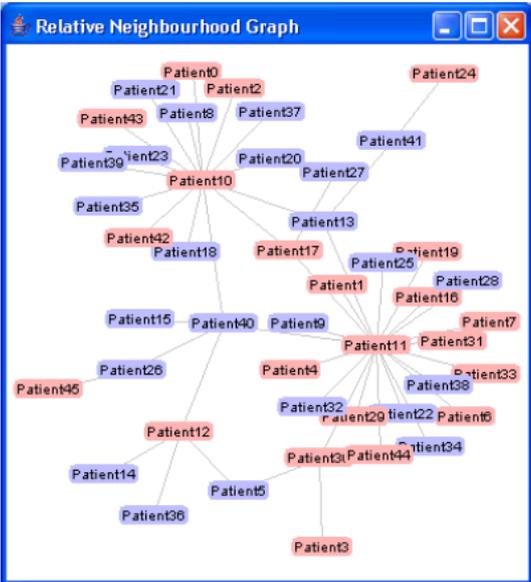
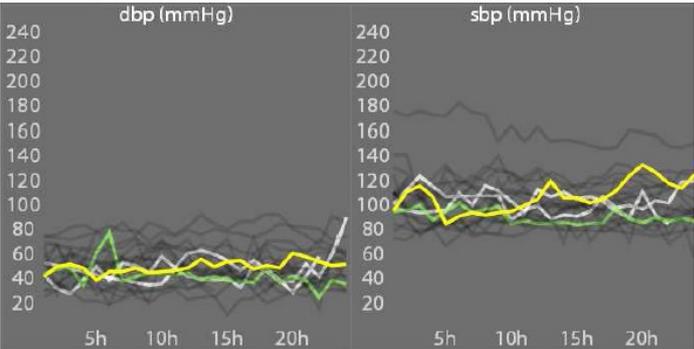
Nummer	Titel	Beschreibung	Typ
		SE-Atlas (www.se-atlas.de) entwickelt werden. Dies ist eine Plattform die Experten für SE in Deutschland kartiert.	
26	Funktionalität	Das Diagnoseunterstützungssystem soll Funktionen beinhalten, die den Benutzerbedürfnissen entsprechen und angemessen anzuwenden sind.	nicht funktionale Anforderung
27	Funktionalität (Interoperabilität)	Die Patientendaten sollen in einem standardisierten Datenformat zur Verfügung gestellt und in der Datenbank gespeichert werden.	nicht funktionale Anforderung
28	Funktionalität (Sicherheit)	Die Übertragung der Patientendaten soll in einem sicheren Verfahren erfolgen und den Zugriff dritter Personen verweigern.	nicht funktionale Anforderung
29	Zuverlässigkeit	Das Diagnoseunterstützungssystem soll permanent und über einen längeren Zeitraum verfügbar sein.	nicht funktionale Anforderung
30	Benutzbarkeit	Das Diagnoseunterstützungssystem soll eine gute Benutzbarkeit aufweisen und beim Anwender auf Akzeptanz stoßen.	nicht funktionale Anforderung
31	Effizienz	Die Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse sollten dem Benutzer zeitnah zur Verfügung gestellt werden.	nicht funktionale Anforderung
32	Wartbarkeit	Das Diagnoseunterstützungssystem soll einfach erweiterbar und änderbar sein.	nicht funktionale Anforderung

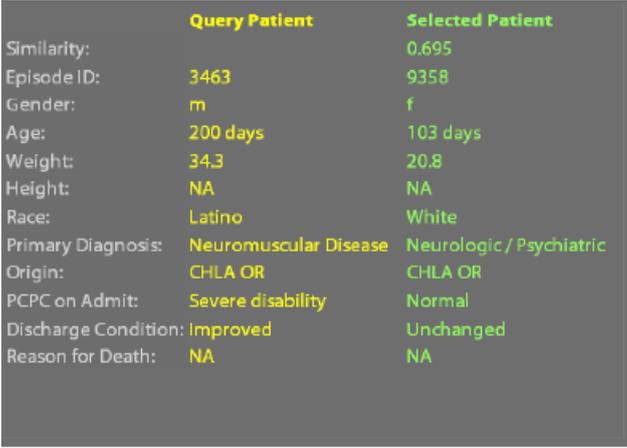
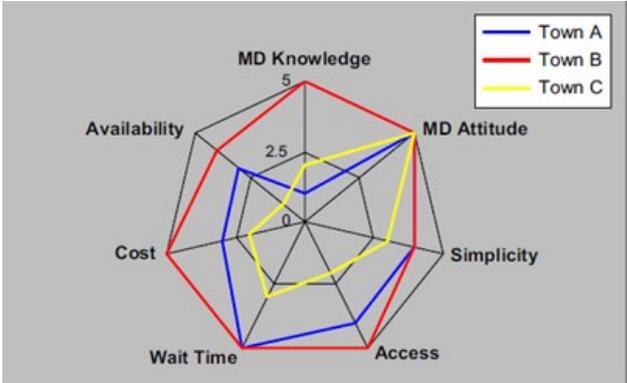
Anhang 17: Übersicht der Visualisierungsmethoden

Details zu den Visualisierungsmethoden sind den Literaturquellen zu entnehmen.

Quelle	Name	Beispiel
Gotz et al., 2011	Dynamic ICONS	
Fan et al., 2018	Sunburst Plot	
(a): Timeline (b): Histogramm (c): Similarity Criteria Selection (d): Similar Record Distribution		

Quelle	Name	Beispiel
	(a): Ranking Glyph (b): Heatmap	 <p>The image shows two visualizations labeled (a) and (b). (a) is a Ranking Glyph, a vertical bar chart where each bar represents a record, colored green for 'Exact match', light green for 'Within range', and grey for 'Out of range'. A legend at the top explains the colors. (b) is a Heatmap showing the presence of various activities over time. The rows are 'Adv. course', 'Core course', 'Internship', 'Paper', 'Pick advisor', 'RA', 'Start', and 'TA'. The columns represent time intervals (0m, 4m, 8m, 12m, 16m, 20m). A color scale on the right ranges from 0% (white) to 100% (black). A tooltip for the 'Adv. course' row at the 8m mark states: '77% records had Adv. Course in this period', '74% had 1 time (25 records)', and '26% had 2 times (9 records)'. A text box above the heatmap says 'Criteria: Program & History Heatmap - 44 out of 500' and '44 records ranked by overall similarity'.</p>
Tsymbol et al., 2007	Kombinierte Distanz und Heatmap	 <p>The image shows the Hec CaseReasoner software interface. It features a tree view on the left for 'Clinical Features' including 'Brain tumour study', 'Family history', 'Diagnosis', 'Symptoms', 'Physical Examination', and 'Histology'. The main area is a heatmap with columns 'Var0', 'Var1', and 'Var2' and rows for patients 'Patient0' through 'Patient45'. A tooltip for 'Patient10' shows: 'Patient ID (row): Patient10', 'Patient ID (col): Patient0', 'HISTOLOGY_CLASS: Pilocytic_astrocytoma_9421/1', 'BRAIN_REGION: Cerebrum', and 'AGE_DIAGNOSIS: 6.84'. The interface also includes 'Resize heatmap' controls (Zoom In, Zoom Out, Restore...), 'Clinical Bars' and 'Histograms' sliders, and a 'Color table' for 'Var0:HISTOLOGY_CLASS' with categories like 'Desmoplastic_infantile_astrocyto', 'Pilocytic_astrocytoma_9421/1', 'Anaplastic_astrocytoma_9401/3', 'Ganglioglioma_9505/1', 'Anaplastic_oligoastrocytoma_938', 'Glioblastoma_9440/3', and 'Giant_cell_glioblastoma_9441/3'.</p>
	Treemap	 <p>The image shows a Treemap visualization in a window titled 'Applet-Ansicht: net.sf.jtreemap.swing.example.JTreeMapAppletExample.class'. The treemap is composed of various colored rectangles (green, red, black) representing hierarchical data. Three specific areas are labeled 'branch1', 'branch2', and 'branch3'. A tooltip for 'Patient0' shows 'age: 0.61, qol: 3.0'. The status bar at the bottom indicates 'Applet gestartet'.</p>

Quelle	Name	Beispiel
	Neighbourhood Related Graph	
Stubbs et al., 2012	Time Series Chart	
	Patient Similarity Plot	

Quelle	Name	Beispiel																																							
	Details on Demand Table	 <table border="1" data-bbox="667 264 1294 712"> <thead> <tr> <th></th> <th>Query Patient</th> <th>Selected Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Similarity:</td> <td></td> <td>0.695</td> </tr> <tr> <td>Episode ID:</td> <td>3463</td> <td>9358</td> </tr> <tr> <td>Gender:</td> <td>m</td> <td>f</td> </tr> <tr> <td>Age:</td> <td>200 days</td> <td>103 days</td> </tr> <tr> <td>Weight:</td> <td>34.3</td> <td>20.8</td> </tr> <tr> <td>Height:</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Race:</td> <td>Latino</td> <td>White</td> </tr> <tr> <td>Primary Diagnosis:</td> <td>Neuromuscular Disease</td> <td>Neurologic / Psychiatric</td> </tr> <tr> <td>Origin:</td> <td>CHLA OR</td> <td>CHLA OR</td> </tr> <tr> <td>PCPC on Admit:</td> <td>Severe disability</td> <td>Normal</td> </tr> <tr> <td>Discharge Condition:</td> <td>Improved</td> <td>Unchanged</td> </tr> <tr> <td>Reason for Death:</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>		Query Patient	Selected Patient	Similarity:		0.695	Episode ID:	3463	9358	Gender:	m	f	Age:	200 days	103 days	Weight:	34.3	20.8	Height:	NA	NA	Race:	Latino	White	Primary Diagnosis:	Neuromuscular Disease	Neurologic / Psychiatric	Origin:	CHLA OR	CHLA OR	PCPC on Admit:	Severe disability	Normal	Discharge Condition:	Improved	Unchanged	Reason for Death:	NA	NA
	Query Patient	Selected Patient																																							
Similarity:		0.695																																							
Episode ID:	3463	9358																																							
Gender:	m	f																																							
Age:	200 days	103 days																																							
Weight:	34.3	20.8																																							
Height:	NA	NA																																							
Race:	Latino	White																																							
Primary Diagnosis:	Neuromuscular Disease	Neurologic / Psychiatric																																							
Origin:	CHLA OR	CHLA OR																																							
PCPC on Admit:	Severe disability	Normal																																							
Discharge Condition:	Improved	Unchanged																																							
Reason for Death:	NA	NA																																							
Saary, 2008	Radar Plot	 <p>A radar plot comparing three towns (A, B, and C) across six metrics. The metrics are MD Knowledge, MD Attitude, Simplicity, Access, Wait Time, and Cost. The scale ranges from 0 to 5. Town A is represented by a blue line, Town B by a red line, and Town C by a yellow line. Town B generally scores highest across most metrics, particularly in MD Knowledge and MD Attitude. Town C scores lowest in most metrics, especially in MD Knowledge and MD Attitude.</p> <table border="1" data-bbox="667 768 1294 1151"> <thead> <tr> <th>Metric</th> <th>Town A</th> <th>Town B</th> <th>Town C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MD Knowledge</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>MD Attitude</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Simplicity</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Access</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Wait Time</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Cost</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table>	Metric	Town A	Town B	Town C	MD Knowledge	2.5	5.0	1.0	MD Attitude	2.5	5.0	1.0	Simplicity	2.5	5.0	1.0	Access	2.5	5.0	1.0	Wait Time	2.5	5.0	1.0	Cost	2.5	5.0	1.0											
Metric	Town A	Town B	Town C																																						
MD Knowledge	2.5	5.0	1.0																																						
MD Attitude	2.5	5.0	1.0																																						
Simplicity	2.5	5.0	1.0																																						
Access	2.5	5.0	1.0																																						
Wait Time	2.5	5.0	1.0																																						
Cost	2.5	5.0	1.0																																						

Anhang 18: Vergleich des Fragebogens mit den Protokollen

Kategorie 1: Patient Similarity Plot

Der Patient Similarity Plot erscheint in der Fragebogenauswertung nicht unter den ersten vier Ergebnissen (Median 3). In einem Kommentar eines Teilnehmers wird die Übersicht der Ähnlichkeitsverteilung als wichtig angesehen (Kommentar: „Visuelle Hilfe um Ähnlichkeit festzustellen ist wichtig“). Außerdem wird beschrieben, dass Prozentzahlen für die Ähnlichkeit verwendet werden sollen (Protokoll 2: „Übersicht ähnliche Patienten: Prozentzahl übersichtlicher“). Ferner wird eine tabellarische Darstellung von einigen Teilnehmern bevorzugt, andere Teilnehmer würden lieber das Koordinatendiagramm verwenden (Protokoll 1: „Wolkendiagramm bei der Darstellung mehrerer Patienten besser, bei einem Eins zu Eins Vergleich ist eine tabellarische Form besser“).

Kategorie 2: Similarity Criteria Selection

Laut der Fragebogenauswertung wird die Verwendung der Similarity Criteria-Selection als relevant angesehen. Die Kategorie 2 erreicht in der Fragebogenauswertung mit den höchsten Median von 5. Laut den Protokollen erfolgt der Wunsch nach der Gewichtung der jeweiligen Kriterien (Protokoll 1: „Wie werden Gewichtungen eingestellt?“, Protokoll 2: „Einzelne Kriterien höher gewichten“).

Kategorie 3: Ranking Glyph

Das Ranking Glyph erreicht im Fragebogen einen Median von 3. Auch laut einem Kommentar wird kein Mehrwert dieser Darstellung gesehen (Kommentar: „Verstehe den Mehrwert der Grafik nicht?“)

Kategorie 4: Time Series Chart

Das Time Series Chart erreicht über alle Teilnehmer einen Median von 4. Dies deckt sich mit den Kommentaren der Fragebögen (Kommentar: „Visueller Vergleich ist wichtig, ermöglicht Ausreiserdetektion“, Kommentar: „Sehr wichtig, auch um Laborwerte zu beurteilen“).

Kategorie 5: Treemap

Die Treemap wird laut der Fragebogenauswertung nicht als sinnvolles Visualisierungsinstrument zur Diagnoseunterstützung von Patienten mit SE angesehen und erreicht einen Median von 3.

Dies deckt sich mit zahlreichen Kommentaren und den Protokollen (Protokoll 1: „Bei der Darstellung nicht gut erkennbar wo die Übereinstimmung besteht“). Dies wird bestätigt durch die Kommentare: „Kein Mehrwert“, „Unübersichtlich, viel Platz für zu wenig Informationen“, „Abbildung 1 besser“).

Kategorie 6: Timeline

Die Timeline erreicht wie das Time Series Chart einen Median von 4. Die Zeitanordnung und die Rhythmik in der Darstellung wird laut Protokoll 1 als wichtig angesehen (Protokoll 1: „Die zeitliche Anordnung und Rhythmik sind wichtig“).

Kategorie 7: Similar Record Distribution

Die Visualisierungsmethode Similar Record Distribution erreicht einen Median von 3. In einem Kommentar wird dabei angegeben: „Wirkt eher konfus, was ist bei Überschneidungen?“.

Kategorie 8: Sunburst Plot

Die Visualisierungsmethode Sunburst Plot erreicht im gesamten Auswertungsprozess das schlechteste Ergebnis mit einem Median von 2,5. Dies spiegelt sich in auch in den Kommentaren auf den Fragebögen wieder (Protokoll 1: „zu kompliziert, nicht direkt erkennbar“, Kommentar: „Komplexer, unintuitiver Graph mit hohem Potential, muss geklärt werden“, Kommentar: „Verstehe die Darstellung nicht. Legende, Aufbau?“, Kommentar: „Aussage nicht sofort/intuitiv sichtbar“).

Kategorie 9: Heatmap

Die Heatmap 9 erreicht in der Fragebogenauswertung einen Median von 4, analog zu den Visualisierungsmethoden Timeline und Time Series Chart. In einem Kommentar wird jedoch angegeben: „Generell irrelevante Info“.

Kategorie 10: Details on Demand Table

Die Visualisierungsmethode Details on Demand Table schneidet neben der Similarity Criteria Selection mit einem Median von 5 am besten ab. In einem Kommentar wird die Abbildung als einfach und übersichtlich angegeben. Jedoch wird auch angegeben, das die Abbildung gut durchdacht werden muss „um ähnliche Sachen nicht negativ wegzublenden“.

Anhang 19: OMOP-FHIR Mapping des Datensatzes für Seltene Erkrankungen

OMOP-FHIR Mapping

In dem nachfolgenden Kapitel wird das Mapping zwischen den OMOP-Tabellen und den FHIR-Ressourcen dargestellt. Das Mapping bezieht sich dabei auf den definierten Datensatz für SE zur Diagnoseunterstützung. Im ersten Schritt erfolgt eine detaillierte Beschreibung des Mappings. Anschließend wird das Mapping tabellarisch dargestellt.

Basisdaten eines Patienten

Die Basisdaten der Patienten, die beispielsweise Vorname, Nachname und Geburtsdatum enthalten, wurden auf die Ressource ‚Patient‘ abgebildet. Diese ist in FHIR dadurch definiert, dass sie demografische und andere administrative Informationen über eine Person oder ein Tier oder andere gesundheitsbezogene Dienstleistungen enthält. Die Basisdaten des Datensatzes wurden folgendermaßen in FHIR abgebildet: Das Feld ‚Internes Kennzeichen‘ soll als eindeutige Identifikation aus einem Quellsystem dienen. Es wurde daher dem Attribut ‚identifizier‘ zugeordnet. Für das Feld ‚Priorität‘ wurde eine ‚extension‘ mit dem Namen ‚priority‘ gewählt. Das Feld Geburtsdatum wurde auf das Attribut ‚birthdate‘ abgebildet.

Während in FHIR die Daten eines Patienten patientenorientiert spezifiziert werden, steht in OMOP eine Tabelle ‚Person‘ zur Verfügung. Die Tabelle Person beinhaltet laut OMOP alle Daten, die eine Person eindeutig identifizieren, bei der klinischen Beobachtungen durchgeführt wurden. Das Geburtsdatum wird auf drei Tabelleneinträge ‚year_of_birth‘, ‚day_of_birth‘ und ‚month_of_birth‘ aufgeteilt. Für das Feld ‚Geschlecht‘ erfolgt eine Angabe anhand der Spalte ‚gender_concept_id‘. Die Felder ‚Priorität‘ und ‚Internes Kennzeichen‘ können in OMOP nicht abgebildet werden. Die Speicherung erfolgt somit getrennt von der OMOP-Datenbank in der Datenbank der Webapplikation. Eine Verknüpfung erfolgt dabei über das Feld ‚Internes Kennzeichen‘.

Symptomhistorie

Die Symptomhistorie beinhaltet die Angabe der Symptome eines Patienten mit der HPO. Die Symptomhistorie wurde auf die Ressource ‚Condition‘ abgebildet. Eine Condition wird in FHIR definiert als ein klinischer Zustand, ein Problem, eine Situation, Diagnose oder ein anderes Ereignis, das einen gewissen Grad an Besorgnis hervorgerufen hat. Symptome werden typischerweise nicht mit der Ressource Condition beschrieben. FHIR gibt allerdings an, dass in einigen Fällen persistierende Symptome, z. B. Fieber oder Kopfschmerz als Zustand erfasst

werden können, bevor ein Kliniker eine definitive Diagnose stellen kann. Außerdem soll die Condition verwendet werden, wenn ein Symptom eine langfristige Behandlung oder Verfolgung erfordert, oder stellvertretend für eine Diagnose oder ein Problem steht, das noch nicht vollständig festgestellt wurde.

Für die Felder ‚Symptom-Code‘, ‚Monat der ersten Manifestation‘ und ‚Jahr der ersten Manifestation‘ sind passende Felder in FHIR vorhanden. Für das Feld ‚Priorität des Symptoms‘, welches die Werte ‚Niedrig‘, ‚Mittel‘, ‚Hoch‘ und ‚Unbekannt‘ annehmen kann, existiert kein passendes Datenfeld. Es wurde daher eine Extension mit der Bezeichnung ‚priority‘ eingeführt.

Die Abbildung der Symptomhistorie in OMOP erfolgte mit der Tabelle ‚Condition_Occurrence‘. Laut Definition sind Conditions Aufzeichnungen zu einer Person, die auf eine Krankheit oder einen medizinischen Zustand hindeuten, die als Diagnose, als Zeichen oder als Symptom angegeben werden und die entweder von einem Arzt beobachtet oder vom Patienten gemeldet werden. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Symptome nicht in der Tabelle Observation sondern in der Tabelle Condition_Occurrence angegeben werden sollen. Das Feld ‚Symptom-Code‘ enthält dabei konkrete Werte der HPO, welche aktuell nicht als standardisiertes Vokabular in OMOP enthalten ist. Die HPO wurde daher im Rahmen der Implementierung in die Concept-Tabellen importiert, kann jedoch nicht als Standard-Concept verwendet werden.

Die Felder ‚Monat der ersten Manifestation‘ und ‚Jahr der ersten Manifestation‘ können als Datumangabe in die Spalte ‚condition_start_datetime‘ übertragen werden. Das Datenfeld ‚Symptom Priorität‘ kann in OMOP nicht direkt abgebildet werden. Ein Standardkonzept für dieses Feld ist nicht vorhanden. Jedoch besteht die Möglichkeit dieses Feld in der Tabelle ‚Observation‘ zu hinterlegen und mit der Tabelle ‚Condition_Occurrence‘ über eine Referenz zu speichern. Die Referenz erfolgt dabei über die Tabelle ‚Fact_Relationship‘, die es ermöglicht beliebige Datensätze im OMOP-CDM miteinander in Beziehung zu setzen. Die Tabelle ‚Observation‘ beinhaltet die Spalte ‚qualifier_concept_id‘. Diese kann Attribute enthalten, die einen klinischen Sachverhalt weiter spezifizieren. Da jedoch kein standardisiertes Konzept vorhanden ist, das die Ausprägungswerte ‚Niedrig‘, ‚Mittel‘, ‚Hoch‘ und ‚Unbekannt‘ abbildet, werden diese Werte in der Spalte ‚qualifier_source_value‘ gespeichert.

Diagnosehistorie

Die Diagnosehistorie gibt die bisherigen Diagnosen eines Patienten basierend mit der ICD-10 an. Die ICD-10 ist nicht in der deutschen Version ‚ICD-10-GM‘ im OMOP-Vokabular vorhanden und wurde nachträglich importiert.

Die Diagnosehistorie wird in FHIR mit der Ressource ‚Condition‘ abgebildet. Das Feld ‚Diagnose-Code‘, welches den ICD-10 Code der Diagnose enthält, wurde auf die FHIR-Attribute ‚condition.Code‘ und ‚condition.Category‘ abgebildet. ‚condition.Code‘ gibt dabei den ICD-10 Code an, während ‚condition.Category‘ beschreibt, ob es sich um eine Aufnahme-Diagnose (‚Encounter-Diagnosis‘) oder um ein ‚Problem-List-Item‘ handelt. Für das Mapping wurde ‚Problem-List-Item‘ als Ausprägung für das Feld ‚condition.category‘ gewählt, da anhand des vorliegenden Datensatzes nicht differenziert werden kann, ob es sich um eine Aufnahmediagnose handelt oder nicht. Das Feld ‚Diagnose-Datum‘ konnte auf das Feld ‚condition.onset‘ abgebildet werden. Das Feld ‚Diagnosesicherheit‘, welches die Ausprägungen ‚Vermutet‘, ‚Bestätigt‘ und ‚Unbekannt‘ enthält, wurde auf das Feld ‚condition.VerificationStatus‘ abgebildet. Dieses Attribut dient in FHIR zur Angabe des klinischen Status einer Diagnose. Entsprechende Ausprägungen wie ‚provisional‘, ‚confirmed‘ und ‚unknown‘ sind vorhanden. Für das Feld ‚Lebensabschnitt‘ mit den Ausprägungen ‚Pränatal‘, ‚Bei der Geburt‘, ‚Lebenslang‘ und ‚Unbestimmt‘ ist kein analoges Attribut in FHIR vorhanden. Entsprechend wurde eine Extension eingeführt.

In OMOP kann für die Diagnosehistorie die Tabelle ‚Condition_Occurrence‘ verwendet werden. Das Feld ‚Diagnose-Code‘ wird dabei als ‚condition_concept_id‘ entsprechend der Konzepte der ICD-10 angegeben. Das Feld ‚Diagnose-Datum‘ wird in der Spalte ‚condition_start_datetime‘ angegeben. Für die Diagnosesicherheit kann eine entsprechende ‚concept_id‘ in der Spalte ‚condition_status_concept_id‘ angegeben werden. Der ursprüngliche Wert wird im Feld ‚condition_status_source_value‘ abgelegt. Etwas komplexer ist die Abbildung des Feldes ‚Lebensabschnitt‘ da hierfür kein standardisiertes Konzept existiert. Die Werte werden daher in der Tabelle ‚Observation‘ gespeichert und zu dem dazugehörigen Eintrag in der Tabelle ‚ConditionOccurrence‘ verlinkt. Über die Tabellen ‚Fact_Relationship‘ erfolgt die Verlinkung der beiden Einträge. Die Daten des Feldes ‚Lebensabschnitt‘ werden in der Tabelle ‚Observation‘ als Qualifier angegeben. Mit der Spalte ‚qualifier_concept_id‘ können Attribute angegeben werden, die einen klinischen Sachverhalt weiter spezifizieren. Da jedoch für den ‚Lebensabschnitt‘ keine ‚concept_id‘ existiert wird die Spalte ‚qualifier_concept_id‘ auf 0 gesetzt und die Ausprägung in der Spalte ‚qualifier_source_value‘ hinterlegt.

Familienhistorie

Die Familienhistorie wurde auf die Ressource ‚FamilyMemberHistory‘ abgebildet. Die Ressource erfasst wichtige gesundheitliche Ereignisse und Zustände, die mit der Familienhistorie eines Patienten in Verbindung stehen. Die Familienhistorie im vorliegenden Datensatz enthält die Angabe zur Blutsverwandtschaft der Eltern. Diese Angabe kann in FHIR als Extension gespeichert werden.

In OMOP erfolgt diese Abbildung in der Tabelle ‚Observation‘. OMOP definiert die Tabelle Observation zur Speicherung von Daten, die klinischen Fakten über eine Person erheben, die im Zusammenhang mit einer Untersuchung, Befragung oder einem Verfahren gewonnen wurden. Alle Daten, die nicht durch andere Tabellen dargestellt werden können, wie z. B. soziale Faktoren, medizinische Vorgeschichte oder Familiengeschichte, werden hier erfasst. Dabei wird bei der Spalte ‚observation_concept_id‘ die Id ‚4201148‘ angegeben, welchen den Begriff ‚Incest‘ in SNOMED beschreibt. Die Ausprägungen ‚Ja bestätigt‘, ‚Ja, vermutet‘, ‚Nein, bestätigt‘ und ‚Nein, vermutet‘ werden in der Spalte ‚qualifier_source_value‘ angegeben, wobei die Spalte ‚qualifier_concept_id‘ auf 0 gesetzt wird.

Finale Diagnose

Die finale Diagnose für einen Patienten wird mit der ICD-10 oder Orphanet-Klassifikation angegeben. Die Orphanet-Klassifikation wurde analog zur ICD-10-GM und HPO in die OMOP-Datenbank importiert. Ein Diagnosecode wird in FHIR mit der Ressource ‚Condition‘ und den Attributen ‚code‘ und ‚category‘ beschrieben. Das Diagnosedatum wird mit dem Attribut ‚onset‘ und der Diagnosestatus mit ‚verificationStatus‘ angegeben. Die Felder ‚Spezifikation des Nichtdiagnostizierten Falls‘ als auch ‚Seltene Erkrankung‘ können nicht direkt in FHIR abgebildet werden. Daher werden Extensions verwendet. Die Extension für das Feld ‚Spezifikation des nicht-diagnostizierten Falls‘ bildet die Werte ‚Phänotyp‘ und ‚Genotyp‘ ab, während die Extension für das Feld ‚Seltene Erkrankung‘ die Werte ‚Ja‘ und ‚Nein‘ abbildet.

In OMOP wird die finale Diagnose in der Tabelle ‚Condition_Occurrence‘ abgebildet. Die Abbildung der Felder ‚Diagnose-Code‘, ‚Diagnosedatum‘ und ‚Status‘ erfolgt analog zur Diagnosehistorie, wie oben beschrieben. Die Felder ‚Spezifikation des nicht-diagnostizierten Falls‘ und ‚Seltene Erkrankung‘ werden in der Tabelle ‚Observation‘ über entsprechende Qualifier abgebildet und über die Tabelle ‚Fact_Relationship‘ mit der Tabelle ‚Condition_Occurrence‘ verlinkt.

Attribut im Datensatz SE	FHIR-Ressource	OMOP-Tabelle/Spalte
Geburtsdatum	Patient: birthdate	Person: year_of_birth day_of_birth month_of_birth
Geschlecht	Patient: gender	Person: gender_concept_id
Priorität	Patient: extension	N/A
Internes Kennzeichen	Patient: identifier	N/A
Symptom-Code	Condition: code	Condition_Occurrence: concept_id
Symptom Priorität	Condition: extension	Observation: qualifier_source_value
Monat der ersten Manifestation	Condition: onset	Condition_Occurrence: condition_start_datetime
Jahr der ersten Manifestation	Condition: onset	Condition_Occurrence: condition_start_datetime
Diagnose-Code	Condition: category Condition: code	Condition_Occurrence: condition_concept_id
Diagnose-Datum	Condition: onset	Condition_Occurrence: condition_start_datetime
Diagnosestatus	Condition: verification-Status	Condition_Occurrence: condition_status_concept_id condition_status_source_value

Attribut im Datensatz SE	FHIR-Ressource	OMOP-Tabelle/Spalte
Lebensabschnitt	Condition: extension	Observation: qualifier_concept_id qualifier_source_value
Blutsverwandtschaft der Eltern	FamilyMemberHistory: extension	Observation: observation_concept_id qualifier_concept_id qualifier_source_value
Diagnose-Code	Condition: category Condition: code	Condition_Occurrence: condition_concept_id
Diagnosedatum	Condition: onset	Condition_Occurrence: condition_start_datetime
Diagnosestatus	Condition: verification-Status	Condition_Occurrence: condition_status_concept_id condition_status_source_value
Spezifikation des nicht-diagnostizierten Falls	Condition: extension	Observation: qualifier_concept_id qualifier_source_value
Seltene Erkrankung	Condition: extension	Observation: qualifier_concept_id qualifier_source_value

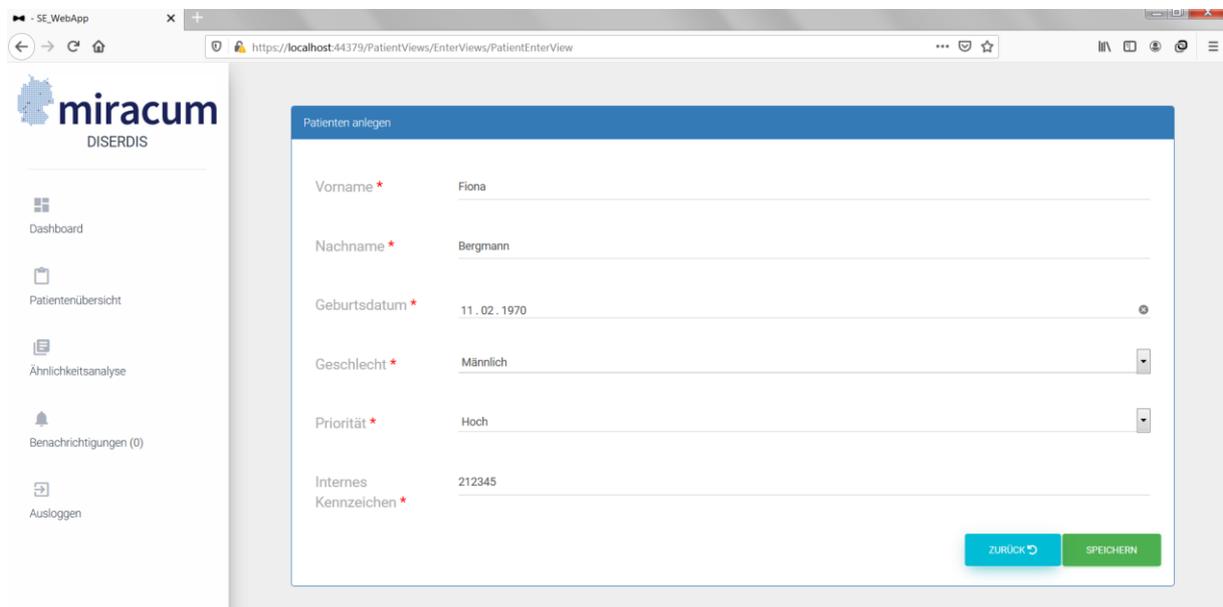
Anhang 20: Ähnlichkeitsfunktion des Diagnoseunterstützungssystems

Bezeichnung	Funktion
S ₁ (Ähnlichkeitsfunktion des Alters)	$S_1(P_i, P_j) = 1 - \frac{ \text{Alter}(P_i) - \text{Alter}(P_j) }{\max(\text{Alter}(P_i) - \text{Alter}(P_j))}$
S ₂ (Ähnlichkeitsfunktion der Familienhistorie)	$S_1(P_i, P_j) = \begin{cases} 1, & P_i = 1, P_j = 1 \\ 1, & P_i = 2, P_j = 2 \\ 1, & P_i = 3, P_j = 3 \\ 1, & P_i = 4, P_j = 4 \\ 0,5, & P_i = 1, P_j = 2 \\ 0,5, & P_i = 3, P_j = 4 \\ 0, & P_i = 1, P_j = 3 \\ 0, & P_i = 1, P_j = 4 \\ 0, & P_i = 2, P_j = 3 \\ 0, & P_i = 2, P_j = 4 \\ 0, & P_i = 3, P_j = 1 \\ 0, & P_i = 3, P_j = 2 \\ 0, & P_i = 4, P_j = 1 \\ 0, & P_i = 4, P_j = 2 \end{cases}$ <p>Dabei nehmen die Attribute folgende Werte an:</p> <p>Ja, bestätigt = 1,</p> <p>Ja, vermutet = 2,</p> <p>Nein, bestätigt = 3,</p> <p>Nein, vermutet = 4</p>
S ₃ (Ähnlichkeitsfunktion der Symptome)	$S_3(t_1, t_2) = \max - \log p(a)$ <p>Dabei gilt: $a \in (t_1, t_2)$</p>
S ₄ (Ähnlichkeitsfunktion des Geschlechts)	$S_4(P_i, P_j) = \begin{cases} 1, & P_i = 1, P_j = 1 \\ 1, & P_i = 2, P_j = 2 \\ 0, & P_i \neq P_j \end{cases}$ <p>Dabei gilt: 1= Männlich; 2= Weiblich</p>
S ₅ (Ähnlichkeitsfunktion der Diagnosen)	$S_5(t_1, t_2) = \frac{v1 \cdot v2}{ v1 \cdot v2 }$

Anhang 21: Beschreibung des Diagnoseunterstützungssystems

Übersicht und Eingabe von Patientendaten

Es wurde eine Eingabemöglichkeit für die Daten des Patienten zur Verfügung gestellt. Dazu gehören die Eingabe der Stammdaten des Patienten, die Symptom- und Diagnosehistorie, Familienhistorie und Finale Diagnose. Die nachfolgende Abbildung zeigt das Formular zur Eingabe des Patienten. Dabei müssen Vor- und Nachname, Geburtsdatum und ein eindeutiges Kennzeichen des Patienten eingegeben werden. Dieses kann beispielsweise eine eindeutige Nummer aus dem Quellsystem sein (z. B. eine Fallnummer). Zudem kann der Patient zwischen ‚Hoch‘, ‚Mittel‘ und ‚Niedrig‘ priorisiert werden.

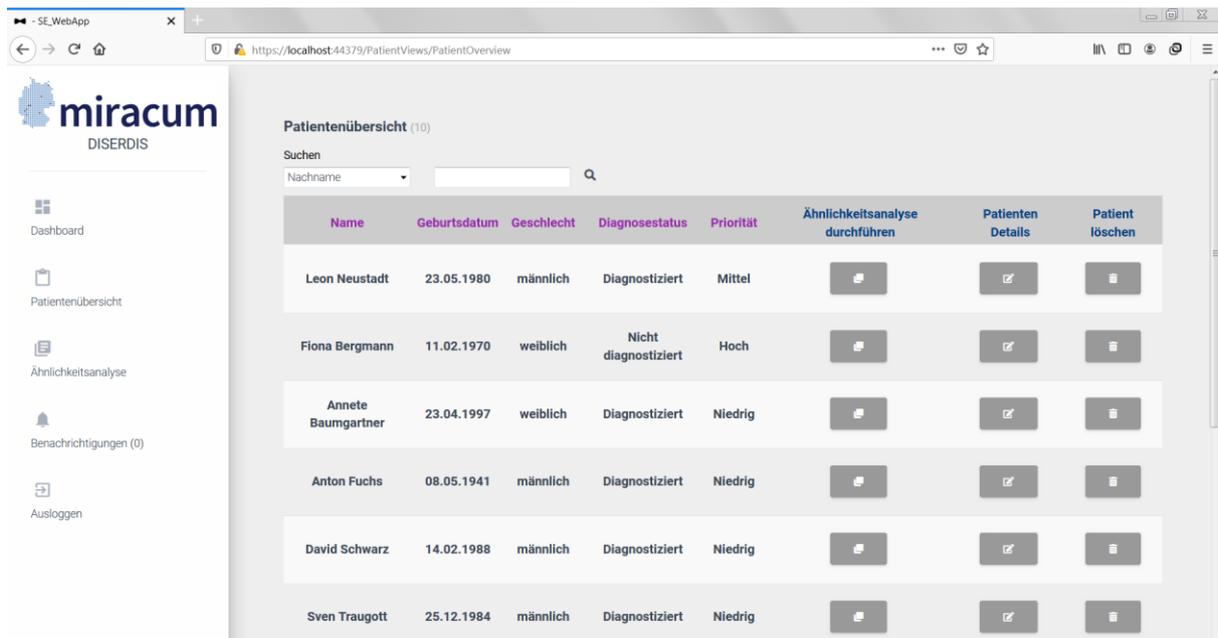


The screenshot shows a web browser window with the URL `https://localhost:44379/PatientViews/EnterViews/PatientEnterView`. The application logo 'miracum DISERDIS' is visible in the top left. A sidebar on the left contains navigation items: Dashboard, Patientenübersicht, Ähnlichkeitsanalyse, Benachrichtigungen (0), and Ausloggen. The main content area displays a form titled 'Patienten anlegen' with the following fields:

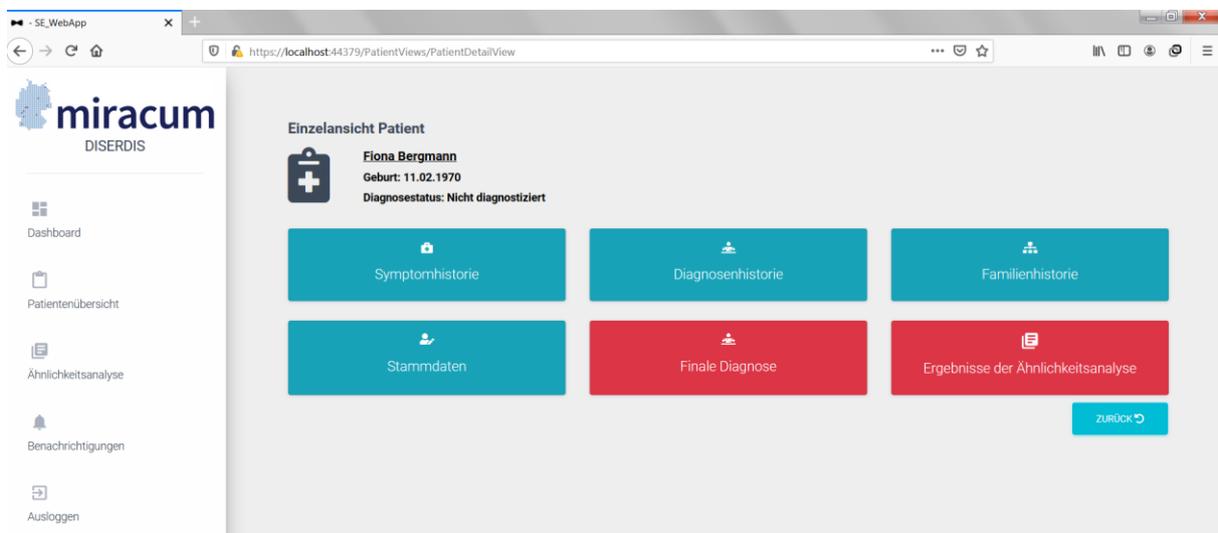
Field	Value
Vorname *	Fiona
Nachname *	Bergmann
Geburtsdatum *	11.02.1970
Geschlecht *	Männlich
Priorität *	Hoch
Internes Kennzeichen *	212345

At the bottom right of the form, there are two buttons: 'ZURÜCK' (blue) and 'SPEICHERN' (green).

In der nachfolgenden Abbildung wird die Patientenübersicht über alle im System vorhandenen Patienten dargestellt. Dies sind alle Patienten, die am eigenen Standort im System vorhanden sind. Zu jedem Patienten wird Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnosestatus und Priorität angegeben. Des Weiteren sind Buttons integriert um eine Ähnlichkeitsanalyse durchzuführen, Patienten Details einzusehen oder die Patientendaten zu löschen.



Klickt man in der Tabelle der Patientenübersicht bei einem Patienten auf den Button ‚Patienten Details‘ gelangt man in die nachfolgend dargestellte Ansicht. Diese Einzelansicht eines Patienten ermöglicht die weitere Navigation zur Symptomhistorie, Diagnosehistorie, Familienhistorie oder Stammdaten des Patienten. Außerdem besteht die Möglichkeit der Weiterleitung auf das Menü ‚Finale Diagnose‘. Außerdem können mit einem Klick auf ‚Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse‘ die Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse des Patienten eingesehen werden.



Wählt man die ‚Symptomhistorie‘ des Patienten aus gelangt man in die in der nachfolgenden Abbildung dargestellte Ansicht. In dieser werden alle vorhandenen Symptome des Patienten, die mit der HPO kodiert sind, angegeben. Daneben werden noch der Monat und das Jahr des Auftretens des Symptoms kodiert.

Symptom (5)

Fiona Bergmann
Geburt: 11.02.1970
Diagnosestatus: Nicht diagnostiziert

Symptom (HPO)	HPO-Code	Monat des ersten Auftretens	Jahr des ersten Auftretens	Editieren Löschen
Dyspnea	HP_0002094	1	2019	[Editieren] [Löschen]
Fever	HP_0001945	12	2018	[Editieren] [Löschen]
Paresthesia	HP_0003401	3	2018	[Editieren] [Löschen]
Depressivity	HP_0000716	1	2019	[Editieren] [Löschen]
Fatigue	HP_0012378	1	2018	[Editieren] [Löschen]

ZURÜCK | SYMPTOMHISTORIE EINGEBEN

Um ein Symptom für einen Patienten einzutragen, kann auf die Schaltfläche ‚Symptomhistorie eingeben‘ geklickt werden. Mit einem Klick auf ‚Editieren‘ können bereits eingegebene Daten editiert werden. Die Schaltfläche ‚Löschen‘ ermöglicht das Löschen eines Symptoms. Wählt man ‚Symptomhistorie eingeben‘ aus, wird das in der nachfolgenden Abbildung dargestellte Formular angezeigt.

Symptome eingeben

Fiona Bergmann
Geburt: 11.02.1970
Diagnosestatus: Nicht diagnostiziert

Symptome eingeben

Symptom* Extra fontanelles

HPO-Code HP_0012367

Priorität Hoch

Jahr des ersten Auftretens* 2019

Monat des ersten Auftretens 1

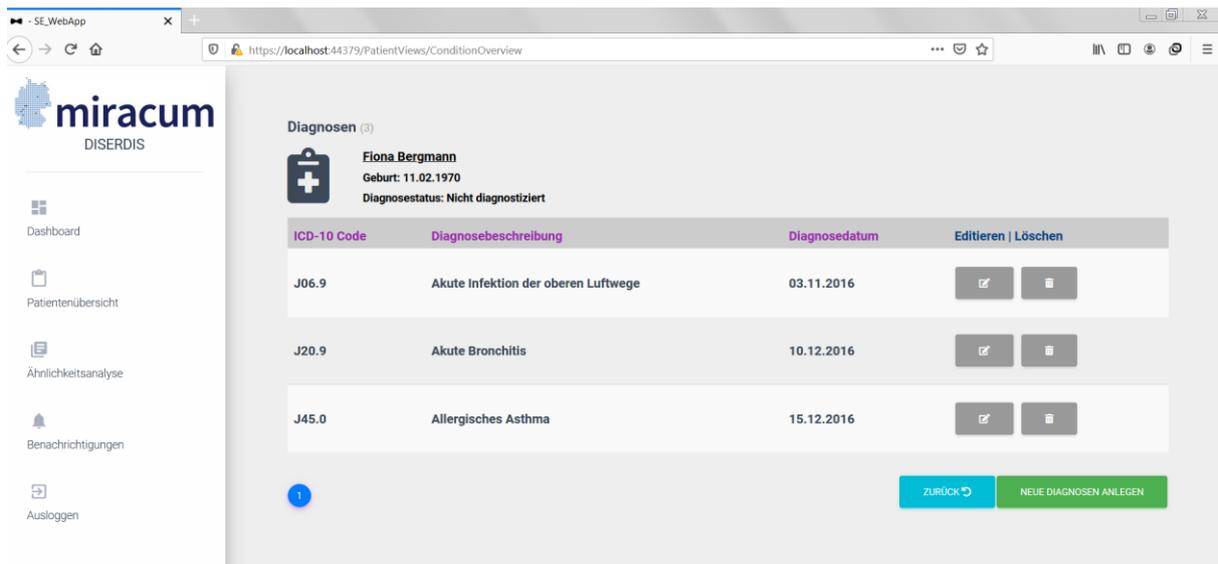
ZURÜCK | SPEICHERN

In dem Eingabeformular für die Symptomhistorie sind mehrere Felder hinterlegt. Einige davon sind Pflichtfelder, welche mit einem roten Stern markiert sind. Daneben gibt es optionale Felder (Kann-Felder), die nicht ausgefüllt werden müssen. Das Schema der Pflicht- und Kann-Felder ist in allen Eingabeformularen im Diagnoseunterstützungssystem vorhanden.

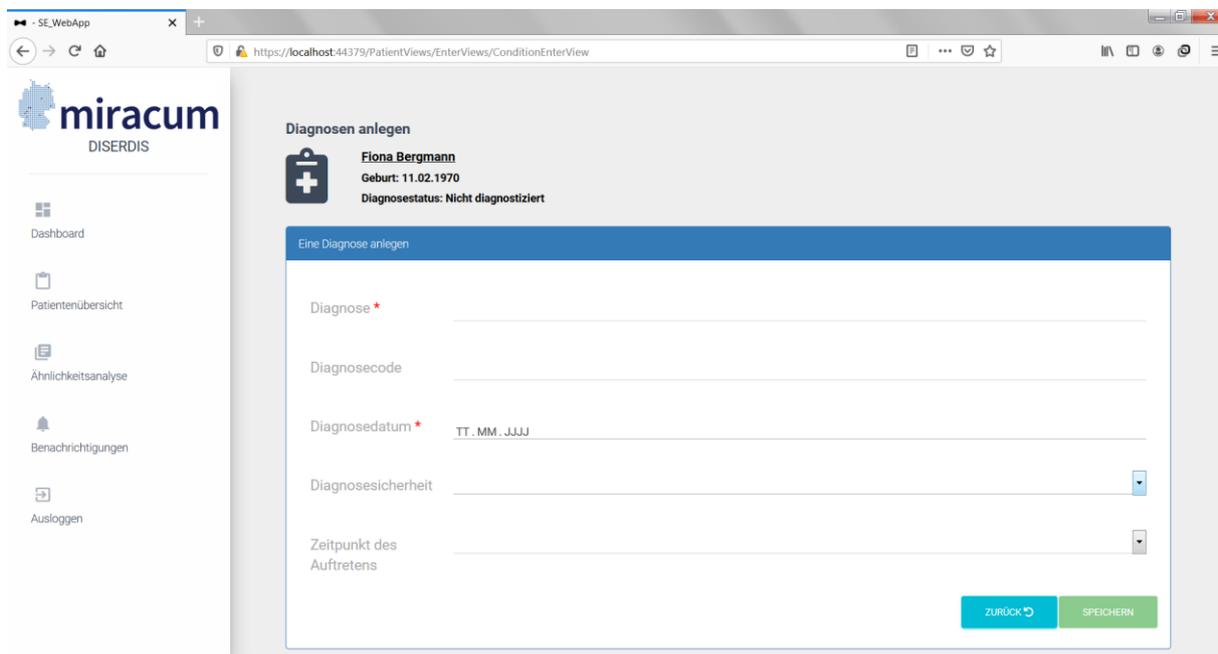
Die Eingabe der Symptome erfolgt mittels Texteingabe. Der Benutzer tippt den Text des Symptoms ein und der dazugehörige ‚HPO-Code‘ wird vom System automatisch ausgewählt. Dabei wird der Benutzer, wie in der nachfolgenden Abbildung dargestellt ist, von einer automatischen Vervollständigungsfunktion unterstützt. Tippt der Benutzer den Beginn eines Begriffes ein, werden alle Begriffe, die dieser Eingabe entsprechen, angezeigt. Nach der Kodierung des Symptoms kann eine Priorisierung mit der Angabe ‚Hoch‘, ‚Mittel‘ oder ‚Niedrig‘ und somit eine Gewichtung der Symptome erfolgen. Weiterhin ist die Angabe in welchem Jahr das Symptom aufgetreten ist verpflichtend. Der Monat des Auftretens in dem Jahr ist optional.

The screenshot shows a web browser window with the URL `https://localhost:44379/PatientViews/EnterViews/SymptomHistoryEnterView`. The page title is "Symptome eingeben". On the left, there is a sidebar for the "miracum" system with a "DISERDIS" logo and a navigation menu including "Dashboard", "Patientenübersicht", "Ähnlichkeitsanalyse", "Benachrichtigungen (0)", and "Ausloggen". The main content area displays patient information for "Fiona Bergmann" (born 11.02.1970) with a status of "Nicht diagnostiziert". Below this is a form titled "Symptome eingeben" with the following fields: "Symptom*" (with a red asterisk), "HPO-Code", "Priorität", "Jahr des ersten Auftretens*" (with a red asterisk), and "Monat des ersten Auftretens". The "Symptom*" field contains the text "Ex" and a dropdown menu is open, showing a list of medical terms such as "Extra fontanelles", "Exercise-induced U wave inversion", "Exaggerated median tongue furrow", "Excessive skin wrinkling on dorsum of hands and fingers", "Experiential auras", "Excessive cerumen", "Exudative retinal detachment", "Exaggerated rugosity of the labia majora", "Excessive wrinkling of palmar skin", and "External carotid artery dissection". At the bottom right of the form are two buttons: "ZURÜCK" (blue) and "SPEICHERN" (green).

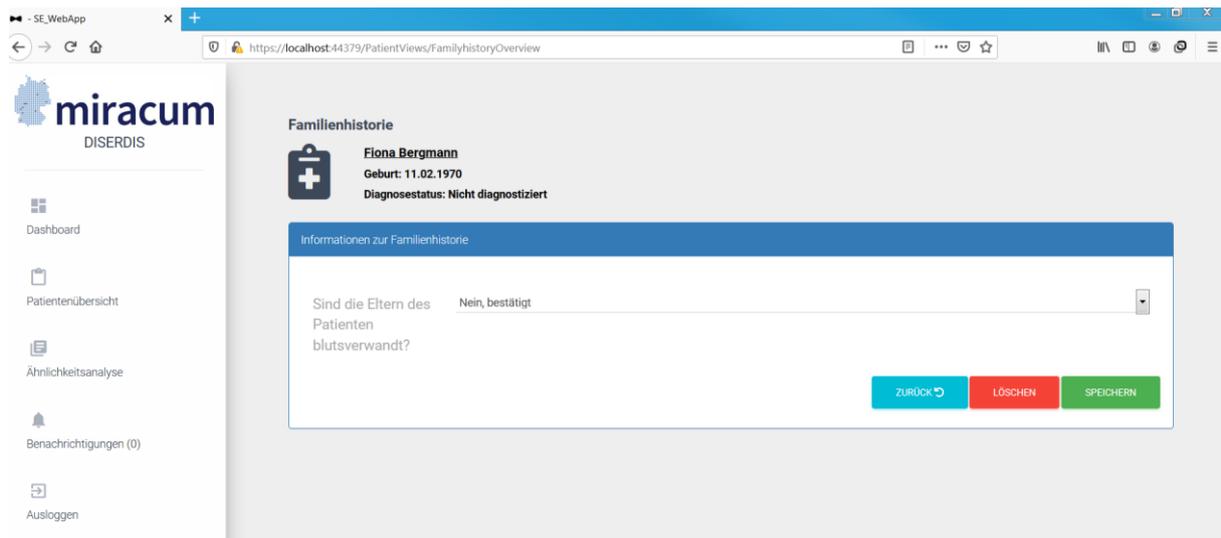
Die nachfolgende Abbildung zeigt die Übersicht der Diagnosehistorie. Dabei werden der ICD-10 Code, die Diagnosebeschreibung, Diagnosedatum sowie die Buttons ‚Editieren‘ und ‚Löschen‘ dargestellt.



Wie in der Symptomhistorie ist die Eingabe der Diagnose über einen Freitext möglich. Auch hier wird der Benutzer durch eine automatische Vervollständigungsfunktion unterstützt. Als Pflichtfelder werden die Diagnose und das Diagnosedatum erwartet. Diagnosesicherheit als auch der Zeitpunkt des Auftretens der Diagnose sind optional (dargestellt in der nachfolgenden Abbildung).

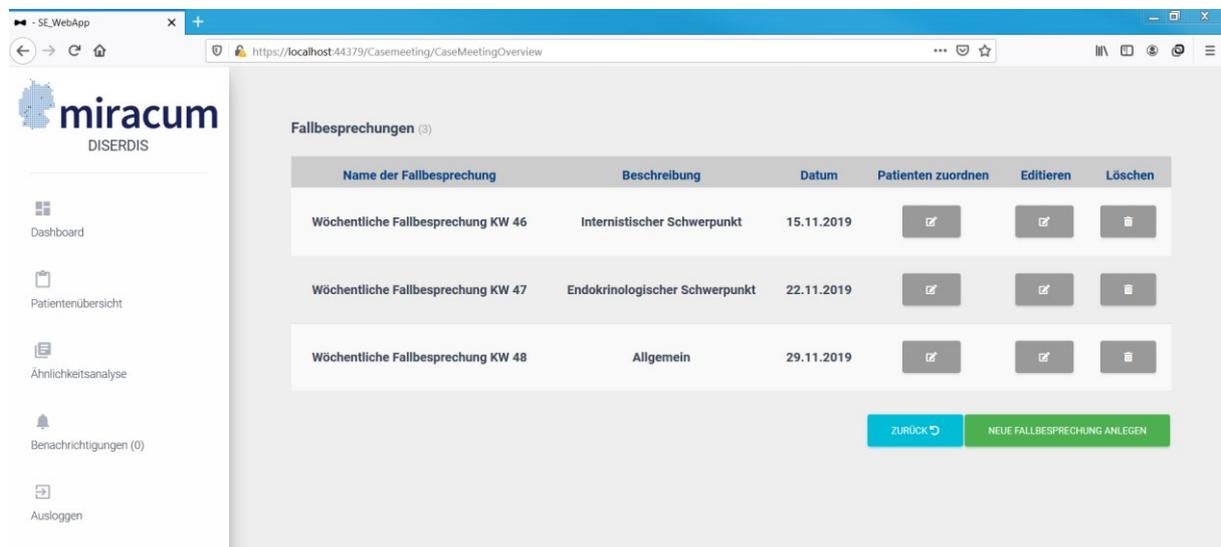


Neben der Symptom- und Diagnosehistorie, kann vom Benutzer noch die Familienhistorie erstellt, gelöscht oder bearbeitet werden. Diese beinhaltet nur eine Angabe, so dass auf eine tabellarische Übersicht verzichtet wurde (dargestellt in der nachfolgenden Abbildung).



Erstellen von Fallbesprechungen

Als administrative Funktion ermöglicht es das Diagnoseunterstützungssystem Fallbesprechungen anzulegen und Patienten aus dem System diesen Fallbesprechungen zuzuordnen. Wie der nachfolgenden Abbildung zu entnehmen ist, können verschiedene Fallbesprechungen mit einem Datum und einer Beschreibung erstellt werden. Wiederum besteht die Möglichkeit diese zu löschen oder zu editieren.



Die nachfolgende Abbildung zeigt die Zuordnung der Patienten zu einer Fallbesprechung über den Button ‚Auswählen‘.

miracum
DISERDIS

Dashboard
Patientenübersicht
Ähnlichkeitsanalyse
Benachrichtigungen (0)
Ausloggen

Patientenübersicht (10)

Suchen
Nachname

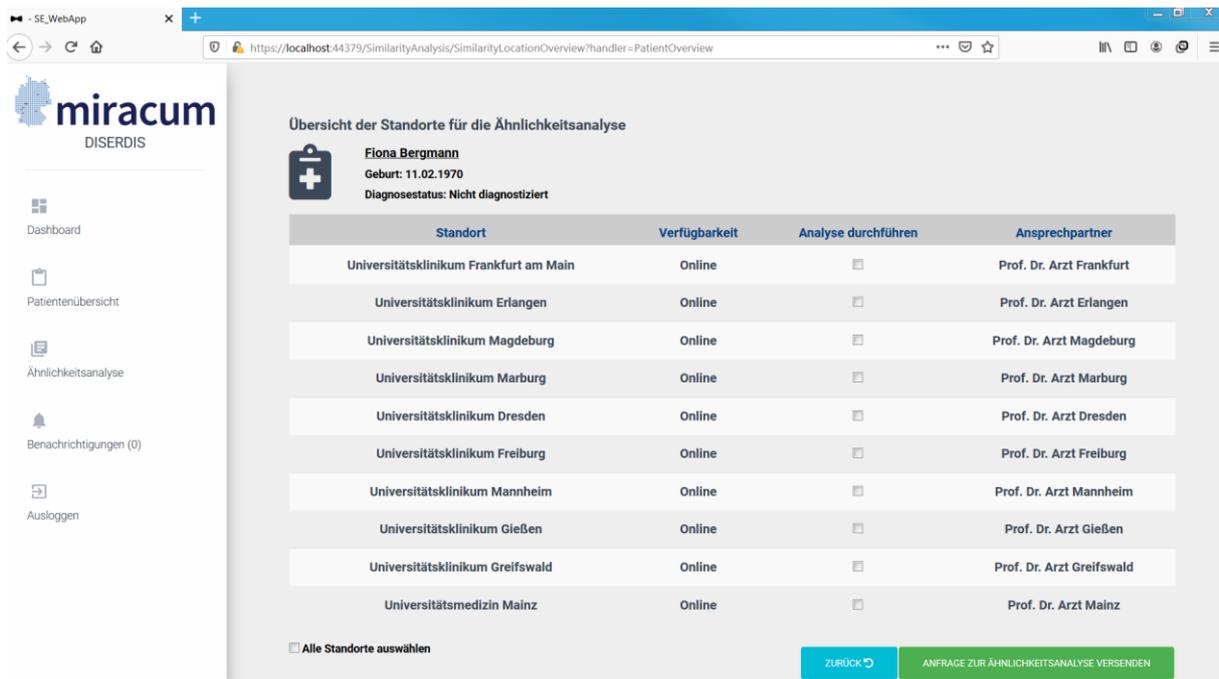
Name	Geburtsdatum	Geschlecht	Diagnosestatus	Priorität	Auswählen
Leon Neustadt	23.05.1980	männlich	Diagnostiziert	Mittel	<input type="checkbox"/>
Fiona Bergmann	11.02.1970	weiblich	Nicht diagnostiziert	Hoch	<input checked="" type="checkbox"/>
Annete Baumgartner	23.04.1997	weiblich	Diagnostiziert	Niedrig	<input type="checkbox"/>
Anton Fuchs	08.05.1941	männlich	Diagnostiziert	Niedrig	<input type="checkbox"/>
David Schwarz	14.02.1988	männlich	Diagnostiziert	Niedrig	<input type="checkbox"/>
Sven Traugott	25.12.1984	männlich	Diagnostiziert	Niedrig	<input type="checkbox"/>
Kathrin Berg	24.01.1955	weiblich	Diagnostiziert	Mittel	<input type="checkbox"/>
Swen Friedmann	13.11.2013	männlich	Diagnostiziert	Niedrig	<input type="checkbox"/>
Phillip Neumann	23.08.1951	männlich	Diagnostiziert	Mittel	<input type="checkbox"/>
Marko Lehrer	04.04.1989	männlich	Diagnostiziert	Niedrig	<input type="checkbox"/>

ZEIGE ALLE PATIENTEN

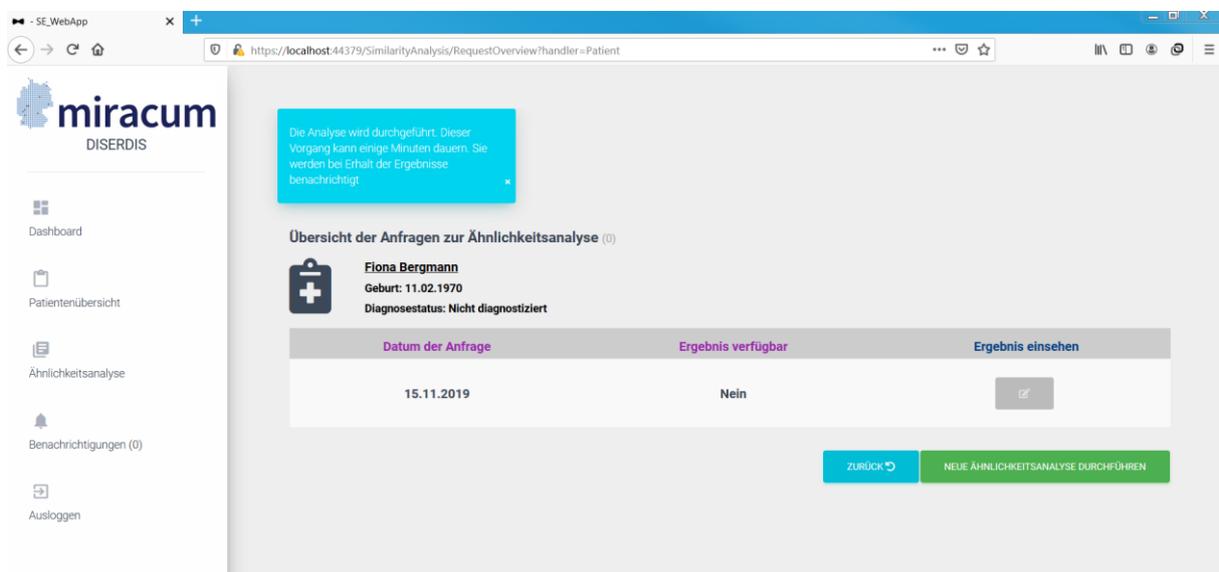
Durchführung der Ähnlichkeitsanalyse

Nachdem die Menü-Struktur und die Verwaltung der Patientendaten erläutert wurden, wird nun auf den Teil des Diagnoseunterstützungssystems eingegangen, in der der Benutzer mit der entscheidungsunterstützenden Komponente interagiert.

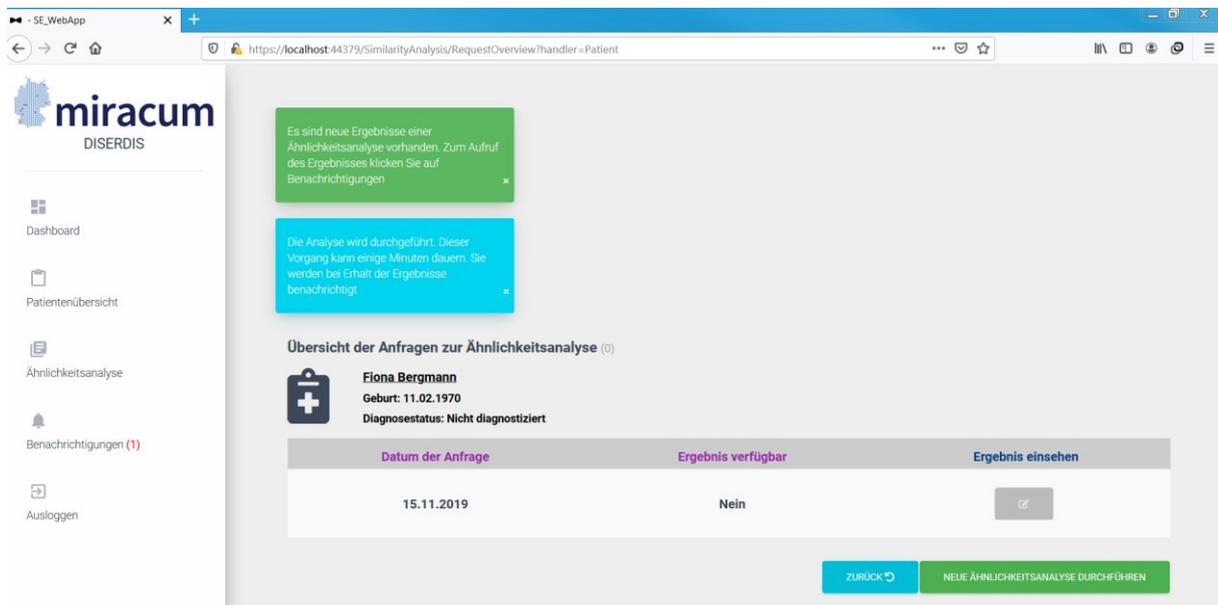
Um eine Ähnlichkeitsanalyse eines Patienten an den anderen MIRACUM-Standorten durchzuführen, kann über das Menü ‚Patientenübersicht‘ oder ‚Ähnlichkeitsanalyse‘ das in der nachfolgenden Abbildung dargestellte Menü angezeigt werden. Dabei werden die vorhandenen Standorte zur Ähnlichkeitsanalyse dargestellt und können ausgewählt werden. Anschließend muss auf den Button ‚Anfrage zur Ähnlichkeitsanalyse versenden‘ geklickt werden, um eine Anfrage an die Standorte zu versenden.



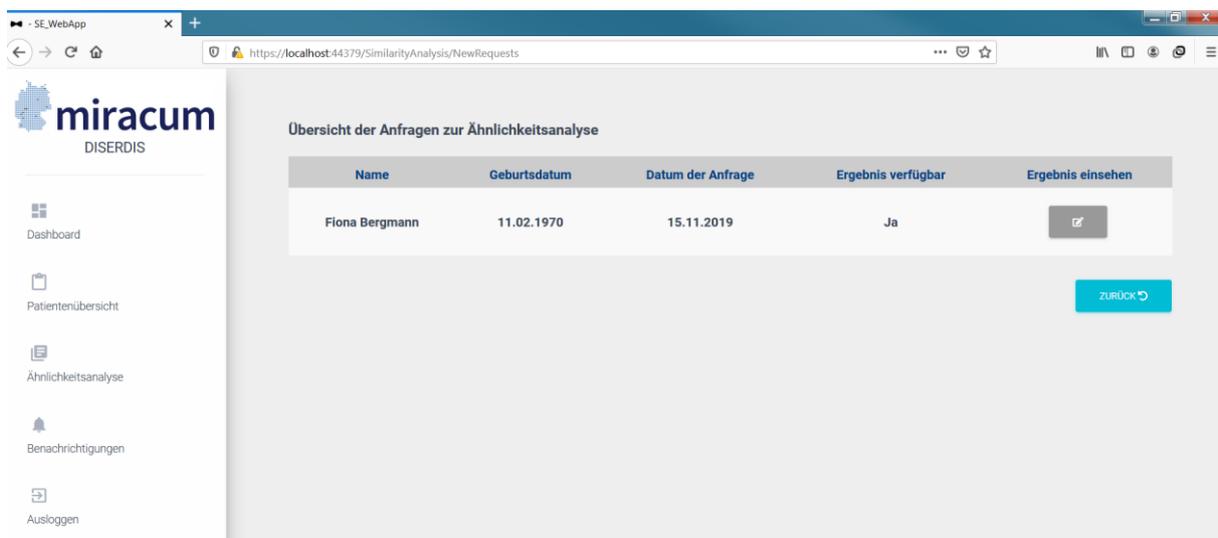
Nach dem Versand der Ähnlichkeitsanalyse bekommt der Benutzer eine Nachricht angezeigt, das die Analyse durchgeführt wird und der Vorgang einige Zeit in Anspruch nehmen kann (siehe nachfolgende Abbildung). Der Benutzer kann währenddessen mit dem System weiterarbeiten und wird über ein Benachrichtigungssystem im System benachrichtigt.



Wurde die Ähnlichkeitsanalyse erfolgreich durchgeführt, erscheint in der Mitte des Bildschirms eine grüne Benachrichtigung, die den Benutzer darüber informiert, dass das Ergebnis der Ähnlichkeitsanalyse verfügbar ist. Außerdem wird die Anzahl der Benachrichtigungen im linken Menü unter ‚Benachrichtigungen‘ hochgezählt und rot markiert (siehe nachfolgende Abbildung).



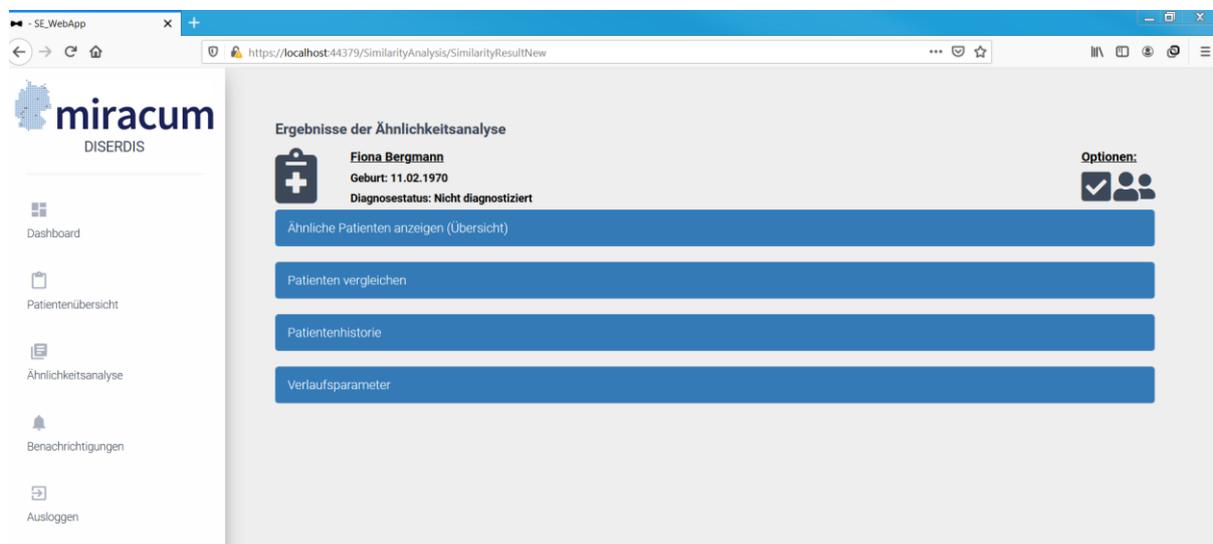
Öffnet der Benutzer diese Benachrichtigung oder klickt auf das Menüelement ‚Ähnlichkeitsanalyse‘, öffnet sich eine Übersicht der Anfragen zur Ähnlichkeitsanalyse. Wie in der nachfolgenden Abbildung erkennbar ist, werden dort alle Anfragen, die mit dem System durchgeführt wurden, dargestellt. Über den Button ‚Ergebnis einsehen‘ können die Details der Ähnlichkeitsanalyse eingesehen werden.



Visualisierung der Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse

Die Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse werden für den Patienten dargestellt für den die Ähnlichkeitsanalyse durchgeführt wurde. Dabei werden dem Benutzer vier untereinander befindliche Menü-Elemente (nachfolgend als Panel bezeichnet) angezeigt, die jeweils aufgeklappt werden können:

- Ähnliche Patienten anzeigen (Übersicht)
- Patienten vergleichen
- Patientenhistorie
- Verlaufparameter



Ähnliche Patienten anzeigen

Unter dem Panel ‚Ähnliche Patienten anzeigen (Übersicht)‘, befindet sich eine visuelle Hilfe zur Feststellung der Ähnlichkeit zwischen Patienten (siehe nachfolgende Abbildung). In diesem Panel werden alle von der Ähnlichkeitsanalyse identifizierten ähnlichen Patienten tabellarisch dargestellt. Dabei wird die Ähnlichkeit prozentual angegeben als auch weitere Informationen wie Diagnose, Diagnosecode, Klassifikation des Diagnosecodes, Standort, Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten angezeigt. Über den Button ‚Auswählen‘ kann der Benutzer den ähnlichen Patienten auswählen und sich weitere Details in den darunterliegenden Panels betrachten.

Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse

Fiona Bergmann
 Geburt: 11.02.1970
 Diagnosestatus: Nicht diagnostiziert

Options:

Ähnliche Patienten anzeigen (Übersicht)

Ausgewählter Patient mit dem Pseudonym:

Anzeige:
 Auswahl:

Ähnliche Patienten an den MIRACUM Standorten (in %)

Ähnlichkeit (%)	Diagnose	Diagnosecode	Klassifikation	Standort	Geburtsdatum	Geschlecht	Auswählen
74.8	Antisynthetase-Syndrom	81	Orphanet Classification	Greifswald	24.01.1955	weiblich	<input type="checkbox"/>
63.4	Multiple Sklerose	G35.9	ICD-10	Dresden	23.04.1997	weiblich	<input type="checkbox"/>
55.7	Diabetes mellitus Typ 2 - s.a. Diabetes mellitus, Typ-2-	E11.90	ICD-10	Greifswald	23.05.1980	männlich	<input type="checkbox"/>

In der nachfolgenden Abbildung ist ein Scatterplot visualisiert, wobei die Patienten prozentual nach Ähnlichkeit aufsteigend sortiert sind. Wie in der tabellarischen Darstellung, kann der ähnliche Patient ausgewählt werden. Dafür muss auf den jeweiligen Datenpunkt im Scatterplot geklickt werden. Im Dropdown-Menü ‚Anzeige‘ kann der Scatterplot zur Anzeige ausgewählt werden.

Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse

Fiona Bergmann
 Geburt: 11.02.1970
 Diagnosestatus: Nicht diagnostiziert

Options:

Ähnliche Patienten anzeigen (Übersicht)

Ausgewählter Patient mit dem Pseudonym: P-1298

Anzeige:
 Auswahl:

Ähnlichkeit: 74.8
 Standort: Greifswald
 Geschlecht: weiblich
 Geburtsdatum: 24.01.1955

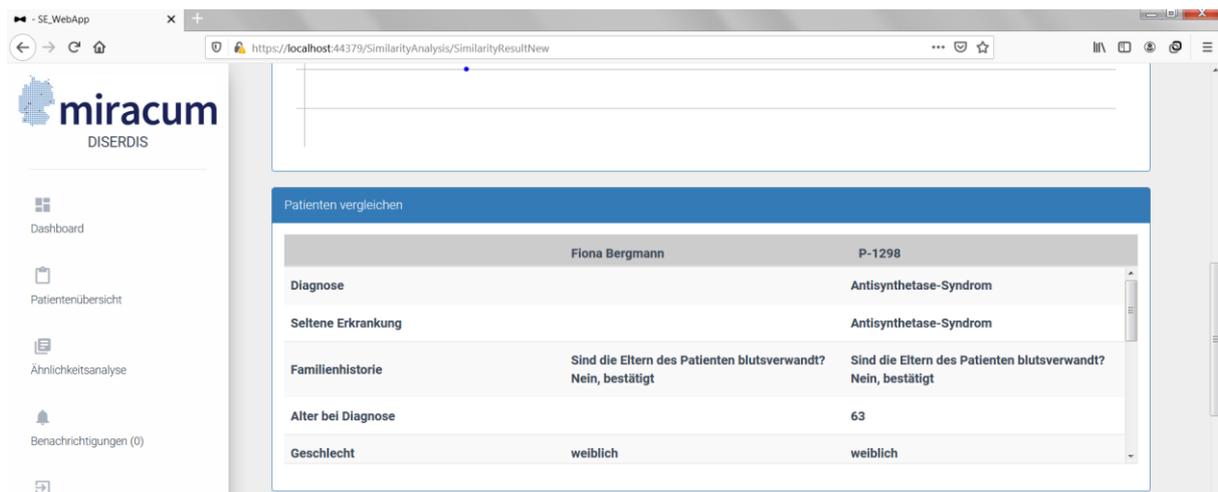
Ähnliche Patienten an den MIRACUM Standorten (in %)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

The scatter plot shows a series of data points representing similar patients, sorted by similarity percentage. The x-axis represents the similarity percentage from 0 to 100. The y-axis represents the patient index. A red dot highlights the selected patient at approximately 74.8% similarity.

Patientenvergleich

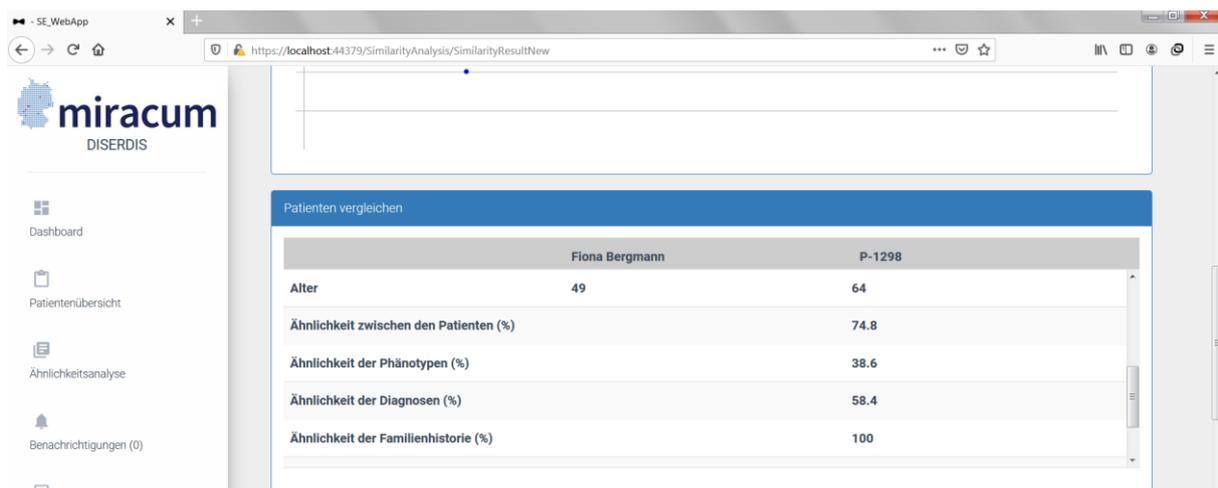
Wird der ähnliche Patient durch den Benutzer ausgewählt, können die anderen Panels betrachtet werden. Die nachfolgende Abbildung zeigt den Vergleich zweier Patienten. Dabei wird der nicht-diagnostizierte Patient, für den die Ähnlichkeitsanalyse durchgeführt wurde, dem ausgewählten ähnlichen Patienten gegenübergestellt. Hierbei werden die nachfolgenden Informationen geliefert: Diagnose, Seltene Erkrankung, Familienhistorie, Alter bei Diagnose und Geschlecht.



The screenshot shows the 'miracum' web application interface. The main content area displays a comparison table for two patients: Fiona Bergmann and P-1298. The table includes the following data:

	Fiona Bergmann	P-1298
Diagnose		Antisynthetase-Syndrom
Seltene Erkrankung		Antisynthetase-Syndrom
Familienhistorie	Sind die Eltern des Patienten blutsverwandt? Nein, bestätigt	Sind die Eltern des Patienten blutsverwandt? Nein, bestätigt
Alter bei Diagnose		63
Geschlecht	weiblich	weiblich

Die nachfolgende Abbildung zeigt weitere Informationen im Patientenvergleich. Dazu gehört die Ähnlichkeit zwischen beiden Patienten als auch die Ähnlichkeit der Phänotypen (Symptome), Diagnosen, Familienhistorie, Alter und des Geschlechts.

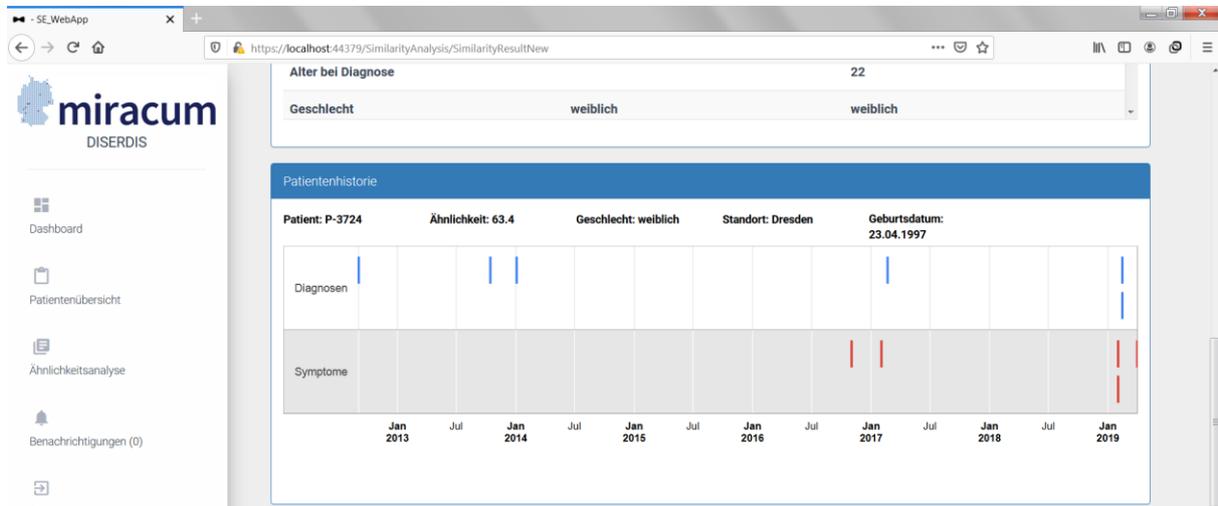


The screenshot shows the 'miracum' web application interface. The main content area displays a comparison table for two patients: Fiona Bergmann and P-1298. The table includes the following data:

	Fiona Bergmann	P-1298
Alter	49	64
Ähnlichkeit zwischen den Patienten (%)		74.8
Ähnlichkeit der Phänotypen (%)		38.6
Ähnlichkeit der Diagnosen (%)		58.4
Ähnlichkeit der Familienhistorie (%)		100

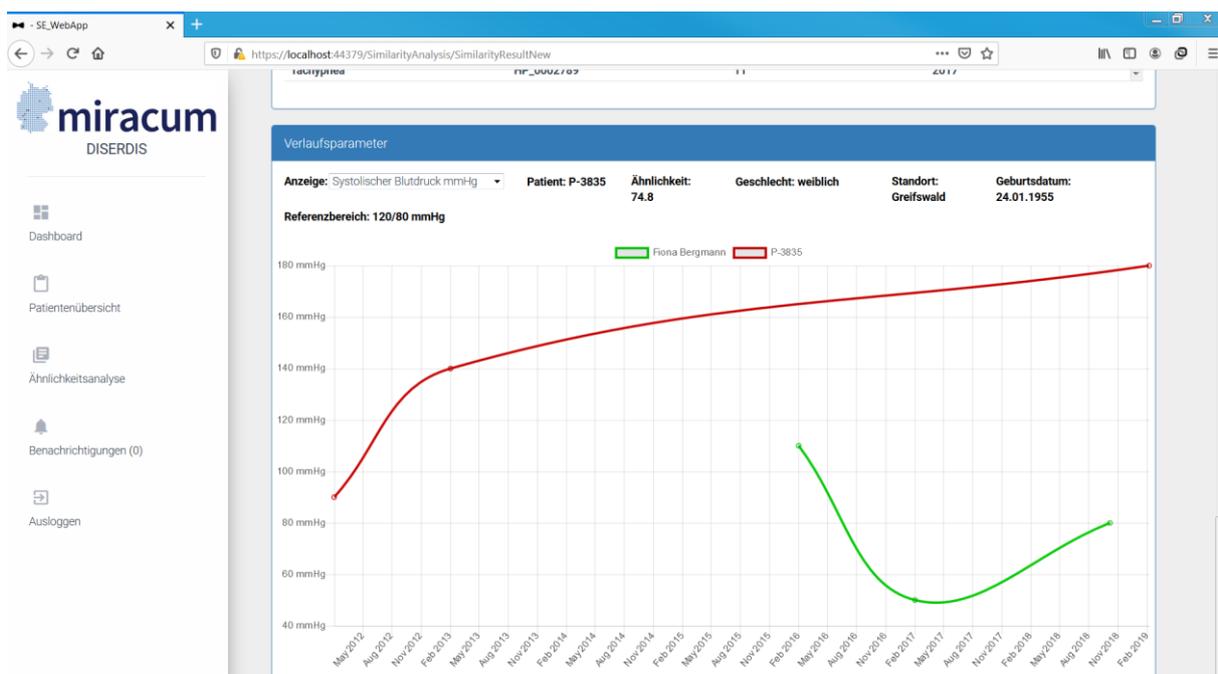
Patientenhistorie

Als weiteres Panel steht die Patientenhistorie zur Verfügung. Hier werden die Diagnosen und Symptome des ähnlichen Patienten im Verlauf über eine Zeitachse dargestellt. Über den Klick auf einen Zeitpunkt, wird eine detaillierte Tabelle über alle Daten dargestellt.



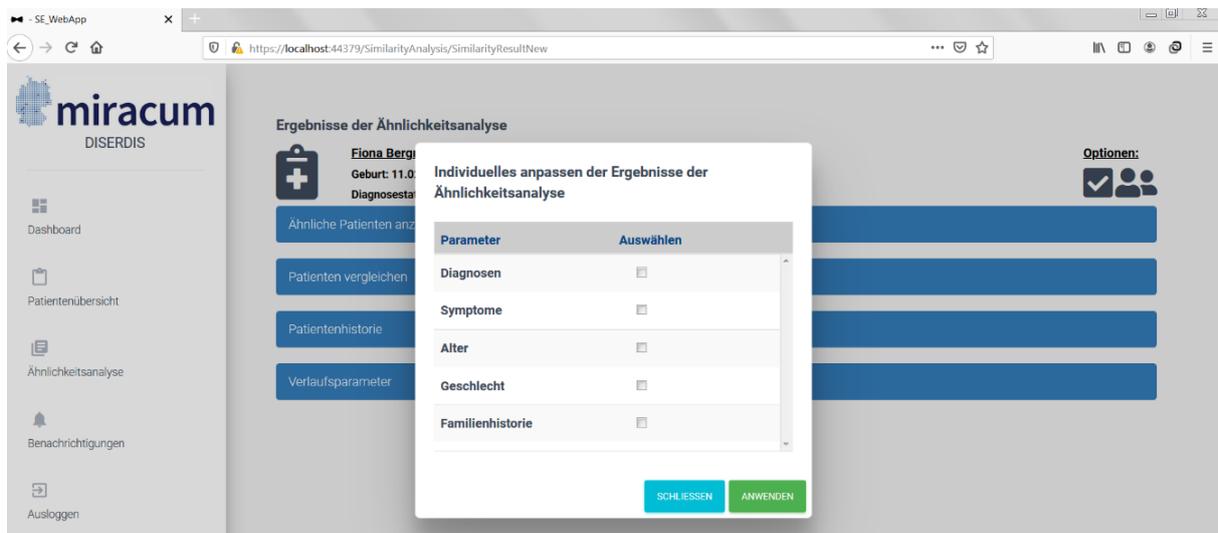
Verlaufparameter

Das Panel ‚Verlaufparameter‘ stellt Verlaufparameter von zwei zu vergleichenden Patienten dar. Je nachdem welche Verlaufparameter über die Patienten vorhanden sind, kann ein anderer Verlaufparameter ausgewählt werden.



Anzeige der Ähnlichkeitsanalyse nach bestimmten Kriterien

Wie in der nachfolgenden zu sehen ist, können in der Ansicht auf der oberen rechten Seite zwei Optionen ausgewählt werden. Zum einem besteht die Möglichkeit die Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse nur auf Basis bestimmter Kriterien berechnen zu lassen. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Auswahl der Kriterien. Bei dem Klick auf Anwenden, wird die Webseite neugeladen und alle Daten aller Panels werden nur auf Basis des Kriteriums berechnet. So werden in der dargestellten Tabelle die Ähnlichkeiten nur nach dem ausgewählten Kriterium berücksichtigt.



Suche nach einem Experten zu einer Diagnose

Als weitere Option steht die Suche nach einem medizinischen Experten zu einer bestimmten Diagnose zur Verfügung. Hierbei wurde eine Schnittstelle zum Web-Portal 'SE-Atlas' (www.se-atlas.de) entwickelt. Der SE-Atlas stellt eine Kartierung von Experten für Seltene Erkrankungen zur Verfügung. Das Diagnoseunterstützungssystem ermöglicht die Auswahl eines Patienten mit einer Diagnose und anschließend das Finden des Experten im SE-Atlas, ohne dass die Webseite dafür aufgerufen werden muss. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Ergebnisse bei der Suche nach der Diagnose 'Antisynthetase Syndrom'.

Ergebnis der Expertensuche (17)

Es wurde deutschlandweit nach Experten für folgende Erkrankung gesucht: Antisynthetase-Syndrom

Name der Einrichtung	Ansprechpartner	Kontakdaten	Link zu SE-Atlas
Abteilung Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Dresden	Prof. Dr. M. von der Hagen	0351 4582230	https://www.se-atlas.de/id/SE1628
Asklepios Klinik Altona	Information	040 1818810	https://www.se-atlas.de/id/SE839
Interdisziplinäres Kompetenzzentrum für Kollagenose und Vaskulitis (IKKV) am Universitätsklinikum Halle	Sekretariat	0345 5572717	https://www.se-atlas.de/id/SE647
Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Münster	Sekretariat	0251 8343201	https://www.se-atlas.de/id/SE1108
Klinik für Nephrologie, Endokrinologie, Altersmedizin und Innere Medizin am Alfred Krupp Krankenhaus Rüttenscheid	Prof. Dr. med. Wolfgang Grotz	0201 4342546	https://www.se-atlas.de/id/SE548
Klinik für Neurologie und Neurophysiologie am Universitätsklinikum Freiburg	Prof. Dr. Cornelius Weiller	0761 27050010	https://www.se-atlas.de/id/SE1135
Klinikum Stephansplatz GmbH	Information	040 32088310	https://www.se-atlas.de/id/SE1304
Medizinische Klinik II – Rheumatologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Würzburg	Sekretariat	0931 20140100	https://www.se-atlas.de/id/SE824
Neurologische Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum Würzburg	Direktionssekretariat	0931 20124621	https://www.se-atlas.de/id/SE907

Eingabe der finalen Diagnosen

Das Diagnoseunterstützungssystem ermöglicht weiterhin die Eingabe einer finalen Diagnose für einen Patienten, sobald eine Diagnose gestellt wurde. Über ein Eingabeformular kann beispielsweise mit der ICD-10 oder dem Orpha-Code eine entsprechende Klassifikation verwendet werden. Dabei muss auch angegeben werden, ob es sich bei der Diagnose um eine Seltene Erkrankung handelt oder nicht.

Geburt: 11.02.1970
Diagnosestatus: Nicht diagnostiziert

Finale diagnose dokumentieren

Typ des Codes: Orpha-Code

Diagnosebezeichnung: Antisynthetase-Syndrom

Diagnosecode: 81

Diagnosedatum: 17.11.2019

Diagnosesicherheit: Vermutet

Ist die gefundene Erkrankung eine Seltene Erkrankung?: Yes

ZURÜCK LÖSCHEN SPEICHERN

Anhang 22: Demografische Daten der Teilnehmer des Thinking-Aloud Tests

Demografische Daten	Antwortoptionen	Teilnehmeranzahl / %
Geschlecht	Weiblich	4 (57,14 %)
	Männlich	3 (42,85 %)
Altersgruppe	30-39	3 (42,85 %)
	40-49	2 (28,57 %)
	>59	1 (14,28 %)
	50-59	1 (14,28 %)
Ärztliche Position	Klinikdirektor/-direktorin (auch Stellvertretung)	3 (42,85 %)
	Assistenzarzt/-ärztin	2 (14,28 %)
	Oberarzt/-ärztin	1 (14,28 %)
	Facharzt/-ärztin	1 (14,28 %)
Medizinische Fachdisziplin	Kinderchirurgie	1 (14,28 %)
	Neurologie	1 (14,28 %)
	Nephrologie	1 (14,28 %)
	Innere Medizin	1 (14,28 %)
	Neuropädiatrie	1 (14,28 %)
	Pädiatrie	1 (14,28 %)
	Psychiatrie/Neurologie	1 (14,28 %)
Erfahrungen im Bereich der SE	4	2 (28,57 %)
	30	1 (14,28 %)
	24	1 (14,28 %)
	19	1 (14,28 %)
	15	1 (14,28 %)
	3	1 (14,28 %)
Vorerfahrungen mit Diagnose- unterstützungssystemen	Nein	4 (57,14 %)
	Ja	3 (42,85 %)

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinen Eltern für die jahrelange Begleitung und Ermöglichung meines Bildungsweges.

Ein besonderer Dank geht an Martin Sedlmayr für die sehr gute Betreuung meiner Promotion. Weiterhin danke ich Holger Storf, der mir den Weg in die Promotion ermöglicht hat. Zuletzt möchte ich allen Ko-Autoren der Publikationen danken, als auch den Studienteilnehmern der in dieser Arbeit durchgeführten Studien.

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Beratende Unterstützung durch die an den Journal-Publikationen beteiligten Personen.

3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:

Schaaf, J., Sedlmayr, M., Sedlmayr, B., Prokosch, H.-U., & Storf, H. (2020). *Evaluation of a Clinical Decision Support System for Rare Diseases - A Qualitative Study*. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-125710/v1>

Schaaf, J., Sedlmayr, M., Schäfer, J., & Storf, H. (2020). Diagnosis of Rare Diseases: A scoping review of clinical decision support systems. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 263. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01536-z>

Schaaf, J., Prokosch, H.-U., Boeker, M., Schäfer, J., Vasseur, J., Storf, H., & Sedlmayr, M. (2020). Interviews with experts in rare diseases for the development of clinical decision support system software - a qualitative study. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 20, 230. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01254-3>

Schaaf, J., Sedlmayr, M., Prokosch, H.-U., Ganslandt, T., Schade-Brittinger, C., von Wagner, M., Kadioglu, D., Schubert, K., Lee-Kirsch, M. A., Krämer, B., Winner, B., Müller, T., Schäfer, J., Wagner, T. O. F., Bruckner-Tuderman, L., Tüscher, O., Boeker, M., & Storf, H. (2020). The Status Quo of Rare Diseases Centres for the Development of a Clinical Decision Support

- System - A Cross-Sectional Study. *Studies in Health Technology and Informatics*, 271,176-183. <https://doi.org/10.3233/SHTI200094>
- Schaaf, J., Sedlmayr, M., Prokosch, H.-U., Tegtbauer, N., Kadioglu, D., Schäfer, J., Boeker, M., & Storf, H. (in press). Visualization of similar patients in a clinical decision support system for rare diseases - a focus group study. *Studies in Health Technology and Informatics*.
- Schaaf, J., Boeker, M., Ganslandt, T., Haverkamp, C., Hermann, T., Kadioglu, D., Prokosch H.-U., Wagner, T. O. F., von Wagner, M., Schäfer, J., Sedlmayr, M., & Storf, H. (2019). Finding the Needle in the Hay Stack: An Open Architecture to Support Diagnosis of Undiagnosed Patients. *Studies in Health Technology and Informatics*, 264, 1580-1581. <https://doi.org/10.3233/SHTI190544>
- Schaaf, J., Sedlmayr, M., Boeker, M., Prokosch, H.-U., & Storf, H. (2020). *Visualization techniques in a Clinical Decision Support System for Rare Diseases* [Poster Präsentation]. 10th European Conference on Rare Diseases & Orphan Products 2020, Stockholm, Schweden. <https://bit.ly/3nH0fAb>
- Schaaf, J., Sedlmayr, M., Prokosch, H.-U., Ganslandt, T., Schade-Brittinger, C., von Wagner, M., Kadioglu, D., Schäfer, J., Boeker, M., Schubert, K., Lee-Kirsch, M. A., Krämer, B., Winner, B., Müller, T., Schäfer, J., Kindle, G., Wagner, T. O. F., & Storf, H. (2019). *Diagnoseunterstützung bei Seltene Erkrankungen auf Basis von verteilten klinischen Daten* [Poster Präsentation]. Nationale Konferenz für Seltene Erkrankungen (NAKSE) 2019, Berlin, Deutschland.
- Schaaf, J., Borg, A., Kadioglu, D., Schäfer, J., Sedlmayr, M., & Storf, H. (2019). *Pseudonymization of Rare Diseases Patients in a Diagnosis Support System based on Cross-Institutional Clinical Data* [Poster Präsentation]. 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. - GMDS 2019, Dortmund, Deutschland. <https://dx.doi.org/10.3205/19gmds171>

6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.

7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.

8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

9. Ich bin mit den "Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, zur Vermeidung wissenschaftlichen Fehlverhaltens und für den Umgang mit Verstößen" der Technischen Universität Dresden einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift des Doktoranden

Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen

Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission:

EK 226052019

- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes

Aktenzeichen der Genehmigungsbehörde zum Vorhaben/zur Mitwirkung

Nicht zutreffend

- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes

Projektnummer:

Nicht zutreffend

- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Ort, Datum

Unterschrift des Doktoranden