

**DIPLOMARBEIT**

**ERSTELLUNG EINER DATENBANK ZUR ANALYSE MOLEKULARER UND  
KLINISCHER PARAMETER AM BEISPIEL DES LYNCH-SYNDROM**

EINGEREICHT VON

**REINHARD DOMANYI**

ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

**DOKTOR DER GESAMTEN HEILKUNDE**

**(DR. MED.UNIV)**

AN DER

**MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ**

AUSGEFÜHRT AM

**INSTITUT FÜR HUMANGENETIK**

UNTER DER ANLEITUNG VON

**ASSOZ.-PROF. PRIV. DOZ. DR. MED. GEIGL**

Und

**ASS.-PROF.DIPL.ING.DR.TECHN. LICHTENEGGER**

**UNIV.-ASS. DR. MED. JAHN**

**GRAZ, Mai 2014**

## Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1. Hintergrund.....	1
1.2. Epidemiologie des KRK.....	1
1.2.3. Mortalität.....	3
1.3. Ätiologie und Risikofaktoren.....	3
1.3.1. Risikoerkrankungen.....	5
1.3.2. Protektive Faktoren.....	5
1.5. Pathogenese des KRK.....	6
1.6. Klassifikationen.....	9
1.7. Lokalisation.....	11
1.8. Diagnostik.....	11
1.8.1. Nicht invasive Diagnostik.....	11
1.8.2. Invasive Diagnostik.....	12
1.9. Symptome und Klinik.....	12
1.10. Therapie des KRK.....	13
1.10.1. Die chirurgische Therapie.....	13
1.10.2. Ergänzende Therapie zur chirurgischen Intervention.....	13
1.11. Metastasierung und Disseminierung.....	14
1.12. Prognosefaktoren des kolorektalen Karzinoms.....	15
1.13. Erbliche Tumorsyndrome.....	15
1.13.1 Lynch-Syndrom.....	19
1.13.1.7. Vorsorgerichtlinien.....	33
2. Zusammenfassung und Zielsetzung.....	34
2.1. Ziele dieser Arbeit:.....	35

2.2. Patienten und Methoden:.....	36
3. Die Datenbank.....	37
3.1. Grundsatzertwägungen .....	37
3.1.1. Ziel der Errichtung einer Datenbank .....	37
3.1.2. Nichtziel des konkreten Projekts.....	37
3.1.3. Datenqualität und Datensicherheit.....	38
3.2. Das Entity Relationship Model.....	39
3.2.1. Elemente und Grundlagen des ERM .....	39
3.3. Umfang der Datensätze.....	41
3.3.1. Liste wichtiger Entitäten (exemplarisch).....	41
3.3.2. Zusammenführung.....	43
3.4. Das Programmieren.....	46
3.5. Die Systematik der Datenbank .....	47
3.6. Auswahl von Patientendatensätzen.....	48
3.7. Einpflegen der ausgewählten Datensätze. ....	48
3.8. Suchfunktion/Analyse. ....	54
4. Ergebnisse und Erfahrungen.....	54
4.1. Betrieb und Nutzen .....	54
4.2. Information und Entscheidung .....	55
5. Ausblick auf zukünftige Möglichkeiten .....	58
6. Zusammenfassung.....	59

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

**Graz, im Mai 2014**

**Reinhard Domanyi**

**„Wer einmal angefangen hat Medizin zu studieren, wird nie mehr  
damit fertig!“**

(Charles Horace Mayo MD, 1865 – 1939, US-Amerikanischer Chirurg und  
Gründer der Mayo – Klinik)

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei meiner Gattin Andrea, der ich diese Arbeit widme, aber auch bei meiner ganzen Familie für die Unterstützung und Hilfe beim Studium und der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt meinem wissenschaftlichen Betreuer, **Herrn Assoz.- Prof. PD Dr.med. Geigl**, meinen Zweitbetreuern, **Herrn Ass.-Prof. Dipl.Ing.Dr.techn. Lichtenegger** der Technischen Universität Graz und **Herrn Univ.-Ass. Dr.med. Jahn. Herrn Univ.-Prof. Dipl.Ing.Dr.techn. Vössner** gilt mein Dank für die Unterstützung in technischer Hinsicht, bei der Verfassung der gegenständlichen Arbeit und der Errichtung einer humangenetischen Datenbank.

Besonderen Dank schulde ich auch dem Vorstand des Instituts für Humangenetik, **Herrn Univ.-Prof.-Dr.med. Speicher**, für die „Gastfreundschaft“ und die freundliche und geduldige Unterstützung, sowie Frau **Ass.- Dr.med. Lafer**, für die unermüdliche und stets wertvolle Unterstützung.

Besondere Erwähnung und dankende Anerkennung kommt **Andreas Silli, BSc.** für das Design und die Programmierung der Datenbank zu.

## Glossar und Abkürzungen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass die bei Personen verwendete maskuline Form, im Sinne der Gleichbehandlung, grundsätzlich für Männer und Frauen gilt.

Fachbegriffe mit technischem Bezug werden im 2. Teil der Arbeit direkt erläutert.

AD	Autosomal dominant
APC – Gen	Adenomatöse Polyposis Coli Gen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
G	Grading
HNPCC	Hereditäres nicht polypöses Kolorektalkarzinom
k.A.	Keine Angabe
KRK	Kolorektales Karzinom
Monoklonale Antikörper	Antikörper, die auf eine einzelne Zelllinie zurückgehen
Neg.	Negativ
PCR	Polymerasekettenreaktion
Pos.	Positiv
SNP	Single Nucleotide Polymorphism

## Grafik- und Abbildungsverzeichnis

Abb.1	Bösartige Neubildungen im Zeitverlauf.....	2
Abb.2	Tumorlokalisierung nach Geschlecht 2010.....	3
Abb.3	Tumorentstehung.....	8
Abb.4	Pathomechanismen des KRK.....	8
Abb.5	Adenom-Karzinom Sequenz.....	9
Abb.6	Gegenüberstellung hereditärer und sporadischer KRK.....	16
Abb.7	Häufigkeitsverteilung.....	17
Abb.8	Schema des autosomal – dominanten Erbgangs.....	23
Abb.9	Mikrosatelliteninstabilität.....	24
Abb.10	Mutationshäufigkeit in MMR-Genen.....	26
Abb.11	Schema des Mismatch Repair Mechanismus.....	27
Abb.12	Beispiel eines aktuellen diagnostischen Algorithmus.....	31
Abb.13	Erkrankungsrisiko von Lynch-Syndrom Merkmalsträger bezogen auf die betroffenen Gene.....	32
Abb.14	Geschlechtsbezogenes Erkrankungsrisiko.....	33
Abb.15	Beispiel eines Beziehungstyps.....	44
Abb.16	Diagrammerstellung am Whiteboard.....	45
Abb.17	Erstkonzept des Diagramms PowerPoint®.....	46
Abb.18	Datenbanksystematik.....	47

Abb.19 Screenshot Maske „Neuer Patient“ .....	48
Abb.20 Screenshot Maske „Krankheitsbild“ .....	49
Abb.21 Screenshot Maske “Labor I” .....	50
Abb.22 Screenshot Maske “Labor II” .....	50
Abb.23 Screenshot Maske “Molekulargenetische Untersuchung.....	51
Abb.24 Screenshot Maske “Therapie” .....	52
Abb.25 Screenshot Maske “Verwandtschaft” .....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren des KRK.....	4
Tabelle 2: Zusammenhang zw. UICC und TNM-System.....	10
Tabelle 3: Lebenszeitrisiko und Geschlechterverhältnis.....	21
Tabelle 4: Revidierte Amsterdam (II) Kriterien.....	28
Tabelle 5: Bethesda II -Kriterien.....	29

## Zusammenfassung

Die vorliegende Diplomarbeit befasst sich mit den unterschiedlichen Formen des Lynch-Syndroms seinen Ursachen und seinem Verlauf (verkürzte Adenom – Karzinom Sequenz) im Gegensatz einerseits zu anderen hereditären Formen, andererseits zu nicht hereditären kolorektalen Karzinomen mit klassischer Adenom – Karzinom Sequenz. Weiters wird auf den aktuellen Stand der Humangenetik, der Diagnostik, der Therapie und der Prognose eingegangen. Auf die geschilderten Grundlagen aufbauend, wurde eine bedarfsgerechte Datenbank geplant und programmiert, die der Aufnahme aller Lynch-Syndrom Patienten des Instituts für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz dienen soll. Letztlich erfolgen, anhand spezifischer Beispielfälle, die in die Datenbank aufgenommen und bearbeitet werden, eine Funktionsanalyse dieses Systems und eine Gegenüberstellung zwischen der herkömmlichen und der EDV-gestützten Speicherungs-methode.

Das Lynch-Syndrom ist mit ca. 5% Gesamtanteil an kolorektalen Karzinomen die häufigste hereditäre Ursache derartiger maligner Läsionen. Meist treten mehrere maligne Dickdarmläsionen synchron oder metachron, bevorzugt im proximalen Kolon auf. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant mit einer Penetranz bis zu 80%. Im Gegensatz zum nicht hereditären kolorektalen Karzinom ist das Entartungsrisiko nicht von der Adenomgröße abhängig. Anders als bei der FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) ist keine große Anzahl von Adenomen als Vorläuferläsion festzustellen.

Das Lynch-Syndrom beschränkt sich jedoch nicht nur auf den kolorektalen Bereich, sondern prädisponiert auch für andere maligne Läsionen, häufig im Bereich der Ovarien, des Endometriums oder des Magens, aber auch des ZNS.

Derartige Manifestationen können gemeinsam mit einem kolorektalen Karzinom, zeitlich verschoben oder isoliert auftreten.

Die Ursache des Lynch-Syndroms liegt in einer ausgeprägten Mikrosatelliteninstabilität und somit in einer fehlerhaften DNA Reparatur und ist heute genetisch gut verstanden.

Die Diagnose beruht zunächst auf der Familienanamnese, weiters auf Erfüllen der Amsterdam II und Bethesdakriterien und derzeit letztlich auf der genetischen Testung.

Vorbeugend wird eine engmaschige Vorsorgeuntersuchung mittels Koloskopie und therapeutisch eine chirurgische und (neo) adjuvante Chemotherapie und Radiatio angewandt.

Grundlage dieser Arbeit bildet eine ausführliche Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Genetik des Lynch-Syndroms. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Maschinenbau und Betriebsinformatik an der Technischen Universität Graz, wurde eine humangenetische Datenbank für Patienten mit Lynch-Syndrom geplant und programmiert.

Nach der Fertigstellung der Datenbank und der probeweisen Eingabe von drei Patientendatensätzen, erfolgte die Erprobung des Systems, in Gegenüberstellung zur bisherigen Vorgehensweise der Patientendatenverwaltung.

In der Testung erwies sich das EDV-gestützte System durchwegs überlegen, insbesondere im Hinblick auf die rasche Eingabe und die vereinfachte Handhabbarkeit der Patientendaten, sowie vor allem hinsichtlich der umfassenden Möglichkeiten des Analysetools.

## **Abstract**

This diploma thesis deals with the different forms of Lynch syndrome, also known as “Non Polyposis Colorectal Cancer Syndrome”, its genetic cause and the course of disease, which is, in contrast to nonhereditary forms of colon cancer, significant for a shortened sequence from adenoma to carcinoma.

Furthermore this thesis expands on the current scientific knowledge in human genetics, diagnosis, therapy and the prognosis of Lynch syndrome as well as the planning and designing of a genetic data base for the patients with Lynch syndrome at the Institute for Human Genetics, at the Medical University of Graz.

With an overall rate up to 5% of all colorectal cancer cases, the Lynch syndrome is by far the most common form of this malignant disease. In most multiple malignant tumors of the large bowel are obvious, whether synchronous or metachronous, mostly in the proximal colon parts. The inheritance follows an autosomal dominant way, with a penetrance of up to 80%.

In contrast to non-hereditary forms of colon cancer, the risk of malignant degeneracy does not depend on the size of the adenoma as a determining lesion.

Unlike FAP (familial adenomatous polyposis) no large numbers of adenomas as precursor lesions are detectable.

It is important that Lynch syndrome is not limited to colon, but predisposes also for cancerous lesions in the ovarian or endometrial tissue, the central nervous system, or the stomach.

This kind of lesions can occur together, in an isolated form, or in time difference with the colorectal tumor.

Lynch syndrome is caused by an instability of microsatellites and- as a consequence- by an impaired DNA repair.

The diagnosis of Lynch syndrome starts with an accurate medical and family history focusing on Amsterdam II and Bethesda criteria and is completed by genetic testing.

Prevention today comprises of colonoscopy with higher frequency, the application of NSRI is in discussion.

After screening the relevant literature on Lynch syndrome we started to plan and design a data base, in cooperation with the MBI - Institute at the Technical University of Graz.

After the input of three patient data sets by the way of trial, we extensively tested the system in comparison to the existing system of patients- data management, with special focus on analysis tools.

Our system was superior in terms of data input, the ease of handling and as well in analysis possibilities.

# **1. Einleitung**

## **1.1. Hintergrund**

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört zu den häufigsten Malignomen der westlichen Welt. Während der überwiegende Teil derartiger Erkrankungen sporadisch entsteht, existieren daneben auch erbliche Tumorsyndrome, die Darmkrebs verursachen können. Mit einem Gesamtanteil von bis zu 5% an sämtlichen kolorektalen Karzinomen, ist das Lynch-Syndrom das bei weitem häufigste erbliche Tumorsyndrom. Die exakte und möglichst frühzeitige Diagnose und eine darauf beruhende, optimale Therapie, sind für das Schicksal der betroffenen Patienten von fundamentaler Bedeutung. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich besonders mit der Darstellung und den möglichen Verbesserungen der Diagnose des Lynch-Syndroms durch fortgeschrittene Technologie und berichtet über die Erstellung und Anwendung einer bedürfnisgerechten, Patientendatenbank.

Einleitend wird ein orientierender Gesamtüberblick über das kolorektale Karzinom, unter besonderer Beachtung der erblichen Tumorsyndrome, insbesondere des Lynch-Syndroms dargestellt und dabei auch auf die aktuelle therapeutische Situation Bezug genommen.

## **1.2. Epidemiologie des KRK**

In den Ländern der westlichen Welt, stellt das kolorektale Karzinom eines der häufigsten Karzinome überhaupt dar. In Österreich ist das KRK die dritthäufigste Karzinomerkrankung bei Männern (nach dem Prostata- und dem Bronchialkarzinom) und das zweithäufigste bei Frauen (nach dem Mammakarzinom). Der Altersgipfel liegt bei Männern zwischen dem 65. und dem 74. Lebensjahr, bei Frauen im 75. Lebensjahr und darüber (Abb.2) [1].

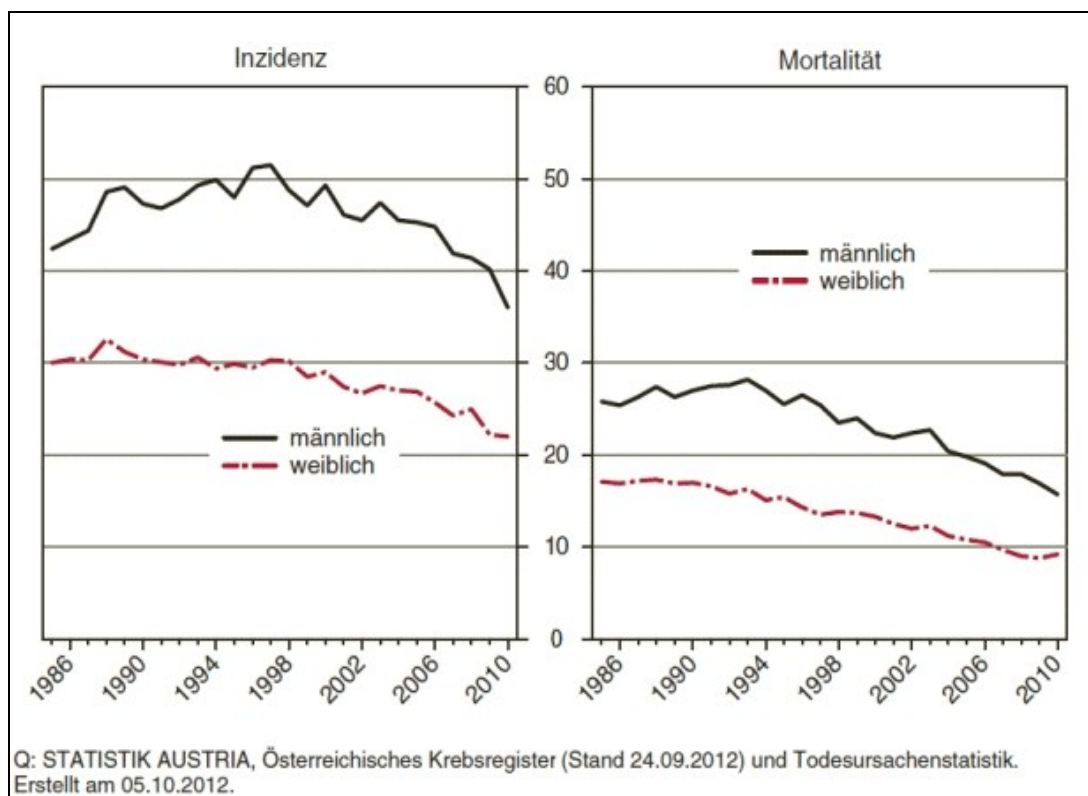
Sowohl innerhalb der Staaten Europas, als auch jenen der EU und sogar innerhalb Österreichs, ist ein deutliches West- nach Ost- Gefälle feststellbar. Im Vergleichszeitraum 2008 bis 2010 traten die häufigsten Neuerkrankungen in der Steiermark, die wenigsten in Burgenland und Wien auf [1,2].

Die Inzidenz des KRK betrug 2010 in Österreich insgesamt 2,9 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Frauen (2,2) seltener als Männer (3,6) betroffen waren (Abb.2).

In Gesamtzahlen bedeutet dies eine Gesamtinzidenz von 4.496, wobei 2.481 Männer und 2.015 Frauen von Neuerkrankungen betroffen waren [2].

Weltweit sind Inzidenz und Mortalität im Sinken begriffen (Abb.1) [1, 2].

Die Definition der Erkrankung erfolgt aus ICD-10 (C18 – C21).



**Abb.1 Bösartige Neubildungen des Darms im Zeitverlauf [2].**

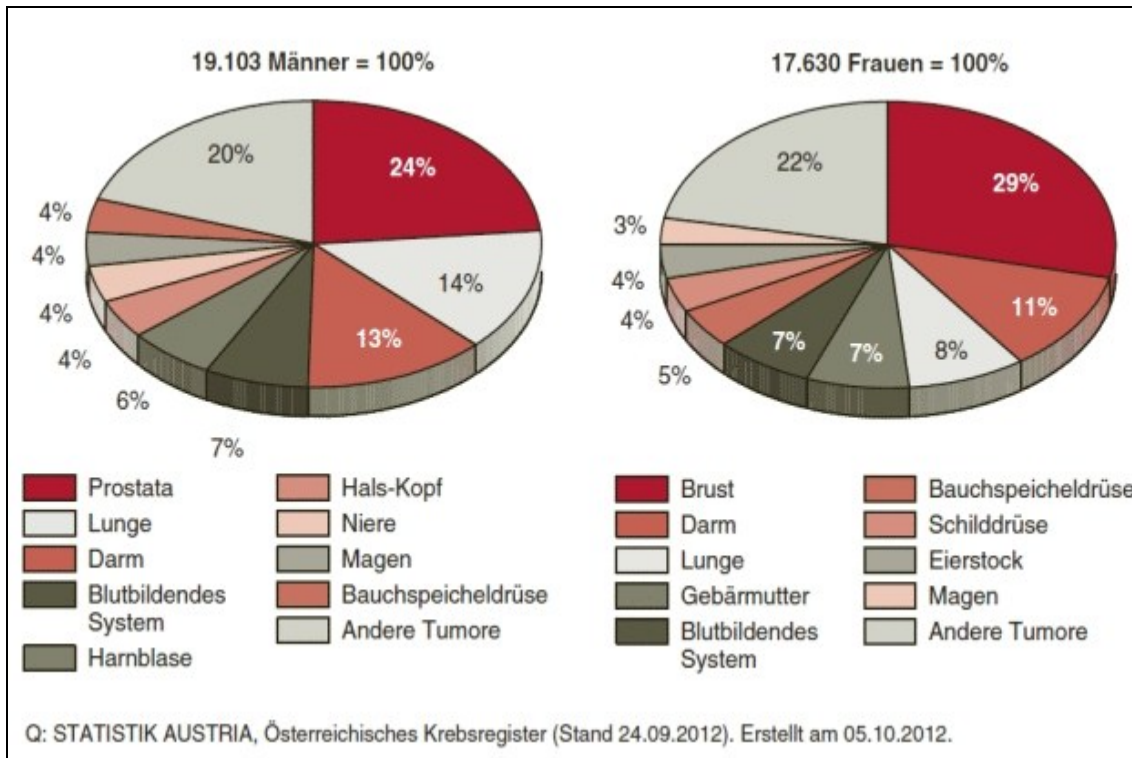


Abb.2 Tumorlokalisationen nach Geschlecht (2010).

### 1.2.3. Mortalität

Die Mortalität des KRK ist von zusätzlichem Interesse, da die diesbezügliche Entwicklung indirekte Schlüsse und Abschätzungen im Hinblick auf den Fortschritt in der Entwicklung und Anwendung von Diagnostik und Therapie ermöglicht.

Im Jahr 2010 verstarben in Österreich insgesamt 2.146 Männer und Frauen an den Folgen eines kolorektalen Karzinoms. Trotz der signifikant fallenden Sterbefälle, zeigt diese Zahl dennoch deutlich die Bedeutung der Erkrankung insgesamt.

### 1.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Die unten angeführte Tabelle verdeutlicht die bisher bekannten Risikofaktoren. Allgemein wird derzeit beim sporadischen KRK von einer multifaktoriellen Entstehung ausgegangen. Vergleichende Untersuchungen weisen auf einen klar

erkennbaren Zusammenhang zwischen allgemeiner Lebensführung und Entstehung von Dickdarmmalignomen hin. Insbesondere ballaststoffarme und fettreiche Ernährung, Bewegungsmangel, Nikotin- und Alkoholmissbrauch, sowie hochraffinierte Lebensmittel, begünstigen deren Entstehung. Darüber hinaus sind zahlreiche Substanzen als potentiell kanzerogen anzusehen [3,5,7]. Das sporadische KRK wird daher häufig als „Life Style“ Erkrankung bezeichnet.

### Genetische bzw. nicht modifizierbare Faktoren:

_ Familienanamnese (2- bis 3-faches Risiko bei Verwandten ersten Grades)
_ Genetische Disposition
_ Lebensalter >50 Jahre
<b>Endogene, erworbene Faktoren</b>
_ Adenome
_ Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
_ Mammakarzinom, gyn. Tumorerkrankungen
<b>Modifizierbare Lebensstilfaktoren</b>
_ Ernährungsgewohnheiten (rotes Fleisch↑↑, Fett↑↑, Gemüse↓↓, Ballaststoffe↓↓)
_ Adipositas (Risiko bei BMI 30–35: x 1,47, bei BMI >35: x 1,84)
_ Bewegungsmangel
_ Rauchen (2- bis 3-faches Risiko)
_ Sozioökonomischer Status

Tab.1 Faktoren der Krebsentstehung in Bezug auf kolorektale Malignome [3].

### **1.3.1. Risikoerkrankungen**

Eine Reihe von Erkrankungen wird in Zusammenhang mit der Entstehung eines sporadischen KRK gebracht. Die bedeutsamsten diesbezüglichen Leiden sind Colitis ulcerosa und Morbus Crohn und zählen zu den statistisch im Zunehmen begriffenen chronisch – entzündlichen Darmerkrankungen.

### **1.3.2. Protektive Faktoren**

Aufgrund der Bedeutung des KRK werden protektive Faktoren rege und teilweise kontrovers diskutiert. Dabei ist es für den wissenschaftlichen Laien teilweise schwierig, zwischen gesicherten, evidenzbasierten Fakten einerseits und oft bestenfalls auf Vermutungen gegründeten - häufig wirtschaftlich, oder weltanschaulich motivierten - Behauptungen zu unterscheiden. Beschränkt man sich zunächst auf die Vermeidung der unter Pkt.1.3 angeführten Risikofaktoren, so kann davon ausgegangen werden, dass die Zufuhr einer ballaststoffreichen und möglichst ausgewogenen Nahrung, die Beschränkung des Konsums von (rotem) Fleisch und der Verzicht auf Genussgifte, ebenso wie körperliche Betätigung, das Risiko der KRK Entstehung mindert [1]. Der sozioökonomische Status ist häufig nicht beeinflussbar

Daneben wird eine ausreichende Zufuhr von Folsäure und Kalzium empfohlen. In Risikoszenarien wird derzeit eine prophylaktische Anwendung von Acetylsalicylsäure diskutiert.

Zusammengefasst kann eine ausgewogene Mischkost in adäquater Menge und regelmäßiger Darreichung, zubereitet mit wenig und hochwertigem Fett (mehrfach ungesättigte Fettsäuren), regelmäßige Bewegung und Genussgiftkarenz empfohlen werden [7,8].

#### **1.4. Sekundärprävention**

Unter sekundärer Prävention ist die Früherkennung von Vorläuferläsionen (i.d.R. Adenomen) des Kolons und Rektums zu verstehen. Obwohl eine ganze Reihe von diagnostischen Verfahren zur Verfügung steht, ist die Koloskopie derzeit die wichtigste und aussagekräftigste Methode. Vorsorgeuntersuchungen werden allen Menschen empfohlen, die das 50. Lebensjahr vollendet haben. Diese sollten ca. alle 5 Jahre wiederholt werden, immer in Abhängigkeit vom Vorbefund. (Screening) [5,6]. Darüber hinaus wird die Koloskopie bei sämtlichen Verdachtsfällen auf kolorektale Erkrankungen, also nicht nur bei KRK – Verdacht, sondern auch etwa bei Verdacht auf Vorliegen von Divertikel, Polypen, Stenosen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt. Die Untersuchung kann, bei Beachtung der geltenden Leitlinien, als sehr risikoarm (Perforationen und Blutungen bei ca. 1,64/1.000 durchgeführte Untersuchungen) bezeichnet werden und bietet die Möglichkeit, bestimmte Läsionen auch während der Untersuchung zu therapieren (Schlingenexzision von Adenomen) [5,15]. Bei Angehörigen von Risikogruppen kommt diese Untersuchung frühzeitig und engmaschig zum Einsatz. Auf weitere Testverfahren wird unter Pkt. 1.8. näher eingegangen.

#### **1.5. Pathogenese des KRK**

Die Entstehung des sporadischen KRK geht von den Epithelzellen der Dickdarmschleimhaut aus und folgt der sogenannten Adenom – Karzinom Sequenz [1,9]. Das zunächst benigne, tubuläre oder villöse (selten flache) Adenom der Schleimhaut transformiert über sukzessive Mutationen verschiedener Tumorsuppressor – bzw. Protoonkogene zu einem Malignom [4]. Onkogene entstehen durch Mutationsereignisse aus den genannten Protoonkogenen, die das Wachstum der Zellen beeinflussen. (z.B. *KRAS*- Gen auf Chromosom 12p). Initial liegt meist auch eine Mutation des *APC*-Gens (Tumorsuppressorgen) vor. Diese Mutationen haben, über weitere „Zwischenstationen“ eine unkontrollierte Proliferation von Enterozyten zur Folge [9]. Ein Adenom befindet sich nach derzeitigem Kenntnisstand, über einen längeren Zeitraum in einem

Wachstumsarrest, d.h. der Übergang in ein invasives Stadium dauert verhältnismäßig lange (mehr als 10 Jahre) ein Umstand, der der Vorsorgeuntersuchung den ihr zukommenden hohen Stellenwert einräumt [8]. Die histologischen Entwicklungsstufen bis zum Karzinom stehen in direktem Zusammenhang mit Mutationen an verschiedenen Genen. Dabei sind drei Mechanismen grundlegend, nämlich die chromosomale Instabilität (CIN), die Mikrosatelliteninstabilität (MSI), und die verstärkte Methylierung von CpG-Inseln (CIMP) [16]. Bei der chromosomalen Instabilität ist oft das *APC*-Gen, ein Tumorsuppressorgen, inaktiviert. Dadurch wird in weiterer Folge das Protoonkogen *beta-Catenin* stabilisiert, wodurch über Interaktion mit Transkriptionsfaktoren im Zellkern, die Genexpression (z.B. *MYC*) reguliert wird. Weitere Onkogen-Mutationen (*KRAS*) und Inaktivierungen von Tumorsuppressorgen (*TP53*) induzieren in Folge die Karzinogenese [16,18,22]. Bei der Mikrosatelliteninstabilität findet sich ein Reparaturdefekt der DNA. Derzeit sind neun Mismatch repair-Gene (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, *MSH5*, *MSH3*, *MSH4*, und *MLH3*) bekannt. Sporadische Tumore mit MSI weisen meist eine Hypermethylierung des Promotors des *MLH1* Gens auf, die zur „Abschaltung“ des betroffenen Gens bei der Transkription führt. Der daraus entstehende Funktionsverlust des „Mismatch-Reparaturmechanismus“ bewirkt eine Akkumulation von Mutationen in verschiedenen Genen. Die DNA-Methylierung ist eine chemische Änderung an der Erbsubstanz, durch Übertragung von Methylgruppen auf Nukleobasen innerhalb der DNA. Dieser Vorgang ist für zahlreiche physiologische Funktionen wichtig. Werden zu viel Methylgruppen übertragen (Hypermethylierung) insbesondere in der Promotorregion eines Gens, so kann dies zu einer Inhibierung der Genaktivität führen. Sind Tumorsuppressorgene davon betroffen, so werden sie abgeschaltet, was letztlich zur Tumorentstehung beitragen kann. CIMP ist eng mit Mikrosatelliteninstabilität und der B-RAF-Mutation im Codon 600 (V600E) verknüpft.

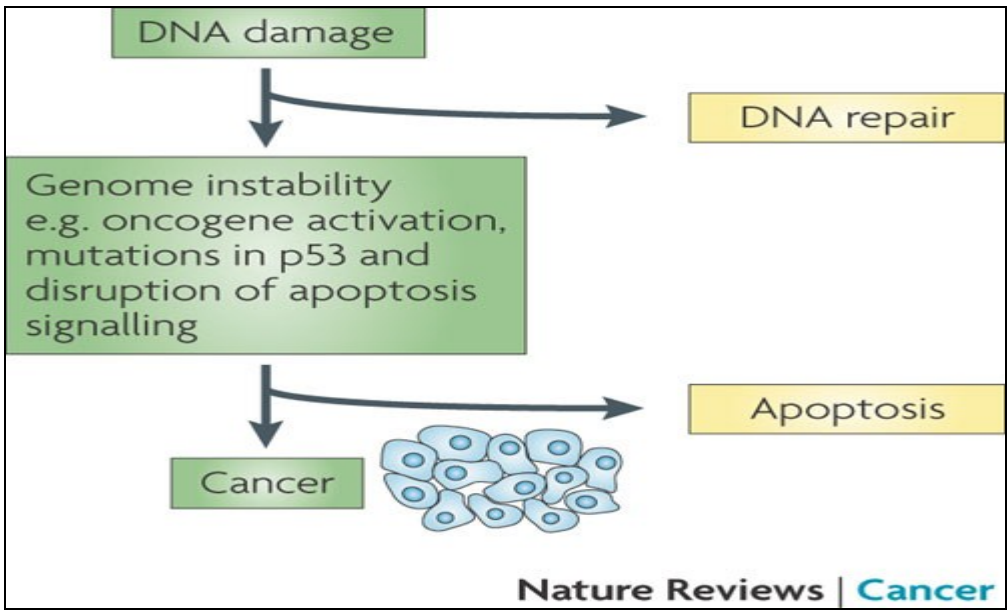


Abb.3 Tumorentstehung [30].

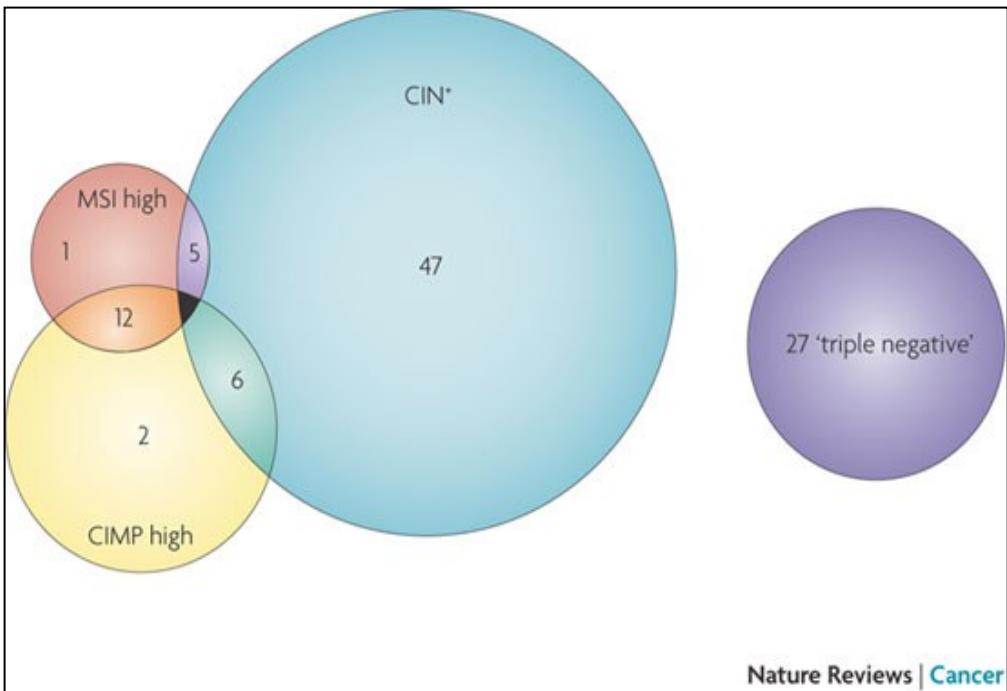


Abb.4 Die verschiedenen Pathomechanismen der Tumorentstehung [30].

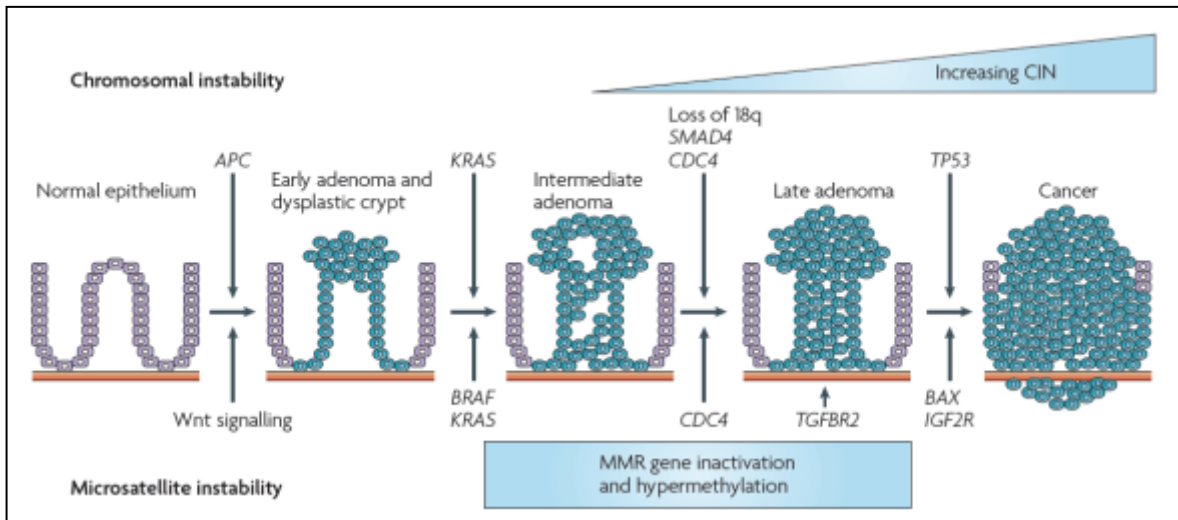


Abb.5 Adenom – Karzinom Sequenz [24].

## 1.6. Klassifikationen

Die Klassifikation des KRK dient u.a. der Objektivierung eines erhobenen Befundes und erfolgt nach Vorgaben der UICC (Union International Contre de Cancer). Beschrieben werden Grading (Eigenschaften des Tumorgewebes - Aggressivität) G1 bis G4 -Staging (Krankheitsfortschritt) und TNM (Tumor – Nodus – Metastasen) [1,9]. Dadurch ist eine normierte Weitergabe von Informationen über ein malignes Geschehen und eine Standardisierung in der Planung und Durchführung ergänzender Befunderhebungen und Therapien möglich [10].

G1 -Niedrig maligne, hoch differenziert.

G2 -Mittel maligne, Zwischenstufe von G1 und G3.

G3 -Hoch maligne, schlecht differenziert.

G4 -Sehr hoch maligne, undifferenziert.

G3 und G4 Tumore werden unter dem Begriff: "high grade" zusammengefasst. Ausschlaggebend sind die strukturellen Atypien d.h. der prozentual vorhandene glanduläre Anteil. Gut differenzierte Karzinome (G1) lassen zu mehr als 95% ein glanduläres (drüsenartiges) Baumuster erkennen, im Vergleich dazu sind Tumore,

die der G4-Klasse zuzuordnen sind, zu weniger als 5% glandulär strukturiert. Letztere Tumore sind meist solide und hochgradig pleomorph (vielgestaltig) und weisen unregelmäßig angeordnete Tumorzellnester auf. Je geringer differenziert ein Malignom ist, umso aggressiver und schneller in der Zellteilung verhält es sich. So sind beispielsweise Siegelringzellkarzinome grundsätzlich den G3 Karzinomen zuzuordnen und haben eine schlechte Prognose [16].

Die Differenzierung gibt also an, wie sehr sich die Tumorzellen strukturell von den physiologischen Epithelzellen unterscheiden.

**T:** Ausdehnung des Primärtumors, Größe und Tiefeninfiltration.

**N:** Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (Anzahl/Lokalisation)

**M:** Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (Anzahl befallener Organe/Lokalisation)

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I</b>	T1/T2	N0	M0
<b>IIa</b>	T3	N0	M0
<b>IIb</b>	T4	N0	M0
<b>IIIa</b>	T1/T2	N1	M0
<b>IIIb</b>	T2/T3	N1	M0
<b>IIIc</b>	jedes T	N2	M0
<b>IV</b>	jedes T	jedes N	M1

**Tab.2 Zusammenhang zw. dem UICC und dem TNM System**

## **1.7. Lokalisation**

Nach Häufigkeit des Auftretens steht an erster Stelle Rektum und Rektosigmoid mit ca. 38%, das Sigmoid mit 18%, gefolgt vom Zökum mit 14% und das Transversum (inkl. Flexuren) mit 8%. Am seltensten tritt das KRK im Bereich des Colon descendens mit 2% und im Bereich des Colon ascendens mit 5% auf [3].

## **1.8. Diagnostik**

### **1.8.1. Nicht invasive Diagnostik**

Radiologische Verfahren, wie die Computertomografie und werden heute nach einem allfälligen positiven oder unklaren Befund durch die Koloskopie, als Ergänzung eingesetzt und bieten den Vorteil einer Übersicht des Abdomens mit der Möglichkeit, eventuelle Metastasen rasch und sicher zu erkennen. Als Primärdiagnostikum werden sie derzeit kaum empfohlen [5]. Darüber hinaus scheint die Anwendung des sog. FOB - (Guiak) -Tests auf okkultes Blut im Stuhl sinnvoll.

Das klassische Röntgen des Abdomens mit Kontrastmittel (Bariumsulfat) findet kaum noch Anwendung. Der rektale Tastbefund zählt laut derzeit geltender Lehrmeinung zu den Standarduntersuchungen, die bei einer gründlichen Erhebung des physikalischen Status nicht fehlen sollten. Die aus naheliegenden Gründen in der Aussagekraft limitierte Methode kann jedoch ebenfalls nur als Ergänzung gesehen werden. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass eine regelmäßige Stuhluntersuchung mittels FOB – Test, speziell in Verbindung mit rektaler Austastung durch den (proktologisch erfahrenen) Arzt, insbesondere bei Angehörigen von Non-risk Gruppen vor dem vollendeten 50. Lebensjahr, durchaus einen vorbeugenden Wert aufweist. [5]. Als ergänzendes Verfahren ist auch die Endosonografie mitunter zur weiteren Abklärung von Bedeutung [5].

### **1.8.2. Invasive Diagnostik**

Die Methode der Wahl (Goldstandard) ist derzeit ohne Zweifel die Koloskopie auf die bereits unter Pkt.1.4 eingegangen wurde [1,5]. Bei auffälligen Befunden unter der Koloskopie werden bioptische Proben gewonnen, die präzise Aussagen hinsichtlich der Dignität von Dickdarmläsionen erlauben [11]. Die perioperative Schnellschnittdiagnostik rundet schließlich das Spektrum der invasiven Möglichkeiten ab und ermöglicht dem intervenierenden Chirurgen rasche Entscheidungen hinsichtlich der weiteren Vorgehensweise im Eingriff und der Planung der weiteren Therapieschritte. Die Schnellschnittdiagnostik (mittels Gefrierschnitt) ist allerdings hinsichtlich Aussagekraft und Genauigkeit der Aufarbeitung und Diagnostik von Biopsie- und Resektatmaterial nach dem Eingriff unterlegen. Die Rektoskopie und die Sigmoidoskopie sind (entsprechend ihres Namens) räumlich begrenzte, optische Untersuchungsverfahren, die limitierte Aussagekraft haben [5].

### **1.9. Symptome und Klinik**

Das KRK zeigt sich symptomarm und unspezifisch, wobei die Symptomatik zudem in aller Regel sehr spät auftritt [12]. Generell werden 50% als klinisch stumm bezeichnet, d.h. der Patient zeigt (zumindest subjektiv) keine Symptome. Häufig werden Änderungen der Stuhlgewohnheiten, also längere Obstipation oder Diarrhoe, bzw. wechselnde Stuhlformen, Blähungen, Blutungen (je nach Lokalisation im Stuhl, dem Stuhl aufgelagert, oder okkult festgestellt [1,4,12,13]. Besondere Erscheinungen des geformten Stuhls, wie Ziegenköttel oder Bleistiftstuhl können auf Karzinome, aber auch auf andere Läsionen, wie Adenome, Hämorrhoiden oder Divertikel hindeuten. In jedem Fall ist, bei Auftreten verdächtiger Umstände, eine weiterführende Untersuchung, mittels Koloskopie unbedingt indiziert [5]. Weitere, unspezifische Krankheitszeichen, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Anämie, Schmerzen im Unterleib oder perianal, sowie im späten Stadium Ileus und Subileus und symptomatisch imponierende Metastasen sind beschrieben. Klinisch imponieren im weiteren Verlauf häufig Fistelbildungen (z.B. mit der Blase oder der Vagina) oder eine Perforation des Darms.

## **1.10. Therapie des KRK**

### **1.10.1. Die chirurgische Therapie**

Die Entfernung eines diagnostizierten kolorektalen Karzinoms steht in den meisten Fällen am Beginn der modernen, multimodalen Therapie. Nicht nur bei kurativer Zielsetzung, sondern auch in ausgesuchten palliativ gelagerten Fällen. Primärziel in kurativer Hinsicht ist die in sano Resektion des Tumors (R0) mit entsprechendem Sicherheitsabstand [14]. Die Vorgehensweise, sowohl in der Technik (Laparoskopie vs. Laparotomie) als auch im Zugang (Pararektalschnitt, mediane Laparotomie etc.) richtet sich nach den anatomischen und pathologischen Gegebenheiten im Einzelfall, wobei die „offene“ Technik den Vorteil der besseren Übersichtlichkeit bietet. Je nach Ausbreitung wird der Tumorentfernung eine Lymphadenektomie angeschlossen. Außer in sehr früh diagnostizierten Fällen, wird bei der Tumorexstirpation, ein den geltenden Guidelines zu entnehmender Anteil des Dickdarms en bloc reseziert, inklusive der korrespondierenden Gefäßversorgung (Hemikolektomie). Anschließend erfolgt eine Anastomosierung der offenen Darmenden, je nach Situation. In vielen Fällen ist die Anlage eines passageren oder permanenten künstlichen Darmausgangs (Stoma) erforderlich [14].

### **1.10.2. Ergänzende Therapie zur chirurgischen Intervention**

Im Sinne einer multimodalen Vorgehensweise haben sich die adjuvante und neoadjuvante Therapie, mittels Radiatio, Antikörper- und Chemotherapie zwischenzeitlich hervorragend etabliert. Die neoadjuvante Therapie zielt auf eine präoperative Verkleinerung der zu resezierenden Strukturen, sowie eine Eradizierung allfälliger Mikrometastasen ab und wird daher auch vor dem chirurgischen Eingriff angewandt. Die adjuvante Therapie versucht, den chirurgisch – therapeutischen Erfolg zu verbessern und ist insbesondere im Hinblick auf eine eingriffsbedingte Aussaat von Tumorzellen, trotz der sogenannten „no touch“ Technik, im Resektionsgebiet prognostisch günstig. Insgesamt weist die chirurgische, ggf. kombinierte Vorgehensweise im Falle einer

frühzeitige Diagnose, (Stadium I) eine 5-Jahresüberlebensrate von >90% auf [1,3,5,14].

### **1.11. Metastasierung und Disseminierung**

Die Disseminierung, also die Aussaat von Tumorzellen, ist ein wesentlicher Faktor im Krankheitsverlauf jeder malignen Erkrankung. Vereinfacht ausgedrückt, wandern die Tumorzellen von der primären Läsion ab und siedeln sich in anderen Regionen des Körpers an. Gelingt diese Ansiedelung und die darauffolgende Vermehrung, so spricht man von einer Metastase oder Tochtergeschwulst. Um zu einer „wandernden“ Zelle zu werden, sind Eigenschaften erforderlich, die charakteristisch für maligne Zellen sind. Dazu gehören u.a. das Fehlen von Zellverbindungs-molekülen, oder die Synthese von Proteasen [13]. Die einzelnen malignen Erkrankungen haben meist charakteristische Ausbreitungswege (lymphogen, hämatogen) und Ansiedelungsortlichkeiten. So wäre eine klassische Folge eines kolorektalen Karzinoms, neben der lymphogenen Ausbreitung, die Ansiedelung in der Leber als Metastasen auf hämatogenem Weg. In einigen Fällen werden die Metastasen früher als der Primärtumor entdeckt (z.B. Leberrundherd bei Oberbauchsonografie), wobei die Kenntnis der klassischen Metastasierungsformen dann bei der Suche nach der Ursprungsläsion hilft. Die Ausbreitung von Tumorzellen kann auch iatrogen, etwa bei Biopsien oder während eines chirurgischen Eingriffs erfolgen [1,5,16].

Das Risiko einer Metastasierung steigt mit dem Staging des Primärtumors. Eine Infiltration der Lymphknoten findet in der Regel erst statt, wenn die Muscularis mucosae durchbrochen wird. Bei der chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms wird daher auch meist eine Resektion der regionalen Lymphknoten angedacht. Neben dem häufigsten Ausbreitungsweg, also dem lymphogenen, ist eine Ausbreitung über die Blutbahn aber niemals auszuschließen (Pkt.1.10.1.). Der Vollständigkeit halber wird noch darauf verwiesen, dass weitere Möglichkeiten der Verbreitung von Tumorzellen, vor allem bei anderen Malignomen bestehen, so z.B. das Abtropfen im Bereich des Peritoneums. Haben sich Metastasen gebildet, so hat dies einen erheblichen Einfluss auf die Therapieplanung und die Prognose.

### **1.12. Prognosefaktoren des kolorektalen Karzinoms**

Wesentlich für die Prognose ist das Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [5]. Je früher eine Aussage getroffen werden kann, desto höher sind die Chancen einer kurativen, also auf Heilung ausgerichteten, Therapie. In aller Regel liegt die Grenze beim Zeitpunkt der Metastasierung. Allerdings wurden in der Vergangenheit auch schon (meist auf Wunsch des Patienten) kurativ intentionierte Therapien, bei bereits erfolgter Metastasierung, vorgenommen. Wie in den Ausführungen über die Klassifikation (UICC-TNM) bereits angesprochen, sind Staging und Grading wesentliche Prognosefaktoren. Beispielhaft ist ein hochdifferenziertes Karzinom im Stadium T1 N0 M0 hervorragend zu prognostizieren, ein undifferenziertes Karzinom im Stadium T3 N2 M2 dagegen erheblich schlechter. Das bedeutet jedoch nicht, dass palliative Verfahren keine Berechtigung hätten. Im Gegenteil, die Lebenszeitverlängerung bei sorgfältig geplanter, zeitgemäßer Palliativtherapie, ist in der Regel beträchtlich und erlaubt es dem Patienten auch häufig, mit vergleichsweise hoher Lebensqualität rechnen zu dürfen. Die 5-Jahres Überlebensrate des kolorektalen Karzinoms, beträgt im UICC Stadium I zum Zeitpunkt der Diagnose 96%, im Stadium II 85%, im Stadium III immer noch 61% und sinkt im Stadium IV signifikant auf 9% ([16]).

### **1.13. Erbliche Tumorsyndrome**

Die nachstehend beschriebenen Syndrome sind mit einer Keimbahnmutation in Zusammenhang zu bringen. Keimbahnmutationen sind in sämtlichen Zellen des betroffenen Organismus nachweisbar und können an Nachkommen weitergegeben werden.

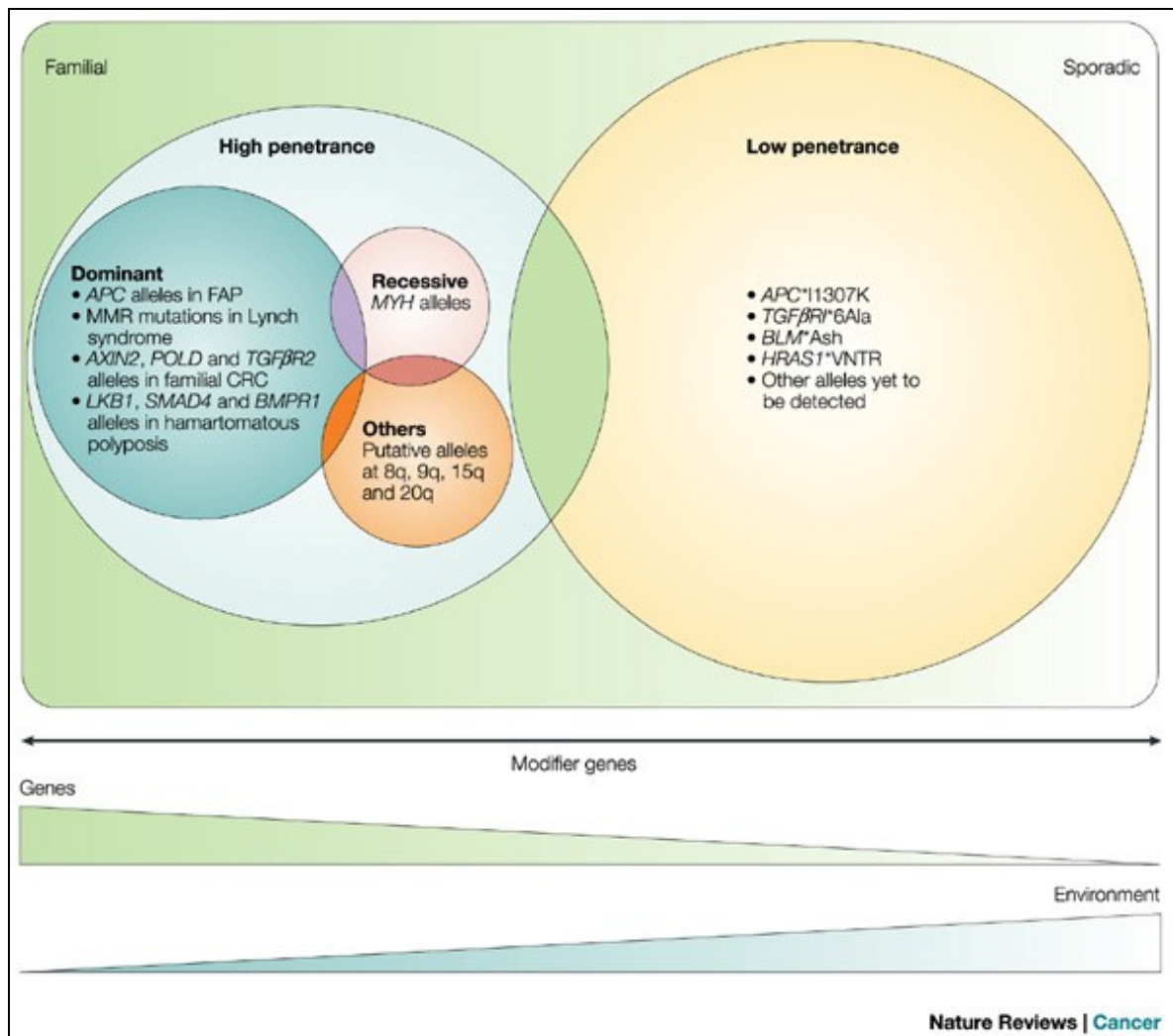
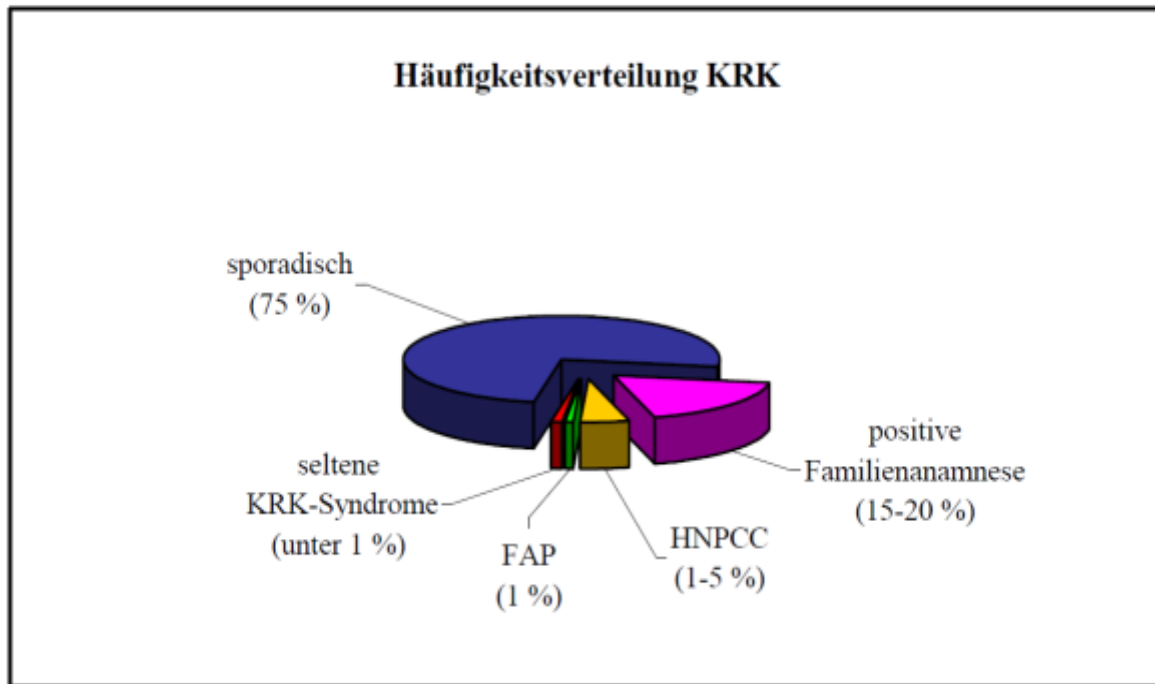


Abb.6 Gegenüberstellung der hereditären und der sporadischen Karzinome [30].

Wie bereits eingangs erwähnt, ist das Lynch-Syndrom das häufigste erblich bedingte Tumorsyndrom des kolorektalen Bereichs. Daneben kennen wir heute noch eine Reihe anderer Tumorsyndrome, die jedoch seltener in Erscheinung treten. Grundsätzlich ist zwischen Tumorsyndromen zu unterscheiden, die dem autosomal dominanten oder autosomal rezessiven Erbgang folgen und jenen, die zu einer sogenannten familiären Häufung führen und nach derzeitigem Wissensstand, unterschiedlichen Erbgängen bzw. epigenetischen Mechanismen folgen. [16,18,21].



**Abb.7 Häufigkeitsverteilung kolorektaler Karzinome [40].**

Die „Familiäre Adenomatöse Polyposis“ (FAP) ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit, die sich durch das massenhafte Auftreten von Polypen im kolorektalen Bereich kennzeichnet, die sich in weiterer Folge maligne verändern können. Die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms liegt bei annähernd 100%. Die Erkrankung ist selten (ca. 5-10/10.000 Betroffene) und beginnt meist im 3. Lebensjahrzehnt, mit der Entwicklung der Polypen. Die maligne Entartung beginnt etwa 10 Jahre später. Ursache der FAP ist eine Keimbahnmutation des *APC* Gens. Dieses Tumorsuppressorgen liegt auf Chromosom 5 (5q21 – q22) und wird durch die Mutation inaktiviert. Zusätzlich zu den kolorektalen Karzinomen treten auch Karzinome des Magens und Duodenums auf, auch eine Risikoerhöhung für Dünndarm, Leber und Schilddrüse wird beschrieben. Die präventive Therapie der Wahl besteht in einer rechtzeitigen Resektion des gesamten Kolons mit anschließender ileoanalen Anastomose, muss aber immer auf den Bedarf im Einzelfall abgestimmt werden. Dadurch kann die Stuhlkontinenz erhalten werden, allerdings mit dem Risiko der Entwicklung eines Analkarzinoms. Deshalb ist auch nach der Kolonresektion eine regelmäßige und engmaschige Kontrolle erforderlich [16,17,18,21].

Eine besondere Ausprägung des FAP ist das Gardner Syndrom. Es handelt sich dabei um eine Polyposis mit nachgewiesener *APC*-Mutation und dem zusätzlichen Auftreten von Weichteil- oder Hauttumoren, Osteomen und Zahnanomalien. Die multiplen Polypen finden sich häufig auch vermehrt im oberen Gastrointestinalbereich [4,16].

Neuere Untersuchungen bestätigten auch Mutationen im *MUTYH*-Gen als Auslöser für hereditären Darmkrebs. Dieses Gen codiert für das Reparaturprotein *MUTYH*-Glycosylase, welches für die Reparatur der Basenfehlpaarung von Guanin mit Adenin verantwortlich ist. Zwar folgt die Erkrankung im Falle dieser Mutation, verglichen mit einer *APC*-Mutation (das *APC*-Gen ist für den Abbau von *beta-Catenin* mitverantwortlich, siehe Pkt.1.5.) einem „milderen“ Verlauf, bringt also weniger Polypen in höherem Alter hervor, ist aber trotzdem mit einem sehr hohen KRK Risiko verbunden. Diese Erkrankung folgt dem autosomal rezessiven Erbgang.

Das Peutz-Jeghers Syndrom ist eine ebenfalls autosomal dominant vererbte, gastrointestinale Polypose. Es liegt eine Mutation der Serin – Threonin Kinase auf Chromosom 19p 13.3 vor. Die genetische Penetranz ist vollständig, nicht jedoch die Expressivität. Charakteristisch sind, neben dem Auftreten zahlreicher Hamartome (lokaler Gewebeüberschuss) Pigmentflecken auf Haut und Schleimhaut. Während sich die Hamartome im Alter von 10 bis 30 Jahren bemerkbar machen, sind die Pigmentläsionen bereits früher im Leben bemerkbar, oft schon im 2. Lebensjahr, nehmen bis zur Pubertät an Zahl und Ausdehnung zu und anschließend wieder ab, wobei sie meist nie ganz verschwinden. Hamartome finden sich im gesamten Gastrointestinaltrakt, häufig im Dünndarm (96%) wo sie gelegentlich zu Invaginationen (Einstülpungen) führen und durch akute Abdominalsymptomatik imponieren, auch im Magen treten Hamartome auf. Das Risiko für Eierstock-, Magen- und Pankreaskarzinome ist deutlich erhöht. Aufgrund der multiplen Manifestationsörtlichkeiten ist eine präventive – operative Vorgehensweise nicht indiziert. Bereits ab dem 8. Lebensjahr werden Koloskopie, Gastroskopie und Kapselendoskopie empfohlen. Eine lebenslange und engmaschige diagnostische Vorsorge ist somit obligat [4,16,21].

Auch das Cowden- Syndrom ruft Läsionen im Gastrointestinaltrakt, meist im Kolon hervor. Histologisch können verschiedene Arten, wie Hamartome (vgl. Peutz – Jeghers Syndrom) oder papillomatöse Veränderungen auftreten. Zusätzlich ist das Risiko für das Auftreten anderer Malignome, wie der Schilddrüse, deutlich erhöht. So haben Frauen ein 25 - 50% Lebenszeitrisiko, Brustkrebs zu entwickeln, aber auch benigne Erkrankungen der Mamma, wie Fibroadenome treten häufig (66%) auf. Sowohl Männer als auch Frauen zeigen darüber hinaus häufig Erkrankungen der Schilddrüse (benigne und maligne) sowie gelegentlich andere Malignome. Eine entsprechende Vorsorge (Frauen ab dem 25. Lebensjahr wird beispielsweise eine engmaschige Mammographie Vorsorge empfohlen) ist beim Cowden Syndrom daher ebenfalls geboten. Ca. 80% aller klinisch diagnostizierten Cowden – PatientInnen weisen bei der genetischen Untersuchung eine Keimbahnmutation am Tumorsuppressorgen Phosphatase und Tensin homolog auf (*PTEN*-Gen) [4,16].

Letztlich soll noch auf das Juvenile Polyposis-Syndrom eingegangen werden. Dieser Erkrankung liegen häufig Mutationen der *SMAD4* oder *BMPR1A* Gene zugrunde. Allerdings konnten bislang nur bei ca. 50% der klinisch diagnostizierten Fälle Mutationen nachgewiesen werden. Die flach- oder gestielt wachsenden Polypen treten schon früh im Leben auf und bedingen ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen. Allerdings ist die Studienlage sehr heterogen, es werden Risiken zwischen 9 und 50% angegeben. Zur Vorsorge werden regelmäßige Stuhltests (auf okkultes Blut) und regelmäßige Koloskopien ab dem 15. Lebensjahr empfohlen [3,4,16].

### **1.13.1 Lynch-Syndrom**

#### **1.13.1.1. Geschichte**

Der Pathologe Alfred S. Warthin, Arzt in Michigan, USA, berichtete erstmals 1925 von einer Patientin, die ihn mit der Frage nach einem erblich bedingten Tumorsyndrom konfrontierte. Sie befürchtete, in frühen Jahren an einem gynäkologischen Krebsleiden sterben zu müssen, da dies in ihrer Familie überaus

häufig der Fall gewesen sei. Tatsächlich entwickelte die junge Frau ein Malignom und verstarb vor ihrem 18. Geburtstag daran [19].

1966 publizierte der Namensgeber des Lynch-Syndroms, der amerikanische Arzt Dr. Henry T. Lynch, die medizinische Geschichte zweier Großfamilien (N. und M.) des mittleren Westens, die auffällig ähnliche Tumorleiden exprimierten, wie die Familie (G.), aus der Dr. Warthins Patientin stammte. Durch Aufzeichnung, Analyse und Vergleich von weiteren Familienstammbäumen, gelang es, das Lynch-Syndrom zu beschreiben. Allerdings blieb die endgültige Bestätigung der klinischen Diagnose bis zur Entwicklung der genetischen Untersuchungsmethoden unmöglich. Mit Fortschreiten der Erkenntnisse auf dem Gebiet der Genetik und der Entwicklung technischer Möglichkeiten zur Sequenzierung wurden spezifische Veränderungen (Mutationen) in der Erbanlage erkannt, die Krankheiten auslösen können. 1999 wurden Veränderungen an den Reparaturgenen der Zelle als Auslöser der Erkrankung bewiesen. Heute ist es uns bei vielen erblich weitergegebenen Erkrankungen möglich, den genauen Ort der Veränderung im Genom, sowie die Art der Veränderung und deren Auswirkung auf die Gesundheit des Merkmalträgers zu bestimmen. Daraus resultiert letztlich die Möglichkeit, klinisch gestellte Diagnosen exakt zu belegen (oder zu widerlegen) und die vorhandenen präventiven und kurativen Verfahren gezielt einzusetzen [20,21].

#### **1.13.1.2. Epidemiologie, Frequenz und Geschlechterverhältnis**

Eine im Jahr 2008 im Journal des National Cancer Institute (USA) veröffentlichte Studie [21] beziffert, bezogen auf die Inzidenz, den Anteil von Malignomen des kolorektalen Bereichs, die durch Lynch-Syndrom spezifische Veränderungen an den „mismatch repair Genen“ der DNA entstanden sind, mit 5% von allen kolorektalen Karzinomen. Weiters sind ca. 2% aller Karzinome des Endometriums durch das Lynch -Syndrom bedingt. Diese Zahlen betreffen die beiden häufigsten Manifestationsformen des Lynch-Syndroms, zeigen die doch relative Häufigkeit dieser Erkrankung und darüber hinaus auch, warum der Begriff „HNPCC“ (hereditary non polyposis colorectal cancer) nicht verwendet werden sollte. Das durchschnittliche Manifestationsalter ist deutlich niedriger, als bei sporadischen

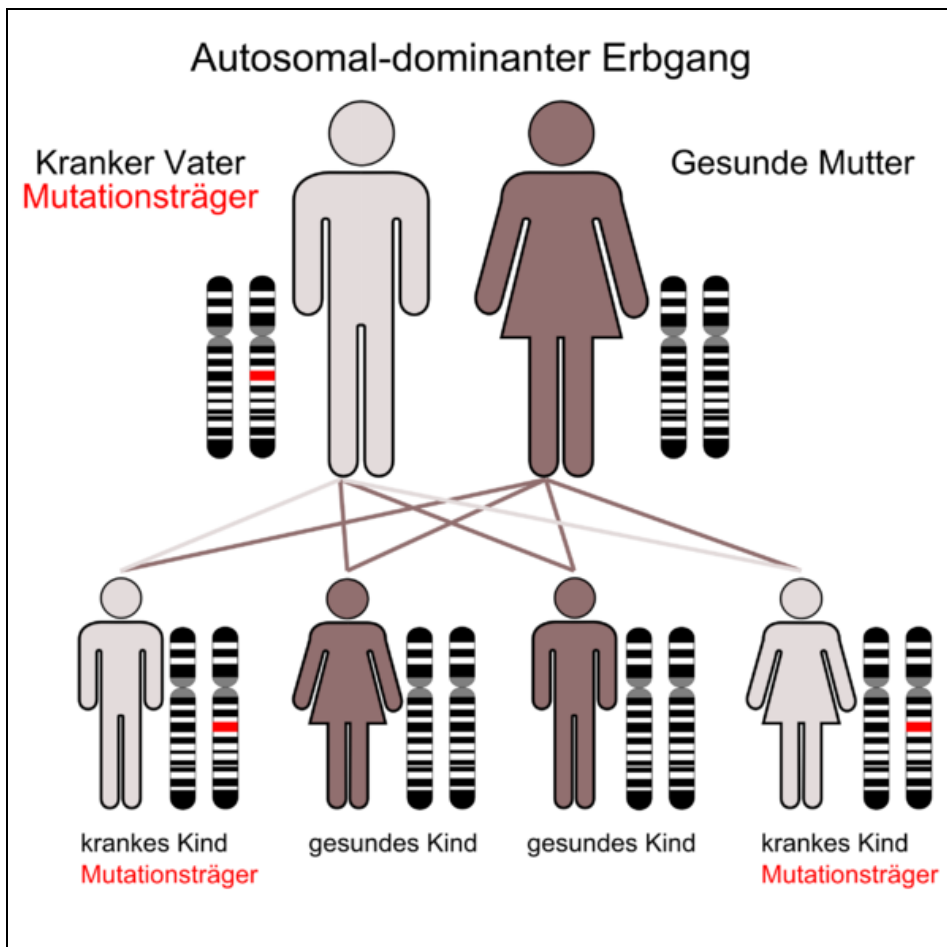
Karzinomen und beträgt, je nach betroffenem Gen zwischen 41 und 54 Jahren. Neben den oben angeführten Lokalisationen treten Malignome auch im Magen, der Gallenblase, dem Gallengang, dem Urothel, dem Dünndarm und dem ZNS auf [16]. Aufgrund der Tatsache, dass, wie zuvor bereits ausgeführt, nur etwa 80% der klinisch diagnostizierten Lynch-Syndrom Fälle letztlich eine Bestätigung durch genetische Tests erfahren, ist aber die Inzidenzfrage nur schwer präzise zu beantworten. Besonders interessant ist die Frage, wie viele Mutationsträger tatsächlich Symptome ausprägen (Penetranz) und in welchem Umfang (Expressivität). Während in frühen Publikationen von einem lebenslangen Risiko an einem merkmalsassoziierten Malignom zu erkranken von über 90% ausgegangen wurde, zeichnen neuere Studien ein anderes Bild. In diesem Zusammenhang interessant ist die Tatsache, dass sich das niedrigere Lebenszeitrisko von Frauen, an einem sporadischen kolorektalen Karzinom zu erkranken, auch im Zusammenhang mit dem Lynch – assoziierten kolorektalen Karzinom wiederfindet [22].

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>Lebenszeitrisko in%</b>	<b>Manifestationsalter</b>
Kolorektales Karzinom (Männer)	28 - 75	41 - 54
Kolorektales Karzinom (Frauen)	24 - 52	41 - 54
Endometriumkarzinom	27 - 71	46
Ovarialkarzinom	3 - 13	42
Magenkarzinom	2 - 13	56
Urotelkarzinom	1 - 12	55
Hirnkarzinom	1 - 4	50
Gallenblasen- /Gallengangskarzinom	2	nicht best.
Dünndarmkarzinom	4 - 7	49

**Tab. 3 Lebenszeitrisko u. Geschlechterverhältnis mit assoziierten Tumorerkrankungen [41].**

### **1.13.1.3. Die Bedeutung des autosomal dominanten Erbgangs:**

Das Lynch-Syndrom folgt dem autosomal dominanten Erbgang. Das bedeutet zunächst, dass nicht die Gonosomen (X,Y) sondern die Autosomen das weiterzugebende Merkmal tragen. Dies ist insofern bedeutsam, als somit das Geschlecht nichts darüber aussagt, ob eine Mutation weitergegeben werden kann, oder nicht. Als dominant wird ein Erbgang bezeichnet, bei dem das Vorhandensein eines Allels ausreicht, um das Merkmal hervorzubringen, es ist also, in Bezug auf eben dieses Merkmal keine Reinerbigkeit erforderlich. Das Merkmal setzt sich gegenüber dem alternativen Merkmal auf dem zweiten Allel durch. In diesem Zusammenhang wird zunächst allgemein über Merkmal und nicht über Krankheit gesprochen, da sich die Vererbungslehre generell auf die Weitergabe von Erbinformationen bezieht und nicht auf Pathologien beschränkt. Im Falle des Lynch-Syndroms wird aber ein Merkmal weitergegeben, das Folgeerkrankungen auslösen kann. Am einfachsten lässt sich die Weitergabe von spezifischen Merkmalen anhand einer schematischen Abbildung erklären:



**Abb.8 Autosomal - dominanter Erbgang [39].**

Entscheidend beim vorliegenden Erbgang ist die Tatsache, dass es statistisch eine 50% Wahrscheinlichkeit gibt, das Merkmal (die Mutation) zu erben. Das bedeutet aber noch nicht, dass, im Falle des Lynch-Syndroms, die korrespondierende Krankheit auch tatsächlich ausbricht, da, wie vorangeführt, keine 100% Penetranz besteht. Dies steht im Gegensatz zu anderen, autosomal dominant weitergegebenen Krankheiten, wie z.B. Chorea Huntington. Während bei dieser Krankheit, nahezu jeder Träger der Mutation auch tatsächlich erkrankt, zeigt das Beispiel des Lynch-Syndroms, dass die Entstehung eines malignen Tumors außergewöhnlich komplex ist und Regeln unterliegt, die teilweise noch nicht verstanden werden [1,4,5,22].

### 1.13.1.4. Molekularer Hintergrund

#### 1.13.1.4.1. Repetitive Sequenzen, Mikrosatelliten und Mikrosatelliteninstabilität

Mikrosatelliten sind repetitive Sequenzen aus 1 bis 6 Basenpaaren. Sie können in ihrer Länge von Individuum zu Individuum variieren (Polymorphismen) sind aber in jeder Zelle eines einzelnen Lebewesens gleich. Mikrosatelliten sind besonders anfällig für DNA-Replikationsfehler, die vom Mismatch-Reparatur-System erkannt und behoben werden. Sind die Reparaturgene jedoch selbst fehlerhaft, so kommt es zur Mikrosatelliteninstabilität, einer geringfügigen Zu- oder Abnahme der Anzahl der Wiederholungen der Mikrosatelliten innerhalb des Genoms. Der fundamentale, dem Lynch-Syndrom zugrunde liegende Defekt, ist eine Keimbahnmutation in einem Gen des MMI-Pathway. Über 90% der Lynch Fälle werden von einer autosomal dominant vererbten Mutation eines der beiden wichtigsten *MMR*-Gene, dem *MSH2*, *MSH6* (mut S homolog 2 bzw. 6) oder *MLH1* (mut L homolog 1) verursacht [20,21, 23].

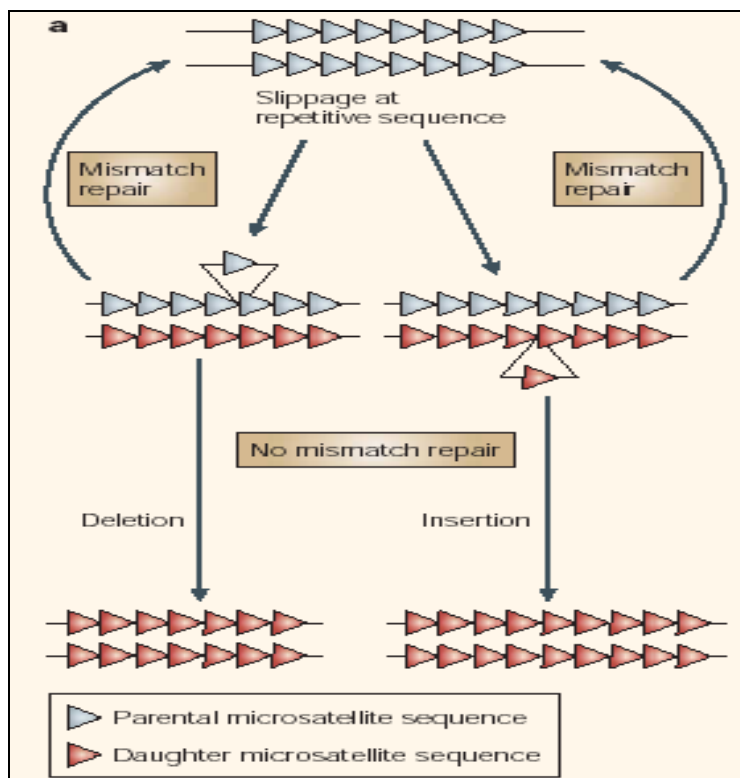


Abb.9 Mikrosatelliteninstabilität [25].

#### 1.13.1.4.2. Mismatch repair Gene

Bei der Synthese der DNA können Fehler auftreten. Unter anderem handelt es sich dabei um Fehlpaarungen von Basen (Mismatch) wobei das Ergebnis eine alternative Aminosäure oder der Ausfall einer benötigten Aminosäure sein kann, sowie kleinen Insertionen und Deletionen. Aufgrund der Häufigkeit der Synthesen und den zahlreichen Faktoren (UV –Strahlung, toxische Substanzen usw.), die schädigend in die Synthese eingreifen können, bestehen die obig genannten Proteine, die aufgetretene Schäden reparieren können. Diese Proteine werden, ihrer Aufgabe entsprechend als MutS (Erkennung von Fehlpaarungen) und MutL (Inzision) bezeichnet. Sie spüren Fehlpaarungen auf und schneiden schadhafte Teile der DNA vom Strang ab. Die Exzision erfolgt dann durch Exonukleasen. Können die Reparaturproteine ihrer Aufgabe nicht nachkommen, da sie selbst fehlerhaft sind, so werden Fehlpaarungen und Deletionen/Insertionen nicht beseitigt und multiple Replikationsfehler sammeln sich an [28]. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Zelle durch weitere Mutationen zur Krebszelle wird [23].

Bevor es aber, in weiterer Folge, zu unkontrolliertem Zellwachstum und damit zur Krebsentstehung kommt, sind weitere Faktoren notwendig. Die von Alfred G. Knudsen im Jahre 1971 postulierte „two hit Hypothese“ besagt, dass zusätzlich zu dem bereits durch Keimbahnmutation inaktivierten Allels, eine somatische Inaktivierung des zweiten (Wildtyp)-Allels erforderlich ist, um einen kompletten Funktionsausfall des betroffenen Reparaturgens hervorzurufen. Dies erklärt den Umstand, dass betroffene Personen zwar in der Regel früher erkranken, als jene die an von einem sporadischen Karzinom betroffen sind, es aber bei Lynch Patienten trotzdem Jahre bis zum Auftreten einer Krebserkrankung dauert [16,20].

Wie in Pkt. 1.5. angeführt, sind bisher 9 MMR-Gene identifiziert. Sie sind von Mutationen in unterschiedlicher Häufigkeit betroffen, stellen unterschiedliche Bildungspartner bei der Codierung für die Reparaturproteine dar und zeigen daher im Mutationsfall auch unterschiedliche pathologische Folgen. Die bei Lynch-Syndrom am häufigsten betroffenen Gene (über 90%) sind *MLH1* und *MSH2* und *MSH6*. [16]. *MSH2* bildet zwei Heterodimere, MutS-alfa (*MSH2-MSH6*) und MutS-beta (*MSH2-MSH3*). *MLH1* bildet (mit *PMS2*) das Heterodimer *MutL-alfa*. Durch

die oa. gegenseitige Abhängigkeit bei der Bildung von Reparaturproteinen, resultieren unterschiedliche Risiken.

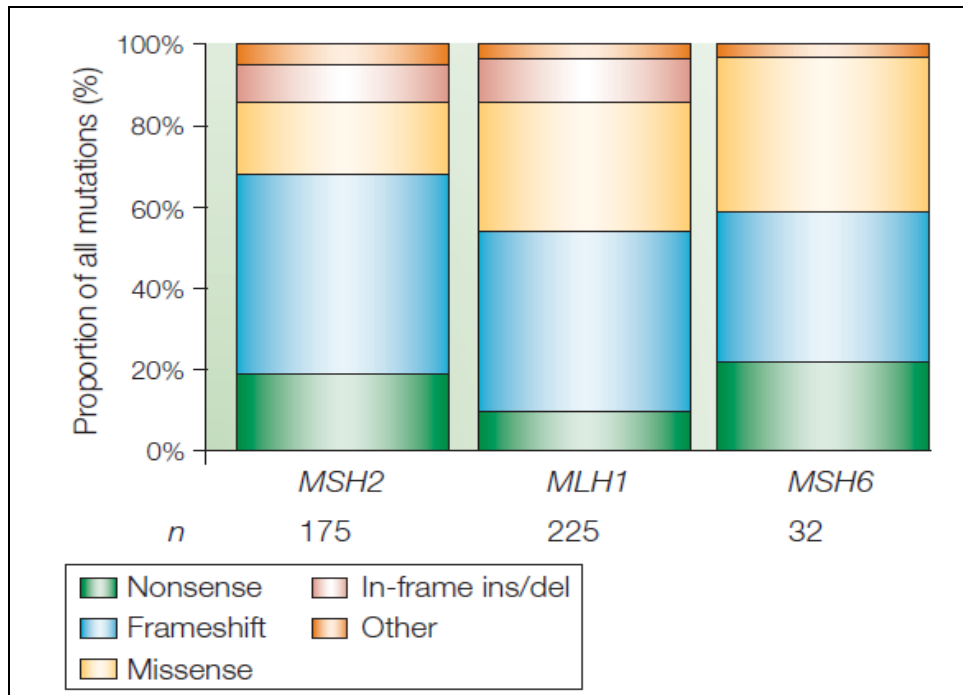


Abb.10 Mutationshäufigkeit in Mismatch repair Genen [30].

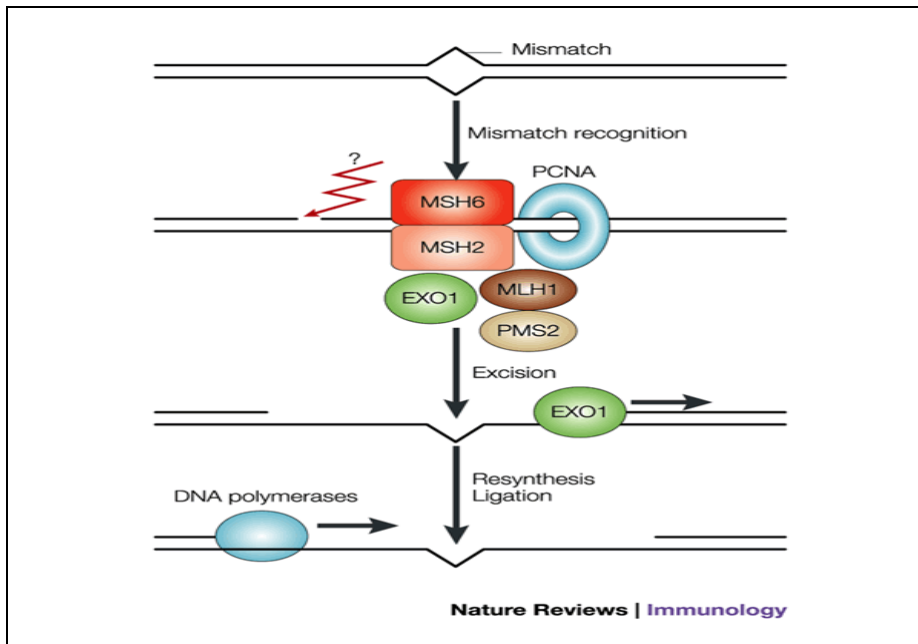


Abb.11 Mismatch repair Mechanismus [29].

#### 1.13.1.4.3. Leserasterverschiebung

Als Frameshift oder Verschiebung des Leserasters bezeichnet man einen pathologischen Vorgang, bei dem die Abfolge der Codons am Strang der DNA durch Deletion (Verlust eines Codons) oder Insertion (Einfügen) durcheinander gerät. Die der schadhafte Stelle folgende Ablesung erfolgt somit nicht mehr korrekt, sondern verschoben. Daraus resultiert entweder ein Abbruch des Ablesevorgangs, oder eine alternative Aminosäure.

#### 1.13.1.4. Amsterdam- und Bethesda -Kriterien

Ein wesentlicher Faktor ist die rasche und sichere Diagnose bzw. Abgrenzung von sporadischen Tumorleiden oder anderen hereditären Entitäten. Besondere Bedeutung hat hier zunächst die Familienanamnese hinsichtlich maligner Erkrankungen. Im Jahre 1990 wurden von der International Colaboration Group on HNPCC einheitliche Kriterien (Amsterdam –Kriterien) aufgestellt, die eine rasche und sichere Identifikation von Lynch Patienten erleichtern sollten. 1993 folgte dann

die Erweiterung der Kriterien auf jene Malignome, die außerhalb des Kolons auftreten. Im Hinblick auf die relative Häufigkeit extrakolonischer Manifestationen, ein wichtiger Schritt. Die neuen Kriterien wurden Amsterdam II Kriterien genannt, die ursprünglichen und nur auf kolorektale Karzinome beschränkten Kriterien, wurden als Amsterdam I Kriterien rückbezeichnet.

<b>Revidierte Amsterdam (II) Kriterien:</b>
Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom, oder HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter).
Einer davon ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen.
Erkrankung in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen.
Mindestens ein Patient mit der Diagnose eines KRK vor dem 50. Lebensjahr.
Ausschluss einer FAP.

**Tabelle 4. Revidierte Amsterdam Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein)**

Obwohl sich die Amsterdam II Kriterien grundsätzlich bewährten, war festzustellen, dass sie bei kleineren Familien weniger Aussagekraft besaßen. 1997 wurde in Bethesda/USA ein neuer Katalog an Diagnosekriterien geschaffen, der prinzipiellen Bezug zu den Amsterdam II Kriterien aufwies, aber auch die pathologisch-morphologischen Karzinomeigenschaften miteinbezog. Diese Kriterien wiesen eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität auf. Nach Vergleichen mit anderen Vorhersagekriterien hinsichtlich Mutationen an den *MSH2* und *MLH1*-Genen, wurden sodann die revidierten Bethesda Kriterien, oder auch Bethesda II Kriterien, aufgestellt. Diese Kriterien gelten nunmehr als State of the Art und werden als Grundlage für weiterführende diagnostische Verfahren herangezogen. Eine Mikrosatellitenanalyse sollte bei Vorliegen eines der nachstehenden Kriterien durchgeführt werden [22].

<b>Bethesda II – Kriterien:</b>
1. Kolon- oder Rektumkarzinom vor dem 50. Lebensjahr.
2. Synchrone oder metachrone Kolon-/Rektumkarzinome oder andere Lynch-Syndrom assoziierte Tumoren unabhängig vom Alter.
3. Kolon- oder Rektumkarzinom mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität vor dem 60. Lebensjahr.
4. Patient mit einem Kolon-/Rektumkarzinom und einem erstgradig Verwandten mit einem Kolon-/Rektumkarzinom oder Lynchsyndrom assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr bei der Diagnose
5. Patient mit einem Kolon-/Rektumkarzinom und zwei oder mehr erst oder zweitgradig Verwandte mit einem Kolo-/Rektumkarzinom oder Lynch-Syndrom assoziierten Tumor unabhängig vom Alter.

**Tab.5: Revidierte Bethesda Kriterien (ein Kriterium muss erfüllt sein)**

Die Aussagekraft der revidierten Bethesda Kriterien wird allgemein als gut bezeichnet, insbesondere im Hinblick auf die Tatsache, dass heute im Regelfall eine genetische Abklärung, eben aufgrund der Kriterien, folgt.

#### **1.13.1.5. Diagnostisches Vorgehen:**

Die derzeitige Vorgehensweise gründet sich in der Regel auf die Feststellung der klinischen Symptome in Verbindung mit einer ausführlichen Familien- und Stammbaumanamnese. Erst danach wird eine weiterführende Untersuchung empfohlen, wobei ein ausführliches Beratungsgespräch **vor** der DNA Analyse erfolgt. Dem humangenetischen Beratungsgespräch kommt zentrale Bedeutung zu. Weit über die fachliche Information hinaus, besteht der Bedarf besonderen Einfühlungsvermögens und sozialer Kompetenz. Der/die Ratsuchende befindet sich in einer psychisch belastenden Situation und ist sich häufig nicht im Klaren darüber, ob er/sie überhaupt eine Diagnose wissen will, ändert doch die Tatsache, an einem erblichen Tumorsyndrom zu leiden, das gesamte Leben. Somit trägt der

beratende Arzt hohe Verantwortung und ist gehalten, zu beraten, ohne zu beeinflussen. Wie eingangs erwähnt, finden auch nicht alle Fälle, bei denen die Voraussetzungen nach den Bethesda Kriterien und der positiven Anamnesen gegeben sind, ihre Bestätigung durch weiterführende, genetische Verfahren. Gerade dieser Umstand bildet einen zentralen Punkt der vorliegenden Arbeit.

#### **Weiterführende Untersuchungen:**

- Immunhistochemie des Tumorgewebes (z.B. Verlust von *MLH1* und *MSH2*-Proteinen)
- Untersuchung der Mikrosatelliteninstabilität aus Tumorgewebe (hier werden fünf Marker bestimmt, von denen mehr als zwei Veränderungen aufweisen müssen, um einen positiven Test zu ergeben). Die Marker sind: BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 und D17S250.
- Mutationsanalyse der DNA aus EDTA-Blut (der eine umfassende Aufklärung vorangeht) durch Sequenzierung.
- Ein diagnostisch wertvolles Surrogat -Parameter ist die Bestimmung der V600E Mutation im BRAF-Gen. Mutationen sprechen **gegen** eine Keimbahnmutation, d.h. gegen das Vorliegen eines Lynch-Syndroms und im Gegenzug für ein sporadisches kolorektales Karzinom. Ein positives Untersuchungsergebnis gibt diesbezüglich einen Hinweis [16,26].

Folgende Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der vorangeführten Untersuchungsmethoden sind zu beachten: Die Immunhistochemie ist nicht aussagekräftig bei missense-Mutationen (Codierung für eine alternative Aminosäure) oder spät trunkierten (abgebrochenen/verkürzten) Proteinen. Eine negative IHC ist somit kein endgültiger Beweis gegen das Vorliegen eines Lynch-Syndroms. *MLH1* Mutationen führen nicht immer zu Funktionsausfällen. 34% der Tumoren zeigen eine schwache *MLH1* Expression. Die Immunhistochemie und die MSI sind als ergänzende Verfahren zu verstehen.

In die diagnostischen und therapeutischen Überlegungen ist auch die Möglichkeit des Vorliegens eines Keimbahnmosaiks einzubeziehen. Bei einem Mosaik ist nur ein Teil der Zellen eines Individuums betroffen, bei einem Keimbahnmosaik somit nur ein Teil der Keimzellen, diese sind also heterozygot.

### 1.13.1.6. Beispiel eines aktuellen diagnostischen Algorithmus:

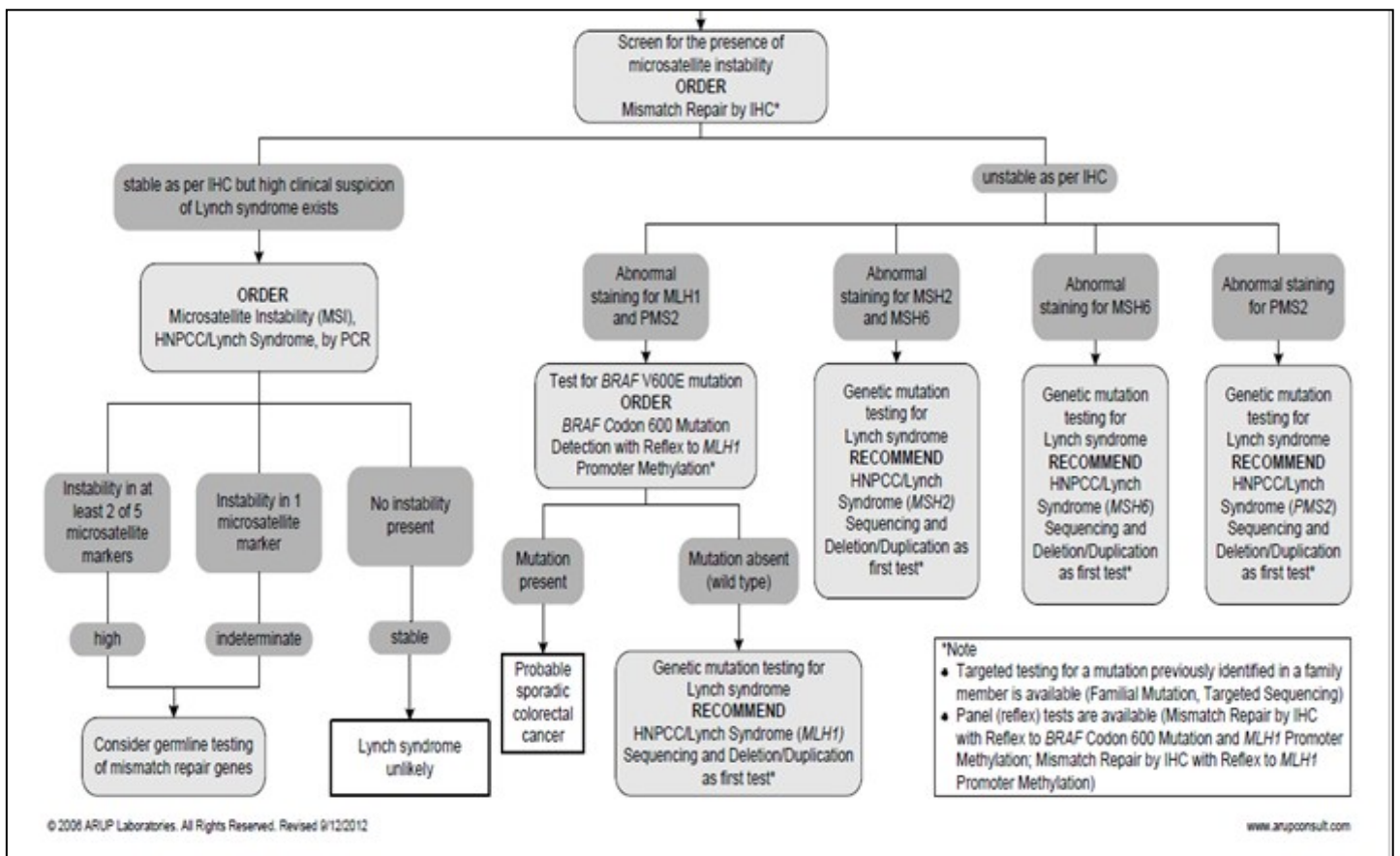


Abb.12 Diagnostischer Algorithmus [42].

In der pathologischen Untersuchung präsentiert sich das Lynch-Syndrom assoziierte Adenom des Kolons als frühzeitig auftretend, größer, villöser und durch höhergradige Dysplasien gekennzeichnet. Auch wurde eine geringere Proliferationsrate festgestellt. Auch tritt das Siegelringkarzinom häufiger auf, als

bei den sporadischen Formen und es sind ebenfalls häufiger muzinöse Strukturen festzustellen [22].

Ergänzend zu dem in der Tabelle dargestellten Lebenszeitrisiko, als Merkmalsträger an einem Malignom zu erkranken, veranschaulicht die nachstehende Darstellung, das Erkrankungsrisiko, bezogen auf die durch Mutation betroffenen Gene. Angeführt sind das kolorektale Karzinom, sowie assoziierte Tumorerkrankungen (siehe Pkt. 1.13.1.2.) insgesamt.

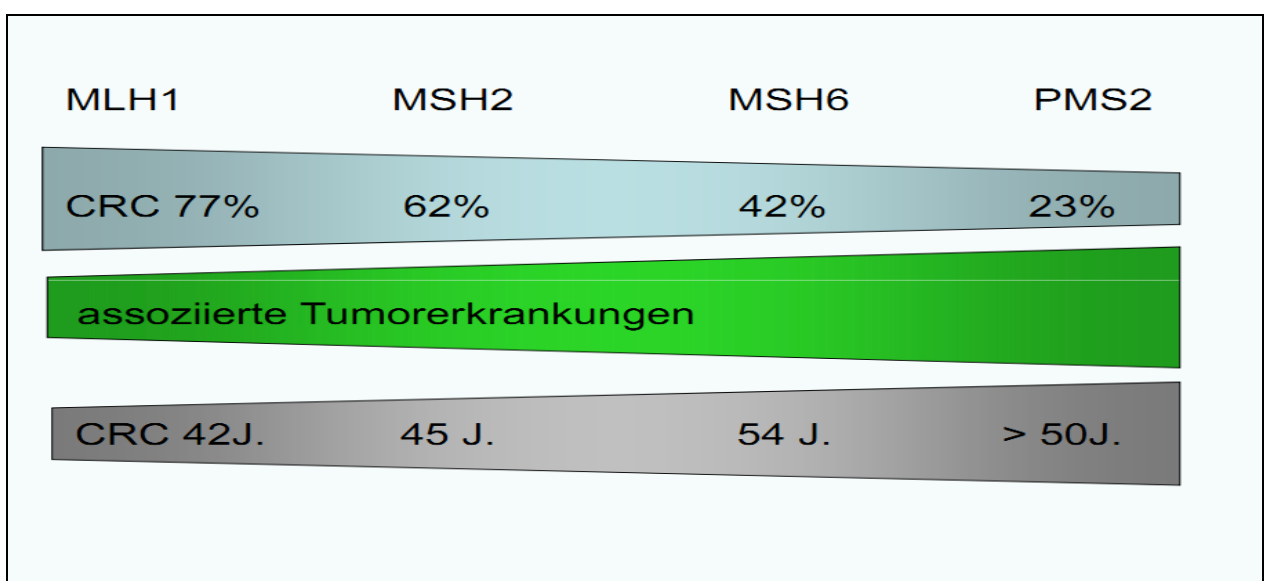


Abb.13 Lebenszeitrisiko in Abhängigkeit vom betroffenen Gen [30].

### 1.13.1.6. Geschlechtsunterschiede bei MMR Genen

Von Bedeutung ist auch der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Genveränderungen. Unterschiede im Lebenszeitrisiko hinsichtlich der Entstehung von kolorektalen Karzinomen (siehe Tab.5), führte diesbezüglich zu intensiven Forschungen. Es scheint gesichert, dass ein protektiver Einfluß von Östrogenen besteht, wobei Untersuchungen zeigten, dass ein erhöhter Östrogenspiegel die Expression von MLH1 in Zellen des Colon fördert, nicht jedoch die Expression von MSH2. Diese selektive Hormonwirkung wäre auch mit der Tatsache vereinbar, dass Frauen mit Lynch-Syndrom zwar seltener kolorektale Karzinome entwickeln

als Männer mit Lynch-Syndrom, gegenüber der Normalbevölkerung aber dennoch ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen [27].

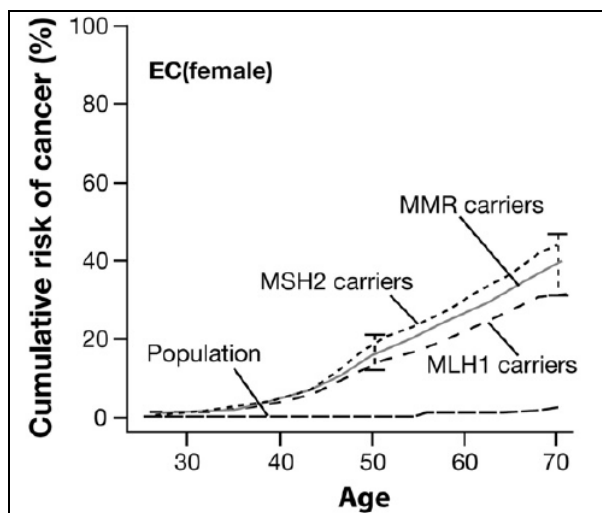
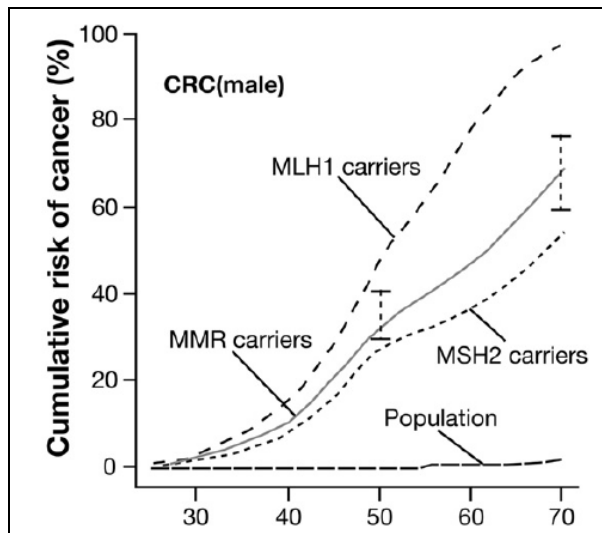


Abb.14 Geschlecht und Risiko [43].

### 1.13.1.7. Vorsorgerichtlinien

Um Personen, die am Lynch-Syndrom leiden eine optimale Vorsorge zu gewährleisten, wurden Richtlinien erstellt, die ein Auftreten von Malignomen verhindern bzw. eine möglichst frühzeitige und somit einem kurativen therapeutischen Vorgehen zugängliche Therapie ermöglichen. Die nachstehende Übersicht gibt eine Orientierung über die jährlichen Vorsorgeuntersuchungen [16].

**Jährliche Koloskopie:** Bei Männern mit Mutationen im *MLH1*-Gen ab dem 20. Lebensjahr, bei Mutationen im *MSH6*-Gen ab dem 30. bis 35. Lebensjahr, in den anderen Fällen ab dem 25. Lebensjahr.

**1- bis 2- jährliche Gastroskopie** ab dem 35. Lebensjahr

**Jährliche Gynäkologische Vorsorge** ab dem 25. Lebensjahr mittels transvaginalen Ultraschall und Aspirationszytologie. Bei Frauen mit Mutationen im *MSH6*-Gen ist ab dem 50. Lebensjahr eine operative Prävention im Sinne einer Entfernung der Gebärmutter zu diskutieren.

**Jährliche Oberbauchsonographie** unter Einbeziehung von Nieren und ableitenden Harnwegen.

Bei Mutationen in den Genen *MSH6* und *PSM2* können ein späterer Beginn und längere Untersuchungsintervalle in Erwägung gezogen werden (siehe Pkt.1.13.1.4.2.)

## **2. Zusammenfassung und Zielsetzung**

Kolorektale Karzinome sind die jeweils zweithäufigsten malignen Erkrankungen bei Mann und Frau und repräsentieren 95% der bösartigen Darmtumoren. Während der überwiegende Teil der KRK sporadisch entsteht, ist in 5% aller Fälle das Lynch-Syndrom, das statistisch häufigste hereditäre KRK-assoziierte Tumorsyndrom, für die Erkrankung verantwortlich.

Typisch für das Lynch-Syndrom ist, neben dem KRK, das Auftreten assoziierter maligner Erkrankungen, bevorzugt am Endometrium, Leber, Galle, Bauchspeicheldrüse, den Ovarien, ableitenden Harnwegen –und in seltenen

Fällen- dem ZNS. Die Weitergabe folgt dem autosomal dominanten Erbgang, mit hoher Penetranz. Die Hintergründe des Lynch Syndroms sind heute weitgehend verstanden. Keimbahnmutationen in Mismatch Repair (MMR)-Genen, beeinflussen die Expression von DNA-Reparaturproteinen. Eine auf Familienanamnese und Beachtung der Amsterdam II bzw. Bethesdakriterien beruhende und durch Immunhistochemie, genetische Verfahren und Beratung ergänzte Diagnostik, sowie engmaschige Observanz, sind für das Überleben der betroffenen Patienten von essentieller Bedeutung.

Die technischen Fortschritte der jüngeren Vergangenheit haben die diagnostischen Möglichkeiten zwar generell verbessert, aber gleichzeitig die Komplexität der Lynch-Diagnostik vergrößert. Hinzu kommt noch das Vorhandensein eines diagnostischen Fensters, sodass also auch heute noch nicht alle Lynch-Verdachtsfälle bestätigbar sind. Diese Umstände induzieren die Verfügbarkeit einer zeitgemäßen und den spezifischen Anforderungen entsprechenden, automationsunterstützten Verwaltung der Patientendaten mit Analysetool.

Je früher und je sicherer wir die zutreffende Diagnose stellen können, umso eher ist eine effektive Behandlung der betroffenen PatientInnen möglich.

## **2.1. Ziele dieser Arbeit:**

- Darstellung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse betreffend das Lynch-Syndrom
- Planung und Erstellung einer Datenbank für Patienten mit Verdacht auf Lynch-Syndrom
- Mit der Datenbank soll es möglich sein, Auftreten, Art und Lokalisation von Tumorerkrankungen, Diagnostik, Therapie und Outcome, weiters familiäre Angaben, Begleiterkrankungen und Altersverteilung zu dokumentieren. Es ist beabsichtigt, diese Angaben mit molekulargenetischen Markern, wie Mutationen und Polymorphismen, vergleichen zu können. Mit diesen Daten

soll es einerseits möglich sein, eine Risikoabschätzung für mit dem Lynch-Syndrom assoziierte Tumore in unserem Kollektiv zu beschreiben. Andererseits sollen Polymorphismen genauer untersucht werden können, die bei Patienten ohne Keimbahnmutation identifiziert wurden, die aber eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein erbliches Syndrom aufweisen.

- Erprobung der Datenbank hinsichtlich ihrer Funktionsweise, ihrer Benutzerfreundlichkeit und ihrer technischen Möglichkeiten, anhand ausgewählter Fälle, aus dem Patientenkollektiv des Instituts für Humangenetik
- Gegenüberstellender Vergleich zwischen der bisherigen Vorgehensweise und der erstellten Datenbank, hinsichtlich der Speicherung, Verwaltung und Verwendung von Patientendaten.
- Transparente Darstellung etwaiger Vorteile bzw. Nachteile der beiden Systeme
- Ausblick auf zukünftige Möglichkeiten in der Patientendatenverwaltung

## **2.2. Patienten und Methoden:**

- Analyse der Fälle von Patienten mit Verdacht auf Lynch-Syndrom, die am Institut für Humangenetik Graz, in den Jahren 2006 bis 2013 beraten wurden.
- Erstellung der Datenbank nach der EMR-Systematik, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Maschinenbau und Betriebsinformatik der Technischen Universität Graz
- Exemplarische Darstellung von repräsentativen Patientendatensätzen, Einpflegen in das System und praktische Erprobung der Datenbank
- Erfassung und Darstellung der gewonnenen Erkenntnisse

### **3. Die Datenbank**

#### **3.1. Grundsatzertwägungen**

Der Fortschritt auf dem Gebiet der humangenetischen Diagnostikmöglichkeiten bedingt einen rasch zunehmenden Anfall von Patientendaten. Die Sammlung und Aufbewahrung dieser Daten ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn sich daraus Nutzen erzielen lässt. Das unstrukturierte Anhäufen von wissenschaftlichen Daten alleine ist sinnlos. Im Bereich der Forschung sind wissenschaftliche Daten jedoch eine nicht wegdenkbare Voraussetzung. Erst eine ausreichende Datenlage ermöglicht die Abschätzung von Tatsachen, die zur Untermauerung (oder dem Verwerfen) einer wissenschaftlichen Annahme erforderlich sind. Grundbedingung ist daher, die wissenschaftlichen Daten in einer Form aufzubewahren, die es ermöglicht, auf sie, in automationsunterstützter, standardisierter und reproduzierbarer Weise zuzugreifen. Voraussetzung hierfür ist das Vorhandensein einer modernen Datenbank.

##### **3.1.1. Ziel der Errichtung einer Datenbank**

Im gegenständlichen Fall werden die Errichtung einer modernen technischen Voraussetzung zur strukturierten Speicherung und Verarbeitung von patientenbezogenen, klinischen Datensätzen und die Möglichkeit zur Analyse dieser Daten angestrebt. Ziel ist dabei die Nutzung dieser Daten zur weiteren Erforschung des Lynch-Syndroms, sowie in weiterer Folge von anderen genetischen Erkrankungen, und weiter gegebenenfalls die Unterstützung der Entwicklung neuer Therapieansätze und deren Evaluierung.

##### **3.1.2. Nichtziel des konkreten Projekts**

Dem Titel der vorliegenden Arbeit entsprechend, werden nur Patientendatensätze mit Bezug zum Lynch-Syndrom in die Datenbank eingepflegt, wobei der primäre Nutzen in der analytischen Verwertbarkeit der Datensätze liegt. Dessen ungeachtet, sind weitere, auf spezifische Erkrankungen fokussierte

Datenbankprojekte angedacht. Die grundsätzlichen Erwägungen hinsichtlich der Vorteile einer systembasierten Datenverwaltung sind jedoch auf weitere Patienten anwendbar.

### **3.1.3. Datenqualität und Datensicherheit**

Nicht nur das Vorhandensein, die Ordnung und Abrufbarkeit von klinischen Daten, sondern auch deren Qualität und Sicherheit sind notwendige Voraussetzungen. Hinsichtlich der Qualität ist es erforderlich, Eingabestandards zu definieren, die die nachträgliche Vergleichbarkeit der Dateninhalte garantieren. Dies betrifft beispielsweise die standardisierte Schreibweise von Diagnosen. Die Datenbanknutzer müssen eine gemeinsame Sprache sprechen, die Missverständnisse ausschließt. Aber auch die Frage der Berechtigungsvergaben zur Eingabe und zur Nutzung von Datensätzen fällt in diesen Bereich. Jeder Datensatz muss hinsichtlich seiner Herkunft nachvollziehbar sein (vergleichbar einem Stammbaum) und einem Evaluationsprozess unterliegen, der eine entsprechende Aktualität garantiert.

Darüber hinaus unterliegen personenbezogene Daten entsprechend strengen gesetzlichen Bestimmungen [33]. Jede Person, deren Daten automationsunterstützt gespeichert werden, hat Anspruch darauf, dass keine unbefugten Personen Zugang zu diesen Daten erhalten (Zugangsbeschränkung) und dass auf Verlangen Berechtigter, eine Löschung der Datensätze erfolgt. Über die rechtlichen Bestimmungen des Datenschutzgesetzes (DSG 2000) hinaus, berührt eine Sammlung von Patientendaten aber auch den Bereich der beruflichen, medizinischen Ethik. Daher sind in diesem Fall, besonders hohe Maßstäbe hinsichtlich der Qualität und Sicherheit der Daten anzulegen.

### 3.2. Das Entity Relationship Model

Die grundlegende Planung der humangenetischen Datenbank erfolgte mittels des Entity Relationship Models [31]. Das ERM wurde 1976 vom taiwanesischen Informatiker Peter Chen vorgestellt. Dieses Modell, in der deutschen Übersetzung als „Gegenstands – Beziehungs -Modell“ beschrieben, dient dazu, innerhalb eines Projekts, einen Ausschnitt der realen Welt zu beschreiben. Der wesentliche Zweck liegt darin, eine Verständigung zwischen dem (zukünftigen) Anwender und dem Entwickler -einer Datenbank, in der Phase der Anwendungsentwicklung herzustellen, sowie in der Implementierungsphase eine Grundlage für das Design zu bieten.

Das Modell besteht aus einer Graphik (ER – Diagramm) und einer Beschreibung der darin enthaltenen Elemente.

In der konzeptionellen Phase wird dabei nur auf die sachlichen Grundlagen (Anforderungen) eingegangen, nicht auf die technischen Sachverhalte oder Fragen.

Die Ausarbeitung des Diagramms stellt die Grundlage der späteren Datenbank dar und muss mit entsprechender Genauigkeit und unter Abwägung aller Notwendigkeiten und Voraussetzungen erfolgen, da nur jene Details, die im Diagramm Berücksichtigung finden, später in der realen Datenbank umgesetzt werden können [31].

#### 3.2.1. Elemente und Grundlagen des ERM

Mit dem Begriff „**Entität**“ (dt. Instanz) wird ein Objekt oder Ding der realen oder virtuellen Welt beschrieben, für das Informationen gespeichert werden. Jede Entität ist von einem bestimmten Entitätstyp [31, 32].

Die **Beziehung** (Beziehungsinstanz) ist ein Tupel (Sammlung von Attributen) von Entitäten. Jede Beziehung (Relationship) kann einem bestimmten Beziehungstyp zugeordnet werden. Beziehungen zwischen denselben Typen von Entitäten gehören zum selben Beziehungstyp.

Das **Attribut** definiert eine Eigenschaft von Entitäten oder Beziehungstypen.

Die **Rolle** dokumentiert die Aufgaben einer Entität in einer Beziehung.

Mit den genannten Begriffen lassen sich auch komplexe Vorgänge abstrahieren und grafisch darstellen. Ohne den Rahmen der vorliegenden Arbeit in technischer Hinsicht sprengen zu wollen, soll die Systematik anhand eines einfachen Beispiels dargestellt werden:

Analysiert man den „einfachen“ Satz: „*Der Professor hält eine Vorlesung*“, so sind der Professor und die Vorlesung jeweils eine Entität. Die Rolle des Professors ist es, die Vorlesung zu halten. Die Vorlesung hat einen Titel und einen Zeitplan. Titel und Zeitplan sind Attribute. Auch der Professor lässt sich durch Attribute näher bestimmen. Er hat einen Namen, ein bestimmtes Fach und ggf. auch eine Zimmer- oder Telefonnummer. Die Beziehung zwischen der Vorlesung und dem Professor ist das Lesen (das Halten) der Vorlesung. An dieser Beziehung können prinzipiell beliebig viele (n) Entitäten teilhaben. In diesem Fall ist es notwendig, die Rolle jeder einzelnen Entität in der Beziehung konkret zu definieren [31].

Abschließend und vereinfacht ausgedrückt, werden die Elemente des EMR, entsprechend der geltenden Regeln, zueinander in Beziehung gesetzt und ergeben einen (meist) komplexen, aber übersichtlichen Bauplan für eine Anwendung [35]. Die ausführliche Interaktion zwischen künftigem Anwender und Ausführendem, in deren Rahmen die Anforderungen und Notwendigkeiten definiert und in der Grafik visualisiert werden, entsteht so die funktionelle Grundlage des geplanten Systems. Wie eingangs erwähnt, ist es allerdings essentiell, seitens des künftigen Anwenders, alle Eventualitäten der späteren Arbeit mit dem System zu erfassen und dem Designer mitzuteilen. Diese Rolle fällt ausschließlich diesem zu und kann vom „technischen Fachmann“ nicht übernommen werden. Fehlen einzelne Elemente, so sind nachträgliche Reparaturen aufwändig [31].

### 3.3. Umfang der Datensätze

Das Institut für Humangenetik determinierte, unter Einbeziehung der Vorschläge des Instituts für Pathologie, den Umfang der Patientendatensätze. Die Handhabbarkeit hinsichtlich der Eingabe der Daten und der Übersichtlichkeit bei der Datenverwaltung wurden dabei ebenso berücksichtigt, wie die notwendige Vollständigkeit der relevanten Informationen.

Dabei wurde rasch klar, dass die Verwendung von Begriffen mit großer Sorgfalt und Präzision zu geschehen hat. Sowohl die Anwender als auch die Programmierer müssen sich klar darüber sein, was mit einem Terminus konkret gemeint ist, wie er zu verwenden, was konkret ausgedrückt werden soll. Beispielhaft sei hier der Begriff „Befund“ angeführt. Ein Befund ist definiert als *Gesamtheit der durch einen Arzt erhobenen, körperlichen und psychischen Erscheinungen eines Patienten* [34]. Der Begriff wird aber auch als Synonym für eine Diagnose verwendet, oder als Teil eines Gesamtbefunds (*„der bioptische Befund war negativ“*).

Weiters wurden einige in der Liste enthaltene Elemente, die ursprünglich als Entität gesehen wurden, aus Gründen der Systematik und Praktikabilität, anderen Entitäten untergeordnet, oder als Attribut oder Rolle neu bewertet. So wurde z.B. der „Zuweiser“ ursprünglich als Attribut der Entität „Personenbezogene Daten“ zugeordnet, später aber als eigene Entität festgelegt. Nachstehend sind wichtige Entitäten angeführt. Der Bereich der Stammbaumanalyse wird zur Veranschaulichung erschöpfend dargestellt.

#### 3.3.1. Liste wichtiger Entitäten (exemplarisch)

##### 1. Personenbezogene Daten

ID / Patientencode

Geschlecht

Geburtsdatum

Alter

## 2. Zuweiser

Arzt, Krankenanstalt, Organisationseinheit, sonstige Institution.

## 3. Stammbaumanalyse

### 3.1. Stammbaum

Lynch assoziierte Tumore (Ja/nein)

### 3.2. Familienmitglieder bereits am Institut bekannt (Ja/nein)

(wenn ja: Angabe des Verwandtschaftsverhältnisses)

### 3.3. Positive Familienanamnese (ja/nein)

### 3.4. Amsterdam-Kriterien erfüllt (ja/nein)

### 3.5. Bethesda-I-Kriterien erfüllt (ja/nein)

### 3.6. Bethesda-II-Kriterien erfüllt (ja/nein)

## 4. Klinische Daten

Dieser Bereich enthält sämtliche Informationen zur Krankheitsgeschichte des Patienten, aber nicht jene Befunde, die am Institut für Humangenetik erstellt wurden. Darunter fallen auch die Histologie, sowie etwaige weitere Tumore.

## 5. Molekulargenetische Daten

In diesem Bereich sind die Befunde **verzeichnet**, die am Institut für Humangenetik erstellt wurden.

## 6. Vorsorgeuntersuchung

### **3.3.2. Zusammenführung**

Die überarbeitete Liste der Entitäten mit ihren Attributen wurde anschließend mit den Rollen zusammengeführt. Für die Erstellung des Diagramms wurden Handskizzen angefertigt bzw. wurde mit Metaplan-Kärtchen gearbeitet. Die endgültige Diagrammerstellung erfolgte dann am PC.

Nach der Erstellung des Diagramms erfolgte die Übergabe an den Programmierer an der TU-Graz.

#### **3.3.2.1. Planungsbeispiele und Erläuterung der Arbeitsschritte**

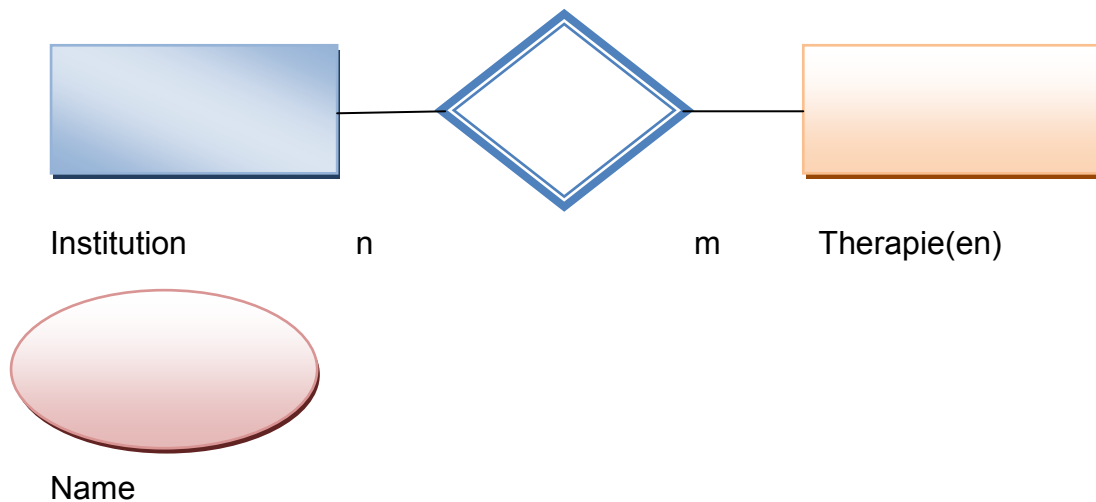
Anhand nachfolgender Elemente soll eine Erklärung des angewendeten Systems zur Planung der Datenbank gegeben werden.

Blaue Metaplan-Kärtchen wurden zur Darstellung von Entitäten verwendet, gelbe Kärtchen für die Attribute. In der elektronischen Darstellung wurde PowerPoint® verwendet, die Attribute wurden oval ausgeführt. Die Verbindungslinien und Rauten symbolisieren die Abhängigkeiten und Beziehungen. Die „n, m und 1“ Symbolik stammt aus der Mathematik und bedeuten: 1 für genau eine/s, n für ein Vielfaches, n:m Vielfache zu Vielfachen.

Beispiel: Die Entität „Institution“ hat eine Beziehung zu einem bestimmten, aber auch zu „n“-vielen Patienten. Es existiert also genau eine bestimmte Institution, aber undefiniert viele beziehungs habende Patienten. (1:n – Beziehung)

Der Institution wird ein Attribut mit der Bezeichnung „Name“ zugewiesen. Somit ist die (genau eine) Institution mit (genau) einem Namen charakterisiert.

Funktionell weist die Institution „n“-viele Patienten zu einer Therapie zu (Rolle). Da eine Mehrzahl von Institutionen Patienten zu Therapien zuweist, besteht zwischen den verschiedenen Institutionen (n) und den verschiedenen Therapien (Radiatio, Chemotherapie, chirurgische Therapie etc.) (m) eine Beziehung „Viele zu Vielen“ also n:m [31]. Im u.a. Beispiel ist der Entität „Institution“ das Attribut „Name“ beigefügt.



**Abb.15 Beziehungsbeispiel**

Die Rollen werden erforderlichenfalls durch Beifügungen erläutert, die die Funktionalität wiedergeben. Als Beispiel kann hier wieder die „Institution“ genommen werden, sie „weist Patienten zu“ sie „erhält Befunde“ etc.

Beim ersten Workshop an der TU Graz-IMB wurde eine Grundstruktur mittels Metaplansystem am Whiteboard erstellt. Im Anschluss erfolgte die Zeichnung am PC mittels PowerPoint®. Der Bereich verwandtschaftlicher Beziehungen (Stammbaum) wurde dabei aus Übersichtsgründen zunächst nicht einbezogen.

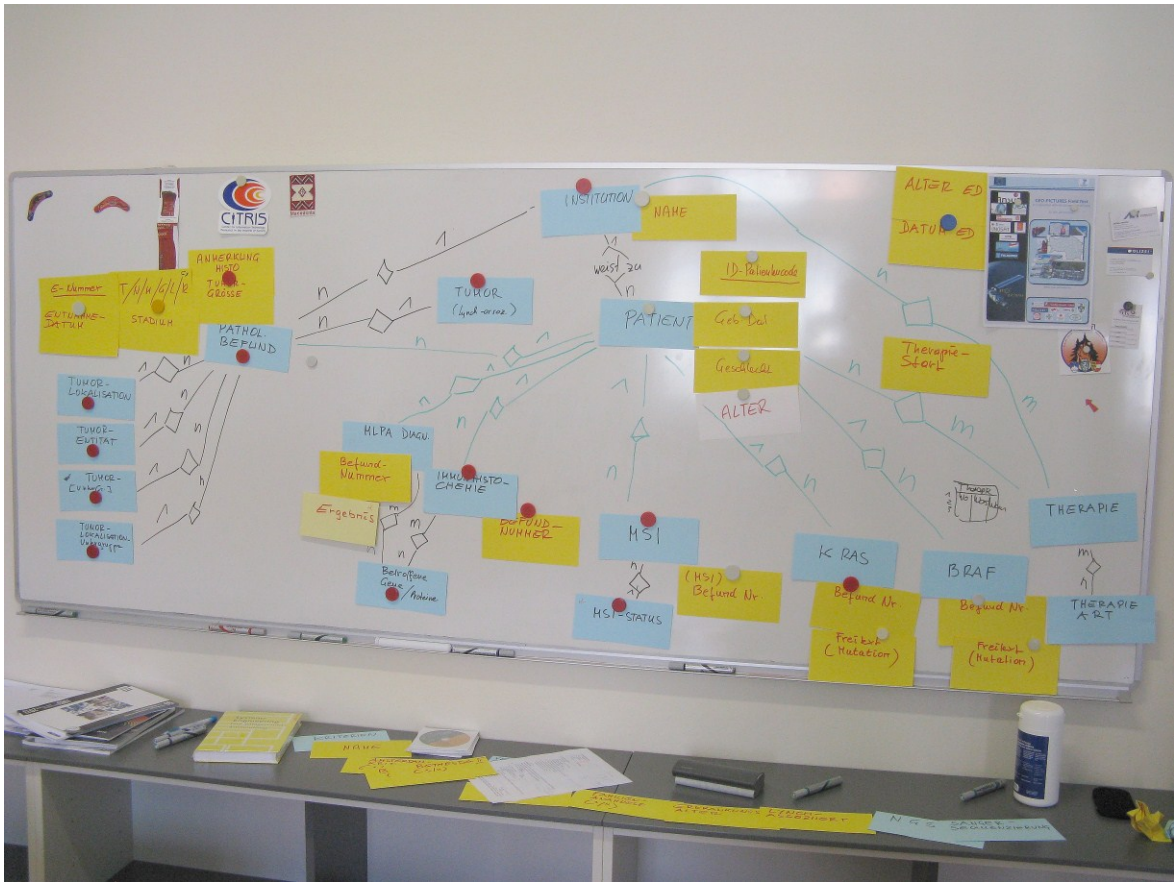
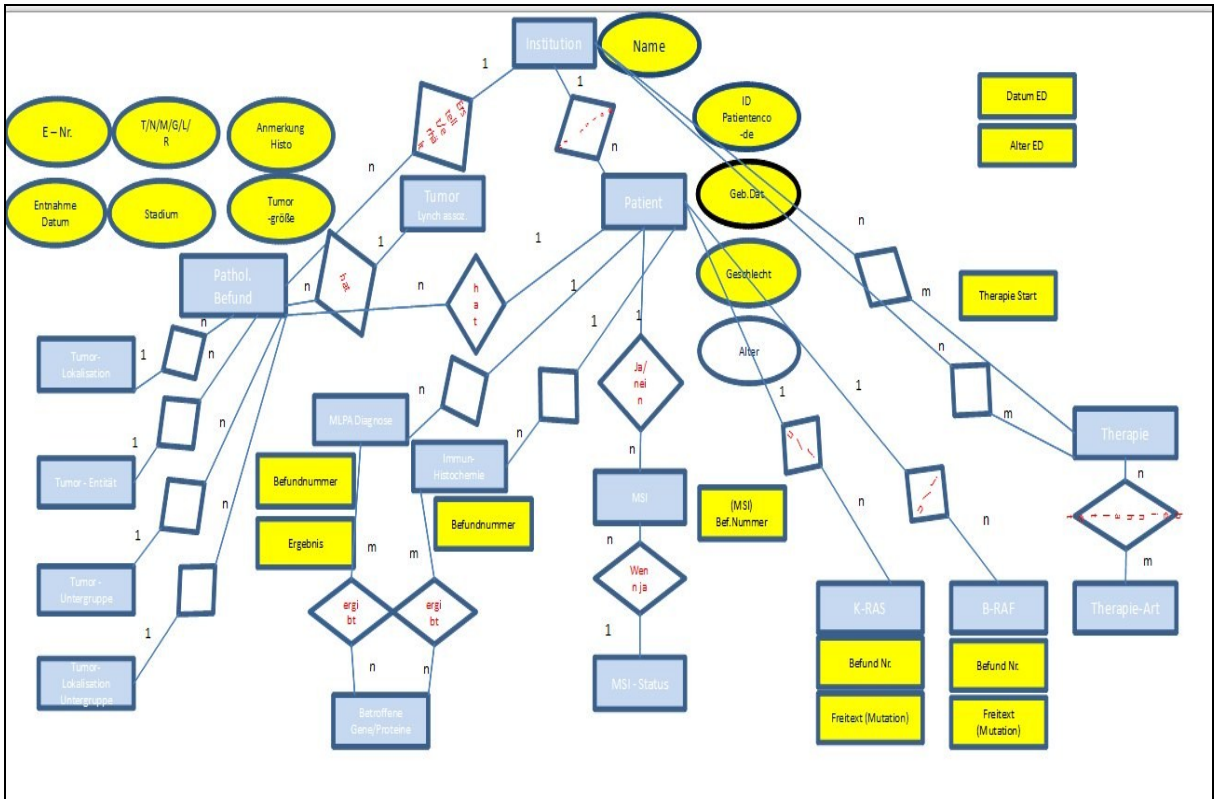


Abb. 16 Diagrammerstellung am Whiteboard



**Abb.17** Erstkonzept des Diagramms mittels PowerPoint®

Im zweiten Workshop wurde das erstellte Modell diskutiert und evaluiert. Im Zuge der Diskussion wurden die Elemente im Kontext zur klinisch-analytischen Praxis hinsichtlich ihrer Funktion, Bedeutung und Beziehung zueinander, unter Berücksichtigung des diagnostischen Algorithmus analysiert und gegebenenfalls neu angeordnet, ersetzt oder eliminiert.

Durch diese Schritte wurde eine weitere strukturelle Vereinfachung erreicht.

### 3.4. Das Programmieren

Das „Bauen“ einer Datenbank setzt umfangreiche Qualifikationen in theoretischer und praktischer Hinsicht voraus. Über Vermittlung unserer Projektpartner an der TU, konnte in Andreas Silli, BA, eine besonders qualifizierte Person gefunden werden.

Nach Übergabe des Diagramms und der Einarbeitungsphase erfolgte die Programmierung durch Herrn Silli.

Sodann erfolgte die Übersendung der visualisierten Systematik der Datenbank und der digitalen Formularentwürfe durch den Programmierer.

### 3.5. Die Systematik der Datenbank

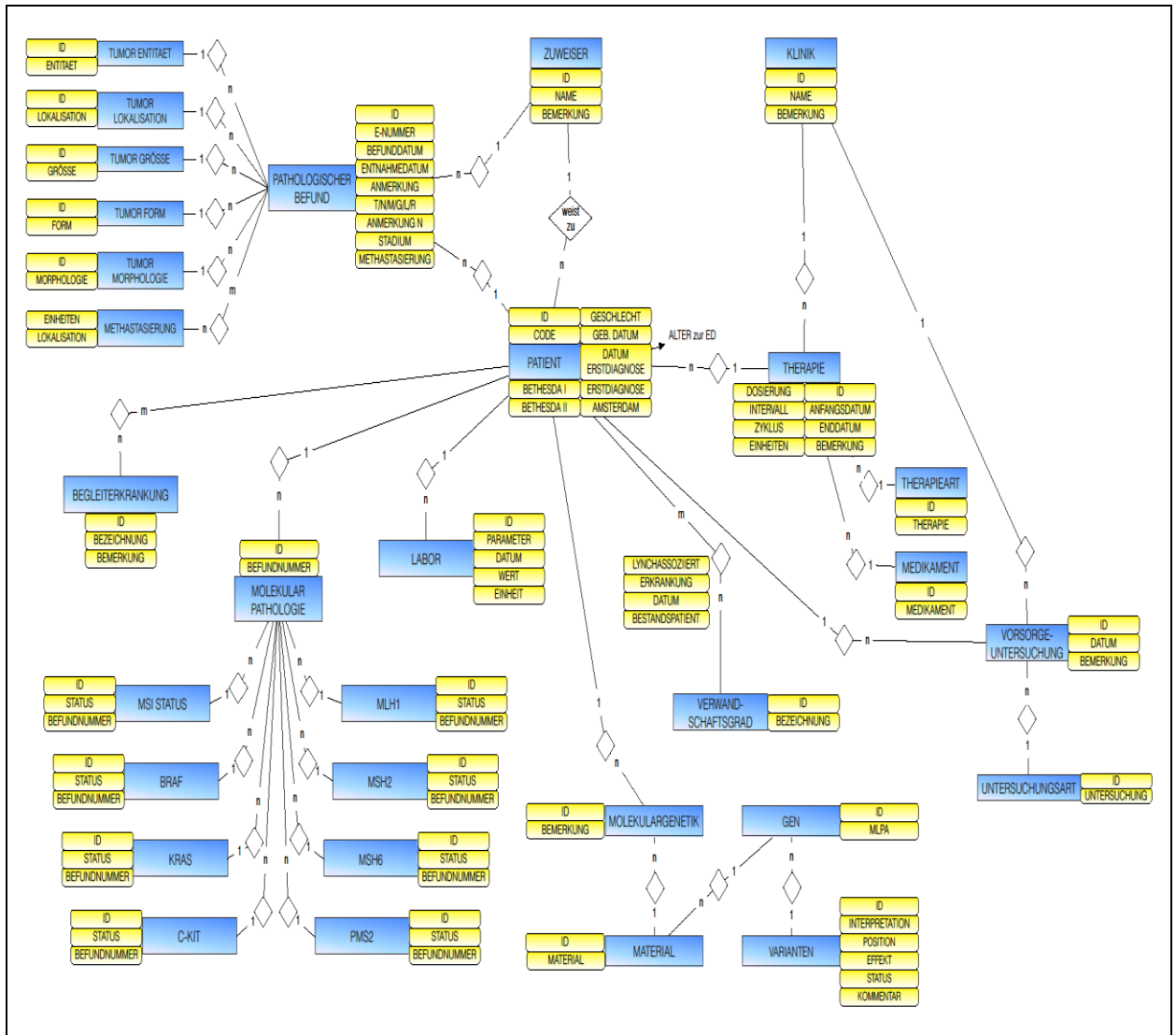


Abb.18 Systematik der Datenbank

Die  $\beta$ -Version wurde am 21.10.2013 fertiggestellt und am 31.10. 2013, am Institut für Humangenetik vorgestellt. Dabei wurden noch einige Verbesserungs- und Änderungswünsche eingebracht. Ein erster Testlauf bestätigte das Funktionieren

des Systems. Die physische Programmierung wurde am 14.01.2014 beendet und die Datenbank im Anschluss betriebsfertig gestellt.

### 3.6. Auswahl von Patientendatensätzen.

Beispielhaft soll hier ein fiktiver Patientenfall exemplarisch abgebildet werden, um die technischen Möglichkeiten, aber auch die Handhabbarkeit der Datenbank möglichst aussagekräftig dokumentieren zu können.

### 3.7. Einpflegen der ausgewählten Datensätze.

The screenshot shows a window titled 'Patient' with a sub-header 'Neuen Patienten anlegen'. The form contains the following fields and values:

CODE	XY	ID:	00
Geschlecht	männlich		
Geburtsdatum	01.01.1900	Alter zur Erstdiagnose	
Datum Erstdiagnose	01.01.2010		00 Jahre
Erstdiagnose	Exulceriertes Adenokarzinom Kolon		
Amsterdam	<input checked="" type="checkbox"/>		
Bethesda I	<input type="checkbox"/>		
Bethesda II	<input checked="" type="checkbox"/>		
Zuweiser	LKH Wolfsberg	Neu	...

Buttons: OK, abbrechen

**Abb. 19 Screenshot Maske „Neuer Patient“**

Der oa. Screenshot ist der Einstieg jeder Neuspeicherung eines Patienten in der Datenbank. Aus den bereits angeführten datenschutzrechtlichen Gründen, ist die Bezug habende Person nicht aus der Datenbank selbst ableitbar. Zur Unterscheidung der Datensätze werden die fortlaufende Nummer der Speicherung (hier 90) und die Anfangsbuchstaben (Vorname-Familiennamen) verwendet.

Alternativ wäre die Beifügung des Geburtsdatums oder eines frei wählbaren Codes möglich. Die beispielhaft dargestellten Masken sind aus Datenschutzgründen mit fiktiven Patientendaten befüllt.

Der ob. Screenshot ist der Einstieg jeder Neuspeicherung eines Patienten in der Datenbank. Aus den bereits angeführten datenschutzrechtlichen Gründen, ist die Bezug habende Person nicht aus der Datenbank selbst ableitbar. Zur Unterscheidung der Datensätze werden die fortlaufende Nummer der Speicherung (hier 90) und die Anfangsbuchstaben (Vorname-Familiename) verwendet. Alternativ wäre die Beifügung des Geburtsdatums oder eines frei wählbaren Codes möglich.

The screenshot shows a software window titled 'Erkrankungsbild'. At the top, there are input fields for 'Patient ID: 00', 'Code: XY', and 'Geburtsdatum: 01.01.1900'. Below this is a horizontal menu with tabs: 'Pathologie', 'Molekulare Pathologie', 'Labor', 'Molekulargenetik', 'Vorsorge', 'Therapie', 'Verwandtschaft', and 'Begleiterkrankung'. The 'Pathologie' tab is active, displaying a form with the following fields:

- Befundnummer: 2010-x-9999-00
- Befunddatum: 01.01.2010
- Zuweiser: LKH Wolfsberg
- Entnahmedatum: 01.10.2010
- Anmerkung zur Entnahme: Hemikolektomiepräparat links
- TNMGLR: T (3), N (b), M (0), G (b), L (x), R (2)
- Anmerkung: 0/50
- Stadium: 0
- Tumor Enttaet: Colon
- Tumor Lokalisation: Sigma
- Tumor Größe: 7 cm
- Tumor Histologie: Ac
- Tumor Morphologie: exulceriert

There is also a 'Metastasierung' section with a table for 'Lokalisation' and 'Einheiten'. At the bottom, there is a search bar with 'Kein Filter' and 'Suchen' buttons, and a 'schließen' button at the bottom right.

**Abb.20 Screenshot Maske „Pathologie“**

Die Maske „Erkrankungsbild“ stellt eine Ebene dar, die sich in weitere Unterebenen gliedert (siehe auch Abb.18 – Systematik der Datenbank). Die Unterebenen sind an den Kartenreitern ersichtlich, in der Abbildung ist der pathologische Befund des Patienten ersichtlich.

Erkrankungsbild

Patient ID:  Code:  Geburtsdatum:

Pathologie	Molekulare Pathologie	Labor	Molekulargenetik	Vorsorge	Therapie	Verwandtschaft	Begleiterkrankung
Datum	<input type="text" value="01.01.2010"/>	Parameter	<input type="text" value="CA 19-9"/>			P	<input type="text" value="90"/>
Wert	<input type="text" value="5"/>	Referenz	<input type="text" value="34"/>	Einheit	<input type="text" value="kU/l"/>	#	<input type="text" value="8"/>
Datum	<input type="text" value="01.01.2010"/>	Parameter	<input type="text" value="CEA"/>			P	<input type="text" value="90"/>
Wert	<input type="text" value="1,7"/>	Referenz	<input type="text" value="3,4"/>	Einheit	<input type="text" value="ug/l"/>	#	<input type="text" value="6"/>
Datum	<input type="text" value="01.10.2010"/>	Parameter	<input type="text" value="PSA"/>			P	<input type="text" value="90"/>
Wert	<input type="text" value="0,81"/>	Referenz	<input type="text" value="2,5"/>	Einheit	<input type="text" value="ug/l"/>	#	<input type="text" value="7"/>
Datum	<input type="text"/>	Parameter	<input type="text"/>			P	<input type="text" value="90"/>
Wert	<input type="text"/>	Referenz	<input type="text"/>	Einheit	<input type="text" value="ng/ml"/>	#	<input type="text" value="#####"/>

Datensatz: 1 von 3 | Kein Filter | Suchen

schließen

Erkrankungsbild

Patient ID:  Code:  Geburtsdatum:

Pathologie	Molekulare Pathologie	Labor	Molekulargenetik	Vorsorge	Therapie	Verwandtschaft	Begleiterkrankung				
Datum	<input type="text" value="30.11.2010"/>	Parameter	<input type="text" value="5"/>	Referenz	<input type="text" value="34"/>	Einheit	<input type="text" value="kU/l"/>	P	<input type="text" value="90"/>	#	<input type="text" value="8"/>
	<input type="text" value="30.11.2010"/>		<input type="text" value="1,7"/>		<input type="text" value="3,4"/>		<input type="text" value="ug/l"/>		<input type="text" value="90"/>		<input type="text" value="6"/>
	<input type="text" value="30.11.2010"/>		<input type="text" value="0,81"/>		<input type="text" value="2,5"/>		<input type="text" value="ug/l"/>		<input type="text" value="90"/>		<input type="text" value="7"/>
	<input type="text" value="*"/>						<input type="text" value="ng/ml"/>		<input type="text" value="90"/>		<input type="text" value="(Neu)"/>

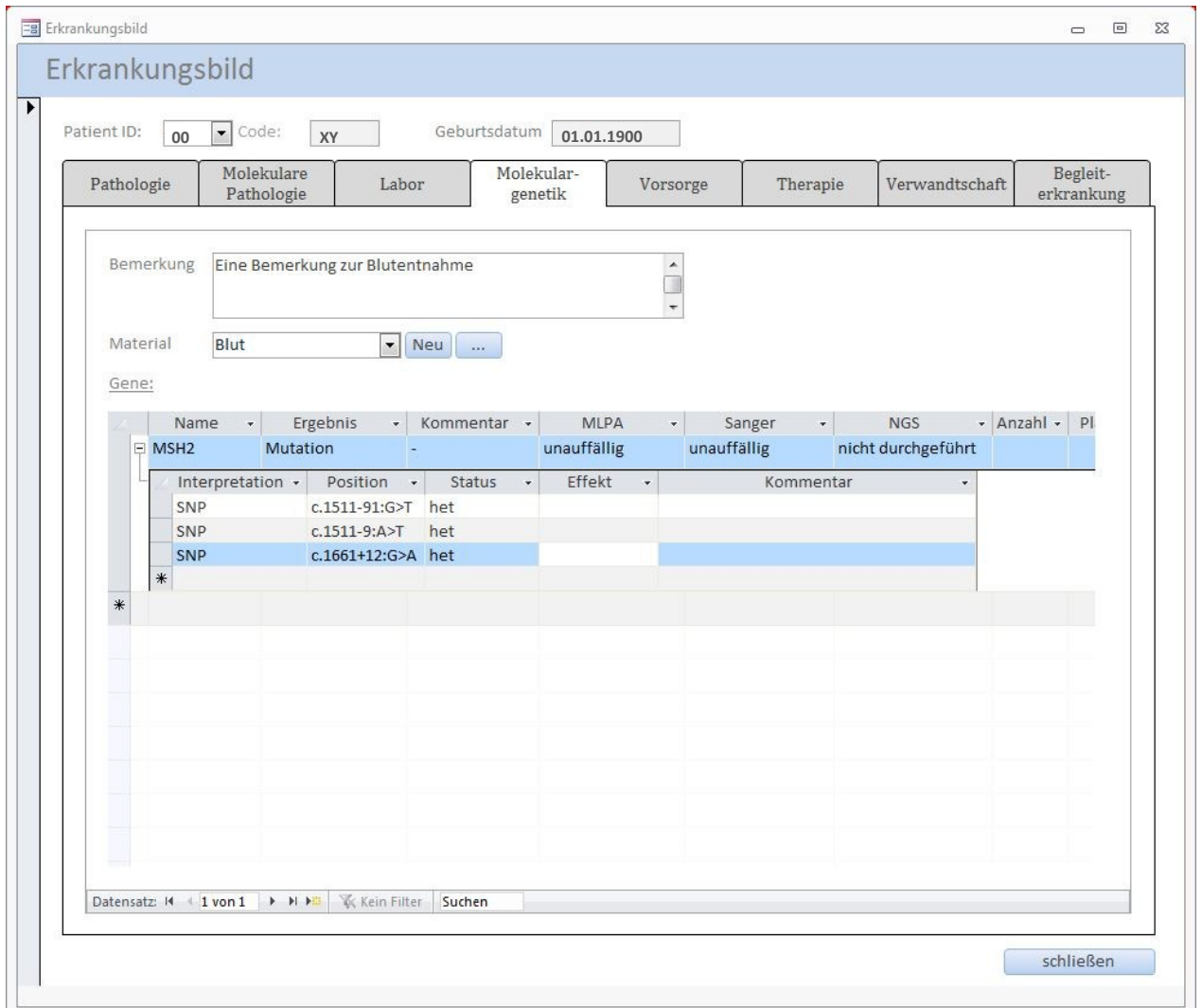
Datensatz: 1 von 3 | Kein Filter | Suchen

schließen

Abb. 21 und 22 Screenshots Masken „Labor

Beispiele zu den Laborbefunden des Beispielpatienten sind hier ersichtlich. Der Umfang der erhobenen Befunde richtet sich nach den klinischen Erwägungen. Im

gegenständlichen Fall wurden naturgemäß auch sog. Tumormarker (z.B. PSA: Prostataspezifisches Antigen) untersucht.



**Abb.23 Screenshot Maske „Molekulare Genetik“**

Die molekulargenetische Untersuchung ist in der obigen Maske dargestellt. Auf ausreichenden Platz für ergänzende Kommentare wurde entsprechend Wert gelegt. Die fehlerfreie Eingabe der Befunddetails zeigte sich erwartungsgemäß aufwändig.

**Abb.24 Screenshot Maske „Therapie“**

Entsprechendes Augenmerk wird selbstverständlich auf die Therapie des Patienten gelegt. Im gegenständlichen Falle erfolgten eine Resektion des betroffenen Darmabschnitts entsprechend der geltenden Guidelines und eine Chemotherapie. Die analytischen Möglichkeiten der Datenbank erstrecken sich somit auch auf die Beziehungen zwischen Erkrankung und Therapie, sowie Outcome.

**Abb.25 Screenshot Maske „Verwandtschaft“**

Eine besondere Herausforderung stellte die Speicherung der verwandtschaftlichen Verhältnisse dar. Es ist naheliegend, dass eine genaue Erfassung dieses Bereichs für hereditäre Erkrankungen essentiell für jede wissenschaftliche Erwägung ist. Eine Visualisierung mittels gezeichneten Stammbaums, wie in den nichtelektronischen Akten war aber suboptimal, da eine analytische Suche nicht möglich ist. Die gewählte Form der Speicherung ermöglicht nunmehr eine automatisierte Suche und jederzeit ein händisches Nachzeichnen eines Stammbaums falls erwünscht. Das in der oa. Maske ersichtliche Alter des/der Verwandten ist interaktiv basiert und korrigiert sich automatisch nach, im Gegensatz zum „Alter bei Auftreten einer Erkrankung“.

### **3.8. Suchfunktion/Analyse.**

Die Eingabemasken werden auch zur Suche nach Patientendateien verwendet, auf eigene Suchmasken kann dadurch verzichtet werden. Durch Eingabe der gewünschten Suchkriterien (z.B. Namenskürzel, aber auch anderen Details des Patientenakts) wird die entsprechende Datei ausgefiltert. Im Test ergab beispielsweise die Eingabe des Suchkriteriums Geschlecht (m) die Auflistung der zwei männlichen Beispielspatienten.

## **4. Ergebnisse und Erfahrungen**

### **4.1. Betrieb und Nutzen**

Die Vorteile der Verwendung von Datenbanken bei der Verwaltung von umfangreichen Dateien stehen grundsätzlich und von vorne herein außer Zweifel. Dies gilt mittlerweile für jeden Bereich unserer Gesellschaft. In den meisten Fällen, erfolgt die Herstellung von Datenlösungen durch spezialisierte Unternehmen, die das fertige Produkt auf dem Markt anbieten. Für die jeweiligen spezifischen Anwendungsbereiche erfolgt dann eine Anpassung des Produkts. Dabei zeigen sich systemimmanente Schwächen häufig erst in frühen Anwendungsphasen und es bedarf häufig zahlreicher und aufwändiger Nachbesserungen.

Im gegenständlichen Fall erfolgte die Implementierung einer maßgeschneiderten Lösung, bei der Techniker und Anwender von den ersten Schritten, bis zur Betriebsreife eng zusammen gearbeitet haben und durch zahlreiche Workshops und ständige Kommunikation, die bei einem solchen Projekt notwendiger Weise auftretenden Unschärfen und Probleme auf kurzem Wege beseitigen konnten.

Diese Faktoren dokumentieren sich in der praktischen Handhabung der Anwendung. Die Eingabe ist mühelos und fließend zu bewältigen, aufwändiges hin- und her schalten, zwischen einzelnen Eingabemasken entfällt. Die konsequente Anwendung von Pflichteingabefeldern erschwert bzw. verunmöglicht das Vergessen von wichtigen Daten. Vervollständigungsfelder und freie Textfelder

beschränken sich auf das Notwendige, erleichtern aber künftiges Weiterarbeiten am Programm.

Die Formulare sind übersichtlich und benutzerfreundlich gestaltet.

Im Vergleich zu dem bisher zur Anwendung gebrachten Patientenakt in Papierform ergeben sich insbesondere, folgende Vorteile:

- Datensicherheit durch Zugangsbeschränkungen
- Übersichtlichkeit, infolge Standardisierung der Eingaben
- Nachträgliche Manipulationen am Akt können automatisch protokolliert werden
- Ein und derselbe Akt ist gleichzeitig von mehreren Usern abrufbar
- Partielle Ausdrücke sind jederzeit möglich
- Platzersparnis durch Wegfall umfangreicher Papierakte
- Rasches Anlegen von neuen Patientenakten
- Minimierung menschlicher Fehler durch Pflichtfelder (s.o.)
- Erleichterung bei der wissenschaftlichen Verwertung von Daten durch Statistikfunktionen

#### **4.2. Information und Entscheidung**

Die Grundlage jeder Entscheidung und damit letztlich jeder entscheidungsbasierten Handlung ist die Information. Der Wert einer Information hängt wesentlich von ihrer Herkunft ab [36].

**Es ist daher durchaus zulässig, den Rückschluss zu ziehen, dass die Qualität des Handelns – nicht nur in der Medizin – unmittelbar abhängig von der Qualität und der Verfügbarkeit von relevanten Informationen ist.**

„Wahrnehmung ist ein komplexer Prozess der Informationsgewinnung durch die Verarbeitung von Reizen“ [37].

Das Wahrnehmen und die Verarbeitung von Informationen sind einerseits vom wahrnehmenden Individuum abhängig, andererseits von der Art und Weise, in der diese Informationen zur Verfügung gestellt werden.

Die Wahrnehmung stellt ein überaus umfangreiches Gebiet dar, das von verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen bearbeitet wurde und wird und noch bei weitem nicht erschöpfend erforscht ist bzw. in der wissenschaftlichen Gemeinschaft z.T. kontrovers diskutiert wird. Als gesichert kann jedoch gelten, dass Wahrnehmung als solche, eine individuelle Angelegenheit ist, die durch verschiedenste Umstände beeinflusst wird. Soziale Faktoren, wie die gesellschaftliche Prägung, die ethische oder moralische, ja sogar religiöse oder politische Überzeugung, oder die ethnische Zugehörigkeit spielen dabei ebenso eine Rolle wie physiologische Voraussetzungen, oder (historische und rezente) Erlebnisse.

**Vereinfachend ausgedrückt besteht ein erheblicher Unterschied zwischen dem Inhalt einer Information in materieller Hinsicht und der individuellen Verarbeitung und Bewertung derselben durch den Adressaten.**

**Je besser die Qualität der Information (in der Übermittlung) ist, umso eher reduziert sich der Spielraum persönlicher Beimessungen und individueller Verzerrungen.**

**Es bestehen daher, wie o.a., die Postulate nach Verfügbarkeit von Daten und nach Qualität derselben.**

Durch den stetigen Fortschritt in der medizinischen Forschung und der damit verbundenen Zunahme diagnostischer Möglichkeiten, fallen immer größere Mengen an patientenbezogenen Daten an. Dabei stoßen herkömmliche Methoden zur Archivierung und Bearbeitung und damit der Nutzung der Daten an ihre Grenzen. Wie bereits eingangs beschrieben, ist das bloße Anhäufen von Daten sinnlos. Nur eine geordnete Datensammlung ermöglicht gezielte Zugriffe und damit die Verwendung der Daten in sinnvoller Weise. Dies gilt sowohl in der

Diagnostik und Therapie des einzelnen Patienten, als auch in der wissenschaftlichen Arbeit (Statistik und Analyse).

Betrachten wir nun die medizinische Entscheidungsfindung im engeren Sinne, hinsichtlich notwendiger (weiterführender) Diagnostiken oder Therapien. Sobald sich der beigezogene Spezialist nicht unmittelbar – physisch mit dem Patienten und/oder dem Patientenakt auseinandersetzen kann, ist er notwendiger Weise von der Übermittlung sachbezogener Informationen abhängig. Diese Übermittlung hat in dringenden Fällen möglichst ohne zeitlichen Verzug zu erfolgen. Im Idealfall liegen beiden Seiten die gleichen Informationen in der gleichen Qualität und im gleichen Umfang vor. Dieses Postulat kann, bei örtlicher Differenz zwischen beiden Seiten, derzeit nur EDV – gestützt erfolgen. Liegen nunmehr dem Beurteiler die elektronischen Unterlagen ohne Zeitverzögerung vor, so ist eine (konsiliarische) Unterstützung von entsprechender Qualität möglich, womit eine hohe diagnostische und auch therapeutische Sicherheit gegeben ist.

Ein weiterer Faktor besteht in der Unterscheidung zwischen Informationen die exakt beschrieben werden können, etwa durch Messen oder Wiegen, und solchen, die sich einer derartigen, präzisen Erfassung entziehen. Unter die erste Kategorie fällt beispielsweise die Anzahl oder der Durchmesser von Metastasen, oder ein isolierter Laborwert, unter die zweite eine histologische Abbildung oder das makroskopische Aussehen eines Organs, oder eine Lagebeziehung.

Informationen der ersten Kategorie können unter gewissen Einschränkungen auch fernmündlich weitergegeben werden, während solche der zweiten Kategorie einem erheblichen potentiellen Detailverlust unterliegen, wodurch die Gefahr besteht, dass wesentliche Inhalte falsch, unvollständig oder überhaupt nicht an den Adressaten gelangen bzw. subjektiv gefärbt werden. Eine technische Übermittlung von realen Abbildungen verhindert derartige Verluste und ermöglicht zuverlässige visuelle Beurteilungen.

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch darauf hingewiesen, dass auch die visuelle Bewertung von Subjektivität beeinflusst wird, gleichzeitig aber in diesem Bereich besonders die persönliche Erfahrung und fachliche Kompetenz des Beurteilenden zum Tragen kommt [38].

Die oben genannten Umstände sind aber auch im Lichte der forensischen und ökonomischen Entwicklung in der Medizin zu betrachten. Die Tendenz der steigenden „Klagsfreudigkeit“ in unserer Gesellschaft, postuliert gleichsam (neben den berufsethischen Erwägungen) die Implementierung von Maßnahmen zur Verhinderung von vermeidbaren Fehlern in Diagnose und Therapie, sowie der nachträglichen Beweisführung. Die rasche und qualitativ gesicherte Verfügbarkeit von medizinischen Daten, sowie die Möglichkeit zur Dokumentation von Einsichtnahmen in dieselben, dienen letztlich auch der rechtlichen Absicherung des (be-) handelnden Arztes. In ökonomischer Hinsicht erlaubt die konsequente Anwendung von modernen Datenverarbeitungssystemen in der Medizin, durch Zeitersparnis die vermehrte Konzentration des Personals auf unmittelbare ärztliche Verrichtungen und die Verringerung von verwaltungsimmanenten Bürokratien.

## **5. Ausblick auf zukünftige Möglichkeiten**

Die oben erwähnten, bereits jetzt sichtbaren Vorteile der humangenetischen Datenbank, lassen sich pro futuro durch zahlreiche, in der Zukunft liegende, Möglichkeiten ergänzen. In erster Linie sind die Vernetzung unterschiedlicher Datenbanken und der damit mögliche Informationsaustausch zwischen verschiedenen Institutionen im Blickfeld der Entwickler. Durch rasch verfügbare, valide Daten, ist der behandelnde Arzt in der Lage, schneller als bisher die richtige Diagnose zu stellen und die folgerichtige therapeutische Entscheidung zu treffen. Auch das Konsilium par distance wird dadurch ermöglicht oder erleichtert. Vernetzung bedeutet aber nicht nur die Sichtbarkeit von Daten von unterschiedlichen Standorten aus, sondern und insbesondere, die Möglichkeit der Eingabe von Befunden durch unterschiedliche Institutionen.

Weiters besteht die Möglichkeit der Entwicklung einer Datenbankfamilie, die in den unterschiedlichen Bereichen der Medizin und der medizinischen Wissenschaft angewandt werden kann und durch gegenseitige Kompatibilität nicht nur den Datenaustausch, sondern eine standardisierte Qualität dieser Daten, bei Beachtung der Datensicherheit, garantiert.

## 6. Zusammenfassung

Das Lynch-Syndrom ist das häufigste erbliche Tumorsyndrom mit besonderem Bezug zum Dickdarm. Die umfassende Erforschung dieses Krankheitsbilds, die rasche, sichere Diagnose und die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze, zählen daher ohne Zweifel, zu den wichtigen Anliegen der modernen Humanmedizin.

Mit der Errichtung der gegenständlichen Datenbank am Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz, ist gleichsam ein Schritt in Richtung zeitgemäßer und ökonomischer Verwaltung und Nutzung von medizinischen Daten, die das Lynch-Syndrom betreffen, verbunden. Durch die partnerschaftliche Zusammenarbeit der medizinischen und der technischen Disziplinen von Beginn des Projekts, bis zur Fertigstellung, wurde eine Lösung ermöglicht, die auf die speziellen Bedürfnisse der Benutzer optimal abgestimmt ist. Gleichzeitig konnten aber auch zahlreiche relevante Erkenntnisse hinsichtlich der Grundlagenarbeit an und mit medizinischen Datenbanken gewonnen werden. Diese Erkenntnisse werden in die Entwicklung weiterer Anwendungen sinnvoll eingebracht werden.

Die standardisierte Eingabe und Verwaltung, sowie die rasche und örtlich flexible Verfügbarkeit der Daten, bringt nicht nur eine Erleichterung in arbeitsökonomischer Hinsicht mit sich, sondern zeigt vor allem einen direkten Nutzen für unsere Patienten und gerade dieser Nutzen war das wesentliche Ziel dieses Projekts, im Sinne des Leitsatzes der Medizinischen Universität Graz: **„Salus Aegroti suprema Lex“** -

Zuletzt bleibt noch zu bemerken. Bei allen Vorteilen, die die Anwendung moderner technischer Methoden und Möglichkeiten mitzubringen in der Lage sind, darf keinesfalls außer Acht gelassen werden, dass der unmittelbare, zwischenmenschliche, von Empathie bestimmte Kontakt zwischen Arzt und Patient, durch nichts zu ersetzen ist und einen wesentlichen Teil jedes ärztlichen Handelns darstellt.

## Literaturverzeichnis

1. Hauser H. Das kolorektale Karzinom Teil 1., Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär und Sekundärprävention. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2004; 2: 6-11
2. Statistik Austria. Österreichisches Krebsregister, Stand 24.09.2012
3. Scheithauer Werner. Kolonrektalkarzinom: State of the Art: Innere Medizin – Kompakt 3/2007; 9-12
4. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Lehrbuch der Pathologie. Urban & Fischer Verlag, 22. September 2008
5. Schmiegl W, et al. S3-Guideline „Kolorektales Karzinom“-Evidenzbasierte Konsensuskonferenz 6./7. 6. 2004 und 8./9. Juni 2008 Ruhr Universität Bochum.
6. Ferlitsch M, et al. Empfehlung der ÖGGH zur Darmkrebsvorsorge und Nachsorge nach kolposkopischer Polypektomie. Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen – Fachzeitschrift 2009; 12: 29
7. Lee IM. Physical activity and cancer prevention – data from epidemiologic studies. Med. Sci. Sport Exerc. 2003; 35(11): 1823-1827
8. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colorectal cancer. Gastroenterol. Clin. north. AM 2002; 31 (4): 925 – 934
9. Haugstetter A. Onkogen induzierte Seneszenz in der kolonrektalen Adenom – Karzinomsequenz und ihre Funktion als Prädiktor für das Ansprechen von 5-FU in der primär metastasierten Situation. Dissertation 18.11.2011, Charite`Berlin: 6-11
10. Merkel S. Tumordokumentation der klinischen und epidemiologischen Krebsregister; 19. Informationstagung 29.-31. März 2011 in Bayreuth: 1-5
11. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumors of the digestive system; World Health Organization Classification of Tumors; Lyon: IARC Press, 2000.

12. Herold G. Innere Medizin; Ausgabe 2012. Eigenverlag-Köln, 481-487
13. Weg-Remers S, et al. DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum; Web-Informationssdienst, aktualisiert 2012
14. Tscheliessnigg KH, et al. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie. Maudrich Verlag, 2. Auflage. 2003; 122-127
15. Rabeneck L, et al. Bleeding and Perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinic practice. In Gastroenterology 2008, Dec., 135:1899
16. Bruns C. (Hrsg.) Manual der Gastrointestinalen Tumoren, Tumorzentrum München; Ludwig – Maximilians Universität und Technische Universität: 150-151
17. Leithäuser M, et al. Kolon- und Rektumkarzinom – Risikofaktoren, Diagnostik und systemische Therapie; Klinikum Rostok, Vortrag 21.01.2008
18. Oberhuber G, Rüschoff J. Diagnostische Kriterien des hereditären, nicht Polypose assoziierten kolorektalen Karzinoms (HNPCC). Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2004; 2:6-10
19. Karen H. Hereditary Gynecologic Cancer: Risk, Prevention and Management. The New England Journal of Medicine – Book review, March 12, 2009; 360: 1161-1162
20. Geiersbach KG, Samowitz WS. Microsatellite Instability and Colorectal Cancer, Arch.Pathol.Lab.Vol 135 – Oct.2011
21. Noralane M, Lindor W, et al. Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes – Second Edition 2008
22. Schneider R, et al. Das Lynch Syndrom – Epidemiologie, Klinik, Genetik, Screening, Therapie; Zeitschrift für Gastroenterologie 2012; 50: 217 – 225
23. Murken J, Grimm ET, Holinski-Feder E. Taschenbuch der Humangenetik, 7. Auflage. Thieme – Verlag, Stuttgart 2006
24. Walther A, et al. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer* 2009; 9: 489-499

25. Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, Nazneen R, Stratton MR. A census of human cancer genes; Nature Reviews Cancer 2004; 3: 177-183
26. Shree G, Sharma et al. BRAF Testing in Colorectal Cancer. Arch Pathol Lab Med Vol.4; August 2010
27. Peng Jin, et al. Estrogen stimulates the expression of Mismatch Repair Gene *hMLH1* in Colon-cells. National Natural Science Foundation of China; 25.März 2010
28. Münch A. Funktionsstörungen von DNA Reparaturgenen als Risikofaktor für die Entwicklung von hereditären Kolonkarzinomen; Würzburg, Juli 2010.
29. Martin A, Scharff MD. AID and mismatch repair in antibody diversification. Nature Reviews Immunology 2009; 2: 605-614
30. De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. Nature Reviews Cancer 2004; 4: 769-780
31. Vössner S, Lichtenegger G, et al. Grundlagen des Entity Relationship Models, Institut f. Maschinenbau und Betriebsinformatik der TU Graz; 2013
32. Elmasiri E, Navathe SB. Grundlagen von Datenbanksystemen, Pearson Studium Verlag, 3. Auflage, München 2002
33. Datenschutzgesetz 2000 (DSG 2000) BGBl. 1 Nr.165/1999 i.d.g.F.
34. Farlex Free Dictionary 2012
35. Pin P, Shan S. The entity relationship model – toward a unified view of data. TODS special issue 1976; 1: 9-36
36. Umstätter W. „Was ist Information eigentlich wert“?, DGK-Schrift 1988
37. Arnold W, Eysenck HJ, Meili R. Lexikon der Psychologie. Bechtermünz-Verlag Augsburg 1996; 2519

38. Bülthoff HH, et al. Beiträge zur 1. Tübinger Wahrnehmungskonferenz, Knirsch-Verlag 1988
39. Burnett CML. Der autosomal-dominante Erbgang: 22.März 2008; veröffentlicht in Wikimedia – Commons: „Autosomal dominanter Erbgang“ – lizenzfrei.
40. Münch A. Funktionsstörungen von DNA-Reparaturgenen als Risikofaktor für die Entwicklung von hereditären kolorektalen Karzinomen. Dissertation an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2010; 2ff
41. Holinski-Feder E, Grabowski M. Erbliches-nicht polypöses kolorektales Karzinom. Medgen 2006; 18:256
42. ARUP Laboratories. Lynch-Syndrome-Testing. algorithm 2006; <http://www.arupconsult.com>
43. Stoffel E, Mukherje B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, Wang F, Bandipalliam P, Syngal S, Gruber SP. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with lynch-syndrome. Gastroenterology 2009; 137 (5): 1621-1627