Schlussbericht

Öffentliche Version

Zuwendungsempfänger:	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Heidelberg Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie Klinik für Paraplegiologie Schlierbacher Landstraße 200a 69118 Heidelberg
Förderkennzeichen:	01GY1904
Vorhabensbeschreibung:	ParaReg – Aufbau eines web-basierten Registers zum lebenslangen Monitoring von Querschnittgelähmten (Realisierungsphase)
Laufzeit des Vorhabens:	01.03.2019 – 31.05.2023
Berichtszeitraum:	**01.03.2019 – 31.05.2023**

Projektkoordinator

Prof. Dr.-Ing. Rüdiger Rupp
Universitätsklinikum Heidelberg – Klinik für Paraplegiologie
Sektion Experimentelle Neurorehabilitation
Schlierbacher Landstrasse 200a, 69118 Heidelberg

Tel.: +49 06221 562 9230
Fax: +49 06221 562 9234
E-Mail: ruediger.rupp@med.uni-heidelberg.de

Datum der Erstellung: 12.01.2024

Inhaltsverzeichnis

I. Kurzbericht 1
I.1 Zielsetzung 1
I.2 Voraussetzungen 1
I.3 Planung und Ablauf des Vorhabens 1
I.4 Wissenschaftlicher und technischer Ausgangspunkt 1
I.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen 2
II. Ausführlicher Bericht 3
II.1 Erzielte Ergebnisse 3
AP 1 Ethische und rechtliche Voraussetzungen 4
AP 2 IT-Infrastruktur 5
AP 3 ParaReg-Register Implementierung 6
AP 4 ParaReg Register Betrieb 10
AP 5 Instrumentierte Assessments 13
Zusammenarbeit mit dem Begleitprojekt 17
II.2 Positionen zahlenmäßiger Verwendungsnachweis 17
II.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit 17
II.4 Voraussichtlicher Nutzen 17
II.5 Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens 18
II.6 Erfolgte und geplante Veröffentlichungen 18

I. Kurzbericht

I.1 Zielsetzung

Ziel des Vorhabens war der Aufbau des deutschlandweiten, patientenzentrierten ParaReg-Registers zur lebenslangen (initial auf 20 Jahre begrenzte) Dokumentation von medizinischen, sozialen und partizipationsbezogenen Parametern von akut und chronisch Querschnittgelähmten bei jedem Aufenthalt in einem mit der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP) e.V. assoziierten Querschnittzentrum. Hiermit sollen Faktoren besonders in der Erstbehandlung identifiziert werden, die mit einem schlechteren langfristigen Behandlungsergebnis (Outcome) und zu mehr Spätkomplikationen mit u.U. stationären Wiederaufnahmen führen. Langfristig soll mit den Erkenntnissen aus dem Register die individuelle Patientenversorgung, die Therapieplanung, das Langzeit-Rehabilitationsergebnis und die Steuerung des Behandlungspfades verbessert werden. Ein explizites Ziel ist eine Einordnung des Rehabilitationsergebnisses von Querschnittgelähmten in Deutschland im internationalen Kontext.

I.2 Voraussetzungen

Das Universitätsklinikum Heidelberg als Teil der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg stellt mit seinen Abteilungen ein führendes wissenschaftliches und klinisches Zentrum sowohl im nationalen als auch internationalen Kontext dar. Die Klinik für Paraplegiologie des Universitätsklinikums Heidelberg repräsentiert das einzige akademische Spezialzentrum für die Behandlung von Menschen mit Querschnittlähmung in Deutschland (Leiter: Prof. Dr. med. Norbert Weidner) und bietet das gesamte Spektrum chirurgischer und konservativer Behandlungsmethoden für diese Patientengruppe an. Darüber hinaus besitzt die Klinik für Paraplegiologie mit der Sektion Experimentelle Neurorehabilitation (Leiter: Prof. Dr.-Ing. Rüdiger Rupp) über 25 Jahre Forschungserfahrung in der (IT-)technisch unterstützten Neurorehabilitation. Prof. Rupp hat im Jahr 2001 die inzwischen in 29 europäischen Spezialzentren zur Behandlung Querschnittgelähmter genutzte elektronische Datenbank der European Multicenter Study about Spinal Cord Injury (EMSCI) entwickelt. In den dezentralen Datenbanken der EMSCI-Zentren wurden mit Stand November 2023 die Erholungsverläufe von über 6.400 Patienten im ersten Jahr nach frisch eingetretener traumatischer oder ischämischer Querschnittlähmung dokumentiert und in der zentralen Datenbank im Koordinierungszentrum in Zürich zusammengeführt.

I.3 Planung und Ablauf des Vorhabens

In der Laufzeit der Realisierungsphase des ParaReg-Registers von März 2019 bis Mai 2023 wurden alle Zwischenergebnisse und Meilensteine erreicht. Die erzielten Ergebnisse werden im ausführlichen Bericht anhand der einzelnen Arbeitspakete (AP) erläutert:

Tabelle 1: Übersicht Arbeitspakete der Realisierungsphase des ParaReg-Registers

AP 1	Ethische und rechtliche Voraussetzungen
AP 2	IT-Infrastruktur
AP 3	ParaReg-Register Implementierung
AP 4	ParaReg-Register Betrieb
AP 5	Instrumentierte Assessments

I.4 Wissenschaftlicher und technischer Ausgangspunkt

Vor 2001 gab es weltweit keine qualitativ hochwertigen Daten zur neurologischen, funktionellen und neurophysiologischen Erholung von Menschen mit Querschnittlähmung. Aufgrund von bevorstehenden Phase-I-Studien zur klinischen Einführung neuer regenerativer Therapieverfahren wuchs der Bedarf für solche Daten stetig. Daher wurde im Jahr 2000 die „European Multicenter Study about Spinal Cord Injury“ (EMSCI, http://emsci.org) gegründet. In

EMSCI werden seit 2001 prospektiv umfassende Daten bei traumatisch oder ischämisch bedingten Querschnittlähmungen zu fünf, auf den Lähmungszeitpunkt referenzierten Zeitfenstern (≤ 2 Wochen, 4, 12, 24, 48 Wochen nach Lähmungseintritt) erhoben. Das EMSCI-Assessmentschema beseht grundsätzlich aus sogenannten CoreSet-Datensätzen, welche die international etablierten klinischen Assessments „International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury“ (ISNCSCI), “Spinal Cord Independence Measure III“ (SCIM III), verschiedene Gehtests sowie ausgewählte neurophysiologische Untersuchungen umfassen. Ein komplettes CoreSet-Assessment zu allen fünf Zeitpunkten besteht aus über 1.050 Einzelparametern, so dass eine sinnvolle Dokumentation nur mittels einer elektronischen Datenbank mit einem zentralen Datenmanagement umsetzbar war. In der Arbeitsgruppe von Prof. Rupp wurde daher 2001 die dezentrale EMSCI-Datenbank als Microsoft-Access-Applikation entwickelt. Die pseudonymisierten Daten werden halbjährlich verschlüsselt zum koordinierenden Zentrum nach Zürich gesendet und dort zur gemeinsamen EMSCI-Datenbank durch eine eigenentwickelte Synchronisationssoftware zusammengeführt. Die EMSCI-Datenbank stellt eine „lebendige“ Datenbank dar, die über die letzten 22 Jahre kontinuierlich weiterentwickelt wurde. Mit über 100 Peer-Review Publikationen repräsentiert EMSCI ein anerkanntes internationales Wissenschaftsnetzwerk. Die Fallzahlplanung für viele Interventionsstudien basiert auf EMSCI-Daten, u. a. für die aktuell beendete, EU-finanzierte Phase-II-Studie zum Effektivitätsnachweis des Anti-NOGO Antikörpers (NISCI-Studie, https://nisci-2020.eu).
Prof. Rupps Arbeitsgruppe war maßgeblich an der Implementierung der ISO9001-Zertifizierung des EMSCI-Netzwerks beteiligt. Die beiden wichtigsten Komponenten des EMSCI-Qualitätsmanagementsystems sind: a) die Qualitätssicherungsvereinbarung, die Rechte und Pflichten zwischen den beteiligten Zentren regelt, und b) die halbjährlich stattfindenden Schulungen zur Datenbank (seit 2015) und zur korrekten Anwendung des schwierigen ISNCSCI-Assessment (seit 2006).
Obwohl EMSCI auch im 22. Jahr nach Gründung noch sehr aktiv ca. 320 neue CoreSet-Datensätze pro Jahr dokumentiert, fehlen Daten zu Langzeitverläufen und zu Begleiterkrankungen bzw. Komplikationen. Eine Rückenmarksschädigung kann sowohl durch traumatische (Wirbelsäulenverletzungen) als auch nicht-traumatische Ursachen (Raumforderungen wie Tumore, Ischämien, Infektionen) entstehen. Bisher gibt es keine strukturierten Datenerhebungen von Patienten mit nicht-traumatischen Lähmungsursachen, obwohl diese über die letzten beiden Jahrzehnte überproportional zugenommen haben. Darüber hinaus findet in Abhängigkeit der Ursache die Erstbehandlung von Menschen mit frischer Querschnittlähmung in orthopädisch/unfallchirurgisch oder neurologisch ausgerichteten Einrichtungen statt. Der weitere stationäre Behandlungsverlauf (Querschnittgelähmtenzentrum + Neurorehabilitation oder nur Neurorehabilitation) wird durch intrinsische, krankheitsbedingte Faktoren, aber auch durch extrinsische Faktoren wie der Kostenträgerzuständigkeit (gesetzliche/private Krankenversicherung oder gesetzliche Unfallversicherung; Verfügbarkeit von Therapieplätzen) beeinflusst. Nur in spezialisierten Querschnittgelähmtenzentren kann eine krankheitsspezifische Behandlung mit lebenslanger Nachsorge gewährleistet werden. Es wird vermutet, dass diese intrinsischen und extrinsischen Faktoren nicht nur die neurologische und funktionelle Erholung beeinflussen, sondern auch die Häufigkeit von (Langzeit-)Komplikationen, die Partizipation und die generelle Lebensqualität. Bisher ist in Deutschland kein elektronisches Register zur Langzeitdokumentation von sozio-medizinischen, komplikationsbezogenen und andere Nachsorge-bezogenen Daten von Menschen mit Querschnittlähmung existent. Diese Lücke soll mit dem ParaReg-Register gefüllt werden, das einen patientenzentrierten, zentralen und internetbasierten Ansatz verfolgt.
Seit 2014 besteht eine enge Kooperation mit der DMGP, deren Registergruppe unter der Leitung von Prof. Rupp in Zusammenarbeit mit den DMGP-Arbeitskreisen das ParaReg-Datenmodell über viele Iterationszyklen definiert hat und die als Schirmherr eine Verstetigungszusage für das Register abgegeben (und auch eingehalten) hat.

I.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Von Seiten der Klinik für Paraplegiologie des Universitätsklinikums Heidelberg wurde kontinuierlich mit den Register-Begleitprojekten der Universität Essen und der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) e.V. und den anderen modellhaften Registern der Versorgungsforschung auch über den Förderzeitraum hinaus kooperiert.

II. Ausführlicher Bericht

II.1 Erzielte Ergebnisse

Im Antrag für die Realisierungsphase des webbasierten ParaReg-Registers zum lebenslangen Monitoring von Menschen mit Querschnittlähmung waren ursprünglich 36 Monate für die Bearbeitung von fünf Arbeitspaketen vorgesehen: Während im ersten Arbeitspaket (AP1) die rechtlichen und ethischen Voraussetzungen geschaffen wurden, fokussierte sich das zweite Arbeitspaket (AP2) auf die Bereitstellung der IT-Infrastruktur einschließlich Administrations-, Benutzerrollen- und Auditkonzepten. Darauf aufbauend wurde das Register selbst in AP3 implementiert, wobei sich die primären Bausteine aus webbasierten elektronischen Eingabeformularen (eCRFs, electronic Case Report Forms), dem in der Konzeptionsphase definierten Datenmodell sowie Datenbankstrukturen und standardisierten Exportroutinen von Qualitäts- und Ergebnisberichten zusammensetzen. AP4 befasste sich mit dem Test- und Produktivbetrieb des ParaReg-Registers einschließlich regelmäßiger Überprüfungen der Datenqualität, Kommunikation mit den datenerhebenden Zentren, Schulungen und einer unabhängigen Überprüfung und Analyse der eingepflegten Daten. AP5 behandelte die Machbarkeit der Erschließung weiterer Datenquellen, insbesondere die automatische Einspeisung von Daten von Wearables zum Aktivitätsmonitoring in einer Subgruppe von ParaReg-Studienteilnehmenden am Universitätsklinikum Heidelberg. Das langfristige Ziel solcher regelhafter, gerätegestützter Datenerhebungen im häuslichen Umfeld besteht in der Überprüfung der Möglichkeit, inwieweit gerätegestützt erhobene Registerdaten zur Erstellung eines Risikoprofils für die Entwicklung von Komplikationen und zur Vorhersage von möglichen stationären Aufenthalten verwendet werden können.
Aufgrund von unvorhersehbar notwendig gewordenen Anpassungen am Interface zur vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz gehosteten Mainzelliste für die Erreichung einer vollständigen DSGVO-Konformität und durch COVID-19-Pandemie bedingte Verzögerungen im Projektablauf (u.a. verzögerte Ethikvoten, verzögerter Rekrutierungsstart an den datenerhebenden Zentren) war eine Mittelerhöhung zur längeren Finanzierung des Programmierers des ParaReg-Registers und eine Verlängerung des gesamten Projekts um 15 Monate bis zum 31.05.2023 notwendig. Diese wurde dankenswerterweise vom BMBF stattgegeben.
Trotz der erheblichen Herausforderungen durch die COVID-19-Pandemie gab es aber keine wesentlichen Änderungen im Projektablauf bezogen auf den ursprünglichen Antrag (Tabelle 2). Die Bearbeitung der Arbeitspakete der Realisierungsphase erfolgt nach dem folgenden finalen Zeitplan:

Tabelle 2: Gantt-Chart der Arbeitspakete (AP) und Meilensteine (M)

	Jahr 1 (2019)				Jahr 2 (2020)				Jahr 3 (2021)				Jahr 4 (2022)				Jahr 5 (2023)	
AP/ Quartal	**Q 1**	**Q 2**	**Q 3**	**Q 4**	**Q 5**	**Q 6**	**Q 7**	**Q 8**	**Q 9**	**Q 10**	**Q 11**	**Q 12**	**Q 13**	**Q 14**	**Q 15**	**Q 16**	**Q 17**	**Q 18**
AP1		M 1.1																
AP2		M 2.1		M 2.2														
AP3				M 3.1				*M 3.2										
AP4					*M 4.1							M 4.2					M 4.3	M 4.4
AP5						M 5.1										M 5.2		

* Die Meilensteine M3.2 und M4.1 wurden zu einem späteren Zeitpunkt als ursprünglich vorgesehen erreicht.

Übersicht der Meilensteine:

M1.1 (AP1, Monat 6 = 08/19): Ethikvotum eingeholt

M2.1 (AP2, Monat 6 = 08/19): Hosting, Administrations- und Auditmanagementsystem implementiert

M2.2 (AP2, Monat 12 = 02/20): Interface zur Mainzelliste implementiert

M3.1 (AP3, Monat 12 = 02/20): eCRFs und ParaReg Datenbankbackend implementiert

M4.1 (AP4, Soll: Monat 15 = 05/20; Ist: 09/20): Alpha-Test der ParaReg Datenerhebung abgeschlossen

M5.1 (AP5, Monat 18= 08/20): Technische Infrastruktur für Erhebung und Analyse der Aktivitätstrackingdaten installiert

M3.2 (AP3, Soll Monat 24 = 02/21; Ist: 09/21): Qualitäts- und Übersichtsberichte und Exportroutinen implementiert

M4.2 (AP4, Monat 32 = 10/21): Beta-Test der ParaReg Datenerhebung abgeschlossen

M5.2 (AP5, Monat 46 = 12/22): Erste Analyse der Aktivitätstrackingdaten abgeschlossen

M4.3 (AP4, Monat 49 = 03/23): Min. 50% aller DMGP-Zentren sind geschult und erheben Daten

M4.4 (AP4, Monat 51 = 05/23): Auswertung der erhobenen Datensätze hinsichtlich der Primärfragestellungen abgeschlossen

AP 1 Ethische und rechtliche Voraussetzungen

Bereits während der Konzeptentwicklungsphase wurde basierend auf dem OSSE-Konzept (Open Source Register für seltene Erkrankungen) sowohl ein Datenschutzkonzept als auch eine Patienteninformation zusammen mit einer Einwilligungserklärung erstellt. Eine besondere Herausforderung stellte die Anpassung der OSSE-Unterlagen an die Vorgaben und Richtlinien der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) dar, welche zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig umgesetzt war.

Als Vorbereitung der Einreichung bei der Ethikkommission der Universität Heidelberg wurden diese Unterlagen am 14.01.2019 der Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Heidelberg zur Prüfung vorgelegt. Am 13.03.2019 wurden diese aus datenschutzrechtlicher Sicht positiv bewertet, es wurde allerdings die Spezifizierung der vertraglichen Regelungen (Vertrag zur Auftragsdatenverarbeitung) mit dem externen Hoster des ParaReg-Registers und der Entfernung der seit der Einführung der DSGVO nicht mehr gültigen „faktischen Anonymisierung“ empfohlen.

Es wurde ein Studienprotokoll für das ParaReg-Register erstellt (https://drks.de/search/de/trial/DRKS00026026) und zusammen mit den an die Rückmeldungen der Datenschutzbeauftragen angepassten Unterlagen des Datenschutzkonzepts, der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung am 07.08.2019 bei der für das ParaReg-Register führenden Ethikkommission der Universität Heidelberg eingereicht. Ein positives Votum mit wenigen, ausschließlich formale Aspekte betreffenden Verbesserungsvorschlägen wurde am 07.09.2019 erteilt.

Unmittelbar nach Erhalt des Votums der Ethikkommission Heidelberg erfolgte die Einreichung aller Unterlagen bei der AG Datenschutz der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) e.V. als deutschlandweite Referenzinstitution in Sachen Datenschutz bei medizinischen Registern mit der Bitte um Prüfung. Durch die Zuordnung zum „Fast-Track“-Bewertungsverfahren wurde das ParaReg-Register bereits auf der Sitzung der AG Datenschutz am 18./19.09.2019 in Berlin besprochen. Hierzu erfolgte am 19.09.2019 eine persönliche Vorstellung (30 Min.) des ParaReg-Datenschutzkonzepts durch den Projektleiter Prof. Dr.-Ing. R. Rupp und anschließende Diskussion (45 Min.) mit Mitgliedern der AG Datenschutz.

Bereits am 23.09.2019 erfolge eine detaillierte Rückmeldung durch Prof. Dr. K. Pommerening als Vorsitzender der AG Datenschutz, die in der Folge zu erheblichen Änderungen im Datenschutzkonzept führte. Es wurde vor allem auf Lücken bei der Spezifizierung von Use-and-Access Regeln und auf wenig belastbare rechtliche Absprachen zwischen den einzelnen ParaReg-Partner hingewiesen. Die Übermittlung der erheblich überarbeiteten und erweiterten Unterlagen zum Datenschutz des ParaReg-Registers an die AG Datenschutz erfolgte am

03.01.2020, worauf ein positives Votum in der Besprechung am 28.01.2020 ausgestellt und der Registerleitung zugesandt wurde.
In der Folge wurden große Anstrengungen auch in Zusammenarbeit mit der Rechtsabteilung des Universitätsklinikums Heidelberg hinsichtlich vertraglicher Regelungen unternommen. Ziel bei der Formulierung der Vereinbarungen sollte eine rechtliche Basisabsicherung aller Registerpartner sein, dabei aber eine Überregulierung zu vermeiden. Zur rechtlichen Regelung der Zusammenarbeit zwischen den ParaReg-Partnern wurden abschließend folgende Vertrags- bzw. Vereinbarungsvorlagen erstellt:

- Zwischen der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP) e.V. als Schirmherr des ParaReg-Registers und der Universität Heidelberg als ausführende Stelle und für die Implementierung, den Betrieb und den Datenexport des ParaReg-Registers zuständige Einrichtung:
  - Kooperationsvertrag zur Regelung der Rechte und Pflichten beider Partner beim Registerbetrieb inklusive Erfüllung der gemeinsamen Datenverantwortlichkeit gemäß Art. 26 DSGVO
  - Datennutzungsvertrag zur Nutzung der Registerdaten zur Erfüllung der Projektaufgaben und -ziele des BMBF-geförderten ParaReg-Projekts
- Zwischen der DMGP und den datenerhebenden Zentren:
  - Vertrag zur gemeinsamen Datenverantwortlichkeit gemäß Art. 26 DSGVO
  - Qualitätssicherungsvereinbarung als Übereinkunft hinsichtlich Rechten und Pflichten der Partner
- Zwischen der DMGP und datenanfragenden Institutionen/Firmen etc.:
  - Datennutzungsvertrag zur Regelung der Form einer Anfrage zur Datennutzung und von Rechten und Pflichten der Partner
- Zwischen der Universität Heidelberg und beauftragten Unternehmen
  - Auftragsdatenverarbeitung mit der ParaReg-Hostingfirma (Hetzner Online GmbH)
  - Auftragsdatenverarbeitung und der Treuhandstelle (Uni Mainz).

Im Zeitraum von 2019 bis 2022 wurden zustimmende Voten von 14 Ethikkommissionen von Universitäten und (Landes-)Ärztekammern für insgesamt 25 DMGP-Zentren eingeholt.

AP 2 IT-Infrastruktur

AP 2 zielte auf die Implementierung der IT-Infrastruktur des ParaReg-Registers gemäß dem in der Konzeptentwicklungsphase erstellten Datenschutzkonzept ab. Als erster Schritt zur Bereitstellung der für den Registerbetrieb notwendigen IT-Infrastruktur wurde eine umfangreiche Marktrecherche von Hosting-Providern durchgeführt. Bei der Auswahl wurden ausschließlich Hosting-Provider mit Firmensitz und Serverstandort in Deutschland unter dem Gesichtspunkt der maximalen DSGVO-Compliance in Betracht gezogen. Im September 2019 wurde schließlich ein dedizierter Server am Standort Falkenstein bei der Hetzner Online GmbH mit Sitz in Gunzenhausen angemietet. In Anbetracht der langen Laufzeit des ParaReg-Registers und dem damit einhergehenden Speicherbedarf wurde dieser Server um ausreichend Datenspeicher erweitert und dieser zum Schutz vor einem potentiellen Datenverlust adäquat konfiguriert (Software RAID 1). Weiterhin wurde der gesamte Daten- und Systemspeicher unter Verwendung des Linux Unified Key Setup (LUKS) verschlüsselt, um z.B. im Falle der Entwendung oder der unsachgemäßen Entsorgung eines physischen Datenträgers sämtliche gespeicherte Daten vor unerlaubtem Zugriff zu schützen.
Zum Schutz auf niedriger Zugriffsebene wurde eine Firewall unter Verwendung von durch die Hetzner GmbH zur Verfügung gestellten Tools aufgesetzt, welche lediglich SSH-, HTTP- und HTTPS-Verbindungen zulässt und sämtliche andere Ports blockiert.
Als Betriebssystem wurde Debian Buster, die zum damaligen Zeitpunkt aktuellste Debian Version, installiert und konfiguriert. Einen Administrationszugang zu diesem System besitzt ausschließlich

das Heidelberger ParaReg-Entwicklungsteam, allerdings mit Hinterlegung der Zugangsdaten für die Präsidenten der DMGP für den Fall eines Komplettausfalls des Heidelberger Teams. Darüber hinaus wurde ein Rechte- und Freigabemanagement gemäß der im Datenschutzkonzept festgelegten Rollenkonzepts implementiert. Der gesamte Installations- und Konfigurationsprozess wurde schriftlich dokumentiert, um einen evtl. späteren Wechsel des Hosters zu erleichtern.
Bei der Auswahl der Softwarewerkzeuge zur Entwicklung des ParaReg-Registers stand die langfristige Verfügbarkeit im Vordergrund, so dass hier bevorzugt Open-Source Softwarepakete Anwendung finden.
Um die Entwicklungsarbeiten an der eigentlichen ParaReg-Registersoftware standardisiert und nachvollziehbar dokumentieren zu können, wurde ein Versionskontrollsystem auf der Basis der Open Source Software “git” implementiert. Bei git handelt es sich um den de-facto Standard im Bereich der Softwareentwicklung. Zur Verwaltung der dazugehörigen Repositories wurde die Open Source Software Gitea in einem separaten Container auf dem Hetzner-Server installiert.
Sämtliche (Teil-)Projekte wurden in dedizierten Linux Container (kurz LXC) abgelegt, welche ebenfalls auf dem Hetzner-Server betrieben werden. LXCs erzeugen eine virtuelle Umgebung, in der Programme installiert und ohne Einfluss auf das restliche System betrieben werden können. Hiermit wurde eine Möglichkeit zur Weiterentwicklung des Registers bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des Produktivbetriebs geschaffen.
Als Pseudonymisierungsdienst wurde für das ParaReg-Register eine vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz betriebene Instanz der Mainzelliste vorgesehen. Um die fehlerfreie Kommunikation zwischen dem ParaReg-Register und der Mainzelliste während der Entwicklungsphase testen zu können, ohne dass eine kostenpflichtige Anmietung stattfinden musste, wurde eine lokale Instanz der Mainzelliste (Erst Version 1.7, später Version 1.9) auf dem Hetzner-Server installiert. Hierzu wurde gemäß der Mainzellisten-Dokumentation sowohl eine lokale Datenbanksoftware (MariaDB, einer Variante von MySQL) als auch ein Apache Tomcat 7 (bzw. 9) Server installiert. Aufgrund der speziellen Anforderungen an die zentrumsübergreifende Identifikation von Studienteilnehmenden mussten Anpassungen an der Mainzelliste hinsichtlich weiterer Eingabeinformationen zur Erhöhung der Identifikationssicherheit von Teilnehmenden vorgenommen werden.
Um Änderungen der Datenbankinhalte und dem Export von Daten über die Zeit hinweg zu verfolgen, wurde das MariaDB Audit Plugin installiert. Mit diesem können die Vorgaben von §15 DSGVO hinsichtlich Informationspflicht gegenüber den ParaReg-Studienteilnehmenden erfüllt werden. Eine abschließende Konfiguration dieses Plugins erfolgte Anfang 2020.

AP 3 ParaReg-Register Implementierung

Dieses Arbeitspaket zielte auf die iterative, einem User-Centered Design folgenden Implementierung der webbasierten ParaReg-Register-Applikation ab. Dies beinhaltete sowohl die Entwicklung des Backends auf der Datenbanksystemebene als auch des Frontends mit den eCRFs und des Benutzermanagement-Interfaces.
Zum Zeitpunkt der Antragsphase war vorgesehen, dass die Implementierung des ParaReg-Registers unter Verwendung und - wenn nötig - Erweiterung des generischen Konzepts des klinischen Moduls der TMF e.V. gemäß des OSSE-Frameworks erfolgen sollte. Während des Entwicklungsprozesses stellte sich aber bereits früh heraus, dass OSSE auf die Dokumentation von Aufenthalten eines Studienteilnehmenden in einer einzelnen datenerhebenden Einrichtung ausgerichtet ist. Wird der/die gleiche Patient/-in in eine zweite Einrichtung aufgenommen, ist dies nur als neue/r Studienteilnehmer/-in möglich. Diese Ausrichtung spiegelt sich in der zentralen Struktur von OSSE wieder, in der die datenerhebende Einrichtung als zentraler Schlüssel in der Datenbank definiert ist. Eine wesentliche Besonderheit des ParaReg-Registers stellt jedoch die zentrumsübergreifende Dokumentation von einer im Vorfeld nicht bekannten Zahl von Klinikaufenthalten eines einzelnen Individuums dar, so dass in ParaReg der Studienteilnehmer als zentraler Schlüssel definiert werden muss. Der Arbeitsaufwand zur Anpassung des OSSE-Frameworks an diese Forderung wäre erheblich gewesen und hätte faktisch eine Neuentwicklung bedeutet. Das Heidelberg Programmierteam entschied daher frühzeitig im Entwicklungsprozess, ein eigenes System für ParaReg zu erstellen, das speziell auf dessen Anforderungen zugeschnitten ist.

Hierfür wurde das Flask-Framework genutzt, das unter anderem von LinkedIn für Webanwendungen auf Basis von Python eingesetzt wird. Zur Implementierung der erforderlichen objektrelationalen Datenbank wurde das Toolkit SQLAlchemy gewählt, was eine rasche Umsetzung des zuvor in der Konzeptionsphase entworfen Datenmodells ermöglichte.
Die interne Struktur der ParaReg-Software wurde so aufgebaut, dass Datenmodell, Templates und Basisfunktionen in einzelne Flask-Module aufgeteilt sind. Dies erlaubt die voneinander unabhängige Entwicklung von Flask-Modulen, die in das eigentliche Projekt mit einem eigenen Adressensuffix eingebunden werden. Speziell für die Entwicklung und den Betrieb des ParaMoves-Projekts zur externen Einspeisung von patientengenerierten Daten (siehe AP 5) bietet diese Modularität viele Vorteile hinsichtlich standardisiert herzustellender Daten- und Zugriffssicherheit, bessere Ausführungsstabilität und vereinfachte Administration.
Nach Fertigstellung der ersten Implementierung des ParaReg-Backends wurden die webbasierte Benutzeroberfläche mit eCRFs zur Registrierung neuer und Verwaltung bestehender Studienteilnehmenden, zur Eingabe von aufenthaltsspezifischen sowohl von klinischen und sozialen Daten als auch von standardisierten Assessments zum neurologischen Status durch die International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) und zum funktionellen Status durch den Spinal Cord Independence Measure (SCIM) III, zusammen mit der Lebenszufriedenheitsbefragung WHOQOL-BREF implementiert (Abbildung 1).

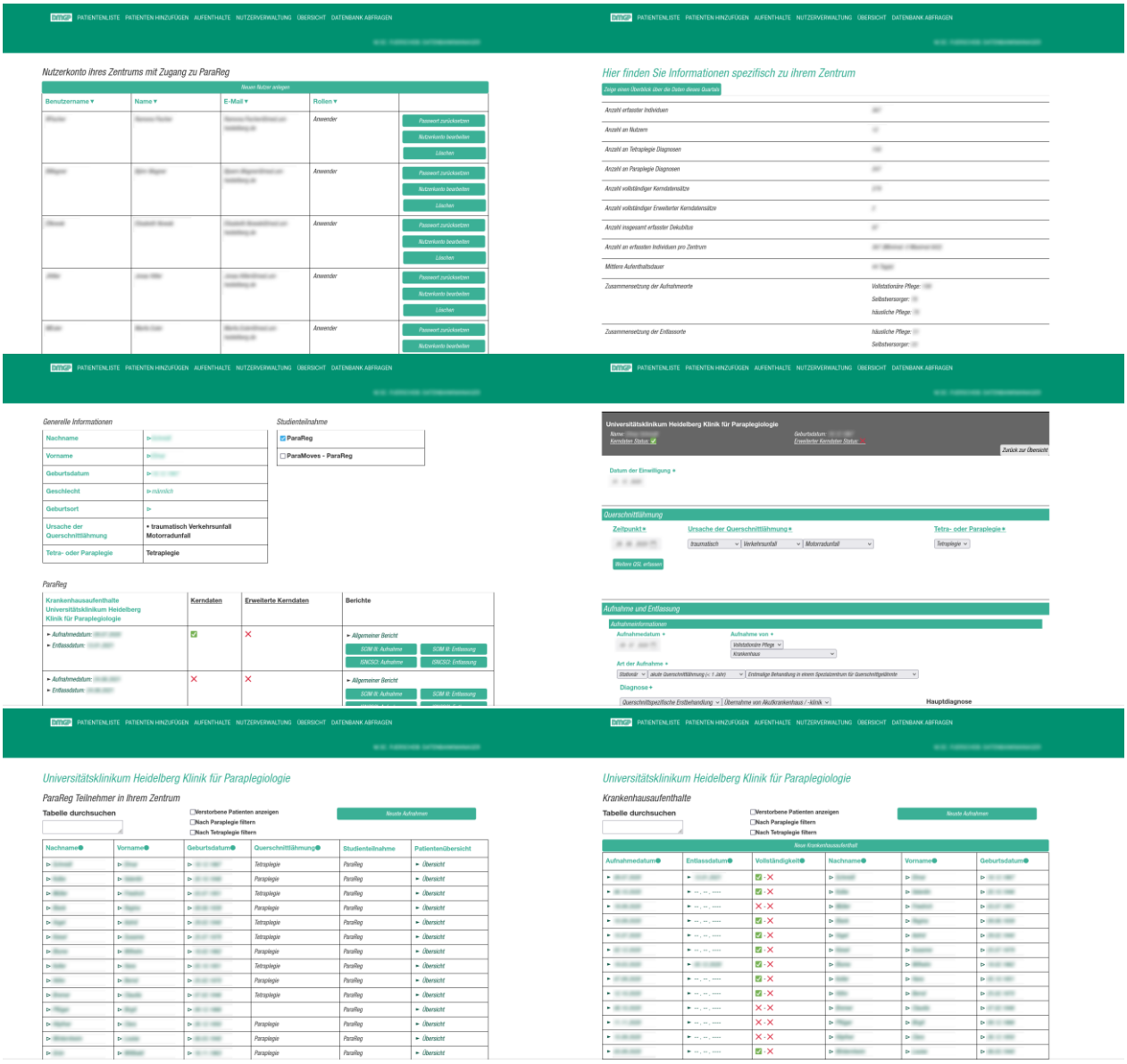

Abbildung 1: Beispiele der implementierten eCRFs und Benutzerverwaltungsoberflächen des ParaReg-Registers.

Sämtliche eCRFs und anderweitig zentrumsgebundene Eingabemasken sind durch rollenspezifische Zugriffs- und Funktionalitätsbeschränkungen, wie initial in AP 2 implementiert, überwacht. Da die ParaReg-Nutzer nur den Verantwortlichen des jeweiligen Zentrums bekannt sind, obliegt diesen dementsprechend die Nutzerverwaltung. Hierbei ist es aus Sicherheitsgründen nicht möglich, dass sich ein Nutzer selbst ein eigenes Konto anlegen kann. Nur der Principal Investigator (PI) und die Datenbankmanager (DM) eines jeweiligen Zentrums können nach vorheriger Identifikation ParaReg-Nutzer hinzufügen und diesen entsprechende Rollen zuweisen. Zur Unterstützung der lokalen Benutzerverwaltung durch den PI bzw. die DM wurde die Funktionalität einer Übersichtsliste über alle derzeit aktiven ParaReg-Nutzer im jeweiligen Zentrum zusammen mit deren Rollen für den zentralen Administrator implementiert. In späteren Iterationen des Entwicklungsprozesses wurde beim Design der Website auf ein einheitliches grafisches Layout in Abstimmung mit der Website der DMGP sowie auf eine benutzerfreundliche Oberfläche unabhängig von der Größe des Bildschirms des Endgeräts (u.a. Desktop-Computer, Tablet, Mobiltelefon) geachtet. Sämtliche eCRFs wurden abschließend sowohl in englischer als auch in deutscher Fassung implementiert. Ermöglicht wird dies durch das Toolkit Flask-Babel, eine Erweiterung des Flask-Frameworks. Flask-Babel erlaubt den Austausch sämtlicher Texte mit einer hinterlegten Sprachvariante, wobei die entsprechenden Übersetzungen in designierten .po-Dateien gespeichert und dynamisch ausgewählt werden können.
Eine der zentralen Komponenten des ParaReg-Registers ist die externe Speicherung identifizierender, personenbezogener Daten (IDAT), welche nur im Browser des Anwenders (Clientseite) mit den auf dem ParaReg-Server befindlichen medizinischen Daten (MDAT) verbunden werden (Abbildung 2).

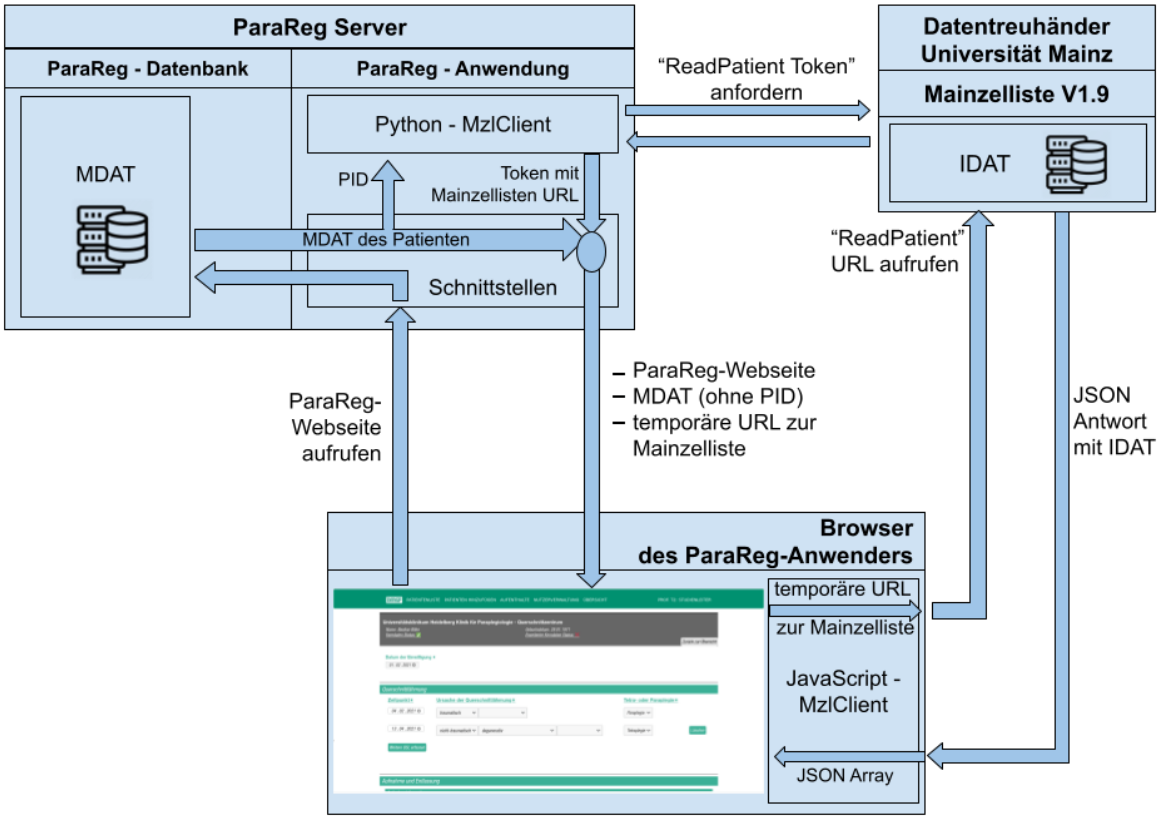

Abbildung 2: Übersicht des Datenflusses zur DSGVO-konformen Zusammenführung von identifizierenden (IDAT) und medizinischen Daten (MDAT) im Browser des ParaReg-Anwenders. MDAT werden direkt aus der Datenbank des ParaReg-Servers ausgelesen. Um die MDAT anhand der vom Anwender im Browser eingegeben IDAT zuzuweisen, wird mittels der zentralen Patienten-ID (PID) ein Token von der Mainzelliste durch den Python-MzlClient vom ParaReg-Server angefragt. Dieses Token, eingebettet in die URL der Mainzelliste, wird zusammen mit den MDAT an den Browser übergeben. Über den JavaScript-MzlClient wird die angefertigte URL abgefragt, um die IDAT des Patienten zu erhalten. IDAT sowie MDAT werden anschließend zusammen im Browser des Anwenders dargestellt. JSON: JavaScript Object Notation.

IDAT werden in einer von der Universität Mainz als Datentreuhänder betriebenen Instanz der Mainzelliste gespeichert. Zur Kommunikation mit der Mainzelliste wurde die Middleware-Applikation mit der Bezeichnung “MzlClient” entwickelt. Der MzlClient erlaubt die Kommunikation mit der Mainzelliste über ein Python-Interface, ohne sich um tiefere Detailebenen bei der Programmierung kümmern zu müssen. Der MzlClient dient als Schnittstelle für die serverseitige Kommunikation der ParaReg-Applikation mit der Mainzelliste. In dieser Funktion fordert der MzlClient notwendige Token von der Mainzelliste an und generiert URLs für die von der Mainzelliste zur Verfügung gestellten Webseite. Auf der auf dem ParaReg-Server gehosteten ParaReg-Register-Homepage (https://parareg.de) findet die Applikation NGINX Anwendung. Dieser Server verwaltet die Transportverschlüsselung eingehender https-Verbindungen und leitet diese als Reverse-Proxy an die ParaReg-Anwendung weiter. Der MzlClient wurde so aufgebaut, dass dieser - je nach Umgebung - die korrekten Adressen für die ParaReg Anwendung erstellt.
Ein zentraler Baustein zum DSGVO-konformen Betrieb des ParaReg-Registers stellt die Möglichkeit zur Löschung von identifizierenden Daten von Studienteilnehmenden dar. Hierfür wurde eine entsprechende Schnittstelle in den MzlClient mit aufgenommen. Da der Python-basierte MzlClient nur die serverseitige Kommunikation verwaltet, wurde ein korrespondierendes JavaScript-Programm angelegt, welches clientseitig den Datenaustausch mit der Mainzelliste einheitlich behandelt. Dieses JavaScript Programm wird zur Erfüllung der Anforderungen an das klinische Modul der TMF hinsichtlich der Trennung der Datenhoheit zwangsläufig benötigt, da es die vom serverseitigen MzlClient generierten URLs zur Abfrage von personenbezogenen Daten aufruft. Diese Daten werden dann clientseitig ausschließlich der Browseranwendung auf dem Rechner des ParaReg-Nutzers bereitgestellt. Die direkte Abfrage von identifizierenden Daten vom ParaReg-Server ist weder möglich noch erlaubt.

Neben den Eingabemasken wurde ein umfangreiches Berichtswesen im ParaReg-Register implementiert. Für dieses Berichtswesen wurden unterschiedliche Berichtsebenen eingeführt, die Zentrumsberichte und patientenindividuelle Aufenthaltsberichte mit ggfs. ausgewählten Assessments beinhalten. Zentrumsberichte enthalten Übersichtsdaten über u.a. die Anzahl erfasster Studienteilnehmenden, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer, oder die Läsionshöhenverteilung. Zentrumsberichte können von den Zentren sowohl für die gesamte Laufzeit des Registers, für Quartale oder auch frei wählbare Zeiträume automatisiert „auf Knopfdruck“ generiert werden. Die ebenfalls von den Zentren automatisiert generierbaren Berichte für ausgewählte Aufenthalte eines bestimmten Patienten oder einer bestimmten Patientin beinhalten neben Angaben zum Aufnahme- und Entlassdatum auch Informationen zu sozialmedizinischen Daten und eine Übersicht der wichtigsten Kennparameter des ISNCSCI und des SCIM III. Bei den patienten- und assessmentspezifischen Berichten besteht die Möglichkeit zur Ausgabe des SCIM III als Fließtext und des ISNCSCI in tabellarischer Form zur Verwendung in Arztberichten.
Um den Zentren die Auswertung ihrer eigenen Daten zu ermöglichen, wurde eine Exportfunktion implementiert, mit der der eigene Datenstand in zwei Tabellendateien exportiert werden kann. Während die erste Tabelle personenidentifizierende Daten enthält, befinden sich in der zweiten Tabelle die zugehörigen medizinischen Daten. Die Tabellen sind über spezifische Export-IDs für die einzelnen Studienteilnehmer verknüpft. Damit ein Zentrum einen solchen Datenexport auslösen kann, muss eine explizite Begründung angegeben werden, die im ParaReg-Register zusammen mit den exportierten Daten gespeichert wird. Durch die Dokumentation aller Exportvorgänge in ParaReg kann vom zentralen ParaReg-PI bei Anfragen von Studienteilnehmenden automatisiert eine Liste aller Exporte der entsprechenden Daten generiert werden. Diese Liste enthält neben den Begründungen für die Exporte auch das Datum des Exports und Art und Umfang der exportierten Daten. Somit kann der in der §15 DSGVO rechtlich garantierten Auskunftspflicht ohne großen Aufwand nachgekommen werden.

Die im Frühjahr 2020 an der Klinik für Paraplegiologie des Universitätsklinikums Heidelberg gestartete Alpha-Testphase diente vor allem der Sammlung von Nutzerfeedback bezüglich der Bedienbarkeit, Benutzerfreundlichkeit, Übersichtlichkeit und Verständlichkeit der ParaReg-eCRFs. Basierend auf den Rückmeldungen wurde die Benutzerfreundlichkeit besonders hinsichtlich besserer Erkennbarkeit der Vollständigkeit der Dateneingabe verbessert. Hierfür wurden Übersichtsfelder implementiert, die dem ParaReg-Nutzer unvollständig eingegebene Datensätze anzeigen. Bereits vollständig bearbeitete thematische Blöcke werden farblich markiert, um eine

schnellere Navigation innerhalb des Datensatzes eines Studienteilnehmenden zu ermöglichen. Alle in ParaReg implementierten eCRFs sind mit der Komfortfunktion einer automatischen Speicherung versehen. Das vom Aufnahme- und Entlasszeitpunkt unabhängige Anlegen und Löschen zusätzlicher Assessmentbögen wurden ebenfalls vorgesehen. Um Nutzern ein schnelles Auffinden von kürzlich eingegebenen Studienteilnehmenden zu ermöglichen, wurden u.a. Aufenthaltsfilter für die Übersichtsanzeige der Aufenthalte der letzten bzw. der beiden letzten Wochen implementiert. Darüber hinaus wurden Sortieralgorithmen für die Studienteilnehmenden- und Aufenthaltslisten vorgesehen und der Zeitbedarf für deren Generierung optimiert. Abschließend wurden identifizierte Fehler in den Auswahlfeldern der eCRFs und der Registerfunktionalität beseitigt. Resultierend aus den Erfahrungen der Alpha-Testphase wurde außerdem die Antwort- und Reaktionszeit der Website durch Optimierung des Programmcodes deutlich verringert.

AP 4 ParaReg-Register Betrieb

In der Alpha-Testphase wurden erstmalig Daten von 40 Studienteilnehmenden mit insgesamt 1.612 Datenpunkten an der Klinik für Paraplegie des Universitätsklinikums Heidelberg im zentralen ParaReg-Register dokumentiert. Nach der softwaretechnischen Umsetzung der Nutzerwünsche und einiger Fehlerkorrekturen wurde dann im Juli 2021 die Beta-Testphase gestartet, an der die DMGP-Zentren des ParaReg-Leitungsgremiums teilnehmen konnten. Analog zur Alpha-Testphase wurde qualitatives Feedback von Nutzern gesammelt und in der Folge einige wenige Fehler in den Eingabemasken und den Berichten beseitigt.
Im Vorfeld der Beta-Testphase war die Einholung von Ethikvoten bei den Ethikkommissionen der Landesärztekammern Baden-Württemberg, Hessen und der Ruhr-Universität Bochum notwendig. Darüber hinaus wurden das Datenschutzkonzept und die Homepage des Registers einer umfangreichen Datenschutzprüfung durch den zentralen Datenschutzbeauftragten der Berufsgenossenschaften in Berlin unterzogen. In der Folge waren Änderungen an der bereits durch zwei Ethikkommissionen geprüften Patienteninformation und am Patienteneinwilligungsformular notwendig und es wurden verschiedene Datenschutz-Disclaimer in die Webpage des Registers eingepflegt. Die Beta-Testphase, an der 5 Querschnittgelähmtenzentren des ParaReg-Leitungsgremiums (Bochum, Heidelberg, Hessisch-Lichtenau, Tübingen, Murnau) beteiligt waren, ging im Juli 2021 in den offiziellen Produktivbetrieb des ParaReg-Registers über.

Bis zum Ende der BMBF-Projektförderung am 31.05.2023 haben sich 14 der insgesamt 27 DMGP-Zentren (Universitätsklinikum Heidelberg, Orthopädische Klinik Hessisch-Lichtenau, BG Klinik Tübingen, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, BG Klinikum Murnau, Gemeinschaftsklinik Mittelrhein Koblenz, Universitäts- und Rehabilitationskliniken (RKU) Ulm, BG Unfallklinik Frankfurt/Main, Zentralklinik Bad Berka, BG Klinik Duisburg, Kliniken Beelitz, BDH Klinik Greifswald, Klinik Bavaria Kreischa, SRH Klinikum Langensteinbach) an der Dokumentation von ParaReg beteiligt.
Diese haben bis Ende Mai 2023 insgesamt 1.952 stationäre Aufenthalte (820 Erstaufnahmen, 1.132 Wiederaufnahmen) von 1.672 Menschen mit akuter und chronischer Querschnittlähmung dokumentiert. Es wurden insgesamt 2.786 vollständige ISNCSCIs sowie 3.232 vollständige SCIM III dokumentiert, was 71% bzw. 83% der maximal möglichen Zahl dieser Assessments entspricht. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bei Erstaufenthalten lag im Mittel bei 98,7 Tagen, bei Wiederaufnahmen bei 23 Tagen.
Für die im Folgenden dargestellten Auswertungen wurden von den 1.952 dokumentierten Aufenthalten diejenigen mit abgeschlossenem stationärem Aufenthalt, bekanntem Kostenträger und bekanntem Aufnahme- und Entlassort bzw. -einrichtung ausgewählt. In der Folge reduzierte sich daher der Datensatz auf 1.585 stationäre Aufenthalte (575 Erstaufnahmen, 1.010 Wiederaufnahmen) von 1.343 Personen mit Querschnittlähmung.
Sowohl 2021 (https://dmgp.de/images/parareg/SCI_FaF_2021.pdf) als auch 2022 (https://dmgp.de/images/parareg/SCI_FaF_2022.pdf) wurde ein Jahresbericht über die ParaReg-Daten angelehnt an die Struktur des vom US National Spinal Cord Injury Statistical Center herausgegebenen “Spinal Cord Injury - Facts And Figures At A Glance“-Dokuments (https://www.nscisc.uab.edu/Public/Facts%20and%20Figures%202020.pdf) auf der ParaReg-Studienseite der DMGP-Homepage (https://www.dmgp.de/studien/parareg) veröffentlicht.

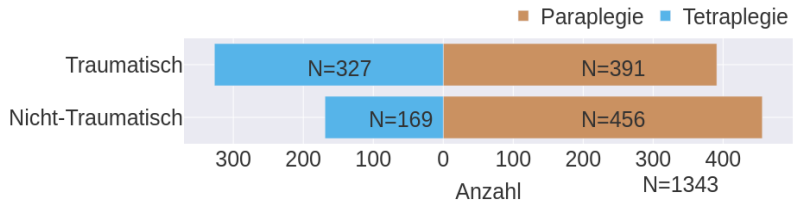

Abbildung 3: Anteil der Personen mit Tetraplegie (Lähmung an allen vier Extremitäten, türkis) und Paraplegie (Lähmungen an den unteren Extremitäten, braun) getrennt nach traumatischer und nicht-traumatischer Lähmungsursache.

In dem ausgewerteten Datensatz sind traumatische und nicht-traumatische Lähmungsursachen mit 54% zu 46% annähernd gleich häufig. Traumatische Rückenmarkverletzungen führen in deutlich mehr Fällen zu einer Tetraplegie als nicht-traumatische Lähmungsursachen (45% zu 25%) (Abbildung 3).

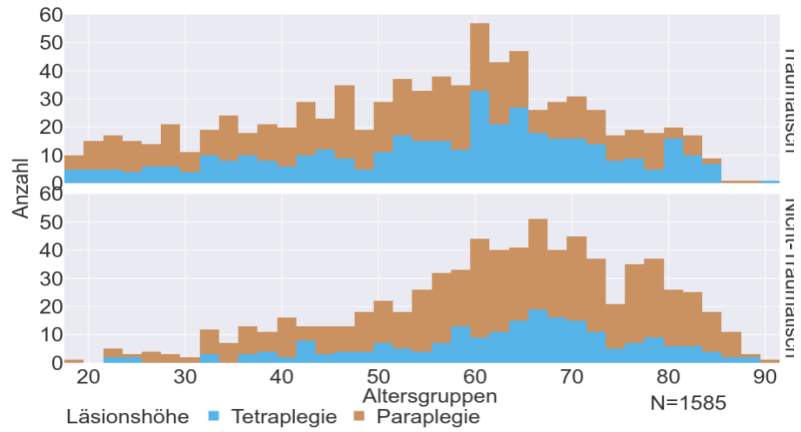

Abbildung 4: Altersverteilung der Personen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme aufgeteilt nach Lähmungsursache (oben: traumatisch, unten: nicht-traumatisch) und Läsionshöhe (türkis: Tetraplegie, braun: Paraplegie).

Das Durchschnittsalter zum Aufnahmezeitpunkt betrug im Mittel 58 (±16 (Standardabweichung, SD)) Jahre. Eine detaillierte Analyse der Altersverteilungen getrennt nach Lähmungsursachen und -höhen ergab bei Menschen mit einer Tetraplegie/ Paraplegie aufgrund eines Traumas ein mittleres Alter von 57 (±17) / 52 (±17) Jahren. Menschen mit einer Tetraplegie / Paraplegie aufgrund einer nicht traumatischen Lähmungsursache sind mit durchschnittlich 63 (±15) / 63 (±14) Jahren deutlich älter (Abbildung 4).

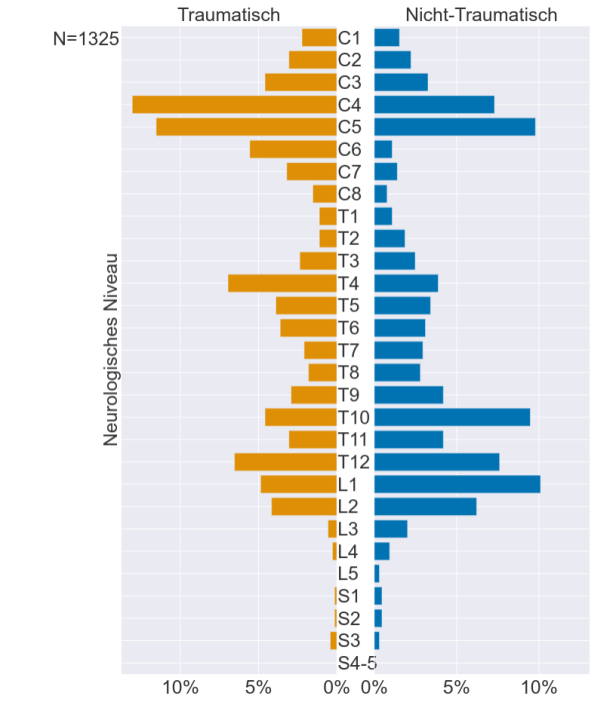

Abbildung 5: Verteilung des neurologischen Verletzungsniveaus unterteilt nach Lähmungsursache (links: traumatisch, rechts: nicht-traumatisch).

Im ParaReg-Register wird die Lähmungshöhe und -schwere mittels des von der American Spinal Injury Association (ASIA) herausgegebenen Internationalen Standards für die neurologische Klassifikation von Querschnittlähmungen (ISNCSCI) erfasst.
Hier zeigen sich bei den vollständig dokumentierten ISNCSCIs in der traumatischen Population C4 und C5 als die mit Abstand häufigsten neurologischen Verletzungsniveaus (NLI), während in der nicht-traumatischen Gruppe die Lähmungshöhen im zervikalen und thorakolumbalen Bereichen eher gleichverteilt sind (Abbildung 5).

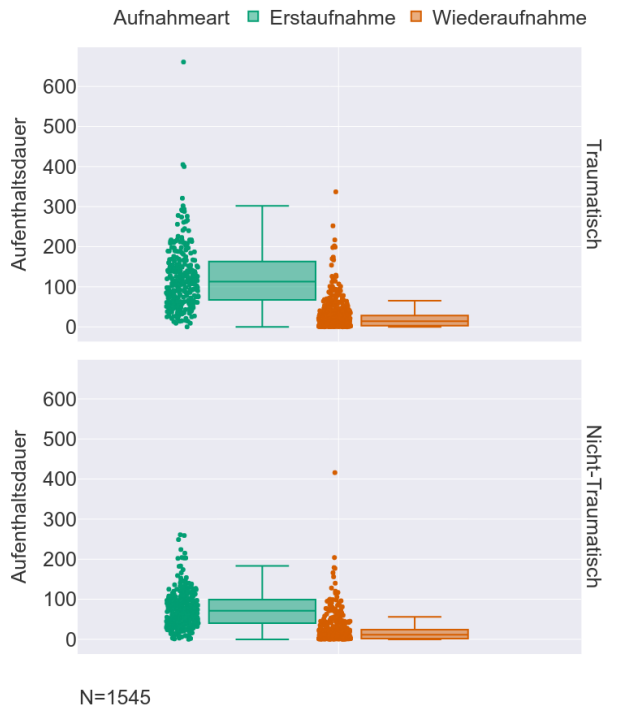

Abbildung 6: Übersicht der Aufenthaltsdauern für Erst-/Wiederaufnahmen getrennt nach Lähmungsursache (oben: traumatisch, unten: nicht-traumatisch).

Eine der zentralen Hypothesen zu Beginn des ParaReg-Projekts war, dass es Unterschiede in der Aufenthaltsdauer nach frisch eingetretener Rückenmarksschädigung je nach Einrichtung (Berufsgenossenschaft-(BG)liches Zentrum vs. nicht-BG Zentrum) gibt. Dies kann mit den bisherigen Daten so nicht generell bestätigt werden. Während bei den Wiederaufnahmen generell keine Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer von im Mittel 23 Tage von der Lähmungsursache existiert, zeigt eine Analyse der Aufenthaltsdauern von Erstaufnahmen (= Erstbehandlung) eine deutliche Abhängigkeit von der Lähmungsursache unabhängig vom Zentrumstyp (Abbildung 6). Während bei Menschen nach einer traumatischen Querschnittlähmung die Erstbehandlung im Mittel 123 Tage (Median 113 ± 79 (SD)) in einem DMGP-Zentrum dauert, ist die Erstbehandlung bei nicht-traumatischen Lähmungsursachen mit durchschnittlich 76 Tagen (Median 71 ± 79 (SD)) deutlich kürzer. Eine mögliche Ursache hierfür könnte ein Einfluss des Kostenträgers auf die Aufenthaltsdauern sein.

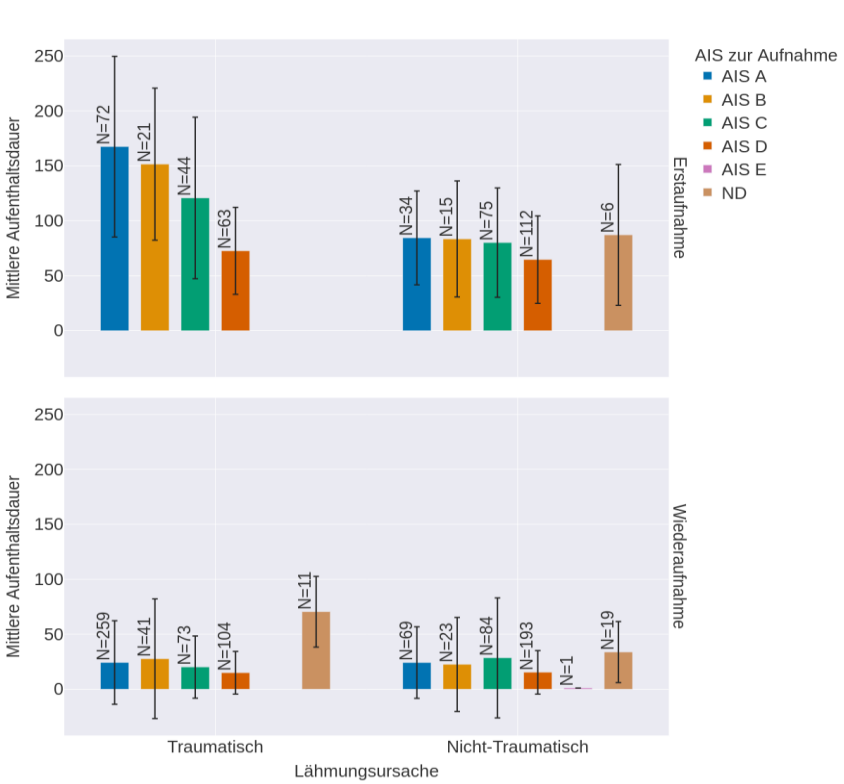

Abbildung 7: Aufenthaltsdauer getrennt nach Erst- (oben)/Wiederaufnahme (unten), Lähmungsursache (links: traumatisch, rechts: nicht-traumatisch) und Schweregrad der Lähmung kategorisiert durch die American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS).

Weiterhin wurde der Einfluss des Schweregrades der Lähmung kategorisiert durch die ASIA Impairment Scale (AIS) auf die Aufenthaltsdauer untersucht. Während es bei den Wiederaufnahmen weder bei traumatischen noch bei nicht-traumatischen Lähmungsursachen Unterschiede gibt, steigt die mittlere Aufenthaltsdauer in der Erstbehandlung bei traumatischen Lähmungsursachen mit der Lähmungsschwere an (Abbildung 7). Dies ist bei nicht-traumatischen Lähmungsursachen nicht der Fall, bei denen sich die Aufenthaltsdauer nicht nach dem Schweregrad richtet.

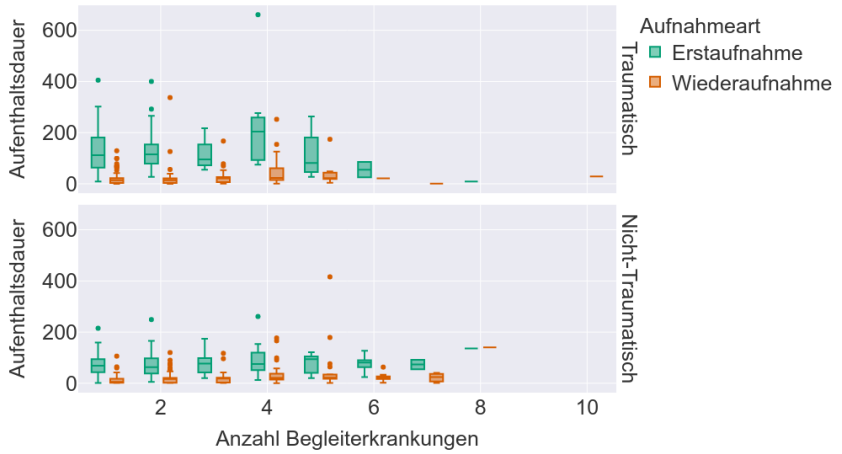

Abbildung 8: Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von Anzahl der Begleiterkrankungen getrennt nach Erst-/Wiederaufnahme und Lähmungsursache (oben: traumatisch, unten: nicht-traumatisch).

Eine weitere Vermutung zu Beginn des ParaReg-Projektes war, dass die Zahl der Begleiterkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Aufenthaltsdauer besitzt. Bei der entsprechenden Auswertung der Daten zeigte sich bei den Wiederaufnahmen kein Zusammenhang zwischen der Aufenthaltsdauer und der Anzahl der dokumentierten Begleiterkrankungen weder bei traumatischer noch bei nicht-traumatischer Lähmungsursache (Abbildung 8).
Bei den Erstaufnahmen zeigt sich bei der traumatischen Population zwar prinzipiell eine längere Aufenthaltsdauer bei größerer Zahl von Begleiterkrankungen, allerdings wird hier ein möglicher Trend von einer großen Streuung überlagert.

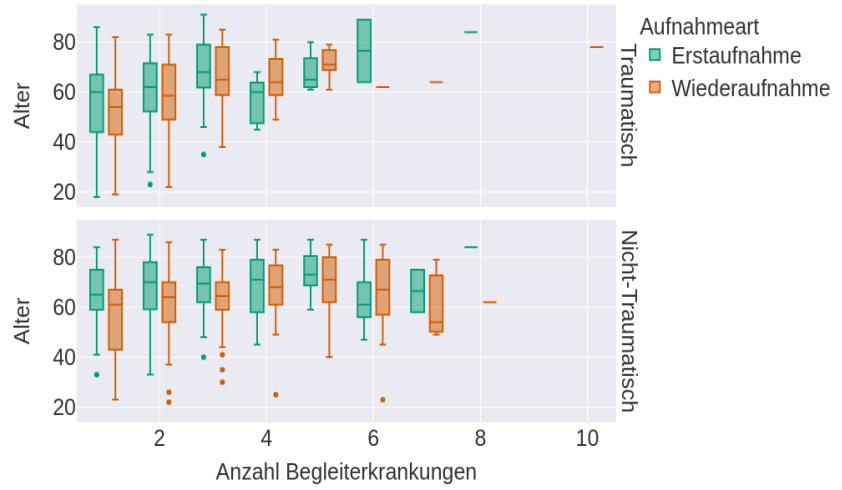

Abbildung 9: Alter in Abhängigkeit von Anzahl der dokumentierten Begleiterkrankungen getrennt nach Erst-/Wiederaufnahme und Lähmungsursache (oben: traumatisch, unten: nicht-traumatisch).

Eine weitere Analyse bestätigt den tendenziellen Zusammenhang zwischen höherer Anzahl der die Rehabilitation erschwerenden Begleiterkrankungen und fortgeschrittenerem Alter bei Aufnahme (Abbildung 9). Bei Menschen mit traumatischer Querschnittlähmung zeigt sich ein ausgeprägter Anstieg des mittleren Alters mit der Zahl der Begleiterkrankungen, welcher bei der nicht-traumatischen Population durch das generell höhere Alter nicht so deutlich wird. Generell wurden aufgrund des erhöhten Aufwandes nur in seltenen Fällen mehr als 3 Begleiterkrankungen dokumentiert.

AP 5 Instrumentierte Assessments

Das Ziel von AP5 war die Schaffung der Voraussetzungen und der Umsetzung zur automatischen Übertragung und Integration von mittels Smartphones erhobenen Daten von z.B. Aktivitätstrackern in das ParaReg-Register.
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizininformatik des Universitätsklinikums Heidelberg (Prof. Dr. Petra Knaup-Gregori) wurde ein Konzept zum automatischen Austausch solcher Daten entwickelt. Auf dieses Konzept aufbauend wurden die notwendigen Schnittstellen implementiert, um an der Klinik für Paraplegiologie des Universitätsklinikums Heidelberg die ParaMoves-Studie durchzuführen. In der ParaMoves-Studie soll die Machbarkeit eines automatischen Einspeisens von mittels einer Apple Watch aufgezeichneten Daten u.a. zur Rollstuhlaktivität und der

Übertragung von Nutzerrückmeldungen evaluiert werden. Für die ParaMoves-Studie wurde ein Studienprotokoll bei der Ethikkommission der Universität Heidelberg eingereicht und positiv begutachtet (S-282/2021). Weiterhin wurde für das ParaReg-Datenschutzkonzept ein ParaMoves-Ammendment erstellt und datenschutzrechtlich von der Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Heidelberg geprüft und freigegeben.

Um Daten zur körperlichen Aktivität von Menschen mit Querschnittlähmung aus dem außerklinischen Umfeld mit einer definierten Genauigkeit und einer einfachen Handhabung zu erheben, bietet sich die Verwendung von Smartphone-basierten Aktivitätstrackern an. Da ein großer Teil der potentiellen Nutzer dieser instrumentierten Assessments einen Rollstuhl zur Fortbewegung nutzt, wurden in einer ersten Untersuchung zwei verschiedene Aktivitätstracker hinsichtlich der Eignung zur Aktivitätsmessung im Alltag untersucht: Die Apple Watch, welche explizit die spezifische Messung körperlicher Aktivität für Rollstuhlfahrer unterstützt, und das Fitbit Flex 2, welches ausschließlich auf die Messung körperlicher Aktivität bei Fußgängern ausgelegt und deutlich kostengünstiger ist. In die erste Pilotstudie wurden insgesamt 20 Versuchspersonen ohne bekannte Vorerkrankungen des Bewegungsapparats eingeschlossen. Die Versuchspersonen fuhren mit einem Rollstuhl entlang eines definierten Parcours und trugen dabei gleichzeitig beide Aktivitätstracker. Parallel wurde die Anzahl der Schübe als Maß der körperlichen Aktivität durch manuelle Zählung bestimmt. Im Rahmen der Analyse wurde die Abweichung der gerätebasierten Messungen von der manuellen Zählung bestimmt. Die Fehleranteile zeigen die höchste Genauigkeit für die kalibrierte Apple Watch. Die Ergebnisse des signifikanten Äquivalenztests legen jedoch nahe, dass die Apple Watch auch ohne aufwendige und zeitintensive Kalibrierung verwendet werden kann. Aufgrund des extrem hohen Fehlers kann das Aktivitätstracking mittels Fitbit Flex 2 für Rollstuhlfahrer nicht empfohlen werden.

In einer zweiten Folgepilotstudie wurden 15 Menschen mit Querschnittlähmung an der Klinik für Paraplegiologie des Universitätsklinikums Heidelberg eingeschlossen, welche mit ihrem Rollstuhl entlang eines standardisierten Parcours fuhren und dabei eine Apple Watch trugen. Während der Untersuchung wurde die Anzahl der Schübe durch manuelle Zählung bestimmt. Im Rahmen der Analyse wurde die manuell bestimmte Anzahl mit den Messungen der Apple Watch verglichen. Hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei den nichtbehinderten Probanden der ersten Pilotstudie.

Aufbauend auf den vielversprechenden Ergebnissen hinsichtlich Validität der Apple Watch für die Erfassung von Aktivitätsdaten von Menschen mit Querschnittlähmung wurde eine App (Abbildung 10) „ParaMoves“ entwickelt und die notwendigen Schnittstellen zum automatisierten, DSGVO-konformen Datenaustausch an das ParaReg-Register im selbigen angelegt.

Für die ParaMoves-Studie war es notwendig, unter Einhaltung der strikten Trennung von IDAT und MDAT, ein zusätzliches, projektbezogenes, nicht zur Identifizierung verwendbares Token (PSN) zu generiert. Wird ein/e Teilnehmer/-in in die ParaMoves-Studie eingeschlossen, wird ein QR-Code generiert, welcher diese PSN in einer durch einen State-of-the-art Algorithmus verschlüsselten Form beinhaltet. Die Studienteilnehmenden können die ParaMoves-App über den Apple-Store auf ihrem iPhone installieren. Die App speichert den eingescannten QR-Code ab. Über die zwischen dem Aktivitätstracker und dem ParaMoves-Server geschaltete ParaMoves-App erfolgt dann die Übertragung der Daten der Apple Watch, wobei der im QR-Code enthaltene Schlüssel nur durch die ParaReg- und ParaMoves-Anwendung gelesen werden kann.

Für die ParaMoves-Studie wurden Erweiterungen im ParaReg-Datenmodell notwendig, die Tabellen zur Speicherung der Aktivität (Rollstuhlschübe), Energieverbrauchs und der Herzfrequenz beinhalten.

Abbildung 10: Screenshots der ParaMoves-App präsentiert im Apple App-Store. Links: Übersichtsbildschirm der ParaMoves-App mit Anzeige des Datenübertragungsstatus, Anzahl der Rollstuhlschübe, Aktivitätsenergie und Herzfrequenz; Mitte: Tagesübersicht der eigenen Aktivität (Schritte); Rechts: Vergleich der eigenen Aktivität mit Mittelwerten einer nach Läsionsniveau (Para-/Tetraplegie) und Alter (unter / über 60 Jahren) gematchten Vergleichsgruppe des Registers.

Insgesamt wurden in das ParaMoves-Projekt bis zum Ende der BMBF-Förderung Ende Mai 2023 17 (9 Tetraplegie, 8 Paraplegie) Rollstuhlfahrende eingeschlossen. Von diesen wurden insgesamt 68.401 Datensätze zur Rollstuhlaktivität, 142.552 Datenpunkte zum Energieverbrauch und 566.875 Herzfrequenzdatenpunkte automatisch, ohne aktives Zutun der Studienteilnehmenden in das ParaReg-Register eingespeist. Eine genaue Analyse der Anzahl der Tage, an denen Daten von der Apple Watch bzw. der Health Kit App des iPhones in das ParaReg-Register eingespeist wurden, zeigt eine hohe Zuverlässigkeit der Übertragung von Daten zur Herzrate und zum

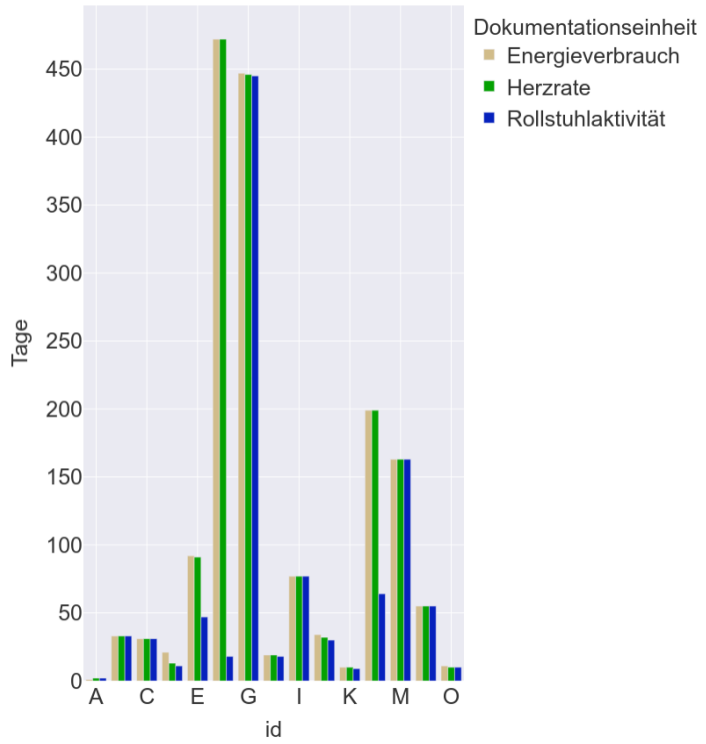

Abbildung 11: Anzahl der Tage mit ins ParaReg-Register eingespeisten Daten (Rollstuhlaktivität: blau; Energieverbrauch beige; Herzrate: grün) für alle 17 Studienteilnehmenden.

Energieverbrauch (Abbildung 11). Im Fall von 3 Teilnehmenden wurden nach weniger als der Hälfte des kompletten Messzeitraums keine Daten zur Rollstuhlaktivität mehr geliefert. Bei zwei dieser drei Personen handelt es sich um Menschen mit einer inkompletten Lähmung, die ab einen gewissen Zeitpunkt nach der Entlassung nicht mehr auf den Rollstuhl angewiesen waren. Eine der drei Personen hat die Apple Watch verloren.

Von zwei Studienteilnehmenden, die eine private Apple Watch besaßen und daher die Datenerhebung über die initial vorgesehen 4 Wochen mit einer geliehenen Apple Watch ausdehnen konnten, liegen Daten von über einem Jahr nach Entlassung vor. Dies kann als klarer Nachweis der Machbarkeit der regelmäßigen Spende von im außerklinischen Umfeld mittels Smartwatches insbesondere der Apple Watch erhobenen Daten gewertet werden.

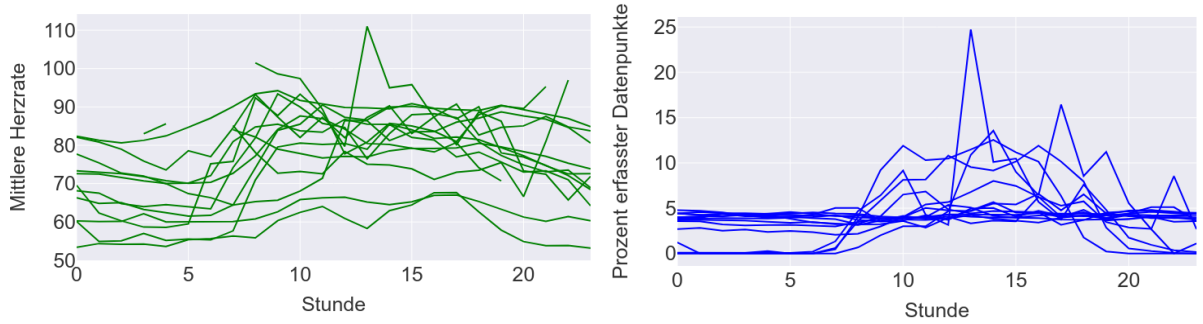

Abbildung 12: Mittlere Herzrate der Studienteilnehmenden (links) und prozentualer Verlauf der übermittelten Datenpunkte (rechts) pro Stunde im Tagesverlauf. Linke Ordinate: gemittelte Herzrate pro Stunde, rechte Ordinate: Prozent übermittelte Datenpunkte pro Stunde.

Eine genauere Analyse der eingespeisten Herzraten über den Tagesverlauf erlaubt interessante Rückschlüsse auf den Alltag der Träger/-innen der Apple Watch. So zeigten sich charakteristische Unterschiede in den Aufzeichnungen der Herzrate zwischen Menschen mit Tetra- und Paraplegie insbesondere im Hinblick auf Datenlücken (Abbildung 12). Während Menschen mit Paraplegie ihre Watch zumeist tagsüber tragen und diese in der Nacht ablegen (erkennbar am wesentlich verringerten Datenaufkommen im Zeitraum von 20 bis 05 Uhr), tragen 4 von 6 Studienteilnehmenden mit Tetraplegie die Uhr auch in der Nacht. Die Daten von Studienteilnehmenden mit Tetraplegie weisen eher am Tag Lücken auf. Eine mögliche Erklärung hierfür besteht darin, dass Menschen mit Tetraplegie die Uhr nicht selbst an- und ablegen können, diese aber von Pflegepersonen z.B. während der Körperhygiene oder beim Anziehen abgelegt wird.

Der Verlauf der mittleren Herzfrequenz über den Tag zeigt für Menschen mit Paraplegie einen weitgehend physiologischen Verlauf, während Menschen mit Tetraplegie aufgrund der fehlenden sympathischen Innervation des Herzens grundsätzlich einer geringere Herzrate (Abbildung 12).

Zusammenarbeit mit dem Begleitprojekt

Prof. Dr.-Ing Rüdiger Rupp und M.Sc. Patrick Jersch haben an allen, auch an den nach der Förderung stattgefundenen Treffen des Begleitprojektes der Universität Essen und der TMF e.V. teilgenommen und sich aktiv in alle Berichte bzw. Publikationen des Begleitprojekts eingebracht. Prof. Rupp hat darüber hinaus bei den Registertagen in Berlin über die Zusammenarbeit mit dem Begleitprojekt stellvertretend für alle modellhaften Register der Fördermaßnahme in einem Vortrag berichtet und das ParaReg-Register beim Online-Eröffnungstreffen des vom Begleitprojekt gegründeten Registerstammtisch im Rahmen eines Vortrages vorgestellt. Prof. Dr.-Ing. Rüdiger Rupp und M.Sc Patrick Jersch sind Gründungsmitglieder der AG-Register der TMF und haben seitdem an allen Treffen der AG teilgenommen.

II.2 Positionen zahlenmäßiger Verwendungsnachweis

Der größte Teil der im Projekt entstandenen Gesamtausgaben (276.578,25 €) wurden vor allem für die Finanzierung der mit den Projektaufgaben betreuten Mitarbeitenden eingesetzt.
Sachmittel wurden vor allem für die Mitgliedschaft in der TMF e.V. (Jahresbeitrag von je 25.000 € für 2019 und 2020) und für die Beauftragung der Universität Mainz (Mainzelliste) als Datentreuhandstelle (14.688 €) verwendet. Darüber hinaus fielen Kosten für eine Open-Access Publikation im Journal „Das Gesundheitswesen“ in Höhe von 1.190 € und für eine Reise in 2022 von Herrn Jersch in Höhe von 929,75 € zur Vorstellung der Projektergebnisse auf der DMGP-Jahrestagung und dem Austausch mit den datenerhebenden Zentren in Bad Wildungen an.
Von diesen Kosten wurden vom BMBF 80% übernommen. Die restlichen Kosten wurden von der DMGP (45.704,13 €) und dem Universitätsklinikum Heidelberg (9.611,52 €) getragen.

II.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die während der Projektlaufzeit geleisteten Arbeiten am UKL-HD umfassten die Schaffung der ethischen und rechtlichen Voraussetzungen und der IT-Infrastruktur, die Implementierung und ab Juli 2021 den Produktivbetrieb des ParaReg-Registers. Zusätzlich wurde die Machbarkeit der Einspeisung von instrumentierten Assessmentdaten in das ParaReg-Register am Beispiel von Aktivitätsdaten der Apple Watch getestet. Im Hinblick auf das Projektziel waren alle Arbeiten notwendig und gemäß dem Neuigkeitsgehalt der zuvor im Bericht beschriebenen Ergebnisse auch angemessen. Ohne die Förderung des BMBF hätten die Arbeiten zur Realisierung des ParaReg-Registers nicht umgesetzt werden können.

II.4 Voraussichtlicher Nutzen

Die im Rahmen des Projekts erarbeiteten Ergebnisse haben einen vielfältigen Nutzen in verschiedenen Bereichen: Zum einen wurde ein rechtlich-ethisches Konzept unter Berücksichtigung an neueste Datenschutzstandards erarbeitet, welches als Vorlage für andere Registerprojekte genutzt werden kann. Zum anderen wurde eine Registersoftware geschaffen, die so modular ausgelegt wurde, dass eine Anpassung an andere Fragestellungen mit überschaubarem Aufwand vollzogen werden kann. Konkret werden aktuell das Register der European Multicenter-Study about Spinal Cord Injury (EMSCI) mit einer Förderung durch die Manfred-Sauer-Stiftung in Lobbach an die ParaReg-Struktur angepasst und ein neues PainReg-Register innerhalb des DFG-Sonderforschungsbereichs (SFB) 1158 “Pain” zur Dokumentation von Patienten mit chronischen Schmerzen entwickelt. Am Wichtigsten ist aber, dass innerhalb von 2 Jahren an 14 deutschen DMGP-Querschnittgelähmtenzentren Daten von 1.952 stationären Aufenthalten von 1.672 Patienten erhoben wurden. Mit diesen Daten konnten eine Reihe von bisher nicht quantitativ untersuchten Zusammenhängen bestätigt werden.

II.5 Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens

Es sind keine anderen Registeraktivitäten im Bereich Querschnittlähmung in Deutschland bekannt.

II.6 Erfolgte und geplante Veröffentlichungen

Während der Projektlaufzeit sind folgende Veröffentlichungen entstanden:

Publikationen in Journalen (peer-reviewed)

1. Benning N.H., Knaup P., Rupp R.: Comparison of accuracy of activity measurements with wearable activity trackers in wheelchair users: a preliminary evaluation. GMS Med Inform Biom Epidemiol 16(2):Doc05, doi: 10.3205/mibe000208, 2020
2. Rupp R., Jersch P., Schuld C., Schweidler J., Benning N.-H., Knaup-Gregori P., Aach M., Badke A., Hildesheim A., Maier D., Weidner N., Saur M.: Das deutschlandweite, webbasierte ParaReg-Register zur lebenslangen Dokumentation von Querschnittgelähmten – Datenmodell, rechtlich-ethische Voraussetzungen und technische Implementierung, Das Gesundheitswesen, Das Gesundheitswesen 83, Suppl. 1, 2021
3. Benning N.-H., Knaup-Gregori P., Rupp R.: Measurement Performance of Activity Measurements with Newer Generation of Apple Watch in Wheelchair Users with Spinal Cord Injury, Methods of Information in Medicine 60:e103–e110, 2021
4. Stausberg J., Harkener S., Jenetzky E., Jersch P., Martin D., Rupp R., Schönthaler M.: FAIR and Quality Assured Data - The Use Case of Trueness. Stud Health Technol Inform. 14;289:25-28, 2022
5. Stausberg J., Harkener S., Burgmer M., Engel C., Finger R., Heinz C., Jenetzky E., Martin D., Rupp R., Schoenthaler M., Schuld C., Suwelack B., Wegner J.: Metadata Definition in Registries: What Is a Data Element? Stud Health Technol Inform 294:174-178, 2022
6. Stausberg J., Harkener S., Engel C., Finger R., Heinz C., Jenetzky E., Jersch P., Martin D., Rupp R., Schoenthaler M., Suwelack B., Wegner J.: Cross-Registry Benchmarking of Data Quality: Lessons Learned. Stud Health Technol Inform 302:167-171, 2023

Vorträge

7. Rupp R. Schuld C., Schweidler J., Weidner N., Knaup P., Aach M., Badke A., Hildesheim A., Maier D., Saur M.: ParaReg – Ein webbasiertes Register zum lebenslangen Monitoring von Querschnittsgelähmten, Registertage der TMF e.V., Berlin, 06.05.-07.05.2019
8. Rupp R., Schuld C., Jersch P., Schweidler J., Weidner N., Knaup P., Aach M., Badke A., Hildesheim A., Maier D., Saur M.: Das DMGP-Register ParaReg zum lebenslangen Monitoring von Querschnittgelähmten – Datenmodell und Datenqualitätsindikatoren, Datenschutzplan und Implementierungsstrategie, Jahrestagung der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP), Koblenz, 23.05.-25.05.2019

   Dieser Beitrag wurde mit dem Friedrich-Wilhelm-Meinecke-Gedächtnispreis 2019 der DMGP ausgezeichnet.
9. Rupp R., Saur M., Jersch P.: ParaReg – Hands-on Demonstration des deutschen DMGP-Registers zum lebenslangen Monitoring von Querschnittgelähmten, Jahrestagung der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP), Virtuell, 17.06. – 18-06.2021
10. Rupp R., Schuld C., Jersch P., Weidner N.: EMSCI Connect – EMSCI goes cloud EMSCI, 20th Annual Meeting of the European Multicenter Study about Spinal Cord Injury (EMSCI), Bad Wildungen, 22.06.2022
11. Rupp R. Jersch P., Schuld C., Schweidler J,, Benning N.-H., Knaup-Gregori P., Aach M., Badke A., Hildesheim A., Maier D., Weidner N., Saur M: Das nationale ParaReg-Register zur lebenslangen Dokumentation von Querschnittgelähmten, 1. Registerstammtisch der AG Register des DNVF, Virtuell, 27.09.2022

12. Rupp R.: Modellhafte Register für die Versorgungsforschung – Modell wofür und wie, Registertage der TMF e.V., Berlin, 08.05.-09.05.2023

Sonstige veröffentlichte Unterlagen

13. Jahresbericht ParaReg 2021, DMGP-Homepage, Downloadbar: https://dmgp.de/images/parareg/SCI_FaF_2021.pdf
14. Jahresbericht ParaReg 2022, DMGP-Homepage, Downloadbar: https://dmgp.de/images/parareg/SCI_FaF_2022.pdf
15. Metadaten der Register der BMBF-Fördermaßnahme zum Aufbau modellhafter patientenbezogener Register für die Versorgungsforschung, Toolpool Gesundheitsforschung der TMF e.V., https://www.toolpool-gesundheitsforschung.de/sites/default/files/2023-09/metadaten_20230914.pdf

Es sind weitere Veröffentlichungen über die eigenentwickelte Software des ParaReg-Registers, über die im Bericht beschriebenen und noch zu erarbeitende Ergebnisse der Auswertungen der klinischen Registerdaten als auch der Smartwatch-generierten Daten inklusive Rückmeldungen der Datenspendenden geplant.