Good Cell Culture Practice – Entwicklung einer relationalen Datenbank für die Zellkultur*

Marcel O. Philipp, Erwin Falkner, Barbara Kapeller, Heidrun Eberl, Wolfram Frick, Karin Macfelda und Udo M. Losert
Institut (vormals Zentrum) für Biomedizinische Forschung, Medizinische Fakultät der Universität A-Wien

Zusammenfassung
Der Anspruch an die Zellkultur, validierbare in vitro Modelle für die biomedizinische Forschung zur Verfügung zu stellen, bedingt die Vermeidung möglicher, folgenschwerer Dokumentationsfehler. Der Prototyp einer relationalen Datenbank für Personalcomputer unter Microsoft® Windows 95/98/2000 und NT für die Verwaltung von Zellkultur-Daten wurde unter Verwendung von Microsoft® Access 97 (Microsoft Corporation, Redmond, USA), -Access Basic, -Visual Basic sowie Structured Query Language (SQL) (IBM Corporation, Armonk, USA) entwickelt und erfolgreich getestet. Die modulare Software-Anwendung regelt die zahlreichen Aspekte der Datenverwaltung in Zellkultur-Labors wie detaillierte Informationen über Gewebespender, Primärzell-Isolierung bzw. Zelllinien-Ursprung / Parameter, immunhistochemische / molekularbio logische Charakterisierung, bei Passagierung / Subkultivierung / sonstiger Zell-Aliquotierung durchgeführte Zellzählungen sowie Kryokonservierung. Zentraler Bestandteil der Datenbank ist eine Sammlung aller im Testlabor eingesetzten Methoden, wobei vernetzte Tabellen und Datenordner spezifische Informationen speichern. Einträge in die Datenbank werden anhand von Gültigkeitsregeln auf ihre Korrektheit überprüft um Eingabefehler zu verhindern. Der entwickelte Prototyp hat sich als anpassbares, zuverlässiges Werkzeug zur Steigerung der Informationsqualität im Sinne der Good Scientific Practice (GSP), Good Cell Culture Practice (GCCP) und dem Trend zu ISO-Zertifizierungen erwiesen.

Summary: Good Cell Culture Practice - Implementation of a Relational Database
The claim for cell culture to provide validable in vitro models for biomedical research postulates evasion of possible fatal record keeping errors. A prototype of a relational computer database for IBM-compatible personal computers using Microsoft® Windows 95/98/2000 and NT for administration of cell culture data has been developed using Microsoft® Access 97 (Microsoft Corporation, Redmond, USA), -Access Basic, -Visual Basic and Structured Query Language (SQL) (IBM Corporation, Armonk, USA), and was tested successfully. The modular software application manages the many aspects of cell culture laboratory record keeping like detailed information on tissue donor, primary cell isolation/cell line origin, immunohistochemical/molecular biological characterisation, cell countings at passaging/subcultivation/cell aliquotation and cryopreservation. One main feature is a collection of all methods performed at our cell culture laboratory, where linked tables and files store specific informations. Entries into the database are checked via validation rules for correctness to avoid mistakes. The developed prototype has been demonstrated to be an adaptable, reliable tool for improving quality of information storage according to Good Scientific Practice (GSP), Good Cell Culture Practice (GCCP) and general ISO certification trends.

Keywords: good cell culture practice, GCCP, good scientific practice, GSP, relational database, cell culture

1 Einleitung

Eine Voraussetzung für seriöses wissenschaftliches Arbeiten nach der *„Good Scientific Practice"* (GSP) (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1998; Stemle, 1998), ist lückenlose Dokumentation und Verwaltung von Methoden und Daten in einer Form, die eine weitere Verarbeitung ermöglicht. Die *„Good Cell Culture Practice"* (GCCP) stellt die Forderung nach Systematisierung, Standardisierung und Dokumentation aller Arbeitsschritte und Ergebnisse in einem Zellkulturlabor, die auch bei der Publikation befolgt werden sollte (Hartung et al., 2000). Diese Forderung geht über eine reine Dokumentation der Arbeitsschritte und der Primärdaten hinaus. Sie setzt eine vorgegebene Standardisierung der Arbeitsschritte und deren Verfügbarkeit in der Datenbank voraus. Dies soll jedoch nicht die Freiheit der Methodenwahl einschränken. Eine Sammlung standardisierter Zellkulturmethoden soll unserer Ansicht nach systematisch und standardisiert erweiterbar sein und z.B. auch spezies-/gewebespezifische Isolierungs-, Färbe- und Identifizierungsschritte, Ursprung/Beschreibung von Zelllinien, Überwachung mittels genetischer Fingerabdrücke zur Vermeidung von Kontaminationen/Mutationen (Falkner et al., 2000) umfassen. Im Unterschied zur reinen Dokumentation von Kultivierungsdaten wird jeder Arbeitsschritt der Zellkultur *a priori* als standardisierte Methodik in die Datenbank aufgenommen. Dies unterscheidet unseren Ansatz von einer Daten-Dokumentation, die nur

* Gewidmet Amir Sam Rossoukhi 1979-1999

Informationen über i.e. Einfrieren/Auftauen, Subkultivierung etc. archiviert, wie dies kürzlich publiziert wurde (Selznick et al., 2001).

Es ist von großer Bedeutung, erworbenes Wissen in einer Form zu archivieren, die eine weitere Verarbeitung zulässt. Die Verwaltung solcher Daten in relationalen Datenbanken ist in anderen Bereichen der biomedizinischen Forschung und klinischen Praxis durchaus etabliert (Apaydin et al., 1996; d'Hollosy et al., 1995; Fine et al., 1995; Graves, 1997; Meaders et al., 1998). Alle Daten in einer solchen Datenbank sind über frei wählbare Regeln verknüpf- und vergleichbar und lassen Beziehungen in übersichtlicher Form erkennen. Im Bereich der 3R (Balls et al., 2000) findet dies beispielsweise Anwendung im Rahmen der datenbankgestützten Entscheidungsfindung über die Einführung von Alternativmethoden bei toxikologischen Fragestellungen (Gerner et al., 2000).

Die großen Datenmengen, die in einem Zellkulturlabor anfallen, sind auf Grund ihrer Struktur prädestiniert, computergestützt erfasst zu werden. Allerdings wird in diesem Bereich nach wie vor ein Großteil der Daten in „analoger" Form, schriftlich auf Papier, verwaltet, oder es werden Textverarbeitungs- und Tabellenkalkulationsprogramme für einzelne Arbeitsschritte verwendet.

Im Zuge eines Projektes zur Etablierung tierischer Zelllinien zur Minimierung der Anzahl und zur Optimierung der Aussagekraft von Tierversuchen für Biokompatibilitäts-Untersuchungen (Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur, GZ 70.014/1-Pr/4/97) zeigte sich in unserer Arbeitsgruppe der dringende Bedarf nach einer maßgeschneiderten Datenverwaltungs-Software. Der Anforderungskatalog umfasste, ausgehend von einer Methodensammlung, Isolierungsprotokolle für Zellen unterschiedlicher tierischer/humaner Herkunft und Gewebespezifität, Ursprung von Zelllinien, Dokumentation der Kultivierung und Passagierung, sowie Verwaltung und Organisation von Projekten mit Einbindung der Daten der eingesetzten Zellkulturen. Die Dokumentation und Verwaltung der Ergebnisse, allfälliger korrelierter Spender-/Versuchstierdaten, sowie die Verwaltung von kryokonservierten Überständen/Proteinen/Nukleinsäuren/Zellen musste ebenso möglich sein. Schließlich sollte die Verwaltung des Bildmaterials, auch unter dem Gesichtspunkt der Nutzung moderner Telekommunikation, gewährleistet sein (Achenbach et al., 1997; O'Brien et al., 1998).

Mit der Datenbank von ZEBET (Grune et al., 2000) existiert eine allgemein zugängliche Sammlung evaluierter 3R-relevanter Methoden, auch aus dem Bereich der Zellkultur. Im Hinblick auf die Standardisierung der Methodik ist es jedoch unerlässlich, alle in einem Labor eingesetzten Methoden detailliert zu erfassen und deren Verwendung in Versuchsreihen zu dokumentieren. In unserer Einrichtung finden auch nicht 3R-relevante Zellkultur-Methoden Verwendung, die ebenso in der Methodendatenbank Eingang finden. Alle diese Anforderungen sind letztlich auch unter dem Aspekt der Qualitätssicherung zu sehen.

2 Material und Methoden

2.1 Hard- und Software

Ausgehend von der Datenbanksoftware Microsoft® Access 97 (*Microsoft Corporation,* Redmond, USA) wurde mittels der Programmiersprachen Microsoft® Access Basic und Microsoft® Visual Basic, sowie der Datenbanksprache Structured Query Language (SQL) (*IBM Corporation,* Armonk, USA), eine relationale Datenbank für Personalcomputer unter Microsoft® Windows 95/98/2000 und NT entwickelt. Diese Software unterstützt Netzwerke und ermöglicht damit die Dateneingabe von jedem angeschlossenen Rechner aus. Die Zellkultur-Datenbank residiert auf einem Server mit 2 Intel® Pentium 400 MHz Prozessoren (*Intel Corporation,* Santa Clara, USA). Die Netzwerkplattform ist Microsoft® Windows NT 4.0. Die maximale Größe der Datenbank liegt bei 2 Gigabyte; da jedoch die Möglichkeit besteht, externe Tabellen mit der Datenbank zu verknüpfen, ist zumindest theoretisch der Datenbankgröße keine Grenze gesetzt. Die theoretische maximale Anzahl der gleichzeitigen Benutzer liegt bei 255. Die Datenbank ist auf Hardwareebene durch ein Spiegelfestplattensystem gegen Datenverluste gesichert. Zusätzlich besitzt sie eine automatische Fehlerbehebungsroutine.

3 Ergebnisse

3.1 Datenbankstruktur

3.1.1 Relationale Datenbanken

Das relationale Datenbankmodell beschreibt einen bestimmten Umgang mit Daten und eine bestimmte Form der Darstellung von Daten (Codd, 1970, 1990). Die Informationen werden in Form von Tabellen abgelegt, welche untereinander verknüpft sind, um bestimmte Informationen in Relation zueinander zu bringen. Jede Tabelle muss einen, und nur einen, Primärschlüssel aufweisen, der zur eindeutigen Identifikation eines Datensatzes dient. Der Schlüssel selbst kann aber auch aus mehreren Attributen bestehen. Eine Relation kann mehrere Schlüsselkandidaten aufweisen, solange ein eindeutiger Primärschlüssel definiert ist. Fremdschlüssel wiederum sind Attribute untergeordneter Relationen, deren Werte mit denen von Primärschlüsseln einer anderen, übergeordneten Relation identisch sein müssen (Abb. 1).

Die Relationen weisen bestimmte Eigenschaften auf: Erstens gibt es keine doppelten Datensätze (Tupel), da die Relation eine Menge (kartesisches Produkt) ist und Mengen definitionsgemäß keine doppelten Elemente aufweisen. Zweitens sind die Tupel ungeordnet, was sich ebenfalls aus der mathematischen Definition einer Menge ergibt. Die Elemente einer Menge besitzen keine bestimmte Reihenfolge. Drittens sind die Tabellenspalten (Attribute) ebenfalls ungeordnet, weil auch sie eine Menge darstellen. Schließlich sind viertens alle Werte der Attribute atomar. Das heißt, dass sie nicht in noch kleinere Datensätze aufgeteilt werden können. Dem relationalen Datenbankmodell sind Grenzen gesetzt. Es wird in manchen Bereichen durch objektorientierte Datenbanken ersetzt werden.

3.1.2 Normalisierung

Normalisierung beschreibt den Vorgang der Überführung von komplexen in einfache Beziehungen durch das Splitten

der Attribute einer Tabelle in mehrere kleinere Tabellen. Diese stehen wiederum untereinander in Abhängigkeitsverhältnissen. Dies bewirkt stabile Datenbankbedingungen durch das Vermeiden von Redundanz, Änderungs-/Einfüge-/Lösch-Anomalien und erhöht die Flexibilität. Dieser Prozess der Normalisierung verläuft schrittweise. Der praktischen Durchführbarkeit der Normalisierungsregeln sind Grenzen gesetzt.

3.1.3 Beziehungsintegrität

Die „referentielle Integrität" schreibt vor, dass jeder Wert eines Fremdschlüssels (abhängige untergeordnete Relation) als Wert eines zugehörigen Primärschlüssels (übergeordnete Relation) vorhanden sein muss. Der Sinn liegt im Schutz der Datenbank vor Anomalien, die durch Redundanz hervorgerufen werden. Im Unterschied zu einem Primärschlüssel bedeutet es nicht unbedingt eine Verletzung der Integrität, wenn ein Fremdschlüssel den Wert „Null" enthält. Dieser Fall tritt zum Beispiel dann ein, wenn der übergeordnete Tupel eliminiert wurde, die Daten im untergeordneten aber noch von Interesse sind und daher erhalten werden (Abb. 2).

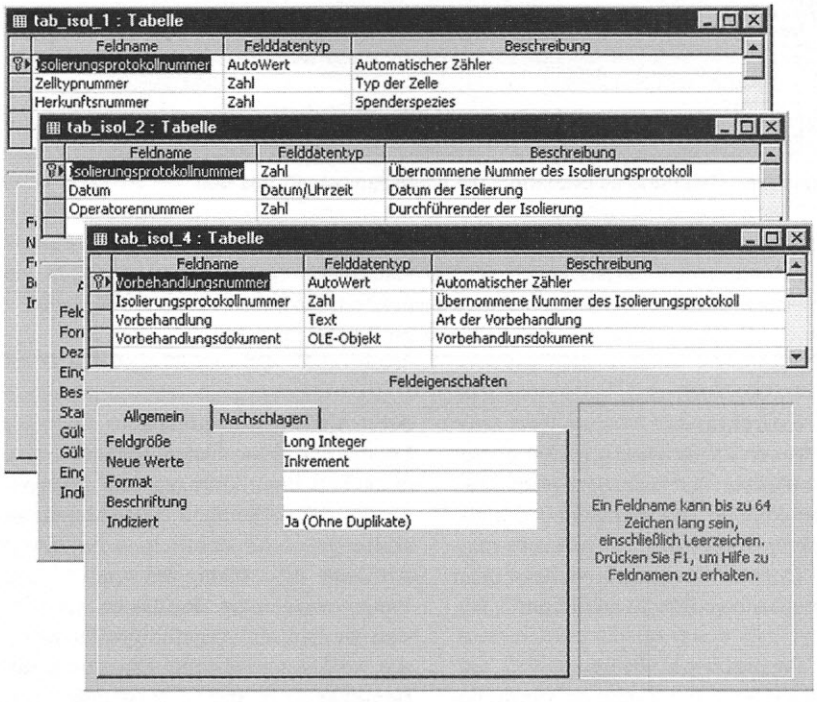

Abb. 1: Exemplarische Darstellung von 3 Tabellen der Datenbank
Die Abbildung zeigt, exemplarisch für die Architektur der Datenbank, 3 Tabellen von insgesamt 7, die in ihrer Gesamtheit das Isolierungsmodul bilden. Entsprechend der Regeln der Normalisierung sind die Inhalte des Isolierungsprotokolls in kleine logische Einheiten aufgesplittet. Diese Teiltabellen sind miteinander über Schlüssel verknüpft. Zwischen den Tabellen tab_isol_1 und tab_isol_2 besteht dabei eine sogenannte 1:1 Beziehung, das heißt, dass, im konkreten Beispiel eine bestimmte Isolierung (tab_isol_1) nur an einem bestimmten Tag von einem bestimmten Operator (tab_isol_2) durchgeführt werden kann. Im Gegensatz dazu besteht zwischen den Tabellen tab_isol_1 und tab_isol_4 eine 1:n Beziehung. Das bedeutet, dass eine bestimmte Isolierung (tab_isol_1), resp. der Spenderorganismus, mehrere Vorbehandlungen, wie Verabreichung von Medikamenten oder Durchführung einer Operation, erhalten kann. Die Abbildung illustriert zudem die Einbindung von externen Dokumenten in die Datenbank als Verknüpfung („Vorbehandlungsdokument" in tab_isol_4). Das Dokument, welches die Art der Vorbehandlung beschreibt, ist nicht in der Datenbank selbst gespeichert, sondern mit ihr verknüpft (OLE-Objekt). Lediglich ein Kurztext ist zur schnellen Information direkt in der Datenbank gespeichert („Vorbehandlung" in tab_isol_4).

3.2 Datenerfassung

Die Datenbank besitzt zwei logische Zentren: zum einen das Kultivierungsprotokoll und zum anderen jene Bereiche, die unter dem Überbegriff Methodendatenbank zusammengefasst sind. Alle anderen Bereiche, mit Ausnahme des Projektmoduls, arbeiten letztlich dem Kultivierungsprotokoll zu.

3.2.1 Kultivierungsprotokoll

Das Kultivierungsprotokoll zeigt alle vorhandenen Daten einer Zellkultur in einem Formular an. Bilddaten und assoziierte Textdateien werden mittels Symbolen angezeigt, über die auf diese Daten zugegriffen werden kann. Nach Durchführung einer Isolierung/Erstpassagierung einer Zelllinie ist das Kultivierungsprotokoll die zentrale Drehscheibe für alle weiteren Prozeduren. Von hier aus existieren Verknüpfungen zu allen anderen direkt mit der Kultivierung der Zellen befassten Formularen. Auf diese Formulare wird in weiterer Folge eingegangen. Das Kultivierungsprotokoll bietet somit einen Überblick über die jeweilige Primärzellisolierung/etablierte Zelllinie, alle Passagierungen/Zell-Aliquotierungen (Zellzählungen), Färbungen und Histologie, Krykonservierungsvorgänge, Überstand-/Gewebe-/Protein-/Nukleinsäuren-Verwaltung sowie zugehöriges Bildmaterial. Von hier aus sind neue Einträge und Korrekturen alter Einträge möglich.

3.2.2 Methodensammlung

Wie erwähnt sind nur solche Arbeiten an und mit Zellen möglich, für die eine Methode existiert. Diese sind in der Datenbank gesammelt (Abb. 3). Die Datenbank selbst beinhaltet nur den Namen der Methode, eine fakultative Kurzbeschreibung, sowie Schlüsselbegriffe, nach denen die Methodendatenbank durchsucht werden kann. Die Dokumente mit der eigentlichen Beschreibung der Methode sind auf dem Server im pdf-Format (*Adobe Systems Inc.*, San Jose, USA) in einem eigenen Verzeichnis abgelegt. Wenn nur kleine Details einer Methode, z.B. Änderung des Antibiotikazusatzes zum Kulturmedium, geändert werden, so wird dies über die entsprechenden Bemerkungsfelder, in diesem Fall des Kultivierungsprotokolls, dokumentiert.

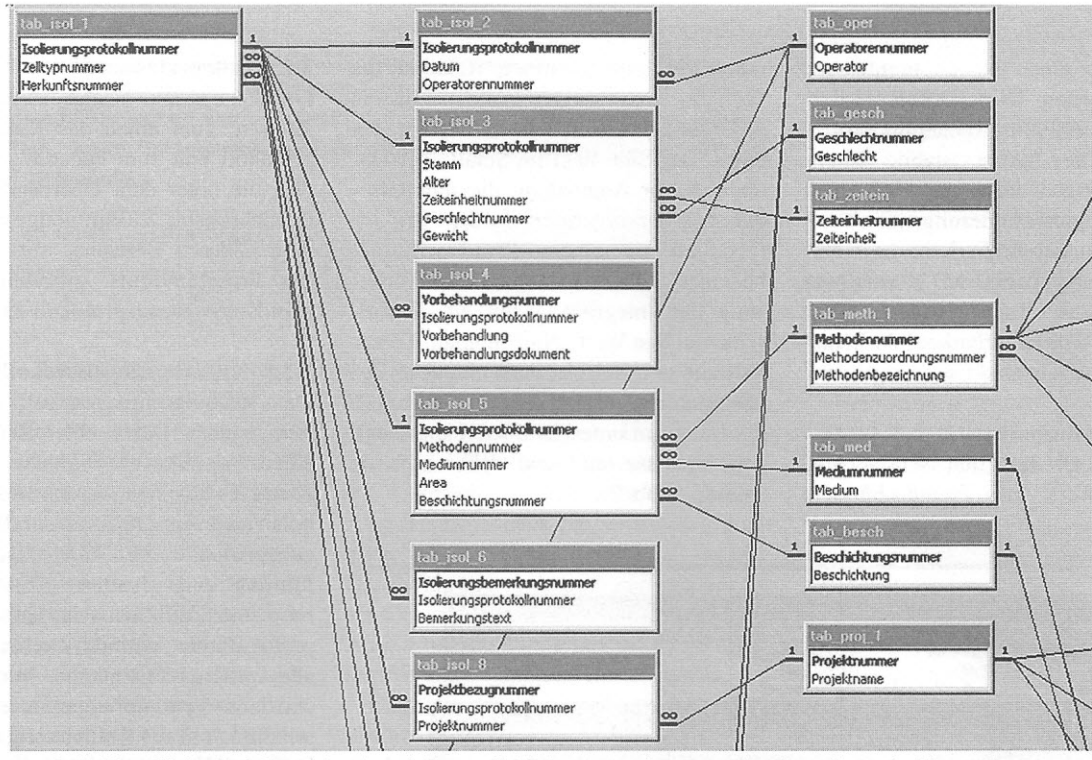

Abb. 2: Der zentrale Begriff der Relation ist anhand dieser Abbildung zu erkennen, die einen Ausschnitt aus den Tabellenbeziehungen zeigt.

Jede Tabelle der Datenbank ist mit mindestens einer anderen Tabelle verknüpft. Das ermöglicht die speicherplatzschonende Archivierung von Daten. So ist in der tab_isol_5 unter anderem die Information über die Isolierungsmethode abgelegt. Um Redundanz zu vermeiden und Speicher zu sparen ist aber nur die eindeutige Schlüsselnummer der verwendeten Methode gespeichert. Die Beschreibung der Methode, zusammen mit den Verknüpfungen zu den entsprechenden Dateien, ist in den Folgetabellen zu der Tabelle tab_meth_1 abgelegt.

3.2.3 Eingabeformulare

Zur Zeit beinhaltet die Datenbank, abgesehen von den oben beschriebenen, die folgenden Eingabeformulare:

- Isolierung: Dokumentation aller Daten, vom Zelltyp über Spenderinformationen und die Isolierungsmethode bzw. Zelllinien-Ursprung/Beschreibung bis hin zu Spezifikationen des Kulturgefäßes
- Passagierung: Kulturfläche, Medium, Einsatz von Enzymen etc.
- Zellzählung
- Kulturüberstände/Gewebe/Proteine/Nukleinsäuren (i.S. Lagerhaltung)
- Stickstoff (i.S. Lagerhaltung)
- Immunhistochemische Färbungen
- Histologie
- Bildmaterial
- Projekte: Kurzbeschreibung des Projekts mit Verknüpfung zu den vollständigen Projektunterlagen im pdf-Format, Durchführende/Mitarbeiter etc.

Im Weiteren werden Datum/Uhrzeit sowie der Operator (durchführender Mitarbeiter) dokumentiert.

3.2.4 Korrekturen

Korrekturen an Datensätzen sind prinzipiell möglich: der Datensatz wird unter Dokumentation des Benutzers, der die Korrektur vornimmt, als geändert markiert. Der alte Datensatz wird in einer entsprechenden Tabelle archiviert.

3.3 Formulargestaltung

Für die Bedienungselemente wurde bewusst auf die heute übliche Verwendung von Piktogrammen verzichtet. Vielmehr wurden sie mit eindeutigen Schlüsselwörtern versehen und somit textlich definiert. Alle Formulare sind nach dem Muster von Karteikarten gestaltet bzw. haben, so es um Übersichten geht, tabellarischen Charakter. Über weite Strecken erfolgt die Eingabe durch Auswahl vorgegebener Begriffe aus Listen- oder Kombinationsfeldern, im Sinne der Fehlervermeidung (siehe 3.5). Formulare, die Suchergebnisse anzeigen, haben, ob der Übersichtlichkeit bei großen Datenmengen, tabellarischen Charakter.

3.4 Abfrageprozeduren

Die beschriebene Datenbankstruktur erlaubt beliebige Abfragen und Suchvorgänge mit beliebigen Ein-/Ausschlusskriterien hinsichtlich beliebiger Attribute. Die häufigsten und für die Weiterverarbeitung der Daten sinnvollsten werden als vorgefertigte Suchläufe zur Verfügung gestellt. Ein durch den Benützer frei definierbares Abfrage/Such-Interface ist implementiert. Der Zugriff erfolgt mengenorientiert unter Verwendung der Abfragesprache SQL. Das Prinzip dabei ist es, dem Datenbanksystem zu sagen, nach welchen Kriterien es einen einzelnen Datensatz findet, und nicht, wie es ihn findet. Diese Prozeduren können auch für statistische Zwecke weiterverwendet werden. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt überwiegend in tabellarischer Form.

3.5 Fehlervermeidung

Unabhängig von den oben dargestellten Verfahren zur Fehlervermeidung unterliegen bereits die Eingaben in die Daten-

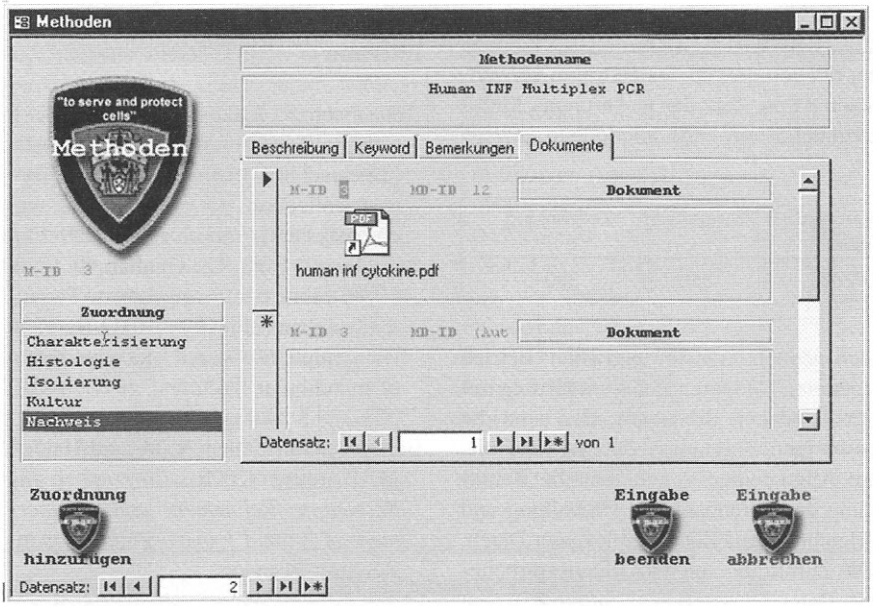

Abb. 3: Anhand des Methodenmoduls ist der prinzipielle Aufbau der Datenbank-Formulare dargestellt.
Neben einem Methodennamen und einer Zuordnung der Methode zu bestimmten vorgegebenen Begriffen werden eine Kurzbeschreibung (Karteikarte „Beschreibung"), beliebig viele Keywords (Karteikarte „Keyword"), allfällige Bemerkungen (Karteikarte „Bemerkungen") und die Verknüpfungen zu den Dokumenten, welche die eigentliche Methodenbeschreibung beinhalten (Karteikarte „Dokumente"), eingegeben. Über die Schaltfläche „Zuordnung hinzufügen" ist es möglich, die Liste der Methodenzuordnung zu erweitern.

bank gewissen Kontrollen: Bei Verletzung von Gültigkeitsregeln wird der Eingabewert nicht akzeptiert, das entsprechende Formular kann nicht gespeichert werden. Um von vornherein Fehler zu minimieren sind viele Felder als Listenfelder definiert: Ein Wert muss aus einer Liste ausgewählt werden. Ist kein Wert der Liste zutreffend, muss zuerst ein entsprechender Eintrag in die Liste gemacht werden. Im Weiteren wird nach Beendigung aller Eingaben in ein bestimmtes Formular dieses nochmals überprüft und bei logischen Fehlern zurückgewiesen.

3.6 Umsetzung der *Good Cell Culture Practice*

Die Datenbank verwendet zur Beschreibung der Zellen die im Folgenden beschriebene Nomenklatur: An erster Stelle steht die Bezeichnung des Zelltyps, also z.B. Fib für Fibroblasten, gefolgt von der Spenderspezies, z.B. Kan für Kaninchen bzw. die Kennung der Zellinie, z.B. L929 gefolgt von der Bezugsquelle, z.B. ATTC *(American Type Culture Collection)*. Die Spender werden durch fortlaufende Nummerierung differenziert, sodass sich z.B. die Bezeichnung *FibKan23* ergibt. Routinen der Datenbank überwachen, dass jeder Spender durch die Vergabe einer eindeutigen Identifikationsnummer genau einmal existiert. So können zudem ganz im Sinne der 3R Mehrfachisolierungen und somit eventuell Tierbelastungen vermieden werden. Entsprechendes gilt für die Zellkulturen. Die weitere Differenzierung erfolgt durch Bezeichnung der Zellpassage. In der Passage 3 wäre die Bezeichnung dann folgerichtig *FibKan23P3*. Die Charakteristika des Spenders werden bei der Primärzell-Isolierung ebenfalls dokumentiert. Durch eindeutige Identifikation des Spenders ist es möglich, alle generierten Kulturen auf diesen zurückzuführen: Aus dem Kaninchen 23 kann zusätzlich *MacKan23* (*Mac* für Makrophagen) isoliert worden sein. Die entsprechenden Relationen erlauben auf Knopfdruck die Dokumentation aller aus einem Spender gewonnen Zellen inklusive Kulturverlauf, genau so die Anzeige aller Kulturen eines bestimmten Zelltyps unabhängig vom Spender. Durch die zentrale Methodendatenbank und den entsprechenden Konsens im Labor ist gewährleistet, dass nur dokumentierte Methoden für die Isolierung von Zellen herangezogen werden. Durch Schulung und die Verfügbarkeit der Methode in der Datenbank ist die Basis für gleiche Isolierungstechnik unabhängig vom Operator gegeben. Dadurch sind jederzeit die Quelle einer Kultur und die Methoden, die zur Gewinnung/Kultivierung erforderlich waren, feststellbar. Ergebnisse hinsichtlich Morphologie/Stabilität des Phänotyps/Kontrolle des Differenzierungsgrads/Identifizierung und Authentifizierung werden ebenfalls, mit entsprechendem Bildmaterial, gespeichert. Auch hier gilt, dass nur Techniken zur Anwendung gelangen dürfen, die in der Methodendatenbank dokumentiert sind.

3.7 Testlaboratorium

Die Datenbank wurde über einen Zeitraum von 12 Monaten in der Praxis getestet. Optimierungen wurden in Zusammenarbeit mit den involvierten Wissenschaftern vorgenommen: Die Software wurde auf lokaler Hardware installiert, sie konnte von allen Mitarbeitern auch während der Entwicklung genutzt werden. Das Zellkulturlabor ist Teil des Instituts für Biomedizinische Forschung (IBF) der Universität Wien und am Wiener Allgemeinen Krankenhaus–Universitätskliniken (AKH) beheimatet. Es bedient die Nachfrage an Zellkulturen von Arbeitsgruppen unter- schiedlichster biomedizinischer Ausrichtung am Institut, dem AKH sowie dem ostösterreichischen Raum. Im Verlauf des Testzeitraums der Datenbank wurden 20 Kooperationen und/oder Auftragsarbeiten abgewickelt. Der Bedarf an Zellisolierungen/-kultivierungen und Kryopräservationen betrug zw. 25 und 50 Kultivierungsgefäßen wöchentlich. Die Verwaltung umfasst über 3.500 in flüssigem Stickstoff gelagerte Proben. Im Testzeitraum wurden ca. 950 Isolierungen 9 verschiedener Zellarten von 6 Spenderspezies durchgeführt (Tab. 1). Letztlich ist aber die Verwendung einer derartigen Datenbank aus den oben angeführten Grün-

Tab. 1: Dargestellt ist die Anzahl der Zellarten, die von den im Testzeitraum verwendeten Spenderspezies isoliert wurden. Zusätzlich ist die Zahl der Isolierungs-, Einfrier- und Auftau-, sowie Umsetzungs- und Zellzählungsvorgänge angegeben, jeweils bezogen auf 12 Monate.

Spezies	Zellarten	Isolierungen	Eingefroren/ Aufgetaut	Umgesetzt	Zellzählung
6	9	950	450/200	650	650

den auch für Zellkulturlabors mit geringerem Arbeitsaufkommen vorteilhaft.

Kriterien der Bewertung waren u.a. Arbeitsaufwand, Flexibilität/Anwendbarkeit, Auswirkungen auf die Laborroutine und Datensicherheit.

Das Team am IBF ließ die herkömmliche Dokumentierungsroutine (Tabellenkalkulations-Blätter und Textverarbeitungs-Dokumente) parallel weiterlaufen. Ein Datenvergleich am Ende des Testzeitraums bewies die Überlegenheit des Software-Systems. Der Ausstieg aus der herkömmlichen Verwaltung wird zur Zeit diskutiert, konservative Gemüter hegen Befürchtungen bezüglich möglicher Hardware-Totalausfälle sowie Virenattacken mit konsekutivem Datenverlust. Die Verwendung von, mit der Software prinzipiell beliebig herstellbaren, Kulturgefäß-Etiketten, wurde u.a. wegen Kontaminationsgefahr abgelehnt.

4 Diskussion

Die Umstellung eines Zellkulturlabors mit über 1000 Isolierungen im Jahr und den entsprechenden Folgearbeiten von einer semiautomatischen auf eine digitale Datenarchivierung birgt Schwierigkeiten: Zum einen sollten vorhandene Protokollierungsprozeduren auch in der Datenbank ihren Niederschlag finden, um die Akzeptanz und damit die *Compliance* zu erhöhen. Dies ließ sich insofern relativ leicht erreichen, als die Eingabemasken in ihrem Erscheinungsbild an die ursprünglichen Protokollblätter angelehnt sind. Zum anderen ist eine enorme Menge von Daten aufzuarbeiten, die in tabellarischer Form vorhanden sind. Dies erleichtert deren Handhabung und Einbindung in die Datenbank. Zudem können diese Daten zur Eichung und Testung der Datenbank genützt werden. Die Funktionalität einer Datenbank erweist sich jedoch erst im täglichen Betrieb über einen längeren Zeitraum hinweg mit verschiedenen Benutzern. Hier sind die bisherigen Ergebnisse durchaus positiv. Im Allgemeinen vereinfacht die Benützung der Datenbank die Verwaltung und erleichtert die Filterung relevanter Daten. Die Zuführung von maschinenverarbeiteten Daten an statistische und graphische Auswertungssoftware bedeutet eine weitere Vereinfachung und Zeitersparnis.

Durch die Methodendokumentation ist die Ausbildung neuer Mitarbeiter sowie die Einschulung von Mitgliedern kooperierender Forschungsgruppen stark vereinfacht und vor allem auch standardisiert, da sie unabhängig vom subjektiven Ausbilder ist: Relevantes Wissen um Prozeduren und Protokolle ist jederzeit abrufbar.

Es zeigt sich, dass selbst maßgeschneiderte Datenbanksysteme in der Einführungsphase immer wieder teils kleineren, teils aber auch größeren Änderungen unterzogen werden müssen. Hier erweist es sich als vorteilhaft, ein derartiges System innerhalb der Arbeitsgruppe selbst zu entwerfen und auch programmieren zu können, da die Erstellung von Datenbanken außer Haus zeitintensiv und mit erheblichen Kosten verbunden ist. Zudem ermöglicht die tägliche Beschäftigung mit der Materie auch tieferes Verständnis für Anforderungen an das Programm. Die automatisierte Sichtung der Daten ermöglicht überdies ein früheres und adäquateres Reagieren auf Probleme bei der Kultivierung von Zellen. Die Verfügbarkeit der Daten ist unmittelbar und ihre Präsentation nach vorheriger Prozessierung deutlich vereinfacht.

Die Verwendung unseres Datenbankprogramms versetzt mittelfristig auch kleinere Arbeitsgruppen in die Lage, kostengünstig auf computergestützte Datenverwaltung umzusteigen, ohne diese selber entwickeln zu müssen.

Literatur

Achenbach, S., Alfke, H. und Klose, K. J. (1997). Teleteaching mit CONRAD. [Teleteaching with CONRAD. From case collections to an interactive teaching system]. *Radiologe, 37,* 299-304.

Apaydin, F., Cura, O., Gunhan, O. et al. (1996). Eine computergestützte Patientendatenbank für den HNO-Bereich. [A computer-assisted documentation of mandibular fractures]. *HNO, 44(6),* 333-338.8

Balls, M., van Zeller, A.-M. and Halder, M. E. (eds.) (2000). *Progress in the Reduction, Refinement and Replacement of Animal Experimentation.* Amsterdam: Elsevier.

Codd, E. F. (1970). A Relational Model of Data for Large Shared Data Banks. *Communications of the ACM, 13(6),* 377-387.

Codd, E. F. (1990). The Relational Model for Database Management – Version 2. Reading, Mass.: Addison-Wesley.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998). Empfehlungen der Kommission „Selbstkontrolle in der Wissenschaft" Denkschrift. [Proposals for Safeguarding Good Scientific Practice Recommendations of the Commission on Professional Self Regulation in Science]. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.

d'Hollosy, W., Walrave, M. H., Hendriks, B.T. et al. (1995). Semi-automated Database Design by the End-user. *Methods of Information in Medicine, 34(3),* 266-271.

Falkner, E., Frick, W., Kapeller, B. et al. (2000). Ad Zellkulturen zur Biomaterialuntersuchung: Überwachung mit DNA-Fingerabdrücken. *ALTEX 17(3),* 135-137.

Fine, J. S., Ching, A. K., Schneider, J. B. et al. (1995). BibleCard: network-based virtual database for laboratory information. *Clinical chemistry, 41(9),* 1349-1353.

Gerner, I., Graetschel, G., Kahl, J. and Schlede, E. (2000). Development of a Decision Support System for the Introduction of Alternative Methods into Local Irritancy/Corrosivity Testing Strategies. Development of a Relational Database. *ATLA 28,* 11-28.

Graves, M. (1997). Data Note System for Capturing Laboratory Data. *Genomics,*

43(2), 232-236.

Grune, B., Herrmann, S., Dörendahl, A. et al. (2000). Die ZEBET-Datenbank über Alternativen zu Tierversuchen im Internet – ein konkreter Beitrag zum Schutz von Versuchstieren. *ALTEX, 17(3)*, 127-133.

Hartung, T., Gstraunthaler, G. and Balls, M. (2000). Bologna Statement on Good Cell Culture Practice (GCCP). *ALTEX, 17*, 38-39.

Meaders, R. A. and Sullivan, S. M. (1998). The development and use of a computerized database for the evaluation of facial fractures incorporating aspects of the AAOMS Parameters of Care. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 56(8)*, 924-929.

O'Brien, M. J., Takahashi, M., Brugal, D. et al. (1998). Digital Imagery/ Telecytology. *International Academy of Cytology Task Force summary; Acta Cytologica, 42(1)*, 148-164.

Selznick, S. H, Thatcher, M. L., Brown, K. S. and Haussler, C. A. (2001). Development and Application of Computer Software for Cell Culture Laboratory Management. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim. 37(1)*, 55-61.

Stemle, S. (1998). Will Germany's Good Scientific Practice Guidelines Prevent Fraud? *Journal of the National Cancer Institute 90(22)*, 1694-1695.

Danksagung

Für Ihre Unterstützung bei der Verwirklichung des beschriebenen Projekts möchten sich die Autoren bei Univ. Prof. Dr. Hans Stöhr und Frau Sigrid Wiesinger bedanken.

Bemerkung

Berufsbezeichnungen u.ä. sind in der vorliegenden Arbeit immer geschlechtsneutral zu verstehen.

Korrespondenzadresse

Marcel O. Philipp
Institut für Biomedizinische Forschung
Medizinische Fakultät der Universität Wien
Allgemeines Krankenhaus – Universitätskliniken Wien, Leitstelle 1Q
Währingergürtel 18-20, A-1090 Wien
Tel.: +43 1 40400 5207
Fax: +43 1 40400 5229
E-mail: marcel.philipp@akh-wien.ac.at

TVT Informationsseminar

Informationsseminar über die Arbeit in Kommissionen nach § 15 des Tierschutzgesetzes am 10.05.02 in Darmstadt

Programm

9:00 Uhr
Begrüßung *(Döring-Schätzl)*

9:05 Uhr
Einführung *(Wirrer)*
- Einführung in das Thema
- Rechtsgrundlagen, Aufgabe, Organisation, Zusammensetzung von § 15 Kommissionen
- Überblick über Stationen, die ein Versuchsantrag durchläuft
- tierschutzrechtliche Anforderungen an den Antrag (nach TierSCHG) (u.a. auch Unterschiedgenehmigungspflichtiger / anzeigepflichtiger Tierversuch, Töten zu wiss. Zwecken, Eingriffe zur Aus-, Fort- und Weiterbildung usw.)

10:00 Uhr
Diskussion

10:10 Uhr
Überblick über besondere Versuchsanträge / besondere Belastungen *(Lutterbach)*
Worauf muß man insbesondere achten bei
- Arbeiten mit transgenen Tieren
- pharmakologischen Versuchen
- molekularbiologischen Versuchen
- Infektionsversuchen
- chirurgischen Versuchen bei den verschiedenen Tierarten (vom Fisch bis zum Schaf)

10:40 Uhr
Diskussion

10:50 Uhr
Pause

11:20 Uhr
Der Versuchsantrag aus Sicht des Antragstellers *(Jourdan)*
- Vorstellung eines ausgefüllten Beispielantrags (fiktiv), Besprechen der wichtigen Punkte und der Hintergründe

11:40 Uhr
Der Versuchsantrag aus Sicht des Tierschutzbeauftragten *(Jourdan)*

12:00 Uhr
Der Versuchsantrag aus Sicht des Kommissionsmitglieds *(Seeger)*

12:20 Uhr
Der Versuchsantrag aus Sicht der Genehmigungsbehörde *(Wirrer)*

12:40 Uhr
Diskussion

12:50 Uhr
Mittagspause

13:15 Uhr
Selbständige Arbeit in Kleingruppen *(Einführung: Scharmann)*: Beurteilung eines (weiteren) ausgefüllten Beispielantrags (fiktiv) unter Verwendung von Hilfsmitteln (s.u.)

14:45 Uhr
Pause

15:15 Uhr
Besprechung der Ergebnisse der Arbeitsgruppen *(alle Referenten, Moderation Scharmann)*
- Durchgehen des Beispielantrags und Besprechen der Ergebnisse aus den Arbeitsgruppen (mit Flip-Chart)

16:45 Uhr
Zusammenfassung der wichtigsten genannten Punkte *(Lutterbach)*

16:55 Uhr
Abschlußdiskussion *(Moderation Döring-Schätzl)*
- welche Fragen sind noch offen?
- mit welcher Motivation verlassen die Teilnehmer das Seminar?
- Anregungen für das nächste Seminar

17:10 Uhr
Abschlußwort *(Döring-Schätzl)*

17:15 Uhr
Ende

Hilfsmittel liegen während des Seminars auf einem Tisch aus: Tierschutzgesetz, Verordnungen, TVT-Merkblätter, Bücher, Checklisten etc.

Veranstaltungsort:
Regierungspräsidium Darmstadt, Luisenplatz 2, D-64278 Darmstadt.

Die Teilnahme ist für Mitglieder der TVT kostenlos.

Anmeldung über die Geschäftsstelle der TVT, Bramscher Allee 5, D-49565 Bramsche
Tel.: +49-5468-925156
E-mail: tvt@pahlitzsch.de