

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA ELEKTROTEHNIKO

PODIPLOMSKI ŠTUDIJ
MAGISTRSKA NALOGA

**SPLETNO OSNOVAN MEDICINSKI
PODATKOVNI SISTEM ZA KLINIČNE
POSKUSE**

Ivan Pavlović

mentor: prof. dr. Damijan Miklavčič

LJUBLJANA, 2004

UNIVERSITY OF LJUBLJANA
FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING

POSTGRADUATE STUDIES
MASTER THESIS

**WEB-BASED MEDICAL RECORD SYSTEM FOR
CLINICAL TRIALS**

Ivan Pavlović

mentor: prof. dr. Damijan Miklavčič

LJUBLJANA, 2004

Acknowledgments

I would like to thank Prof.Dr. Damijan Miklavčič for his patience, understanding and support in finishing the present thesis. I am also very thankful for the opportunity he gave me to work and research in the Laboratory of Biocybernetics.

I express my cordial thanks to my dear colleagues from the Laboratory of Biocybernetics. The most of it goes to Peter Kramar and Selma Čorović who worked with me on the development of the system, and had a lot of understanding for my occasional lack of sense of coordination of the work. Their contribution to my master work is invaluable. Special thanks to Dr. David Cukjati for his technical support and for being near whenever I needed him, as well as for his help in putting present thesis together. Thanks to Dr. Davorka Šel for the corrections and advises in writing this thesis. Thanks to all the others from the lab for fruitful discussions and good temper that they bring to the lab.

I would like to extend my gratitude to all the partners involved in the ESOPE project for their patience and understanding during the development and the use of the system, as well as for their advises and opinions they expressed through the questionnaire which helped me in finishing the present thesis.

I am deeply indebted to my family, who despite the distance between us always let me know that they are with me. Without their support from the very beginning of my life in Slovenia and the values that they embedded in me this work would probably never exist.

Thanks to all my closest friends for being what they are.

Thanks to Tjaša for being here and now.

This work was supported by the European Commission, within the 5th Framework Program under the grant ESOPE QLK3-02002-2003.

The interactive human map representations in Macromedia Flash were made by Mr. Davor Bauk and I am greatly appreciative for his contribution.

Content

Povzetek	1
Zasnova.....	2
Izvedba.....	2
Diskusija in zaključek.....	5
Abstract	7
Introduction	8
Implementation of informatics in medicine	8
Medical Record Systems (MRS)	9
ESOPE project.....	10
Web-based solution concept.....	11
Design	13
Web-based Medical Record System	13
Cliniporator™	15
Central database.....	16
Web-application	17
Dynamic and static statistical analysis	19
Implementation.....	20
Web-based MRS.....	20
Central database.....	21
Structure.....	21
Data Transformation Services	23
Views.....	24
Backup	25
Cliniporator Web-Recorder	25
Log in.....	25
Electronic CRF pages.....	27
Paper based CRF download	36
Cliniporator™ database upload	36



Dynamic statistics	39
Statistical analysis	41
Discussion.....	43
Security	43
Implementation advantages and disadvantages	46
Users acceptance.....	48
Conclusion	52
Appendix A: Central database diagram	55
Appendix B: Data analysis	61
Appendix C: Questionnaire	65
References.....	67

Povzetek

Elektroporacija je postopek povečanja prepustnosti celične membrane z uporabo kratkih, visokonapetostnih električnih pulzov, ki jih preko elektrod privedemo na tkivo ali celično suspenzijo. Namreč, pod vplivom kratkega (nekaj sto mikrosekund) in močnega (nekaj sto voltov/cm) električnega polja postane celična membrana za kratek čas prepustna za molekule kot so denimo nekatere zdravilne učinkovine (kemoterapevtiki), genski material in druge snovi. Zahvaljujoč temu pojavu lahko bistveno izboljšamo učinek kemoterapije in genske terapije. Z aplikacijo električnih pulzov neposredno po injiciranju kemoterapevtika ali genskega materiala lahko povečamo njihov vnos v celice za nekaj redov velikosti. Takšni kombinirani metodi se imenujeta elektrokemoterapija (ECT) in elektrogenetska terapija (EGT). Njihova klinična uporaba se preizkuša v več zdravstvenih centrih v Evropi.

V okviru projekta Cliniporator (FP5, št. pogodbe: QLK3-1999-00484) je bila za uporabo ECT in EGT v kliničnem okolju razvita nova medicinska naprava imenovana Cliniporator™. Medicinska naprava Cliniporator™ omogoča generiranje visokonapetostnih in nizkonapetostnih pulzov različnih amplitud, dolžin in v različnih zaporedjih. Prav tako zadostuje vsem varnostnim standardom in tako nosi oznako CE. Naprava je sestavljen iz dveh delov – generatorja visokonapetostnih pulzov in krmilne enote. Krmilna enota je PC kompatibilen računalnik. Pri uporabi naprave se podatki o njenih nastavitvah in meritve časovnega poteka generirane električne napetosti in električnega toka shranjujejo v lokalni bazi na sami napravi.

Evropska skupnost v okviru FP5 financira projekt ESOPE (European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy and Electrogenetherapy) katerega namen je vpeljava ECT in EGT v klinično okolje. Trenutno potekajo klinični poskusi z novo napravo Cliniporator™ v več kliničnih ustanovah po Evropi. Rezultati poskusov se analizirajo z namenom, da bi določili standardne operative procedure (SOP) za ECT in EGT. Ker se podatki o izvedbi in uspešnosti terapij zbirajo v več evropskih centrih, je nastala potreba po sistemu, ki bo omogočil zbiranje teh podatkov na enem mestu. Tako bi bil omogočen boljši vpogled v podatke in obsežnejša analiza rezultatov poskusov. Naša naloga je bila narediti takšen informacijski sistem. Odločili smo se za spletno zasnovan sistem.



Zasnova

Rezultati poskusov iz več evropskih centrov se zbirajo v centralni bazi, ki se nahaja na podatkovnem strežniku v Laboratoriju za biokibernetiko na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani. Baza hrani številne podatke, in sicer: podatke o poteku zdravljenja pacientov, slike tumorjev in njim pripadajoče podatke ter podatke iz lokalnih baz Cliniporatorjev™. Uporabniki dostopajo do baze indirektno s pomočjo spletnega brskalnika (Internet Explorer, Netscape, Mozzila,...). Priklučitev novih uporabnikov v sistem je zelo preprosta saj je spletni brskalnik edina programska oprema, ki jo uporabnik potrebuje. Priklučitev tudi ne zahteva skoraj nobenih tehničnih posegov na strani uporabnika razen prilagoditve nekaterih nastavitvev spletnega brskalnika in namestitve Macromedia Flash vtičnika (plug-in) za predvajanje interaktivnih animacij.

Preko brskalnika uporabniki zaganjajo spletno aplikacijo, ki skrbi za prikaz vsebin iz baze in vnos novih podatkov v bazo. Spletna aplikacija se izvaja na spletnem strežniku, ki je, tako kot podatkovni strežnik, v Ljubljani. Spletna aplikacija pripravi spletne strani, ki jih uporabnik nato pregleduje s svojim spletnim brskalnikom. Aplikacija bere podatke iz centralne baze in jih umešča v vnaprej določeno obliko spletnih strani, ki se nato prikazujejo v uporabnikovem spletnem brskalniku. Poleg tega lahko uporabnik tudi vnaša nove podatke v spletne obrazce. Spletna aplikacija skrbi, da se ti podatki pravilno vpišejo v centralno bazo. Na enak način lahko uporabnik preko spletne aplikacije vstavlja slike in podatke iz lokalnih baz medicinskih naprav Cliniporator™ v centralno bazo ter jih nato tudi pregleduje. Vsa komunikacija med uporabnikom in spletno aplikacijo se odvija preko Interneta z uporabo varnega protokola HTTPS (Secure Hypertext Transfer Protocol). Ta protokol zagotavlja varno komunikacijo s pomočjo Secure Socket Layer (SSL) tehnologije, ki podatke šifrira.

Izvedba

Spletni (Microsoft Internet Information Server 6) in podatkovni strežnik (Microsoft SQL 2000 Server) sta postavljena na dvoprocorskem računalniku katererega takt obeh procesorjev deluje z 1,7 GHz in ima 512 MB dinamičnega spomina, dva trda diska s 36 GB hranilnega prostora na vsakem disku. Na strežniku je nameščen

Microsoftov operacijski sistem Windows Server 2003 Standard Edition. Računalnik se uporablja izključno za potrebe ESOPE projekta.

Centralna baza

Centralna baza je postavljena na podatkovnem strežniku Microsoft SQL 2000. Gre za relacijsko podatkovno bazo z velikim številom tabel in relacijami med njimi. Struktura baze je prikazana v dodatku A (Appendix A).

Za potrebe prepisovanja podatkov iz lokalnih baz medicinskih naprav Cliniporator™ v centralo bazo smo pripravili paket DTS (Data Transformation Service), ki omogoča avtomatično prepisovanje podatkov in skrbi za njihovo integriteto.

Pripravili smo tudi nekoliko *pregledov* (View), ki omogočajo hiter vpogled v podatke v bazi. Te preglede uporablja spletna aplikacija za ustvarjanje dinamičnih statistik.

Varnostno shranjevanje podatkov celotnega sistema se izvaja enkrat mesečno, inkrementalne varnostne kopije pa se izdelujejo enkrat tedensko.

Spletna aplikacija

Spletno aplikacijo smo poimenovali Cliniporator Web-Recorder. Aplikacija teče na spletnem strežniku Microsoft Internet Information Server 6.0. Sestavljena je iz velikega števila programskih datotek Active Server Pages (ASP). Te datoteke so kombinacija HTML (Hypertext Meta Language) vsebine in programske kode pisane večinoma v jeziku JScript. Programske datoteke ASP obdelujejo podatke poslane s strani uporabnika, vpisujejo podatke v bazo, berejo iz baze in končno sestavljajo HTML vsebino, ki se potem prikaže v uporabnikovem spletnem brskalniku.

Spletno aplikacijo sestavlja več funkcionalnih modulov. Osnovni modul so spletni CRF (Clinical Report Forms) obrazci, ki so zasnovani po vzoru papirnih CRF obrazcev. Vizualno so si podobni, kar zmanjšuje možnost napak pri prepisovanju podatkov iz papirnih v spletne obrazce. Tako kot papirni CRF obrazci, so tudi spletni CRF obrazci razdeljeni na več odsekov. Vsak odsek ima več podstrani, ki so oštevilčene enako kot v papirni različici. Ob vnosu podatkov v obrazec se avtomatično preverja, če podatki ustrezajo določenim pogojem (datum, pozitivna številka manjša od sto in podobno). Uporabnik je sproti obveščen o napaki pri vnosu podatkov. Nekatere odseke CRF obrazcev uporabnik lahko digitalno podpiše. To



lahko naredi tako, da na koncu strani, v prostor določen za ta namen, vnese svoje geslo. Na ta način uporabnik tudi zaklene odsek za nadaljnje spremembe.

Ena od značilnosti digitalnih CRF obrazcev je interaktivna mapa pacienta. Mapa prikazuje telo, ki ustreza spolu pacienta, na katerem lahko uporabnik določi pozicije tumorjev ter njihovo velikost in druge ustrezne podatke. Mapa je narejena v programu Flash in s strežnikom izmenjuje podatke v obliki XML (Extended Meta Language).

Na določenih straneh spletnih obrazcev lahko uporabnik vnese tudi slike tumorjev. Te se tako kot vsi drugi podatki shranijo v centralno bazo. Slike se shranijo v velikosti v kateri so posnete, in tudi v dveh manjših velikostih, primernih za prikazovanje na zaslonu. Posebna stran imenovana *Galerija slik* omogoča pregled vseh shranjenih slik enega pacienta. Slike so grupirane po tumorjih in razvrščene v časovnem zaporedju.

Drugi funkcionalni modul omogoča prevzem papirnih CRF obrazcev s spleta. Ti so razdeljeni na odseke in v obliki PDF (Portable Document File, Adobe) vedno na voljo uporabnikom.

Zelo pomemben funkcionalni modul spletne aplikacije Cliniporator Web-Recorder je sprejem podatkov iz lokalnih baz medicinskih naprav Cliniporator™. Uporabnik lahko pošlje podatke iz lokalne baze ali pa pregleduje že poslane podatke. Uporabnik pošilja celotne datoteke MDB (Microsoft Access Database). Za prenos podatkov v centralno bazo skrbi za to namenjen paket DTS. Že poslani podatki so za vsak pulz na ogled v obliki tabele ter grafa poteka napetosti in električnega toka med pulzom.

Zadnji funkcionalni modul, ki je trenutno na voljo, omogoča prikaz osnovnih statističnih prikazov podatkov v centralni bazi. Gre za prikaze grafov razdelitve pacientov po centrih, ter števila opravljenih poskusov, uporabe zdravil, in elektrod za posamezne centre. Vsi grafi so animacije narejene v programu Flash. Vsebina grafa se dinamično polni s podatki, prebranimi iz baze in urejenimi v obliko XML. Na ta način je omogočen stalen vpogled v nekatere podatke združene iz vseh centrov.

Statistična analiza zbranih podatkov

Glavni namen ESOPE projekta je ugotoviti SOP za ECT in EGT. Zato je potrebna obsežna analiza zbranih podatkov. Analizo smo opravili večkrat v zadnjih trinajstih mesecih. Ker so podatki shranjeni v velikem številu tabel, ki so med seboj logično povezane, zahteva analiza ekstrakcijo podatkov in njihov prikaz v bolj berljivi/razumljivi obliki. Ta postopek večinoma pomeni pisanje kompleksnih SQL stavkov ki podatke uredijo v eno tabelo in je s tem omogočeno preurejanje podatkov v tabelo potrebno za ustvarjanje želenega grafa. Za risanje grafov smo uporabili program SigmaPlot. Primere izdelane analize smo prikazali v dodatku B (Appendix B), čeprav razlage rezultatov analiz v tej nalogi ne podajamo.

Varnost

Varnost podatkov je zagotovljena na več načinov. Centralna baza se nahaja za požarnim zidom (firewall), ki onemogoča direkten dostop do baze z Interneta. Edini možen način dostopa do podatkov je prek spletne aplikacije Cliniporator Web-Recorder. Ta od uporabnika zahteva varno povezavo po protokolu HTTPS. Protokol HTTPS vsebuje SSL (Secure Socket Layer), ki skrbi za šifriranje in dešifriranje povezave med strežnikom in uporabnikovim spletnim brskalnikom. Za šifriranje podatkov se uporablja ključ dolžine 128 bitov. Dostop do spletne aplikacije od uporabnika zahteva vnos uporabniškega imena in gesla. Na ta način se vrši identifikacija uporabnika. Pravilna identifikacija omogoča uporabniku dostop do vseh modulov in le do tistih podatkov, ki so bili poslani iz njegove medicinske ustanove.

Diskusija in zaključek

Spletno zasnovan sistem ima veliko prednosti, obenem pa tudi nekaj pomanjkljivosti. Med najbolj očitne prednosti bi lahko našteali: enostavno postavitve sistema, ker ne zahteva nikakršnih posegov na uporabnikovi strani; enostavno vzdrževanje sistema in odpravljanje napak v sistemu, saj se vse spremembe izvajajo na strani strežnika; enostavno nadgrajevanje sistema, ker se tudi ta izvaja na strani strežnika; neodvisnost od zmogljivosti uporabnikovega računalnika, ker aplikacija teče na strežniku; dostopnost s kateregakoli računalnika povezanega na Internet; ter možnost prikaza večpredstavnostne vsebine (slik, animacij, zvoka).



Največji problem pri uporabi spletnega sistema v medicinske namene je varnost, saj morajo biti zagotovljeni anonimnost osebnih podatkov in integriteta kliničnih podatkov. V našem primeru je za anonimnost osebnih podatkov poskrbljeno že s tem, da se ime pacienta ne vnaša v obrazce, temveč samo koda pacienta. Ostale varnostne mere, ki smo jih opisali, prispevajo k celotni varnosti sistema in po našem mnenju ter po mnenju uporabnikov sistema, zadoščajo varnostnim potrebam tega projekta.

Med možne težave pri uporabi tega sistema bi lahko navedli ponekod znotraj kliničnega okolja omejen dostop do Interneta, vpliv hitrosti Internetne povezave na hitrost delovanja aplikacije na uporabniški strani, ter lastnosti spletnega brskalnika, ki ni prirejen za našo aplikacijo, ampak za širšo uporabo. Nobena od naštetih pomanjkljivosti se ni izkazala kot kritična za delovanje sistema.

Po zaključku trinajst mesečnega obdobja smo izvedli anketo med uporabniki sistema. V ta namen smo sestavili vprašalnik s 46. vprašanji, grupiranimi v šest skupin. Odgovori, ki smo jih dobili, so nedvomno pokazali na dobro sprejetje sistema med uporabniki. Zadovoljni so bili z videzom in delovanjem spletne aplikacije in poudarili, da bi sistem radi uporabljali tudi po koncu ESOPE projekta. Izrazili so potrebo po podobnem sistemu tudi za druge klinične raziskave. Zaradi vsega tega lahko sklepamo, da spletno zasnovani sistemi ponujajo zelo enostavne in učinkovite rešitve za zbiranje in analizo podatkov kliničnih raziskav.

Abstract

New medical device Cliniporator™ is in stage of testing in clinical environment. It is designed to deliver short high voltage pulses in order to electroporate living cells. Electroporated cell membrane has much higher permeability for chemotherapeutical molecules or gene material. Therefore, applying electric pulses immediately after chemotherapy or gene delivery can raise therapy efficiency for few orders of magnitude. Clinical trials in four medical centers in Europe are funded by European Community in a frame of ESOPE project. The aim of the project is to define Standard Operating Procedures for electrochemotherapy (ECT) and electrogenetherapy (EGT). Definition of the SOP can only base on the wide analysis of collected outcomes of ECT and EGT in clinical trials. Therefore it is necessary to carefully follow and collect treatment parameters and therapeutic efficiency.

We developed a system for collecting ECT trial data. Beside the medical records data, it was necessary to collect device settings and measurements during the treatments stored in the local databases on the devices, as well as tumor images. All collected data are being stored in the central database. The system is based on the World Wide Web technologies which include HTML, ASP, JavaScript, Flash, XML/XSL and SSL. All the services are running on the server located in the Laboratory of Biocybernetics at the Faculty of Electrical Engineering, University of Ljubljana, together with the central database.

We also analyzed collected data. Some of the statistical analyses are being performed automatically and are always available trough the web application. Other, more complex, were performed few times during the trial period. The system enables following the trial and directing it according to the conclusions derived from the data analyses.

After 13 months we evaluated the system through the questionnaire for the users of the system. The outcome of the evaluation showed that the system was well accepted by users and that according to them it improved the trial process.