1 Einführung

1.1 Bedeutung von Biomaterialbanken

Biomaterialbanken (BMB) sind aus dem heutigen Umfeld vernetzter, hochkomplexer, molekularer, medizinischer Forschung nicht mehr wegzudenken. Dies trifft insbesondere für Untersuchungen über komplexe Mechanismen zur Pathophysiologie einer Vielzahl von Erkrankungen mit erblicher Komponente zu, die in ihrer Ausprägung, beispielsweise durch Umwelteinflüsse, einer hohen Variabilität unterliegen und deshalb den Aufbau möglichst großer Proben- und Datensammlungen erfordern. Gerade in letzter Zeit wird insbesondere im internationalen Forschungsumfeld (NCI; Biospecimen Research Network) erkannt, welche wesentliche Schlüsselressource den BMB im Zusammenhang mit der Durchführung von großen Forschungsprojekten im Bereich Genomics, Proteomics und Metabolomics zukommt. Neben kleineren Sammlungen humaner Biomaterialien, die seit jeher angelegt wurden, entstehen daher derzeit im Rahmen von Forschungsnetzwerken, in Privat- oder Regierungsinitiativen bzw. aus kommerziellen Interessen große überregionale BMB. Bestimmte Rahmenbedingungen beim Betrieb einer solchen Einrichtung werden zunehmend durch Gesetze geregelt, wie z. B. in Schweden durch den ‚Biobanks in Medical Care Act' (2002:267), die verbindlich für den Betrieb von BMB in den betreffenden Ländern sind. Gleichzeitig fließen die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen beim Umgang mit Biomaterialien zunehmend in Initiativen zur Vereinheitlichung – insbesondere der Qualitätsstandards – von BMB ein. Wenngleich erste, sich hieraus ergebende Empfehlungen für die Zukunft zu erwarten sind, fehlen zurzeit allgemeingültige Richtlinien zur Organisation und Qualitätssicherung für den Aufbau und Betrieb von BMB.

1.2 Bedeutung der Qualitätssicherung beim Aufbau und Betrieb von Biomaterialbanken

Neben rechtlichen, datenschutzrechtlichen und ethischen Aspekten sind auch organisatorische und qualitätssichernde Aspekte für die Einrichtung und den Betrieb von Biomaterialbanken von Bedeutung. Sie sind eine grundlegende An-

forderung für den erfolgreichen Betrieb solcher Einrichtungen, die ja zumeist nur Verwahrer und häufig nicht Eigentümer der ihnen anvertrauten Proben sind, jedoch eine unersetzliche Ressource für die Forschung darstellen.

Obwohl eine Vielzahl von Biomaterialien in zentral oder dezentral organisierten Biomaterialbanken gesammelt und archiviert wird, gibt es derzeit keine allgemeingültigen nationalen Standards zur Qualitätssicherung und Organisation von BMB. Dementsprechend erfolgt die Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wenn überhaupt, zumeist nur nach individuell festgelegten und lokal gültigen Regeln. Erschwerend kommt hinzu, dass die zunehmende Größe der BMB sowie die häufig multizentrische, überregionale Probenakquisition und die vermehrte Durchführung vernetzter und internationaler Forschungsvorhaben eine Standardisierung und Harmonisierung der Qualitätssicherung bei der Probensammlung, -verarbeitung und -lagerung dringend notwendig machen. Erfolgt diese nicht, so ist insbesondere der Vergleich von Forschungsergebnissen, die mit Biomaterialien aus verschiedenen Quellen gewonnen wurden, fraglich und damit deren Wertigkeit begrenzt.

Große Biomaterialbanken sind zumeist Einrichtungen, die Proben langfristig verwahren. Zum Zeitpunkt der Einlagerung dürften oft weder die Biomarker, die in den Proben in Zukunft gemessen werden sollen, noch die entsprechenden Untersuchungsmethoden bekannt sein. Es ist zu vermuten, dass das Forschungspotenzial von Biomaterialbanken, die heute angelegt werden, sich erst in Zukunft voll entfalten wird. Auch aus diesem Grund sollten für die Lagerung der Proben die zum Zeitpunkt ihrer Sammlung höchstmöglichen Qualitätsstandards gelten, um die Nutzung der BMB als Ressource für die biomedizinische Forschung auch in Zukunft garantieren zu können.

1.3 Organisatorische Rahmenbedingungen

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass Biomaterialbanken im Hinblick auf die Akquisition und die spätere Verteilung von Biomaterialien in Netzwerken organisiert sind. Generell sind hierbei dezentrale Biomaterialbanken, bei denen die Sammlung, Lagerung und Verteilung von Biomaterialien an geografisch unterschiedlichen Orten erfolgt, von zentralisierten Biomaterialbanken zu unterscheiden. An bereits bestehenden Biomaterialbanken wird jedoch deutlich, dass neben den genannten strengen Organisationsformen auch Modellsysteme existieren, bei denen zum Beispiel die Materialsammlung dezentral, die Materialverwaltung und -verteilung aber zentral erfolgt.

Unabhängig von der Organisationsform sind die Abläufe in einer Biomaterialbank eng mit der Qualitätssicherung verknüpft, da zur Sicherung der Probenqualität bestimmte organisatorische Vorgaben erfüllt werden müssen, die letztendlich in ihren groben Zügen unabhängig von der eigentlichen organisatorischen Form der BMB sind. Dementsprechend sollten bestimmte Organisationsgrundsätze auch in allen Biomaterialbanken eingehalten werden. Hierbei ist es unerheblich, ob eine bestehende BMB entsprechend der qualitätssichernden Anforderungen reorganisiert oder neu aufgebaut wird.

1.4 Beschreibung des Projekts

Ziel des Projektes „Organisation und Qualitätsmanagement einer BMB“ war die Erstellung von Richtlinien und Empfehlungen zur Organisation und Qualitätskontrolle von Biomaterialbanken. Es war als Teilprojekt 4 (TP4) in das TMF-Projekt „Rechtliche Grundlagen und Rahmenbedingungen des Aufbaus und Betriebs von Biomaterialbanken“ (BMB-Projekt) eingebunden.

Im Einzelnen mussten hierzu Empfehlungen für den Betrieb von Biomaterialbanken erarbeitet werden, die alle Prozesse dieser Einrichtungen abbilden. Darüber hinaus wurden Vorschläge für eine adäquate Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung dieser Prozesse entwickelt. Diese umfassen unter anderem auch die Zuordnung von definierten Funktionsträgern und deren Stellvertretern sowie die organisatorische Umsetzung von Regelwerken (Gesetze, Verordnungen, Richtlinien, Normen), die für den Betrieb von Biomaterialbanken eingehalten oder umgesetzt werden müssen. Darüber hinaus sollte festgelegt werden, welche Qualifikationen die auf den einzelnen Ebenen arbeitenden Mitarbeiter zur Erfüllung der Prozesse und Verfahren benötigen. Neben den personellen Voraussetzungen sollten auch die für den ordentlichen Betrieb von Biomaterialbanken notwendigen Räumlichkeiten, Geräte und Einrichtungen definiert werden.

Grundsätzlich soll an dieser Stelle betont werden, dass hier nicht die Erarbeitung konkreter Arbeitsanweisungen („Kochrezepte“) für beispielsweise die Handhabung, Aufarbeitung und Lagerung definierter Materialien angestrebt wurde, sondern dass ein generisches Konzept zum Aufbau und Betrieb von BMB erstellt werden sollte. Darüber hinaus werden in diesem Buch rechtliche und datenschutzrelevante Fragestellungen nur am Rande behandelt. Für die Klärung dieser Fragen wird auf die Publikationen aus den anderen Teilen des BMB-Projektes verwiesen, z.B. Simon et al. [2006] sowie Pommerening et al. [2008].

Der Verlauf des Projektes gliederte sich in drei Phasen:

- Sichtung der Anforderungen: Ziel des Projektes im ersten Arbeitsabschnitt war die Sichtung und die strukturierte Aufarbeitung relevanter Anforderungen und Vorgaben zur Organisation, Qualitätskontrolle und zum Qualitätsmanagement von Biomaterialbanken unter Einbeziehung der Ergebnisse der anderen Teilprojekte im BMB-Projekt.
- Erstellung einer Checkliste: Aus dem ersten Arbeitsabschnitt ging eine Liste relevanter Dokumente hervor, und es leiteten sich Vorgaben ab. Diese mussten im zweiten Arbeitsabschnitt in Fragestellungen einer Checkliste zur Prüfung der Organisation und Qualitätssicherung von Biomaterialbanken eingearbeitet werden. Dabei wurden verschiedene Modellszenarien berücksichtigt, die im Rahmen des BMB-Projektes entwickelt worden sind (Teilprojekt 0)[1].

1 Die Ergebnisse dieses Teilprojektes haben 2006 Eingang gefunden in den Arbeitsbericht Nr. 112 des Büros für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag „Biobanken für die humanmedizinische Forschung und Anwendung“, s. [Revermann, 2007].

- Kommentierte Itemliste: Mit Hilfe der im ersten Arbeitsabschnitt gesammelten Dokumente konnte eine kommentierte Itemliste erstellt werden, die die Fragen der Checkliste aufgreift, die Literatur bewertet und Standardlösungsvorschläge anbietet. Dabei wurden die Unterschiede zwischen den verschiedenen Modellszenarien besonders herausgearbeitet.

Basierend auf den vorgenannten Zielen wurde für aktuelle und zukünftige Betreiber von Biomaterialbanken ein Handbuch erarbeitet, welches ein generisches Konzept zur Qualitätssicherung bei der Einrichtung und für den Betrieb von Biomaterialbanken beinhaltet. Es besteht aus einer Checkliste zur Organisation und zum Qualitätsmanagement einer BMB sowie einer kommentierten Itemliste, die als Umsetzungshilfe zur Checkliste dienen soll. Beide Dokumente können zur Evaluierung und Optimierung bereits bestehender bzw. zum sachgerechten Aufbau neuer Qualitätssicherungssysteme für BMB verwendet werden. Der Schwerpunkt lag hierbei insbesondere auf den Voraussetzungen und Bedingungen für die qualitätsgerechte Sammlung, Verarbeitung, Lagerung, Dokumentation und Rückgewinnung biologischer Proben.

Dem mit dem Aufbau und Betrieb von BMB befassten Forscher soll es hierdurch ermöglicht werden, sich einen schnellen Überblick über die aktuellen Vorgaben zur Organisation und zum Qualitätsmanagement einer BMB zu verschaffen, das eigene Konzept auf dessen Angemessenheit zu überprüfen und, wenn nötig, es entsprechend zu modifizieren. Auf diese Weise soll sichergestellt werden, dass relevante Gesetze und Richtlinien ebenso wie die aktuellen Anforderungen an den Datenschutz und die Qualitätssicherung berücksichtigt werden.

1.5 Erarbeitung einer Umsetzungshilfe

Der Aufbau eines funktionierenden Qualitätsmanagementsystems (QMS) ist sehr zeit- und personalintensiv. Ziel dieses Teilprojektes war es daher, sowohl für medizinische Forschungsnetze als auch für andere interessierte Anwender eine Umsetzungshilfe zu erstellen. Diese Umsetzungshilfe soll den Anwender beim Aufbau eines QMS bzw. bei der Anpassung eines bestehenden QMS unterstützen. Die Umsetzungshilfe bezieht geltende Normen, Gesetze, Richtlinien und die wissenschaftliche Literatur ein.

Die Anwendung der Umsetzungshilfe kann grundsätzlich in jeder Biomaterialbank erfolgen, unabhängig von der Struktur und der Art der gesammelten Proben. Dabei sind insbesondere die in Teilprojekt 0 des BMB-Projektes definierten Modelle in die Betrachtung eingeflossen [vgl. Reverman, 2007]. Bei der Erstellung wurden die im Betrieb einer BMB am häufigsten gelagerten Materialien besonders berücksichtigt, wobei ein Großteil der Empfehlungen auch unabhängig vom eigentlichen Probenmaterial ist.

1.6 Biobank-Modelle

Die im Rahmen des BMB-Projektes entwickelten Biobank-Modelle bilden das Spektrum aller derzeit vorhandenen Biobanken weitestgehend ab. Es handelt sich dabei um vier Modelle, auf die hier zur besseren Übersichtlichkeit kurz eingegangen werden soll [vgl. Revermann, 2007]. Die Modelle unterscheiden sich in Bezug auf die Beteiligung der BMB an der Probenlagerung und -analyse:

Modell 1: „Zentralistisches Modell" – Die BMB erhält Proben und medizinische Kontextdaten von externen Einsendern. Es erfolgt keine (bzw. nur in sehr geringem Umfang) Weitergabe von Proben an Dritte. Die materiallagernde Einrichtung ist hier auch die forschende Einrichtung, sodass primär nur die aus den Proben erhobenen Forschungsergebnisse weitergegeben werden.

Modell 2: „Dezentrales Modell" – Die BMB erhält Proben und medizinische Kontextdaten von Dritten. Die Proben werden zentral gelagert. Forschung und Analytik erfolgt in externen Einrichtungen und nicht in der BMB. Zu diesem Zweck werden Proben an Dritte weitergegeben.

Modell 3: „Kooperatives Modell" – Die Verarbeitung und Lagerung der Proben erfolgt dezentral. Die Verwaltung der probenidentifizierenden und organisatorischen sowie der medizinischen Kontextdaten erfolgt in einer zentralen Datenbank. Proben werden zwischen den verschiedenen materiallagernden Einrichtungen und anderen, nicht materiallagernden Einrichtungen ausgetauscht. Eine Weitergabe von extern gelagerten Proben kann, über die Biobank vermittelt, an Dritte erfolgen.

Modell 4: „Vermittler-Modell" – Es werden weder Proben noch Analysedaten zentral gelagert. Die "Biobank" hat die Funktion eines unabhängigen Verweisverwalters. Interessante Probensätze, die aus unterschiedlichen Quellen stammen, werden lediglich identifiziert und auf Anfrage vermittelt. Die Biobank ist damit nicht in Patientenkontakt, Einholung der Einwilligungserklärung und in Qualitätssicherungsmaßnahmen involviert. Für die Betrachtungen im Zusammenhang mit dem Thema Organisation und Qualitätssicherung spielt dieser Typ daher nur eine untergeordnete Rolle und wird deshalb in den einzelnen Items nicht gesondert bewertet.

1.7 Kompetenzen im Projekt

Die Autoren verfügen über langjährige Erfahrungen im Aufbau und Betrieb von Biomaterialbanken. So wurde im Rahmen des Kompetenznetzes SEPNET: Projekt B4: Zentrale Probenbank (Deufel, Reinhart, Kiehntopf) gefördert durch das BMBF (Förderkennzeichen: 01KI 0106) erfolgreich eine multizentrische zentrale Probenbank aufgebaut, in der bisher 3.786 individuelle Serum- und Plasma-Proben sowie 452 DNA-Proben aus bundesweit mehreren Regionalzentren gelagert werden. Darüber hinaus verfügen die Projektmitarbeiter am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Jena über langjährige klinische Erfahrung in der praktischen Laborato-

riumsmedizin und im Betrieb eines medizinischen Routinelaborbetriebes mit mehr als vier Millionen Untersuchungen pro Jahr. Die Gewinnung, Lagerung, Bearbeitung und Analyse einer Vielzahl unterschiedlicher Probenmaterialien, die Verarbeitung großer Datenmengen und das Datenbankmanagement gehören zur Kernkompetenz der Autoren. Hierzu zählen insbesondere Aspekte wie die automatische Proben- und Auftragserfassung, das präanalytische und analytische Qualitätsmanagement sowie die automatisierte Probenverarbeitung, -verteilung, -archivierung und -reidentifizierung.

Die Klärung rechtlicher Aspekte, wie beispielsweise von Eigentums- und Haftungsfragen, sowie die Prüfung anzuwendender Gesetze und Vorschriften erfolgte durch Professor Jürgen W. Goebel (Bad Homburg), der auch in den übrigen Teilen des BMB-Projektes maßgeblich mitgewirkt hat.

2 Methodik

2.1 Ist-Analyse

Im Hinblick auf die Qualitätssicherung von BMB existieren unterschiedliche Herangehensweisen und Standards. Ein verbreiteter Standard ist die Einführung und Zertifizierung eines Qualitätssicherungssystems nach der ISO 9001:2000. Daneben gibt es in Europa verschiedene nationale Initiativen, beispielsweise der vom schwedischen Biobankprogramm bearbeitete „Good Biobanking Guide". Hinzu kommen Richtlinien, die von Organisationen wie der OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), der ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) und dem NCI (National Cancer Institute) herausgegeben wurden oder die im Auftrag des NCI von der RAND Corporation erstellt wurden („Best Practice" Richtlinie; Case Studies of Existing Human Tissue repositories – „Best Practices" for a Biospecimen Resource for the Genomic and Proteomic Era). Hierbei hebt sich insbesondere der schwedische Ansatz durch detaillierte, standardisierte Vorgaben zur Qualitätssicherung innerhalb von Biomaterialbanken auf nationaler Ebene hervor. Eine vergleichbare Richtlinie existiert bisher in Deutschland nicht.

2.2 Erstellung eines Fragenkatalogs

Zur Vorbereitung des Projekts wurde ein Fragenkatalog erstellt, der die wesentlichen, grundlegenden Eckpunkte umfasste, die als Voraussetzung bei der Erarbeitung eines Qualitätssicherungssystems zu beachten sind. Es wurden relevante Fragestellungen aus den folgenden Bereichen bearbeitet:

- Struktur von Biomaterialbanken
- Organisation von Biomaterialbanken: Trägerschaft, Rechtsformen
- Relevanz rechtlicher Rahmenbedingungen für die Organisation und Qualitätskontrolle einer Biomaterialbank
- Finanzierung
- Umfang/Größe
- Datentechnische Rahmenbedingungen

- Eigentumsrechte und Besitzverhältnisse an Proben
- Ärztliche Einbindung, Verantwortlichkeiten der Biomaterialbank
- Nachhaltigkeit, Fortbestand, Verwertung, Rechtsnachfolge

Besondere Beachtung wurde insbesondere den Fragestellungen gewidmet, die die Integration existierender Qualitätssicherungsansätze in die unmittelbare Handhabung der Proben und damit sehr konkrete Fragestellungen beim Betrieb einer Biomaterialbank betreffen. Dazu gehören:

- Gewinnung der Materialien
- Transport, Eingang und Aufarbeitung der Materialien
- Lagerung von Biomaterialien
- Materialwiederfindung, -verwendung, -weitergabe

2.3 Quellensammlung

Die Sammlung der Quellen erfolgte hauptsächlich über eine Internetrecherche mit Hilfe gängiger Suchmaschinen. Hierbei wurde primär nach Veröffentlichungen und Beschreibungen bestehender und angekündigter Biomaterialbankprojekte gesucht. Darüber hinaus konnten weitere Informationen und Hinweise auf Quellen durch die direkte Kontaktaufnahme mit nationalen und internationalen Biomaterialbanken sowie den Besuch von einschlägigen Kongressen (ISBER, Annual Meeting 2006) erhoben werden. Hierdurch wurden insbesondere bereits existierende Richtlinien bzw. im Entstehen befindliche Entwürfe verfügbar. Die Recherche zur Fachliteratur erfolgte über das PubMed-Portal mit Hilfe kontextspezifischer Suchbegriffe.

2.4 Auswahl der Quellen

2.4.1 Gesetze, Regularien, Normen

Im Folgenden sind eine Reihe von Gesetzen, Regularien und Normen aufgeführt, die nach Ansicht der Autoren für den Aufbau und Betrieb von BMB von besonderer Relevanz sind.

DIN EN ISO 15189:2003	Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an Qualität und Kompetenz
DIN EN ISO 17025:2005	Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien
DIN EN ISO 9001:2000	Requirements of Quality Management Systems

ADR	Europäisches Übereinkommen über die internationale Beförderung gefährlicher Güter auf der Straße incl. der 18. ADR-Änderungsverordnung vom 08.09.2006 (BGBl. II S. 826)
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
StGB	Strafgesetzbuch
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz

DSGL	Datenschutzgesetze der Länder EU Datenschutzrichtlinie 45/2001 EU Datenschutzrichtlinie 95/46/EG Richtlinie Klinische Prüfung 2001/20/EG
Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates	
KHG	Krankenhausgesetze (Bayern, Saarland, Sachsen)
SG	Sektionsgesetze (Berlin, Bremen, Hamburg)
GGVSE	Verordnung über die innerstaatliche und grenzüberschreitende Beförderung gefährlicher Güter auf der Straße und mit der Eisenbahn (Gefahrgutverordnung Straße und Eisenbahn)
GbV	Gefahrgutbeauftragtenverordnung
KrW-/AbfG	Gesetz zur Förderung der Kreislaufwirtschaft und Sicherung der umweltverträglichen Beseitigung von Abfällen
GGBefG	Gesetz über die Beförderung gefährlicher Güter
BioStoffV	Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen
MPG	Medizinproduktegesetz
MBO	Musterberufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte

2.4.2 Empfehlungen, Richtlinien

Im Bereich der Probensammlung, Aufarbeitung und Lagerung existiert eine Reihe von Richtlinien/Empfehlungen unterschiedlicher Fachgesellschaften. Im Laufe der letzten Jahre wurde zunehmend versucht, Richtlinien zu entwerfen, die spezifisch auf die Belange von BMB zugeschnitten sind. Im Folgenden sollen einige wesentliche Dokumente aufgeführt werden, aus denen sich eine Vielzahl der Aussagen der Itemliste ableitet:

SHSSR	Sample Handling and Storage Subgroup Protocol and Recommendations (Biobank UK) [SHSSR, 2004]
ISBER	Best Practices for Repositories I: Collection, Storage, and Retrieval of human Biological materials for research [ISBER, 2005]
RAND	Case Studies of Existing Human Tissue Repositories „Best Practice“ for a Biospecimen Resource for the Genomic and proteomic Era“ [Eiseman et al., 2003]
OECD	OECD best Practice Guidelines for biological resource centres einschließlich General Best Practice Guidelines for all BRCs und Best Practice Guidelines on Human-Derived Material (Version April 2007) [OECD, 2007]
DGKL	Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin [DGKL, 2002]
NCI (FGG)	First Generation Guidelines for NCI-Supported Biorepositories [NCI, 2005]
NCI (BPG)	National Cancer Institut Best Practices for Biospecimen Resources [NCI, 2007]

NER	Nationaler Ethikrat: Biobanken für die Forschung. Stellungnahme 17. März 2004 [NER, 2004]
ZK	Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission: Die (Weiter-) Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung [Zentrale Ethikkommission, 2003].
DAE	GEP – Gute epidemiologische Praxis – Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). Arbeitsgruppe Epidemiologischer Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE) [DAE, 2004].

2.4.3 Wissenschaftliche Literatur

Neben den hier aufgelisteten Artikeln finden sich bisher nur wenige wissenschaftliche Veröffentlichungen zum Thema Qualitätssicherung bei der Gewinnung, Aufbewahrung und Auslagerung von Proben im Rahmen des Betriebs von Biomaterialbanken. Zudem existiert eine große Anzahl unterschiedlicher Protokolle. Bei der Auswahl der Literatur wurde versucht, eine Übersicht über alle möglichen Verfahrensweisen zu geben, wobei die Anwendung bestimmter Protokolle immer auf den jeweiligen speziellen Kontext abgestimmt werden muss. Einige Schlüsselartikel, die sich umfassend mit dem Problem der Probensammlung, -verarbeitung und -lagerung beschäftigen, sind im Folgenden aufgeführt.

Holland, N. T., Smith, M. T., Eskenazi, B., and Bastaki, M. (2003): Biological sample collection and processing for molecular epidemiological studies. Mutat Res 543, 217-34.

Holland NT, Pfleger L, Berger E, Ho A, Bastaki M. (2005): Molecular epidemiology biomarkers – sample collection and processing considerations. Toxicol Appl Pharmacol. 206(2), 261-8.

Landi, M. T., and Caporaso, N. (1997): Sample collection, processing and storage. IARC Sci Publ, 223-36

Steinberg, K., Beck, J., Nickerson, D., Garcia-Closas, M., Gallagher, M., Caggana, M., Reid, Y., Cosentino, M., Ji, J., Johnson, D., Hayes, R. B., Earley, M., Lorey, F., Hannon, H., Khoury, M. J., and Sampson, E. (2002): DNA banking for epidemiologic studies: a review of current practices. Epidemiology 13, 246-54.

2.5 Erarbeitung einer kommentierten Itemliste

Ausgehend von den Fragestellungen des Pflichtenheftes für das Projekt wurde eine Liste mit Fragen bzw. Items erarbeitet, die mit Hilfe der relevanten Literatur beantwortet werden sollten. Im Verlauf der Bearbeitung zeigten sich inhaltliche Überschneidungen mit anderen Teilprojekten bzw. zwischen einigen Fragestellungen, so dass einige Items des Pflichtenheftes mit anderen zusammengefasst werden konnten und andere entfielen.