

6. ГРИДЫ ДЛЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Традиционная эпидемиология требует экстенсивного накопления данных, касающихся различных групп населения, их здоровых и больных представителей, а также факторов окружающей среды, таких как питание, климатические и социальные условия. Исследование может быть направлено на конкретный регион или на вспышку конкретной болезни или может охватывать обширную область. Диапазон требуемых данных будет зависеть от типа проводимых исследований, но всегда должна быть высокая степень доверия к этим данным: должна быть уверенность в чистоте их происхождения и в том, что стандарты клинической практики получения этих данных выше некоторого порога. Когда данные были получены в различных клинических условиях, должна существовать возможность установления их семантической эквивалентности, чтобы гарантировать, что агрегирование или сравнение наборов данных допустимо. Могут возникнуть этические проблемы, если данные, изначально собранные в процессе лечения конкретного пациента, затем используются для исследований.

Анализ агрегированных данных требует построения сложных моделей и использования развитых средств статистики. Для этого требуется сотрудничество врачей и статистиков и развитие эпидемиологии как отрасли знания. Под влиянием геномного анализа будет расширяться спектр изучаемых параметров и диапазон проводимых испытаний.

Технология интегрирования локальных баз данных, хранящихся в больницах, уже существует. Можно обращаться к таким базам с эпидемиологическими запросами, сохраняя при этом анонимность пациента. Такие распределенные запросы могут выполняться под контролем больниц, отвечающих за данные и следящих за соблюдением этических и правовых норм. Тем не менее, хорошо известны политические трудности, присущие интеграции информационных систем, возникающих, несмотря на усилия правительства.

За простым объединением баз данных следуют гриды. Гриды могут повысить степень интероперабельности программных средств и аналитических служб, а также способствовать использованию общих стандартов, повышению семантической четкости содержимого баз данных и средств ввода/вывода. Действительно, интеграция базирующихся на гриде поисковых систем является альтернативой интеграции баз данных. Мы не сможем увидеть такое объединение в ближайшее время: интеграция баз данных требует – если базы должны быть интероперабельными – четкой семантики и стандартов, базирующихся на соглашениях о семантике. Попытки использовать базирующихся на семантике посредников не имели успеха.

В противоположность биоинформатике, где используются, по крайней мере, две основные системы для интеграции данных (ENTREZ в NCBI и SRS в EBI), в области медицинской информатики таких систем не существует.

Один путь к интеграции медицинских данных – это принятие стратегии грида для интеграции данных, разработанной для биоинформатики. В интегрированном проекте SIMDAT, финансируемом в рамках программы FP6 IST, одной из главных целей R&D, определенных для проекта, является интеграция системы интеграции данных SRS.

Если такой подход будет принят, стоимость и трудозатраты для создания полностью новых баз данных в области клинических исследований / генетической эпидемиологии будут существенно снижены, и будет проложена гладкая и быстрая дорога для первых демонстрационных показов.

Принятие интегрированной системы SRS в качестве платформы для интеграции медицинских (фенотипных) данных не должно останавливать работу healthgrid-сообщества по разработке стандартов в области генетической эпидемиологии. Любой тип интероперабельности требует широкого и общего понимания типов данных и приложений. Поэтому метаданные, требуемые для определенной области исследования, будут играть решающую роль в гридах для генетической эпидемиологии (так же, как и во всех других сценариях healthgrid'a), чтобы сделать возможной интероперабельность методов анализа и сравнимости данных и результатов.

6.1. СЕМАНТИКА ДАННЫХ В ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Существенным для генетической эпидемиологии станет использование стандартизированной семантики. Хотя значительная часть разработок, сделанных в контексте семантического веба, частично сможет использоваться для биомедицинских гридов в таких областях, как генетическая эпидемиология, потребуются работы по семантике, ориентированные на эти области и выполненные экспертами в этих областях. Грид для генетической эпидемиологии должен поддерживать унифицированные наименования фенотипов и стандартизованные сбор и запись клинических параметров. Одной из центральных служб в гриде для исследований в области генетической эпидемиологии должна быть служба клинической аннотации для клинического описания фенотипов. Такая служба аннотации должна быть дружественной по отношению к пользователю, легкой в использовании для неспециалистов в работе с компьютером и должна использовать широко распространенные концепции наименований в области генетической эпидемиологии (если они вообще существуют). Одним из возможных решений проблемы грид-службы аннотации для клинических фенотипов могло бы стать использование базирующейся на онтологии службы аннотации, которая осуществляет навигацию по управляемым словарям и переход к записям в существующих базах данных фенотипов.

6.2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Требования к грид-технологиям, связанные с обработкой медицинских изображений, были обсуждены в Главе 3. Здесь мы будем рассматривать только конкретные вопросы, относящиеся к использованию изображений в эпидемиологических исследованиях.

Ведение пациента (диагноз, лечение, наблюдение врача, оценка состояния после лечения) редко бывает простым и легким, но особенно трудным оно бывает, когда используются медицинские изображения, представленные большим объемом данных со сложной структурой (трехмерные изображения, временные последовательности, разнообразные протоколы получения изображений). Во многих случаях недостаточно одной модальности получения изображения, поскольку существует много параметров, влияющих на внешний вид изображения, а клинически и эпидемиологически важные признаки трудно уловимы. Важными факторами являются возраст пациента, его питание, образ жизни и история

болезни, параметры получения изображений, анатомические и физиологические особенности. Таким образом, любая база данных с изображениями, собранная в одном месте – неважно, насколько она велика – не сможет содержать статистически значимое количество экземпляров, достаточное для удовлетворительного ответа на любой запрос.

Выходом из этой ситуации может быть создание очень большой интегрированной базы данных, при этом необходимость учитывать статистические погрешности в таких показателях как образ жизни и питание почти наверняка приведет к базе данных, которая должна выйти за национальные границы. Для реализации такой географически распределенной (панъевропейской) базы данных потребуется применение так называемых грид-технологий [4] и создание прототипа, который максимально продвинет развитие этих технологий.

Проект MammoGrid:

Проект MammoGrid [5] обеспечивает базирующуюся на гриде общую платформу для анализа медицинских изображений, при котором статистически значимый набор маммограмм может совместно использоваться клиницистами всей Европы. Будущие приложения должны будут справиться с тремя основными проблемами:

- разнообразие видов изображений, вызванное различиями в процессах их получения и в пакетах программного обеспечения (и в применяемых алгоритмах), используемых для обработки изображений;
- разнообразие групп населения, вызванное региональными различиями, влияющими на выбор критерия для скрининга и лечения рака молочной железы;
- поддержка для радиологов в форме телеконференции, мнения другого врача, обучения, контроля качества изображений и расширения доказательной базы.

В практическом смысле проект будет:

- оценивать текущие грид-технологии и определять требования к гриду по отношению к панъевропейской маммографической базе данных;
- реализовывать прототип маммографической базы данных, используя грид-технологии и технологии интегрированной базы данных, которые обеспечат улучшенный доступ к распределенным данным;
- устанавливать версии системы стандартизации (SMF – Standard MammoGram Form [6]), которая позволяет сравнивать маммограммы по свойствам тканей независимо от настройки сканера, и проверять возможности системы в контексте форматов медицинских изображений;
- использовать аннотированную информацию и изображения в базе данных как эталон для оценки производительности прототипной системы.

Европейская часть консорциума MammoGrid, включая больницы на севере и юге Европы, предоставляет первую возможность для статистического исследования рака молочной железы и проведения анализа зависимости развития рака от географических и культурных условий, от окружающей среды и от времени. MammoGrid должен обеспечить наличие статистически значимого числа экземпляров даже для редких ситуаций развития рака и сделать, тем самым, возможным более разнообразные эпидемиологические исследования, чем это было до сих пор. Проект будет разрабатывать стандартные форматы данных и жесткие критерии для проверки качества изображений, что приведет к усовершенствованным и стандартизованным процедурам скрининга рака молочной железы. Такое надежное, рациональное и стандартизованное хранение медицинских знаний во всевропейской интегрированной базе данных обеспечит идеальное средство для обучения лаборантов и рентгенологов. Благодаря стандартизации форматов данных можно будет контролировать качество изображений и диагнозы в европейском здравоохранении.

6.3. ПОСТРОЕНИЕ ПОПУЛЯЦИОННЫХ НАБОРОВ ДАННЫХ

Европейский грид для генетической эпидемиологии мог бы открыть совершенно новые перспективы для сбора данных о больших группах населения и – как следствие – сделал бы возможным разделение населения на большие контингенты для

крупномасштабных европейских исследований в области генетической эпидемиологии. Мы предвидим возможную проблему в этом контексте, состоящую в том, что региональные, правовые и культурные различия могут послужить препятствием для построения панъевропейских популяционных наборов данных. Мы будем приветствовать любую деятельность healthgrid'a, направленную на решение такого рода проблем и сопровождающуюся исследованиями в области этических, правовых и культурных вопросов, результаты которых могут оказать влияние на будущие медицинские гриды.

Ситуация в Европе в настоящее время весьма неоднородна. Работы по построению больших популяционных наборов данных были начаты в Исландии [9], Великобритании [10] и в одной из стран Балтии, Эстонии [11]. В разных странах они проводились на разной основе: тогда как в Исландии это было частно-общественное партнерство между DECODE и правительством Исландии, в Великобритании и Эстонии работы велись в рамках государственных научно-исследовательских программ. Пока не ясно, насколько коммерческие интересы будут пересекаться с целями панъевропейской инициативы по построению популяционных наборов данных, однако очевидно, что большие популяционные наборы данных (и связанные с ними результаты выборки) интересны не только для фундаментальной науки, но и для фармацевтической промышленности.

Несмотря на рассмотренные выше проблемы, мы считаем, что возможности, которые откроются при широкомасштабных исследованиях и использовании панъевропейских популяционных наборов данных перекроют риск злоупотребления генетической информацией. В настоящее время исследования в области генетической эпидемиологии страдают от недостаточного объема наблюдений, неупорядоченного сбора биопараметров и сложностей генетики.

6.4. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе популяционных наборов данных можно будет проводить статистические исследования для определения влияния аллельного предрасположения, поведенческих аспектов, привычного питания, регионального или национального управления здравоохранением и многих других параметров на здоровье человека. Главной задачей грид-проекта для генетической эпидемиологии могла бы стать поддержка интероперабельности средств статистического анализа. Как и в биологических системах, понадобится служба обмена для статистических моделей, построенных на базе общего понимания и классификационной схемы статистических подходов. Отправной точкой мог бы служить "ящик с инструментами" для статистических моделей, содержащий соответствующую метаинформацию об алгоритмах, стратегиях и ограничениях моделирования, сценариях приложений и допустимой эквивалентности или различия статистических моделей. В качестве грид-службы этот инструментарий облегчил бы обмен методами и улучшил интероперабельность статистических моделей и средства извлечения информации из данных для пользователей генетического эпидемиологического грида.

6.5. ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОЛОГИЙ ПРИ ПРОДОЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ¹

Исследование патологий при длительном наблюдении за пациентом должно строиться на информации о регулярном посещении лечебного учреждения, на отслеживании симптомов болезни при оказании помощи на дому, на записях о медицинском вмешательстве и действии лекарств, на информации о влиянии окружающей среды и т.д. Однако, такие исследования обычно фрагментарны и неоднородны и, таким образом, не могут приводить к общим выводам. Можно рассматривать этот вопрос с двух точек зрения: а) как можно поддерживать отслеживание патологий или проведение клинических обследований, и б) как можно использовать результаты клинических обследований таким образом, чтобы обогащать медицинские знания и клиническую практику.

Главными препятствиями, которые нужно преодолеть при продольном исследовании патологий, являются следующие проблемы:

- клинические протоколы не всегда стандартизованы и широко используемы;
- измерения, приборы, данные и сопроводительная информация, могут различаться;
- разнообразие групп населения, участвующих в клинических испытаниях;
- концепции диагностирования и лечения также могут различаться.

Соответственно, возникают требования к эффективным продольным исследованиям:

- большой объем исследований, приводящих к лучшей статистике и пониманию закономерностей;
- использование многоцентрового подхода, учитывающего влияние окружающей среды и другие факторы;
- доступность доказательной медицины;
- развитый статистический анализ и моделирование;
- содействие объединению профессионалов в области медицинского обслуживания;
- завершение работы над протоколами, описаниями данных, описаниями измерений и моделями.

Использование грид-технологий при исследовании патологий в процессе длительного наблюдения за пациентом может обеспечить:

- поддержку и совершенствование средств импорта/экспорта для существующих баз данных;
- прозрачный доступ к данным для пользователя, не требующий знания о реальном расположении данных;
- политику авторизации, обеспечивающую анонимный и личный вход в систему для доступа к общим и личным базам данных;
- защиту конфиденциальности медицинской информации и выполнение правовых требований путем шифрования данных и защиты персональных данных пациента;
- широкий набор средств анализа и вклад в проведение сравнительных испытаний приложений программного обеспечения и в комбинацию методов поддержки клинической практики;

¹ Продольные (когортные) исследования – вид исследований, в которых участники подвергаются повторным обследованиям. Прим. пер.

- доступ к средствам и службам, поддерживающим клинические испытания, например, средства обработки в реальном времени, средства предупреждения для клинических врачей, образовательные службы для пациентов и т.д.;
- установление общих протоколов для гомогенизированных данных, полученных из распределенных и гетерогенных баз данных с общей семантикой;
- способы получения данных, основанные на мерах подобия, например, для установления диагноза в сомнительных случаях;
- общие методы калибровки для измерений и гарантию общего понимания результатов измерений и показаний приборов.

Грид для внутрибольничных инфекций

Внутрибольничные инфекции относятся к трем наиболее дорогостоящим и смертельно опасным инфекционным заболеваниям. Их рост неуклонно продолжался почти двадцать лет, несмотря на многие меры, применяемые для ослабления опасности – такие как сокращение времени пребывания пациента в больнице.

Главной причиной распространения этих инфекций является появление бактерий, устойчивых к антибиотикам. Существуют бактериальные штаммы, устойчивые ко всем известным антибиотикам. Широко распространена точка зрения, что единственной существенной защитой против этой опасности является бдительность, просвещение населения и значительное сокращение 'давления антибиотиков'.

Усиленная бдительность и подготовленность являются единственно возможной защитой и против двух других современных бедствий – биотерроризма и различных экономически катастрофических болезней животных. В Великобритании предметом обсуждения были коровье бешенство и ящур.

При создании эпидемиологических информационных систем на базе грид-технологий возникает несколько научных и технических проблем. Определение типа, т.е. идентификация бактериального штамма, является проблемой по нескольким причинам, среди которых существование многообразных методов определения типа и трудности в обмене информацией из-за отсутствия универсальной системы кодирования. Проекты определения общего языка часто разрабатываются применительно к одному конкретному методу, однако, необходимо распространять эти проекты на новые методы, что может дать большее разнообразие подходов к определению языка. Утверждается, что определение типов бактериальных штаммов, необходимость их поиска и согласование нечетко определенной информации, полученной по большому числу образцов, является подходящей для грида задачей.

Любая стратегия борьбы с устойчивостью к антибиотикам, основанная на достоверных эпидемиологических знаниях, должна будет учитывать такие факторы, как нормы назначения антибиотиков и знания о конкретных случаях развития болезни [7]. В обеих этих областях накопленная информация, например, об объеме отпущенных в аптеках антибиотиков, послужит доказательной базой для развития и улучшения практики лечения.

Для проведения эпидемиологического контроля за устойчивыми к антибиотикам возбудителями болезни с использованием грид-технологий потребуется, по крайней мере, следующее:

- партнерство и интеграция знаний для таких проектов, как EURIS и EARSS;
- рассмотрение задачи идентификации штаммов в качестве информационной задачи;
- координация вычислительных затрат для идентификации и прогнозирования случаев развития болезни.

6.6. ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВ

С точки зрения биологии и фармакологии определение для европейского населения аллельных частот генов, на которые воздействуют лекарства, является важной областью применения грида для генетической эпидемиологии, работающего с большими

популяционными наборами данных. Другое приложение касается безопасности лекарств; это крайне важно для здоровья общества и фармацевтической промышленности. Вредное действие лекарств зависит – среди других факторов – от полиморфизма гена цитохрома, и одним из первых широкомасштабных исследований, выполненных на гриде для генетической эпидемиологии, могло бы быть исследование аллельной изменчивости цитохрома у пациентов с сопротивляемостью некоторым классам соединений. Третьим приложением могло бы быть раскрытие генетической основы нечувствительности к лекарствам, не вызываемой аллельным изменением реакции генов детоксификации. Примером может служить нечувствительность огромного числа пациентов с рассеянным склерозом к интерферону. Другой предметом исследования могла бы стать нечувствительность значительной части населения Европы к лечению глюкокортикоидами.

Для использования грида в эпидемиологических исследованиях, связанных с лекарствами, потребуется объединение знаний, которыми располагают разнородные дисциплины, а именно, фармакология и генетика. В настоящее время представление знаний (онтологии) в фармакологии, вообще говоря, отсутствует, поэтому мы надеемся, что в гриде для генетической эпидемиологии будут предприняты действия по построению онтологии для фармакологии. Такая онтология поможет формализовать и стандартизовать описание клинических параметров, измеряемых в процессе широкомасштабных исследований.

Поскольку оценка лекарств охватывает все аспекты фармакодинамики¹, особое внимание должно быть уделено соответствующему представлению динамических процессов (например, изменениям в сыворотке крови с течением времени); существенным для панъевропейских исследований будет совместное использование математических / статистических моделей для анализа действия лекарств и их устойчивости.

6.7. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Генетическая основа сложных заболеваний создает трудности для любой информационной системы в области генетической эпидемиологии и для грида в частности. Сложные заболевания характеризуются очень большим числом параметров, подлежащих записи, и нечеткостью концептуального определения клинических фенотипов (например, “депрессия”). Исследования в области генетической эпидемиологии требуют обследования большего числа групп населения для получения значимых результатов.

Применение грида для генетической эпидемиологии могло бы иметь несколько последствий:

- гомогенизация выборки клинических параметров, предназначенных для измерений, для анализа генетической основы сложных заболеваний;
- интероперабельность данных как на уровне сбора данных, так и на уровне управления данными и базами данных через структурированное представление знаний;
- расширение статистической базы посредством расширения масштаба обследования групп населения – от регионального и национального масштаба до панъевропейского;

¹ Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом, и механизмы его действия. Прим. пер.)

- интероперабельность статистических моделей и работа по обогащению метаинформации информацией о средствах анализа, алгоритмах и методах моделирования;

Исследования в генетической эпидемиологии пытаются установить связи между генетическим изменением (полиморфизм / аллельное изменение) и индивидуальным риском, которые влияют на качество жизни (включая основные заболевания).

Исследования в генетической эпидемиологии оказывают непосредственное влияние на стандарты качества здоровья, лечение болезни, оценку риска. К сожалению, планы всеевропейских исследований в области генетической эпидемиологии еще не полностью выполнены; несмотря на значительные усилия, направленные на выполнение национальных проектов, результаты разных исследований трудно сравнивать, а доступ к данным очень ограничен.

Система для генетической эпидемиологии, базирующаяся на гриде, будет реально способствовать созданию и/или принятию стандартов в этой области. Она также значительно повысит интероперабельность статистических методов анализа генетических эпидемиологических данных и, вероятно, предложит новые подходы к извлечению информации из распределенных данных. Требования, которые предъявляют базирующиеся на гриде системы к интероперабельности, четкой семантике данных и приложений, защите медицинских данных и управлению виртуальными организациями, чрезвычайно высоки.

Грид для генетической эпидемиологии должен обратиться к следующим задачам:

- четкая семантика для методов сбора данных;
- стандарты для отбора и описания групп пациентов;
- стандарты для численности групп пациентов и статистической мощности по отношению к численности групп пациентов;
- онтология для технологий, используемых при построении генетического профиля (подобно онтологии для микрочипов, разработанной консорциумом MGED);
- онтология для описаний фенотипов, базирующаяся на соответствующих управляемых словарях;
- предоставляемая гридом служба аннотаций для генетической эпидемиологии;
- вопросы безопасности биомедицинских данных, в частности, должны быть учтены разные правила работы с данными пациента в Европе;
- интероперабельность методов анализа данных, в частности, средств для описания используемых статистических методов;
- сбор статистически разумных данных, применяемых для отбора групп пациентов;
- сбор данных для отбора генов;
- сбор данных для отбора хромосомных областей;
- описание и средства поиска служб статистического анализа;
- статистическое моделирование и извлечение информации из данных с использованием грида;
- использование грида для оценки релевантных текстов (включая электронные истории болезни пациентов) посредством методов автоматического извлечения информации (извлечение текстов).

Необходимо провести большую работу по выработке открытых стандартов, сбору и формализации статистических данных, относящихся к отбору групп пациентов, и по созданию управляемых словарей / онтологий. Важнейшую пользу науке могли бы дать следующие результаты такой работы:

- данные национальных и европейских исследований в области генетической эпидемиологии могли бы сопоставляться на различных уровнях – от сбора образцов исследований и образцов протоколов лечения до обоснования для разбиения пациентов на слои и использования соответствующих методов статистического анализа;
- выработка стандартов для описания клинических параметров; четкая семантическая взаимосвязь параметров и, следовательно, сопоставимость результатов исследований в области генетической эпидемиологии, основанная на концептуальной эквивалентности на различных уровнях;
- повышение интероперабельности статистических моделей и методов анализа; превращение рационального сбора данных для статистики в обычную процедуру;
- возможность повторного анализа и повторной проверки результатов генетико-эпидемиологических исследований для каждого нового (эквивалентного) исследования;
- возможность более точной оценки влияния параметров, например, преобладания определенных видов опухолей в странах Евросоюза. Возможность более точного измерения влияния ассоциаций генотип-фенотип, таких как традиции питания, разница в поведении, качество медицинского обслуживания и т.д.;
- возможность оценки изменчивости взаимодействий генов и фенотипов на европейском уровне, а это значит, что генетическая гетерогенность в Европе открывает новые перспективы для определения "контрольных групп" в статистическом метаанализе.

Мы предвидим, что в гриде для генетической эпидемиологии ключевую роль будут играть грид-службы, которые обращаются к управляемым словарям и онтологиям.

Специфическая для этой области проблема – это запутанные и очень сложные описания фенотипов, необходимые, например, для описания депрессии через количественные значения параметров. Это очень серьезная проблема; в дискуссиях о тенденциях развития генетической эпидемиологии сложных заболеваний уже звучат прогнозы, что эта область науки рискует стать слишком дорогой, если будет идти тем же путем, что и раньше. [8]. Грид для генетической эпидемиологии обеспечит первые шаги на пути к интероперабельности данных и средств их обработки на европейском уровне; в перспективе такой грид поможет сократить стоимость исследований в области сложных заболеваний.

Примеры гридов для эпидемиологии:

- гриды для генетической эпидемиологии, используемые для идентификации генов, ответственных за сложные болезни;
- статистические исследования: работа с популяциями пациентов. Пример – отслеживание невосприимчивости лекарственных средств. Это наиболее важно по отношению к невосприимчивости антибиотиков бактериями, живущими в больничных и общественных помещениях;
- оценка лекарств: оценка влияния лекарств посредством анализа популяций;
- развитие патологии после лечения: оценка патологий при длительном наблюдении пациентов;

гриды для гуманитарных целей: грид-технологии открывают новые перспективы для подготовки и последующего выполнения медицинской миссии в развивающихся странах, а также для поддержки местных медицинских центров посредством телеконсультаций, теледиагностики, последующего наблюдения за пациентом и организации е-обучения

6.8. ССЫЛКИ

[1] Cancer Research UK *Breast Cancer Factsheet* (2003); *Scientific Yearbook 2001-02* (2002). See <http://www.cancerresearchuk.org/>; <http://science.cancerresearchuk.org/>.

[2] E.J. Feuer and L.M. Wun, *DEVCAN: Probability of Developing and Dying of Cancer*, Version 4.0, National Cancer Institute, Bethesda MD (1999). See summary at <http://imagineis.com/breasthealth/statistics.asp>.

[3] E.L.Thursjell, K.A.Lernevall and A.A.S.Taube Benefit of independent double reading in a population based mammography screening program, *Radiology*, 191, page 241 (1994).

[4] I. Foster, C. Kesselman & S. Tueke, *The Anatomy of the Grid – Enabling Scalable Virtual Organisations*, *Int. Journal of Supercomputer Applications*, 15(3), 2001.

[5] The Information Societies Technology project: MammoGrid - A European federated mammogram database implemented on a Grid infrastructure, EU Contract IST-2001-37614.

[6] SMF : Mirada Solutions' *Standard Mammogram Form*™ See <http://www.miradasolutions.com/smf.htm>.

[7] Grenfell, BT, et al, Unifying the Epidemiological and Evolutionary Dynamics of Pathogens, *Science* 303, 327-332 (January 2004)

[8] Merikangas and Risch, *Genomic Priorities and Public Health*, *Science* 302, 599-601 (October 2003)

[9] see <http://www.decode.com/>

[10] see <http://www.ukbiobank.ac.uk/science.htm>

[11] see <http://www.geenivaramu.ee/index.php?show=main&lang=eng>