

Toxoplasmose-Diagnostik in der Schwangerschaft: Computerunterstützte Verlaufsinterpretation von serologischen Tests

**Sándor Nagy¹, Michael Hayde², Birgit Panzenböck²,
Klaus-Peter Adlassnig¹ und Arnold Pollak²**

¹ Institut für Medizinische Computerwissenschaften, Universität Wien und ² Abteilung für Neonatologie, angeborene Störungen und Intensivmedizin, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

Diagnosis of toxoplasmosis during pregnancy: computer-assisted interpretation of serological test results

Summary. Primary infection with *Toxoplasma gondii* during pregnancy can result in fetal infection with serious sequelae for the unborn if not treated properly. Early diagnosis enables drug therapy and significantly reduces the risk of fetal disease. A systematic serological screening procedure was established in Austria in 1975 to detect primary toxoplasma infection as early as possible during pregnancy. Since the screening program is based solely on observation and interpretation of serological data, the question arises whether a knowledge-based system for automatic interpretation can achieve a sufficient interpretative accuracy for introduction to routine work.

For this reason the system TOXOPERT-I was developed. The system is aimed at facilitating routine laboratory work, as well as assuring quality by setting standards for therapy. The required knowledge base was designed as a knowledge graph, each state representing a certain interpretation. One or more available serological test results cause the knowledge graph to change its current state. If all available test results are processed, the final state reached corresponds to the respective current interpretation for the patient.

A retrospective analysis of 1000 pregnant women yielded a total diagnostic sensitivity and specificity of over 99% in comparison with the clinician's diagnosis which was used as the Gold Standard.

Key words: Computer-assisted decision making, computer-assisted drug-therapy, expert system, serology, toxoplasmosis.

Zusammenfassung. Erstinfektion mit *Toxoplasma gondii* in der Schwangerschaft kann bei Nichtbehandlung zur fetalen Infektion mit ernstesten Auswirkungen für das Ungeborene führen. Eine frühe Diagnose ermöglicht eine medikamentöse Behandlung, durch die das fetale Erkrankungsrisiko entscheidend reduziert werden kann. Zu diesem Zweck besteht in Österreich seit 1975 ein systematisches serologisches Screening-Programm, um primäre *Toxoplasma*-Infektionen während der Schwangerschaft so früh wie möglich diagnostizieren zu können. Da das Screening-Programm ausschließlich auf Ver-

laufsbeobachtung und Interpretation von serologischen Daten beruht, stellt sich die Frage, ob durch ein wissensbasiertes Computersystem zur automatischen Befundung eine ausreichende Diagnosegenauigkeit erreicht werden kann, sodaß ein Einsatz in der Routinearbeit möglich ist.

Zu diesem Zweck wurde das System TOXOPERT-I entwickelt. Das Ziel des Systems ist es, sowohl die Laborroutine zu erleichtern, als auch eine Qualitätssicherung durch das Setzen von Standards für die Therapie zu erreichen. Die dazu notwendige Wissensbasis wurde als Entscheidungsgraph modelliert, in dem jeder Zustand eine Befundinterpretation repräsentiert. Bei Vorliegen eines oder mehrerer serologischer Testergebnisse wird der Entscheidungsgraph abgearbeitet, wobei der erreichte Endzustand der jeweiligen aktuellen Interpretation für die Patientin entspricht.

Eine retrospektive Analyse von 1000 Schwangeren ergab für das wissensbasierte System eine Sensitivität und eine Spezifität von jeweils mehr als 99% im Vergleich zum klinischen Experten, dessen Interpretationen als Gold Standard herangezogen wurden.

Schlüsselwörter: Computerunterstützte Entscheidungsfindung, computerunterstützte medikamentöse Therapie, Expertensystem, Serologie, Toxoplasmose.

Abkürzungen: IgG, Immunglobuline der Gruppe G; IgM, Immunglobuline der Gruppe M; ISAGA, Immunosorbent-Agglutination-Assay; PCR, Polymerase Chain Reaction; SFT, Sabin-Feldman-Farbstest; SSW, Schwangerschaftswoche; WHO, World Health Organization.

Einleitung

Erstinfektion mit *Toxoplasma gondii* in der Schwangerschaft führt bei Nichtbehandlung in etwa 60% der Fälle zu einer fetalen Infektion. Durch medikamentöse Behandlung (Spiramycin, Pyrimethamin, Sulfadiazin) kann das fetale Erkrankungsrisiko entscheidend reduziert werden [1, 2]. Die klinische Manifestation reicht dabei von scheinbar gesunden Neugeborenen (= subklinisch infiziertes Neugeborenes) mit einem hohen Risiko Jahre später an Chorioretinitis zu erblinden [3, 4] bis zur kongenitalen Toxoplasmose (d. h. der symptomatischen Erkrankung) bzw. bis zum intrauterinen Fruchttod. In Österreich besteht seit 1975 [5, 6] ein erfolgreiches systematisches

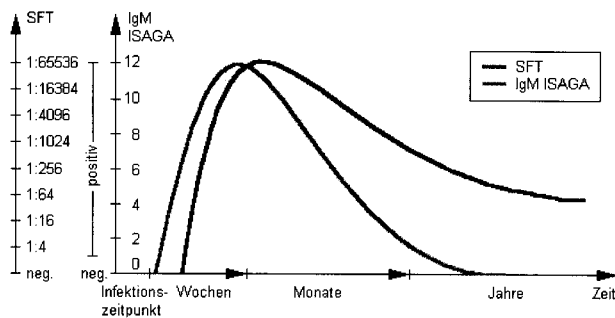


Abb. 1. Idealierte IgG- und IgM-Titerverlaufskurve einer akuten Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Der IgM-Titer steigt schneller auf sein Maximum an und wird nach der akuten Phase wieder negativ. Er kann allerdings bis zu einigen Jahren persistieren. Der IgG-Titer (SFT) erreicht sein Maximum erst nach zirka neun bis zwölf Wochen und beginnt nach vier bis neun Monaten wieder zu sinken; er bleibt jedoch lebenslang positiv

serologisches Screening-Programm zur Diagnostik und gegebenenfalls sofortigen Therapie einer Toxoplasma-Infektion in der Schwangerschaft. Mit Hilfe des Screenings konnte die Zahl der fetalen Infektion von 50–70 pro 10000 auf 1–2 pro 10000 Neugeborene gesenkt werden [5].

Im Toxoplasmoselabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde [7] kommen zwei Testverfahren zur Anwendung: der, von der WHO als Standardtest empfohlene, Sabin-Feldman-Farbstest (SFT) und der Immunosorbent-Agglutination-Assay (IgM-ISAGA, Bio Mérioux®). Bei beiden Testverfahren wird der Verlauf der idealisierten Titerkurve [8] für die Interpretation genutzt (Abb. 1).

Ein bis zwei Wochen nach der Infektion mit *Toxoplasma gondii* kommt es parallel zum Auftreten von spezifischen IgM- und IgG-Antikörpern, die in vier bis acht Wochen ihren Höchstititer erreichen. Während IgG-Antikörper im Bereiche des Höchstititers monatelang persistieren, um über Jahre langsam abzufallen, ohne jemals negativ zu werden, sinken IgM-Titer meist nach wenigen Monaten bis zur Negativität ab, können in wenigen Fällen aber auch Jahre persistieren.

Aus Abb. 1 erkennt man, daß ein einzelnes positives Testergebnis für eine Bestimmung des Infektionszeitpunktes unzureichend ist, da z. B. ein niedriger IgG-Titer sowohl am Anfang als auch am Ende der Titerverlaufskurve liegen kann. Aus diesem Grund ist die Diagnose einer akuten Infektion nur durch Konsekutivtests (ideales Intervall für Screening zwischen vier und sechs Wochen) möglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein wissensbasiertes Computersystem [9] für die automatische Interpretation einer möglichen Infektion mit *Toxoplasma gondii* zu entwickeln, das eine ebenso hohe Diagnosegenauigkeit wie der Experte aufweist. Durch Anwendung des Systems auf serologische Verlaufsdaten 1000 Schwangerer sollte überprüft werden, ob das entwickelte System dieses Ziel erfüllt, beziehungsweise wie nahe es an den Experten heranreicht.

Methodik

a) Wissensbasiertes System, Funktionsweise und Design

Ein wissensbasiertes Computersystem besteht gewöhnlich aus einer Wissensbasis mit dazugehöriger Wissenserwerbs-

komponente, einem Inferenzmechanismus mit Erklärungskomponente sowie einer Benutzerschnittstelle. Bei TOXOPERT-I ist die Erklärungskomponente durch einen Entscheidungsgraphen visualisiert, darüber hinaus verfügt es über eine Protokollkomponente zur Nachvollziehbarkeit bereits erstellter Interpretationen und Befunde.

Die Wissensbasis setzt sich aus einem dynamischen Teil (administrative Patientendaten und serologische Laborbefunde) und einem statischen Teil zusammen, der gespeichertes Expertenwissen über die Toxoplasmose-Diagnostik enthält. Statisch bedeutet in diesem Zusammenhang nicht, daß keine Änderungen möglich sind, sondern, daß die Veränderung der Wissensbasis nicht Aufgabe der täglichen Routine ist. Der Aufbau der Wissensbasis ist eng mit der Forderung nach einer effizienten Inferenzstrategie verknüpft. Die Modellierung erfolgt hier als Entscheidungsgraph [10], dessen Zustände über Zustandsübergänge miteinander verknüpft werden können. Jedem Zustand entspricht eine Interpretation, die am Bildschirm angezeigt bzw. als diagnostische Interpretation mit Therapieempfehlung ausgedrückt werden kann.

Sowohl Zustände als auch Zustandsübergänge können Bedingungen enthalten, die für das Stellen einer Interpretation erfüllt werden müssen. Der Inferenzmechanismus beginnt vom Startzustand aus aufgrund der vorliegenden Laborwerte des Patienten und der Bedingungen im Entscheidungsgraph nach einem gültigen Folgezustand zu suchen. Wird ein gültiger Folgezustand gefunden, so wird die Inferenz dort fortgesetzt. Kann kein gültiger Folgezustand abgeleitet werden, wird an dieser Stelle eine Fehlermeldung ausgegeben. Dies ist zum Beispiel dann der Fall, wenn die Befundsequenz inkonsistent ist, d. h. es kann keine gültige Interpretation abgeleitet werden. Der Kliniker wird dadurch auf diese Situation aufmerksam gemacht und kann erstens den Befund manuell erstellen und zweitens eine Überarbeitung der Wissensbasis erwägen.

Pro Laborwert wird jeweils ein neuer Folgezustand gesucht. Die mit dem letzten gefundenen, gültigen Zustand verknüpfte Interpretation ist das Ergebnis der Inferenz. Diese Interpretation erscheint auch auf dem Ergebnisbericht. Zeit wird implizit durch die chronologische Abfolge der Zustände repräsentiert und im Ableitungsprozeß damit entsprechend berücksichtigt.

b) Aufbau der Wissensbasis

Zum Zwecke der späteren Evaluierung wurde jede Interpretation des wissensbasierten Systems in eine von vier Interpretationsgruppen eingeteilt:

1. Seronegativ

Wenn alle Sera des Sabin-Feldman-Tests (SFT-IgG) und IgM-ISAGA während des Verlaufs der Schwangerschaft negativ bleiben, liegt keine Infektion mit *Toxoplasma gondii* vor.

2. Latent

Wenn der erste Sabin-Feldman-Test, der in der 10. bis 16. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird, einen Titer zwischen 1 : 4 und 1 : 256 zeigt, und die Folgetests keinen signifikanten Titeranstieg vorweisen (Titeranstieg kleiner als zwei Titerstufen), oder wenn der Ersttest ein Titer zwischen 1 : 1024 und 1 : 4096 ohne signifikanten Titeranstieg in den Folgetests aufweist und das IgM negativ ist, handelt es sich um eine latente Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Besteht bei diesem Titerverlauf ein positives IgM, wird diese Befundkonstellation als latente Infektion mit IgM-Persistenz klassifiziert.

3. Akut

Eine akute Infektion wird in den folgenden Fällen klassifiziert: Bei negativem Ersttest und positiven Folgetests handelt

es sich um eine Serokonversion während der Schwangerschaft mit einem hohen fetalen Infektionsrisiko. Bei einem positiven IgG-Titer zwischen 1 : 4 und 1 : 4096 im Ersttest und einem signifikanten Titeranstieg im Zweittest (Titeranstieg um zwei oder mehr Stufen), der von einem positiven IgM begleitet wird, handelt es sich um einen primär hohen Titer mit signifikantem Titeranstieg. Ein Ersttest größer oder gleich 1 : 16384 wird ebenfalls als akute Infektion angesehen.

4. Inkonsistente oder unzureichende Daten

Trifft keiner der oben genannten Fälle zu, z. B. signifikanter Titeranstieg des Sabin-Feldman-Tests mit negativem spezifischen IgM, dann wird dies als inkonsistente oder unzureichende Daten klassifiziert.

c) Studie

Um das System zu evaluieren, wurde eine retrospektive Analyse der Daten von 1000 serologisch überwachten Schwangerschaften durchgeführt. Dabei lagen bei 562 Fällen zumindest zwei Konsekutivtests im Abstand von mindestens vier Wochen vor. Insgesamt wurden 1673 Sera mit 1673 Sabin-Feldman-Farbttests und 441 IgM-ISAGA-Tests ausgewertet.

Zum Zwecke der Evaluierung wurden die Interpretationen sowohl des klinischen Experten als auch des wissensbasierten Systems in vier Interpretationsgruppen zusammengefaßt. Für die Konstruktion der Wissensbasis selbst ist diese Vereinfachung in vier Interpretationsgruppen nicht hinreichend, da sonst nicht zwischen den verschiedenen Infektionsverläufen und jeweiligen Therapieempfehlungen unterschieden werden kann. Diese Unterschiede bleiben daher in der Studie auch unberücksichtigt.

Für die Evaluierung wurden die Parameter Sensitivität und Spezifität des wissensbasierten Systems im Vergleich zum klinischen Experten als Gold Standard gemessen.

Ergebnisse

a) Wissensbasis

Die erstellte Wissensbasis enthält 66 Zustände und damit 66 Interpretationen, 145 Zustandsübergänge und arbeitet mit drei quantitativen (IgG-Titer, IgM-Titer, Schwangerschaftswoche) sowie einem quantitativen Parameter (Titeranstieg). Die Anzahl der Zustände bedeutet, daß die Wissensbasis in der Lage ist, zwischen 66 Interpretationen zu differenzieren. Hinzu kommt ein Startzustand, der jedoch keiner Interpretation entspricht. Der Entscheidungsgraph, der die Zustandsübergänge, die Zustände und damit die Interpretationen enthält, läßt zum Erreichen eines Zustandes (einer Interpretation) unterschiedliche Pfade zu. Er entspricht also keiner Baumstruktur, vielmehr können Zustände beliebig mittels Zustandsübergänge verknüpft werden. Die auf der einen Seite gewonnene Vereinfachung in der Wissensrepräsentation macht auf der anderen Seite die Darstellung der Wissensbasis in Regelform (Wenn-Dann Regeln) schwieriger. Eine mögliche Darstellung der Regelform besteht darin, für jeden Zustand (Interpretation) die zu ihm führenden Kanten (Zustandsübergänge) mit den entsprechenden Bedingungen anzuführen. Das Beispiel für die Interpretation 2.18 (akute Infektion, siehe Abb. 2) setzt sich aus vier Kanten zusammen, wobei jede Kante durch die zuvor erreichte Interpretation und die von den Testergebnissen zu erfüllenden Bedingungen beschrieben wird. Die vorletzte Kante stellt eine Rekursion dar, das heißt, die vorherige Interpretation ist gleich der gestellten Interpretation.

WENN		
vorherige Befundinterpretation 1.01		UND
SSW	IgG	IgM
[1, 13]	[1:16384, +∞]	[6, 8]
ODER		
vorherige Befundinterpretation 1.03		UND
SSW	IgG	IgM
[1, 13]	[1:16384, +∞]	[6, 8]
ODER		
vorherige Befundinterpretation 2.18		UND
SSW	IgG	IgM
•	[1.4, +∞]	•
ODER		
vorherige Befundinterpretation 2.20		UND
SSW	IgG	IgM
[1, 13]	[1.4, +∞]	[6, 8]
DANN		
Befundinterpretation 2.18		
Klasse: A (akute Infektion)		
Bei einem IgG-Titer >= 1:16384 im 1. Trimenon besteht, auch bei grenzwertigem IgM, ein Verdacht auf akute Toxoplasma-Infektion.		
Therapievorschlag		
Kontrolle im Nabelschnurblut und Mutterblut durchführen, PCR empfohlen.		
Therapie: Spiramycin (Rovamycin) 3g/Tag durch 4 Wochen (= Schema A1)		
Falls ein PCR gemacht wurde und positiv ist, mit Schema B behandeln: Pyrimethamin (Daraprim) 1 Tag: 50mg, danach 25mg/Tag kombiniert mit Sulfadiazin 1.Tag: 1,5g danach 0,75g/Tag und Folsäure (Leucovorin) 1x1 Tabl. jeden 3. Tag (= Schema A2).		
Schema A2 alternierend mit Spiramycin (3g/Tag) jeweils 4 Wochen bis zur Geburt verabreichen (= Schema B).		
Falls PCR negativ mit Schema C behandeln: Spiramycin (3g/Tag) (Monotherapie) bis zur Geburt.		

Abb. 2. Auszug aus der Wissensbasis für die Interpretation 2.18 mit Befundinterpretation und Therapievorschlag (11). SSW bedeutet Schwangerschaftswoche, IgM und IgG repräsentieren die spezifischen Titerwerte. • bedeutet, daß diese Größe in der Bedingung keine Rolle spielt (nicht überprüft wird); [untere Grenze, obere Grenze] stellt den zulässigen Intervallbereich dar

b) Wissensbasiertes Computersystem TOXOPERT-I

TOXOPERT-I enthält sechs verschiedene Einzelansichten, die einzeln bearbeitet, vergrößert und ausgedruckt werden können (Abb. 3). Das Mittelfenster im oberen Teil des Bildschirms zeigt die Patientenliste. Durch Auswahl eines Patienten werden rechts daneben die dazugehörigen administrativen Patientendaten, sowie unterhalb davon die bereits für den Patienten vorliegenden serologischen Testergebnisse und im Fenster ganz unten rechts ggf. bisher erstellte Interpretationen dargestellt.

Alle eingegebenen Daten – auch die serologischen Testergebnisse – können nachträglich verändert werden, jedoch wird dies beim Erstellen einer neuen Interpretation angezeigt. Die Laborwerte lassen sich einzeln selektieren; im Anschluß daran kann eine Interpretation unter ausschließlicher Verwendung der selektierten Werte erstellt werden (Auswahl selection). Im Regelfall wird die Interpretation über alle Laborwerte durch Aktivierung von all erstellt. Wird eine Interpretation gefunden, so erscheint im Fenster links oben der Interpretationstext inklusive Therapieempfehlung. Die erstellte Interpretation wird daraufhin sofort ganz rechts unten, zusammen mit allen Laborwerten, protokolliert. Im großen Fenster links unten wird der Diagnosepfad im visualisierten Entscheidungsgraph farbig hervorgehoben.

Mit print wird der aktuelle Befund (der soeben erstellten Interpretation) ausgedruckt. Jedes Fenster verfügt über ein kontextsensitives Menü, das zur Bearbeitung der angezeigten Daten dient. Z. B. sind im Fenster für die administrativen Patientendaten die Funktionen add, chan-

Smalltalk/V Toxopert Begin session: date: 13.04.96 Time: 14.41.08

Patient Examinations Diagnosis Rulebase System

Diagnosis derived: Diag2.03

 diagnosis -----
 Klasse: N (no infection)
 Ein negatives IgG ab der 35. SSW bedeutet
 keine Infektion mit Toxoplasma gondii.

 therapy -----
 Keine weitere Kontrolle mehr erforderlich.

Patient1
 Patient2
 Patient3
 Patient4
 Patient5
 Patient6
 Patient7

intId : Patient1
 extIds : (CADIAG, ca007); (II
 name : family, surname
 name at birth:
 sex : female
 profession : Student
 date of birth: Sunday, 17.Nov 1968
 street :
 zip, city : A-1090 Vienna
 country : AUSTRIA
 phone1 : ++43-1-xxx
 phone2 : ++43-1-xxx

search import export

IgG-Titer negativ bis zur 30. SSW, keine Inf., keine Ther., Kontrolle in 8 Wochen
 Befund vom 25.10.1994

Unbekannter Vorbefund (qualitativ)
 Befund vom 15.10.1994

Startknoten

15.10.94 Vorbefund unbekannt,
 25.10.94 IgG negativ, SSW 15,
 25.12.94 IgG negativ, SSW 23,
 25.02.95 IgG negativ, SSW 32,
 25.03.95 IgG negativ, SSW 36,
 25.04.95 IgG negativ, SSW 40,

4.01 Befund vom 25.12.1994
 4.02
 4.03
 4.04
 4.05

3.01
 3.02
 3.04

2.01 Befund vom 25.02.1995
 2.02
 2.03
 2.05
 2.06
 2.07
 2.08

IgG-Titer negativ ab 35. SSW, keine Inf., keine Ther., keine Ko.
 Befund vom 25.04.1995
 Befund vom 25.03.1995

IgG-Titer negativ zw. 31. und 34. SSW, keine Inf., keine Ther., Kontrolle in 4 Wochen

all selection print

Date	Time	Diagnosis	Typ
13.04.95	14.45.48	Diag2.03	All
14.04.95	13.41.53	Diag2.03	All
14.04.95	13.43.00	Diag2.03	All
14.04.95	13.44.20	Diag2.03	All

Abb. 3. Beispiel für den Diagnosepfad einer seronegativen Frau. Der Diagnosepfad im großen Fenster links unten wird durch die hervorgehobene Linie dargestellt, die die Knoten Startknoten, *Vorb unbek* (Vorbefund unbekannt), 2.01, 2.02 und 2.03 miteinander verbindet. Jede Verbindung zwischen zwei Knoten korrespondiert mit einem oder mehreren Laborwerten, die zu einem bestimmten Datum ermittelt wurden (siehe Fenster rechts Mitte). Jeder Knoten entspricht gleichzeitig einer Interpretation aller Laborwerte zwischen Startknoten und dem Knoten selbst. Die Knoten sind mit Nummern x.yy kodiert, wobei x für die Ebene (Anzahl der Befunde inklusive Vorbefund) steht und yy einer fortlaufenden Numerierung entspricht. Da bis zur 30. Schwangerschaftswoche Interpretation und Therapieempfehlung gleich bleiben, wird bei Zustand 2.01 ein Zyklus als Zustandsübergang verwendet. Der letzte Knoten, in diesem Beispiel der Knoten 2.03, enthält die gültige Interpretation. Die Erstellung des Diagnosepfades wird an dieser Stelle beendet und die Interpretation links oben angezeigt

ge, delete und print für die Patientendaten verfügbar. Jeder Teil der Wissensbasis kann verändert, abgespeichert und geladen werden.

Die Abb. 3 und 4 zeigen zwei Testläufe des Systems, wobei Abb. 3 einen seronegativen Befund und Abb. 4 den Fall einer Serokonversion von negativ auf 1 : 65536 darstellt. Eine Serokonversion ist hier der definitive Beweis einer akuten Infektion. Der Diagnosepfad in Abb. 4 kann auch als Wenn-Dann Regel folgendermaßen formuliert werden: Wenn der Vorbefund unbekannt ist und der 1. Befund ein negatives IgG innerhalb der 30. SSW aufweist und der 2. Befund ein IgG zwischen 1 : 4 und 1 : 256 mit einem positiven IgM aufweist und der 3. Befund einen signifikanten IgG Titeranstieg (IgG-Anstieg um zwei oder mehr Stufen) mit einem positiven IgM aufweist, dann gilt für diese Befundkette die Interpretation 4.11 akute Infektion mit Toxoplasma Gondii aufgrund einer Serokonversion.

Um dem Arzt Einblick in den logischen Ablauf des Entscheidungsprozesses zu geben, wurde der Entscheidungsgraph einschließlich des Diagnosepfades (entspricht dem Inferenzprozeß) grafisch dargestellt. Alle zur

Interpretation gehörenden Zustände und Zustandsübergänge werden dabei farblich hervorgehoben. Dieser Teil stellt die visualisierte Erklärungskomponente dar. Die Protokollkomponente von TOXOPERT-I erfährt alle mit diesem System erstellten Befunde und ermöglicht dadurch genau nachzuvollziehen, unter welchen Bedingungen, das heißt mit welchen Befunden, wann eine Interpretation erstellt wurde. Diese Einträge können vom klinischen Personal nicht verändert werden.

c) Evaluierung

Insgesamt wurde eine Diagnosegenauigkeit von 99,55%, eine Sensitivität von 99,10% und eine Spezifität von 99,70% festgestellt [12]. Die in der Studie gemessene Seropositivität von 38% (die Interpretationsgruppen akut und latent), befindet sich auch im Rahmen der allgemein beobachteten Prävalenz von Frauen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr in Mitteleuropa [13]. 1,7% akute Infektionen wurden beobachtet. 14 von 1000 Patientinnen (1,4%) konnten nicht eingeordnet werden und 9 Fälle (0,9%) wurden falsch klassifiziert.

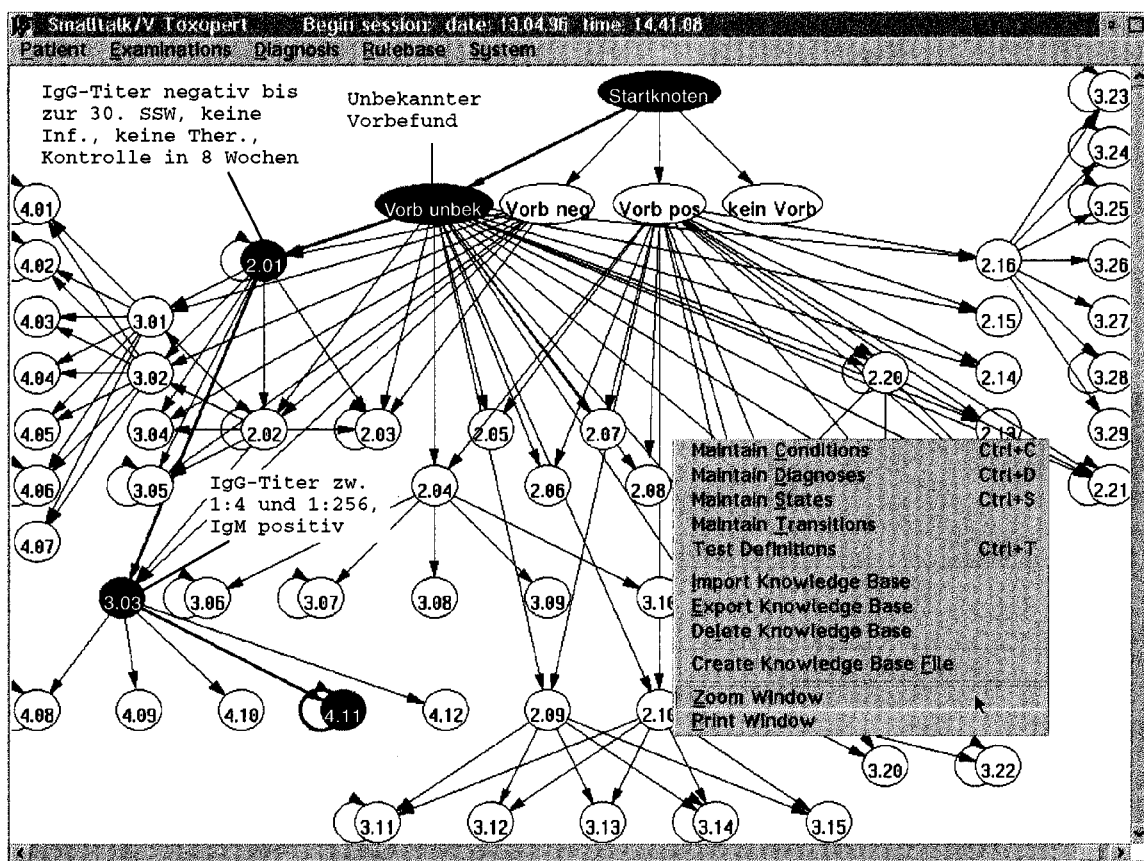


Abb. 4. Die Abbildung zeigt die visualisierte Wissensbasis, wobei die Zustände (numerierte Ellipsen) den Interpretationen (Diagnosen) und die Übergänge (Pfeile) den Laborwerten (Befunden) entsprechen. In diesem Fall zeigt der Diagnosepfad (markierte Zustände und Übergänge) eine Serokonversion, von einem negativen IgG-Titer auf einen positiven IgG-Titer zwischen 1 : 4 und 1 : 256 mit einem anschließenden signifikanten Titeranstieg, an. Die zum Zustand 4.11 gehörende Interpretation (Diagnose- und Therapietext) kann separat aufgerufen und als Befund ausgedruckt werden

Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß in den Interpretationsgruppen akut und keine Infektion, keine Fälle vom wissensbasierten Computersystem falsch klassifiziert wurden. Die Fälle ohne Infektion sind ebenfalls diagnostisch relevant, da während der bestehenden Schwangerschaft laufend auf eine mögliche Infektion geprüft werden muß.

Diskussion

Es konnte eine hohe Diagnosegenauigkeit, Sensitivität und Spezifität von jeweils über 99% zwischen wis-

sensbasiertem Computersystem und Expertendiagnose erreicht werden. Ausschlaggebend für die noch bestehende Abweichung war die vereinfachte Modellbildung, die noch folgende Schwachstellen aufweist:

Bei der Erstellung der Wissensbasis wurde die Einhaltung eines Mindestintervalles von drei bis vier Wochen zwischen zwei Tests als Voraussetzung angenommen. Bei kürzeren Abständen würde die automatische Interpretation vom Standard abweichen. Ein zu kurzer Zeitabstand zwischen zwei Folgetests mit niedrigem IgG-Titer erklärt jene Fälle, die der klinische Experte auf

Tabelle 1. Evaluierung der Diagnosegenauigkeit des wissensbasierten Systems im Vergleich zum Experten. 1000 Fälle wurden in vier Interpretationsgruppen akut, latent, keine Infektion und inkonsistente oder unzureichende Daten eingeteilt. In den Interpretationsgruppen akut und keine Infektion gab es keine Abweichung zwischen klinischem Experten und dem wissensbasierten System

Klinischer Experte ⇒ Wissensbasiertes System ↓	akut	latent	keine Infektion	inkonsistente oder unzureichende Daten	Summe
akut	17	0	0	0	17
latent	0	361	0	7	368
keine Infektion	0	0	606	0	606
inkonsistente oder unzureichende Daten	0	2	0	7	9
Summe	17	363	606	14	1000

Grund dessen als inkonsistent, das System jedoch als latent klassifiziert hat. Eine Klassifizierung als latent ist hier insofern problematisch, als inkonsistente Fälle noch einer genaueren Überprüfung bedürfen, da es sich auch z. B. aufgrund von Serumverwechslungen um akute Infektionen handeln könnte.

Der worst-case wäre eine akute Infektion, bei der der signifikante Titeranstieg aufgrund der zu geringen Zeitspanne ausbleibt und daher irrtümlich als latent interpretiert würde. Dieser Fall wurde nicht beobachtet. Diese Problematik soll in Zukunft durch eine automatische Erfassung der Zeitspanne zwischen den Tests gelöst werden.

Eine weitere Abweichung des wissensbasierten Systems vom klinischen Experten kann durch die verwendeten scharfen Grenzen entstehen. Eine besonders weit zurückliegende Infektion kann z. B. einen IgG-Titer zwischen negativ und 1 : 4 ergeben. In der Wissensbasis werden die Titerstufen ohne Grenzwerte erfaßt (hier z. B. als negativ). In einem Folgetest könnte dann fälschlicherweise eine Serokonversion von negativ auf 1 : 4 interpretiert werden. Dieser Fehler ist jedoch unkritisch, da für den betrachteten Fall kein fetales Infektionsrisiko besteht. Solche Fälle wurden bis jetzt allerdings nicht beobachtet. Eine Verfeinerung der Wissensbasis kann hier die gewünschte Abhilfe schaffen.

Da das wissensbasierte System ein Modell des Wissens des klinischen Experten darstellt und dieses Wissen gleichzeitig als Referenz verwendet wird, kann es bestenfalls die gleiche Diagnosegenauigkeit wie der Experte erzielen, jedoch keine besseren Interpretationen liefern. Die Studie zeigt daher nicht, wie richtig das System die Fälle interpretiert, sondern wie nahe es dem klinischen Wissen kommt. Die erzielte Diagnosegenauigkeit von über 99% spricht daher für den Einsatz dieses Systems in der Laborroutine.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien 1996 unterstützt.

Literatur

1. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox W (1988) Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 318: 271–275
2. Desmonts G, Couvreur J (1979) Congenital toxoplasmosis. A prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. *Pathophysiology of congenital disease*. In: Thalhammer O, Baumgarten K, Pollak A (eds) *Perinatal medicine*. Sixth European Congress. Thieme, Stuttgart
3. Couvreur J, Desmonts G, Aron-Rosa D (1984) Le pronostic oculaire de la toxoplasmose congénitale: rôle du traitement: communication préliminaire. *Ann Pediatr* 31: 815–819
4. Koppe JG, Kloosterman GJ, de Roever-Bonnet H, Eckert-Stroink JA, Loewer-Sieger DH, de Bruijne JJ (1974) Toxoplasmosis and pregnancy, with a long-term follow-up of the children. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 4: 101–110
5. Aspöck H, Pollak A (1992) Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis [Suppl]* 84: 32–38
6. Flamm H, Aspöck H, Picher O, Werner H (1975) Die Toxoplasmose-Untersuchung von Schwangeren und Neugeborenen. *Österr Ärztsztg* 30: 15–17
7. Pollak A, Studienjahr 1993/94 (1995) Rückblick und Ergebnisse der Abteilung für Neonatologie, angeborene Störungen und Intensivmedizin der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. *Wien Klin Wochenschr* 107/4: 111–118
8. Thalhammer O (1983) Toxoplasmose und Schwangerschaft. *Zentralbl Gynäkol* 105: 1086–1092
9. Adlassnig KP (1993) Wissensbasierte Entscheidungsunterstützung in der Medizin. In: 1. Fachtagung der GI-FG 4.0.2 „Informatik in den Biowissenschaften“. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
10. Nagy S (1993) Eine Shell für medizinische Expertensysteme in der Serologie mit einer Wissensbasis für das Toxoplasmose-Screening. *Wien: Institut für Medizinische Computerwissenschaften*. Report No.: MES-9/1993
11. Knerer B, Hayde M, Bernaschek G, Strobl W, Pollak A (1995) Direkter Nachweis von *Toxoplasma gondii* mit Polymerase-Kettenreaktion zur Diagnostik einer fetalen Toxoplasma-Infektion. *Wien Klin Wochenschr* 107/4: 137–140
12. Nagy S, Hayde M, Panzenböck B, Adlassnig KP, Pollak A (1995) Qualitätssicherung im Labor durch computerunterstützte Testinterpretation der Infektion mit *Toxoplasma gondii*. In: Abstractband der 40. Jahrestagung der Dtsch. Ges. f. Medizin, Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Bochum, 1995
13. Remington JS, Desmonts G (1990) Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO (eds) *Infectious diseases of the fetus and the unborn infant*, 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia

Korrespondenz: Dipl.-Ing. Sándor Nagy, Neue-Weltgasse 8/5, A-1130 Wien, Österreich.

(Eingegangen am 19. November 1996, angenommen am 25. April 1997.)