

# Vermeidung hyperergischer Reaktionen bei Tetanus-Impfungen durch Einsatz eines wissensbasierten Systems bei Fragen der Impfnotwendigkeit

J. P. SCHRÖDER<sup>1</sup>, M. GEBLER<sup>1</sup>, W. D. KUHLMANN<sup>2</sup>, CHR. TRENDELENBURG<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Medizinische Informatik und Informationstechnik, Sanitätsamt der Bundeswehr, Bonn, Deutschland;

<sup>2</sup>Fachbereich Immunologie, Ernst-Rodenwaldt-Institut, Koblenz, Deutschland;

<sup>3</sup>Institut für Laboratoriumsmedizin, Städtische Kliniken, Frankfurt-Höchst, Deutschland

Klin. Lab. 38, 229-233, 1992

---

## Zusammenfassung

Impfungen ohne Kenntnis des Impfstatus bergen in hohem Maße das Risiko von Impfkomplicationen, weshalb sich vor einer Auffrischimpfung gegen Tetanus eine quantitative Messung von Tetanus-Antitoxin empfiehlt. Eine diagnostische Interpretation der Ergebnisse konnte durch den Einbezug umfangreichen Wissens für den einsendenden Arzt mit einem wissensbasierten Ansatz verbessert und so eine Standardisierung der Befundung mit gleichbleibend hoher Qualität erreicht werden. Eine Beurteilung der voraussichtlichen Dauer des Impfschutzes und eine Empfehlung für den Zeitpunkt einer eventuell notwendigen Auffrischimpfung erfolgt mit Hilfe der fallbezogenen Textsynthese in den Entscheidungsregeln des Pro.M.D. Systems. Eine meßwertabhängige Interpretation der Antitoxin-Titer und mögliche zurückliegende Impfkomplicationen finden Berücksichtigung im Behandlungsvorschlag für den Impfarzt.

**Schlüsselwörter:** Tetanus, Tetanus-Immunität, hyperergische Reaktionen, Auffrischimpfung, wissensbasierte Systeme

## Einleitung

Aufgrund der ständig verbesserten Hygieneverhältnisse und durch breit angelegte Impfmaßnahmen ließ sich die Inzidenz der noch immer mit hoher Letalität behafteten Tetanuserkrankung weltweit senken [22]. In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich etwa 15 Fälle registriert [8]. Lücken im Tetanusimmunschutz finden sich trotz angebotener Impfprogramme besonders bei der älteren Bevölkerung [6, 9, 10]. Eine serologische Überprüfung des Impfstatus empfiehlt sich jedoch insbesondere, um Hyperimmunreaktionen bei ausreichend immunisierten, vor allem bei jungen Leuten, zu vermeiden. Die unterschiedliche Ansprechbarkeit des individuellen Immunsystems auf Impfungen sowie die nicht voraussehbare Reaktionsweise des Impflings lassen zum einen eine genaue Dokumentation der Impfzeitpunkte und zum anderen eine strengere Indikation zur Auffrischimpfung als bisher üblich ratsam erscheinen. Die Höhe der Tetanus-Antitoxin-Werte, meßbar in IE/ml Serum, kann dabei als Entscheidungshilfe dienen [3, 5]. Ziel der Arbeit ist es, die diagnostische Interpretation der Ergebnisse unter Anwendung umfangreichen Wissens für den einsendenden Arzt mit einem wissensbasierten Ansatz zu verbessern, eine Standardisierung der Befundung

mit gleichbleibend hoher Qualität zu gewährleisten und durch geeignete Befundinterpretationen Impfkomplicationen zu vermeiden.

## Material und Methodik

Als Werkzeug zur Erstellung wissensbasierter Befundungssysteme wurde Pro.M.D. (Prolog-System zur Unterstützung Medizinischer Diagnostik) [17] in der Version 62y verwendet (Georg Thieme Verlag, Stuttgart). Diese Notationsform ist der medizinischen Fachsprache angepaßt, daher sind keine umfangreichen Erfahrungen oder Kenntnisse in der Informatik notwendig. Als Texteditor wurden CC-Word und MS-Word 5.0 verwendet (Microsoft GmbH, Aschheim/Dornach). Lauffähig wurde das Programm auf einem 386-er IBM kompatiblen Personal-Computer (Betriebssystem DOS), das wissensbasierte System kann aber prinzipiell auf jedem IBM kompatiblen AT Personal-Computer installiert werden. Aus Gründen der Bearbeitungsgeschwindigkeit sollte jedoch mindestens ein 386-er Prozessor verwendet werden.

Anhand von Lehrbuchwissen und medizinischen Publikationen sowie den Erfahrungen aus dem eigenen Institut konnte das Wissen über Tetanus in der Wissensbasis durch den Experten abgebildet werden. Nach Definition der Begriffe wurden Fragen und „Wenn-Dann“-Regeln formuliert. Ergebnisse dieser Entscheidungsregeln sind auf die jeweilig möglichen Fallkonstellationen abgestimmt.

Nach der Konfiguration der Wissensbasis anhand der durch die vom System vorgegebenen Hilfen wurde die Wissensbasis auf Syntax- und Logikfehler geprüft. Die Brauchbarkeit der Wissensbasis wurde dann anhand 50 konstellationsbezogener Beispiele getestet. Die Interpretation der Titer stützt sich im wesentlichen auf die Ergebnisse der Studien an unserem Institut [11, 12, 13], die Auskunft gibt über die altersabhängige Titerverteilung der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland (s.Tab.1) [12] und die Einteilung der Antitoxin-Titer in definierte Bereiche (s.Tab. 2) [11], aus denen die Entscheidung über eine eventuell notwendige Revakzination abgeleitet werden kann. Die Untersuchungen der Patientenseren erfolgte mittels Enzymimmunoassay in Polystyrol-Mikrotiterplatten (Nunc GmbH, Wiesbaden-Biebrich), die Auswertung der optischen Dichte erfolgte in einem rechnergestützten Titertec-Multiscan-MCC-ELISA-Reader (ICN Biomedicals GmbH, Meckenheim) auf Basis der linearen Regression. Details des Verfahrens sind bereits an anderer Stelle beschrieben [11].

Tab. 1. Verteilung (Anzahl und Prozente) der Tetanus-Antitoxin-Werte von männlichen und weiblichen Personen in der Bundesrepublik Deutschland [modifiziert nach 12]

Probanden	Tetanus-Antitoxin-Wert					
	<0,01	0,01-0,1	0,1-0,5	0,6-1,0	1,1-6,3	>6,3
<b>weiblich</b> (n = 408)	90	30	92	43	124	29
Anteil (%)	22,1	7,3	22,5	10,5	30,4	7,1
<b>männlich</b> (n = 4187)	96	63	310	304	2158	1256
Anteil (%)	2,3	1,5	7,4	7,3	51,5	29,9

Tab. 2. Empfehlungen für die Bewertung von Titerklassen

Tetanus-Antitoxin Wertebereich IE/ml	Empfehlung zur Bewertung
< 0,03	Kein Impfschutz vorhanden. Indikation zur Durchführung einer Grundimmunisierung
0,03 – 0,1	Impfschutz nicht sicher gewährleistet Empfehlung einer Auffrischimpfung, Titerkontrolle in 4 Wochen
0,1 – 0,5	Impfschutz vorhanden. Empfehlung einer Auffrischimpfung, Titerkontrolle in 4 Wochen Hinweis: Ab 0,5 IE/ml kann es anlässlich von Auffrischimpfungen zu Nebenwirkungen kommen
0,6 – 1,0	Ausreichender Impfschutz, Kontrolle in 2 Jahren
1,1 – 5,0	Langfristiger Impfschutz, Kontrolle in 5 – 10 Jahren
> 5,0	Sehr hoher Impfschutz. Relative Kontraindikation für eine Auffrischimpfung Kontrolle in 10 Jahren

## Ergebnisse

Die verwendete Wissensbasis Tetanus erwies sich nach Kennenlernen der Bedieneroberfläche des Werkzeugs zur Erstellung wissensbasierter Befundungssysteme Pro.M.D. als leicht benutzbar. Das vorgestellte Programm erwartet die Eingabe der Patientendaten, der quantitativen und qualitativen Daten. In der Befundausgabe erscheinen neben den Ergebnissen kommentierte Befundungstexte, die entsprechend den Regeln des wissensbasierten Systems aktiviert werden. Ergebniswerte werden in die Befundungstexte über Konkatenationsoperatoren integriert; dies bedeutet, daß in Abhängigkeit von individuellen Befundkonstellationen individuelle Satzbausteine als Ergebnistexte zusammengeführt werden können. Auf der Grundlage der rechnergestützten Beziehung zwischen Extinktion und Tetanus-Antitoxinmenge im ELISA-Reader erfolgt so unter Einbeziehung der die Befundung maßgeblich beeinflussenden Faktoren eine Befundaufbereitung der gemessenen quantitativen und qualitativen Daten in konstellationsbezogener Textsynthese im Pro.M.D.System.

Die Wissensbasis ist syntaktisch korrekt und auf Logikfehler überprüft. Modifikationen der Wissensbasis sind durch den Experten nach Erlernen der Grundfunktionalität des Texteditors leicht möglich.

In der nachstehenden Abbildung (Abb.1.) sind einige Auszüge der in der momentan 118 Regeln umfassenden Wissensbasis Tetanus exemplarisch dargestellt, welche das Prinzip der Abbildung von Wissen in Pro.M.D. und deren Struktur erläutern sollen.

Folgende Eigenschaften werden von der Wissensbasis bereitgestellt:

- Eingabe der Patientenstammdaten
- Eingabe der quantitativen Meßdaten

- Eingabe der qualitativen Daten
- Berechnung des Alters aus dem Geburtsdatum (wichtig für Titerinterpretation)
- Einbeziehen vorangegangener hyperergischer Reaktionen
- Genaue Impfdokumentation
- Ausgabe der Ergebnisse in Kurzform
- Ausgabe der Befundtexte für eine Interpretation der Ergebnisse
- Nachvollziehbarkeit der Logik durch Einschalten der Erklärungsfunktion

```

begriff alter sei zahl in "???.??" 'Jahre'.
begriff 'Tetanus-Antitoxin' sei zahl in "???.??" 'IE/ml'.
begriff 'Impfallergie' sei ja oder nein.
...
frage geburtsdatum lautet "
Geburtsdatum des Patienten:" in zeile 6 spalte 2.
...
frage 'Tetanus-Antitoxin' lautet "
ELISA-Meßergebnis:" in zeile 7 spalte 2.
...
frage 'Impfallergie' lautet "
Auftreten von Nebenwirkungen nach Impfungen:" in zeile
8 spalte 2.
...
wenn 'Tetanus-Antitoxin' > 6.3 dann 'Teta7'.
...
ergebnis 'Teta7' und 'Impfallergie' = nein
und alter > 17
und alter =< 25 lautet "
Serologisch läßt sich ein sehr hoher Titer gegen Tetanus-
Antitoxin nachweisen. Es besteht ein langfristiger Impf-
schutz, der in ca. 10 Jahren serologisch überprüft werden
sollte. Von einer Auffrischimpfung wird wegen der Gefahr
möglicher Nebenwirkungen besonders in dieser Alters-
gruppe unbedingt abgeraten.".
...
wenn 'Anzahl Impfungen' > 1 und 'letzter Impftermin' > 1
dann 'Termin4'.
...
ergebnis 'Termin4' lautet "
Es wurden bisher" # 'Anzahl Impfungen'
# "Impfungen gegen Tetanus durchgeführt.
Die letzte Impfung erfolgte vor "
# 'letzter Impftermin'
# "n. ".

```

Abb.1. Auszüge aus der Wissensbasis (Anzahl der Regeln beträgt 118)  
 Fig.1. Extract of the knowledge base (118 rules are used)  
 J.P. Schröder et al.: Klin. Lab. 1992; 38: 229-233

Die Vorteile für die Befundung durch Verwendung des wissensbasierten Systems ergeben sich durch folgende Punkte:

- Bessere Befundaufbereitung der im ELISA gemessenen Daten
- Konstellationsbezogene Informationsverdichtung der Meßwerte
- Interpretationshilfe für den einsendenden Arzt
- Verbesserung der inhaltlichen Aussage
- Anwendung umfangreichen Wissens in individueller Art
- Standardisierung der Befundung mit gleichbleibend hoher Qualität

In den medizinischen Entscheidungsprozeß bei der Interpretation der Tetanus-Antitoxin-Titer sind bei der Aufbereitung der Befundung für die Tetanusdiagnostik folgende Einflußgrößen von besonderer Wichtigkeit, die schematisch in der Abbildung 2 zusammengestellt sind:

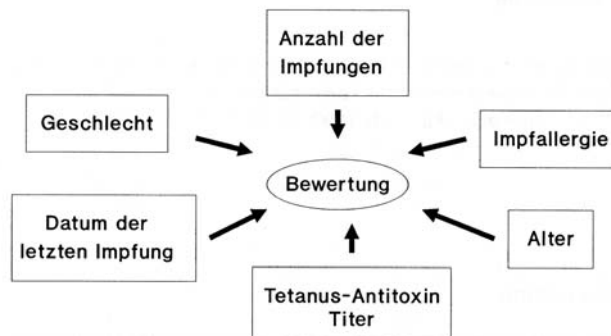


Abb. 2. Einflußgrößen bei der Befundung der Tetanusdiagnostik im wissensbasierten System

Fig.2. Influences on the interpretation of Tetanus diagnostics in a knowledge based system.

J.P. Schröder et al.: Klin. Lab. 1992; 38: 229–233

Ein Befundungsbogen eines ausgewählten Patienten ist in der Abb 3 dargestellt:

TETANUS-BEFUND	
Testversion, daher kein Anspruch auf Vollständigkeit Version vom 28.01.92 JS/CT	
Identifikation	1001
Name	Mustermann
Alter	21,4 Jahre
Geschlecht	männlich
Tetanus-Antitoxin	6,500 IE/ml
letzter Impftermin	2 Monate
Anzahl der Impfungen	2
Impfallergie	nein
Impfpaß	nein
<b>Befundaufbereitung:</b>	
Es wurden bisher 2 Impfungen gegen Tetanus durchgeführt.	
Die letzte Impfung erfolgte vor 2 Monaten.	
Serologisch läßt sich ein sehr hoher Titer gegen Tetanus-Antitoxin nachweisen. Es besteht ein langfristiger Impfschutz, der in ca. 10 Jahren serologisch überprüft werden sollte. Von einer Auffrischung wird wegen der Gefahr möglicher Nebenwirkungen besonders in dieser Altersgruppe unbedingt abgeraten.	
Der im ELISA gemessene Tetanus-Antitoxin-Gehalt von 6,500 IE/ml korreliert mit einer zuletzt vor 2 Monaten durchgeführten Impfung.	
Es wird die Empfehlung zu einem Impfpaß gegeben, in dem durchgeführte Impfungen eingetragen und die Ergebnisse serologischer Kontrollen dokumentiert werden sollten. Das Auftreten von Nebenwirkungen sowie deren Form sollte zusätzlich sorgfältig eingetragen werden.	
Der im Elisa gemessene Tetanus-Antitoxin-Gehalt von 6,500 IE/ml ist altersentsprechend und ist Ausdruck eines guten Immunisierungsgrades gegen Tetanus in dieser Altersstufe.	

Abb. 3. Befundungsbogen am Beispiel eines ausgewählten Patienten

Fig. 3. Example of a report of a selected patient.

J.P. Schröder et al.: Klin. Lab. 1992; 38: 229–233

## Diskussion

Das Risiko einer Impfung ist gemessen an der Häufigkeit der Impfkomplicationen sehr gering [1]. Gelegentlich kann es jedoch zu lokalen Reaktionen wie Rötung, Schwellung, Schmerz und Fieber [20] anlässlich von Auffrischimpfungen kommen. Es sind jedoch auch Fälle von Allgemeinreaktionen beschrieben, in denen Polyneuritiden [7], tonische Muskelkrämpfe [15] bis hin zu Todesfällen [16] aufgetreten sind. Die Zusammenhänge zwischen dem Tetanus-Antitoxinwert und dem Ausmaß einer möglichen Impfreaktion im Bereich der Applikationsstelle sind beschrieben [1]. So lassen sich Nebenwirkungen als Hyperimmunreaktion nach wiederholten Impfungen deuten. Hierbei handelt es sich meist um Reaktionen vom allergisch-hyperergischen Typ, wobei Reaktionen vom verzögerten Typ nicht auszuschließen sind [21]. Da das individuelle Immunsystem unterschiedlich auf den Tetanus-Adsorbat-Impfstoff reagiert und Reaktionen des Patienten somit nicht voraussehbar sind, empfiehlt sich eine strengere Indikation für eine Auffrischimpfung und eine genaue Dokumentation der Impfzeitpunkte. Die Notwendigkeit einer Wiederimpfung läßt sich serologisch objektivieren [1, 3, 11-13]. So konnten wir zeigen, daß in der männlichen Bevölkerung nur 2,3% über einen ungenügenden Impfschutz verfügen, 51% einen Tetanus-Antitoxin-Wert zwischen 1,1 und 6,3 IE messen ließen, jedoch 30% einen Immunschutz von > 6,3 IE aufwiesen [12]. Diese hohen Werte waren besonders bei sehr jungen Leuten im Alter von 19-25 Jahren nachweisbar. Eine Austitrierung der Werte ergab hierbei Werte bis 100 IE/ml. Bei Auffrischimpfungen kann es in diesen Fällen möglicherweise zu hyperergischen Reaktionen kommen. Wissensbasierte Systeme können bei der diagnostischen Befundaufbereitung für den Impfarzt hierbei hilfreich sein. Wissensbasierte Ansätze zur Unterstützung der Diagnostik haben in der Laboratoriumsmedizin in unterschiedlichen Spezialbereichen ihren Nutzen unter Beweis stellen können, so daß aus ursprünglichen Prototypen Wissensbasen entstanden sind, die ebenfalls erfolgreich in der Routine eingesetzt sind [18, 23]. Das in Prolog programmierte Werkzeug zur Erstellung wissensbasierter Befundssysteme Pro.M.D. ist nicht prozedural aufgebaut, weshalb Änderungen in der Wissensbasis auch von Ärzten, die sich in der Informatik wenig auskennen, leicht möglich sind. Beispiele bisheriger Anwendungsgebiete von Pro.M.D. betrafen die Klinische Chemie (Isoenzyme der alkalischen Phosphatase, Fettstoffwechsel) [18], die Schilddrüsen-serologie [2], Luesserologie und die Liquorbefundung [14, 23].

Das System ermöglicht die Auflistung der diagnostisch bedeutsamen Kenngrößen und eine Interpretation der gemessenen Werte. Die Befundaufbereitung stellt Erläuterungen der Tetanus-Antitoxin-Titer in fachlich fundierter Weise transparenter dar, so daß eine verbesserte Grundlage geschaffen ist, die Indikation zur Revakzination zu objektivieren sowie Impfungen ohne Kenntnis der Serum-Antitoxin-Konzentration und damit verbundene mögliche Komplikationen zu vermeiden. Zur Beurteilung des Tetanus-Antitoxin-Gehalts erfolgt eine meßwertabhängige Interpretation über die vorraussichtliche Dauer des Impfschutzes und eine Empfehlung für den Zeitpunkt einer evtl. notwendigen Auffrischungsimpfung anhand der fallbezogenen Textsynthese in den Entscheidungsregeln des Pro.M.D. Systems. Zurückliegende Impfkomplicationen finden Berücksichtigung im Behandlungsvorschlag für den Impfarzt. Die Schlußfolgerung des Systems kann mit Hilfe des für den jeweiligen Befund bedeutsamen Regellisting logisch nachvollzogen werden, so daß der in diesem Gebiet noch in Einarbeitung befindliche Arzt eine Unterstützung auch in der Impferologie erfährt. Der gesamte Dialog und die Befundgestaltung werden vom System selbst nach den in den Regeln festgelegten Informationen erkannt und vorgenommen, so daß sich der Arzt ganz auf die Wissensnotation konzentrieren kann.

Die Wissensbasis Tetanus wurde anhand ausgewählter Fallbeispiele aus der Routinediagnostik getestet und umfassend überprüft. Das wissensbasierte System liefert immer nur einen Befundungsvorschlag; diesen jedoch in gleichbleibender und je nach Güte der Wissensnotation hoher Qualität. Die Verantwortlichkeit liegt bei dem befundenden Arzt, der den Befundungsvorschlag nach seinen Bedürfnissen modifizieren und erweitern kann [19].

Hochleistungsprozessoren für den Einsatz von Pro.M.D. werden durch die Erstellung einer Pro.M.D.-Zusatzoption, die es ermöglicht, Wissensbasen in ablauffähige C-Programme umzusetzen, bald nicht mehr notwendig sein [4]. Dies gilt aber nur für die Anwendung von Wissensbasen, jedoch nicht für deren Entwicklung. Neben der Impfserologie am Beispiel Tetanus arbeiten wir zur Zeit an der Abbildung des Wissens im Bereich der serologischen Diagnostik am Beispiel der Yersiniosen.

Zusammenfassend wird festgestellt, daß Blindimpfungen, also Auffrischimpfungen ohne die Kenntnis des aktuellen Impfstatus, insbesondere bei jungen Leuten vermieden werden sollten. Wissensbasierte Befundungssysteme können durch einen interpretierenden Vorschlag helfen, mögliche Impfkomplicationen zu vermeiden. Die Wissensbasis zur Unterstützung der serologischen Diagnostik bei Tetanusimpfungen ist umfangreich, lauffähig und für den anwendenden Arzt eine Stütze für eine Interpretation der im ELISA gemessenen Antitoxin-Titer. Das System arbeitet, soweit überprüfbar, korrekt; es besteht jedoch kein Anspruch auf Vollständigkeit bezüglich der Anforderungen. Obschon der Wissensumfang während der Systembenutzerzeit wächst, ermöglicht Pro.M.D. eine leicht durchzuführende inkrementelle Verfeinerung und Modifikation der Wissensbasis für jeden, der mit Pro.M.D. arbeitet. Nach Testen der Wissensbasen an konstellationsbezogenen Beispielen ist die Tetanus-Wissensbasis für die Routine verwendbar. Neben der Modifikation der Wissensbasis gemäß den Vorschlägen zur Standardisierung durch Hoffmann et al. (in Vorbereitung) ist in Zukunft die Ausweitung der Wissensbasis auf andere Impfparameter in Vorbereitung.

## Literatur

1. Ambrosch F, Wiedermann G, Müller H. Eine neue Mikro-ELISA-Methode zur Bestimmung der Tetanus-Antikörper. *Zbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (A)* 1984; 258: 173-182
2. Bepperling Chr. Integration anamnestischer Angaben für die Weiterentwicklung eines wissensbasierten Systems zur Schilddrüsenhormon-Labordiagnostik mit Systemevaluierung. Universität Freiburg, Dissertation in Vorbereitung.
3. Chandler HM, Healey K, Premier RR, Hurrell JGR. A new rapid semi-quantitative enzyme immunoassay suitable for determining immunity to tetanus. *J Infect* 1984; 8: 137-144
4. Eöry J, Trendelenburg Chr, Pohl B. Persönliche Mitteilung.
5. Facktor MA, Bernstein RA, Fireman P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 1-5
6. Finger H, Habermann E, Bracharz K, Hof H. Tetanus- Immunität im Senium. *Zbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (B)* 1975; 161:188-193
7. Grond M, Gibbels E, Schaedlich HJ, Haupt WF. Polyneuropathien nach Gabe von Tetanustoxoid. *Nervenarzt* 1988; 5: 309-312
8. Müller HE, Müller M, Schiek W. Tetanus-Schutzimpfung. Indikation und Kontraindikation. *Dtsch Med Wschr* 1988; 113: 1326-1328
9. Ruben FL, Nagel J, Fireman P. Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria (TD) immunization. *Am J Epidemiol* 1978; 108:145-149

10. Scher KS, Baldera A, Wheeler WE, Walker R, Jones CW. Inadequate tetanus protection among the rural elderly. *South Med J* 1985; 78: 153-157
11. Schröder JP, Kuhlmann WD. Serologische Bestimmung von Tetanus-Antitoxin mit einem Enzymimmunoassay zur Beurteilung der Tetanusimmunität bei Soldaten der Bundeswehr. *Wehrmed Mschr* 1990;34:222
12. Schröder JP, Kuhlmann WD. Tetanusimmunität bei Männern und Frauen in der Bundesrepublik Deutschland. *Immunität und Infektion* 1990; 19: 14-17
13. Schröder JP, Kuhlmann WD. Detection of Tetanus antitoxin using  $\text{Eu}^{3+}$ -labeled anti-human immunoglobulin G monoclonal antibodies in a time-resolved fluorescence immunoassay. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1504-1507
14. Schröder JP, Zerbe O, Hoffmann G, Geßler M, Trendelenburg Chr. Multilingual evaluation of special findings in laboratory medicine focussing the knowledge base of cerebrospinal fluid proteins using the Pro.M.D. System shell. 8th International Conference on Computing in Clinical Laboratories, Toulouse 28-30th May 1991.
15. Sitzman FC. Tetanus. Klinisches Bild und Schutzimpfung. *Dtsch Arzt* 1986; 5: 18-20
16. Staak M, Wirth E. Zur Problematik anaphylaktischer Reaktionen nach aktiver Tetanus-Immunsisierung. *Dtsch Med Wschr.* 1973; 98: 110-111
17. Trendelenburg Chr, Pohl B. Pro.M.D. Medizinische Diagnostik mit Expertensystemen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1988
18. Trendelenburg Chr, Wieland H. Routine use of a clinical chemistry expert system with a knowledge base on disorders of lipoprotein metabolism. *Biochem Clin* 1986; 10: 928-929
19. Trendelenburg Chr. Über die Unterstützung klinisch-chemischer Spezialbefundung durch Einsatz wissensbasierter Systeme. In: Büttner J et al.(Hrsg) Künstliche Intelligenz, pp 69 - 79, GIT Verlag, Darmstadt 1991
20. Wegmann A, Heiz R. Lokale Reaktionen nach wiederholten Tetanusimpfungen. *Schweiz Med Wschr* 1979; 38: 1409-1410
21. White WG, Barnes GM, Barker E et al. Reactions to tetanus toxoid. *J Hyg (Lond.)* 1973; 71: 283-297
22. WHO. Expanded Programme on immunization. Tetanus control. *Weekly Epidemiol Rec* 1987; 50: 380-383
23. Zerbe O, Reiber H, Hoffmann G, Trendelenburg Chr. Struktur einer Wissensbasis zur pathobiochemischen Charakterisierung von Kenngrößen im Liquor. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27: 773