



Epidemiologisches Bulletin

10. Februar 2006 / Nr. 6

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Schnelle Diagnostik bakterieller Infektionserreger

Ergebnisse einer Fachtagung am Robert Koch-Institut

Der Zeitbedarf für die Diagnostik bakterieller Infektionserreger wird in der klinischen Mikrobiologie zunehmend bedeutsamer. Eine schnelle Diagnostik bietet besondere Vorteile für die Vermeidung von Krankenhausinfektionen durch gezielte hygienische Maßnahmen, die geeignete chemotherapeutische Behandlung von Infektionskrankheiten und auch damit verbundene Kosteneinsparungen durch verkürzte Behandlungszeiten. Außerdem sind durch die mögliche Bedrohung durch terroristische Anschläge mit Infektionserregern neue Anforderungen entstanden. Neuartige Methoden aus verschiedenen Forschungsbereichen haben in den letzten Jahren Eingang in die Laboratorien der klinischen Mikrobiologen gefunden, insbesondere molekularbiologische Verfahren und Automaten zur phänotypischen Identifikation und Resistenzbestimmung. Die Anwendung dieser Methoden in der Diagnostik kann die Arbeitsabläufe in klinischen Laboratorien stark verändern.

Zu dieser Thematik fand am 3. und 4. November 2005 am Robert Koch-Institut in Wernigerode eine Fachtagung statt, die Experten unterschiedlicher Fachrichtungen zusammenführte. In Vorträgen und Diskussionen wurden der derzeitige Stand, aktuelle Entwicklungen und zukünftige Erfordernisse für eine schnelle Diagnostik bakterieller Infektionserreger erörtert:

Allgemeine Übersicht

Zunächst wurde eine Übersicht über aktuelle Anforderungen und Ziele einer klinisch-mikrobiologischen Diagnostik im Zeitalter des DRG-(*Diagnosis Related Groups*)-basierten Entgeltsystems und drängender Kosteneffizienz gegeben (S. Schubert, Max von Pettenkofer-Institut, München). Standardmethoden der klassischen mikrobiologischen Diagnostik von Mikroskopie bis hin zu konventionellen Automaten-Systemen wurden kurz vorgestellt und an praktischen Beispielen – wie der Diagnostik bei Sepsis – verdeutlicht. Dabei wurde klar, dass die größte Einschränkung bei der Anwendung der konventionellen Methoden im hohen Zeitaufwand für einzelne Anwendungen liegt. Hier sind die Methoden der molekularen Diagnostik, wie **PCR** (Polymerase-Kettenreaktion), **Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung**, **DNA-Sequenzierung**, **Makro- und Mikro-Chips**, eindeutig im Vorteil.

An Beispielen zur Diagnostik atypischer Pneumonien und von *Mycobacterium (M.) tuberculosis* wurde dies verdeutlicht. Die molekulare Diagnostik atypischer Pneumonien ist der konventionellen nicht nur zeitlich, sondern auch bezüglich der Sensitivität deutlich überlegen. Die Nutzung der molekularen *M. tuberculosis*-Diagnostik zeigt, wie bei vergleichbarer Sensitivität ein Zeitgewinn von mehreren Tagen möglich wird. Letzteres Beispiel belegt zudem, wie klassische und molekulare Diagnostik für verschiedene Fragestellungen einander ergänzend angewendet werden können. Derzeit werden am Max von Pettenkofer-Institut rund 3% (n=3.000 pro Jahr) aller diagnostischen Anfragen mit molekularen Methoden bearbeitet. Die konventionelle klinische Bakteriologie nimmt nach wie vor den Großteil der Diagnostik ein (97%; 90.000 pro Jahr). Angesichts des Potenzials der molekularen diagnostischen Methoden ist aber davon auszugehen, dass ihr Anteil stetig wachsen wird.

Es folgte ein Beitrag zur Bedeutung der Anwendung schneller molekularer Methoden für die **Krankenhaushygiene** (A. Friedrich, Universitätsklinikum Münster). Dabei wurde auch ein weiterer Aspekt sichtbar: Die Anforderung an eine moderne Diagnostik ist heute nicht nur ein dokumentierter Zeitgewinn, sondern auch ein Gewinn an Mehrinformation, der für die Vorhersage eines Krankheitsverlaufs essenziell ist. Dies wurde an zwei ausgewählten Beispielen verdeutlicht, der Diagnostik enterohämorrhagischer *Escherichia coli* (EHEC) und der effektiven Detektion Methicillin-resistenter *Staphylococcus (S.) aureus* (MRSA-Screening/Surveillance).

Diese Woche

6/2006

Labordiagnostik:

Schnelle Diagnostik
bakterieller Erreger
– Tagungsbericht

Malaria:

Fallbericht – Erkrankung
mit tödlichem Ausgang

Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI:

Würdigung des langjährigen
Vorsitzenden Meinrad A. Koch

Meldepflichtige

Infektionskrankheiten:

Aktuelle Statistik
3. Woche 2006
(Stand: 8. Februar 2006)

ARE/Influenza:

Zur aktuellen Situation

Aviäre Influenza:

Update



Infektionen mit EHEC entwickeln in ca. 15% der Fälle eine schwere Begleiterscheinung, das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Dieses Syndrom ist nicht nur lebensbedrohlich, sondern erfordert auch sofortige krankenhaushygienische Maßnahmen zum Schutz vor weiteren Infektionen. Auf den Verlauf einer EHEC-Infektion hat der Besitz von bestimmten Toxin-Allelen der Typen Stx1 und Stx2 sowie ihrer Subtypen einen entscheidenden Einfluss. Nach bisherigen Erkenntnissen verursachen Erreger, die Stx2 und Stx2-Varianten besitzen, mehr als 90% aller HUS-Fälle. Somit ermöglicht eine schnelle und differenzierte Diagnostik eine Vorhersage des möglichen Krankheitsverlaufs und eine Vorbereitung erforderlicher hygienischer Maßnahmen.

Laut § 23 Abs. 1 des Infektionsschutzgesetzes sind Krankenhäuser und Einrichtungen für ambulantes Operieren verpflichtet, eine Statistik des Auftretens nosokomialer Erreger und deren Resistenzen zu führen. Bei zwei oder mehr gleichartigen Erkrankungen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang anzunehmen ist, werden Maßnahmen erforderlich. Hierzu gehören auch Infektionen mit MRSA. *S. aureus* zeigt eine klonale Populationsstruktur. Man kennt verschiedene Klone, die weltweit und auch in Europa und Deutschland gehäuft aus nosokomialen Infektionen isoliert werden. Eine Identifizierung dieser Stämme kann über verschiedene Methoden, wie **Makrorestriktionsmuster im Pulsfeldgel**, **Multi-Locus-Sequenztypisierung (MLST)** oder über eine **Sequenztypisierung der polymorphen Region des Proteins A** (Gen *spa* – *spa*-Typisierung), vorgenommen werden. Diese Subdifferenzierung ist für die Aufklärung von epidemischen Fragestellungen, eine modernen Erregerstatistik sowie damit zusammenhängend die Einleitung von speziellen Hygienemaßnahmen unerlässlich. Die ***spa*-Typisierung** hat sich dabei als eine Methode erwiesen, welche sich durch Schnelligkeit, hohe Reproduzierbarkeit sowie ein exzellentes Diskriminierungspotenzial auszeichnet.

An ausgewählten Beispielen wurde gezeigt, wie mittels dieser Methode, der Verwendung von entsprechender Auswertesoftware und der Vernetzung von nationalen und internationalen Partnern in einem Netzwerk (www.seqnet.org) eine zeitgemäße Erregerstatistik entsprechend den Vorgaben des Gesetzgebers, ein effektives Aufnahmescreening sowie eine moderne Erregerstatistik mit effektivem zeitlichem wie finanziellem Aufwand möglich sind. Der Vorteil der molekularen Erreger-Diagnostik besteht demnach nicht nur in einer schnelleren Verfügbarkeit von Ergebnissen, sondern in der Möglichkeit, über molekulare Methoden qualitativ höherwertige Ergebnisse zu bekommen, welche einen direkten Einfluss auf weitere Behandlungen und/oder erforderliche Maßnahmen der Infektionskontrolle haben.

Ein dritter Übersichtsbeitrag galt den Möglichkeiten der schnellen Diagnostik von Erregern mit Relevanz für den Bioterrorismus (G. Pauli, Zentrum für Biologische Sicherheit im RKI). Hier wurde die Einteilung und Gruppierung der relevanten bakteriellen Erreger nach Gefährdungspotenzialen entsprechend den Empfehlungen der US-amerikanischen *Centers for Disease Control* (CDC) und europäischen/deutschen Richtlinien vorgestellt. Eine Diagnostik Bioterrorismus-relevanter Erreger stellt extrem hohe Anforderungen an Sensitivität und Spezifität (jeweils 100%) bei hoher Verlässlichkeit/Reproduzierbarkeit der Methodik sowie an ein sehr kurzes Zeitfenster. Dies lässt sich nur über molekulare Methoden erreichen, die zunächst umrissen und im weiteren Verlauf der Tagung in separaten Gesprächskreisen noch genauer diskutiert wurden (Real-time-PCR, MALDI-TOF). Allerdings kann auch eine konventionelle, wenn auch technisch sehr anspruchsvolle Methode, die **Erregerdiagnostik mittels Elektronenmikroskopie**, einen sehr hohen Stellenwert bei der schnellen Diagnostik

von Bioterrorismus-relevanten Erregern haben, speziell auch bezüglich einer Abgrenzung zwischen einer möglichen Bedrohung und einem Fehlalarm. Bezogen auf eine Feindiagnostik (z. B. Abgrenzung von *Bacillus anthracis* und *B. subtilis*) hat diese Methode sicher ihre Limitierungen.

An konkreten Beispielen wurde die Vorgehensweise bei Verdacht auf spezielle Erreger, z. B. auf *B. anthracis*, vorgestellt. Bei diesem Vorgehen wurde klar, dass eine Schnell-diagnostik, welche ein Ergebnis innerhalb weniger Stunden unter Berücksichtigung der notwendigen Sicherheit zulässt, ohne Verwendung entsprechender molekularer diagnostischer Methoden nicht möglich bzw. denkbar ist.

Den größten Stellenwert hat dabei die Diagnostik über **Real-time-PCR**, was anschließend noch vertieft wurde (H. Ellerbrok, RKI). Für eine endgültige und abschließende Beurteilung des Sachverhaltes bleiben aber auch auf diesem Gebiet konventionelle Verfahren unverzichtbar. Alle Vorgehensweisen schließen nach einer schnellen, molekularen Primärdiagnostik immer auch eine konventionelle Diagnostik zur Bestätigung ein. Dies ist ein gutes Beispiel dafür, dass sich auch in Zukunft eine molekulare und eine konventionelle Diagnostik nicht ausschließen, sondern eher gegenseitig ergänzen werden.

Möglichkeiten der herkömmlichen Diagnostik

Aus dem **Einsatz chromogener und fluorogener Substrate** ergeben sich wichtige Möglichkeiten in der klassischen Mikrobiologie (R. Reissbrodt, RKI, Wernigerode). Chromogene Kulturmedien enthalten ein zunächst farbloses, chromogenes Substrat, das aus einer nur für bestimmte Zielorganismen nutzbaren Substanz besteht, die an ein Chromophor gekoppelt ist. Durch Verstoffwechslung des Substrats wird das Chromophor freigesetzt, was durch spezifische Färbung der Bakterienkolonien sichtbar wird. Ein Farbumschlag lässt also Rückschlüsse auf die Kultivierung eines spezifischen Erregers direkt aus klinischen Materialien zu. Für eine Reihe wichtiger Erregergruppen sind chromogene Nährmedien kommerziell erhältlich. Dabei enthalten die Medien meist eine Kombination von chromogenen Substraten, die eine Differenzierung verschiedener Erreger innerhalb einer Probe ermöglichen. Solche Medien wurden vorgestellt für Enterobacteriaceae, Pseudomonaden, Enterokokken, MRSA, Listerien und *Bacillus*-Spezies.

Automatensysteme werden in der klinischen Bakteriologie vorwiegend eingesetzt, um Arbeitsabläufe zu beschleunigen, was zu einer schnelleren Befundung, aber auch zur Kostenreduktion führen soll (Roswitha Tauchnitz-Hiemisch, Haema Zentrallabor für Mikrobiologie, Zschadraß). Derzeit werden vorwiegend drei kommerzielle Systeme eingesetzt (MicroScan/Walkaway, Phoenix, ViteK 2), die jeweils über verschiedene Datenbanken verfügen und – in Abhängigkeit von der Spezies – im Durchschnitt zwischen 2 und 14 Stunden zur Identifizierung und Resistenztestung eines Erregers benötigen. Dabei erfolgt die Identifizierung mit Hilfe einer Kombination von konventionellen und chromogenen Kulturmedien; die Resistenzbestimmung wird anhand von Trübungsmessungen und Redoxindikatoren durchgeführt.

Obwohl die genannten Systeme über so genannte Expertensysteme verfügen, sind aufgrund der Variabilität des Primärstoffwechsels Fehlidentifizierungen nicht völlig auszuschließen, die nur durch kritischen Gebrauch kontrolliert werden können. Darüber hinaus bestehen Mängel in der Diagnostik von Anaerobiern und Pilzen sowie von anspruchsvollen Mikroorganismen. Daher sollte die mikrobiologische Diagnostik eine Kombination von Automaten-basierter Diagnostik, klassischen mikrobiologischen Methoden und molekularen Methoden darstellen und im engen Dialog mit dem Kliniker erfolgen. Auf diese Weise können bei optimalem Laborablauf (u. a. Mehrschichtsysteme) und Online-Anbindung endgültige Befunde deutlich schneller und in hoher Qualität erstellt werden.

Makroarrays sind beispielsweise in der Diagnostik von MRSA und Enterokokken von Bedeutung (U. Eigner, Labor Limbach, Heidelberg). Die verwendeten Membran-basierten Makroarrays tragen in Abhängigkeit von der zu untersuchenden Fragestellung eine limitierte Anzahl von DNA-Sonden. Nach PCR-basierter Präamplifikation der Zielgene wird das Amplifikat auf den Arrays hybridisiert und positive Hybridisierungsreaktionen werden durch eine Farbreaktion sichtbar gemacht. Dabei erfolgt die Probenbearbeitung teilautomatisiert. Verschiedene Makroarray-Module wurden im Rahmen von Studien evaluiert.

Am Beispiel des Direktnachweises von MRSA aus Originalmaterialien, in denen auch Mischflora mit koagulase-negativen Staphylokokken vorliegen können (z. B. Nasenabstriche, Wundabstriche) wurde deutlich, dass bei Verbreitung der gleichen Resistenzgene zwischen verschiedenen Taxa ein gekoppelter Nachweis von Resistenzgenen und taxonomischem Merkmal erfolgen muss. Bei chromosomal integrierten Resistenzgenen, wie *mecA* bei den Staphylokokken, ist dies vergleichsweise einfach. Bei Plasmid-lokalisierten Genen wäre ein Vorsortieren der Erregerspezies vor dem Nachweis von Resistenz- und Virulenzgenen erforderlich (s. u.). Wie eine Studie zum Direktnachweis von MRSA aus klinischen Abstrichen im Rahmen eines Aufnahmescreenings mit dem Ziel des MRSA-Ausschlusses innerhalb eines Arbeitstages zeigte, haben ältere Makroarrays mit getrenntem Nachweis von *mecA* und dem Spezies-Merkmal eine vergleichsweise niedrige Spezifität. Dies kann durch eine PCR, die sowohl die *SCCmec*-Kassette als auch das *S. aureus*-Chromosom einschließt, überwunden werden. Dieser Test detektiert MRSA direkt aus einem Tupfer mit hoher Sensitivität und Spezifität innerhalb eines Arbeitstages und ermöglicht so ein effektives Aufnahmescreening.

Polymerase-Kettenreaktion

Der neueste Stand der **Real-time-PCR** wurde unter dem Aspekt der praktischen Anwendbarkeit im klinischen Labor dargestellt (U. Reischl, Institut für Medizinische Mikrobiologie des Uniklinikums Regensburg). Nicht alle Entwicklungen der modernen PCR-Technologie sind routinefähig. Dreh- und Angelpunkt einer erfolgreichen Anwendung ist – wie in vielen Bereichen – sowohl die Vereinheitlichung von Verfahren als auch die Routinefähigkeit von Anwendungen. Als kritischer Punkt ist die Isolierung der DNA aus verschiedenen Probenmaterialien und verschiedenen Erregergruppen zu sehen. Das in Regensburg praktizierte Konzept erlaubt eine Isolierung aus verschiedenen Erregergruppen anhand eines einheitlichen Verfahrens mit mehrmaligem Erhitzen (100 °C) und Einfrieren (–196 °C). Dies ist der entscheidende Schritt für eine erfolgreiche qualitative und quantitative Analyse des Probenmaterials. Je nach verfügbarer Kapazität an Personal, Finanzen und/oder Probendurchsätzen sowie Zeitvorgaben ist eine Anwendung von bestimmten Geräte-Kit-Systemen sinnvoll.

Das Institut für Mikrobiologie der Universität Regensburg hält ein umfassendes Spektrum an etablierten und einsetzbaren RT-Anwendungen für Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bereit, die auf Anfrage durchgeführt werden. Die PCR-Protokolle sind soweit optimiert, dass man mit einem einheitlichen Programm alle Anwendungen fahren kann, wodurch wiederum

die Routinefähigkeit optimiert und mögliche Fehlerquellen minimiert sind. Vorgestellte Beispiele waren u. a. die Diagnostik von 1. *Bordetella pertussis/parapertussis*, 2. enterohämorrhagischen *E. coli* (inkl. Virulenzgenestellung, Shigatoxin-Nachweisen u. a.), 3. *Listeria monocytogenes*, 4. MRSA/*S. aureus*, 5. *Helicobacter pylori* (inkl. Clarithromycin-Resistenztestung). Die Kosten-Nutzen-Analyse zum Screening von Hochrisikopatienten auf MRSA zeigte, dass diese Voruntersuchung von Patienten auf lange Sicht Kosten reduziert. Die relativ hohen Kosten der PCR werden durch kurze Analysezeiten und damit eine Verkürzung der Liegedauer/Isolierung auf der Station wieder ausgeglichen.

Wie bereits in der Übersicht erwähnt, hat sich die PCR für eine molekulare Schnell Diagnostik von Bioterrorismus-relevanten Bakterien sehr bewährt. Jetzt wurde dargestellt, welche PCRs zur Diagnostik von Bioterrorismus-relevanten Bakterien eingesetzt werden (H. Ellerbrok, Zentrum für Biologische Sicherheit im RKI). Im Mittelpunkt standen die Diagnostik von *B. anthracis* und eine qualitative Abgrenzung von *B. anthracis* gegenüber eng verwandten *Bacillus*-Arten. Erfahrungen mit verschiedenen Tests und Optimierungen dokumentierten u. a. die geringen Nachweisgrenzen, einen Direkteinsatz von Kolonien sowie von Sporenmaterial für die RT-PCR. Auf diesem Gebiet wird auch ein internationales Forschungsprojekt durchgeführt.

Spektroskopie

Die **massenspektrometrische Analyse von Bakterienzellen** ermöglicht die **Identifikation der Bakterienspezies** anhand der erzeugten Muster massenabhängig aufgetrennter Proteinfragmente. Die zu untersuchende Probe muss dazu lediglich inaktiviert und auf einen Siliziumträger aufgetragen werden, der in das Messgerät eingeführt wird. Diese Methode besticht durch den sehr geringen Arbeitsaufwand je Probe, kurze Analysezeiten (wenige Sekunden) und ihre weitgehende Automatisierbarkeit. Allerdings sind als Untersuchungsmaterial Reinkulturen von Bakterien erforderlich, die aus Umweltproben unter Umständen zunächst isoliert werden müssen.

Ein am RKI neu entwickeltes Verfahren zur Untersuchung hochpathogener Bakterien wurde vorgestellt; die Methode ist sehr gut reproduzierbar (D. Naumann, RKI). Die hochpathogenen Bakterien müssen zuverlässig abgetötet werden, ohne dass die nachfolgende massenspektrometrische Analyse beeinträchtigt wird. Für die Typisierung bakterieller Erreger über die Spezies-Identifikation hinaus sowie für den Nachweis vorhandener Antibiotikaresistenzen ist die Methode weniger geeignet.

Die Massenspektrometrie wird auch für die **Analyse von Nukleinsäuren** eingesetzt und bietet hier eine Alternative zu den etablierteren Elektrophorese-Verfahren. Üblicherweise werden die zu untersuchenden Nukleinsäuremoleküle zunächst durch eine PCR amplifiziert und anschließend – nach Einführung modifizierter Nucleotide – basenspezifisch gespalten. Die Massen der entstehenden Fragmente werden spektrometrisch bestimmt und mit Datenbankeinträgen verglichen, wodurch die Sequenzen der Moleküle ermittelt werden können. Prinzipiell kann diese Methode zur Analyse beliebiger PCR-Produkte eingesetzt werden, wodurch sie für die Untersuchung verschiedener Krankheitserreger und die Genotypisierung von Patienten („personalisierte Medizin“) gleichermaßen interessant ist.

Anwendungsbeispiele sind die Identifikation von Mycobakterien anhand von r6S-rDNA-Fragmenten, die Typisierung von *Streptococcus pyogenes*, der Nachweis von Mutationen in Genen aus *Escherichia coli* und die Analyse von Polymorphismen in verschiedenen humanen Genen (U. Göbel, Charité, Berlin).

Microarrays

Die Microarray-Technologie stellt insbesondere aufgrund der Möglichkeit, mehrere Zielgene parallel untersuchen, ein vielversprechendes Instrument zur schnellen Diagnostik bakterieller Infektionserreger dar. Zur Weiterentwicklung dieser Technik fördert das BMBF im Rahmen des Kompetenznetzwerks „PathoGenoMik“ (www.genomik.uni-wuerzburg.de/index.htm) Arbeiten zur „Schnelldiagnose von Antibiotikaresistenz in der Medizin“. Ziel der Projekte ist eine deutliche Reduktion der Diagnostikzeit, um eine prospektive Therapie zu ermöglichen (bisherige Erfahrungen wurden vorgestellt von T. Bachmann, Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart, und Birgit Strommenger, RKI, Wernigerode).

Einige Projekte befassen sich mit der Diagnostik von Punktmutationen in verschiedenen β -Laktamasegenen gramnegativer Bakterien. Die resultierenden Aminosäureaustausche führen zur Erweiterung des Substratspektrums der Enzyme und damit zur Ausprägung des klinisch und therapeutisch wichtigen ESBL-Phänotyps (ESBL, *extended spectrum* β -Laktamase, β -Laktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum). Arrays für die klinisch wichtigsten β -Laktamasen (der Typen TEM, SHV und CTX-M) sind in der Lage, den größten Teil der bekannten Genvarianten zu charakterisieren und auch das Vorhandensein verschiedener Resistenzgene in einem Erreger zu detektieren. Dies ermöglicht zum einen eine Vorhersage des Resistenzphänotyps eines Erregers, zum anderen epidemiologische Untersuchungen zu Vorkommen und Verbreitung spezieller ESBL-Typen. Weitere Array-Module zur Charakterisierung der deutlich variableren AmpC- und OXA- β -Laktamasen sind in Vorbereitung.

Am RKI werden Microarrays entwickelt, die die Erfassung von Antibiotika-Resistenzgenen und deren Mutationen zusammen mit Determinanten für das Virulenz- und Ausbreitungspotenzial von Staphylokokken und Enterokokken ermöglichen. Dabei werden die zu detektierenden Gene in Abhängigkeit von klinischen und therapeutischen Gesichtspunkten ausgewählt und vor Hybridisierung auf einem Microarray in verschiedenen Multiplex-PCR-Systemen amplifiziert (Birgit Strommenger, RKI).

Die Notwendigkeit zur PCR-gestützten genspezifischen Präamplifikation stellt zur Zeit noch eine Limitierung für die parallele Detektion unterschiedlicher Zielsequenzen dar. Eine mögliche Alternative besteht darin, mit Hilfe einer Kombination aus Gesamt-Genomamplifikation und spezifischer Einzelstrang-Markierung ca. 60 verschiedene genetische Loci simultan zu amplifizieren und nachfolgend gegen eine entsprechende Anzahl spezies- und subspezies-spezifischer Sonden zu hybridisieren (U. Nübel, RKI, Wernigerode). Mit diesem System können simultan alle potenziell waffentauglichen Bakterien (nach CDC) detektiert werden.

Für die Anwendung diagnostischer Microarray-Systeme an klinischem Originalmaterial besteht heute noch das Problem des Einflusses von Mischkulturen auf die zu interpretierenden Ergebnisse. Zur Lösung dieses Problems

ist eine vorausgehende speziesspezifische Sortierung denkbar. Mit Hilfe von Polynucleotidsonden werden Bakterien aus Mischkulturen vor Amplifikation und Array-Hybridisierung sortiert. Im Anschluss an die Sortierung erfolgt die Array-basierte Charakterisierung, die dann eine Zuordnung einzelner Gene zu bestimmten Erregern ermöglicht (T. Bachmann, Stuttgart).

Zusammenfassung

Auf der Fachtagung wurde ein Spektrum von Methoden vorgestellt und die aktuelle Bedeutung der jeweiligen Technologie für die mikrobiologische Diagnostik hervorgehoben. Es ergaben sich sachdienliche Diskussionen, die rege und zum Teil auch kontrovers geführt wurden. Wiederholt wurde festgestellt, dass die klinisch-mikrobiologische Diagnostik heute noch zu mehr als 95% auf konventionellen bakteriologischen Methoden beruht, deren Grundlage die Kultivierung der Erreger ist. Die entsprechenden Verfahren haben sich in Jahrzehnten bewährt, bieten eine zur Zeit unübertroffene Robustheit und Interpretationssicherheit, und sind – nicht zuletzt – kostengünstig.

Die moderneren Methoden bieten allerdings mehrere unbestreitbare Vorteile. So ist insbesondere ein erheblicher Zeitgewinn möglich, wenn der Test ohne vorhergehende Kultivierung der Bakterien durchgeführt werden kann. Mit molekularbiologischen Methoden können Erreger direkt in Umweltproben oder klinischem Material nachgewiesen werden, wenn ihre Nukleinsäuren in ausreichender Menge und Reinheit extrahiert werden können. Der Zeitbedarf für die Diagnostik reduziert sich dann von mehreren Tagen auf einige Stunden. Dies versetzt den Mikrobiologen in die Lage, den behandelnden Arzt zeitnah zu informieren und dadurch therapeutische Entscheidungen frühzeitig zu ermöglichen. Der Vorteil kann noch deutlicher ausfallen, wenn die Erreger in Laborkulturen besonders langsam, nur schlecht reproduzierbar oder gar nicht wachsen. In diesem Zusammenhang wurde auch die Schwierigkeit des diagnostischen Nachweises von Erregern in antibiotisch anbehandelten Patienten genannt. Liegt ein Verdacht auf eine mutwillige, kriminelle Ausbringung hochpathogener Erreger vor, ist eine schnelle Diagnostik noch wichtiger als im klinischen Umfeld. Die Anwendung der PCR zur raschen Erreger-Detektion und -Identifikation ist hier entsprechend gut etabliert. Über den Zeitgewinn hinaus ermöglicht die molekulare Analytik eine weiterführende Charakterisierung der Erreger, die mit bakteriologischen Verfahren nicht oder nur eingeschränkt möglich ist, wie beispielsweise die Genotypisierung zur Aufklärung von Infektketten oder der Nachweis von Virulenzfaktoren. Molekulare und konventionelle, auf Kultivierung basierende Methoden werden sich in der mikrobiologischen Diagnostik auch in Zukunft gegenseitig ergänzen, wobei der Anteil der molekularbiologischen Verfahren weiter zunehmen wird.

Die Real-time-PCR ist derzeit eine für viele diagnostische Anwendungen bereits etablierte Methode, welche für eine Vielzahl von Fragestellungen sensitive und schnelle Tests bereithält. Allerdings sind die Möglichkeiten der Parallel-

testungen pro Reaktionsansatz sehr begrenzt. Entsprechend steigen Arbeitsaufwand und Kosten mit der Zahl der nachzuweisenden Zielmoleküle, was dazu führt, dass im Normalfall nur einzelne Erregerarten anhand weniger charakteristischer Gene detektiert werden können. Diagnostische DNA-Microarrays können diese Einschränkung überwinden, da sie mit einer großen Zahl unterschiedlicher Fänger-moleküle ausgestattet werden können, die dann parallel abgefragt werden. Die vorgestellten Microarray-basierten Testsysteme befinden sich zur Zeit im Entwicklungsstadium, ihre Anwendung ist noch auf wenige spezialisierte Laboratorien beschränkt. Der wirtschaftlich sinnvolle Einsatz solcher miniaturisierten Testsysteme in der Routinediagnostik

und ihre Einbindung in automatisierte Prozessabläufe wird auch von Entwicklungen geeigneter Geräte in der Biotechnologie-Industrie abhängen. Die Massenspektroskopie wird als potenzielle Zukunftsmethode mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten für Untersuchungen an Nukleinsäuren und Proteinen eingeschätzt. Die sehr kurzen Messzeiten machen diese Technologie auch für die Diagnostik interessant, insbesondere, wenn sie nicht durch die Notwendigkeit zeitaufwändiger Probenvorbereitungen konterkariert wird.

Tagungsbericht aus dem Fachgebiet Nosokomiale Infektionen des RKI, erarbeitet von Herrn Dr. U. Nübel, Frau Dr. B. Strommenger, Herrn Dr. G. Werner und Herrn Prof. Dr. W. Witte. **Ansprechpartner** sind Dr. U. Nübel (E-Mail: NuebelU@rki.de) und Prof. Dr. W. Witte (E-Mail: WitteW@rki.de).

Malaria tropica: Bericht zu einer Erkrankung mit tödlichem Ausgang

Der nachfolgende Fallbericht erinnert daran, dass das Risiko einer Malaria gerade auch von Menschen mit längerer Auslandserfahrung oft bagatellisiert wird und aus diesem Grunde ärztliche Hilfe verspätet oder – wie hier – gar nicht in Anspruch genommen wird.

Ein 45 Jahre alter, allein lebender Mann (deutscher Staatsangehöriger) wurde in seiner Wohnung leblos gefunden. In der Wohnung des Verstorbenen fand die Polizei zahlreiche Medikamentenpackungen, aber auch lose herumliegende Tabletten ohne Beschriftung. Es konnte in Erfahrung gebracht werden, dass der für eine Import-Export-Firma überwiegend im afrikanischen Ausland tätige Mann 14 Tage vor dem Tode nach Deutschland eingereist war. Einem Verwandten gegenüber hatte der Mann am Telefon über eine zeitweise fiebrige Erkrankung geklagt und auch mitgeteilt, er sei deswegen einige Monate zuvor im Senegal in einem Krankenhaus behandelt worden. Eine Malaria-Erkrankung soll jedoch nicht explizit erwähnt worden sein. Der Mann sei in Deutschland nicht krankenversichert gewesen und habe deshalb keinen Arzt aufgesucht. – Bei der kriminalpolizeilichen äußeren Leichenschau zeigten sich keine Auffälligkeiten. Es wurde eine gerichtliche Obduktion angeordnet.

Obduktionsbefunde: Bei der Obduktion imponierte makroskopisch eine Splenomegalie (Milzgewicht 650 g) mit eher

straffer Milzkapsel und leicht erweichtem Milzparenchym und eine Hepatomegalie (Lebergewicht 2.110 g) der gering grünstichigen Leber. Ferner fand sich ein Sklerenikterus, ein leichter Ikterus der Haut, der Schleimhäute und der Gefäßintima; im Übrigen makroskopisch altersentsprechende Organbefunde mit ausgeprägtem Hirn- und Lungenödem. **Histologisch** waren bei akuter Stauungshyperämie in den Kapillaren aller inneren Organe und im Knochenmark zahlreiche Malariapigment-haltige Zellen (Erythrozyten, teilweise vergrößerte Makrophagen) nachweisbar. In der Leber fanden sich hepatozelluläre Einzelzellnekrosen, eine begleitende Cholestase und eine mittelgradige läppchenperipher betonte fein- bis mittelgrobtröpfige Leberzellverfettung, Malariapigment auch in den Kupfer'schen Sternzellen der Leber. In den Pulpasträngen der roten Milzpulpa ebenfalls Malariapigment bzw. Plasmodien in den Makrophagen und Sinuswandzellen mit Erythrophagie (Hämophagozytie).

Die Befunde sprechen für eine akute letale Malaria, nach den histologischen bzw. zytologischen Befunden und der Vorgeschichte nach Infektion mit *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica).

Für diesen Fallbericht danken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. R. Dettmeyer, Institut für Rechtsmedizin, Klinikum Bonn (E-Mail: rdettemy@uni-bonn.de).

Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut:

Würdigung des Wirkens des langjährigen Vorsitzenden der STIKO, Prof. Dr. Meinrad A. Koch

Die Mitglieder der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut haben tief bewegt zur Kenntnis genommen, dass sich der Lebensweg ihres langjährigen Vorsitzenden, Meinrad A. Koch, vor wenigen Tagen vollendet hat.

Meinrad A. Koch hat über einen Zeitraum von vier Berufungsperioden – von 1986 bis 1998 – die STIKO geleitet. Ziel seines engagierten Wirkens war es immer, das Beste für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland zu leisten. Es ist wesentlich seiner fachlichen Autorität und Integrität zu verdanken, dass die Arbeit der Kommission heute einen guten Ruf und eine hohe Akzeptanz in der deutschen Ärzteschaft, aber auch im Ausland genießt. Durch seine Arbeit hat er entscheidend dazu beigetragen, dass die Tätigkeit dieser Kommission mit dem Infektionsschutzgesetz im Jahr 2001 auf eine gesetzliche Grundlage gestellt werden konnte.

Hervorzuhebende Arbeitsergebnisse unter seiner Ägide sind die Einführung der Impfungen gegen *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-Infektionen (Empfehlung seit 1991) und Hepatitis B (Empfehlung seit 1995) in den Impfkalender für Kinder und Jugendliche, die Wiedereinführung der Pertussis-Impfung (Empfehlung seit 1991 sowie verstärkt nach Zulassung azellulärer Pertussis-Impfstoffe ab 1994). Zu erinnern ist auch an das konsequente Bemühen, die Sicherheit der empfohlenen Impfungen weiter zu erhöhen. In diesem Zusammenhang sind die Ablösung des Lebendimpfstoffs gegen Poliomyelitis durch den deutlich nebenwirkungsärmeren inaktivierten Impfstoff und die Beendigung einer Empfehlung der BCG-Impfung (beides 1998) besonders zu erwähnen.

In der Geschichte der Ständigen Impfkommission wird Meinrad A. Koch einen Ehrenplatz einnehmen.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 8.2.2006 (3. Woche 2006)

Land	Darmkrankheiten															
	Salmonellose			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmpathogene E. coli			Campylobacter-Ent.			Shigellose			
	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	
	2006		2005		2006		2005		2006		2005		2006		2005	
Baden-Württemberg	55	168	187	1	3	3	9	17	12	86	246	295	2	4	9	
Bayern	75	215	226	4	4	7	11	31	38	109	304	275	6	9	6	
Berlin	25	73	61	0	0	0	2	3	10	31	93	157	2	3	17	
Brandenburg	28	86	68	0	2	3	7	18	13	23	73	108	1	1	2	
Bremen	3	11	4	0	0	0	2	3	1	7	17	26	0	0	0	
Hamburg	6	21	38	0	0	0	0	2	2	39	103	124	0	2	0	
Hessen	51	135	124	0	0	1	6	8	5	64	175	139	2	4	3	
Mecklenburg-Vorpommern	14	59	40	0	0	0	7	17	15	28	77	67	0	0	0	
Niedersachsen	45	152	166	2	2	3	4	9	9	78	214	262	1	1	0	
Nordrhein-Westfalen	125	366	459	5	11	7	42	75	65	297	863	875	0	4	3	
Rheinland-Pfalz	42	121	114	0	4	2	6	15	13	56	168	142	1	1	1	
Saarland	11	28	28	0	0	2	3	3	2	18	78	43	0	1	0	
Sachsen	30	91	149	1	2	2	11	36	27	52	169	265	2	3	4	
Sachsen-Anhalt	32	92	93	0	1	4	12	22	34	20	60	100	1	1	1	
Schleswig-Holstein	12	32	50	3	4	3	0	0	6	41	124	117	0	0	1	
Thüringen	20	74	119	0	0	0	15	22	26	22	77	106	0	2	4	
Deutschland	574	1.724	1.926	16	33	37	137	281	278	971	2.841	3.101	18	36	51	

Land	Virushepatitis											
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺					
	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.			
	2006		2005		2006		2005		2006		2005	
Baden-Württemberg	1	3	8	2	3	11	27	50	59			
Bayern	2	8	6	1	4	9	21	57	86			
Berlin	1	3	10	0	2	1	13	39	51			
Brandenburg	0	1	0	1	2	0	3	8	4			
Bremen	1	1	1	0	1	1	1	2	1			
Hamburg	0	1	1	1	4	0	1	1	1			
Hessen	2	7	13	0	3	4	10	26	31			
Mecklenburg-Vorpommern	0	3	1	0	0	2	2	7	4			
Niedersachsen	3	6	5	2	7	2	10	35	44			
Nordrhein-Westfalen	4	6	29	10	22	17	25	66	71			
Rheinland-Pfalz	1	9	3	0	1	10	11	26	34			
Saarland	0	2	1	2	2	0	1	2	1			
Sachsen	0	0	3	1	4	1	1	13	9			
Sachsen-Anhalt	0	0	1	0	1	6	5	11	4			
Schleswig-Holstein	1	2	7	0	0	1	4	14	14			
Thüringen	0	1	0	0	1	5	5	14	9			
Deutschland	16	53	89	20	57	70	140	371	423			

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labordiagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

Stand v. 8.2.2006 (3. Woche 2006)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten															Land
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	
2006		2005	2006		2005	2006		2005	2006		2005	2006		2005	
8	12	26	188	418	1.177	80	172	101	7	27	37	2	4	8	Baden-Württemberg
13	23	36	104	408	697	139	305	177	10	29	43	0	0	1	Bayern
7	11	10	64	270	698	104	216	191	4	9	15	0	2	2	Berlin
6	13	6	61	206	974	157	308	194	1	2	2	0	1	2	Brandenburg
0	1	4	4	18	95	3	9	8	0	0	1	0	1	1	Bremen
2	3	6	76	85	160	43	70	60	1	5	6	0	0	1	Hamburg
3	11	16	35	119	773	65	162	158	7	11	14	0	0	1	Hessen
3	8	11	108	312	788	40	86	163	2	7	13	2	5	12	Mecklenburg-Vorpommern
8	19	24	229	379	1.787	109	343	161	3	6	8	1	3	3	Niedersachsen
11	38	58	123	435	2.548	249	586	519	11	37	56	1	5	4	Nordrhein-Westfalen
9	20	31	21	113	693	61	143	102	5	12	14	0	0	1	Rheinland-Pfalz
4	9	7	6	11	251	17	34	38	0	0	2	0	0	0	Saarland
17	33	51	102	584	1.497	98	243	617	6	12	30	0	5	5	Sachsen
11	22	24	199	399	469	48	107	349	3	6	10	1	2	2	Sachsen-Anhalt
4	7	4	15	35	227	15	38	43	1	6	2	0	0	0	Schleswig-Holstein
13	30	35	343	488	820	109	280	127	1	5	7	0	1	0	Thüringen
119	260	349	1.678	4.280	13.654	1.337	3.102	3.008	62	174	260	7	29	43	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkr., invasiv			Masern			Tuberkulose				
3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.	3.	1.-3.	1.-3.		
2006		2005	2006		2005	2006		2005		
0	2	1	5	8	1	9	27	37	Baden-Württemberg	
3	10	5	0	1	1	11	31	50	Bayern	
0	4	4	0	0	0	1	13	15	Berlin	
0	0	2	0	1	0	0	2	8	Brandenburg	
0	0	1	0	0	0	2	6	4	Bremen	
0	0	0	1	3	1	3	10	5	Hamburg	
1	1	4	0	0	46	12	23	36	Hessen	
0	1	2	0	0	0	0	5	13	Mecklenburg-Vorpommern	
2	5	3	0	1	0	8	19	36	Niedersachsen	
5	17	11	1	2	1	27	67	80	Nordrhein-Westfalen	
1	1	1	0	0	0	7	9	17	Rheinland-Pfalz	
0	0	0	0	0	0	5	8	7	Saarland	
0	1	0	0	0	3	3	8	18	Sachsen	
1	1	3	0	1	0	1	5	14	Sachsen-Anhalt	
0	1	1	0	0	1	2	11	7	Schleswig-Holstein	
0	1	2	0	0	0	3	8	7	Thüringen	
13	45	40	7	17	54	94	252	354	Deutschland	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das Jahr werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 8/02, S. 65, v. 22.2.2002). Zusätzlich gilt für Hepatitis C, dass auch nur labordiagnostisch nachgewiesene Fälle ausgewertet werden (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 8.2.2006 (3. Woche 2006)

Krankheit	3. Woche 2006	1.–3. Woche 2006	1.–3. Woche 2005	1.–52. Woche 2005
Adenovirus-Erkr. am Auge	5	23	15	138
Brucellose	0	3	3	31
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	2	3	5	81
Dengue-Fieber	4	11	4	143
FSME	0	0	1	427
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	1	4	78
Hantavirus-Erkrankung	0	2	24	445
Influenza	13	30	149	12.731
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	2	5	6	67
Legionellose	9	25	29	546
Leptospirose	2	2	2	58
Listeriose	10	33	26	496
Ornithose	1	1	0	33
Paratyphus	0	0	2	56
Q-Fieber	0	0	3	411
Trichinellose	0	0	0	0
Tularämie	0	0	0	15
Typhus abdominalis	1	2	2	80

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza

Deutschland: Gegenwärtig ist eine sporadische Influenza-Aktivität festzustellen. In der 5. Kalenderwoche wurden im NRZ aus Sentinelproben je einmal Influenza-A/H1N1- und -A/H3N2-Virus sowie zweimal Influenza-B-Virus durch PCR nachgewiesen; aus verschiedenen Bundesländern wurden vereinzelt Nachweise von Influenzavirus gemeldet. Die Aktivität der akuten respiratorischen Erkrankungen befindet sich weiterhin auf einem niedrigen Niveau. Der von der AGI deutschlandweit ermittelte Praxisindex zeigte an, dass lediglich in Brandenburg/Berlin, Sachsen und Thüringen die Grenze der Hintergrundaktivität leicht überschritten wurde. Die Konsultationsinzidenz ist bisher in allen Altersgruppen auf einem niedrigen Niveau stabil geblieben.

In **Europa** gibt es in Frankreich und Norwegen Anzeichen für eine regionale Influenza-Aktivität, in weiteren Ländern eine sporadische Aktivität. Kumulativ überwiegen weiterhin Influenza-B-Viren, die jetzt einen Gesamtanteil von 68% haben. Innerhalb der antigenetisch charakterisierten B-Viren wurde die (nicht im Impfstoff enthaltene) Victoria-Linie häufiger nachgewiesen als die (im Impfstoff enthaltene) Yamagata-Linie. – Weitere Informationen: www.eiss.org.

Quelle: Influenza-Wochenbericht für die 5. Woche 2006 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der AGI, dem DGK und dem NRZ für Influenza am RKI.

Zur Situation bei der aviären Influenza

Nach der WHO-Statistik wurden seit Beginn des Jahres 2003 in 7 Ländern insgesamt 165 labor-diagnostisch bestätigte Erkrankungen beim Menschen registriert, von denen 88 tödlich verliefen (Stand vom 06.02.06). Erst vor wenigen Tagen sind drei Erkrankungsfälle im **Irak** bestätigt worden – aktuelle Untersuchungsbefunde belegen aviäre Influenza bei Geflügel in **Nigeria** (Bundesstaat Kaduna, erster Ausbruch in Afrika) und erneut in **China** (größerer Ausbruch in der nördlichen Provinz **Shanxi**; tot aufgefundenes Huhn in **Hongkong**). – Weitere Informationen: www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html; www.promedmail.org.

An dieser Stelle steht im Rahmen der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Raum für kurze Angaben zu bestimmten neu erfassten Erkrankungsfällen oder Ausbrüchen von besonderer Bedeutung zur Verfügung („Seuchentelegramm“). Hier wird ggf. über das Auftreten folgender Krankheiten berichtet: Botulismus, vCJK, Cholera, Diphtherie, Fleckfieber, Gelbfieber, konnatale Röteln, Milzbrand, Pest, Poliomyelitis, Rückfallfieber, Tollwut, virusbedingte hämorrhagische Fieber. Hier aufgeführte Fälle von vCJK sind im Tabellenteil als Teil der meldepflichtigen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit enthalten.

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin

Tel.: 01888.754-0
Fax: 01888.754-2628
E-Mail: EpiBull@rki.de

Redaktion

Dr. med. Ines Steffens, MPH (v. i. S. d. P.)
unter Mitarbeit von
Dr. sc. med. Wolfgang Kiehl und
Dr. med. Ulrich Marcus
Tel.: 01888.754-2324 (Dr. med. I. Steffens)
E-Mail: SteffensI@rki.de;
KiehlW@rki.de; MarcusU@rki.de

Sylvia Fehrmann

Tel.: 01888.754-2455
Fax.: 01888.754-2459
E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff
Bucher Weg 18, 16321 Lindenberg
Abo-Tel.: 030.948781-3

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektions-epidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention.

Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird dabei vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- per Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** (Polling) unter 01888.754-2265 abgerufen werden. – Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung unter www.rki.de, Rubrik „Infektionsschutz“, dort im linken Fenster „Epidemiologisches Bulletin“.

Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A 14273