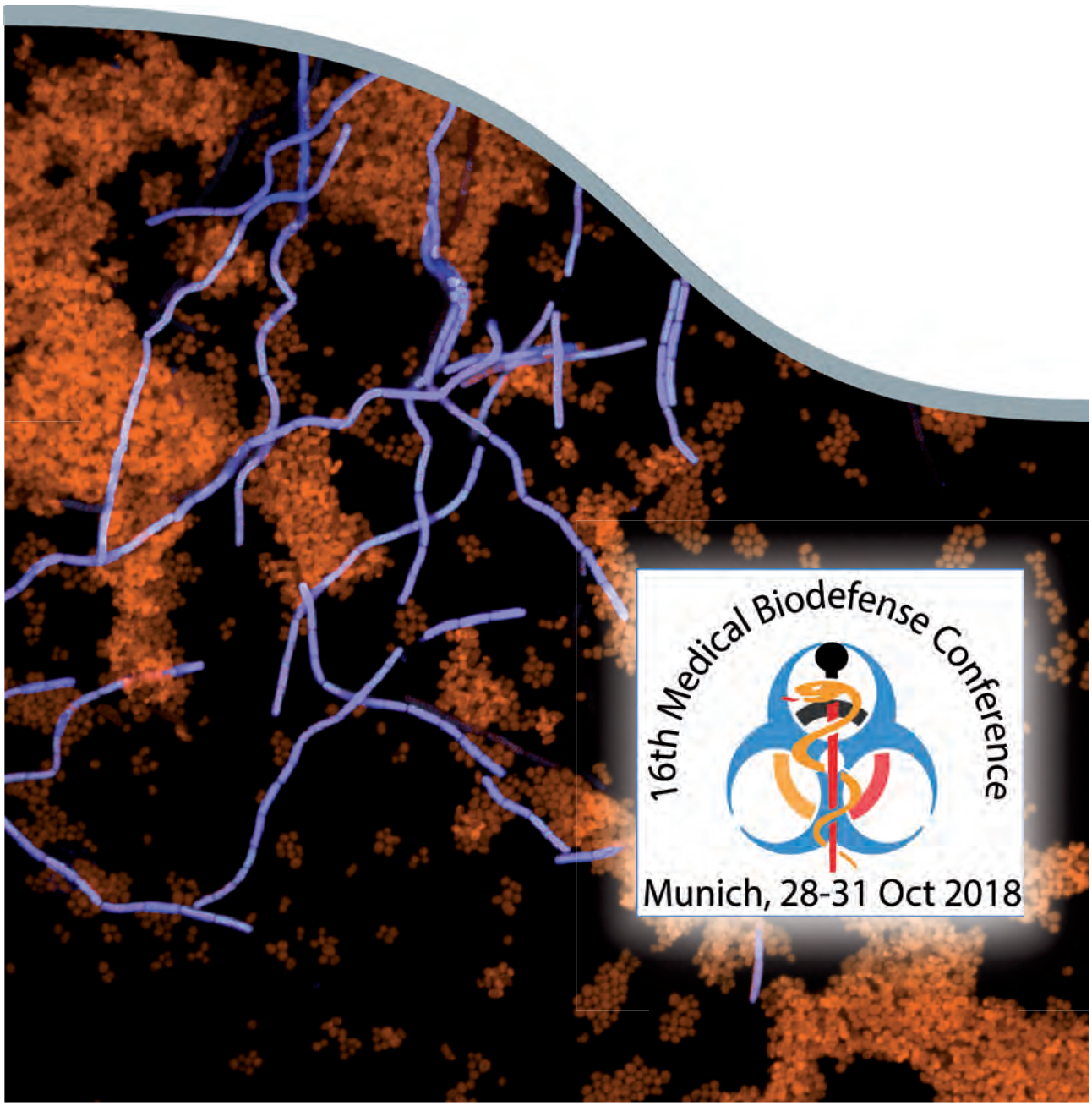
Fachorgan des Sanitätsdienstes der Bundeswehr 63. Jahrgang - Heft 5 - 1. Mai 2019

Wehrmedizinische Monatsschrift

Herausgegeben durch den Inspekteur des Sanitätsdienstes der Bundeswehr
Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V.



Sanitätsdienst
Wir. Dienen. Deutschland.

„Die Zukunft soll man
nicht voraussehen wollen,
sondern möglich machen!“

(Antoine de Saint-Exupéry)

VOLANTI SUBVENIMUS

60 Jahre 1959 2019

Luft- und Raumfahrtmedizin
Fliegerärztlicher Dienst Bw

Flugmedizin in der Bundeswehr

LuRMed & FlgÄrztlDstBw

64. Fliegerarzttagung Bw

Fürstenfeldbruck

24. - 27. Juni 2019

Kontakt: Fliegerarzttagung@Bundeswehr.org

Werte Leserinnen und Leser,

in diesem Heft finden Sie einen ausführlichen Bericht über die 16. Medical Biodefense Conference, die Ende Oktober 2018 unter Federführung des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr an der Sanitätsakademie in München stattfand. Es war wieder ein großartiges Ereignis, bei dem sich über 500 Teilnehmende aus 58 Nationen zum fachlichen Austausch trafen. Mit Fug und Recht kann man feststellen: Der Sanitätsdienst der Bundeswehr hat sich als Ausrichter der weltweit bedeutsamsten Fachtagung auf dem Gebiet des Medizinischen B-Schutzes fest etabliert.

Das 2009 aus der früheren Medizinischen B-Schutz-Tagung entwickelte Format zieht seitdem im zweijährigen Turnus eine stetig wachsende Zahl von Teilnehmenden aus immer mehr Nationen an. Die Zusammenfassungen der Sitzungen vermitteln einen Eindruck vom Themenspektrum und dem hohen wissenschaftlichen Niveau der Beiträge.

Die Konferenz spiegelt aber auch den wissenschaftlichen Status und die Leistungsfähigkeit des Instituts für Mikrobiologie als Ressortforschungseinrichtung der Bundeswehr auf dem Gebiet des Medizinischen B-Schutzes wider. Zahlreiche Präsentationen stammten aus dem Institut oder zeugten durch Mitautorenschaften seiner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von deren hervorragender Vernetzung in der Scientific Community. Von der Diagnostik gefährlicher Infektionskrankheiten über die molekulare Epidemiologie von Infektionen bis zur mobilen Ausbruchsaufklärung, von der Biosicherheit bis zur mikrobiellen Forensik: Überall ist der Medizinische B-Schutz des Sanitätsdienstes der Bundeswehr heute ein kompetenter wissenschaftlicher Kooperationspartner auf Augenhöhe und vermag es auch immer wieder, selbst Trends zu setzen. Durch seine Konsiliarlabore für Pest, FSME und Brucellose, seine Mitwirkung an diagnostischen Standardisierungsprojekten, wie dem europäischen Konsortialprojekt EMERGE oder seine Beteiligung am Deutschen Partnerschaftsprogramm für Biosicherheit sowie an der Ertüchtigungsinitiative der Bundesregierung mit Projekten in mehreren afrikanischen und osteuropäischen Ländern, beteiligt sich das Institut für Mikrobiologie auch an wichtigen Gemeinschaftsprojekten im Public-Health- und Rüstungskontrollsektor.

Seit 2017 ist das Institut an zwei neuen, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Forschungsverbünden zu den Themen FSME bzw. Q-Fieber beteiligt. Sie eignen sich hervorragend zur Vernetzung mit zivilen Einrichtungen und mit dem öffentlichen Gesundheitsdienst im Sinne einer „One-Health-Strategie“ zum besseren Verständnis dieser beiden Zoonosen. Auch der für ein breites Untersuchungsspektrum zur Diagnostik gefährlicher Infektionskrankheiten akkreditierte „Zentralbereich Diagnostik“ ist ein Ausweis für das hohe Niveau, auf dem der Sanitätsdienst der Bundeswehr im Medizinischen B-Schutz mittlerweile operiert. Machen Sie sich selbst ein Bild davon, indem Sie sich vielleicht den einen oder anderen Beitrag in diesem Heft genauer anschauen. Zugleich möchte ich Sie auch auf die „Wehrmedizinischen Kurzinformationen“ sowie die Mitteilungen aus dem Sanitätsdienst und der DGWMP in dieser Ausgabe hinweisen, die ich ebenfalls Ihrer Aufmerksamkeit empfehle.

Ihr
Prof. Dr. Lothar Zöller

Inhaltsverzeichnis

ISSN 0043 - 2156

Heft 5/63. Jahrgang Mai 2019

Editorial
Zöller L 129

Medinischer ABC-Schutz

Antwerpen MH
Mit NGS dem Täter auf der Spur Historischer Spionage-Krimi beruht wahrscheinlich auf Laborkontamination 130

16th Medical Biodefense Conference 133

Zwirglmaier K
Konferenzbericht 134

Passoth N
Neue Konzepte in der Wirkstoffforschung und Arzneimittelentwicklung 147

Posterwettbewerb 149

Wissenschaft und Forschung 154

Wehrmedizinische Kurzinformationen

Radiologie, Nuklearmedizin 155

Neurologie, Psychiatrie, Psychologie 157

Chirurgie, Unfallchirurgie, Orthopädie 160

Aus dem Sanitätsdienst 162

Mitteilungen der DGWMP e. V. 165

Buchvorstellung 168

Titelbild: Neueste Entwicklungen zur Identifikation hochpathogener Mikroorganismen gehörten auf der 16th Medical Bio Defense Conference in München wieder zu den hochaktuellen Themen. Das Titelbild zeigt den mikroskopischen Nachweis von Bacillus anthracis (violett) mittels Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) vor anderem mikrobiologischem Hintergrund.
(Bild: Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München)

Medizinischer ABC-Schutz

Aus dem Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München (Leiter: Oberstarzt Prof. Dr. L. Zöller)

Mit NGS dem Täter auf der Spur
Historischer Spionage-Krimi beruht wahrscheinlich auf Laborkontamination

Markus H. Antwerpen

Zusammenfassung

Bereits seit geraumer Zeit wird die Sequenzierung des Erbguts bzw. von Teilen davon zur Identifikation mikrobieller Erreger eingesetzt. Mit weiterführenden Analysen können nun auf Basis der Nukleinsäuresequenz des gesamten Genoms (vollständiger "genetischer Fingerabdruck") einzelne Stämme der gleichen Spezies und sogar verschiedene Isolate des gleichen Stammes voneinander unterschieden werden. Im Medizinischen B-Schutz wird diese Technologie für Trace-back-Analysen und Zuordnungsermittlungen bei vermuteten absichtlichen Freisetzungen verwendet.

Unter Anwendung dieser in ihrer Gesamtheit dem neuen Gebiet „Mikrobielle Forensik" zugeordneten Methodik wurden die bis dato ältesten Isolate des Erregers des Milzbrands, *Bacillus anthracis*, untersucht, die aus im Jahr 1917 in einem Spionagefall beschlagnahmtem Material stammten. Dabei ergaben sich schwerwiegende Zweifel an den Schlussfolgerungen, die auf der Grundlage im Jahr 1997 am Originalmaterial durchgeführter molekularbiologischer Untersuchungen gezogen worden waren, und die einen beabsichtigten biologischen Angriff durch einen Agenten scheinbar untermauert hatten, heute jedoch nicht mehr haltbar sind. Eine einfache Laborkontamination ist die weitaus wahrscheinlichere Erklärung und zeigt zudem die Wichtigkeit der Trennung von Forschung und Diagnostik bei forensischen Untersuchungen.

Stichworte: NGS, Vollgenomsequenzierung, *Bacillus anthracis*, Milzbrand, Sporen

Keywords: NGS, Whole Genome Sequencing, *Bacillus anthracis*, Anthrax, Spores

Einleitung

Die Idee, mit Hilfe des Einsatzes von Biowaffen den Gegner durch Auslösung von Krankheiten zu schwächen, war immer wieder Gegenstand strategischer und taktischer Überlegungen in früherer Zeit gewesen. Laut Überlieferungen wurden bereits 1346 auf Befehl des Tatarenführers Dschanibek in der genuesischen Hafenstadt Kaffa auf der Krim Pestleichen über die Mauern der belagerten Stadt katapultiert, um die Bevölkerung zur Aufgabe zu bewegen.

Heute könnte im Zusammenhang mit einem verdeckt ausgeführten bioterroristischen Anschlag die kausale Evidenz nicht mehr so offensichtlich sein. Daher ist dem exakten Nachweis des Erregers und der Unterscheidung zwischen einem natürlichen Ausbruch und der absichtlichen Ausbringung eines gefährlichen Agens im Rahmen einer Bioterror-Verdachtslage eine große Bedeutung beizumessen. Das Ergebnis könnte immerhin eine Bandbreite politischer oder auch militärischer Entscheidungen nach sich ziehen und sollte daher äußerst belastbar sein.

An einem Beispiel aus der Zeit des Ersten Weltkriegs sollen hier die heutigen Möglichkeiten und die Bedeutung der molekularen Feintypisierung von Erregern mit modernsten Analysemethoden illustriert werden.

Der „Fall" Baron von Rosen

Im Jahr 1917 wurde der schwedische Adlige Otto Baron von Rosen an der schwedisch-finnischen Grenze im lappländischen Karasjok von Truppen der Alliierten festgenommen. In seinem Gepäck fand man neben Sprengstoff auch ein Zuckerstück mit einer versteckten kleinen Glasviole. In dieser soll sich *Bacillus anthracis*, der Erreger des Milzbrands, befunden haben. Rosens Auftrag – so wird berichtet – bestand darin, mit den hochpathogenen Bakterien die Tragtiere der Alliierten zu infizieren und somit den Versorgungsnachschub über Lappland zu sabotieren.

1997: Erste Ermittlungen

Achtzig Jahre später, 1997, wurden die historischen Zuckerstücke neben einem kleinen Zettel mit der Beschriftung "Milzbrand" in einem Polizeimuseum in Trondheim in einer Schublade wiedergefunden (Abbildung 1). Nur Instituten mit einer speziellen Infrastruktur war es im Jahr 1997 möglich, mit dem hochpathogenen Milzbrand-Erreger zu arbeiten. So übersandte man damals die Fundstücke ins englische Porton Down, wo sich auch heute noch ein Hochsicherheitslabor der britischen Regierung befindet.

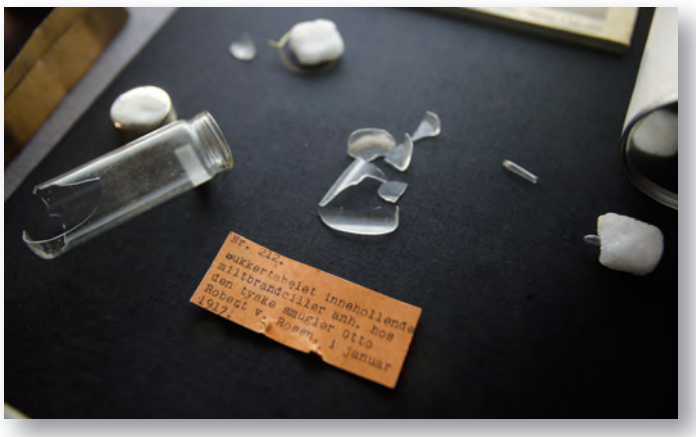


Abb. 1: Die Fundstücke (Glasbehälter und Zuckerstückchen), die 1997 in Trondheim entdeckt wurden.
(Bild: The Norwegian Museum on Justice, Trondheim)

Nach vorheriger Dekontamination des Arbeitsplatzes gelang es dort unter großen Mühen vier Kolonien des vermuteten Erregers aus der extrahierten Flüssigkeit der Glasviole auf festen Nährmedien anzuzüchten. Die damals zur Verfügung stehenden Mittel erlaubten eine molekulare Identifizierung der angezüchteten Bakterien als *B. anthracis*, indem man mittels PCR nicht nur Erreger-spezifische chromosomale Genomsequenzen, sondern zusätzlich auch seine zwei Virulenzplasmide nachwies [1].

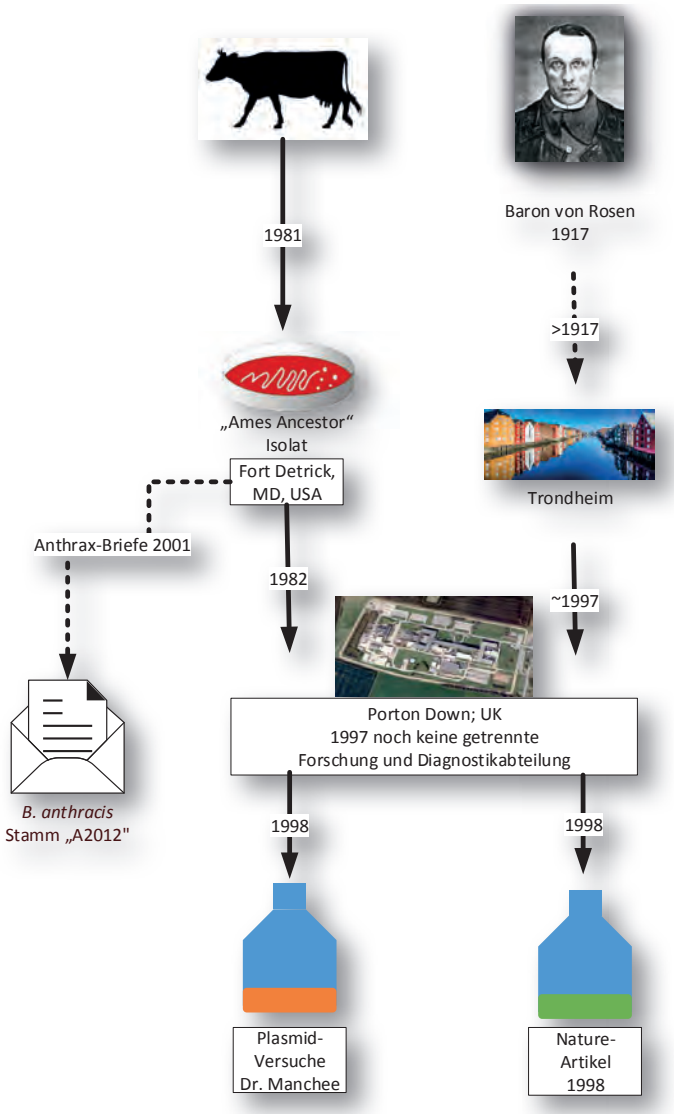


Abb. 2: Übersicht über den Weg der Proben; durchgezogene Linien: bestätigte Verbindung; gestrichelte Linien: vermutete Verbindung

2009: Wiederaufnahme der Untersuchungen

Im Jahr 2009 konnte das Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr (IMB) aus Porton Down die DNA der drei zu diesem Zeitpunkt noch anzüchtbaren Isolate aus den mit den Glasviolen von Otto Baron von Rosen in Zusammenhang stehenden *B.-anthracis*-Kolonien des Jahres 1997 für weitergehende Analysen erhalten. Die bereits damals zur Verfügung stehende Typisiermethode „MLVA“[1], zeigte jedoch ein unerwartetes Ergebnis, da sie nicht in der Lage war, die Stämme aus dem Jahr 1917 von dem Typstamm “Ames Ancestor” aus dem Jahr 1981 oder dem Stamm “A2012”, der im Jahr 2001 bei den Briefanschlägen in den Vereinigten Staaten von Amerika verwendet wurde, zu unterscheiden.

[1] MLVA, Multi-Locus-Variable-Number-of Tandem-Repeat (VNTR)-Analyse, eine molekulare Typisiermethode, technisch vergleichbar mit einem Vaterschaftstest.

2017: NGS bringt Wahrheit ans Licht

Im Jahr 2017 wurde die DNA der Proben dann mittels Next Generation Sequencing (NGS) untersucht. Dabei konnten zunächst die Identifizierungs-Ergebnisse von 1997 bestätigt werden: Es handelte sich bei den auf Nähragar angezüchteten Kolonien tatsächlich um *B. anthracis*. Alle drei damals entstandenen Isolate (=Kolonien) wiesen neben dem *B.-anthracis*-spezifischen Chromosom auch die beiden typischen Virulenzplasmide des Anthrax-Erregers auf.

Zwei von den drei gewonnenen Isolaten zeigten zudem vollständig identische Genomsequenzen und wiesen nur ein Nukleotid Unterschied zum Isolat aus der dritten Kolonie auf. Da bereits die 2009 durchgeführte MLVA-Typisierung eine sehr hohe genetische Verwandtschaft der Isolate zu dem Ames-Stamm, der auch im Rahmen der Milzbrandbrief-Anschläge in den USA im Jahr 2001 verwendet worden war, ergeben hatte, wurden alle in Datenbanken verfügbaren Ames-Vollgenomsequenzen zum Vergleich herangezogen und mit der DNA der Isolate aus den Zuckerstückchen von 1917 verglichen. Es zeigte sich, dass sich die drei Stämme um nur exakt ein Nukleotid von den Ur-Abimpfungen aus dem Jahr 1981 („Texas 1981“) unterscheiden (Abbildung 2). In einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Paul Keim an der Northern Arizona State University konnten diese Ergebnisse auch unabhängig von uns reproduziert werden.

NGS klärt Zusammenhänge auf

B. anthracis ist ein genetisch klonaler Organismus, der sich im Laufe seiner Vermehrung nur wenig bzw. langsam durch zufällige Mutationen genetisch verändert. Anhand dieser Mutationen lassen sich mit den heutigen Methoden Stämme aus unterschiedlichen Regionen oder unterschiedlichen Isolationsjahren voneinander klar unterscheiden. Zwei Stämme aus der gleichen Region in Texas unterscheiden sich zum Beispiel nach 4 Jahren um bis zu 23 Nukleotide (Abb. 3 Stamm A0394 vs. A1117). Bei den hier beobachteten wenigen Unterschieden von 1-2 Nukleotiden bestehen jedoch mehr als starke Zweifel, dass es einen direkten epidemiologischen Zusammenhang zwischen Baron von Rosen, dem mutmaßlichen Spion im 1. Weltkrieg, mit dem die Glasphiolen-Stämme assoziiert sind, und einem toten Rind aus Texas aus dem Jahr 1981, von dem der Ames-Stamm herrührt, geben kann. Hätte der Stamm tatsächlich einem deutschen Biowaffenprogramm zu Zeiten des Ersten Weltkriegs entstammt, hätte man eher einen genetischen Fingerabdruck erwartet, der denjenigen von *B.-anthracis*-Stämmen aus dem zentraleuropäischen Raum ähnlich ist. Tatsächlich existiert aber aus Zentraleuropa bisher kein einziges Isolat, das eine solche Nähe zum Ames-Stamm von 1981 aufweist, wie dies bei den mutmaßlichen Isolaten aus den Glasphiolen der Fall war. Hinweise erbrachten in diesem Zusammenhang Nachforschungen, die zu den Briefanschlägen aus dem Jahr 2001 angestellt worden waren [2]. Daraus ließ sich ermitteln, dass bereits im Jahr 1982 eine Abimpfung des Ames-Stammes nach Porton Down verbracht und dort insbesondere im Zeitraum um 1998 von Dr. Manchee und Kollegen im Rahmen von Plasmidversu-

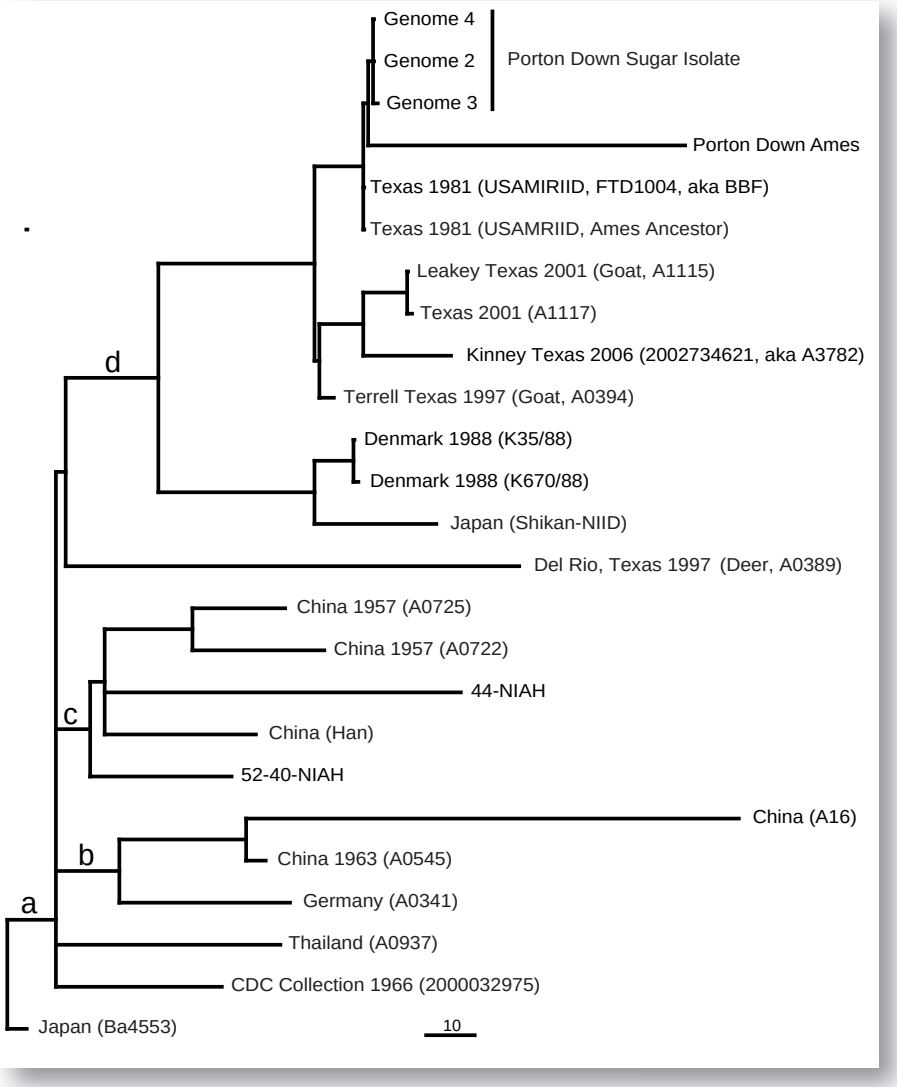


Abb. 3: Hochauflösende Phylogenie von Isolaten der Ames-Gruppe, basierend auf Vollgenomsequenzen [3]

chen stark genutzt worden war (Abbildung 2). Weiterhin ist im Bericht zu den Isolaten aus den bei von Rosen 1917 gesicherten Zucker-Asservaten erkennbar, dass die originären Anzuchtversuche sich als äußerst schwierig erwiesen hatten. Erst die Inokulation einer Agarplatte mit einer bereits vorher beimpften Flüssigkultur hatte zum Wachstum der besagten vier Kolonien im Randbereich der Platte geführt.

Ein weiteres Indiz ergab die Kontaktaufnahme mit den damals leitenden Wissenschaftlern aus Porton Down. Nach deren Information hatte die dortige Einrichtung zu diesem Zeitpunkt noch nicht über eine infrastrukturelle Trennung zwischen Forschungs- und Diagnostikarbeiten verfügt. Somit kann es als höchst wahrscheinlich gelten, dass es sich bei den vier damals angezüchteten Kolonien um eine einfache Laborkontamination mit dem Ames-Stamm und nicht um einen inzwischen 100 Jahre alten eigenständigen Stamm handelt. Zum Zeitpunkt der Isolierung waren Typisierungsmethoden wie die MLVA noch nicht entwickelt, und die Wissenschaftler handelten damals nach bestem Wissen und Gewissen. Ohne die heutigen methodischen Fähigkeiten zur Vollgenomsequenzierung und ohne die inzwischen sehr umfassenden Sequenz-Datenbanken von *B.-anthracis*-Stämmen hätte dieses „Aufklärungsergebnis“ nicht erzielt werden können.

Fazit

Dieses „Fallbeispiel“ zeigt einmal mehr die Möglichkeiten, die durch die neuen Sequenziertechnologien eröffnet werden. Diese sind in der Lage, selbst einzelne Stämme von anderen der gleichen Spezies sicher abzugrenzen. Wäre noch Flüssigkeit aus den damaligen Glasphiolen vorhanden, könnte heute sicher nachgewiesen werden, ob sich darin jemals der Erreger des Milzbrandes befunden hatte. Schuld oder Unschuld des Barons von Rosen hätte damit bewiesen werden können.

Das Beispiel zeigt sehr prägnant die Weiterentwicklungen im Forschungsbereich „Genomik“ innerhalb der letzten Jahre. Es wird aber auch deutlich, wie komplex es ist, mit der jeweiligen State-of-the-Art-Technologie verlässliche und nachhaltige Ergebnisse sowie Einschätzungen zu produzieren. Die Aussagekraft und Diskriminierungsfähigkeit der Methodik ist insbesondere in solchen Fällen wichtig, in denen ein biologischer Angriff so darzulegen ist, dass die ermittelten Beweise Grundlage für eine Anklage vor dem Internationalen Strafgerichtshof sein können oder in denen sie als Basis einer politischen oder sogar militärischen Reaktion verwendet werden sollen. Bei hinreichender Probenqualität stellen die Vollgenomsequenzierung und die darauf basierenden Analysen bereits heute die aussagekräftigsten Methoden dar und sind damit essentieller Bestandteil bei Rückverfolgungsermittlungen im Rahmen der mikrobiellen Forensik. Nicht minder wichtig ist jedoch auch die Implementierung geeigneter Beweissicherungsmaßnahmen zur Wahrung der Integrität der Probe, d. h. zum Beispiel zur Vermeidung von Probenverwechslungen oder Probenkontaminationen.

Literatur

1. Redmond C, Pearce MJ, Manchee RJ, Berdal BP: Deadly Relic of the Great War, Nature 1998; 393: 747-748.
2. Read TD: Comparative Genome Sequencing for Discovery of Novel Polymorphisms in *Bacillus anthracis*, Science 2002; 296: 2028-2033.
3. Antwerpen MH, Sahl JW, Birdsel D, Pearson T, Pearce MJ, Redmond C, Meyer H, Keim PS: Unexpected Relations of Historical Anthrax Strain, mBio 2017; 8(2): e00440-17.

Verfasser
Oberregierungsrat Dr. Markus H. Antwerpen
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München
E-Mail: markusantwerpen@bundeswehr.org

Konferenzbericht

Vorbemerkungen 134

Pre-Conference-Workshop
Sitzung A – The Antimicrobial Drug Development Pipeline 134

Eröffnung 134

Wissenschaftliches Programm
Sitzung B – CRISPR/cas Genome Editing: Opportunities and Concerns 135
Sitzung C – Management of Unusual Infectious Disease Outbreaks 137
Sitzung D – Phenotypic and Genotypic Antimicrobial Susceptibility Testing 137
Sitzung E – Vaccine Progress and New Options 138
Sitzung F – Bio-Toxins: An Emerging Challenge in Biodefense 139
Sitzung G – Antivirals and Antibiotics Development 139
Sitzung H – Smallpox in the Post-Eradication Era 140
Sitzung I – Recent Advances in Targeted and Open View Diagnostic Procedures 140
Sitzung J – Secrets Hidden in the Depth of Genomes 141
Sitzung K – Strategies to Counter Biological Risks 142
Sitzung L – Innovative Tools for Medical Bio-Reconnaissance 143
ZIMM-Symposium
Sitzung M – Ticks and Tick-borne Encephalitis 143
Sitzung O – Case Reports / Interactive Voting Session 143
Sitzung N – Global Partners in Biosecurity 144
Sitzung Q – Special Picks 145

Posterpräsentation 145

Abschluss und Ausblick 146

16. Medical Biodefense Conference München, 28. bis 31. Oktober 2018

Zum 16. Mal fand vom 28. bis 31. Oktober in München an der Sanitätsakademie der Bundeswehr (SanAkBw) die internationale Medizinische B-Schutz-Tagung (Medical Biodefense Conference, MBDC) statt. Die Konferenz hatte sich in den letzten Jahren von einem ursprünglich sehr kleinen, wenig bekannten Treffen zu einer der weltweit bedeutendsten Veranstaltungen für den wissenschaftlichen Austausch auf dem Gebiet des medizinischen B-Schutzes entwickelt.

Mehr als 500 Teilnehmende waren der Einladung des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr (InstMikroBioBw) gefolgt, womit die 16. MBDC das Hörsaalgebäude der SanAkBw an seine Belastungsgrenzen brachte. Aufgeteilt auf 17 Sitzungen wurden an drei Tagen 92 Vorträge und 154 Poster präsentiert.

Die Inhalte der Sitzungen sind in den folgenden Abschnitten kurz umrissen. Der komplette Abstract-Band steht unter **www.sanitaetsdienst-bundeswehr.de** und **www.wehrmed.de** zum Download zur Verfügung.

Pre-Conference-Workshop

Sitzung A – The Antimicrobial Drug Development Pipeline

Der mittlerweile schon traditionelle Pre-Conference-Workshop am Sonntag (28. Oktober 2018), dem Tag vor der offiziellen Eröffnung, stand dieses Mal unter dem Motto *„Medical Countermeasures“*. **Bert Klebl**, Geschäftsführer des Lead Discovery Center der Max-Planck-Gesellschaft („LDC“) – LDC ist ein „Inkubator“ für kollaborative Wirkstoffforschung, der akademische Grundlagenforschung in kommerzielle Anwendung überführt – erläuterte die wesentlichen Eckpunkte erfolgreicher pharmazeutischer Entwicklung unter besonderer Würdigung antimikrobieller Substanzen und Impfstoffe.

Im bereits sehr gut besuchten Auditorium Maximum (Audimax) „Hans Scholl“ der SanAkBw gab Klebl in seinem einstündigen anschaulichen Vortrag zunächst eine allgemeine Übersicht über den Ablauf der Medikamentenentwicklung. Er stellte dabei heraus, dass nur eine von etwa 10 000 neuen Substanzen erfolgreich als Medikament zur Marktreife gelangt. Die durchschnittliche Entwicklungszeit beträgt dabei 10 bis 15 Jahre und kostet unter Einbeziehung der ausfallenden Projekte mehr als eine Milliarde Euro.

Bemerkenswert sei, dass mittlerweile mehr als die Hälfte aller neuen Medikamente in Kooperationen zwischen akademischen Einrichtungen, Biotechnologiefirmen und Pharmakonzernen entstehen. Kooperationen haben daher laut Klebl im Vergleich zu früher dramatisch an Bedeutung gewonnen, ebenso wie die staatliche Förderung und die Finanzierungsmöglichkeiten von Biotechnologiefirmen, die insbesondere in den USA eine wesentliche Triebkraft für die Entwicklung neuer Medikamente sind.

Stellvertretend für die insgesamt über 70 Einzelprojekte des „LDC“ veranschaulichte Klebl anhand von vier Einzelprojekten – Identifizierung und Optimierung von Hemmstoffen gegen CDK9 und DegS, Entwicklung eines Medikamentenprototyps auf der basis von Wirtszellfaktoren und einem Programm zur Bekämpfung entzündlicher Erkrankungen – die eigene Entwicklungsstrategie.

Bei allen vier Projekten wurde die große Bedeutung der engen Kooperation mit externen Entwicklungspartnern als wichtigen Know-how-Trägern herausgestellt. Als weiterer wesentlicher Faktor für den Erfolg wurde u. a. die Nutzung zellbasierter phänotypischer Screeningmethoden im Gegensatz zu rein target-fokussierten Ansätzen, wie sie meist in der Großindustrie favorisiert werden, betont. Hierdurch gelingt die Identifikation eines deutlich breiteren Spektrums neuer relevanter Substanzen bei Fragestellungen, die sonst nicht oder nur sehr schwer adressiert werden können.

In der anschließenden lebhaften Diskussion wurde die Notwendigkeit einer stärkeren staatlichen Förderung der Antiinfektiva-Entwicklung für gefährliche seltene Pathogene deutlich. Da die wesentlichen innovativen Schritte in diesem Sektor nicht innerhalb der pharmazeutischen Großkonzerne stattfänden, müsse verstärkt darüber nachgedacht werden, wie man hier akademische Forschung und Biotechnologieunternehmen besser unterstützen könne. Dadurch würden auch im Bereich des medizinischen B-Schutzes mehr prophylaktische und therapeutische Optionen für die Zukunft verfügbar werden.

Dr. Bert Klebl, CEO des Lead Discovery Center, Dortmund, erläutert im Interview mit Nina Passoth, Berlin, wie durch die partnerschaftliche Zusammenarbeit mit akademischen Einrichtungen und biopharmazeutischen Unternehmen gemeinsam vielversprechende Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in die Entwicklung neuer Medikamente übertragen werden können. (Kurzfassung des Interviews siehe Seite 147-148; Bild: M. Bugenhagen, SanAkBw)

Eröffnung

Die offizielle Eröffnung der 16. MBDC fand am 29. Oktober im Rahmen einer Plenarsitzung statt.

Oberstarzt Prof. Dr. Lothar Zöller, Leiter des InstMikroBioBw, begrüßte als Chairman die Teilnehmenden vom mit den 58 Flaggen der teilnehmenden Nationen umrahmten Podium des Audimax der Sanitätsakademie.

Für ihn war es der fünfte und aufgrund seiner im Jahr 2019 anstehenden Zurruhesetzung zugleich letzte Vorsitz über diese internationale Konferenz, die er im Jahr 2009 in ihrem heutigen internationalen Format als Weiterentwicklung der früheren Medizinischen B-Schutztagungen aus der Taufe gehoben hatte. Mit Stolz verwies er auf die erneut herausragende internationale Beteiligung und die hohe Zahl und Qualität eingereichter wissenschaftlicher Abstracts, die der Tagung weltweit absolute Alleinstellungsmerkmale verliehen.

In ihrem anschließenden Grußwort betonte die Kommandeurin der Sanitätsakademie, **Generalstabsarzt Dr. Gesine Krüger**,

Oberstarzt Prof. Dr. Zöller eröffnete die 16. MBDC und begrüßte die Teilnehmenden.

den Stellenwert der Medical Biodefense Conference im Lichte des internationalen Biowaffenübereinkommens, aber auch die neuen Risiken durch Do-it-yourself-Biologen, Bio-Hacker, Amateur-Terroristen, internationale terroristische Netzwerke oder Kriminelle. Umso wichtiger sei es, auf potenzielle Ereignisse vorbereitet zu sein, was sie in den Worten „Forewarned is forearmed“ treffend zusammenfasste.

Generalstabsarzt Dr. Krüger betonte in ihrem Grußwort die Bedeutung der Vorbereitung auf potenzielle Bio-Gefahren.

Wissenschaftliches Vortragsprogramm

Sitzung B – CRISPR/cas Genome Editing: Opportunities and Concerns

Traditionell wird im Rahmen der Eröffnungssitzung der MBDC ein Thema von herausragender wissenschaftlicher Aktualität und Bedeutung behandelt. Dieses Mal ging es um die Genschere CRISPR/cas, die, so Oberstarzt Prof. Dr. Zöller in seiner Einführung, zu den wenigen Entdeckungen gehöre, die man als revolutionär bezeichnen dürfe, weil sie das Potenzial besitze, die Welt, in der wir leben, dramatisch zu verändern. Die möglichen Anwendungen der Genschere CRISPR/cas beträfen nicht nur zahllose Felder der Medizin, sondern auch der Landwirtschaft und viele damit assoziierte Lebensbereiche. Daher sollte nach Zöllers Worten jeder, gleich ob Wissenschaftler oder nicht, über die Genschere CRISPR und ihr außergewöhnliches Potenzial Bescheid wissen.

Aber CRISPR habe auch ernste Bedenken hervorgerufen. Es sei ein mächtiges Werkzeug, das leicht zu benutzen, aber schwer zu kontrollieren sei. Das sei der Grund, warum der frühere U.S. Director of National Intelligence, James Clapper, soweit gegangen sei, die Genschere auf eine Liste von Bedrohungen durch Massenvernichtungsmittel zu setzen. Offenbar sei CRISPR in der Lage, die Fantasie sowohl der Wissenschaftsenthusiasten als auch der Untergangspropheten in gleicher Weise zu inspirieren. Man habe nun zwei international ausgewiesene Experten eingeladen, „beide Seiten der Medaille“ zu beleuchten.

Den ersten Fachvortrag hielt sodann **Samuel H. Sternberg** von der Columbia University New York, der im Labor der CRISPR-Miterfinderin Jennifer Doudna maßgeblich an der Entwicklung des CRISPR/cas9-Systems für gentechnische Anwendungen beteiligt war. Er hat in hochrangigen internationalen Fachzeitschriften wie *Science* und *Nature* über CRISPR veröffentlicht und ist Mitautor des populärwissenschaftlichen Bestsellers mit dem Titel „A Crack in Creation“. Sternberg gab einen Einblick in die Entdeckungsgeschichte der Genschere CRISPR/cas und stellte dem begeisterten Auditorium sehr anschaulich ihre Funktionsweise vor. Schließlich gab er einen Ausblick auf die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten, die von der Heilung bisher unheilbarer Gendefekte über die Ausrottung der Malaria im Positiven bis hin zur Schaffung von Designerbabys im Negativen reichen. Gerade die letztere Perspektive hatte Sternberg dazu motiviert, in einem zusammen mit anderen Autoren in *Science* veröffentlichten Artikel ein Moratorium hinsichtlich der Anwendung der Genschere für Manipulationen an der menschlichen Keimbahn zu verlangen. Auch auf potenzielle neue Risiken im Biodefense-Sektor wurde hingewiesen, zum Beispiel die gentechnische Veränderung von Erregern mit Hilfe von CRISPR für missbräuchliche Zwecke.

Auf die ethischen Bedenken fokussierte die zweite Referentin, **Ursula Klingmüller** vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Wissenschaftlich ist sie bekannt als Leiterin der Abteilung „Systembiologie der Signaltransduktion“; seit 2016 ist sie aber auch Mitglied des Deutschen Ethikrats. Aus dieser Warte beleuchtete sie die Risiken von CRISPR und ging dabei auch auf mögliche Missbrauchspotenziale im Biodefense-Sektor ein. An beide Vorträge schloss sich eine lebhafte Diskussion an, die einmal mehr das außergewöhnliche Interesse des Publikums an dieser Thematik zeigte.

S. Sternberg stellte die Funktionsweise der Genschere CRISPR/cas anschaulich vor und zeigte auch die potenziellen Missbrauchsgefahren auf.

Sitzung C – Management of Unusual Infectious Disease Outbreaks

Diese Sitzung thematisierte verschiedene Aspekte des Managements von ungewöhnlichen Krankheitsausbrüchen durch hochpathogene Erreger. Referenten aus mehreren Ländern (Madagaskar, USA, Portugal, Südkorea und Tunesien) berichteten über ihre Erfahrungen. Im Eingangsvortrag gab **Minoarisoa Rajerison** vom Institut Pasteur de Madagascar eine beeindruckende Keynote-Lecture über den landesweiten Lungenpestausbruch, der im Jahr 2017 den Inselstaat erschüttert hatte und schließlich in über 2 000 Verdachtsfällen resultierte. Die Aufklärung der Infektionsketten zeigte einmal mehr das Potenzial dieser Infektionskrankheit, die unter den Bedingungen Madagaskars jederzeit katastrophale Ausbruchsgeschehen hervorrufen kann. Immerhin wiesen die Erreger-Isolate keine ungewöhnlichen Resistenzen gegenüber Antibiotika auf.

Das Auditorium Maximum der SanAkBw war nahezu bis auf den letzten Platz gefüllt und gab der Konferenzeröffnung und ersten Plenarsitzung einen eindrucksvollen Rahmen.

Robert von Tersch vom US Army Public Health Command Central berichtete über einen ungewöhnlichen Ausbruch von Hasenpest (Tularämie) in Kansas (USA). Dabei war es im Vorfeld zu einer Fehldiagnose (Tollwut) durch einen ortsansässigen Tierarzt gekommen. Der Vortragende diskutierte an diesem Beispiel die Frage, inwieweit verendete (Haus-)Tiere mit unklarer Diagnose als Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer Infektion mit einem hochpathogenen Erreger zu werten sind.

Danach gab **Kenneth B. Yeh** von MRIGlobal (USA) einen Übersichtsvortrag über verschiedene Konzeptionen mobiler Labore. Dabei ging es um Fähigkeits- und Kostenvergleiche sowie um Empfehlungen für den Einsatz und praktischen Gebrauch solcher Einrichtungen. Diese Thematik wurde in einem weiteren Vortrag noch am konkreten Beispiel des mobilen Labors Tunesiens durch **Mohamed Ben Moussa** vom Militärkrankenhaus in Tunis vertieft. **Pedro Silva** von der Escola de Serviço de Saúde Militar in Lissabon (Portugal) fokussierte seine Ausführungen auf die konzeptionelle Vorbereitung seiner Institution im Hinblick auf mögliche bioterroristische Anschläge auf die Lebensmittelkette. **Nam Taek Lee** von der Korea University in Seoul berichtete über die südkoreanischen Erfahrungen in einer konkreten biologischen Gefahrensituation: Das hochpathogene MERS-Virus war 2015 aus dem Mittleren Osten nach Südkorea importiert worden und hatte zu 36 Todesfällen geführt. Der Vortragende erläuterte die kritischen Herausforderungen im Risikomanagement, die insbesondere aus der fehlenden Erfahrung im Umgang mit dem Erreger resultieren.

Sitzung D – Phenotypic and Genotypic Antimicrobial Susceptibility Testing

Schwerpunkt dieser Sitzung war die immer bedrohlicher werdende bakterielle Resistenzentwicklung. In fünf Vorträgen referierten Wissenschaftler aus vier Nationen zu diesem Thema. Den Vorsitz und Hauptvortrag hatte ein langjähriger Kooperationspartner des InstMikroBioBw, **Prof. Herbert Schweizer** von der University of Florida (USA). Er trug zum Erreger der Melioidose, *Burkholderia pseudomallei*, vor. Dieses Bakterium ist aufgrund seiner zahlreichen intrinsischen Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen besonders interessant. In seinen Studien untersuchte Prof. Schweizer, ob und inwieweit nah verwandte Spezies, wie z. B. *B. ubonesis*, Resistenzgene auf *B. pseudomallei* übertragen können.

Aus dem InstMikroBioBw trug **Alina Tscherne** zur Standardisierung von Antibiotikasensitivitätstests bei Risikogruppe-3-Bakterien vor. Im Rahmen des EMERGE-Netzwerkes hatte sie Daten aus Resistenztestungen mit

Hilfe des Mikrodilutionsverfahrens, dem Goldstandard der Resistenztestung, erhoben. Ziel des Projekts war es, die Abweichung der Testergebnisse zu dokumentieren sowie deren Ursache zu beschreiben und durch Anpassung und Standardisierung das Verfahren weiter zu verbessern.

Viviana Manzulli (Foggia, Italien) berichtete aus dem italienischen Anthrax-Referenzlaboratorium. Sie gab eine Übersicht zur systematischen Resistenztestung von 110 *Bacillus-anthracis*-Stämmen, die während verschiedener Ausbrüche zwischen 1984 und 2017 isoliert worden waren. Auch in dieser Studie gelang es, durch Anpassung der Versuchsprotokolle und intensives Training der Anwender eine verbesserte Standardisierung der Testverfahren zu erreichen.

Vollgenomsequenzierungen werden in der Zukunft eine Hauptrolle bei der Beschreibung von bakteriellen Resistenzgenen spielen. Über aktuelle Daten zur Resistenzlage bei *Brucella-melitensis*-Stämmen aus Norwegen berichtete **Siri Laura Feruglio** vom Institute of Public Health in Oslo. Anhand ihrer Analysen konnte sie nachweisen, dass Brucellosen in Norwegen hauptsächlich auf Reisen in den Nahen Osten, Asien oder Afrika zurückzuführen sind. Weiterhin wurden die nachweisbaren Resistenzgene in Zusammenhang mit den In-vitro-Daten aus phänotypischen Resistenztestungen gebracht, wobei sich keine außergewöhnlichen Resistenzmuster feststellen ließen.

Den Abschluss der Sitzung bildete der Vortrag von **Lisa Göpfert** (TU München), die einen Ausblick auf die moderne Methodenentwicklung gab. Das Ziel ihrer Arbeit ist die Etablierung kulturunabhängiger Microarrays zum Nachweis des ESBL-Gens CTX-M in verschiedenen gramnegativen Erregern wie z. B. *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa.*

Sitzung E – Vaccine Progress and New Options

Oberstarzt Prof. Dr. Zöller vom InstMikroBioBw und **Prof. Dr. Gerd Sutter** von der LMU München begrüßten als Vorsitzende die Teilnehmenden der gut besuchten Sitzung mit dem Thema „Vaccine Progress and New Options“. Sie stellte einen Beitrag zum diesjährigen Fokus „Medical Countermeasures” der Medical Biodefense Conference und hatte zwei Themenschwerpunkte.

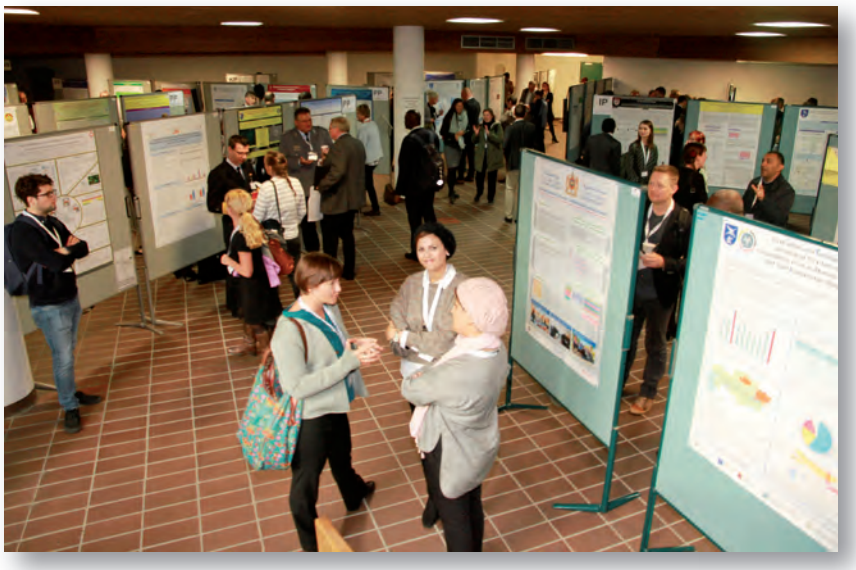
Auch die Vorträge der teilweise parallel stattfindenden Sitzungen waren sehr gut besucht und gaben Gelegenheit zur intensiven Diskussion.

Im ersten Teil der Sitzung widmeten sich zunächst vier Sprecher dem Impfstoff-Thema. Eröffnet wurde der Reigen mit einer Keynote Lecture von **Les Baillie** von der Cardiff University School of Pharmacy and Pharmaceutical Science. Baillie, der in seiner wissenschaftlichen Karriere bereits zahlreiche Aspekte des Themas bearbeitet hatte, gab einen Überblick über die aktuell im Biodefense-Sektor verfügbaren Vakzinen sowie über bestehende Herausforderungen und endete mit einem Ausblick auf die zukünftigen Entwicklungen. In seinem Vortrag hob er insbesondere den Entwicklungsprozess für neue Impfstoffe hervor und stellte die Unterschiede zwischen gewöhnlichen Vakzinen und Vakzinen für den Biodefense-Bereich heraus, bei deren Entwicklung auf umfassende klinische Studien der Phasen I bis III in der Regel verzichtet werden muss. Am Beispiel der Anthrax- und der Ebola-Vakzine erläuterte er die Details der gegenwärtig bestehenden Impfstoffkonzepte und arbeitete die Erfordernisse einer Optimierung künftiger Vakzine-Entwicklungen heraus. Insbesondere unterstrich er die Notwendigkeit einer „Plug-and-Play-Plattform“, d. h. einer generellen Entwicklungsplattform, in die ad hoc neue Impfstoff-Kandidaten integriert werden können, ohne den gesamten Entwicklungsprozess jeweils neu durchlaufen zu müssen.

Die weiteren Vorträge befassten sich mit dem Sachstand der Dengue-Vakzine-Entwicklung (**Michael Saeftel**, Glaxo-Smith-Kline) bzw. präsentierten Daten zur klinischen Wirksamkeit der Pockenvakzine Imvanex®/Imvamune® aus einer aktuellen klinischen Phase-III-Studie (**Phillip R. Pittman**, United States Army Medical Research Institute for Infectious Diseases/ USAMRIID). Schließlich berichtete **Svenja Veit** von der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München über neueste Daten zur Entwicklung einer MERS-Coronavirus-Vakzine mit Hilfe des MVA-Vektors (Modified-Vaccinia-Ankara-Virus).

Im zweiten Teil der Sitzung ging es dann um ein Thema, das erstmals bei einer MBDC behandelt wurde, nämlich die Phagentherapie als mögliche antiinfektive Strategie der postantibiotischen Ära. Die Phagentherapie ist im Prinzip nicht neu, wurde aber in der westlichen Welt in den zurückliegenden Jahren weitgehend vernachlässigt, während sie zum Beispiel in Georgien oder in Russland eine weitverbreitete Behandlungsart darstellt. Sie wird nun auch in der westlichen Hemisphäre im Lichte der Ausbreitung multiresistenter Bakterien als eine antiinfektive Option wiederentdeckt. Die Keynote Lecture zu dem Thema gab der Berliner Virologe **Detlef H. Krüger**, der einen Überblick über die Pros und Kontras der Phagentherapie präsentierte. Er hatte bereits in den frühen neunziger Jahren über die therapeutischen Optionen von Bakteriophagen publiziert. Während Krüger hauptsächlich die virologischen Aspekte der Phagentherapie fokussierte, berichtete **Sandra Maria Wienhold** (Charité, Berlin) über die

klinische Anwendung der Phagentherapie im Rahmen des Phage4cure-Projekts der Charité. Abschließend stellte **Andrew D. Millard** von der Universität Leicester einen interessanten neuen Ansatz vor, bei dem Phagen mit modernen Genetic-Engineering-Methoden so verändert werden, dass ihr Genom gleich für mehrere Lysine (lytische Enzyme) gegen verschiedene Bakterienspezies kodiert. Dieses veränderte Genom injizieren sie sozusagen als tödliche Last in die Bakterien und töten sie damit ab.



Die umfangreiche Posterausstellung mit mehr als 150 wissenschaftlichen Postern lud in den Vortragspausen zum Besuch und zum fachlichen Austausch ein.

Sitzung F – Bio-Toxins: An Emerging Challenge in Biodefense

Erstmals widmete die MBDC in diesem Jahr eine komplette Sitzung dem Thema der biologischen Toxine. Wie aktuell dieses Thema ist, wurde spätestens durch den im Sommer 2018 in Köln aufgedeckten Versuch einer Rizin-Produktion für Terrorzwecke sichtbar.

Das Vortragsprogramm deckte die verschiedenen Bereiche der wissenschaftlichen Arbeit mit Biogiften ab, von der reinen Grundlagenforschung bis hin zu Fragen der Biosicherheit beim Umgang mit diesen Agenzien im Labor oder Informationen über etablierte Biotoxin-Forschungsnetzwerke.

Im ersten Vortrag wurden von **Brigitte Dorner** vom Robert-Koch-Institut (RKI) neueste Ergebnisse zur Rezeptorbindung der Botulinum-Neurotoxine vorgestellt. Diese wichtigen Grundlagen können in Zukunft in die Entwicklung therapeutischer wie auch diagnostischer Methoden einfließen. **Robert P. Webb** vom USAMRIID stellte Arbeiten zu modifizierten Botulinum-Neurotoxinen vor, die nicht mehr toxisch wirken und die auf diese Weise sehr interessante Kandidaten für die Herstellung von Impfstoffen sein können.

Die vorgestellten Arbeiten zur Detektion von Mycotoxin-produzierenden Pilzen aus Umgebungsluft oder in Lebensmittelproben hatten großen Anwendungsbezug, da diese beiden Probenmatrices für einen Anschlag die wahrscheinlichsten Ausbringungswege darstellen, sodass Weiterentwicklungen hier hohe Relevanz besitzen.

Mit Interesse verfolgten die Anwesenden auch die Ausführungen zu sicherem Arbeiten mit Biotoxinen und zu den Voraussetzungen, die Arbeitsplätze hierfür erfüllen müssen.

Ein wissenschaftliches Netzwerk von Laboratorien, die mit Biotoxinen arbeiten (EuroBioTox), wurde ebenfalls vorgestellt und erwies sich als offen für weitere Mitglieder.

Die Sitzung war gut besucht und es kam zu angeregten Diskussionen. Alles in allem leistete sie einen wertvollen Beitrag zur weiteren Vernetzung der auf dem Gebiet der biologischen Toxine tätigen Akteure.

Sitzung G – Antivirals and Antibiotics Development

Prof. Dr. Andrea Brancale, Professor für medizinische Chemie der Universität Cardiff, eröffnete als Chairman die Sitzung mit einer Übersicht über Möglichkeiten und Herausforderungen bei der Entwicklung antiviraler Wirkstoffe und Antibiotika, unter Berücksichtigung der Bedingungen in EU-Forschungsnetzwerken und der Besonderheiten bei absichtlicher Ausbringung viraler und bakteriologischer Agenzien. Die Bedrohung durch multiresistente bakterielle Erreger schätzte er dabei unter dem Gesichtspunkt des möglichen Schadensausmaßes als vergleichbar zu der durch hochpathogene virale Erreger ein. Beim Design wirksamer Inhibitoren ging Brancale ausführlich auf die in seinem Labor entwickelte Methodik des In-silico-Designs ein.

Marcella Bassetto aus der Arbeitsgruppe um Brancale erläuterte dann Strategien zum In-silico-Design und der Synthese neuer antiviraler Nukleosidanaloga sowie ihrer Prodrugs als potenzielle Therapeutika gegen B-relevante Arboviren. Bassetto ist eine Pionierin bei der Simulation dynamischer Molekülmodelle zur In-silico-Entwicklung von Enzyminhibitoren. Beispiele umfassten Inhibitoren der RNA-Polymerase, der Methyltransferase und der indigenen Proteasen verschiedener Arboviren.

Joachim J. Bugert vom InstMikroBioBw zeigte am Beispiel des FSME-Virus, einem Arbovirus, wie auf diese Weise entwickelte Polymeraseinhibitoren mit hohem selektivem Index, wie abcmc-109/D12, in vitro in organotypischen Zelllinien die virale Replikation maximal reduzieren können, ohne dabei toxische Nebeneffekte zu verursachen. Dabei sind die neuen Wirkstoffe den bereits im klinischen Gebrauch befindlichen, nicht virusspezifisch designten Wirkstoffen, wie Sofosbuvir, sowohl in der Effektivität als auch im Nebenwirkungsprofil, besonders in Zellen des Zentralnervensystems, überlegen.

Romano Silvestri, Medizinalchemiker an der Universität La Sapienzia in Rom, zeigte anschließend, wie ein molekulardynamisch entwickelter Zikavirus-Proteaseinhibitor mit vielversprechendem In-vitro-Profil im Mausmodell pathologische Effekte der Zikavirusinfektion im Zentralnervensystem, wie Paralysen der Hinterbeine, signifikant reduzieren kann. Damit wurde der Zirkel der Testung synthetischer Wirkstoffe im Labor vom Design zum Tiermodell geschlossen. Klinische Studien sollen bald folgen.

Die Arbeit von **Paola Zanetta**, einer im Rahmen des europäischen ERASMUS-Programms geförderten Studentin der Universität Mailand, die am InstMikroBioBw tätig ist, explorierte

anschließend die Wirksamkeit natürlicher Mikrobizide aus Pflanzenextrakten gegen ein für den B-Schutz relevantes Surrogatsystem der humanen Pockenerkrankung. Dabei erwies sich der in der Arbeitsgruppe von Les Baillie in Cardiff produzierte Extrakt BB4-D9 aus Löwenzahn als sehr effektiv.

Die Sitzung wurde beschlossen durch einen Vortrag von **Mitali Sarkar-Tyson** von der Universität Sydney über Inhibitoren des Makrophagen-Infektions-Potentiators in verschiedenen B-relevanten Erregern. Diese Moleküle wurden empirisch entwickelt, könnten aber durch In-silico-Design weiter verbessert werden. Eine entsprechende Zusammenarbeit mit dem Brancale-Labor wurde im Rahmen der Sitzung und bei den anschließenden geselligen Veranstaltungen in die Wege geleitet.

Insgesamt wurden in der Sitzung G das Spektrum der Methodik zur Entwicklung und biologischen Testung antimikrobieller Wirkstoffe sowie vielversprechende Ergebnisse ausführlich vorgestellt. Die Relevanz zukünftiger Arbeiten, auch im Hinblick auf den medizinischen B-Schutz, wurde allen Teilnehmenden eindrücklich erläutert. Die Sitzung illustrierte die Internationalität des Ansatzes mit besonderem Fokus auf die Zusammenarbeit mit der In-silico-Design-Gruppe der Universität Cardiff. Die Universität Cardiff hat das Meeting in einer Pressemitteilung als schönes Beispiel europäischer Zusammenarbeit auf dem Gebiet der antimikrobiellen Wirkstoffforschung dargestellt (https://www.cardiff.ac.uk/news/view/1367635-strong-school-of-pharmacy-presence-at-munich-medical-biodefence-conference).

Sitzung H – Smallpox in the Post-Eradication Era

Unter dem Vorsitz von **Prof. Dr. Geoffrey Smith** von der University of Cambridge (UK) und **Oberstveterinär Prof. Dr. Hermann Meyer** vom InstMikroBioBw ging es in dieser Sitzung um die Frage, wie wir heute auf einen Pockenausbruch vorbereitet sind. In seinem Einführungsvortrag erläuterte Smith die Maßnahmen, die zur Ausrottung der Pocken geführt haben. Ferner stellte er dar, dass in den letzten Jahren PCR-Verfahren zum spezifischen Nachweis der Pocken erarbeitet wurden und dass es nunmehr in den USA und Europa zugelassene Impfstoffe gibt. Auch erwähnte er, dass man nach In-vitro-Synthese überlappender Genombereiche eines Pferdepockenvirus und künstlichem Einbringen dieser Genomteile in Zellen das Virus anzüchten, also künstlich erzeugen konnte. Da Genomsequenzen von Variolaviren öffentlich verfügbar sind, könnte man heute mit dieser Blaupause auch Variolavirus/echte Pockenviren missbräuchlich mit Hilfe der synthetischen Biologie im Labor erzeugen.

Doug Grosenbach von der Firma SIGA (USA) berichtete über die erfolgreiche Zulassung eines antiviral wirksamen Mittels gegen Pocken durch die amerikanischen Zulassungsbehörden; Millionen Dosen sind schon jetzt im nationalen Vorratsbestand der USA eingelagert worden.

Christina Hutson vom Center of Disease Control (USA) berichtete über In-vitro-Untersuchungen mit Variolaviren im Hochsicherheitslabor der Schutzstufe 4: Die Forscher verglichen die Schutzwirkung von Antikörpern nach Impfung in einem Neutralisationstest.

Assia Volz von der LMU München berichtete über zwei Gene, die die Immunantwort gegenüber einer Infektion mit Mäusepockenvirus modulieren. **Ohad Mazor** vom Institute for Biological Research (Israel) stellte eine Methode vor, mit der man das zur Therapie von Impfnebenwirkungen eingesetzte Vaccinia-Immunglobulin (VIG) in Zukunft rekombinant herstellen kann.

Victoria Graham (Public Health England, UK) berichtete über zwei Reisende, die sich in Afrika mit Affenpockenvirus infiziert hatten und die nach England eingereist waren. **Hermann Meyer** vom InstMikroBioBw zeigte anhand von Gesamtgenomsequenzierungen, dass sich das Genom von Kuhpockenviren im Verlauf eines länger anhaltenden Ausbruchs nicht verändert. Damit kann die Genomsequenzierung als eine hervorragend geeignete Methode angesehen werden, um bei einem Pockenausbruch Rückverfolgungsanalysen durchzuführen.

Zusammenfassend gibt es heute zur Beherrschung eines Pockenausbruchs sehr wirksame Maßnahmen: eine spezifische und rasche Diagnostik, schützende Impfstoffe sowie ein spezifisch wirksames antivirales Medikament. Es liegt an den einzelnen Staaten, sich vorzubereiten.

Conference Dinner

Im Anschluss an das umfassende Programm des ersten Konferenztages mit bereits 48 Vorträgen bestiegen die Teilnehmer die bereitstehenden Busse, die sie in das idyllisch im Voralpenland gelegene Moosach brachten, wo das Konferenz-Management zum „Dinner im Eventstadl“ geladen hatte. In der gemütlichen Atmosphäre der früheren Sägemühle hatten die Teilnehmenden Gelegenheit, sich bei Buffet und Livemusik der Lounge-Radio-Band von Patrick Ganster näher kennenzulernen und auch weiterhin fachlich auszutauschen. In seiner Rede begrüßte **Oberstarzt Prof. Dr. Zöller** die Teilnehmenden als Mitglieder einer wissenschaftlichen Gemeinschaft, die sich alle zwei Jahre in München im Geiste der Zusammenarbeit zum Wohle der Gesundheit und Sicherheit ihrer Nationen treffe. Die Tatsache, dass Repräsentanten so vieler Länder hier in einer gelösten Stimmung zusammen säßen, sei bereits per se ein Beitrag, um die Welt etwas sicherer zu machen. Oberstarzt Prof. Dr. Zöller nahm die Gelegenheit wahr, sich als langjähriger Conference Chair zu verabschieden und dankte allen Teilnehmenden für ihre Beiträge zum stetig gewachsenen Erfolg der Medical Biodefense Conference, die zu einem wissenschaftlichen Ereignis geworden sei, bei dem man nicht fehlen dürfe. Er sei stolz darauf, dass sich die Konferenz über die Jahre hinweg zu dem entwickelt habe, was sie heute in einem einzigartigen harmonischen Dreiklang darstelle, nämlich einen Beitrag zur Wissenschaft, zur wissenschaftlichen Freundschaft und zum friedlichen Nutzen der naturwissenschaftlichen Erkenntnisse zu leisten.

Als gegen 22 Uhr die Busse wieder zum Aufbruch bereit standen, hatten viele Teilnehmende das Gefühl, dass der Abend viel zu schnell vergangen war.

Sitzung I – Recent Advances in Targeted and Open View Diagnostic Procedures

Am zweiten Konferenztag wurde mit einer Sitzung über moderne und neue Aspekte in der infektiologischen Diagnostik mit zwei Grundlagenvorträgen eröffnet, die ganz unterschiedliche diagnostische Verfahren zum Thema hatten.

Während **Martin Beer** vom Friedrich-Loeffler-Institut mitreißend die neuen Chancen und Möglichkeiten moderner Sequenzierungstechniken und deren Anwendung bei der Aufklärung von Ausbrüchen darstellte, gelang es **Michael Laue** vom RKI, den Teilnehmenden die auch heute immer noch wichtige Technik

Beim Conference Dinner in Moosach konnten sowohl Fachgespräche fortgesetzt als auch vor allem neue Netzwerke geknüpft und wissenschaftliche Freundschaften vertieft werden.

der Elektronenmikroskopie anhand von faszinierenden und beeindruckenden Bildbeispielen zu vermitteln.

Beide Verfahren sind von enormer Bedeutung für den medizinischen B-Schutz, da sie die sogenannte Open-view-Diagnostik („offener Blick", d. h. diagnostische Verfahren, die nicht nur auf einen bestimmten Zielorganismus ausgerichtet sind) von zwei ganz unterschiedlichen Standpunkten vertreten (Morphologie/Phäno- und Genotypie).

In der Präsentation relevanter Diagnostikverfahren fuhr **Carsten Tiemann** vom Labor Krone in Bad Salzuflen mit dem Thema der Automatisation in einem molekularbiologischen Labor fort. Eindrucksvoll stellte er den jederzeit verbundenen Ablauf der Probenbearbeitung, beginnend beim Transport, über die Erfassung, Bearbeitung und Auswertung bis hin zur Archivierung, dar. Neben einer zeitlichen Optimierung können so Proben auch verwechslungsfrei prozessiert, archiviert und jederzeit wiedergefunden werden – eine entscheidende Voraussetzung für qualitätsgesicherte Hochdurchsatzbearbeitung.

Armand Paauw (TNO, Niederlande) erweiterte das Spektrum der technischen Möglichkeiten, indem er die Anwendung der Massenspektroskopie für die sichere und schnelle Identifizierung von hochpathogenen Erregern in der Blutkultur darstellte. Die direkt aus dem Vollblut erhaltenen Peptidspektren können über eine Online-Datenbank analysiert werden und so u. a. Brucellen, Burkholderien, Francisellen und Yersinien differenzieren, abgrenzen und bis auf das Speziesniveau bestimmen.

Holger Brendebach vom Bundesamt für Risikobewertung aus Berlin wiederum stellte eine spezielle Anwendung einer verwandten Technik vor, die MALDI-TOF-MS-Methode. Bei der Analyse von über 600 Brucellen-Stämmen wurden ca. 16 000 verschiedene Spektren bestimmt. Diese Daten wurden in einem neu entwickelten Algorithmus für die jeweilige Bestimmung der 12 bekannten *Brucella*-Spezies verwendet. So konnten bisherige Lücken und fehlerhafte Bestimmungen in den öffentlichen Datenbanken kuriert werden, was in der Zukunft eine deutlich verbesserte Identifizierung und Charakterisierung dieser Spezies erlauben wird.

Kathrin Jeske vom Friedrich-Loeffler-Institut zeigte in ihrem Vortrag interessante Ergebnisse auf dem Gebiet der Hantavirus-Diagnostik. Sie konnte aus Proben, die von infizierten Wühlmäusen in Deutschland stammten, ein neues Hantavirus-spezifisches Antigen erstmals nachweisen und rekombinant synthetisieren. Ebenfalls zeigte sie die Eignung dieses neuen Antigens für den serologischen Antikörpernachweis mittels ELISA bei Wühlmäusen und eröffnete so eine neue Möglichkeit für weitere Studien über die Verbreitung von Hantaviren im tierischen Reservoir.

Stephen C. Francesconi aus den USA zeigte in der letzten Präsentation der Sitzung, dass Antigen-Schnellnachweise auf der Basis sogenannter Immunchromatografischer Lateral-Flow-Verfahren trotz der Verfügbarkeit moderner molekularbiologischer Methoden ein wichtiges zusätzliches Element der Vor-Ort-Diagnostik im militärischen Einsatz darstellen. So soll möglichst frühzeitig eine Infektion mit hochpathogenen Erregern, wie *Yersinia pestis* oder *Burkholderia pseudomallei,* nachgewiesen werden. Erste Anwendungsergebnisse aus menschlichen Urin- und Blutproben zeigen sehr vielversprechende Ergebnisse, die in weiteren Studien demnächst bestätigt werden sollen.

Sitzung J – Secrets Hidden in the Depth of Genomes

Zur Freude der Sitzungsvorsitzenden (**Holger C. Scholz**, Deutschland, und **Gilles Vergnaud**, Frankreich) war der Saal bereits zu Beginn bis zum letzten Platz gefüllt, was sicherlich auch an dem vielversprechenden Titel und den angebotenen Vorträgen zu interessanten Themen in den Bereichen „Genomics" und „Molekulare Typisierung" hochpathogener Erreger lag.

Ein absolutes Highlight war der Eröffnungsvortrag von **Johannes Krause**, Direktor des Max-Planck-Instituts für Menschheitsgeschichte in Jena. In einem mitreißenden Vortrag zur Pest, einer der verheerendsten bakteriellen Infektionskrankheiten in der Geschichte der Menschheit, legte er die neuesten Erkenntnisse zur Evolution des Pesterregers, *Yersinia pestis*, dar. Wie war es möglich, dass sich *Yersinia pestis* zu einem der tödlichsten bakteriellen Erreger entwickeln konnte? Welche genetischen Veränderungen waren hierfür notwendig? Antwort auf diese spannenden Fragen geben Forschungen zur Genomanalyse von Pesterregern aus Skelettmaterial von an Pest verstorbenen Patienten aus dem Mittelalter bis zurück zur Steinzeit. Modernste Methoden der Molekularbiologie ermöglichen heute die Rekonstruktion der Genome von über 3 500 Jahre alten Pesterregern aus historischen Skeletten. In Verbindung mit menschlichen Genomdaten erlauben sie sogar Aussagen über die Migration des Pesterregers und des Menschen im Lauf der Geschichte. Krause gelang es durch die Darstellung neuester Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Pestforschung die Zuhörerschaft vollkommen in seinen Bann zu ziehen.

Neben *Yersinia pestis* gehört *Bacillus anthracis*, der Erreger des Milzbrands (Anthrax), zu den bekanntesten, aber auch gefürchtetsten bakteriellen Erregern. Gleich zwei Vorträge waren diesem Erreger gewidmet. **Gilles Vergnaud** skizzierte in seinem Vortrag anhand genombasierter Mutationsanalysen und phylo-

genetischer Rekonstruktionen die Evolution des Milzbranderregers innerhalb verschiedener Evolutionslinien. Die Analyse von über 700 *B.-anthracis*-Genomen erlaubte die präzise Berechnung wichtiger Zeitpunkte und Achsen in der Evolution des Erregers. Letztendlich ermöglichen diese Daten die genaue Rückverfolgung eines unbekannten *B.-anthracis*-Isolats bei einer absichtlichen Freisetzung in einem bioterroristischen Szenario, aber auch molekular-epidemiologische Untersuchungen bei natürlich vorkommenden Ausbrüchen.

Dass genomweite Mutationsanalysen einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der genetischen Diversität natürlich vorkommender *B.-anthracis*-Isolate leisten können, wurde durch den Vortrag von **Kirsti Pelkola** deutlich, welcher sich mit der Analyse des Milzbranderregers in Finnland befasste.

Aber nicht nur hochpathogene Erreger bereiten infektiologische Probleme, wie der folgende Vortrag von **Allison R. Jones** vom Walter Reed Army Institute of Research (USA) zeigen sollte. So stellt die rapide Entwicklung multiresistenter *Acinetobacter-baumanni*-Stämme eine ernstzunehmende Gefahr für militärische Einsatzkräfte im Ausland dar. Die durchgeführten Genomanalysen an über 2 400 *A.-baumannii*-Stämmen aus militärischen Einrichtungen ergaben ein hochkomplexes Bild der Verbreitungs- und Übertragungswege. Gleichzeitig zeigten sie überraschenderweise, dass alle größeren Ausbrüche von lediglich neun verschiedenen *A.-baumannii*-Typen verursacht wurden.

Es folgte ein Vortrag ganz anderer Art, welcher die Potenziale der synthetischen Biologie in Verbindung mit neuronalen Netzwerken bei bioinformatischen Analysen adressierte, um Vorhersagen zur Pathogenität unbekannter Erreger oder sogar synthetisch hergestellter kurzer Gensequenzen zu treffen. Dieser Ansatz könnte in Zukunft entscheidend für Risikoanalysen und bei Zuordnungsermittlungen im Zusammenhang mit kriminellen Handlungen (z. B. absichtliche Freisetzung) sein. **Jakub M. Bartoszewicz** vom Robert-Koch-Institut, Berlin, gelang es, die Zuhörerschaft für dieses hochaktuelle Thema trotz seiner Komplexität zu sensibilisieren.

Mittlerweile stellt die molekulare Analyse von Erreger-Reinkulturen keine besondere Herausforderung mehr dar. Im Gegensatz dazu gestalten sich der Nachweis und die Typisierung von Erregern aus komplexen Matrices (Umweltproben, hochkontaminierte klinische Proben) immer noch als schwierig. Bis zu welcher Kopienzahl kann ein pathogener Erreger eindeutig in solchen Matrices nachgewiesen werden? Welche bioinformatischen Pipelines gilt es zu entwickeln, um die Genome pathogener Erreger aus einem Gemisch mit nahe verwandten, apathogenen Bakterien zu rekonstruieren? Dieser anspruchsvollen Fragestellung ging **Flavia Dematheis** vom InstMikroBioBw in ihrem Vortrag „Down to the Limit – Challenging Sequence Technologies with Complex Matrices“ nach. Sie stellte die Entwicklung einer automatisierten Pipeline zur Metagenomanalyse aus komplexen Matrices vor, welche eine eindeutige Identifizierung eines Erregers auf Artebene aus komplexen Umweltproben erlaubt.

Den Abschluss der Sitzung bildete ein Vortrag von **James M. Robertson** vom FBI (USA), welcher das Potenzial genombasierter Analysen zur Identifizierung nicht-humanen biologischen Materials (Pflanzen, Pilze, Bakterien, Viren) aus Tatortproben für kriminalistische Zwecke beleuchtete.

Trotz der Vielfalt anspruchsvoller Themen gestaltete sich die Sitzung als sehr kurzweilig und anhaltende Diskussionen danach zeigten deutlich das rege Interesse an neuen Technologien und Ansätzen, um die verborgenen Geheimnisse in der Tiefe von Genomsequenzen zu ergründen.

Sitzung K – Strategies to Counter Biological Risks

Die von **Ruth Surkau** (Auswärtiges Amt) und **Prof. Dr. Lothar Wieler** (RKI) geleitete Sitzung hatte zum Ziel, einen fundierten Einblick in nationale und internationale Aktivitäten zur Eindämmung biologischer Risiken zu geben und kritische Aspekte zu diskutieren. Das Portfolio der Vortragenden umfasste Beiträge sowohl zum Umgang mit natürlichen Infektionsrisiken als auch mit intentional freigesetzten biologischen Agenzien.

Ruth Surkau vom Auswärtigen Amt machte in ihrem Vortrag die weitreichende politische Bedeutung des Deutschen Partnerschaftsprogramms für Biologische Sicherheit und Gesundheitssicherstellung deutlich.

Surkau stellte in ihrem Übersichtsreferat das vom Auswärtigen Amt (AA) finanzierte Deutsche Partnerschaftsprogramm für Biologische Sicherheit und Gesundheitssicherstellung vor, durch das Drittstaaten dabei unterstützt werden, den risikominimierten Umgang mit biologischen Agenzien zu verbessern. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Globalisierung des Klimawandels und des internationalen Terrorismus nehmen sowohl die Risiken natürlicher wie auch intentionaler Ausbruchsereignisse zu. Im Rahmen der G7-Partnerschaft und der Bemühungen um die Nichtverbreitung von biologischen Waffen führen unter Koordination des AA fünf deutsche Institutionen (Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit, Friedrich-Loeffler-Institut, RKI und InstMikroBioBw) mit 12 Partnerländern vielfältige gemein-

same Aktivitäten sowohl in Deutschland als auch in Drittstaaten durch (siehe auch

https://www.auswaertiges-amt.de/de/aussenpolitik/themen/abruestung-ruestungskontrolle/uebersicht-bcwaffen-node/biosicherheit).

Der große Erfolg dieses Programms wurde anhand einiger Beispiele konkretisiert; weitere Details wurden in der Sitzung N erläutert.

Anschließend referierte **Ronald Hann** von der Defense Threat Reduction Agency über das U.S. Chemical and Biological Defense Program. Die 1998 innerhalb des Verteidigungsministeriums gegründete Agency entwickelt mit hohem finanziellem und technischem Aufwand feldtaugliche Methoden, mit denen Gefahren durch chemische und biologische Waffen frühzeitig erkannt werden und Gegenmaßnahmen getroffen werden können. In seinem Vortrag fokussierte Hann v. a. auf die Detektion genetisch modifizierter Pathogene.

Das Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) stellte **Patrick Drury** vor. Dieses internationale Netzwerk wurde im Jahr 2000 von der WHO ins Leben gerufen. Die im Jahr 2017 überarbeitete Agenda von GOARN (GOARN 2.0) stand im Mittelpunkt der Ausführungen. GOARN dient der raschen Detektion von Ausbrüchen und der internationalen Koordination der Bekämpfung auf lokaler, regionaler und globaler Ebene. Dazu gehört auch die Bereitstellung von technischer Unterstützung und Fachexperten. GOARN hat sich zu einem wichtigen Netzwerk entwickelt, dessen Unterstützung durch alle Staaten äußerst wünschenswert ist. So hat auch das RKI in den letzten Jahren vermehrt Fachleute im Rahmen von GOARN-Missionen zur Ausbruchsbekämpfung in Drittstaaten gesandt.

Die beiden letzten Vorträge dieser Sitzung widmeten sich konkreten Maßnahmen im Bereich der Bioterrorismus-Bekämpfung. **Marianne Collier** vom RKI berichtete von der Übung „Wunderbaum“ zur Bewältigung einer bioterroristischen Anschlagslage in Deutschland, die in ihrer Komplexität nach Wissen der Beteiligten europaweit einmalig ist. Die Besonderheit: Erstmals übten die relevanten Ausführungs- (Polizei, Feuerwehr) und Gesundheitsorgane (Gesundheitsbehörde, Krankenhaus, RKI) gemeinsam, um die auftretenden Schnittstellenprobleme zu erkennen und für zukünftige Ereignisse zu lösen. Mehr als 300 operative Kräfte aus Sicherheits- und Gesundheitsbehörden sowie 20 Akteure waren an den beiden Aktionstagen beteiligt. Mit dieser Übung hat die Stadt Berlin, unterstützt von Regierungsbehörden, eine einmalige Kompetenz aufgebaut, die sich bereits bei der Überführung des mutmaßlichen Rizin-Bombenbauers in Köln-Chorweiler auszahlte.

Abschließend stellte **Elisabeth S. Ristanovic** die umfangreichen Ausbildungsgänge der Universität für Verteidigung in Belgrad vor. Deren Zielsetzung ist es, Wissenschaftler und Entscheidungsträger mittels moderner Lehrtools (z. B. E-Learning, interaktive Kurse, MOOCs) auf den Umgang mit bioterroristischen Lagen vorzubereiten.

Fazit der Sitzung: Es gibt eine Vielzahl hervorragender Aktivitäten, durch die sowohl bestehende Fähigkeitslücken klar identifiziert werden können als auch der Mehrwert der Zusammenarbeit über die Sektoren hinaus festgestellt werden konnte. Eine bessere Zusammenarbeit zwischen Sicherheits- und Gesundheitsbehörden, auch supranational, ist Voraussetzung für einen wirksamen Schutz gegen bioterroristische Ereignisse.

Sitzung L – Innovative Tools for Medical Bio-Reconnaissance

Thema dieser sehr diversen Sitzung waren verschiedene Aspekte der mobilen B-Aufklärung. Zunächst berichtete **Scott Holowachuk** vom DRDC (Kanada) in seinem Keynote-Vortrag über die jährlich in Suffield (Kanada) stattfindende CBRNE-NATO-Übung Precise Response. Im Rahmen dieser Übung arbeitet militärisches Personal sowohl in nationalen Teams als auch internationalen Task Forces zusammen, um verschiedene Szenare aufzuklären, Proben zu nehmen und diese im Feld oder in mobilen Laboren zu untersuchen, womit in einem Mikrokosmos sämtliche Aspekte und Problemstellungen der mobilen B-Aufklärung zusammengefasst werden. Der sehr anschauliche und überaus unterhaltsame Vortrag von Holowachuk bildete somit den idealen Einstieg in das Programm.

Joshua Quick von der University of Birmingham (UK) berichtete im Anschluss über Fortschritte der MinION-basierten Sequenzierung im Feld. Der Fokus lag dabei auf der Sequenzierung von viralen Erregern und den Herausforderungen, die Probenmaterial und DNA-Aufreinigung hier stellen. Es wurden unter anderem Ergebnisse von Feldsequenzierungen aus dem Ebola-Ausbruch in West-Afrika (2014) und dem Zika-Ausbruch in Brasilien (2015) gezeigt.

Am Stand des Instituts für Mikrobiologie konnten sich die Konferenzteilnehmenden über die Forschungsthemen und Aktivitäten des Instituts informieren.

Lars Ullerich von GNA Biosolutions, München, präsentierte die neue Geräteplattform Pharos Micro, die mittels eines innovativen technologischen Konzepts, der Pulse Controlled Amplification, eine PCR-Reaktion innerhalb von 10 Minuten durchführen kann. Das Gerät selbst ist sehr klein, leicht und batteriebetrieben und daher ideal für den Feldeinsatz geeignet.

Kathleen S. Quinn (DTRA, USA) stellte ein Projekt zur Entwicklung von SWAP-C-reduzierten Sensoren zur Detektion von biologischen Gefahren vor. Sie sind besonders klein, leicht, energieverbrauchsarm und kostengünstig (size, weight, power and cost).

Im letzten Vortrag berichtete **Sibylle Pagel-Wieder** von Miprolab, Göttingen, über die Entwicklung eines Lateral-Flow-basierten Schnelltests zum Nachweis des F1-Antigens des Pesterregers *Yersinia pestis* in Kooperation mit dem InstMikroBioBw.

ZIMM-Symposium

Im Rahmen der 16. MBDC fand mit den Sitzungen M und O auch wieder ein infektiologisches Kolloquium des Zentrums für Infektionsmedizin München (ZIMM) statt.

Teilnehmende aus 58 Nationen tauschten ihre Erkenntnisse zu aktuellen Problemen und Fragen aus – z. B. auf dem Gebiet der Epidemiologie, wie hier zum Problem der Verbreitung von Zecken und durch diese übertragene Krankheitserreger durch den Vogelzug zwischen Afrika und Europa.

Sitzung M – Ticks and Tick-borne Encephalitis

In diesem Teil des ZIMM-Symposiums wurde das Thema Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) von allen Seiten beleuchtet. Zu Beginn gab **Oberfeldarzt Privatdozent Dr. Gerhard Dobler** aus dem InstMikroBioBw, der gleichzeitig auch Chair der Sitzung war, eine Übersicht zur aktuellen FSME-Situation in Deutschland. Im Auditorium wurden die Ursachen für den Anstieg der FSME-Fälle in Deutschland und den Nachbarstaaten diskutiert. Anschließend berichtete **Johannes P. Borde**, ein niedergelassener Infektiologe aus einem FSME-Hochendemiegebiet, über Erfahrungen aus der Praxis bei der Behandlung von FSME-Patienten und zu Langzeitfolgen nach durchgemachter FSME-Infektion. **Horst Buxmann** vom Universitätsklinikum Frankfurt stellte einen hochinteressanten Fall einer FSME-Infektion in der Schwangerschaft und die Folgen für das ungeborene Kind vor. Im Vortrag von **Lidia Chitimia-Dobler** wurde anhand der Verbreitung der verschiedenen Zeckenspezies in Deutschland diskutiert, mit welchen Zecken-übertragenen Erkrankungen in der Zukunft zu rechnen ist.

Sitzung O – Case Reports / Interactive Voting Session

Fünf hochspannende Fallberichte aus der Diagnostik und klinischen Infektiologie wurden im zweiten Teil des ZIMM-Symposiums vorgestellt. Das Publikum hatte dabei die Möglichkeit, über ein elektronisches Abstimmungssystem zu Fragen während der Vorträge interaktiv Stellung zu nehmen. Hierbei wurden das diagnostische Vorgehen, mögliche Differenzialdiagnosen und Besonderheiten der gefundenen Erreger abgefragt. Die Statistiken der vom Publikum ausgewählten Antworten wurden den Vortragenden direkt präsentiert, wodurch eine rege Diskussion der Fälle zwischen den Dozenten, den Moderatoren und dem Publikum zustande kam. Unter den Fällen befanden sich eine fatal verlaufene HSV-Enzephalitis nach einer Reise nach Gambia, eine Borna-Virus-Enzephalitis aus dem Klinikum Traunstein, eine Toskana-Virus-Infektion nach Italien-Reise und eine in Deutschland erworbene Brucellose. Zudem wurde erstmals auch ein veterinärmedizinischer Fall präsentiert. Hierbei handelte es sich um eine Anthrax-Infektion bei einem Pferd aus Polen.

Bei allen Fallpräsentationen war das Publikum bis zum Schluss involviert, und aufgrund der ungewöhnlichen Fälle wurde die jeweilige Auflösung mit großer Spannung erwartet. Beide Sitzungen wurden zusätzlich zu den MBDC-Teilnehmenden auch von zahlreichen Fachkolleginnen und -kollegen aus der Münchner Ärzteschaft besucht, die über das ZIMM-Sekretariat eine Einladung für diese besondere Veranstaltung erhalten hatten.

Sitzung N – Global Partners in Biosecurity

Ziel dieser Sitzung war es, Einblicke in das Deutsche Biosicherheitsprogramm zu vermitteln. Dieses wurde 2013 vom Auswärtigen Amt initiiert. Deutschland setzt in verschiedenen Ländern im Rahmen der Globalen Partnerschaft der G7-Nationen gegen die Verbreitung von Massenvernichtungswaffen und -materialien nachhaltige Projekte im Bereich der Biosicherheit um. Die Sitzung wurde von der Programmdirektorin des Deutschen Biosicherheitsprogramms, **Ruth Surkau** vom Auswärtigen Amt, und Privatdozentin **Dr. Sandra Eßbauer** vom InstMikroBioBw geleitet. Im Rahmen von sechs Fachvorträgen wurden die Inhalte und internationalen Schwerpunkte dieses Programms exemplarisch beleuchtet.

Im ersten Vortrag trug **Rym Benkhalifa** (Pasteur Institut Tunis, IPT) über die seit 2014 bestehende Zusammenarbeit des IPT und

des RKI, Berlin, im Bereich Biosicherheit vor. Gemeinsam haben die beiden Institute Trainingseinheiten für das IPT und zudem Doktorandenkollegs durchgeführt. Inzwischen hat sich ein festes Trainingsprogramm am IPT etabliert, welches für Tunesien einzigartig ist und auch auf weitere Gesundheitseinrichtungen im Land übertragen werden kann. Im Rahmen der Zusammenarbeit wurden die Kapazitäten des IPT im Bereich der Diagnostik von hochpathogenen Bakterien und Viren gestärkt und vor allem auch neue molekularbiologische Nachweismethoden etabliert. Eine wichtige Errungenschaft, um dem Missbrauch von hochpathogenen Erregern (Biosecurity, Dual Use) vorzubeugen, ist die erfolgreiche Etablierung eines Verhaltenskodexes im Rahmen der Zusammenarbeit von IPT, RKI und dem Biomedizinischen Ethikkomitee des IPT. Der Referent erläuterte am Ende seines Vortrages, dass es viele weitere Herausforderungen gebe und im Bereich hochpathogener Erreger und Biosicherheit eine stetige Bündelung von Kompetenz, Erweiterung des Wissens und der Fachkenntnis sowie der Ressourcen notwendig sei.

Nach einer angeregten Diskussion stellte **Iris Andernach** (RKI) den zahlreichen Zuhörern die Zusammenarbeit des RKI mit dem National Health Laboratory in Khartoum vor. Es handelt sich dabei um das nationale Gesundheitsinstitut des Sudan, das alle staatlichen Gesundheitslabore koordiniert. In diesem Projekt werden Maßnahmen zur Biosicherheit (Biosafety & Biosecurity) auf nationaler, staatlicher und Institutionsebene eingeführt. Dies erfolgt durch die Implementierung von Trainingseinheiten und die Einführung eines Managementsystems, um die Risiken beim Umgang mit hochpathogenen Erregern zu minimieren. Die Referentin erläuterte das Vorgehen, das mit einer intensiven Ausbildung im Bereich Biosicherheit für acht staatliche Labore begann. Die ausgebildeten Personen fungieren im weiteren Projektverlauf als Multiplikatoren und Verantwortliche zur Einführung weiterer Maßnahmen im Bereich Biosicherheit. Des Weiteren wurden dann diese Verantwortlichen im Bereich Biosicherheit theoretisch und praktisch in einer „Train-the-Trainer"-Workshopreihe auch didaktisch weiter ausgebildet. Dabei wurde das Training an die Gegebenheiten im Sudan angepasst und, gemeinsam von Deutschland und dem Sudan koordiniert, auch technisch unterstützt. Andernach hob am Ende des Vortrags hervor, dass die gemeinsamen Aktivitäten im Bereich Biosicherheit im Sudan sehr erfolgreich seien, da dadurch eine enge Vernetzung der Verantwortlichen gestärkt werde.

Die Sitzung wurde dann von **Hosny El-Adawy** vom Friedrich-Loeffler-Institut in Jena weitergeführt, der über die Stärkung globaler Netzwerke zum Nachweis von B-Waffen-fähigen Erregern durch den Aufbau von Netzwerken zur Biosicherheit in Pakistan, Ägypten und der Ukraine berichtete. Das Projekt beschäftigt sich vor allem mit zoonotischen bakteriellen Infektionen in Nutztieren und in Menschen in diesen drei Ländern. Ziel ist es, akkurate diagnostische Methoden zu etablieren und effektive Strategien zu entwickeln, um die dadurch ausgelösten Erkrankungen zu bekämpfen und zu kontrollieren.

Im darauffolgenden Vortrag stellte **Bourema Kouriba** das Ertüchtigungsprojekt G5 Sahel und die dabei auftretenden Herausforderungen und Perspektiven vor. Dieses Projekt wurde 2014 nach dem Ebola-Ausbruch in Afrika initiiert, da es in den G5-Sahel-Staaten sehr limitierte diagnostische Fähigkeiten und auch nur in Mali ein Biosicherheitslabor der Schutzstufe 3 gibt. In Mali wurde durch das InstMikroBioBw in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ) ein mobiles Labor an die Fondation Mérieux Lyon und das Centre d'Infectiologie Charles Mérieux du Mali übergeben. Eine Reihe von Trainingseinheiten wurde durchgeführt. Das Biosicherheits-Netzwerk in den G5-Sahel-Staaten wurde 2016 begonnen. Beteiligt sind hierbei das Centre Muraz (Burkina Faso), das Centre d´Infectiologie Charles Mérieux du Mali (CICM, Mali), das Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP, Mauretanien), das Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES, Niger) und das Gesundheitsministerium im Tschad. Ziel des Netzes ist es, die Kooperation der Staaten auf dem Gebiet Biosicherheit zu verbessern. Dies erfolgt durch Technologietransfer im Bereich der Diagnostik von Infektionen durch hochpathogene Krankheitserreger. Im Jahr 2018 wurde ein weiteres mobiles Labor an die G5-Sahel-Staaten offiziell übergeben. Je zwei Wissenschaftler aus jedem Land nahmen an entsprechenden Trainings teil. Die professionelle Handhabung des Materials wurde überdies in Feldübungen trainiert.

Im Rahmen des Deutschen Biosicherheitsprogramms wurde am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) ein Stipendienprogramm zur Bildung von Fähigkeiten im Bereich Biosicherheit etabliert. **Eva Mertens** (BNITM) gab in ihrem Vortrag einen Überblick über dieses „Global Partnership Initiated Biosecurity Academia for Controlling Health Threats" (GIBACHT)-Programm. Seit dem Jahr 2014 wurde zum achten

Die „Biosecurity-Lounge" stand für Besprechungen und auch spontane Meetings zur Verfügung, die sich oftmals im Anschluss an die Vorträge ergaben.

Mal ein einjähriges Trainingsprogramm im Bereich Biosicherheit für Postgraduierte aus dem Gesundheitswesen aus Afrika, dem Mittleren Osten und Zentralasien angeboten. Dies erfolgte in Zusammenarbeit des BNI, des RKI, des Swiss Tropical and Public Health Instituts und des „African Field Epidemiology Networks“ (AFENET). Das Training besteht aus 20 E-Learning-Modulen, drei Workshops und Gruppenarbeit zu Fallberichten mit insgesamt etwa 180 Stunden Lehre pro Teilnehmendem. Bislang wurden 64 Stipendiaten aus 11 Ländern trainiert. Sie dienen als Multiplikatoren in den Heimatländern. Viele Teilnehmende haben danach Biosicherheitstrainings in ihren Heimatländern etabliert.

Zu guter Letzt stellte **Dewi I. Puradiredja** (BNITM) die E-Learning-Plattform „German Online Platform for Biosafety and Biosecurity“ (GO4BSB) vor, die im Rahmen des Biosicherheitsprojektes in einer Kooperation von BNI, RKI, FLI und dem InstMikroBioBw etabliert wurde. GO4BSB soll das Bewusstsein für biologische Risiken erhöhen. Biosicherheitsrelevante Themen sind Inhalt der E-Learning-Plattform, die auch interdisziplinäres Zusammenarbeiten fördert. Um Sprachbarrieren zu überwinden, werden Module in vier Sprachen (Englisch, Französisch, Russisch und Deutsch) hinterlegt.

Sitzung P – Zoonotic Diseases: A Global Health Problem

Obwohl an vorletzter Stelle des Programms angesetzt, füllte die Sitzung über die globale Bedeutung der Zoonosen das Auditorium Maximum am dritten Konferenztag nochmals fast vollständig. Die beiden Sitzungsvorsitzenden **Prof. Dr. Jens Teifke** vom Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems, und **Oberfeldarzt Privatdozent Dr. Gerhard Dobler** vom InstMikroBioBw konnten Vorträge über zoonotische Infektionskrankheiten ankündigen, die vier Kontinente berührten.

In seiner Keynote Lecture ging **Dennis Bente** (University of Texas Medical Branch, UTMB Galveston, USA) auf Übertragungsmechanismen des Krim-Kongo-Hämorrhagischen-Fieber-Virus ein. Dabei zeigte er konkret auch die Verbindungen der experimentellen Laborarbeit und der Feldarbeit in der Türkei auf.

Martin H. Groschup (Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems) ging auf das brandaktuelle Thema des erstmaligen Auftretens von West-Nil-Virus in Deutschland ein. Sein Überblick umfasste die aktuellen Nachweise des Virus in Vögeln, ging jedoch auch auf den ersten autochthon in Deutschland erworbenen West-Nil-Fieber-Fall ein.

Voahangy Andrianaivoarimanana vom Institut Pasteur de Madagascar berichtete mit beeindruckenden Bildern von den Pestausbrüchen der letzten Jahre in Madagaskar und stellte epidemiologische Daten des landesweiten Ausbruchs von 2017 vor. **Gilbert J. Kersh** vom CDC (USA) berichtete über die aktuelle epidemiologische Situation zum Q-Fieber in den USA. **Sally Jane Cutler** von der University of East London präsentierte neue Feld- und Labordaten zu einer neuen Rückfallfieber-Borrelienart, *Borrelia kalaharica*, die in Nigeria entdeckt wurde, und ihren vermutlichen Überträger, die Lederzeckenart *Ornithodoros savignyi*.

Die beiden letzten Vorträge der Sitzung waren jungen Wissenschaftlern vorbehalten, die Ergebnisse ihrer Doktorarbeiten vorstellten. **Nur Tukhanova**, ein über das Deutsche Biosicherheitsprogramm geförderter Student des Internationalen PhD-Programms der LMU München, stellte die Daten seiner epidemiologischen Untersuchungen zum Vorkommen von Hantaviren und deren Bedeutung als Ursache fieberhafter Infektionen in Kasachstan vor. Abschließend präsentierte **Giulia Lemhöfer** (InstMikroBioBw), eine vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung geförderte Promotionsstudentin, ihre epidemiologischen und molekularbiologischen Ergebnisse zum zunehmenden Auftreten des FSME-Virus in Bergregionen Deutschlands, Österreichs und Italiens.

Sitzung Q – Special Picks

Die letzte – und dennoch erfreulich gut besuchte – Sitzung der MBDC 2018 gehörte den sogenannten „Special Picks“-Vorträgen, die vom Scientific Advisory Board als interessant und qualitativ hochwertig eingestuft wurden, jedoch keiner der thematisch festgelegten Fokus-Sitzungen zugeordnet werden konnten. Die zahlreichen Zuhörer und Zuhörerinnen sollten nicht enttäuscht werden. Acht spannende Vorträge zu äußerst unterschiedlichen Themen erwarteten sie.

Eröffnet wurde die Sitzung mit einem Vortrag über Krim-Kongo-Hämorrhagisches-Fieber-Fälle im Kosovo zwischen 2013 und 2018. Zu den insgesamt 33 Fällen wurden epidemiologische Daten, Übertragungsketten und klinische Daten präsentiert. Weitere Vorträge befassten sich mit Rift-Valley-Fieber in Kamerun und der Seroprävalenz von *Francisella tularensis* in Wildschweinen in der Ukraine.

Zu den Highlights der Sitzung gehörte der Vortrag von **Patrick Soentjens** aus Brüssel, der über die positiven Erfahrungen mit der Phagentherapie am dortigen Queen-Astrid-Militärhospital berichtete. Neben Einblicken in die Phagenproduktion und Hintergründen zur Funktionsweise wurden verschiedene erfolgreiche Behandlungen und Fallverläufe geschildert. In Anbetracht der wachsenden Zahl von Infektionen durch multiresistente Bakterien wird die Phagentherapie in der Zukunft sicher eine zunehmend wichtige Rolle spielen.

Ebenfalls sehr interessant war der Vortrag über die Inaktivierung von Pathogenen mittels Low-Energy-Electron-Irradiation von **Sebastian Ulbert** vom Fraunhofer-Institut IZI, Leipzig. Die Methode hat viele potenzielle Anwendungsmöglichkeiten in der Vakzine-Herstellung. Die Sitzung endete mit einem spannenden und sehr gut präsentierten Vortrag von **Rosina Ehmann** aus dem InstMikroBioBw über die Erstbeschreibung eines neuen dem *Molluscum-contagiosum*-ähnlichen Virus.

Posterpräsentation

Auf 154 wissenschaftlichen Postern konnten Teilnehmende aus nahezu allen vertretenen Nationen ihre aktuellen Forschungsergebnisse vorstellen und diskutieren. Es zeigte sich, dass dieses Format sehr gut dazu geeignet ist, die eigene Arbeit detailliert und vor Ort nachlesbar vorzustellen. Die Diskussionen in kleinen Gruppen oder auch ein bilateraler Austausch mit den Autorinnen und Autoren der Poster erwiesen sich als sehr fruchtbar. Neue Ideen – auch für eine zukünftige gemeinsame Arbeit – wurden hier in vielen Fällen „geboren“.

Bei der Fülle der hochwertigen wissenschaftlichen Poster war es für die Sitzungsvorsitzenden unter Leitung der Jury (**Generalarzt Dr. Hans-Ulrich Holtherm**, Direktor Wehrmedizinische Wissenschaft und Fähigkeitsentwicklung Sanitätsdienst, **Oberstarzt Prof. Dr. Zöller**, Leiter des InstMikroBioBw und **Oberstveterinär Prof. Dr. Hermann Meyer**, stellvertretender

Verleihung der Posterpreise durch (oberes Bild, von links) Generalarzt Dr. Holtherm, Oberstarzt Prof. Dr. Zöller und Oberstveterinär Prof. Dr. Meyer an Emma Kennedy (oben), Erik Salaneck (unten links) und Lilia Bachstein (unten rechts)

Leiter des InstMikroBioBw) keine einfache Aufgabe, über die drei Gewinner der Poster-Awards zu entscheiden.

Letztlich wurde **Emma Kennedy** vom National Infection Service, Public Health England, für ihre Arbeiten zur Entwicklung einer Vakzine gegen Lassa-Fieber mit dem ersten Preis ausgezeichnet. Die Ausbreitung von Zecken – und durch diese übertragene Infektionskrankheiten – die von Zugvögeln aus den Überwinterungsgebieten in Afrika eingeschleppt werden, untersuchte das Team um **Erik Salaneck** vom Zoonosis Science Center der Uppsala University, Schweden. Hierfür wurde der zweite Preis im Posterwettbewerb vergeben.

Lilia Bachstein vom InstMikroBioBw und das Autorenteam aus Portugal und den USA entwickelten eine neue Methode, mit der *B. anthracis* rasch und mit höchster Zuverlässigkeit von anderen *Bacillus*-Spezies – auch in gemischten Kulturen – differenziert werden kann. Diese Arbeit wurde mit dem dritten Preis gewürdigt.

Extended Abstracts der drei Siegerposter sind in dieser Ausgabe der Wehrmedizinischen Monatsschrift abgedruckt.

Abschluss und Ausblick

Mit den Schlussworten des scheidenden Tagungspräsidenten, Oberstarzt Prof. Dr. Zöller, endete die MBDC 2018 schließlich nach einem vielfältigen, anstrengenden, aber auch hochinteressanten Programm. Einmal mehr hatte sich die Medical Biodefense Conference als der weltweit führende Kongress auf dem Gebiet des medizinischen B-Schutzes präsentiert. Alle Teilnehmenden konnten eine Fülle neuen Wissens, neuer Ideen und neuer wissenschaftlicher Kontakte und Freundschaften mit nach Hause nehmen.

Nach der Konferenz ist vor der Konferenz – für das Team des InstMikroBioBw, die Ergebnisse und Erfahrungen aus der MDBC 2018 auszuwerten und sich erste Gedanken über die MDBC 2020 zu machen.

Bilder (soweit nicht anders vermerkt): InstMikroBioBw

Oberregierungsrätin Dr. Katrin Zwirglmaier

E-Mail: katrinzwirglmaier@bundeswehr.org

Neue Konzepte in der Wirkstoffforschung und Arzneimittelentwicklung

Ein innovativer Lösungsansatz auch für den medizinischen B-Schutz und hochkontagiöse Erkrankungen?

Nina Passoth

Bedrohungsszenarien durch Bioterrorismus und die potenzielle Nutzung biologischer Waffen im militärischen Setting wie auch gegen die Zivilbevölkerung stellen die Staatengemeinschaft vor große Herausforderungen. Hervorgegangen aus der US-amerikanischen Bedrohungslage des 11. September 2001 und den hierauf folgenden Anthrax-Anschlägen ließen Präsident George W. Bush anlässlich der Unterzeichnung des Project BioShield Act 2004 zu dem Ergebnis kommen: „We refuse to remain idle when modern technology might be turned against us. We will rally the great promise of American science and innovation to confront the greatest danger of our time."

Im Jahr 2006 wurde im U.S. Department of Health and Human Services (HHS) die Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) eingerichtet, um einen integrierten, systematischen Ansatz zur Entwicklung und zum Vertrieb der erforderlichen Impfstoffe, Medikamente, Therapien und diagnostischen Verfahren für medizinische Notfälle in der Bevölkerung zu schaffen. Autorisiert durch den All-Hazards Preparedness Reauthorization Act (2013) und den Project BioShield Act sowie den Pandemic and All-Hazards Act (2006) betreut die BARDA mehrere Initiativen, um eine verlässliche Finanzierungsquelle für die Beschaffung von Gegenmaßnahmen gegen bioterroristische Kampfstoffe zu eröffnen und eine Art der „Notfallbefugnis" erteilen zu können. Das Budget beträgt 415 Mrd. USD/Geschäftsjahr (2014-2018) plus 2,8 Mrd. USD für 5 Jahre BioShield.

Allerdings zeigt sich, dass trotz dieser Investitionsmaßnahmen bei einer Vielzahl B-waffenfähiger Organismen und Erregern hochkontagiöser Erkrankungen noch immer wenig Möglichkeiten zur Prävention und Therapie verfügbar sind.

Status quo der medizinischen Optionen bei hochpathogenen Erregern

Bacillus anthracis und MDR *B. anthracis*	➔ Neu lizensierter „alter" Impfstoff
Burkholderia mallei und *B. pseudomallei*	➔ Kein Impfstoff
Clostridium botulinum Toxin	➔ Neu lizensierter pentavalenter Impfstoff
Ebola-Virus	➔ Neuer experimenteller Impfstoff
Francisella tularensis	➔ Kein Impfstoff
Marburg-Virus	➔ Kein Impfstoff, keine antivirale Therapie
Pandemische Influenza	➔ Neue Ansätze in der Entwicklung
Rickettsia prowazekii	➔ Kein Impfstoff
Variola-Virus	➔ Neu lizensiertes Virostatikum und Impfstoff
Yersinia pestis	➔ Kein Impfstoff

(Quelle: Biotechnology Innovation Organization, InstMikroBioBw)

Bereits 2005 hatte das US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) kritisch angemerkt, dass eines der größten Hindernisse bei der Entwicklung spezifischer Therapeutika die mangelnde Beteiligung der Pharmaindustrie sei. Die Expertise der Industrie müsse daher wirksamer in die Entwicklung von Medikamenten gegen biologische Agenzien einbezogen werden. Wichtig sei, den Prozess bis zur Marktreife zu verkürzen, indem eine zentrale Stelle alle Beteiligten, einschließlich akademischer Institutionen, Regierungsbehörden und der privaten Wirtschaft, entsprechend eines Planes koordiniere.

Bottom-up-Ansatz in F&E – zellbasierte Screeningmethoden statt target-fokussierten Ansätzen

Wie durch die partnerschaftliche Zusammenarbeit mit akademischen Einrichtungen und biopharmazeutischen Unternehmen gemeinsam vielversprechende Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in die Entwicklung neuer Medikamente übertragen werden können, erläutert Dr. Bert Klebl, Geschäftsführer des Lead Discovery Center (LDC), Dortmund.

Nina Passoth: *Herr Dr. Klebl, Sie sehen es als Ihre Mission, exzellente Grundlagenforschung zum Patienten zu bringen. Wo liegen die Herausforderungen und welche Lücken gilt es zu schließen?*

Dr. Bert Klebl: Eine der großen Herausforderungen liegt darin, dass sich die Vorstellungen und Vorgehensweisen in der akademischen wie industriellen Forschung stark unterscheiden: Während die akademischen Einrichtungen innovative und publizierbare Forschung betreiben wollen und auch müssen, ist die Pharmaindustrie traditionell eher risikoavers und marktorientiert. Da die pharmazeutischen Unternehmen mittlerweile viele ihrer Forschungsabteilungen geschlossen oder zumindest drastisch reduziert haben, müssen neuartige Projekte zur Befüllung der Projektpipelines allerdings nahezu zwangsweise aus der öffentlichen Forschung kommen. Diese Lücke hat die Max-Planck-Gesellschaft frühzeitig erkannt und 2008 mit dem LDC ein „Wet Translational Research Center" ins Leben gerufen. Exzellente Grundlagenforschung und Kommerzialisierung eines neuartigen Wirkstoffkandidaten aus dieser Grundlagenforschung kann sich hier der interdisziplinären Expertise der frühen Wirkstoffforschung bedienen. Dies gelingt für ein neuartiges Projekt in der Regel dann, wenn die biomedizinische Grundlagenerkenntnis in einen neuartigen Wirkstoffkandidat transformiert werden konnte. Üblicherweise muss dieser Wirkstoffkandidat in einem therapeutischen Tiermodell aktiv sein, um das Interesse der Pharmaindustrie bzw. von Investoren wecken zu können. Dieser Transformationsprozess dauert typischerweise mehrere Jahre und erfordert mehrere Millionen Euro pro Ansatz. Mit der erfolgreichen Verpartnerung ist die halbe Entwicklungszeit für die Generierung eines neuartigen Wirkstoffs geleistet. Die zweite Hälfte wird unter der Leitung der Großindustrie bzw. von potenten Investoren durchgeführt und zur Marktreife getrieben. Aktuell ist die größte Herausforderung die Finanzierung dieser ersten Hälfte, der Phase der Wirkstoffforschung. Die (prä)klinische Entwicklung wird danach üblicherweise in der Privatwirtschaft abgebildet.

Passoth: *Das LDC hat sich eine eigene Entwicklungsstrategie auferlegt. Wie sieht dieser Ansatz aus – wie grenzen Sie sich gegenüber der „herkömmlichen" Wirkstoffentwicklung ab – und ist die Methode für alle Wirkstoffklassen/Indikationen geeignet?*

Dr. Klebl: Prinzipiell können alle Fragestellungen der Wirkstoffforschung in unserem integrativen und kooperativen Ansatz durchgeführt werden. Die LDC-Entwicklungsstrategie besticht durch die kooperative Bearbeitung der Projekte, zusammen mit den akademischen Ideengebern und Therapieexperten.

Am LDC haben wir die Kombination der notwendigen Disziplinen aus Biologie, Chemie, Pharmakologie und Automatisierung unter einem Dach aufgebaut. Dabei gibt es keinen speziellen Indikationsfokus, zumal die Wirkstoffprojekte sich zum Teil im Laufe ihrer Entwicklung datengetrieben auch neue Indikationsbereiche erschließen können. Das therapeutische Know-how bringt in der Regel der akademische Ideengeber mit. LDC versteht sich dabei als der Ingenieurs-Teil der Wirkstoffforschung, der sich in die Hand der forschenden Biologen und Mediziner gibt. Dies funktioniert vor allem deswegen, weil wir den

akademischen Partner als den weltweiten Experten auf seinem Gebiet eng in das jeweilige Projekt einbinden sowie am Erfolg des Projektes teilhaben lassen. Insgesamt mündet das für uns in eine sehr große Flexibilität in Projektaufnahme, -durchführung und -kommerzialisierung, kombiniert mit einer niedrigen Ausfallrate.

Passoth: *„Innovative anti-influenza drugs excluding viral escape" – kurz ANTIFLU – beschreitet ebenfalls neue Wege und berücksichtigt dabei insbesondere den starken Selektionsdruck, unter dem Viren mit ihrer entsprechend hohen Mutationsrate stehen. Welche Konsequenzen lassen sich hieraus für neue Therapeutika ableiten?*

Dr. Klebl: Das Ziel dieses EU-geförderten Projekts war es, die Grundlage für eine innovative Medikamentierung gegen die Virusgrippe Influenza zu schaffen. Dabei wurden nicht Zielmoleküle des Virus adressiert, sondern Proteine der Wirtszellen, die die Viren für ihre Replikation brauchen. Da Viren wegen des starken Selektionsdrucks eine hohe Mutationsrate haben, entstehen jedes Jahr neue Virenstämme, die z.B. die saisonalen Grippewellen verursachen. Impfungen und antivirale Medikamente sind gegen dieses Phänomen relativ machtlos.
Im ANTIFLU-Projekt haben wir Wirtszellfaktoren mithilfe chemischer Moleküle gehemmt, die für das Überleben und die Replikation von Viren erforderlich sind. Diese Verbindungen mussten hinsichtlich Potenz, Spezifität und pharmakokinetischer Eigenschaften optimiert und letztlich auf Wirksamkeit in verschiedenen Influenza-Replikationstests getestet werden. Voruntersuchungen unseres Partners Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie haben zur Identifizierung der lysosomalen vATPase als neue Zielstruktur identifiziert. Influenzaviren brauchen das saure Milieu des Lysosoms für ihre Replikation. Hemmer der vATPase verhindern die Ansäuerung des Lysosoms und damit die Freisetzung der Viren.
Im Rahmen von ANTIFLU haben wir Startpunkte in einem Hochdurchsatzscreen gefunden. Diese chemischen Startpunkte wurden medizinalchemisch in hochpotente und spezifische Inhibitoren transformiert. Diese vATPase-Inhibitoren hemmen die Influenzareplikation sowohl in zellulären Infektionsmodellen als auch in einem Mausinfektionsmodell. Sie zeigen, dass Influenza-Infektionen effizient behandelt werden können, indem menschliche Zellfaktoren, die am Lebenszyklus des Virus beteiligt sind, zu Zielstrukturen werden. Die virusintrinsische, hohe Mutationsrate kann auch schlecht zur Resistenzentwicklung gegenüber einer Substanz führen, die am Wirtszelltarget angreift. Auch diese Hypothese wurde in sogenannten Resistenztests erfolgreich bestätigt. Die hier beschriebene alternative Herangehensweise zu einem indirekt wirkenden antiviralen Hemmstoff könnte daher eine vielversprechende, mögliche Behandlungsalternative für Virusstämme darstellen, die resistent gegen existierende anti-Influenza-Medikamente sind. Die Anwendbarkeit dieser gegen Wirtszelltargets gerichteten vATPase-Inhibitoren könnte auch auf andere Virustypen ausgeweitet werden, die vom Lysosom abhängig sind.

Passoth: *Welchen voraussichtlichen Nutzen hat dieses Projekt hervorgebracht, insbesondere mit Blick auf die Verwertbarkeit Ihrer Ergebnisse?*

Dr. Klebl: Es konnten spezifische chemische Wirkstoffkandidaten generiert werden, die aufgrund ihrer multiparametrischen Optimierung die jeweiligen Zielmoleküle bzw. Signalwege potent und spezifisch hemmen. Diese Substanzen können nun als chemische Sonden wieder in der Grundlagenforschung eingesetzt werden und sind allein auf diese Weise ein enormer Gewinn für das jeweilige Forschungsgebiet.
Für das ANTIFLU-Projekt sind wir derzeit auf Partnersuche. Jedoch gelten für Infektionserkrankungen eigene Gesetzmäßigkeiten bzgl. der Kommerzialisierung. Sie sind schwer verwertbar, da neue Antibiotika generell im Verdacht stehen, nicht in hohen Verkaufszahlen zu münden. Ähnliches gilt auch für virale Erkrankungen, wie Influenza, für die es bereits zugelassene Medikamente gibt.

Passoth: *Gerade der B-Schutz fordert ein hohes Maß an Prophylaxe und therapeutischen Optionen – doch hier ist die Lücke zwischen Grundlagenforschung und patientennaher Versorgung besonders groß. Weshalb dauert es so lange, bis die Ergebnisse beim Patienten und somit in der Praxis und/oder im Einsatz angekommen sind? An welchen Punkten kann bzw. muss man ansetzen, um die Lücke zu verringern – Geld allein wird es nicht sein?*

Dr. Klebl: Gerade in der Antibiotika-Forschung gibt es nur geringe Kommerzialisierungsmöglichkeiten – letztlich wird keine Kassenabrechnung möglich sein, wenn ein neues wirksames Antibiotikum unter Umständen als letzte Option in Form von Lagerung und seltenem Einsatz („last resort") vorgehalten werden muss. Hier wäre eine wie auch immer geartete öffentliche Kompensation hilfreich, z.B. ein Vouchersystem für klinische Studien. Ansonsten bleibt die Entwicklung von neuen Antibiotika privatwirtschaftlich uninteressant.
Das gilt natürlich auch in besonderem Maß für den B-Schutz. Speziell für diesen Bereich entwickelte Medikamente werden nur in Ausnahmefällen kommerziell interessant sein. Dennoch ist die Entwicklung von neuen Therapien gleichermaßen aufwendig und kostenintensiv, mit ähnlichen Bedürfnissen an die Fachexpertise der handelnden Personen. Meiner Meinung nach sind die fehlenden Kommerzialisierungsperspektiven ein Haupthemmnis und eigentlich nur durch geeignete öffentliche Finanzierung der Projekte an einem entsprechenden Inkubator, wie z.B. LDC oder CD3 der Katholischen Universität Leuven/Belgien umsetzbar.

Passoth: *Die Max-Planck-Gesellschaft hat das große Problem der Wirkstoff- und Produktentwicklung erkannt und mit dem LDC einen großen Anschub für das Beschreiten innovativer Wege gegeben. Welches waren aus Ihrer Sicht die größten Erfolge, die generiert werden konnten und welche Ziele stehen als nächste an?*

Dr. Klebl: Der größte Erfolg ist die nachhaltige Etablierung des Wirkstoffinkubators bzw. Translationszentrums LDC in der pharmazeutischen Forschung der Gegenwart. Ich glaube, wir haben in der Anfangsphase vielleicht auch intuitiv vieles richtig gemacht und streben jetzt die Verstetigung des Konzeptes an. Dies geschieht u.a. über neue Finanzierungskonzepte, die aufgrund der Erfolge der ersten 11 Jahre LDC möglich geworden sind. Unsere ersten Projekte sind bereits in der klinischen Phase und zeigen Wirkung an Patienten – d.h. wir können, wenngleich noch wenigen, Patienten helfen! Das große Ziel muss daher mehr denn je sein, noch mehr Projekte in die klinischen Phasen und damit letztlich zum Patienten zu bringen. Um diese innovativen Behandlungsoptionen so schnell wie möglich zu den Patienten zu schaffen, verpartnern wir unsere Wirkstoffprototypen sowohl an existierende, kleine und große Pharmaunternehmen, unterstützen aber auch Ausgründungen mit unseren Produkten. Jede neue Behandlungsoption für eine unheilbare Erkrankung ist Erfolg genug. Unser großes Ziel bleibt tatsächlich hervorragende Forschungsergebnisse zu nutzen, um den andauernden Kampf gegen unheilbare Krankheiten zu unterstützen.

Passoth: *Bleibt festzuhalten, dass die erstarkende militärische wie terroristische Bedrohung den medizinischen B-Schutz vor neue Herausforderungen stellt. Gleiches gilt für den zivilen Infektionsschutz bei sog. newly emerging und re-emerging infectious diseases. Es ist Zeit, sich für neue Konzepte in der Wirkstoffforschung und -entwicklung wie auch für innovative Formen der akademisch-industriellen und zivil-militärischen Zusammenarbeit zu öffnen.*

Langfassung des Interviews:
www.instmikrobiobw.de und **www.lead-discovery.de**

Verfasser
Nina Passoth – life sciences communications
Wissenschaftskommunikation & Marketing
Kastanienallee 14, 14050 Berlin
E-Mail: n.passoth@t-online.de

Posterwettbewerb

Development of a vaccine for Lassa fever using Modified Vaccinia Ankara virus as a vector

Emma Kennedy, Stuart Dowall, Sue Charlton, Roger Hewson

National Infection Service, Public Health England, Porton Down, Wiltshire, United Kingdom

Introduction

Lassa fever is a viral haemorrhagic fever caused by Lassa virus and is common throughout Western Africa. It is also the most imported of the viral haemorrhagic fevers into Europe.

There are 300,000 to 500,000 cases per year leading to 5,000 deaths and in outbreaks the mortality rate increases to 40-50 %. Infection is often asymptomatic but symptoms can include: fever, headaches and general malaise, nausea and vomiting, facial swelling, bleeding, shock seizure, deafness, disorientation, coma and death. Ribavirin is used as a post exposure prophylaxis but is only effective when administered early after onset of symptoms; however, difficulty in diagnosis means that treatment is often delayed. Disease progression is rapid and death usually occurs in patients within 14 days after the onset of symptoms.

There is no vaccine for Lassa fever – prevention is based on limiting exposure to the rodent vector (Mastomys natelensis) which persistently sheds the virus in faeces and urine once infected. The rats are so abundant in endemic areas, that it is not possible to completely eliminate them.

Public Health England (PHE) has previously demonstrated success with Modified Vaccinia Ankara (MVA) vaccines expressing proteins to viruses such as Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF), and as such, intend to widen the scope by developing constructs with Lassa virus antigens. The objectives of this study were to:

1. Develop a suitable MVA vaccine expressing the Lassa virus nucleoprotein antigen (MVALassaNP).
2. Investigate the immunogenicity of the vaccine in mice identifying specifically T-cell response using an ELISpot assay and antibody response in an ELISA.
3. Establish a guinea pig model of Lassa.
4. Identify efficacy of a prime or prime/boost vaccine regime followed by a Lassa virus challenge in a guinea pig model.

Methods

Vaccine development: Infection/ transfection of MVA to produce recombinant MVA that expressed the Lassa virus nucleoprotein gene. Serial passage and plaque purification produced a pure recombinant MVALassaNP with no native (MVA wild type) MVA present (see figure 1a).

1. Immunogenicity:

Groups of 6 mice were vaccinated with either:

I. MVALassaNP at 1 x 10^7 pfu/animal on day 0;

II. MVALassaNP at 1 x 10^7 pfu/animal on days 0 and 14;

III. MVA wild-type at 1 x 10^7 pfu/animal on days 0 and 14; and

IV. PBS on days 0 and 14.

Mice were culled on day 28 and spleen and serum removed for generation of splenocytes and serum, respectively (see figure 1b).

2. Disease model of Lassa virus infection in guinea pigs:

10^4 $TCID_{50}$ was serially passaged through guinea pigs. During each passage guinea pigs were observed for clinical signs for 14 days (see figure 1c).

3. Dose determination:

Guinea pigs were infected with Lassa virus at 10^2, 10^3, 10^4, 10^5 $TCID_{50}$. Clinical observations and lethality was recorded for 21 days to determine a suitable challenge dose.

4. Determination of vaccine efficacy in a challenge model:

4 groups of guinea pigs were vaccinated with either:

I. MVALAssaNP at 2 x 10^7 pfu/animal on day 0;

II. MVALassaNP at 2 x 10^7 pfu/animal on days 0 and 14;

III. MVA wild-type at 2 x 10^7 pfu/animal on days 0 and 14; and

IV. PBS on days 0 and 14.

All animals were challenged with 10^3 $TCID_{50}$ Lassa virus 3 weeks following the final vaccination. Clinical scores, weight and temperature were monitored throughout the study. Any animals showing weight loss of 20 % or 10 % with moderate clinical signs were culled on humane endpoint criteria. All remaining animals were removed 21 days post challenge. Liver and spleen were removed from the animals for histology and viral load analysis (see figure 1d).

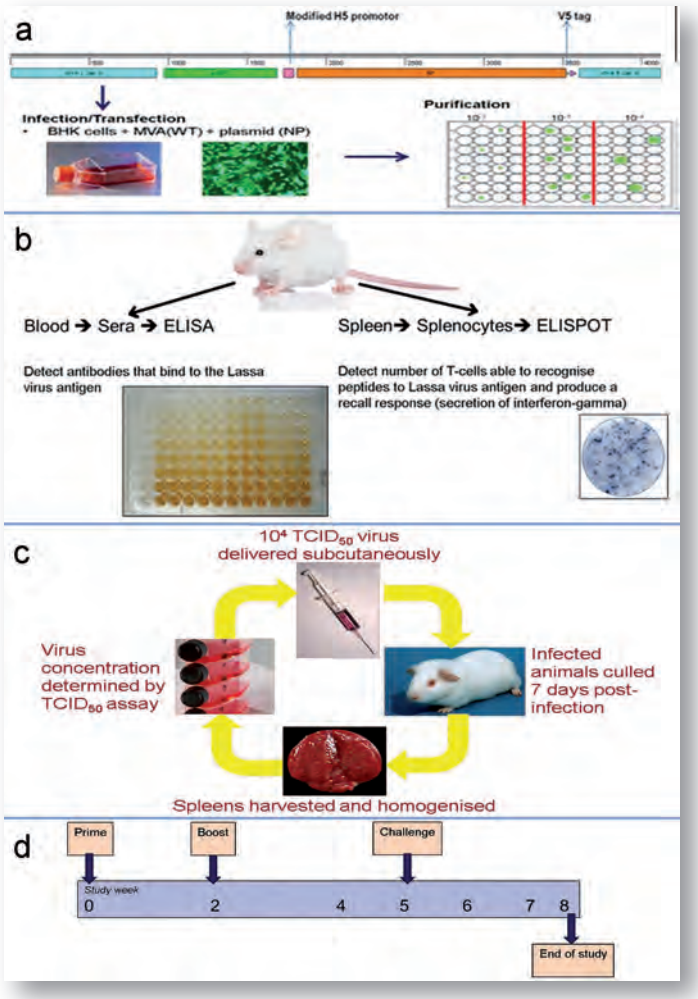


Fig. 1: Methods

Results

1. MVALassaNP vaccine production

- Recombination of Lassa virus nucleoprotein into MVA was successful. Plaque passage confirmed pure recombinant MVALassaNP from passage 2.
- Protein expression was confirmed by Western blot using expression of a V5 tag located downstream of the Lassa NP gene.
- Deep sequencing confirmed sequence congruence to original reference sequence. No SNPs were identified.
- Further analysis of population identified no native (empty) MVA: therefore only recombinant MVALassaNP present.

2. Immunogenicity

- ELISpot: IFN-γ stimulation was detected in the prime MVALassaNP and the prime/boost MVALassaNP vaccinated groups. No responses were detected in either the MVA wild-type or the PBS control groups. Analysis using ANOVA statistical testing suggests both vaccinated groups elicited a significant response compared to the control groups ($P<0.0001$) and the prime/boost vaccinated group offered a significantly improved response compared to the prime only vaccinated group ($P<0.0001$).
- ELISA: The prime/boost vaccinated group offered a significantly increased IgG response compared to the prime only group ($P<0.0001$), however both groups were significantly greater than the control groups ($P<0.0001$) which observed no response to a recombinant Lassa nucleoprotein.

3. Guinea pig disease model

- No clinical disease was observed in any of the animals following challenge with a standard Lassa virus preparation.
- All guinea pigs challenged with passage 2 Lassa virus had laboured breathing with one animal observing further clinical signs.
- Dose determination suggested good lethality for 5×10^4 TCID50 and 1×10^2 TCID50 doses as only 20 % of the animals survived. The lethality for 1×10^3 TCID50 also appeared high with 40 % of animals surviving (however all surviving animals observed clinical signs). This dose was used in the subsequent efficacy studies.

4. Efficacy (example see figure 2)

- Weight: Tukey's multiple comparison test identifies statistically significant differences between vaccinated groups and control groups from day 11 onwards. Control animals start to lose weight from 5 days post challenge. Weights remain consistent in vaccinated groups.
- Temperature: Tukey's multiple comparison test identifies statistically significant differences between vaccinated groups and control groups from day 11. The body temperature of the animals in the vaccinated groups remained consistent for the duration of the study.
- Clinical signs: No signs were observed throughout study in the vaccinated groups. In the MVA wild-type and PBS control groups all animals had clinical signs observed and some animals met humane endpoints.

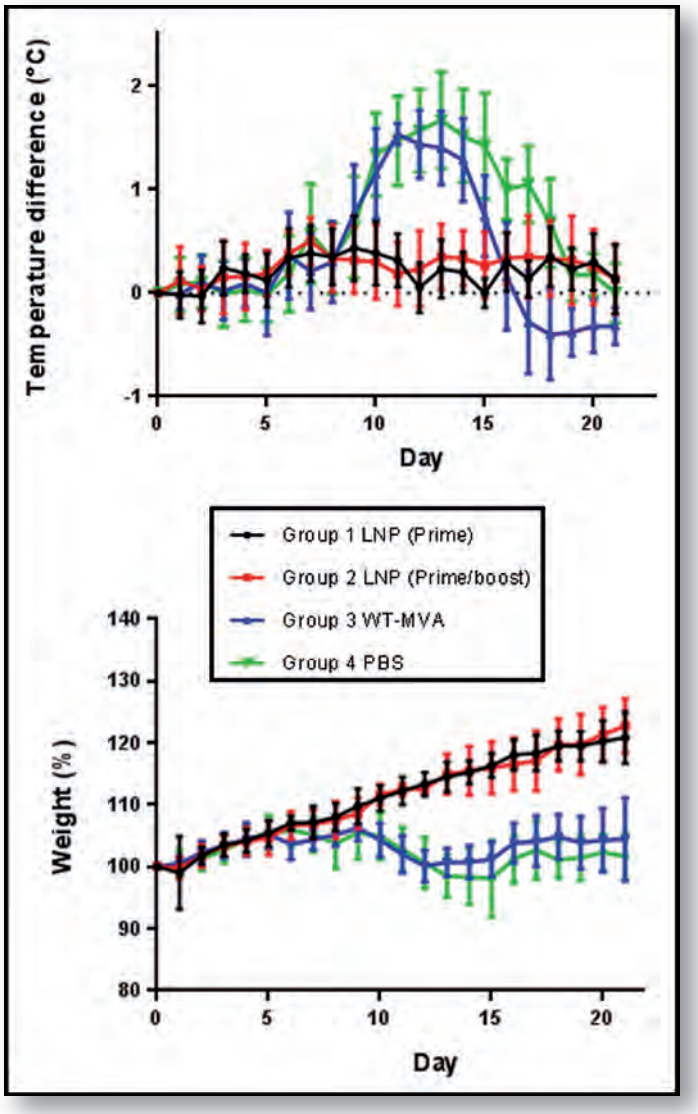


Fig. 2: Clinical signs (weight and temperature difference) in vaccinated (group 1 and 2) and non vaccinated (group 3 and 4) guinea pigs challenged with Lassa virus

Conclusions

MVALassaNP elicits an immune response in mice and offers protection in a Lassa challenge model in guinea pigs.

- A single dose vaccine or a prime and boost vaccine regime will both stimulate an immune response against Lassa virus nucleoprotein in mice, with a significantly greater response elicited by a prime and boost vaccination.
- Stimulation of IFN-γ was identified to two specific regions of the nucleoprotein with slight non-significant responses across the rest of the nucleoprotein.
- Humoral immunity was observed in a single dose vaccination with an increased response in a prime/boost vaccination.
- A single dose vaccine or a prime/boost vaccine regime will offer protection against a Lassa challenge in a guinea pig model.
- MVALassaNP is a suitable vaccine candidate for protection against Lassa infection and is suitable for further preclinical and clinical development.

Acknowledgements

This project was funded by Innovate UK.

The authors would like to thank the Biological Investigations Group at Porton for their work during the project.

Literature

1. Hallam HJ, Hallam S, Rodriguez SE, Barrett ADT, Beasley DWC, Chua A, et al. Baseline mapping of Lassa fever virology, epidemiology and vaccine research and development. npj Vaccines. 2018;3(11):1-12. doi: 10.1038/s41541-018-0049-5.
2. Stittelaar KJ, Kuiken T, de Swart RL, van Amerongen G, Vos HW, Niesters HGM, et al. Safety of modified vaccinia virus Ankara (MVA) in immune-suppressed macaques. Vaccine. 2001;**19**:3700-9.
3. Clegg JCS, Lloyd G. Vaccinia recombinant expressing Lassa-virus internal nucleocapsid protein protects guinea pigs against lassa fever. The Lancet. 1987;**25**(2):186-7.

Emma Kennedy, Research Scientist
E-Mail: emma.kennedy@phe.gov.uk

Das Poster wurde mit dem 1. Preis im Posterwettbewerb ausgezeichnet.

Migratory birds and dissemination of tick-borne pathogens

Erik Salaneck[1,2], T. Hoffman[1], Å Lundkvist[1], Kenneth Nilsson[1], Björn Olsen[1]

[1]Uppsala University, Zoonosis Science Center, Uppsala Sweden

[2]Swedish Armed Forces Centre for Defence Medicine, Gothenburg Sweden

Background and introduction

To investigate the influence of migratory birds on the ecology vector-borne pathogens, we captured northward bound birds, removed ticks which were screened for an array of viruses and bacteria. Crimean-Congo and Alkhurma hemorrhagic fever virus RNA, and spotted fever Rikettsia, Anaplasma and Borrelia species DNA was detected. This pathway may sustain epidemic cycles and also disseminate pathogens to novel areas.

Methods

During springtime northward migration periods in 2009-2010 and 2014-2015, we captured and released 36,893 birds and collected 1.771 ticks, at seven bird observatories in the northern Mediterranean basin (Figure 1). Tick specimens were homogenized, and nucleic acid extracted. Subsequently the samples were subjected to high thorough-put PCR screening methods for both an array of bacterial/parasitic pathogens and an array of viral pathogens. Species identification of the tick specimens was done by morphological as well as molecular methods.

Results

Most of the ticks (88 %) were found to be of the *Hyalomma marginatum* sensu lato complex (see figure 2), presumably *H. marginatum* and *H. rufipes*. *Rickettsia* species from the Spotted Fever Group, mainly *R. aeschlimanni*, were detected in about half of the samples, *Anaplasma* in 3.5 % and *Coxiella* in 0.1 %. RT PCR screening also revealed Crimean-Congo Hemorrhagic fever (CCHF) virus in 3 ticks specimens and Alkhurma hemorrhagic fever (AHF) virus in six.

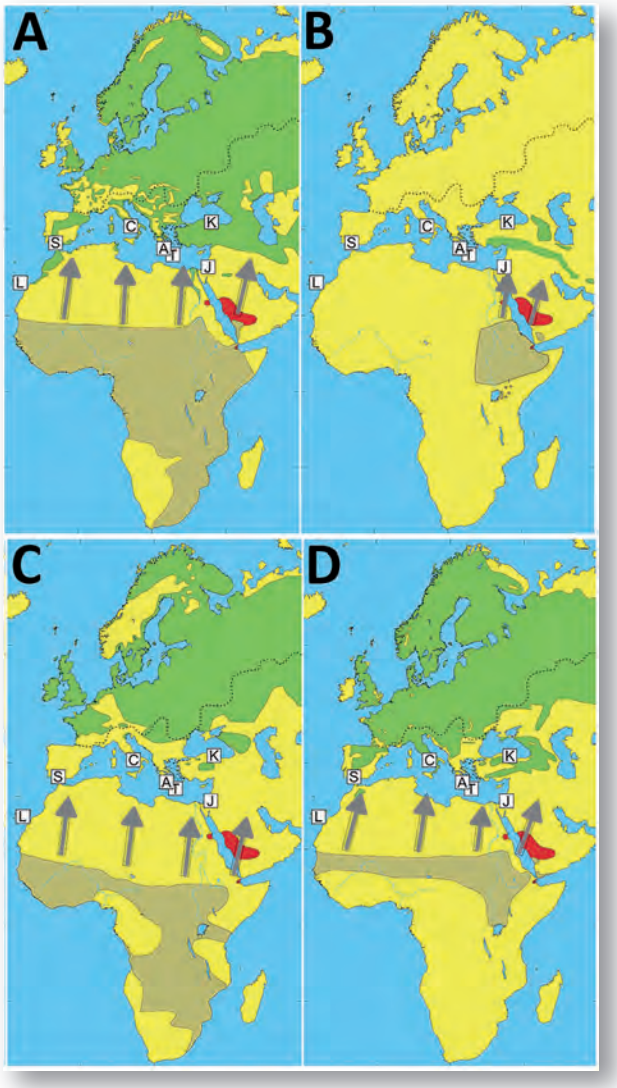


Fig. 1: Wintering (light brown) and breeding (green) areas and springtime migratory routes (arrows) of four bird species: In this example, the endemic area for AHF is shown in red. Dashed line shows the northern geographic boundary of H. marginatum complex ticks. Letters indicate collection sites.

Fig. 2: Hyalomma species tick (Picture: Dr. Giulio Grandi)

Fig. 3: Tick on a female Eurasian golden oriole, *Oriolus oriolus* (Picture: Dr. Thord Fransson)

The birds infested by these ticks were all long distant migrators that winter in sub-Saharan Africa and breed in Europe (example see figure 3). Presumably, the collected ticks had attached to the bird hosts prior to migration from Africa, as the all the observatories are located on where migrating bird likely first touchdown after crossing the Mediterranean. CCHF has recently appeared on the Iberian Peninsula, while AHF has emerged on the Arabian Peninsula during the past two decades and has also appeared sporadically on the western coast of the Red Sea.

Conclusions

Our results indicate that transport of infected ticks could present a method of dispersal of both viral and bacterial tick-borne pathogens and partake in the maintenance of epidemic infection as well as the initiation of mammalian-tick infectious cycles in novel geographical regions. We also propose that surveillance of tick-borne pathogens emanating from endemic areas may also be done by monitoring bird migration.

Literature

1. Hoffmann T, Lindeborg M, Barbouti C et al.: Alkhurma hemorrhagic fever virus RNA in hyalomma rufipes ticks infesting migratory birds, Europe and Asia Minor, Emerging Infectious Diseases 2018; 24(5): 879-882.
2. Lindeborg M, Barboutis C, Ehrenborg C et al.: Migratory birds, ticks, and crimean-congo hemorrhagic fever virus. Emerging Infectious Diseases 2012; 18(12): 2095-2097.
3. Katarina Wallménius, Christos Barboutis, Thord FRansson et al.: Spotted fever Rickettsia species in Hyalomma and Ixodes ticks infesting migratory birds in the European Mediterranean area. Parasit Vectors 2014; 7: 318 (published online 2014; doi: 10.1186/1756-3305-7-318).

For the authors

Dr. Erik Salaneck
E-Mail: erik.salaneck@medsci.uu.se

Das Poster wurde mit dem 2. Preis im Posterwettbewerb ausgezeichnet.

Three Bacillus phage receptor binding proteins specifically detect and bind to cells of *Bacillus anthracis*

Lilia Bachstein[1], Peter Braun[1], Beatriz Serdoura[2], Vincent A. Fischetti[3], Gregor Grass[1]

[1]Bundeswehr Institute of Microbiology, Munich, Germany

[2]University of Coimbra, Coimbra, Portugal

[3]Laboratory of Bacterial Pathogenesis and Immunology, The Rockefeller University, NY, USA

Introduction

Bacillus anthracis, the etiological agent of anthrax disease is typically diagnosed by classical methods such as polymerase chain reaction (PCR), immunological assays or mass spectrometry. Because of the close genetic relationship between *B. anthracis* and other members of the *B. cereus sensu lato* group mis- or questionable identification frequently occurs in diagnostic laboratories. Here we employed host cell-specific receptor binding proteins (RBP) of (pro)phages to develop a microscopy-based method for the facile, rapid and specific detection of *B. anthracis* cells. For this, we genetically constructed recombinant, fluorescent RBP reporter fusions of three different *Bacillus* (pro) phages, which are highly specific for *B. anthracis*: P23+P24 from phage Wip1 [1], Gp14 from phage Gamma [2] and BA4079 from *B. anthracis* lambdoid prophage 03 [2, 3]. RBP fusion reporters were microscopically evaluated against a variety of Bacilli and germinating *B. anthracis* spores.

Material and methods

Cloning

Genes for generation of fusion proteins (NCBI ref.: ABC40466.1, NP_846318.1, YP_008433321.1) and genes of fluorescent proteins were amplified by PCR and cloned into pASG- and pPSG-IBA 105 plasmids (IBA GmbH) as outlined in figure 1.

Expression

Diverse host strains were tested. Eventually, fusions of RBP P23+P24 and BA4079 were produced in *E. coli* ArcticExpress™ (DE3, Agilent) (incubation conditions: 12°C, overnight), Gp14 in *E. coli* LEMO21 (DE3, New England Biolabs) (incubation conditions: 30°C, overnight).

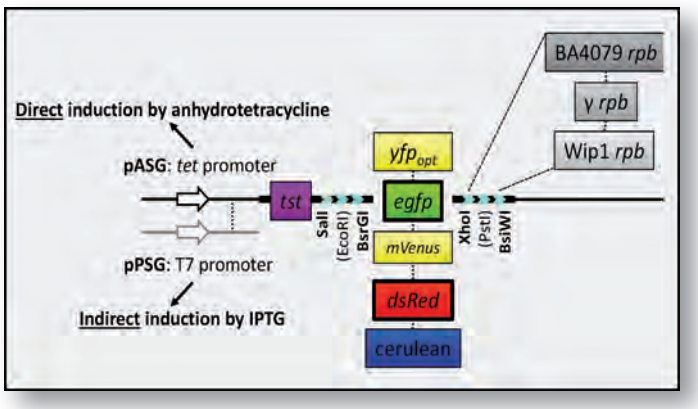


Fig. 1: Schematic overview of gene expression vector systems: pASG- and pPSG-IBA 105 plasmids were amended with different cloning sites and "fluorescence" genes for the construction of C- (and alternatively N-)-terminal phage RBP fusion proteins.

Microscopy

For binding assays, spores as well as vegetative cells of different *B. anthracis* strains (Sterne 34F2, CDC 1014, Pasteur or STI) were used. Spores were incubated for 1 h in brain heart infusion (10 % FCS) to induce germination. Vegetative cells and germinating spores were incubated with RBP fusions for 10 min and analyzed by confocal laser scanning microscopy (Zeiss Axio Observer Z1 700).

Results

Expression of recombinant RBP-fusion proteins was optimized in different *E. coli* strains for each construct. For P23+P24 (phage Wip1) maximum protein yield and good solubility was achieved in *E. coli* strain ArcticExpress™ (DE3). For Gp14 (phage gamma) and BA4079 (lambdoid prophage 03) fusions either *E. coli* LEMO21 (DE3) or ArcticExpress™ (DE3) worked best but recombinant proteins accumulated in inclusion bodies and had to be re-solubilized with 8 M urea (Gp14 fusions) or 1 % (v/v) Triton X100 (BA4079 fusions). When incubated with *B. anthracis* cells, each of the recombinant RBP successfully fluorescently labeled the cell surface of *B. anthracis* in red (shown for dsRed-RBPs; Figures 2-4). None of the tested RBP fusions showed any non-specific labeling when challenged with a subset of closely related *B. cereus s.l.* species or more distantly related bacteria (figure 2). As known from previous works, Gp14 [2] (and related BA4079) labelling also occurred when exposed to *B. cereus* ATCC 4342.

Strain	Gp14	BA4079	P23+P24
B. anthracis Sterne 34F2	+	+	+
B. anthracis CDC 1014	+	+	+
B. anthracis Pasteur	+	+	+
B. anthracis STI	+	+	+
B. cereus ATCC4242	+	+	-
B. cereus ATCC2787	-	-	-
B. cereus ATCC10987	-	-	-
B. cereus ATCC3301	-	-	-
B. cereus ATCC 706	-	-	-
B. cereus ATCC312	-	-	-
B. thuringiensis ATCC10792	-	-	-
B. thuringiensis ATCC336	-	-	-
B. mycoides B732	-	-	-
B. subtilis ATCC6091	-	-	-
B. megaterium MS941	-	-	-

Fig. 2: Binding specificities of phage RBP-fusions to different *Bacillus* strains: All tested *B. anthracis* strains were selectively labeled by the RBP fusion reporters. In contrast, none of the closely related *Bacillus* species were labeled, with the expected exception [2] of *B. cereus* ATCC4342 that is a known host for phage Gamma (micrographs on the lower panels show red fluorescent labeling with BA4079 fusions in some but not all cells of *B. cereus* ATCC4342; scale bar: 10 µm).

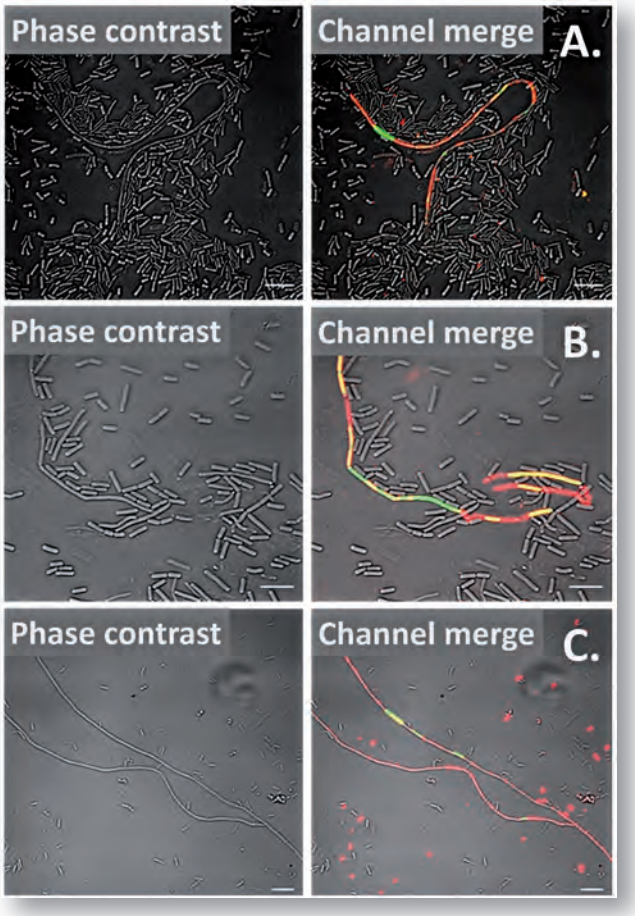


Fig. 3: Specific binding of RBP fusions Gp14 (A.), P23+P24 (B.) or BA4079 (C.) to *B. anthracis* in cultures of mixed *Bacillus* species. A recombinant *B. anthracis* strain producing fluorescent protein (green) was used to confirm specific binding of red RBP fusions (dsRed) (scale: 10 µm).

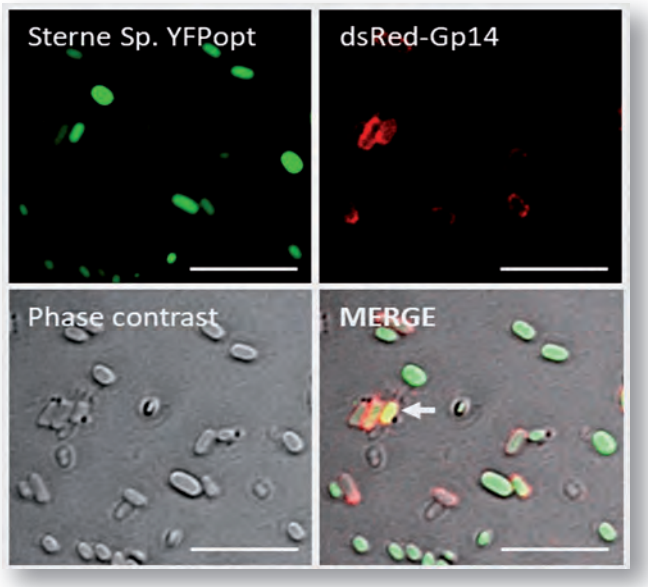


Fig. 4: Binding of Gp 14 RBP fusion proteins to germinating B. anthracis spores. Intrinsic fluorescent protein was produced in recombinant *B. anthracis* [4] Sterne spores (green spores and cells as a process control). Red fluorescence arises from phage Gamma RBP Gp14 fusion protein (right panels). The arrow indicates germinating spores (scale bar: 10 µm).

Highly specific binding to *B. anthracis* cells was also observed when labelling-assays were performed on mixed cultures of diverse *Bacillus species* (figure 3). Spores were not labeled unless germination was initiated (figure 4).

Conclusions

- RBP of phages Wip1, Gamma and lambdoid prophage 03 fused with fluorescent proteins specifically label cells of *B. anthracis* – even in mixed cultures with other bacilli.
- Thus far, the RBP of phage Wip1 is the most specific of the three RBP: only *B. anthracis* is labeled.
- Spores of *B. anthracis* can only be labeled with RBP fusions after spores have initiated germination.

References

1. Kan S, Fornelos N, Schuch R, Fischetti VA: Identification of a ligand on the Wip1 bacteriophage highly specific for a receptor on *Bacillus anthracis*. J Bacteriol 2013; 195(19): 4355-4364.
2. Schuch R, Fischetti VA: Detailed genomic analysis of the Wß and ß phages infecting *Bacillus anthracis*: Implications for evolution of environmental fitness and antibiotic resistance. Journal of Bacteriology 2006; 188(8): 3037-3051.
3. Sozhamannan S, Chute MD, McAfee FD, et al.: The *Bacillus anthracis* chromosome contains four conserved, excision-proficient, putative prophages. BMC Microbiol 2006; 6: 34.
4. Sastalla I, Chim K, Cheung GY, et al.: Codon-optimized fluorescent proteins designed for expression in low-GC gram-positive bacteria." Appl Environ Microbiol 2009; 75(7): 2099-2110.

For the authors

Lilia Bachstein, M. Sc,

E-Mail: lilia.Bachstein@gmx.de

Das Poster wurde mit dem 3. Preis im Posterwettbewerb ausgezeichnet.

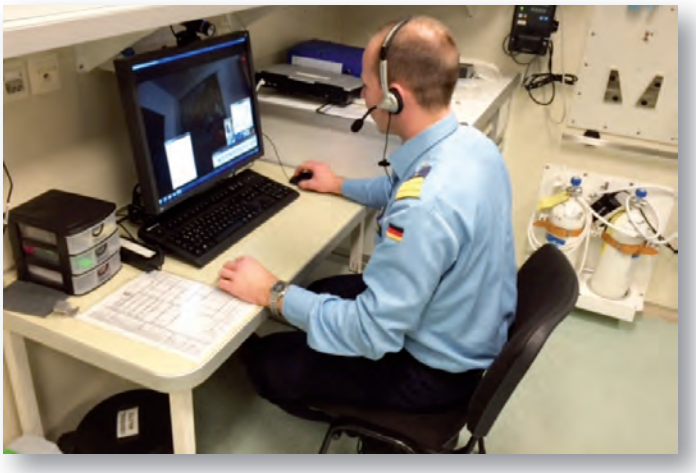
Wissenschaft und Forschung

Telemedizin in der Marine

Das Institut für Allgemeinmedizin der Universität zu Lübeck und das Marinekommando evaluieren im Rahmen einer Studie Erfahrungen und Bedürfnisse auf dem Gebiet der telemedizinischen Unterstützung an Bord seegehender Einheiten. Aktive und ehemalige Schiffsärztinnen/-ärzte und Sanitätsmeister/-innen werden um Mitwirkung gebeten.

Worum geht es?

Telemedizin in der Marine ist vor dem Hintergrund der sich rasant entwickelnden Technik kontinuierlich zu optimieren. Genau hier setzt eine Doktorarbeit an, die sich mit der Evaluation der Erfahrungen und Bedürfnisse auf dem Gebiet der telemedizinischen Versorgung in der Marine und dem sich daraus für Schulungen, Abläufe oder Technik abzuleitenden Optimierungsbedarf befasst. Hierzu sollen aktive und ehemalige Schiffsärztinnen/-ärzte und Sanitätsmeister/-innen befragt werden.



Telemedizinischer Arbeitsplatz an Bord: Wie sind die Erfahrungen? Welche Bedürfnisse bestehen in Bezug auf Technik, Abläufe oder Ausbildung? Diese Fragen sollen in unserer Studie beantwortet werden.

Wer sind wir?

Mein Name ist Leutnant zur See (SanOA) Daniel Hötker; ich bin Doktorand am Institut für Allgemeinmedizin der Universität zu Lübeck (Direktor Prof. Dr. med. Jost Steinhäuser). Die in diesem Zusammenhang geplante Studie soll in Kooperation des Instituts mit der Abteilung Marinesanitätsdienst des Marinekommandos (Ansprechstelle: Flottillenarzt Markus Ring, Dezernatsleiter Medizinische Informatik) durchgeführt werden.

Wie können Sie die Studie unterstützen?

Voraussetzung für Ihre Studienteilnahme ist, dass Sie Erfahrungen mit der Telemedizin in der Marine sammeln konnten. Mit Ihrer Teilnahme an einer anonymen Online-Befragung (papiergebundene Beantwortung ist ebenfalls möglich) würden wir gerne Ihre Erfahrungen und Bedürfnisse auf diesem Gebiet erheben. Die online ausgefüllten oder eingesandten Fragebögen werden im Institut für Allgemeinmedizin ausgewertet und die Ergebnisse publiziert. Mit dem Absenden des Fragebogens (online oder per Post) willigen Sie in diese Datenverwendung ein. Dritte erhalten keine Einsicht in diese Unterlagen. Ein Rückschluss auf Ihre Person ist aus den erhobenen Daten nicht möglich. Das Ausfüllen des Fragebogens dauert ca. 15 Minuten.

Wo finden Sie den Fragebogen?

Sie finden den Link zur Umfrage hier:
www.ifa.uni-luebeck.de
Alternativ schicke ich Ihnen auf Anforderung gerne den Fragebogen papierbasiert mit frankiertem Rückumschlag zu.

Ich bedanke mich für Ihre Unterstützung.

Leutnant zur See (SanOA) Daniel Hötker
Große Kiesau 28, 23552 Lübeck
Tel: +49 160 95225530
E-Mail: daniel.hoetker@student.uni-luebeck.de

Wehrmedizinische Kurzinformationen

Radiologie, Nuklearmedizin

Das neue Strahlenschutzgesetz Sicht der „Ärztlichen Stelle der Bundeswehr“

Manuela A. Hoffmann

Kommando Sanitätsdienst der Bundeswehr

Einleitung

„Das Strahlenschutzrecht hat weitreichende Bedeutung für die menschliche Gesundheit und Relevanz für viele Lebensbereiche. Mit dem modernisierten und ausgeweiteten Regelwerk haben wir eine verlässliche Grundlage für einen umfassenden Schutz der Bürgerinnen und Bürger vor ionisierender Strahlung. Beim radiologischen Notfallschutz schaffen wir ein modernes Managementsystem, mit dem wir eine Vielzahl von Notfallszenarien abdecken können – einschließlich schwerer Unfälle in Atomkraftwerken.“ (Zitat der ehemaligen Bundesumweltministerin Barbara Hendricks, [1]).

Bislang war das Strahlenschutzrecht in der auf dem Atomgesetz basierenden Strahlenschutz- und Röntgenverordnung geregelt. Aus Anlass der Umsetzung der europäischen Richtlinie 2013/59/EURATOM wurden im Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) [2] erstmals alle Bereiche des Schutzes vor radioaktiven Stoffen und ionisierender Strahlung zusammengefasst.

Zentrale Aspekte des Gesetzes umfassen u. a. den Schutz vor schädlicher Strahlung in der Medizin und Regelungen, die den Notfallschutz der Bevölkerung auf Grundlage der Erfahrungen von Fukushima neu regeln. Der aktuelle Stand der Wissenschaft wird im StrlSchG abgebildet.

Dieser Beitrag beantwortet in einer Übersicht wichtige Fragen in Bezug auf den medizinischen Strahlenschutz aus Sicht der Ärztlichen Stelle der Bundeswehr (Bw).

Hintergrund

Die Qualitätssicherung bei der Anwendung ionisierender Strahlung und radioaktiver Stoffe am Menschen durch die Ärztliche Stelle der Bundeswehr ist an Rechts- und normative Vorgaben gebunden. Die Ermächtigungsgrundlage für eine Regelung der Qualitätssicherung bei der medizinischen Strahlenanwendung durch die Ärztlichen Stellen der Bundesländer und der Bundeswehr ist das am 1. Januar 2019 in Kraft getretene StrlSchG [2] sowie ableitend die neu verabschiedete Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) [5]. Die bisherige Röntgenverordnung (RöV) ist seit 1. Januar 2019 nicht mehr rechtskräftig.

Primäre Aufgaben einer „Ärztlichen Stelle“ gemäß § 86 StrlSchG und § 130 StrlSchV sind die Sicherung der Qualität bei der Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung sowie die Patienten[1] vor unnötiger Strahlenbelastung zu schützen und die Belastung auf ein medizinisch vertretbares und notwendiges Maß zu beschränken.

Rechtfertigung und **Optimierung** sind die Grundsätze des Strahlenschutzes und gewährleisten den Schutz der untersuchten oder behandelten Person bei der medizinischen Strahlenanwendung von radioaktiven Stoffen und ionisierender Strahlung. Die Prüf- und Beratungstätigkeit einer Ärztlichen Stelle trägt wesentlich dazu bei, dass die Strahlenschutzgrundsätze angewendet werden und die erforderliche Qualität für die Durchführung und das Ergebnis einer Untersuchung oder Behandlung sichergestellt werden. Die Qualitätssicherung und die damit verbundenen Qualitätskontrollen der Ärztlichen Stellen sind von grundlegender Bedeutung für den Schutz der untersuchten Patienten.

Für den Geschäftsbereich des Bundesministeriums der Verteidigung ist die Durchführung der Qualitätssicherung in der medizinischen Röntgenuntersuchung, in der Behandlung mit Röntgenstrahlung und in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie der Ärztlichen Stelle im Kommando Sanitätsdienst der Bundeswehr zur Erfüllung der gesetzlichen Aufgaben übertragen (Eigenvollzug).

Die gravierendste Auswirkung der Novellierung auf die Qualitätsprüfungen der Ärztlichen Stellen der Bundesländer und der Bundeswehr besteht darin, dass die Qualitätskontrollen seit dem Inkrafttreten des Gesetzes **nicht mehr im Verordnungs- sondern im Gesetzesrang** (§ 86 Strahlenschutzgesetz) angesiedelt sind und damit eine deutlich höhere Gewichtung erfahren.

Das StrlSchG und die StrlSchV enthalten zahlreiche Neuregelungen im medizinischen Bereich einschließlich der medizinischen Forschung, die seitens der Ärztlichen Stelle Bw im Rahmen ihrer Prüftätigkeit Berücksichtigung finden müssen.

Alle Anwendungen radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung am Menschen in der Humanmedizin unterliegen in der Bundeswehr der strahlenschutzrechtlichen Aufsicht durch die Ärztliche Stelle Bw. Dieses gilt beispielsweise für den Umgang mit Radionukliden (oben links), die Durchführung von Szintigrafien (oben rechts), Hybrid-Bildgebung im PET-CT (unten links) oder die Durchführung eines Dual-Scan-CT (unten rechts)
(Bilder: Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz).

[1] Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Beitrag nur der Begriff „Patient(en)“ in der maskulinen Form verwendet. Gemeint sind immer beide Geschlechter.

Im Folgenden wird deshalb zu Fragestellungen Stellung genommen, die im Bereich der Bundeswehr aus Sicht der Ärztlichen Stelle Bw besondere Relevanz haben.

Fragestellungen

1. Wann darf ionisierende Strahlung als Früherkennungsuntersuchung angewandt werden?

Eine wichtige Neuerung des StrlSchG ist die Zulässigkeit der Anwendung ionisierender Strahlung am asymptomatischen Patienten zum Zwecke der Früherkennung. Bis dato rechtfertigt das Mammografie-Screening zur Früherkennung von Mammakarzinomen eine Untersuchung mit Röntgenstrahlung. Gemäß § 84 StrlSchG in Verbindung mit § 25 Abs. 4a SGB V wird das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit ermächtigt, festzulegen, welche weiteren Untersuchungen zur Ermittlung einer nicht übertragbaren Krankheit für eine besonders betroffene Personengruppe zulässig sein werden.

2. Was ist bezüglich der diagnostischen Referenzwerte in der Nuklearmedizin und der Radiologie zu beachten?

Gemäß § 85 StrlSchG ist eine Überschreitung der diagnostischen Referenzwerte (DRW) zwingend zu begründen und zu dokumentieren. Dabei sind immer die jeweils aktuellen DRW (veröffentlicht durch das Bundesamt für Strahlenschutz) heranzuziehen. Des Weiteren ist die Aufbewahrung der Aufzeichnungen für die Dauer von 10 Jahren zu gewährleisten.

3. Welche medizinischen Forschungsvorhaben rücken in den Fokus des StrlSchG?

§§ 31-37 StrlSchG in Verbindung mit § 130 StrlSchV regeln das Genehmigungsverfahren für medizinische Forschung am Menschen. Es ist kritisch zu prüfen, ob die Strahlenanwendung medizinisch und ärztlich vertretbar ist. Sofern bei dem Strahlenschutzverantwortlichen radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung zum Zweck der medizinischen Forschung angewendet werden, prüfen die Ärztlichen Stellen, ob das Forschungsvorhaben unter Beachtung der Erfordernisse der medizinischen Wissenschaft im Hinblick auf den Strahlenschutz ordnungsgemäß durchgeführt wird.

4. Welche Auswirkungen hat das StrlSchG auf den Einsatz des Medizinphysikexperten?

Das StrlSchG sieht verpflichtend vor, einen Medizinphysikexperten (MPE) auch bei allen strahlendiagnostischen Untersuchungsverfahren sowie interventionsradiologischen Anwendungen, die mit hohen Dosen der untersuchten Personen verbunden sind, hinzuzuziehen. Diese Neuregelung wirkt sich auf Computertomografie- und Angiografieuntersuchungen aus. Bisher war der Einsatz von MPEs auf strahlentherapeutische Anwendungen in der Nuklearmedizin und Strahlentherapie beschränkt.

Der Umfang, in dem der MPE hinzuzuziehen ist, richtet sich nach der Art und Anzahl der Untersuchungen und Behandlungen sowie der Anzahl der eingesetzten Geräte (§ 131 StrlSchV). Präzise fordert § 14 StrlSchG die Hinzuziehung des MPE zur Mitarbeit. Dies bedeutet, dass er nicht bei allen Maßnahmen anwesend sein muss und damit auch als externer Dienstleister fungieren kann.

Die Aufgaben des MPE gemäß § 132 StrlSchV sind unter anderem Qualitätssicherung bei der Planung und Durchführung von Anwendungen mit radioaktiven Stoffen und ionisierender Strahlung am Menschen, sowie Überwachung der Exposition von Patienten und die Überwachung der Einhaltung der DRW.

5. Dürfen der Ärztlichen Stelle Bw personenbezogene Daten ohne Zustimmung der Patienten übermittelt werden?

Neben der Änderung der gesetzlichen Grundlagen im medizinischen Strahlenschutz ist auch die Einführung der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) [6] im Rahmen der Qualitätsprüfungen seitens der Ärztlichen Stelle der Bundeswehr zu beachten.

Eine personenbezogene Übermittlung ist zulässig!

Begründung:

A. Art. 9 Abs. 2j) DSGVO „Verarbeitung aus Gründen des öffentlichen Interesses im Bereich der öffentlichen Gesundheit … oder zur Gewährleistung hoher Qualitäts- und Sicherheitsstandards bei der Gesundheitsversorgung und bei Arzneimitteln und Medizinprodukten…“ gibt in Verbindung mit den bundesrechtlichen Vorschriften § 86 StrlSchG und § 130 StrlSchV eine zulässige Offenbarungsbefugnis.

B. Dem Gesetzgeber war dabei bewusst, dass die Übermittlung der erforderlichen Unterlagen in der Regel personenbezogen erfolgt. Aus diesem Grund wurde ein Passus wie in § 130 Abs. 5 StrlSchV „Die Ärztliche Stelle unterliegt im Hinblick auf personenbezogene Daten der ärztlichen Schweigepflicht“ aufgenommen.

C. Im Hinblick auf die Regelungen zur Datenweitergabe durch die Ärztlichen Stellen wurde in § 130 Abs. 4 StrlSchV festgelegt, dass personenbezogene Daten nicht an Dritte übermittelt werden dürfen.

Schlussbemerkungen

Das neue Strahlenschutzrecht dient der Verbesserung des Schutzes vor der schädlichen Wirkung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung u. a. zur Gewährleistung der Patientensicherheit und zur Qualitätssicherung. Die detaillierten Auswirkungen der veränderten Gesetzeslage lassen sich derzeit noch nicht absehen, da der Gesetzgeber die konkrete Ausgestaltung der vom Gesetz abzuleitenden Richtlinien erst im Laufe der kommenden Jahre in Kraft setzen wird. Dies betrifft zum Beispiel die Richtlinie „Qualitätssicherung durch Ärztliche und Zahnärztliche Stellen“ [3] sowie die Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen „Strahlenschutz in der Medizin“ [4].

Kernaussagen

- Gemäß StrlSchG in Verbindung mit SGB V kann die Anwendung ionisierender Strahlung am asymptomatischen Patienten zum Zwecke der Früherkennung zugelassen werden.
- Eine Überschreitung der DRW ist zwingend zu begründen.
- Medizinische Forschungsvorhaben im Rahmen der Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung sind durch die Ärztlichen Stellen zu überprüfen.
- Ein MPE ist bei interventionsradiologischen und strahlendiagnostischen Verfahren mit erheblicher Exposition der Patienten hinzuzuziehen.
- Die Ärztlichen Stellen der Bundesländer und der Bundeswehr unterliegen im Hinblick auf personenbezogene Daten der ärztlichen Schweigepflicht.

Literatur
1. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU). Pressereport Nr. 156/17 „Radiological Protection“ vom 12.05.2017.
2. Gesetz zur Neuordnung des Rechts zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (StrlSchG) vom 27.06.2017 (BGBl. I S. 1966, 2058).
3. Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) und Röntgenverordnung (RöV) „Ärztliche und zahnärztliche Stellen“. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit vom 23. Juni 2015 (Az. RS II 4-11432/6).
4. Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen mit Rundschreiben vom 24. Juni 2002 (Az. RS II 4-11432/1).
5. Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (StrlSchV) vom 29.11.2018 (BGBl. I S. 2034, 2036).
6. Verordnung (EU) 2016/679 des europäischen Parlaments und des Rates (Datenschutz-Grundverordnung – DSGVO) vom 27. April 2016.

Verfasser
Oberfeldarzt Dr. med. Manuela A. Hoffmann
Ärztliche Stelle der Bundeswehr
Kommando Sanitätsdienst der Bundeswehr, Koblenz
E-Mail: manuela1hoffmann@bundeswehr.org

Neurologie, Psychiatrie, Psychologie

Olfaktorisch-evozierte Potenziale als objektive Testmethode des Riechsinns

Reinhard Stark und Thomas Duwe

Bundeswehrkrankenhaus Hamburg

Einleitung

Die Untersuchung des Riechsinns wird in der klinischen Diagnostik oft vernachlässigt. Ein Geruchstest wird in klassischer Weise mit Riechstiften durchgeführt, die eine subjektive Identifikation und die Ermittlung der Geruchsschwelle erlauben. Insbesondere aber bei der Gutachtenerstellung wünscht sich der/die untersuchende Arzt/Ärztin ein objektives Testverfahren. Fokussiert auf bundeswehrspezifische Fragestellungen, beispielsweise einer Untersuchung im Rahmen eines Wehrdienstbeschädigungsverfahrens, spielt die Anosmie nach Schädel-Hirntrauma eine wichtige Rolle. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über die Ursachen von Riechstörungen und deren diagnostische Möglichkeiten und beschreibt dann schwerpunktmäßig die Methode der olfaktorisch-evozierten Potenziale mittels Olfaktometer als objektives Testverfahren des Geruchssinns.

Riechstörungen im Rahmen von Erkrankungen

Eine Reihe von Erkrankungen geht mit einer reduzierten Geruchsempfindung einher. Vorrangig sind hier Riechstörungen durch Entzündungen von Nase und Nasennebenhöhlen sowie respiratorische Infekte zu nennen. Die Ursache dieser Krankheitsbilder ist sinunasaler Genese [5, 6]. Demgegenüber stehen die nicht sinunasal begründeten Dysosmien. Bei einigen neurologischen Krankheitsbildern ist der eingeschränkte Geruchssinn ein Frühsymptom und ätiologisch als zusätzlicher Hinweis auf eine entsprechende Erkrankung zu werten. Olfaktorische Störungen sind neben Tremor, Rigor und Akinese ein sehr häufiges Begleitsymptom beim idiopathischen Parkinson-Syndrom [2, 7, 18] und wird von über 95 % dieser Patientinnen und Patienten [17] beklagt. Ähnlich ausgeprägte Defizite des Geruchssinns werden bei der Alzheimer-Demenz beobachtet [11]. Bei beiden Erkrankungen sind Riechstörungen Frühsymptome der Erkrankung.

Bei Demenzen vaskulärer Genese [10] hingegen sind allenfalls geringgradige Riechstörungen bekannt. Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose können Riechstörungen aufweisen, die proportional zur Plaquebelastung in den subfrontalen und subtemporalen Lappen ausgeprägt sind [9].

Ein stark belastendes und häufiges Syndrom sind Riecheinschränkungen nach Schädelhirntrauma (SHT): 24 - 30 % der Betroffenen leiden nach einem schweren SHT unter einer Anosmie. Nach mittelschweren SHT sind es noch 15 - 19 % und nach milden 0 - 16 % [33, 34]. Vereinzelt werden auch Hy-, bzw. Anosmien im Rahmen einer Hydrocephaluserkrankung beschrieben [4].

Überblick über die Diagnostik von Riechstörungen

Klinische Untersuchungen des Riechsinns beschränken sich zumeist auf oberflächige Tests bzw. auf die Befragung des Patienten/der Patientin zu bestehenden Geruchs- oder Geschmacksstörungen. Der Hauptgrund für diese Vernachlässigung liegt in der Schwierigkeit einer aussagekräftigen objektiven Prüfung. Viele Testmethoden haben sich aufgrund ihrer undifferenzierten Erfassung als unzuverlässig erwiesen [8]. Sniffin‘ Sticks werden von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie für den deutschsprachigen Raum empfohlen. Sie sind auch ein international anerkanntes und durch viele Publikationen gestütztes Testverfahren [21, 23, 31]. Hinweise auf eine mögliche Simulationstendenz lassen sich dabei lediglich durch

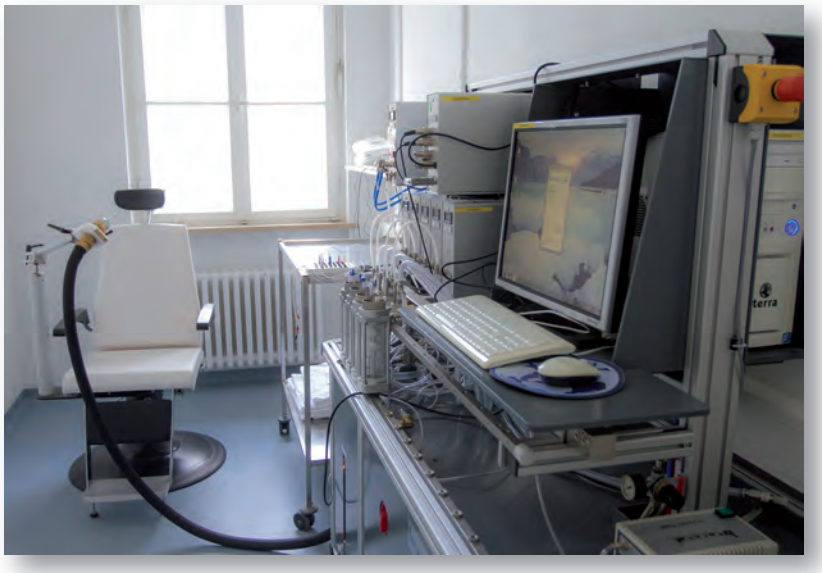


Abb. 1: Ofaktometrie-Untersuchungsplatz mit dem im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg eingesetzten Olfaktometer OL 023 von Burghart
(Bild: S. Herholt, Hamburg)

eine parallele Geschmacks-Geruchstestung erbringen, die Trigeminus-Stimuli verwendet [20].

Eine objektive Erfassung des Riechvermögens gelang in den siebziger Jahren [1, 13] durch die Registrierung olfaktorisch evozierter Potenziale. Im klinischen Setting hielt die Olfaktometrie als Untersuchungsverfahren in den achtziger Jahren Einzug [15, 19].

Olfaktorisch evozierte Potenziale (OEP)

Die Messung olfaktorisch evozierter Potenziale ist nur in wenigen Kliniken etabliert und findet in der Routinediagnostik, trotz der nachhaltigen objektiven Aussagekraft, kaum Anwendung. Gründe dafür sind sicherlich der hohe technische Aufwand und die Anschaffungskosten.

Bei OEP handelt es sich um späte Hirnrindenpotenziale auf Riechreize. Die Ableitung erfolgt über definierte Punkte im Bereich der behaarten Kopfhaut, die auf das 10-20-System der Elektroenzephalografie (EEG) ausgerichtet sind. Bevorzugter Ableitpunkt ist über dem Vertex. Bereits nach 10 Duftstimuli lassen sich OEP durch Potenzialmittelung (Averaging) elektrografisch darstellen. Sie finden sich etwa 300 - 400 ms nach Reizauslösung [28], weisen eine frühe Negativität (N1) und eine späte Positivität (P2) auf.

Zur Erzeugung der Duftreize werden elektronisch gesteuerte Riechreizgeneratoren eingesetzt, die eine „Riechstoffwolke“ inspirationssynchron erzeugen. Olfaktorisch evozierte Potenziale werden definitionsgemäß durch rein olfaktorische Substanzen getriggert. Viele Duftstoffe besitzen eine zusätzliche trigeminale Komponente und führen damit zur Evozierung chemosomatosensorisch evozierter Potenziale (CSSP).

In der Olfaktometrie werden u. a. als reine Olfaktoriusreizstoffe Vanillin, Schwefelwasserstoff („faule Eier“) oder Phenylethylalkohol (Duftwahrnehmung „Rose“) und als Trigeminusreizstoff das geruchlose CO_2 eingesetzt [22, 30].

Abb. 2: Typische Untersuchungssituation (hier durch Mitarbeiterinnen des BwKrhs Hamburg gestellt): Über den auf dem Stativ vor der Probandin angebrachten Diffusor werden bei gleichzeitiger EEG-Ableitung die Riechreize gesetzt. (Bild: S. Herholt, Hamburg)

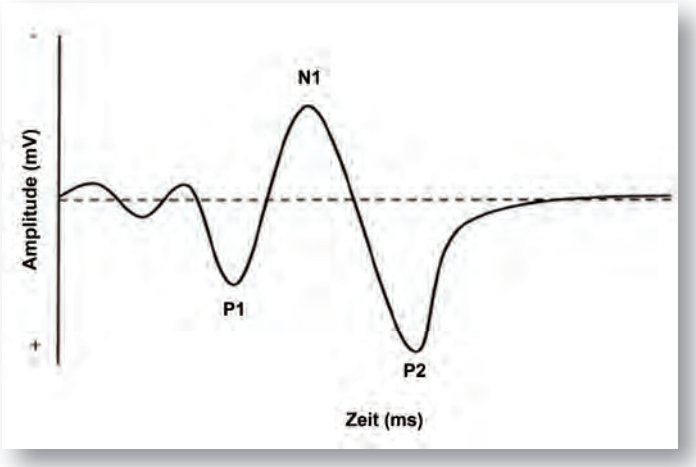


Abb. 3: Schematische Darstellung eines Olfaktorisch Evozierten Potenzials [3]: 130 - 200 ms nach Reizauslösung (entspricht Kurvenstartpunkt) stellt sich das P1-Segment dar, nach 300 - 400 die N1P2-Komponente mit einer frühen Negativität (N1) und einer späten Positivität (P2) [12].

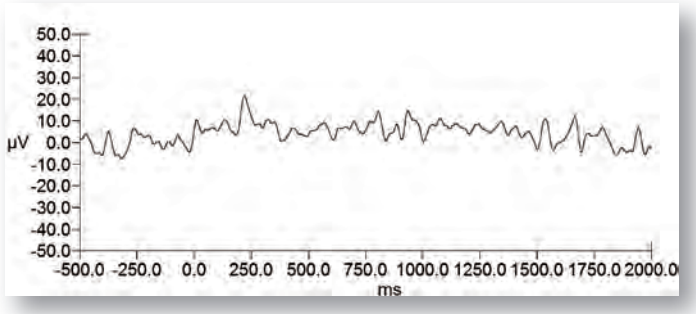


Abb. 4: OEP bei einem Patienten mit Anosmie nach Schädel-Hirn-Trauma: Artefaktüberlagerte Ableitung ohne reproduzierbare Potenzialdarstellung (Ableitung über Vertex); bei der vermeintlichen negativen (in der Grafik definitionsgemäß nach oben ausgerichteten) Zacke bei 250 ms handelt es sich um ein Artefakt. Das N1-Potenzial ist zu einem späteren Zeitpunkt zu erwarten.
(Bild: R. Stark, Hamburg)

Die einzelnen Komponenten der OEP werden wie bei den evozierten Potenzialen der anderen Sinnessysteme bei Positivität mit P (im Diagramm definitionsgemäß mit Kurvenauslenkung nach unten) und Negativität mit N (im Diagramm definitionsgemäß mit Kurvenauslenkung nach oben) beschrieben, entprechend der Reihenfolge des Auftretens zusätzlich mit den Zahlen 1 - 2.

Klinischer Aspekt der OEP

Eine Reihe von Erkrankungen weisen Geruchseinschränkungen auf; einheitlich führen diese bei ausreichender Schwere zu einer Verzögerung, bzw. einem Ausfall des olfaktorisch evozierten Antwortpotenzials [16]. Eine pathognomonische Einordnung eines Krankheitsbildes ist daher anhand des OEP-Befundes nicht möglich. Zeigt sich aber im Umkehrschluss z. B. bei einer vermuteten Demenz vom Alzheimer-Typ ein vollständig unauffälliger olfaktometrischer Befund, macht dieser den Diagnoseverdacht unwahrscheinlich.

KATZENSCHLAGER und LEES [24] untersuchten das Riechvermögen bei Patienten/Patientinnen mit verschiedenen neuro-

degenerativen Erkrankungen und bewiesen, dass das Ausmaß der Riechstörung eine wichtige Rolle in der Differenzialdiagnose dieser Krankheiten spielt: Schwerwiegende olfaktorische Störungen treten bei Morbus Parkinson, bei der Alzheimer-, sowie bei der Lewy-Body-Demenz auf. Bei Erkrankten mit progressiver supranukleärer Blickparese bzw. kortikobasaler Degeneration fand sich hingegen keine Riechstörung. Patienten/Patientinnen mit Multisystematrophie zeigten Geruchseinschränkungen; diese waren aber im Vergleich mit dem Parkinson-Syndrom und der Alzheimer-Demenz geringer ausgeprägt. Eine Unterscheidung zwischen einer Alzheimer-Demenz und einem idiopathischen Parkinson-Syndrom ist mit Riechtests leider nicht möglich, da sich die Schwere der Riechstörung bei beiden Krankheiten nicht wesentlich unterscheidet.

Wehrmedizinischer Nutzen der OEP

Eine posttraumatische olfaktorische Störung wird bevorzugt durch ein okzipitales Trauma verursacht, gefolgt von Verletzungen des Gesichts- und Stirnbereichs [34]. Im Allgemeinen steht der Verlust des Riechvermögens mit der Schwere des Schädel-Hirn-Traumas in Verbindung; dies betrifft auch die laterale Gewalteinwirkung [32]. Bei der direkten Gewalteinwirkung, meist bedingt durch einen Sturz auf den Hinterkopf oder die Stirn, kommt es gehäuft zu einer Schädigung der Fila olfactoria und einer damit verbundenen Riechstörung.

Schädel-Hirn-Traumata im Rahmen von (Auslands-) Einsätzen und Wegeunfälle im Straßenverkehr sind entsprechend häufig mit Geruchseinschränkungen vergesellschaftet. Hier darf der Soldat/die Soldatin eine umfassende Diagnostik und Einschätzung erwarten. Mit der Olfaktometrie steht ein objektives diagnostisches Verfahren zur Verfügung, das zum Nachweis von Riechdefiziten geeignet ist. In der Diagnostik von Riechstörungen und in der Grundlagenforschung befassen sich u. a. Hummel et al. [22] und Welge-Lüssen et al. [30] mit dem Einsatz der OEP. Danach ist der klinische Einsatz der Olfaktometrie trotz des apparativen Aufwandes im Rahmen von Begutachtungen Mittel der Wahl.

Ein weiterer, im Rahmen von wehrmedizinischen Sonderforschungen noch detailliert zu betrachtender wichtiger Aspekt ist der Einfluss der Vigilanz auf die OEP. Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Aufmerksamkeit, die bei Vigilanzminderung bekanntermaßen reduziert ist, einen signifikanten Einfluss auf die Amplitudenausprägung der OEP hat [14, 26]. Konsekutiv wird v. a. bei olfaktometrischen Forschungsarbeiten mit langen Interstimuluszeiten der Nachweis einer stabilen Wachheit der Probanden gefordert. WELGE-LÜSSEN et al. [29] nutzen bei der Ableitung olfaktorisch und chematosensorisch evozierter Potenziale zur Aufrechterhaltung und zum Nachweis eines gleich bleibenden Vigilanzniveaus ein einfaches Videospiel. Bewirkt Vigilanzabnahme wirklich eine Einschränkung der Geruchswahrnehmung, wäre der übermüdete Soldat durch diesen gehemmten (Frühwarn-) Sinn verwundbarer. LIN et al. [25] beschreiben die posttraumatische Geruchsstörung als eine Behinderung, die die Ursache für weitere schwerwiegende Unfälle sein kann.

Vor diesem Hintergrund besitzen die OEP – über ihren Wert bei der Diagnostik neurologischer Erkrankungen und im Rahmen der wehrmedizinischen Begutachtung hinaus – erhebliches Potenzial im Bereich der Vigilanzforschung und des Human Performance Enhancement.

Literatur

1. Allison T, Goff WR: Human cerebral evoked responses to odorous stimuli. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1967; 23(6): 558-560.
2. Ansari KA, Johnson A: Olfactory function in patients with Parkinson's disease. J Chron Dis 1975; 28: 493-497.
3. Börner C: Untersuchung olfaktorisch evozierter Potenziale bei Kindern und Jugendlichen, Dissertationsschrift der Technischen Universität Dresden. 2014.
4. Caminiti F, Ciurleo R, De Salvo S, Galletti F, Bramanti P, Marino S: Olfactory event-related potentials in a functionally anosmic patient with arrested hydrocephalus. Brain Res 2019; 1708: 78-83. <doi: 10.1016/j.brainres.2018.12.012. Epub 2018 Dec 8>.
5. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A et al.: Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. HNO 2004; 52(2): 112-120.
6. Damm M: Sinunasale Dysosmien. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. Riech- und Schmeckstörungen – Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2009.
7. Doty RL, Deems D, Steller S: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage or disease duration. Neurology 1988; 38: 1237-1244.
8. Doty RL, Kobal G: Current trends in the measurement of olfactory funcion. In: Doty RL (ed) Handbook of clinical olfaction and gustation. Decker, New York 1995; 191-225.
9. Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM: Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: Relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. Neurology 1999; 53(4): 880-882.
10. Duff K, McCaffrey RJ, Solomon GS: The Pocket Smell Test: Successfully discriminating probable Alzheimer´s dementia from vascular dementia and major depression. J Neusopsychiatry Clin Neurosci 2002; 14: 197-201.
11. Eibenstein A, Fioretti AB, Simaskou MN, Sucapane P, et al.: Olfactory screening test in mild cognitive impairment. Neeurol Sci 2005; 26(3): 156-160.
12. Evans WJ, Cui L, Starr A: Olfactory event-related potentials in normal human subjects: Effects of age and gender. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 1995; 95: 293-301.
13. Finkenzeller P: Gemittelte EEG-Potenziale bei olfaktorischer Reizung. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 1966; 292(1): 76-80.
14. Geisler MW, Murphy C: Event-related brain potentials to attended and ignored olfactory and trigeminal stimuli. International Journal of Psychophysiology 2000; 37(3): 309-315.
15. Giesen M und Mrowinski D: Klinische Untersuchungen an einem Impulsolfaktometer. Arch. klin. exp. Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde 1970; 196: 377-380.
16. Güdücü C, Olcay BO, Schäfer L, Aziz M, Schriever VA, Özgören M, Hummel T: Separating normosmic and anosmic patients based on entropy evaluation of olfactory event-related potentials. Brain Res. 2019; 1708: 78-83. <doi: 10.1016/j.brainres.2018.12.012. Epub 2018 Dec 8>.
17. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, MackaySim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Reichmann H, Hummel T: Prevalence of smell loss in Parkinson´s disease – a multicenter study. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15: 490-494.

18. Hawkes C: Olfaction in neurodegenerative disorder. Adv Otorhinolaryngol 2006; 63: 133-151.

19. Herberhold C: Computer-Olfactometrie mit getrenntem Nachweis von Trigeminus- und Olfaktoriusreaktion. Arch klin exp Ohr-, Nas- u Kehlk-Heilk 1973; 205: 313-319.

20. Hüttenbrink KB: Riech- und Schmeckstörungen – Bewährtes und Neues zu Diagnostik und Therapie. Laryngorhinootologie 1997; 76: 506-514.

21. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G: Sniffin' Sticks: Olfactory Performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chemical Senses 1997; 22(1): 39-52.

22. Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G: Chemosensorisch evozierte Potenziale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. HNO 2000; 48: 481-485.

23. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A: Normative data for the Sniffin' Sticks including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3, 000 subjects. European Archives of Oto-, Rhino-, Laryngology 2007; 264(3): 237-243.

24. Katzenschlager R, Lees AJ: Olfaction and Parkinson's syndromes: Its role indifferential diagnosis. Curr Opin Neurol 2004; 17: 417-423.

25. Lin Chung Er Bi Yan, Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi: Differences in clinical features of post-traumatic olfactory dysfunction and non-post-traumatic olfactory dysfunction: A follow-up study. j iss 2017; 31(22): 1001-1781.

26. Masago R, Shimomura Y, Iwanaga K, Katsuura T: The effects of hedonic properties of odors and attentional modulation on the olfactory event-related potentials. Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science 2001; 20(1): 7-13.

27. McKeon DA, Yousem DM, Bilker WB et al.: Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. American Journal of Neuroradiology 1996; 17(6): 1171-1179.

28. Rombaux P, Mouraux A, Collet S, Eloy P, Bertrand B: Usefulness and feasibility of psychophysical and electrophysiological olfactory testing in the rhinology clinic. Rhinology 2009; 47(1): 28-35.

29. Welge-Lüssen A: Chemosensorisch evozierte Potenziale. Anwendung und Bedeutung im klinischen Alltag. HNO 1999;47(5): 453-455.

30. Welge-Lüssen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T: Grundlagen, Methoden und Indikationen für die objektive Olfaktometrie. Laryngorhinootologie 2002; 81(9): 661-667.

31. Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lüssen A: Sniffin' Sticks: A new olfactory test battery. Acta Otolaryngologica 2000; 120(2): 303-306.

32. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL: Posttraumatic smell loss: Relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tractsand the temporal lobes. Acad Radiol 1999; 6: 264-72.

33. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Mckeown DA, Doty RL: Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. AM J NeuroRad 1996; 17: 1171-1179.

34. Zusho, H: Posttraumatic anosmia. Archives of Otolaryngology 1982; 108: 90-92.

Für die Verfasser
Oberfeldarzt Dr. Reinhard Stark
E-Mail: reinhardstark@bundeswehr.org

Chirurgie, Unfallchirurgie, Orthopädie

Etablierung eines Studiensettings zur Einführung einer Antibiotika-Leitlinien-App

Lisa Jahn[1], Vitali Jagel[1], Julia Hofmann[2], Marko Hofmann[2], Renate Gatzer[1], Martin Müller[1], Christian Willy[1], David A. Back[1]

[1] Bundeswehrkrankenhaus Berlin

[2] Universität der Bundeswehr, München

Einleitung

Eine leitliniengerechte Antibiotikaverordnung ermöglicht die effiziente Therapie bakterieller Erkrankungen und vermindert die Resistenzentwicklung – speziell auch in chirurgischen Fächern. Digitale Lösungen wie Smartphone-Applikationen (Apps) können das entsprechende Wissen leicht abrufbar machen und werden international bereits erfolgreich für Antibiotikatherapien eingesetzt. In einem ersten Ansatz sollte für die Antibiotika-Leitlinien des Bundeswehrkrankenhauses (BwKrhs) Berlin neben bestehenden Postern, Taschenkarten und digitalen Versionen auf Stationsrechnern (Tabelle 1) eine entsprechende App konzipiert werden. Diese Arbeit evaluierte das Studienkonzept zur wissenschaftlichen Begleitung vor einer möglichen Einführung dieser App.

Methodik

Die Programmierung der App (Abbildung 1) basierte auf den aktuell geltenden Antibiotika-Leitlinien des BwKrhs Berlin. Der in dieser Arbeit erstellte und evaluierte Studienaufbau sah vor, dass die freiwilligen App-Nutzer und -Nutzerinnen nach Aufklärung und Einverständniserklärung zunächst eine Prä-Evaluation (17 Fragen zur Nutzung der Leitlinien und allgemein von Apps) und einen Multiple-Choice (MC) Test (20 Fragen) ausfüllen sollten.

Nach einer vierwöchigen Nutzungszeit waren eine Post-Evaluation (10 Fragen) sowie ein weiterer MC-Test (20 Fragen) vorgesehen. Dieser Studienaufbau wurde nun im Rahmen einer Pilotstudie evaluiert. Die Teilnehmenden wurden dabei zu dem Studiendesign befragt in Hinblick auf die Funktionsfähigkeit und inhaltliche Stimmigkeit (6-Punkt Likert-Skala von „1 = stimme ganz und gar nicht zu“ bis „6 = stimme voll und ganz zu“ sowie offene Fragen). Sämtliche Evaluations- und Testanteile wurden mit der Plattform SurveyMonkey® (Survey Monkey, San Mateo, CA, USA) erstellt. Die Ergebnisse wurden nach Abschluss deskriptiv ausgewertet.

Ergebnisse

Die Bewertung durch die Teilnehmenden an der Pilotstudie (n = 7; 6 Studierende, 1 Arzt) zeigte hinsichtlich der Funktionsfähigkeit der Technik einen gewichteten Mittelwert von 5,3, für die Zustimmung zur Funktionalität der verwendeten Links einen Wert von 4,4. Die Verständlichkeit der MC-Fragen erhielt eine Bewertung 5,3, die der Evaluationsfragen einen Mittelwert von 4,9.

In den Freitexten wurden konkrete Verbesserungsvorschläge angemerkt hinsichtlich der Erklärung von noch verwendeten Abkürzungen und bestehenden Unstimmigkeiten zwischen

Prä-/Post-Testfragen. Teils wurde von noch bestehenden Problemen beim Öffnen von eingerichteten Links mit erschwertem Zugang zu den Unterlagen auf SurveyMonkey® berichtet.

Tab. 1: Für den Druck modifizierte tabellarische Darstellung der digitalen Version der Antibiotika-Leitlinie des BwKrhs Berlin bei Knochen- und Gelenkinfektion, wie sie im IT-System der Klinik zur Verfügung steht.

Knochen- und Gelenkinfektionen		
Osteomyelitis bei **– PAVK** **– diab. Fuß-Syndrom**	Cefuroxim + Clindamycin 3 x 1,5 g + 3 x 0,6 g	1 - 4 Wo. i.v. dann 2 - 6 Wo. gezielte Therapie p. o.
Bakterielle Arthritis **– posttraumatisch** **– operativ**	Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g	
Hämatogene Osteomyelitis	Cefuroxim + Clindamycin 3 x 1,5 g + 3 x 0,6 g	
	MRSA: Levofloxacin + Daptomycin 2 x 0,5 g + 1 x 10 mg/kg KG	
Spondylodiszitis	Cefuroxim + Clindamycin 3 x 1,5 g + 3 x 0,6 g	
	MRSA: Levofloxacin + Daptomycin 2 x 0,5 g + 1 x 10 mg/kg KG	
Implantat-assoziierte early/late infection	Cefuroxim + Clindamycin 3 x 1,5 g + 3 x 0,6 g	abhängig vom Vorgehen beim Prothesenwechsel
	MRSA: Levofloxacin + Daptomycin 2 x 0,5 g + 1 x 10 mg/kg KG	
	3MRGN: Meropenem + Flucloxacillin 3 x 1 g/4h + 6 x 2 g	
Implantat-assoziierte low-grade infection	nur gezielte antimikrobielle Therapie nach Erregernachweis	

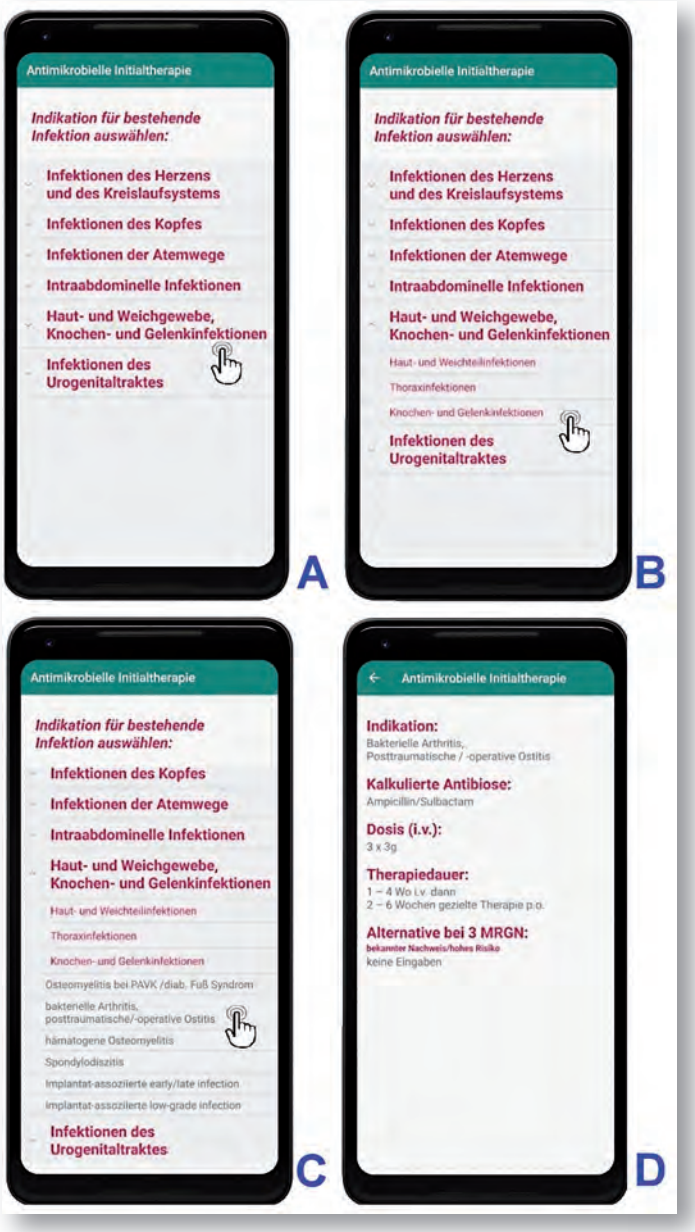


Abb. 1: Übersicht über die Auswahlfolge in der Antibiotika-App (A-D), beispielhaft anhand der kalkulierten Antibiose für eine „posttraumatische/postoperative Osteitis“. Dabei markiert die digitale Hand das jeweils ausgewählte Feld, um von der Ebene der Organsysteme bis zum gesuchten Ergebnis zu gelangen. Dargestellt ist die aktuelle App-Version, die in Zusammenarbeit mit der Universität der Bundeswehr München, Fakultät für Informatik, erstellt wurde.

Fazit

- Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse durch die Pilotstudie konnte die Qualität der geplanten Studie in Hinblick auf Verständlichkeit und Technik verbessert werden.
- Ob die app-gebundene Verfügbarkeit von hausinternen Leitlinien deren Anwendung im Klinikalltag hilfreich unterstützen kann, soll in einer Hauptstudie geprüft werden.
- Eine Einführung der App und Evaluation im Krankenhausalltag wird noch von einer datenschutzrechtlichen Prüfung und Genehmigung abhängen.

Empfohlene Literatur

1. Molulsky A, Wong J, Cordeau JP et al.: Using mobile devices for inpatient rounding and handoffs: An innovative application developed and rapidly adopted by clinicians in a pediatric hospital. J Am Med Inform Assoc 2017; 24(e1): e69-e78.
2. Markley JD, Pakyz A, Bernard S et al.: A survey to optimize the design of an antimicrobial stewardship smartphone app at an academic medical center. Am J Infect Control 2017; 45(3): 317-320.

Für die Verfasser

Leutnant (SanOA) Lisa Jahn
E-Mail: lisa.jahn@charite.de

Aus dem Sanitätsdienst

Nachruf auf Generaloberstabsarzt a. D. Dr. Karl Wilhelm Demmer

Am 20. Februar 2019 verstarb der ehemalige Inspekteur des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Generaloberstabsarzt a. D. Dr. Karl Wilhelm Demmer, im Alter von 77 Jahren.

Dr. Demmer wurde am 18. März 1941 in Gummersbach geboren und trat nach dem Abitur im Jahre 1961 zunächst als Grundwehrdienstleistender in die Fernmeldetruppe ein, wurde Offizieranwärter und beendete seine Fernmeldekarriere als Hauptmann. 1964 wechselte er die Truppengattung und studierte Humanmedizin in Bonn und Köln. Anschließend erfolgte die Facharztausbildung zum Chirurgen in Köln und Frechen. Dass diese Entscheidung der Grundstein für einen langen und äußerst erfolgreichen Werdegang sein sollte, zeigte sich in den folgenden Jahren schnell.

Dr. Demmer wurden aufgrund seiner hervorragenden Expertise und seines nahezu unbändigen Veränderungswillens schon sehr früh eine Vielzahl herausgehobener Dienstposten im Sanitätsdienst des Heeres anvertraut. Seine visionären und konzeptionellen Fähigkeiten konnte er in den ministeriellen Verwendungen als Referatsleiter InSan II 4 (Ausbildung) und insbesondere bei InSan II 1 (Konzeption, zivil-militärische und internationale Zusammenarbeit) zur vollen Entfaltung bringen, zumal diese Verwendungen in Zeiten größter politischer Veränderungen fielen. Das Zusammenführen der beiden deutschen Sanitätsdienste nach der Wiedervereinigung, die sanitätsdienstliche Unterstützung des US Sanitätsdienstes während des 1. Golf-Kriegs, die anschließende Kurdenhilfe und insbesondere die ersten Auslandseinsätze der Bundeswehr unter VN-Mandat konnte er an entscheidender Stelle mitgestalten. Unvergessen ist seine bis heute nachwirkende Pionierarbeit für die Bundeswehr in der Führung von Auslandseinsätzen als Referatsleiter InSan II 1 K, gesamtverantwortlich für den UNTAC-Einsatz des Sanitätsdienstes in Kambodscha. Substanziell war er an der Gestaltung der sozialen und finanziellen Absicherung der Soldatinnen und Soldaten im Auslandseinsatz beteiligt. Unvergessen ist sein hartnäckiges Eintreten für die zivil-militärische Ausrichtung der Reservelazarettorganisation in Krankenhausverbünden und sein großes Herz für die Reservisten des Sanitätsdienstes.

Sein Streiten für den Platz des Sanitätsdienstes außerhalb des Führungsgrundgebietes 4 und für die Abgrenzung zur Logistik entsprangen seiner tiefen Überzeugung, dass der Sanitätsdienst nur eigenständig sein volles Leistungsvermögen erreichen kann. Wohlverdient erfolgte dann 1993 seine Versetzung auf den Dienstposten des Unterabteilungsleiters BMVg InSan I (Gesundheitswesen) und seine Beförderung zum Generalarzt. Aufbauend auf seinen umfassenden strukturell-organisatorischen wie auch fachlichen Erfahrungen als Sanitätsoffizier und Chirurg entwickelte er maßgeblich die wehrmedizinisch-konzeptionellen Grundsätze für zukünftige Einsätze der Bundeswehr. Die „Fachliche Leitlinie für die sanitätsdienstliche Versorgung von Soldaten der Bundeswehr im Auslandseinsatz“ trägt eindeutig auch seine Handschrift. Die endgültige Formulierung unserer Maxime und die Einbringung des Begriffs „Ergebnisqualität“ ist ihm zu verdanken. Gerade einmal zwei Jahre später wurde Dr. Demmer unter der Beförderung zum Generalstabsarzt zum Stellvertreter des Inspekteurs des Sanitätsdienstes der Bundeswehr ernannt und nach nur zwei weiteren Jahren 1997 selbst Inspekteur des Sanitätsdienstes der Bundeswehr und zum Generaloberstabsarzt befördert.

In den folgenden fünfeinhalb Jahren als ranghöchster Sanitätsoffizier der Bundeswehr gelang es Dr. Demmer nicht nur, die von ihm bereits lang angelegte Entwicklung des Sanitätsdienstes hin zu einem eigenständigen, leistungsstarken militärischen Organisationsbereich zu vollenden, sondern er erreichte gleichzeitig auch eine kontinuierliche Optimierung leistungssteigernder Strukturverbesserungen für den „neuen“ Sanitätsdienst.

Unter seiner Führung hat der Sanitätsdienst wesentlich zum Erfolg einer Vielzahl von Auslandseinsätzen beigetragen und humanitäre Verantwortung in Krisengebieten übernommen. Das hohe Ansehen und die Vorbildfunktion, die unser Sanitätsdienst bis heute auch international genießt, ist wesentlich auf die Verdienste von Generaloberstabsarzt a. D. Dr. Demmer in seiner Zeit als Inspekteur zurückzuführen.

Doch auch nach seinem Ausscheiden aus dem aktiven militärischen Dienst im Jahr 2003 fühlte sich Dr. Demmer getreu dem Selbstverständnis des Sanitätsdienstes der Bundeswehr fortwährend „der Menschlichkeit verpflichtet“ und engagierte sich von Anfang an ehrenamtlich beim Deutschen Roten Kreuz. War er im Präsidium zunächst sechs Jahre lang als Bundesarzt tätig, so bekleidete er bis 2017 das Amt des Beauftragten des DRK für die zivil-militärische Zusammenarbeit und hielt stets Verbindung zu seiner ehemaligen „beruflichen Heimat“ und seinen früheren Wegbegleitern.

Für seine Verdienste wurde er u. a. mit dem Bundesverdienstkreuz am Bande und später dem Großen Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet.

Durch die Deutsche Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V. wurde ihm für seine umfassenden Verdienste der Ehrentitel eines Korrespondierenden Mitglieds verliehen.

Wir alle werden den Kameraden und Menschen Karl Wilhelm Demmer nicht vergessen. Er war bodenständig, stets geerdet, voller Ideen und Visionen und damit wirklich besonders. Er war anpackend, manchmal ungeduldig und niemals mit dem Erreichten zufrieden. Stillstand war für ihn Rückschritt. Er war Förderer und Unterstützer für seine Mitarbeiter, führte mit klaren Zielen und Vorstellungen, aber stets mit viel Vertrauen. Seine Vision eines Großraumbüros für die damalige InSan mit ihm als Dirigent ist legendär. Seine hervorragende Menschenkenntnis und seine kritische Selbstreflexion waren ihm stets eine große Hilfe. Er war Arzt und Offizier aus Überzeugung und mit Leidenschaft. Er war politisch gut vernetzt und nutzte seinen Einfluss zum Wohle des Sanitätsdienstes. Hochgeachtet von politischer Leitung, den Generalinspekteuren und Inspekteuren konnte er seine Vision vom eigenständigen Sanitätsdienst realisieren.

Mit dem Tod von Generaloberstabsarzt a. D. Dr. Demmer haben wir einen Vordenker und Visionär unseres Sanitätsdienstes, einen überzeugten und engagierten Soldaten sowie einen herzlichen Kameraden verloren.

Wir werden ihm immer ein ehrendes Andenken bewahren.

Dr. Ulrich Baumgärtner
Generaloberstabsarzt
Inspekteur des Sanitätsdienstes der Bundeswehr

Sanitätsdienst

Wehrmedizinische Monatsschrift 63 (2019), 5/2019

Zum 70. Geburtstag von Generalarzt a. D. Dr. med. Peter-Klaus Witkowski

Als Kommandeurin der Sanitätsakademie ist es mir eine große Ehre, dem Jubilar zu seinem 70. Geburtstag, den er am 19. April feiern konnte, an dieser Stelle meine herzlichsten Glückwünsche auszusprechen.

Generalarzt a. D. Dr. Witkowski blickt auf eine abwechslungsreiche und beeindruckende Karriere zurück. Geboren und aufgewachsen in der südniedersächsischen Stadt Hannoversch Münden, wurde er nach dem Abitur 1968 zum Grundwehrdienst beim Panzergrenadierbataillon 43 in Göttingen einberufen, den er als Reserveoffizieranwärter mit dem Dienstgrad Fahnenjunker beendete.

Von 1969 bis 1972 studierte er zunächst Biologie und Chemie für das höhere Lehramt an der Georg-August-Universität in Göttingen und wurde nach erfolgreichem Offizierlehrgang an der Kampftruppenschule II in Munster im Jahre 1972 zum Leutnant der Reserve befördert. Mit bestandenen Zwischenprüfungen in den beiden Naturwissenschaften wechselte Peter-Klaus Witkowski zum Studienfach Humanmedizin und trat 1973 als Sanitätsoffizieranwärter wieder in die Bundeswehr ein.

Dem Staatsexamen folgten 1978 die Medizinalassistentenzeit im zivilen Vereinskrankenhaus Hannoversch Münden, danach die Approbation als Arzt und Promotion zum Doktor der Medizin.

Seine ersten Sanitätsoffizier-Erfahrungen sammelte Dr. Witkowski von 1979 bis 1980 als Truppenarzt des Panzerartilleriebataillons 45, gefolgt von einer dreijährigen Verwendung als Brigadearzt der Panzergrenadierbrigade 4 – beides am Standort Göttingen. In der Zeit von 1983 bis 1984 war er der erste Leiter des Sanitätszentrums 209 und Beratender Sanitätsoffizier der Panzergrenadierbrigade 4. In Göttingen konnte er auch wesentliche Teile der arbeitsmedizinischen Weiterbildung realisieren.

Während seiner anschließenden, bis 1986 dauernden, Verwendung als Inspektionschef an der Akademie des Sanitäts- und Gesundheitswesens (heute: Sanitätsakademie der Bundeswehr) in München erfolgte die Anerkennung als Facharzt für Arbeitsmedizin. Danach wurde er für zweieinhalb Jahre als Adjutant des Inspekteurs des Sanitäts- und Gesundheitswesens in das Bundesministerium der Verteidigung berufen.

Eine Traum- und Wunschverwendung war für Dr. Witkowski die Übernahme der Dozentur für Sanitäts- und Gesundheitswesen an der Führungsakademie der Bundeswehr in Hamburg von 1989 bis 1993. Noch im selben Jahr erhielt er als Anerkennung für seine Verdienste das Ehrenkreuz der Bundeswehr in Gold.

In der Zeit von 1993 bis 1995 führte Dr. Witkowski als Chefarzt das Bundeswehrkrankenhaus Berlin. Es folgten zwei Verwendungen als Referatsleiter im Bundesministerium der Verteidigung, bis es ihn im Jahr 2001 wieder zurück nach München verschlug. Als Oberstarzt übernahm er dort bis 2003 das Kommando über die Sanitätsakademie der Bundeswehr und konnte in dieser Zeit am sechsmonatigen Senior Course des NATO Defense College in Rom teilnehmen.

Seine vorletzte Verwendung führte Dr. Witkowski nach Bogen. Dort führte er von 2003 bis 2006 das Sanitätskommando IV,

Generalarzt Dr. Witkowski um 2005 (Bild: PIZ SanDst)

sammelte Einsatzerfahrungen bei SFOR und wurde in dieser Verwendung zum Generalarzt befördert.

Im Jahr 2006 ging es für Dr. Witkowski ein letztes Mal nach München, wo er bis zu seiner Pensionierung im Jahre 2008 den Dienstposten des stellvertretenden Amtschefs und Chef des Stabes im Sanitätsamt der Bundeswehr bekleidete.

Heute lebt Dr. Witkowski in der Universitätsstadt Göttingen. Doch Ruhestand heißt für ihn keineswegs Stillstand. Seit seiner Jugend spielen in seinem Leben Sport und Musik eine wichtige Rolle. Dazu kommt sein gesellschaftliches Engagement als aktiver Rotarier. Und er ist nun wieder daheim bei seiner Ehefrau, die eine berufsbedingte, rund fünfundzwanzigjährige Wochenendehe stets klaglos ertragen hat.

Abschließend bleibt mir nur zu sagen: Ich wünsche Herrn Generalarzt a. D. Dr. med. Peter-Klaus Witkowski und seiner Frau alles erdenklich Gute. Bleiben Sie weiterhin gesund und fit, so wie wir Sie in Erinnerung haben.

Dr. Gesine Krüger, Generalstabsarzt
Kommandeurin Sanitätsakademie der Bundeswehr, München

Generalarzt a. D. Dr. med. Hartmut Zacher zum 85. Geburtstag

Am 29. März 2019 vollendete Generalarzt a. D. Dr. Hartmut Zacher – in seiner letzten Verwendung Generalarzt der Luftwaffe – sein 85. Lebensjahr. Die Angehörigen des Sanitätsdienstes und insbesondere des Fliegerärztlichen Dienstes der Bundeswehr gratulieren ihm hierzu von ganzem Herzen.

Dr. Zacher wurde im Jahre 1934 in Militsch/Schlesien geboren. Krieg und Vertreibung führten ihn mit seinen Eltern und Geschwistern nach Kierspe, an den Rand des Sauerlands.

Nach dem Besuch von Volks- und Aufbauschule sowie dem Abitur nahm Dr. Zacher das Studium der Humanmedizin zunächst in Marburg auf und wechselte später nach Erlangen. Im Anschluss absolvierte er seine Medizinalassistentenzeit in Hersbruck, Neustadt/Waldnaab sowie Saarbrücken. 1968 schloss er eine Weiterbildung zum Facharzt für Gynäkologie erfolgreich ab.

lm Jahre 1970 trat Dr. Zacher als Sanitätsoffizier in die Luftwaffe ein. Dem Wunsch, Fliegerarzt zu werden, wurde bereits in seinem ersten Dienstjahr entsprochen. Nach dem Fliegerarztlehrgang wurde er als Staffelchef beim Jagdbombergeschwader 32 in Lechfeld eingesetzt und nach einem Jahr als Fliegerarzt. Von hier wurden von ihm auch Kurzeinsätze als Gynäkologe auf spezielle Anordnung des Generalarztes der Luftwaffe in Beja/Portugal und Decimomannu/Italien durchgeführt.

Nach einer Weiterbildung bei der US-Luftwaffe als Teilnehmer am Advanced Course in Aerospace Medicine for lnternational Medical Officers in San Antonio, Texas, wo er auch die US Air Force Chief FIight Surgeons Wing erwarb wurde er Staffelchef bei der Waffenschule 10 der Luftwaffe in Jever. Es folgte der Einsatz als Fliegerarzt bei der Flugbereitschaft des BMVg in Köln-Wahn von April 1978 bis 1980.

Generalarzt Dr. Zacher um 1993 (Bild: ZLuRMedLw)

So umfassend vorbereitet übernahm der zum Oberstarzt beförderte Dr. Zacher am 1. April 1980 die Leitung der Abteilung Flugmedizin beim Generalarzt der Luftwaffe. Es schloss sich ab dem 1. Oktober 1982 die Verwendung als Stellvertreter des Generalarztes der Luftwaffe und Chef des Stabes an. In der Folge versah er vom 1. April 1986 bis zum 30. September 1990 seinen Dienst als Wehrbereichsarzt im Wehrbereich III in Düsseldorf.

Am 1. Oktober 1990 wurde er dann zum Generalarzt der Luftwaffe berufen. Seine Amtszeit war geprägt von der Neuausrichtung der Ausbildungsgänge des Sanitätspersonals der Luftwaffe und der Übernahme des ehemaligen ILM (Institut für Luftfahrtmedizin der NVA) mit seinen modernen Großsimulationsanlagen (Humanzentrifuge und Höhenklimasimulationskammer), die zu einer weiteren Verbesserung der flugphysiologischen Ausbildung der Luftwaffe beitrugen.

Am 31. März 1994 trat Generalarzt a. D. Dr. Zacher in den wohlverdienten Ruhestand.

Wir wünschen dem Jubilar für die Zukunft alles erdenklich Gute.

Generalarzt Prof. Dr. Rafael Schick
Generalarzt der Luftwaffe und Leiter des Zentrums für Luft- und Raumfahrtmedizin der Luftwaffe, Köln

Mitteilungen der DGWMP e. V.

Aus dem Arbeitskreis Zahnmedizin

Im Rahmen des 49. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V. (DGWMP) in Würzburg fand am 27. Oktober 2018 eine zivil-militärische Fortbildungsveranstaltung statt, zu der der Arbeitskreis Zahnmedizin (AK Zahnmedizin) der Gesellschaft gemeinsam mit dem Zahnärztlichen Bezirksverband Unterfranken eingeladen hatte.

Mit großer Freude konnten die beiden Leiter der Veranstaltung, **Dr. Guido Oster**, Vorsitzender des Zahnärztlichen Bezirksverbands Unterfranken, und **Oberstarzt d. R. Dr. Christoph Kathke**, Leiter des AK Zahnmedizin, mehr als 90 zivile Zahnärztinnen und Zahnärzte sowie Sanitätsoffiziere Zahnarzt – darunter zahlreiche Angehörige der Reserve – im Salon Balthasar-Neumann des Kongresszentrums Würzburg begrüßen.

Unter den Anwesenden waren auch der Leitende Zahnarzt der Bundeswehr, **Flottenarzt Dr. Helfried Bieber,** und als besonderer Gast der Kommandeur des Kommandos Regionale Sanitätsdienstliche Unterstützung, **Generalstabsarzt Dr. Armin Kalinowski**. Sicher war es aber in erster Linie der ausgezeichnete fachliche Ruf der beiden Referenten, der die Teilnehmenden motiviert hatte, sich am Samstagmorgen auf den Weg ins Kongresszentrum zu machen. Ihre Erwartungen sollten nicht enttäuscht werden.

Der nächste Paradigmenwechsel? Ernährungslenkung und Probiotika in der Therapie und Prävention parodontaler Erkrankungen

Mit dem nachfolgend zusammengefasst wiedergegebenen Vortrag leitete **Prof. Dr. Ulrich Schlagenhauf**, Leiter der Abteilung Parodontologie am Universitätsklinikum Würzburg, den ersten Vortragsblock ein:

Traditionelle zahnärztliche Prävention beruht auf dem Konzept der strikten Plaquekontrolle, d. h. der regelmäßigen Entfernung krankheitsassoziierter bakterieller Zahnbeläge mittels effizienter häuslicher Zahnpflege sowie professioneller Reinigungsmaßnahmen. Aktuelle Erkenntnisse zur Ätiologie parodontaler Erkrankungen belegen jedoch mittlerweile eindeutig, dass nicht mangelhafte Zahnpflege, sondern eine krankheitsförderliche, dysbiotische Veränderung in der Zusammensetzung der oralen Mikrobiota den Startpunkt und die treibende Kraft der Krankheitsentwicklung bilden.

Oberstarzt d. R. Dr. Kathke und Dr. Oster freuten sich darüber, dass die Veranstaltung gut besucht war.

Die Entstehung oraler bakterieller Dysbiosen ist durch eine Reduktion der bakteriellen Artenvielfalt sowie das Überwachsen inflammophiler Keime gekennzeichnet und wird durch Triggerfaktoren wie Fehlernährung, Stress, Rauchen, chronische systemische Entzündungen – z. B. Diabetes mellitus – sowie eine genetisch determinierte Disposition zu überschießenden Entzündungsreaktionen gefördert. Eine therapeutische Korrektur oraler Entzündungen durch die vermehrte Einnahme von Vitaminen und anderer Antioxidantien erbrachte dabei jedoch teilweise widersprüchliche Ergebnisse mit meist klinisch wenig relevanten Verbesserungen der parodontalen Entzündungssituation.

Der tägliche Konsum von 200 mg diätischen Nitrats hingegen führte in einer kontrollierten klinischen Probiotika-Studie an parodontalen Nachsorgepatienten mit manifester chronischer Gingivitis zu einer ausgeprägten Reduktion der gingivalen Entzündung, welche in ihrer Stärke dem zu erwartenden Therapieergebnis der Anwendung einer 0,2 %-igen Chlorhexidin-Mundspüllösung absolut ebenbürtig war, ohne dabei die mit der Anwendung von Chlorhexidin – oder anderen antiseptischen Spüllösungen – assoziierten Nebenwirkungen wie Geschmacksirritationen, Verfärbungen oder Anstieg des systolischen Blutdrucks aufzuweisen.

Auch durch den gezielten Konsum probiotischer Bakterien, zu denen diverse Laktobazillenspezies, aber auch Bifidobakterien oder Hefen zählen, können proinflammatorisch wirksame bakterielle Dysbiosen unter Kontrolle gebracht und aufgelöst werden. Eine in Zusammenarbeit mit dem Schifffahrtmedizinischen Institut der Marine durchgeführte kontrollierte Interventionsstudie an 72 Besatzungsmitgliedern einer Fregatte der deutschen Marine während einer sechswöchigen Einsatzübung in See offenbarte eine ausgeprägte entzündungsreduzierende Wirkung des regelmäßigen Konsums von Lutschbonbons, die probiotische Formen von *Lactobacillus reuteri* enthielten.

Flottillenarzt Dr. Juliane Rehder, Leiterin der Zahnarztgruppe des Sanitätsversorgungzentrums Kropp, stellte anschließend die Ergebnisse der von ihr in diesem Zusammenhang durchgeführten Studie im Einzelnen vor:

Trotz fehlendem Mundhygienetraining zur Verbesserung der bei den meisten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zu Studienbeginn deutlich erkennbar insuffizienten häuslichen Zahnpflege kam es in der Testgruppe unter dem Konsum der probiotischen *L. reuteri*-Lutschbonbons zu einer weitgehenden Auflösung der manifesten gingivalen Entzündung. Die Teilnehmenden wiesen am Studienende eine im Vergleich zur Situation zu Studienbeginn signifikant verbesserte orale Gesundheit auf. Angesichts der sehr einfach zu implementierenden Ergänzung der täglichen Ernährung durch die als Nahrungsergänzungsmittel eingestuften probiotischen Lutschtabletten könnte ihr routinemäßiger Konsum die Erhaltung der oralen Gesundheit, insbesondere unter militärischen Einsatzbedingungen, wirksam unterstützen.

Tipps, Tricks und aktuelle Trends rund um die Endodontie

Dem Themenbereich „Endodontie“ widmete sich **Priv.-Doz. Dr. Norbert Hofmann**, leitender Oberarzt der Poliklinik für Zahnerhaltung am Universitätsklinikum Würzburg. Er erörterte u. a. sehr praxisbezogen neue Optionen im Ablauf der Wurzelkanalbehandlung:

1. Erfassen der anatomischen Situation ermöglicht die Wurzelkanalaufbereitung
   - (Er)kenne deine Kanäle, nutze digitale Möglichkeiten (eHuman.com, 3D toothatlas, digitale Volumentomografie) und taktile Möglichkeiten.
   - Im Röntgenbild sind Außenkonturen sowie Opazitäts- und Breitenänderungen zu beachten. UK-Molaren haben distal mittig einen ovalen oder in 40 % der Fälle exzentrisch zwei runde Kanäle. Auch UK Schneidezähne und Prämolaren haben sehr häufig zwei Wurzelkanäle.
   - Längsfrakturen zeigen häufig eine schmerzhafte, schwer zu anästhesierende Pulpitis ohne Korrelat, wie tiefe Füllung oder Karies.
   - Bei Verdacht auf Perforationen und zur Darstellung externer und interner Wurzelresorptionen bietet sich ein kleinvolumiges hochauflösendes DVT an.

2. Wurzelkanalaufbereitung ermöglicht die Spülung und Wurzelkanalfüllung
   - Im Gegensatz zu Torsionsbrüchen treten Ermüdungsbrüche eher bei Verwendung dickerer Instrumente auf.
   - Besonders bei maschineller Aufbereitung des Kanals ist der Winkel der Instrumenteneinführung zu beachten: Ein geradliniger Zugang ist auch durch eine geeignete Eröffnungskavität sicherzustellen.
   - Konsequentes Vorbiegen der Instrumente, entsprechend dem Kanalverlauf, reduziert Stripping und Zipping.
   - Neue Instrumentensysteme – die im Verlauf des Vortrags vorgestellt wurden – eröffnen bessere Behandlungsmöglichkeiten.

3. Reinigung und Desinfektion des Wurzelkanalsystems durch (aktivierte) Spülung
   - 30 % der Flächen des Wurzelkanals werden durch mechanische Bearbeitung nicht gereinigt (unregelmäßiger Kanalquerschnitt, Krümmungen, Querverbindungen, Isthmen, Nebenkanäle).
   - Schallaktivierte Spülung (z. B. EDDY) beseitigt Schmierschichten, sodass eine EDTA-Konditionierung nicht nötig ist!
   - Weitere Aktivierungssysteme sind VYBRINGE und PIPS (Photon Induced Photoacoustic Streaming).
   - Instruments shape, Irrigation cleans!
4. Dauerhafter dichter Verschluss
   - Bioceramische Sealer zeigen sehr gute Gewebsverträglichkeit, Hydrophilie, sehr gute Fließfähigkeit und bilden einen Monoblock durch Verbund mit Dentin und speziellen biokeramikhaltigen Guttaperchaspitzen.
   - The seal is the deal! – Guttapercha dient nur als Platzhalter für evtl. Revisionen.
   - Adhäsiver Verschluss bis in die Kanaleingänge ist sicherzustellen!
5. Postendodontische Restauration
   - Falls Wurzelstiftsysteme überhaupt erforderlich sind, sind dem Elastizitätsmodul des Dentin ähnliche Glasfiberstifte adhäsiv zu verankern.

Prof. Dr. Schlagenhauf, Flottillenarzt Dr. Rehder und Priv.-Doz. Dr. Hofmann (von links) trafen mit ihren Vorträgen die Interessen der Teilnehmenden.

Abschluss und Fazit

In der an die Vorträge anschließenden Diskussion resultierte aus den interessierten Nachfragen aus dem Auditorium ein reger Erfahrungsaustausch zum beiderseitigen Nutzen. Die Informationen der Vortragenden dürften zum Wohle der Patientinnen und Patienten in den zukünftigen Behandlungsalltag der anwesenden Zahnärztinnen und Zahnärzte eingeflossen sein.

Einhelliges Fazit:

Der Besuch der gemeinsamen Fortbildungsveranstaltung in Würzburg hat sich gelohnt!

Bilder: C. Kathke, Berlin

Oberstarzt d. R. Christoph Kathke
E-Mail: christoph-kathke@web.de

Geburtstage Juni 2019

Wir gratulieren zum 80. Geburtstag und älter:

Dr. med. Joachim Pröhl
Admiralarzt a. D.
Lindenstraße 19, 19294 Niendorf/Rögnitz 17.06.1932

Friedrich Linneweber
Flottenapotheker a. D.
Diepenbeekallee 6, 50858 Köln 18.06.1939

Dr. med. Hans Joachim Hildebrandt
Generalarzt a. D.
Im Münchgrund 24, 77955 Ettenheim 21.06.1930

Dr. med. Björn Mirow
Generalarzt a. D.
Eifelstraße 5, 56235 Ransbach-Baumbach 22.06.1938

Dr. med. Johann Lugauer
Ltd. Medizinaldir. a. D.
Anzengruberstraße 1a, 92421 Schwandorf 24.06.1939

Prof. Dr. med. Horst Fassl
Höhenweg 28, 55268 Nieder-Olm 27.06.1932

Dr. Manfred Schaefer
Oberfeldapotheker d. R.
Sperberweg 4, 26639 Wiesmoor 28.06.1938

Roderich Zils
Oberfeldarzt d. R.
Bismarckstraße 12A, 49076 Osnabrück 28.06.1939

Dr. med. dent. Bruno Wilske
Stabsarzt d. R.
Kleinhohenheimer Straße 14, 70619 Stuttgart 29.06.1938

Wir gratulieren zum 75. Geburtstag:

Dr. med. Jörg-Michael Möhle
Flottenarzt d. R.
Sundermannstraße 9, 26817 Rhauderfehn 24.06.1944

Wir gratulieren zum 70. Geburtstag:

Dr. med. Christoph Büttner
Admiralstabsarzt a. D.
Hermannstraße 45, 56564 Neuwied 14.06.1949

Dr. med. Bärbel Siebert
Allee 6, 34560 Fritzlar 29.06.1949

Die Veröffentlichung erfolgt ausschließlich aufgrund vorliegender Einverständniserklärung gem. der neuen EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) vom 25. Mai 2018.

Buchvorstellung

Markus F. Neurath, Ansgar W. Lohse

Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung

5. aktualisierte Auflage 2018, Georg Thieme Verlag
534 S., 498 Abbildungen,
ISBN: 978-3-13-241979-7 (Print, flexibler Einband),
978-3-13-241980-3 (E-Book (PDF)),
978-3-13-241981-0 (E-Book, (EPUB)); Preis: 39,99 €

Der Titel rührt an das Herzstück und an die Grundfragen ärztlicher Tätigkeit. Jeder Mediziner kann wie selbstverständlich deklamieren, dass sich unglaubliche 80-90 % der „Diagnosen“ aus Anamnese und Untersuchung ergeben. Dennoch wirken Anamnese und klinische Untersuchung bei den technischen Möglichkeiten heute banaler und belangloser denn je. Genau hier setzen die Autoren an.

Ihr Buch richtet sich eigentlich an Studenten, die noch mit dem vollen technik-begeisterten Zeitgeist von heute starten. Für diese trägt es wirklich alles zusammen, was von Kopf bis Zeh relevant ist. Die Darstellung hat Anspruch auf Vollständigkeit und gliedert sich organsystem-orientiert und fachspezifisch in zwölf Hauptkapitel (grüner Teil). Vorher wird allgemeines Rüstzeug vermittelt (grauer Teil), anhand dessen ein klares Ablaufschema gewonnen wird, das hernach eine konsequente Anwendung findet und u.a. tatsächlich alle bedeutenden klinischen Tests beinhaltet. Glossar und Kapitelgliederung garantieren ein rasches Auffinden zwischendurch; dazu werden im blauen Teil Schemata geliefert, u.a. für vollständige Aufnahmeuntersuchungen von Traumatologie bis Innere Medizin.

Insgesamt muss der Stil des Buches entsprechend dem Checklistenformat schematisch wirken. Das ist der Preis der klaren, knappen Darstellung. Für den erfahrenen Kliniker verliert sich das dynamisch Spannende der Begegnung mit Patienten so total. Manche Anmerkung und gut gemeinte Anregung wirkt sogar dogmatisch – und das wird dem Berufsanfänger eher weitere Angst, etwas zu vergessen, aufbürden, als ihn anregen, wirklich eigene Erfahrungen mit Kranken und Krankheiten zu machen. Hier wirkt sich auch deutlich das Fehlen eines Eingangskapitels zu allgemeiner Strategie der ärztlichen Diagnostik aus. Zum Beispiel hätte man eine moderne Interpretation von „Differenzialdiagnostik“ geben und den Versuch wagen können, zu beschreiben, wo Anamnese und klinische Untersuchung heute wirklich stehen. Braucht man nicht gerade am Anfang eine „Philosophie“, die später Sicherheit geben kann? Wo stehen Anamnese und Untersuchung auf dem Zeitstrahl der ganzen ärztlichen „Abklärung“? Muss deren Platz nur am Anfang sein oder verschränkt sich moderne Diagnostik besser? Hier schließt sich genau die Frage an, wie es diagnostisch weitergeht. In meiner persönlichen Sicht spielt z.B. der Ultraschall als „verlängerte klinische Untersuchung mit technischen Mitteln“ eine überragende Rolle in der Truppenarztpraxis. Das Buch bietet leider nur einen holprigen Übergang in die weiterführende Diagnostik, überwiegend in einer Form einzelner Spotlights. So wird aber auch das Geheimnis der oben genannten „Erfolgsquoten“ kaum gelüftet.

Aus meiner Sicht ist die Darstellung in dieser Form dennoch wertvoll. Gerade in der Truppenarztmedizin ist das Werk äußerst brauchbar und kann zurück zum Wesentlichen führen.

Oberfeldarzt Dr. Mario Jäger
Leiter Sanitätsversorgungszentrum Beelitz
E-Mail: mariojaeger@bundeswehr.org

Wehrmedizinische Monatsschrift

Redaktion: Oberstarzt a. D. Dr. med. Peter Mees, Baumweg 14, 53819 Neunkirchen-Seelscheid, Telefon: +49 2247 912057, E-Mail: wmm@p-mees.de

Herausgeber: Kommando Sanitätsdienst der Bundeswehr, Presse- und Informationszentrum des Sanitätsdienstes der Bundeswehr im Auftrag des Inspekteurs/der Inspekteurin des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Von-Kuhl-Straße 50, 56070 Koblenz, Telefon: +49 261 896 13210, E-Mail: pizsanitaetsdienst@bundeswehr.org

Wissenschaftliche Beratung: Die Begutachtung von Original- und Übersichtsarbeiten sowie Kasuistiken im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens erfolgt durch in dem Fachgebiet des jeweiligen Beitrags wissenschaftlich ausgewiesene Expertinnen und/oder Experten, die – dem Einzelfall entsprechend – in Abstimmung zwischen Redaktion und Herausgeber ausgewählt und beauftragt werden.

Verlag: Beta Verlag & Marketinggesellschaft mbH, Celsiusstraße 43, 53125 Bonn, Telefon 02 28/9 19 37 - 10, Telefax 02 28/9 19 37 - 23, E-Mail: info@beta-publishing.com; Geschäftsleitung: Heike Lange; Objektleitung: Peter Geschwill; Produktionsleitung: Thorsten Menzel. Druckvorstufe: PIC Crossmedia GmbH, Langenfeld. Druck: Bundesamt für Infrastruktur, Umweltschutz und Dienstleistungen der Bundeswehr (BAIUDBw), Zentraldruckerei Köln/Bonn. Rechtliche Hinweise: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Internet: Autorenhinweise sind unter www.sanitaetsdienst-bundeswehr.de und www.wehrmed.de abrufbar. Die Zeitschrift steht auch als PDF-Datei unter www. sanitaetsdienst-bundeswehr.de zur Verfügung.

Alle namentlich gezeichneten Beiträge – soweit sie nicht ausdrücklich mit einem * gekennzeichnet sind – geben die persönlichen Ansichten der Verfasserin, des Verfassers oder der Verfasser wieder. Sie entsprechen nicht unbedingt den Auffassungen der Redaktion oder des Herausgebers. Manuskriptsendungen an die Redaktion erbeten. Erscheinungsweise mindestens acht mal im Jahr. Die aktuellen Bezugspreise sind zu finden unter: www.beta-publishing.com/publikationen. Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V. ist der Bezug der Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Sanitätsoffiziere der Bundeswehr, die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e. V. sind, erhalten die „Wehrmedizinische Monatsschrift“ über ihre Dienststellen.

WILLKOMMEN NEUGIER.

Komm zum Tag der Bundeswehr.

15.6.2019

WWW.TAG-DER-BUNDESWEHR.DE
#TDBW19

Wehrmedizinhistorische Publikationen

Jetzt auch erhältlich über den neuen Buchshop des Beta Verlages

Bestellen Sie hier:

www.wehrmed.de/buch-shop

beta verlag
Beta Verlag und Marketinggesellschaft mbH
Celsiusstraße 43 • 53125 Bonn
Telefon: 0228 91937-10 • Fax: 0228 91937-23
info@beta-publishing.com • www.beta-publishing.com