

# Kulturnegative Meningokokkenmeningitis – keine Seltenheit?

Nicolas Bonadies<sup>a</sup>, Markus Vogt<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern, <sup>b</sup> Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, Zug

## Culture-negative meningococcal meningitis – more frequent than expected?

### Summary:

*We present two patients with clinical signs of bacterial meningitis but negative blood and cerebrospinal fluid cultures. Broad-range PCR of cerebrospinal fluid combined with sequence analysis proved positive for Neisseria meningitidis in both cases. Culture-negative invasive meningococcal disease is an emergent and relevant problem due to increased use of antibiotics in the community and the substantial morbidity and mortality associated with this disease. Correct characterisation of the pathogen responsible is not only advantageous for the individual patient but also has epidemiological implications. We discuss the possible reasons for negative culture results and, in particular, describe features of selected PCR methods which have proven to be of value in the detection of culture-negative meningococcal disease.*

### Fallbericht 1

Mitte Februar 2002 kam eine 35jährige Frau wegen Fiebers mit Kopf- und Gliederschmerzen zu uns in die Notfallstation. Zwei Tage zuvor waren bei ihr nach dem Besuch einer öffentlichen Veranstaltung trockener Reizhusten, Myalgien, Arthralgien und Fieber bis 40 °C aufgetreten. Im Anschluss an eine Konsultation des Notfallarztes hatte die Patientin am Vorabend der Spitalzuweisung ein Antipyretikum und eine Tablette Azithromycin (Zithromax® 250 mg) eingenommen. Am folgenden Morgen stellten sich bei rückläufigem Fieber zusätzlich frontalebentonte Kopfschmerzen und rötlich-bläuliche Effloreszenzen an den Fingerspitzen ein.

Im Eintrittsstatus war die Patientin afebril (36,7 °C), leicht schläfrig, allseits orientiert und befand sich in reduziertem Allgemein- sowie gutem Ernährungszustand. Inspektorisch fanden sich multiple petechiale Blutungen (Fingerkuppen, volare Handgelenkflächen, Fussrücken, Ellbogen und Gesäss). Kardiopulmonal war die Patientin kompensiert (Blutdruck: 113/74 mm Hg; Puls: 98/min rhythmisch; Sauerstoffsättigung bei Raumluft: 98%). Die Herz- und Lungenauskultation sowie die Abdomenuntersuchung fielen normal aus. Im Neurostatus zeigte sich eine leichte, endgradige Nackensteifigkeit, wobei Sensomotorik und Reflexstatus normal waren. Unter dem klinisch suggestiven Bild einer bakteriellen Meningitis erfolgte, nach Entnahme von einem Paar Blutkulturen, eine sofortige empirische Therapie mit 2 × 2 g Ceftriaxon (Rocephin®)

i.v. Die anschliessend veranlasste Schädel-CT war unauffällig, so dass eine Stunde nach begonnener antibiotischer Therapie eine Lumbalpunktion durchgeführt werden konnte.

Im Blutbild fanden sich Entzündungszeichen mit deutlich erhöhtem CRP (303 mg/L), einer Leukozytose ( $24,9 \times 10^9/L$ ), einer Neutrophilie (86%) sowie einer Linksverschiebung (44%). Hämoglobin, Thrombozyten, Quick, Elektrolyte, Kreatinin und Transaminasen lagen im Normalbereich. Die Befunde der Liquoruntersuchung waren, bei einem normalen Eröffnungsdruck von 15 cm H<sub>2</sub>O, mit einer unspezifischen Meningitis vereinbar: mässig erhöhte Zellzahl (169/μl) mit vorwiegend polynukleären Zellen, leicht erhöhtes Gesamteiweiss (1,5 G/L) und Laktat (4,48 mmol/L), normale Glukose (3,24 mmol/L). Mikroskopisch und im Direktpräparat des Liquors waren weder Bakterien noch säurefeste Stäbchen noch Sprosspilze festzustellen. Bei klinisch suggestivem Bild einer Meningokokkenmeningitis fielen sowohl die Blut- als auch die Liquorkulturen in der Folge negativ aus, so dass zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose eine bakterielle Breitspektrum-PCR veranlasst wurde. Das Resultat im Blut fiel negativ aus. Im Liquor hingegen konnte nach einem Datenbankvergleich der amplifizierten DNA *Neisseria meningitidis* nachgewiesen werden. Der weitere Krankheitsverlauf der Patientin gestaltete sich in der Zwischenzeit problemlos. Sie konnte nach einer Woche antibiotischer Behandlung in gutem Allgemeinzustand wieder nach Hause entlassen werden.

### Fallbericht 2

Anfang Oktober 2002 wurde uns eine 21jährige Zahnarztgehilfin mit über zwei Tagen progredienten, frontalbetonten Kopf- und Nackenschmerzen und Fieber zugewiesen. Bis zur Spitaleinweisung hatte sie keine Antibiotika eingenommen. Im Eintrittsstatus war die Patientin febril (39,6 °C), wach, allseits orientiert, jedoch psychomotorisch verlangsamt und in reduziertem Allgemein- sowie «schlankem» Ernährungszustand. Inspektorisch zeigte sich ein normales Integumentum, insbesondere ohne Nachweis von petechialen Blutungen. Kardiopulmonal war die Patientin kompensiert (Blutdruck: 130/70 mm Hg; Puls: 119/min rhythmisch, Sauerstoffsättigung bei Raumluft: 99%). Die Herz-, Lungen-

und Abdomenuntersuchung waren unauffällig. Im Neurostatus liess sich ein deutlicher Meningismus ohne fokale neurologische Ausfälle bei normalem Reflexstatus feststellen. Bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis wurde nach Entnahme von Blutkulturen eine sofortige, empirische Therapie mit 2 × 2 g Ceftriaxon (Rocephin®) i.v. begonnen. Nach Ausschluss einer intrakraniellen Pathologie mittels Schädel-CT erfolgte eine Lumbalpunktion.

Im Blutbild waren deutliche Entzündungszeichen mit einem CRP von 162 mg/L, einer Leukozytose ( $15,9 \times 10^9/L$ ), einer Neutrophilie und einer Linksverschiebung sichtbar. Hämoglobin, Thrombozyten, Quick, Elektrolyte, Kreatinin und Transaminasen lagen im Normalbereich. Der Liquorbefund war mit einer bakteriellen Meningitis vereinbar: erhöhte Zellzahl (1870/ $\mu$ l) mit vorwiegend polynukleären Zellen, deutlich erhöhtes Gesamteiweiss (4 G/L) und Laktat (9,9 mmol/L) sowie ein deutlich zu tiefer Glukosespiegel (0,2 mmol/L). In der mikroskopischen Untersuchung und im Direktpräparat des Liquors wurden keine Mikroorganismen gefunden, die Blut- und Liquorkulturen waren erneut negativ, und mittels Breitband-PCR des Liquors konnte nach Datenbankvergleich der amplifizierten DNA wiederum *Neisseria meningitidis* nachgewiesen werden. Unter der eingeleiteten Therapie gestaltete sich der weitere Verlauf problemlos, und die klinischen und laborchemischen Entzündungszeichen regredierten innerhalb von 48 Stunden.

### Kommentar

*Neisseriae meningitidis* sind gramnegative, aerobe oder fakultativ-anaerobe Diplokokken von 0,7 bis 7  $\mu$ m Durchmesser, die nach spezifischen kapsulären Polysacchariden in 8 humanpathogene Serogruppen (A, B, C, X, Y, Z, W-135 und L) eingeteilt werden. Eine positive Kultur aus normalerweise sterilen Medien wie Liquor und Blut gilt als direkter Nachweis des Erregers. Sie beweist eine invasive Meningokokkenerkrankung (IM) und stellt den diagnostischen Goldstandard dar. Von einem wahrscheinlichen Fall einer IM wird gemäss Definition des «BAG-Bulletins» dann gesprochen, wenn eine polynukleäre Meningitis mit Purpura, ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom oder bei suggestiver Klinik ein indirekter Erregernachweis (Gram-Färbung, Immunagglutination oder PCR) vorliegt. In der Schweiz wurden vom Juli 1998 bis Juni 2002 jährlich zwischen 132 bis 188 Fälle gemeldet (Inzidenzrate: 1,8–2,6 auf 100 000 Einwohner pro Jahr). Der Anteil wahrscheinlicher und somit kulturnegativer Fälle stieg in diesem Zeitraum von 13 auf 19% an [1].

Die IM ist glücklicherweise eine seltene, aber schwerwiegende Infektionskrankheit, die ausserhalb der Fachpresse besondere Aufmerksam-

keit genießt. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität (letztere schwankt in der Schweiz zwischen 7 bis 10%) sowie ihrer Kontagiosität nimmt diese Erkrankung medizinisch-epidemiologisch einen besonderen Stellenwert ein. Eine unverzügliche Diagnostik und Therapie sowie eine gezielte Umgebungsprophylaxe bilden die grundlegenden Voraussetzungen, um den Verlauf günstig beeinflussen bzw. eine weitere Ausbreitung verhindern zu können. Das kulturnegative Auftreten der IM und die damit verbundene diagnostische Unsicherheit stellt damit nicht nur aus klinischer, sondern auch aus epidemiologischer Sicht ein relevantes Problem dar.

Wegen der hohen Empfindlichkeit der *Neisseria meningitidis* auf chemische und physikalische Reize ist der mikrobiologische Nachweis nicht einfach. Bei Patienten mit IM fallen lediglich die Hälfte der Blutkulturen positiv aus. Die mikroskopische Liquoruntersuchung mit anschließender Kultur ist hingegen in 80 bis 90% der Fälle positiv [2]. Wie im obgenannten «BAG-Bulletin» erwähnt, ist bei regredienter Gesamtinzidenz der IM die Anzahl der kulturnegativen Fälle seit 1998 progredient. Dies dürfte auf den zunehmenden Einsatz von Antibiotika im ambulanten Bereich zurückzuführen sein. Aus früheren Studien ist bekannt, dass bei Patienten mit IM und antibiotischer Vorbehandlung mit Penicillinen der Anteil an positiven Blutkulturen von 50 auf 5% fällt. Gleichzeitig verringert sich auch die Chance auf positive Liquorkulturen [2]. Eine korrekte präanalytische Handhabung der Proben (Entnahmetechnik, Transport, Behälter, Lagerung, Wahl des Kulturmediums und der Kulturbedingungen) ist die notwendige Bedingung dafür, dass die empfindlichen Meningokokken in den Kulturmedien wachsen können [3]. Das Kantonsspital Zug richtet sich beim Management der akuten bakteriellen Meningitis nach den für die Schweiz geltenden Richtlinien [4]. Das Blut für die aeroben und anaeroben Kulturen wird in den üblichen Behältern mit BHI-Nährmedien abgenommen. Der Liquor hingegen wird zentrifugiert und sofort auf drei verschiedene Medien (5% Schafsblut, angereicherte Schokolade und Thioglycolat Anreicherungsmedium) angesetzt. Sämtliche Medien werden bei 37 °C kultiviert und spätestens nach 48 Stunden für die weitere Auswertung in ein Zentrallabor versandt.

Ein weiterer Grund, der zu negativen Kulturen führen kann, ist die fluktuierende Intensität der Bakteriämie. Dabei kann die Bakteriendichte unter 10 cfu/ml sinken, so dass zum Zeitpunkt der Blut- oder Liquorentnahme die Nachweisbarkeitsgrenze der Kultivierbarkeit unterschritten ist [3].

Bisher liessen sich in der Diagnostik der kulturnegativen IM keine zusätzlichen Tests mit ausreichender Sensitivität und Spezifität finden, die sich in der Klinik durchzusetzen vermocht hätten [3]. Seit der Einführung der Polymerase-

Kettenreaktion (PCR) eröffnen sich nun ungeahnte Möglichkeiten, die ätiologische Diagnostik der bakteriellen Meningitiden zu erweitern. Aus molekularbiologischer Sicht kann grundsätzlich zwischen universellen Breitband- und speziesspezifischen PCR-Nachweismethoden unterschieden werden. Erstere werden zum allgemeinen und letztere zum speziesspezifischen Nachweis von bakteriellen Genomen eingesetzt. Auch kombinierte Methoden mit initialer Breitband- und anschliessender speziesspezifischer PCR (sogenannte «seminested PCR») oder Sequenzanalysen werden verwendet. Die Anzahl kleinerer Pilotstudien, in welchen der klinische Nutzen verschiedener PCR-Methoden in der Diagnostik der bakteriellen Meningitis evaluiert wird, nimmt von Jahr zu Jahr zu.

In Tabelle 1  findet sich eine Auswahl der bis 2003 publizierten Arbeiten. Grundsätzlich ist zu erwähnen, dass Vergleiche wegen der Unterschiede hinsichtlich des Studiendesigns und der PCR-Methodik mit Vorsicht zu geniessen sind. Aufgrund der aufgeführten Testeigenschaften zeichnet sich jedoch die Tendenz ab, dass eine

universelle Breitband-PCR des Liquors wahrscheinlich gut geeignet sein könnte, um eine bakterielle Meningitis möglichst rasch auszuschliessen. Die höchste Evidenz für diese Annahme liefert die Studie von Saravolatz et al. [5], in der mittels einer universellen PCR-Methode ein negativer Vorhersagewert von 100% nachgewiesen werden konnte. Zudem lässt sich feststellen, dass kombinierte PCR-Methoden (initial Breitband-PCR mit anschliessender speziesspezifischer PCR oder Sequenzanalyse) im Nachweis der Meningokokken besser abschneiden als die direkten speziesspezifischen Verfahren. Die Erklärung dafür dürfte wohl darin zu suchen sein, dass mit speziesspezifischen PCR-Methoden die verschiedenen Meningokokken-Serogruppen sehr wahrscheinlich mit unterschiedlicher Empfindlichkeit erfasst werden und so an Sensitivität verlieren [8, 9]. Die kombinierte PCR-Methode von Kotilainen et al. [6] erreichte im Nachweis von Meningokokken eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100%. Eine ähnliche Breitband-PCR-Technik mit anschliessender Sequenzanalyse wurde auch von unserem Refe-

**Tabelle 1. Auswahl von PCR-Methoden zum Nachweis bakterieller Meningitiden.**

Studie	Methode	Testeigenschaften
<b>Liquor-PCR</b>		
<i>Breitband-PCR</i>		
Saravolatz et al. [5]	universelle Primers für hochkonservierte Region (16S-rRNA-Gene); n = 70 (74 Liquorproben)	Sens*: 100% (95%-KI** <sup>†</sup> : 81,6–100%) Spez*** <sup>‡</sup> : 98,2% (95%-KI: 90,7–99,7%) PVW <sup>††</sup> : 94,4% (95%-KI: 74,2–99,7%) NVW <sup>‡‡</sup> : 100% (95%-KI: 93,6–100%) NG <sup>‡‡‡</sup> : 3,25 cfu/ml
<i>kombinierte PCR</i>		
Kotilainen et al. [6]	universelle Primers für hochkonservierte Region (16S-/23S-rRNA-Gene) mit anschliessender Datenbank-Sequenzanalyse (16S-/23S-rRNA) n = 46 (56 Liquorproben)	a) universell: Sens: 83% (95%-KI: keine Angaben) Spez: 100% (95%-KI: keine Angaben) b) meningokokkenspezifisch: Sens: 100% (95%-KI: keine Angaben) Spez: 100% (95%-KI: keine Angaben) NG: 500 Genome (5 pg DNA)
Radstrom et al. [8] <sup>1</sup>	kombinierte, initial universelle (hochkonservierte Regionen der 16S-rRNA) und anschliessende speziesspezifische Primers (variable Regionen der 16S-rRNA) n = 304	universell: Sens: 94% (95%-KI: keine Angaben) Spez: 96% (95%-KI: keine Angaben) NG: 3 × 10 <sup>2</sup> cfu/ml
<i>speziesspezifische PCR</i>		
Ni et al. [9]	speziesspezifische Primers (IS 1106); n = 54	Sens: 91% (95%-KI: keine Angaben) Spez: 91% (95%-KI: keine Angaben) NG: 10 Zellen (30 fg DNA)
<b>Blut-PCR</b>		
Newcombe et al. [10]	speziesspezifische kombinierte PCR-DIG-ELISA a) n = 79; b) n = 81	a) Serum: Sens: 89% (95%-KI: 65–100%) Spez: 100% (95%-KI: 83–100%) b) Buffy coat <sup>2</sup> : Sens: 100% (95%-KI: 87–100%) Spez: 100% (95%-KI: 87–100%) NG: 30–45 cfu/ml

\* Sensitivität; \*\* Konfidenzintervall; \*\*\* Spezifität.

<sup>†</sup> positiver Vorhersagewert; <sup>††</sup> negativer Vorhersagewert; <sup>‡‡‡</sup> Nachweisgrenze.

<sup>1</sup> Nachweis von verschiedenen Bakterienspezies (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* und Streptokokken).

<sup>2</sup> Leukozytenschicht des zentrifugierten Blutes.

renzlabor (Institut für medizinische und molekulare Diagnostik AG, Zürich) für die obgenannten zwei Fallberichte verwendet [7]. Die Nachweisbarkeitsgrenze schwankt bei den in Tabelle 1 aufgeführten PCR-Methoden zwischen 10 und 500 Genomen/ml bzw. zwischen 3,25 und 300 cfu/ml.

Da eine Lumbalpunktion gelegentlich wegen technischer Schwierigkeiten nicht die erforderliche Menge an Liquor fördern kann oder bei erhöhtem intrakraniell Druck sogar kontraindiziert ist, wurden auch PCR-Methoden für den Nachweis von Meningokokken im Blut ermittelt. Grundsätzlich wird die Amplifikation bakterieller Erbsubstanzen im Blut durch die Präsenz verschiedener Inhibitoren (Leukozyten, Enzyme, grosse Mengen konkurrierender DNA) erschwert und ist daher weniger geeignet. Dies könnte den negativen PCR-Befund im Blut unserer ersten Fallpatientin erklären. In der Studie von Newcombe et al. wurde ein aufwendiges kombiniertes speziesspezifisches PCR-DIG-ELISA-Verfahren entwickelt, das unter Verwendung des sogenannten «buffy-coats» (der Leukozytenschicht des zentrifugierten Blutes) eine ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität aufzeigte. Der Anteil an zusätzlich diagnostizierten Fällen betrug im Vergleich zu den üblichen Blutkulturen erstaunliche 60% [10]. Gemäss Angaben einer spanischen Studie von Margall et al. konnte bei negativen Liquorkulturen durch den Einsatz einer Liquor-PCR die ätiologische Diagnostik bakterieller Meningitiden um 18%, diejenige der Meningokokkenmeningitis sogar um 22% erhöht werden [10]. Diese Zahl zusätzlich diagnostizierter Fälle würde in etwa derjenigen der obgenannten kulturnegativen IM-Fälle (13–19%) in der Schweiz entsprechen.

Worin könnte nun der klinische Nutzen der PCR in der Diagnostik der IM liegen? Der wesentliche Vorteil der PCR besteht darin, dass auch bei nicht überlebenden Bakterien wegen antibiotischer Vorbehandlung die ätiologische Diagnose möglich ist. Dies dürfte insbesondere für die Bedarfsabklärung und Monitorisierung neuer Impfstoffe und allenfalls für das Management der Kontaktpersonen bedeutsam sein. Zudem stellt die PCR eine rasche (bei klinikinterner Verfügbarkeit innerhalb von zwei Stunden) Nachweismethode dar, die unabhängig von einer vorausgegangenen antibiotischen Therapie eine bakterielle Meningitis bestätigen oder insbesondere auszuschliessen vermag.

Die hauptsächlichsten Nachteile der PCR liegen in der noch ungenügenden klinischen Evaluation (fehlende Standardisierung bei unterschiedlichen molekularbiologischen Methoden), im hohen technischen Aufwand, in der limitierten Verfügbarkeit und in den hohen Kosten.

Die Primärbehandlung bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis wird sich auch durch die Anwendung der PCR nicht ändern. Es wird

jedoch in Zukunft noch zu klären sein, ob bei negativen Kulturen und einer zusätzlichen negativen PCR eine antibiotische Therapie mit genügender Sicherheit abgesetzt werden darf. Auf eine Kultur des Erregers wird man aus Gründen der antibiotischen Empfindlichkeitsprüfung vorerst nicht verzichten können. Einzelne Resistenzgene sind bereits auch bei *Neisseria meningitidis* beschrieben worden und könnten in Zukunft das traditionelle Antibiotogramm ergänzen oder vielleicht sogar ersetzen.

## Epikrise

Die kulturnegative IM stellt aufgrund des vermehrten Einsatzes von Antibiotika im ambulanten Bereich ein zunehmendes und wegen der ausgeprägten Morbidität und Mortalität der Erkrankung ein relevantes Problem dar. Die Bestätigung des Erregers bei einem kulturnegativen IM-Verdachtsfall ist nicht nur für den Patienten, sondern auch vom epidemiologischen Standpunkt aus von Bedeutung (epidemiologische Monitorisierung, Bedarf und Effizienz neuer Vakzine, Umgebungsprophylaxe). Der Einsatz der PCR drängt sich vor allem in jenen Fällen auf, in denen wegen einer vorgängigen antibiotischen Behandlung sowohl die Blut- als auch die Liquorkulturen negativ ausfallen. Die speziesspezifische PCR-Methode von Ni et al. wird seit 1996 von den «Reference Laboratories of UK» routinemässig zum Nachweis von Meningokokken verwendet, sobald Kulturen aufgrund einer antibiotischen Vorbehandlung negativ sind [9]. Ein solches Vorgehen wäre unseres Erachtens auch in der Schweiz zu empfehlen, allenfalls unter Verwendung einer anderen kombinierten Breitband-PCR-Methode mit anschließender Sequenzanalyse, die gemäss den aktuellen Studiendaten wahrscheinlich bessere Testeigenschaften aufweist.

Gestützt auf diese Überlegungen hat das BAG, zusammen mit dem Nationalen Zentrum für Meningitis und der Pädiatrischen Infektiologiegruppe der Schweiz, am 1. März 2005 ein einjähriges Pilotprojekt zur Evaluierung des potentiellen Nutzens der PCR bei der Meningokokkenüberwachung bei Kindern lanciert. Ein ähnliches Projekt ist auch bei Erwachsenen geplant [12].

## Danksagung

Wir danken herzlich Herrn Dr. D. Goldenberger (Institut für medizinische und molekulare Diagnostik AG, Zürich) und Herrn Prof. MG. Täuber (Chefarzt Infektiologie, Inselspital Bern) für die kritische Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Anregungen aus der Sicht des Molekularbiologen bzw. des Infektiologen.

## Literatur

- 1 Schweizerische Kommission für Impffragen, Arbeitsgruppe Meningokokken, Bundesamt für Gesundheit (BAG). Prävention von invasiven Meningokokkeninfektionen. Bull BAG 2001;46:893-901 (Epi-Notiz: Entwicklung der Meningokokkeninfektionen in der Schweiz: Juli 1999-Juni 2002. Bull BAG 2003;4:48-50).
- 2 Cartwright K, Reilly S, White D, et al. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. BMJ 1992; 305:143-7.
- 3 Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Reviews 1992;5:130-45.
- 4 Egger M, Täuber MG. Akute bakterielle Meningitis. Schweiz Med Forum 2002;2:989-95.
- 5 Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2003; 36:40-5.
- 6 Kotilainen P, Jalava J, Meurman O, et al: Diagnosis of meningococcal meningitis by broad-range bacterial PCR with cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 1998;36:2205-9.
- 7 Goldenberger D, Künzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. J Clin Microbiol 1997;35:2733-9.
- 8 Radstrom P, Bäckmann A, Qian N, et al. Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *streptococci* using a seminested PCR strategy. J Clin Microbiol 1994;32:2738-44.
- 9 Ni H, Knight AI, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. PCR for diagnosis of meningococcal meningitis. Lancet 1992;340:1432-4.
- 10 Newcombe J, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. J Clin Microbiol 1996;34:1637.
- 11 Margall Coscojuela N, Majo Moreno M, Latorre Otin C, et al. Use of universal PCR on cerebrospinal fluid to diagnose bacterial meningitis in culture-negative patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:67-9.
- 12 BAG. PCR-gestützte intensivierte Überwachung invasiver Meningokokkenkrankungen bei Kindern [Epi-Notiz]. Bull BAG 2005,30:534-5.

## Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Markus Vogt  
Medizinische Klinik  
Zuger Kantonsspital  
Artherstrasse 27  
CH-6300 Zug  
[markus.vogt@zgks.ch](mailto:markus.vogt@zgks.ch)