

Aus der Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Ch. P. Speer

Infektionen durch *Mycoplasma pneumoniae* in Franken in den Jahren 2000-2003

Untersuchungen eines Ausbruches in Ebrach sowie stationärer Patienten der
Universitätskinderklinik Würzburg

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Sabine Schmitz
aus Regensburg

Würzburg, im Januar 2010

Referent: Hr. Prof. Dr. med. H. W. Kreth

Korreferent: Hr. Prof. Dr. med. M. Frosch

Dekan: Hr. Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Das Bakterium	2
1.1.1.	Historischer Überblick.....	2
1.1.2.	Taxonomie	3
1.1.3.	Besonderheiten	3
1.1.4.	Morphologie und Aufbau	3
1.2.	Pathogenese und Interaktionen mit dem Immunsystem	4
1.3.	Immunantwort.....	6
1.4.	Epidemiologie.....	6
1.5.	Klinische Manifestationen	7
1.6.	Labordiagnostik	8
1.7.	Therapie	9
1.8.	Fragestellung der Studie	10
2.	PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN.....	11
2.1.	Studiendesign.....	11
2.2.	Studiengebiet	11
2.3.	Patienten	12
2.4.	Untersuchungsmaterialien	12
2.5.	Klinische und mikrobiologische Diagnostik	13
2.6.	Krankheitsbilder	14
2.7.	Beschreibung der Untersuchungsmethoden	15
2.7.1.	Polymerasekettenreaktion.....	15
2.7.2.	Komplementbindungsreaktion.....	16
2.7.3.	Partikelagglutinationstest.....	16
2.7.4.	Westernblot.....	17
2.7.5.	Kälteagglutinine.....	18
2.8.	Datenverarbeitung und statistische Methoden.....	18

3.	ERGEBNISSE	19
3.1.	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> -Ausbruch in Ebrach	19
3.1.1.	Beschreibung des Ausbruches	19
3.1.2.	Die Ausbreitung	26
3.1.3.	Symptome und klinische Befunde	27
3.1.4.	Lungenfunktionsuntersuchung	28
3.1.5.	Radiologische Befunde	28
3.1.6.	Laborbefunde	29
3.1.7.	Serologie und PCR	30
3.1.8.	Alters- und Geschlechterverteilung	40
3.1.9.	Manifestationsformen	42
3.1.10.	Therapie	43
3.1.11.	Verlauf und Erkrankungsdauer	44
3.1.12.	Komplikationen	45
3.1.13.	Ausschlussdiagnostik	46
3.1.14.	Unklare Pneumonie-Fälle	46
3.2.	Patienten mit <i>Mycoplasma pneumoniae</i> -Infektion der Universitätskinderklinik Würzburg	47
3.2.1.	Symptome und klinische Befunde	47
3.2.2.	Radiologische Befunde	49
3.2.3.	Laborbefunde	50
3.2.4.	Serologie und PCR	51
3.2.5.	Alters- und Geschlechterverteilung	54
3.2.6.	Manifestationsformen	54
3.2.7.	Therapie	55
3.2.8.	Verlauf und Erkrankungsdauer	56
3.2.9.	Komplikationen und extrapulmonale Manifestationsformen	57
3.2.10.	Ausschlussdiagnostik	65
3.3.	Vergleich der Daten des Ausbruches von Ebrach mit denen der stationären Patienten mit Mykoplasmeninfektion	67

4.	DISKUSSION	71
4.1.	Patienten und Untersuchungsmethoden	71
4.1.1.	Studiendesign	71
4.1.2.	Verfahren	72
4.2.	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> -Ausbruch in Ebrach	76
4.2.1.	Beschreibung des Ausbruches und Ausbreitung	76
4.2.2.	Symptome und klinische Befunde	78
4.2.3.	Lungenfunktionsuntersuchung	79
4.2.4.	Radiologische Befunde	79
4.2.5.	Laborbefunde	80
4.2.6.	Serologie und Polymerasekettenreaktion	81
4.2.7.	Alters- und Geschlechterverteilung	83
4.2.8.	Manifestationsformen	84
4.2.9.	Therapie	85
4.2.10.	Verlauf und Erkrankungsdauer	86
4.2.11.	Komplikationen	87
4.2.12.	Ausschlussdiagnostik	88
4.2.13.	Unklare Pneumonie-Fälle	89
4.3.	Patienten mit <i>Mycoplasma pneumoniae</i> -Infektion der Universitätskinderklinik Würzburg	89
4.3.1.	Symptome und klinische Befunde	89
4.3.2.	Radiologische Befunde	91
4.3.3.	Laborbefunde	92
4.3.4.	Serologie und Polymerasekettenreaktion	93
4.3.5.	Alters- und Geschlechterverteilung	94
4.3.6.	Manifestationsformen	95
4.3.7.	Therapie	95
4.3.8.	Verlauf und Erkrankungsdauer	98
4.3.9.	Komplikationen und extrapulmonale Manifestationsformen	99
4.3.10.	Ausschlussdiagnostik	108
4.4.	Vergleich der Daten des Ausbruches von Ebrach mit denen der stationären Patienten mit Mykoplasmeninfektion	110

5.	KONSEQUENZEN UND AUSBLICK.....	113
6.	ZUSAMMENFASSUNG	116
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	118
8.	ANHANG	133

1. EINLEITUNG

Mycoplasma pneumoniae wurde über lange Zeit als Infektionserreger unterschätzt. Die Keime wurden mit schweren Infektionen, insbesondere mit denen der Atemwege, entweder gar nicht in Zusammenhang gebracht oder nur als Verursacher harmloser Atemwegsinfektionen angesehen. Erst in den letzten Jahren hat sich das Rollenbild gewandelt. Aufgrund verbesserter diagnostischer Möglichkeiten werden Mykoplasmen zunehmend und zu Recht als Auslöser potentiell schwerwiegender Erkrankungen angesehen. Nach neuesten Erkenntnissen gilt *Mycoplasma pneumoniae* ätiologisch als häufigster Erreger von „atypischen“ Infektionen der Atemwege, insbesondere bei jungen Patienten und Kindern; 20% bis 40% der Pneumonien im Kindesalter werden von *Mycoplasma pneumoniae* verursacht. Die Erkrankung kann mit ernststen Komplikationen einhergehen, auch bei Patienten ohne Immunsuppression. Darüber hinaus sind Kleinraumepidemien in Gemeinschaftseinrichtungen wie Krankenstationen, Heimen, Kindergärten oder Militärbasen beschrieben. Zahlen aus den Vereinigten Staaten von Amerika belegen eine Inzidenz von mindestens einem Erkrankungsfall pro 1000 Einwohner. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) wie Meningitis, Enzephalitis, transverse Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und Lähmungen der Hirnnerven. Etwa 5% bis 10% aller Erkrankungen, die in neurologische Kliniken zur stationären Aufnahme führen, sollen auf *Mycoplasma pneumoniae* zurückzuführen sein. In den Fällen inadäquater Behandlung sind Reinfektionen häufig und schwerwiegend. Neuere Studien belegen, dass eine adäquate antibiotische Therapie den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst, die Morbidität senkt und die Krankheitsdauer verkürzt. Darüber hinaus kann durch eine frühzeitige Therapie des Indexpatienten die Ansteckungsrate verringert und die Ausbreitung eingegrenzt werden. Aus diesen Gründen ist eine frühzeitige Diagnose unumgänglich und anzustreben. Jeder Arzt sollte *Mycoplasma pneumoniae* als Infektionserreger kennen und den Erreger, soweit als möglich, auch zu beherrschen lernen.

1.1. Das Bakterium

1.1.1. Historischer Überblick

Die ersten Mykoplasmen wurden 1898 von den Pasteur-Schülern *Nocard* und *Roux* entdeckt (164). Die beiden Wissenschaftler isolierten den Erreger der *Pneumonia contagiosa bovis*, der ansteckenden Rinderpneumonie, und benannten ihn „Bovines Pleuro-Pneumonia-Agens“. Da diese Isolate sehr klein waren und bakteriendichte Filter passieren konnten, hielt man diese Bakterien zunächst für Viren. Erst 1930 mit zunehmender Kenntnis über die Natur der Viren stellte sich heraus, dass Mykoplasmen eher zu den Bakterien zu rechnen sind. 1937 isolierten *Dienes* und *Edsall* die ersten „humanen“ Mykoplasmen aus einem Bartholini Abszess. Sie gaben dem Isolat den Namen „Pleuro-Pneumonia-Like-Organism“ (PPLO), die heute als *Mycoplasma hominis* geführt werden (165). Nach der Isolation der L-Formen von *Streptococcus moniliformis*, 1935, dachte *Klieneberger*, dass es sich bei den bisher beschriebenen PPLO ebenfalls um L-Formen defekter Bakterien handeln könnte (166). 1944 isolierte *M. D. Eaton* das „Eaton Agent“, heute als *Mycoplasma pneumoniae* bekannt, in einer Gewebekultur aus dem Sputum eines Patienten mit den Zeichen einer atypischer Pneumonie (157). In den fünfziger bis Anfang der sechziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts wurden Untersuchungen unter anderem mit Freiwilligen durchgeführt, die zeigten, dass der von *M. D. Eaton* entdeckte Erreger wirklich Erkrankungen des unteren Respirationstraktes auslösen kann (151, 160). 1962 gelang es *R. M. Chanock* und Mitarbeitern, das „Eaton-Agent“ auf zellfreiem Medium (152) anzuzüchten und damit als ein Bakterium zu identifizieren (153). 1954 konnte *Razin* mit der DNA-DNA-Hybridisierung beweisen, dass Mykoplasmen keine L-Phasenvarianten von zellwanddefekten Bakterien darstellen, sondern eine eigenständige Klasse im Reich der Bakterien ausmachen (167). Daraufhin bekam *Mycoplasma pneumoniae* seinen Namen und wurde taxonomisch zugeordnet. 1996 gelang die Sequenzierung und damit die Charakterisierung des gesamten Genoms von *Mycoplasma pneumoniae* (168).

1.1.2. Taxonomie

Die Mykoplasmen werden in einer eigenen taxonomischen Klasse mit der Bezeichnung *Mollicutes* (die „Weichhäutigen“) zusammengefasst. Die *Mollicutes* bilden 3 Ordnungen, von denen eine die Ordnung der *Mycoplasmatales* darstellt. Diese umfasst 2 Familien, die *Spiroplasmataceae* und die *Mycoplasmataceae*. Die Familie der *Mycoplasmataceae* besteht aus der Gattung *Mycoplasma* mit ca. 100 Spezies und aus der Gattung *Ureaplasma* mit 6 Spezies. Bisher sind etwa 16 *Mycoplasma*-Spezies beim Menschen isoliert worden. Je nach der Organ-Lokalisation werden sie in respiratorische oder in urogenitale Mykoplasmen eingeteilt. Die am häufigsten aus dem Respirationstrakt isolierten Mykoplasmen sind *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma salivarium* und *Mycoplasma orale*.

1.1.3. Besonderheiten

Mykoplasmen sind sehr klein; mit einer Zellgröße von nur 0,3 bis 0,8 µm repräsentieren sie die kleinsten aller selbstständig vermehrungsfähigen Bakterien. Sie haben ein sehr kleines Genom, dessen Größe von 580 bis 2200 Kilobasenpaaren (KBP) einem Bruchteil der Genomgröße von z.B. *Escherichia coli* (4720 KBP) entspricht. Weiterhin haben Mykoplasmen keine Zellwand. Sie können deshalb nicht mit der Gramfärbung angefärbt werden und zeigen eine primäre Resistenz gegenüber Betalaktamantibiotika.

1.1.4. Morphologie und Aufbau

Die äußere Begrenzung der Mykoplasmen ist eine Zellmembran, die alle Wechselwirkungen mit der Umgebung vermittelt. Sie ist relativ stabil gegen osmotische Schwankungen. Die essentiellen Bausteine dieser Membran sind Phospholipide, Glykolipide und verschiedene Proteine sowie exogen aufgenommenes Cholesterol und verwandte Sterole, die üblicherweise bei eukaryontischen Säugetierzellen, nicht aber bei prokaryontischen Bakterienzellen gefunden werden. *Mycoplasma pneumoniae* besitzt eine charakteristische Flaschenform, deren Ausbildung und Aufrechterhaltung durch verschiedene intrazytoplasmatische Strukturen im Sinne eines Zytoskeletts

gewährleistet werden. Diese Flaschenform mit einer charakteristischen Terminal- oder „Tip“-Struktur ermöglicht *Mycoplasma pneumoniae* eine gleitende, wahrscheinlich chemotaktische Fortbewegung gegen den Sekretstrom der Atemwege und vermittelt gleichzeitig ihre Anheftung an die Membranen der respiratorischen Epithelzellen (169, 170).

Das kleine Genom der Mykoplasmen zeichnet sich dadurch aus, dass die Gene zur Biosynthese von Aminosäuren und zur Biosynthese von Lipiden reduziert oder verloren gegangen sind. Das hat zur Folge, dass die Synthesefähigkeit der Mykoplasmen erheblich eingeschränkt ist und diese Bakterien auf die Zufuhr essentieller Nährstoffkomponenten aus ihrer Wirtsumgebung angewiesen sind. Für die in vitro Anzucht müssen nährstoffreiche und serumhaltige Nährmedien eingesetzt werden. Da die Zahl der für die Replikation und für die Proteinsynthese notwendigen Gene ebenfalls vermindert ist, sind Replikationszeit und Wachstumsgeschwindigkeit etwa 10-mal langsamer als die von *Escherichia coli*. Dagegen besitzen Mykoplasmen eine Vielzahl von Genen zur Herstellung exponierter Membranoberflächen, mit deren Hilfe es den obligaten Parasiten gelingt, in Kontakt mit der Wirtszelle zu bleiben und über lange Zeit in ihren Wirten zu persistieren. Das bekannteste Gen bei *Mycoplasma pneumoniae* kodiert das Adhäsionsprotein P1 (171).

1.2. Pathogenese und Interaktionen mit dem Immunsystem

Mycoplasma pneumoniae wird über Aerosole auf das Flimmerepithel des Respirationstraktes übertragen. Nach Adhäsion an den Zilien sowie Reorganisation der Spitzenstruktur und des Zytoskeletts gleitet *Mycoplasma pneumoniae* zur Zilienbasis und löst mittels zytolytischer Substanzen, u. a. mit Wasserstoffperoxid (1) eine Zilostase aus, so dass sich die Keime ungestört im Flimmerepithel vermehren können (172). Diese erste Vermehrungsphase läuft zunächst ungestört von der Abwehr des Wirtes ab. Diskutiert wird eine perfekte morphologische Adaptation mit Umhüllung der Bakterien durch den Flimmerbesatz, ferner die Einlagerung von Wirtsmolekülen in und an der Bakterienoberfläche (Mimikry), wodurch ein Phagozytosevorgang unterbleibt

oder nur per Zufall die eine oder andere Bakterienzelle als fremd erkannt wird (84). Es kommt damit auch zur verzögerten Antigenpräsentation sowie zur Verzögerung einer immunkompetenten Abwehr. Spezifische Antikörper werden erst in der Rekonvaleszenzphase voll gebildet. Sie leiten über die Opsonisierung eine effektive Phagozytose sowie die Eliminierung der Erreger im unteren Respirationstrakt ein. *Mycoplasma pneumoniae* kann sich im oberen Respirationstrakt des Wirtes noch über Monate halten und damit das Erregerreservoir für weitere Infektionen bilden. Eine zu kurz durchgeführte Chemotherapie kann zu einem Rückfall und eine Reinfektion zu einer erneuten Kolonisierung bzw. zu einer erneuten Erkrankung des Patienten führen. Die Antikörper sind vor allem gegen das Hauptadhäsion, P1-Protein, jedoch nicht gegen die zentralen, die Adhärenz vermittelnden Strukturen auf dem P1-Protein gerichtet, so dass auch Anti P1-Antikörper nicht in der Lage sind, die Adhärenz der Mykoplasmen am Flimmerepithel zu blockieren. Das bedeutet, dass die Keime immer wieder das Flimmerepithel rekolonisieren und sich dort vermehren können (173). Eine Reinfektion kann zu einer überschießenden Abwehr des Wirtes mit massiver lympho-histiozytärer Infiltration führen, die besonders in den Bronchiolen des Lungengewebes nachweisbar ist.

Die Antigenvariation ist ein wichtiges pathogenetisches Prinzip, mit dem sich Mykoplasmen in einer plötzlich veränderten Umgebung einen Selektionsvorteil verschaffen können. *Mycoplasma pneumoniae* erzeugt unabhängig von den Umgebungsbedingungen ein großes Repertoire genetischer und damit phänotypischer Varianten, von denen stets einige überleben können. Dieser Mechanismus der spontanen und reversiblen Variation wird als „Switching“ oder „Phasenvariation“ bezeichnet. Die Keime erreichen dies durch das spontane An- und Abschalten der Synthese ihrer Membranproteine (Lipoproteine), insbesondere der P30- oder P1-Antigene. Das hat zur Folge, dass sich die Antigene und strukturellen Eigenschaften der Membranoberfläche ständig ändern und gebildete Antikörper nicht mehr wirksam sind (5).

1.3. Immunantwort

Bei einer Infektion kann *Mycoplasma pneumoniae* sowohl eine zellulär vermittelte Immunität als auch eine humorale Immunantwort auslösen. G. W. Fernald schreibt der zellulären Immunität, vermittelt durch kleine Lymphozyten eine zentrale Rolle in der Bewältigung des Krankheitsgeschehens durch den Wirt zu (119). Weiterhin kommt es zur Bildung von erregerspezifischen IgG-, IgM- und IgA-Antikörpern. Diese sind wichtig für die Opsonisierung der Mykoplasmen, für die effektive Phagozytose und den intrazellulären Abbau der Bakterien. Wie schon erwähnt, werden diese Antikörper aber erst in der Rekonvaleszenzphase gebildet. Besondere Bedeutung dürften vor allem die lokalen Abwehrmechanismen mit der Bildung von sekretorischen IgA-Antikörpern haben (32, 57, 101, 149). Jedoch existiert keine bleibende Immunität (34), Reinfektionen kommen nicht selten vor, ja verlaufen zum Teil sogar schwerer bei zuvor sensibilisierten Individuen (105, 111).

Auch die Produktion von Autoantikörpern zum Beispiel gegen Hirn-, Lungen- oder Lebergewebe (126) oder den mitotischen Spindelapparat ist bekannt (150). L. Thomas fordert Vorsicht bei der Interpretation der Wirkung von Autoantikörpern und merkt an, dass diese auch das Ergebnis und nicht die Ursache einer Zellschädigung sein könnten. Überdies weist dieser Autor auf die Möglichkeit einer Protektion durch Autoantikörper hin (142).

1.4. Epidemiologie

Infektionen durch *Mycoplasma pneumoniae* sind weltweit verbreitet. Sie sind in dicht besiedelten Gebieten endemisch, außerdem kommen Epidemien regelmäßig alle 4 bis 7 Jahre vor (4, 24, 154, 156). Die Inzidenz der Pneumonie ist mit einem Erkrankungsfall pro 1000 Einwohner pro Jahr (4, 67) recht hoch und kann bei den am häufigsten betroffenen Patienten im Alter von circa 10 Jahren noch 2- bis 3-mal höher liegen (101). Infektionen der oberen Luftwege durch *Mp* kommen 10- bis 20-mal häufiger vor als Pneumonien. Der Anteil von *Mycoplasma pneumoniae* an allen Pneumonien wird auf 10% bis 15%, bei Kindern und Jugendlichen sogar auf 30% bis 40% geschätzt. In Gemeinschaftseinrichtungen können Kleinraumepidemien auftreten, hier wird der

Erreger für 25% bis 75% der Pneumonien verantwortlich gemacht (21). Die Übertragung der Erkrankung erfolgt via Tröpfchen, besonders beim Husten. Hierfür ist ein enger Kontakt nötig. Ist dieser gegeben, also vor allem in Familien oder Gemeinschaftsunterkünften, kann man davon ausgehen, dass etwa 75% der empfänglichen Personen infiziert werden (101). Häufig wird die Infektion durch ein Schulkind in die Familien gebracht und infizierte Erwachsene sind Eltern eines Kindes (18, 85). Die Infektion kann in jedem Lebensalter auftreten. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 5 und 15 Jahren, im Alter von über 40 Jahren ist die Erkrankung selten.

1.5. Klinische Manifestationen

Die Inkubationszeit von Mykoplasmeninfektionen ist relativ lang und beträgt 2 bis 3 Wochen (18). Bei Kleinkindern verlaufen die Erkrankungen häufig nahezu asymptomatisch, während ältere Kinder und Jugendliche manifest erkranken. In den meisten Fällen betreffen Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* den oberen Respirationstrakt (1) und verlaufen blande (2, 4). Der Beginn der Erkrankung ist oft schleichend. Neben unspezifischen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen steht besonders ein nicht produktiver, „trockener“ Husten, der sehr stark sein kann, im Vordergrund (1). Über eine Tracheobronchitis kann die Erkrankung in 5% bis 10% der Fälle in eine interstitielle Pneumonie übergehen. Die körperliche Untersuchung erbringt oft keine spektakulären Befunde (25). Zu Beginn der Erkrankung ist der Auskultationsbefund häufig noch unauffällig. Im Röntgenbild sind die Infiltrate in mehr als der Hälfte der Fälle multilobulär und bilateral. Extrapulmonale Manifestationsformen von Mykoplasmeninfektionen können in nahezu allen Organsystemen auftreten (1). Von leichten Exanthemen über das Erythema exsudativum multiforme majus, Raynaud-Syndrom, kardialen Beschwerden bis hin zu lebensbedrohlichen neurologischen Erkrankungen reicht das Spektrum. Unter den Komplikationen sind die das Nervensystem betreffenden die häufigsten und zugleich gefürchtetsten. Ihre Häufigkeit wird auf etwa 0,1% aller und etwa 7% der stationär behandelten Patienten mit Infektionen durch *Mycoplasma pneumoniae* geschätzt.

1.6. Labordiagnostik

Zur Diagnostik von Mykoplasmeninfektionen des Respirationstraktes stehen keine mikroskopischen Methoden zur Verfügung, um die Keime direkt aus dem Patientenmaterial nachzuweisen. Die kulturelle Anzucht von *Mycoplasma pneumoniae* ist zeitaufwendig und wenig sensitiv (40% bis 60%), so dass diese Methode in der bakteriologischen Diagnostik keinen Stellenwert hat. Auch der direkte Antigentest, der spezifische Proteine von *Mycoplasma pneumoniae* erfasst, wird aufgrund der zu geringen Sensitivität von ca. 80% nicht in der Routine-Diagnostik eingesetzt. Zum schnelleren und einfacheren Nachweis von *Mycoplasma pneumoniae* aus Materialien des Respirationstraktes hat sich der DNA-Nachweis mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgesetzt. Als Untersuchungsmaterialien kommen Sputum, Rachenabstriche, Bronchoalveoläre Lavagen, Rachenspülwasser oder Trachealsekrete in Betracht. Zurzeit stehen keine kommerziellen Kits, sondern nur hausinterne Amplifikationsmethoden zur Verfügung. Als Zielsequenzen sind u. a. die 16S-RNA-Gensequenz, genomische Sequenzen von spezifischen Enzymen und die Gensequenz des P1-Adhäsins beschrieben. Die Sensitivität der publizierten PCR-Methoden ist gut und liegt zwischen 70% und 95%, bei einer Spezifität von 99%; die Nachweisrate liegt bei weniger als 100 Koloniebildende Einheiten (KBE). Durch Anwendung einer nested-PCR kann die Nachweisgrenze auf 10 KBE gesteigert werden (59).

Aufgrund der fehlenden Ausrüstung von molekularbiologischen Nachweismethoden in bakteriologischen Laboratorien basiert der Nachweis einer *Mp*-Infektion häufig ausschließlich auf serologischen Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen *Mycoplasma pneumoniae*. Dafür stehen die Komplementbindungsreaktion (KBR), der Partikelagglutinationstest (PAT), der Enzymimmuno-Assay (ELISA) verschiedener Anbieter sowie ein Westernblot zur Verfügung. Da die Unterscheidung der erregerspezifischen Antikörperklassen Immunglobulin (Ig) G, IgA und IgM nur mit dem ELISA und dem Immunoblot (Westernblot) möglich ist, sollte diesen Nachweismethoden der Vorzug gegeben werden.

Um die Diagnose einer Mykoplasmeninfektion zu sichern, ist es wichtig, die verschiedenen Antikörperklassen zu erfassen, weil das Spektrum der Antikörperreaktion

abhängig vom Lebensalter divergieren kann. Bei Kindern kommt es erfahrungsgemäß im akuten Stadium zu einer isolierten IgM-Antikörperantwort, im weiteren Verlauf der Erkrankung misst man erhöhte IgM- und IgG-Titer. Erwachsene bilden anfangs vor allem IgA-Antikörper, dann IgG-Antikörper und seltener oder gar keine IgM-Antikörper.

IgM-Antikörper weisen auf eine akute Infektion, IgA-Antikörper auf eine kürzlich stattgefundenen oder reaktivierten Infektion hin. Da die Bildung von IgG-Antikörpern für einen vorausgegangenen oder noch bestehenden Kontakt mit dem Erreger sprechen kann, darf aus einer einzigen Untersuchung mit erhöhten IgG-Antikörpertitern nicht auf eine akute Infektion geschlossen werden. Beweisend für eine akute Infektion ist ein signifikanter, 4-facher Titeranstieg der IgG-Antikörper, wozu 2 Blutproben im Abstand von 10-14 Tagen erforderlich sind. Ein negatives Ergebnis eines serologischen Testes schließt aber die Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* nicht sicher aus, weil eine Immunantwort oft verzögert einsetzt, so dass in der Akutphase der Erkrankung auch mit dem sehr sensitiven Westernblot keine Antikörper nachweisbar sind. Erst im Zweitserum kann in diesen Fällen die Diagnose bestätigt werden.

1.7. Therapie

Da Mykoplasmen keine Zellwand besitzen, ist das Spektrum der einsetzbaren Antibiotika auf wenige Substanzen beschränkt. In Frage kommen Makrolide, insbesondere die in den letzten Jahren eingeführten oral wirksamen Substanzen Clarithromycin, Azithromycin und Roxithromycin sowie Tetrazykline und Chinolone.

1.8. Fragestellung der Studie

Epidemiologische Untersuchungen über Ausbrüche von Mykoplasmeninfektionen sind in Deutschland selten; mit Ausnahme von 2 bis 3 Berichten existieren keine Daten. Darüber hinaus gibt es nur wenige Veröffentlichungen deutscher Autoren über die Bedeutung, Symptomatik und den Verlauf von *Mp*-Infektionen bei Kindern.

Der erste Teil dieser Arbeit beschreibt retrospektiv den Ausbruch einer Mykoplasmeninfektion in Ebrach, Oberfranken. Im zweiten Teil der Arbeit werden Mykoplasmeninfektionen mit schweren Verlaufsformen und extrapulmonalen Komplikationen aus der Universitätskinderklinik Würzburg gezeigt. Durch erhöhte Aufmerksamkeit wurden dort in den letzten Jahren auch ungewöhnliche Krankheitsverläufe beobachtet, welche das Interesse weckten, mehr über neue Strategien in Diagnostik, Krankheitsverlauf und Therapie zu erfahren. Überdies schien ein Vergleich der bekannten Daten über typische Symptome und Befunde, Altersspektrum und Geschlechterverteilung mit den bei uns beobachteten Krankheitsbildern lohnend. Auch wurde angestrebt, die Fakten über Ursachen und Verbreitungswege des Ebracher Ausbruchs zu erhalten und die Situation der Ebracher Patienten mit den stationären Fällen der Universitätskinderklinik zu vergleichen.

2. PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich retrospektiv mit Erkrankungen durch *Mycoplasma pneumoniae* in Franken. Gegenstand der Untersuchung waren ein Ausbruch in Ebrach und der Vergleich dieser Fälle mit den in der Universitätskinderklinik behandelten. Die Daten wurden anhand der Unterlagen der Praxis für Allgemeinmedizin in Ebrach sowie der Patientenakten der Universitätskinderklinik Würzburg erhoben.

2.2. Studiengebiet

Das Studiengebiet umfasst den Einzugsbereich der Allgemeinmedizinischen Praxis von Ebrach sowie das der Universitätskinderklinik in Würzburg. Ersterer bezieht sich vor allem auf die Bewohner des Städtchens Ebrach sowie der umliegenden Ansiedlungen. Ebrach liegt im Landkreis Bamberg, etwa in der Mitte zwischen Bamberg und Würzburg, an der Grenze zwischen Ober- und Unterfranken und hat circa 2000 Einwohner. Die Patienten der Kinderklinik stammen zum großen Teil aus Unterfranken.



Abbildung 1 Topographische Karte: Lage der Gemeinde Ebrach in Oberfranken

2.3. Patienten

Erfasst wurden alle Patienten, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2003 mit einer Mykoplasmeninfektion in der Kinderklinik der Universität Würzburg stationär behandelt wurden sowie alle Einwohner Ebrach's, die während eines Ausbruchs zwischen Oktober 2000 und Februar 2001 an einer Infektion durch *Mycoplasma pneumoniae* erkrankt waren und die dortige Praxis für Allgemeinmedizin aufgesucht hatten.

Über jeden einzelnen Patienten wurden folgende Daten erhoben (Einzelheiten siehe Fragebogen im Anhang): Geburtsdatum, Geschlecht, Zeitpunkt der Erkrankung, eventuelle Kontakte, Symptome, klinische Befunde, Ergebnisse serologischer und mikrobiologischer Untersuchungen, Laborparameter, Röntgenbefunde, Therapie, Verlauf, Komplikationen, Abschlussdiagnose und Ausschlussdiagnostik.

2.4. Untersuchungsmaterialien

Zu Beginn des Ausbruchs in Ebrach wurde allen Patienten, die in die Praxis kamen, Rachenspülwasser für die mikrobiologische Diagnostik und Serum für den serologischen Erregernachweis entnommen. Beide Untersuchungsmaterialien wurden zur Diagnostik per Post in das Landesuntersuchungsamt nach Erlangen gesandt. Im weiteren Verlauf erfolgte die Diagnostik aus Serum, das an das Institut für Mikrobiologie der Universität Würzburg geschickt wurde. Aus finanziellen Gründen wurde in den meisten Fällen auf einen Erregernachweis mittels PCR verzichtet.

In der Kinderklinik erfolgte die Diagnostik weitgehend serologisch aus Serum. In Einzelfällen wurde ein DNA-Nachweis aus Rachenabstrichen versucht. Diese wurden sofort nach Abnahme in das mikrobiologische Institut gebracht und dort unverzüglich untersucht.

2.5. Klinische und mikrobiologische Diagnostik

Klinische Diagnostik

Die Diagnose der Mykoplasmeninfektion wurde gestellt bei mikrobiologisch gesicherten Infektionen der oberen und unteren Atemwege mit erhöhter Körpertemperatur ($> 38^{\circ}\text{C}$) und erhöhten Entzündungsparametern: Leukozytose (>10000 Zellen/ μl), CRP (>5 mg/l) und/oder Blutsenkungsgeschwindigkeit ($> 20\text{mm/h}$). Die Diagnose extrapulmonaler Manifestationen ergab sich aus klinischen Befunden, angestiegenen Entzündungsparametern und DNA-Nachweis von *Mp*.

Erregernachweis

Die mikrobiologische Diagnose von *Mycoplasma pneumoniae* erfolgte durch den DNA-Nachweis des Bakteriums mittels PCR aus Rachenspülwasser oder Rachenabstrichen. Jedes positive Amplifikat wurde durch Sequenzierung bestätigt.

Antikörper-Nachweis

Im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg erfolgte der serologische Nachweis der Mykoplasmeninfektion in einer Stufendiagnostik. Als Screening-Test diente der Partikelagglutinationstest (PAT). Ein positiver PAT (Titer $\geq 1:40$) wurde durch den Nachweis erregerspezifischer IgG-, IgA- und IgM-Antikörper im Westernblot bestätigt.

Im Landesuntersuchungsamt in Erlangen wurde der Antikörpernachweis aus Serum mittels der Komplementbindungsreaktion (KBR) durchgeführt. Aufgrund der mangelhaften Sensitivität dieser Untersuchung wurden im Institut für Mikrobiologie alle negativen Ergebnisse mit dem PAT und dem Westernblot wiederholt, sofern genügend Serum zur Verfügung stand.

Bewertung

Als Mykoplasmeninfektion gewertet wurde:

- ein positiver DNA-Nachweis in der PCR
- ein 4-facher Titeranstieg bzw. -abfall der Antikörper im PAT oder in der KBR
- ein signifikant erhöhter Titer von $\geq 1:40$ in der KBR

- ein signifikant erhöhter Titer von $\geq 1:640$ im PAT
- ein erhöhter Titer von $\geq 1:40$ im PAT plus ein nachweisbares IgA oder IgM im Westernblot.

2.6. Krankheitsbilder

Pneumonie: Tachydyspnoe, feinblasige Rasselgeräusche, eventuell abgeschwächtes Atemgeräusch und/oder perkutorisch feststellbare Dämpfung, Veränderungen des Sputums, neuer oder zunehmender Husten, eventuell Fieber, daneben radiologische Zeichen wie Nachweis einer Verdichtung, eines Infiltrates, laborchemisch Leukozytose oder -penie.

Bronchitis: Husten meist mit Auswurf, auskultatorisch feststellbare Rasselgeräusche, keine Pneumoniezeichen.

Grippaler Infekt bzw. Infekt der oberen Luftwege: reduzierter Allgemeinzustand häufig mit Temperaturerhöhung, Hals- und/oder Kopfschmerzen.

Otitis media: gerötetes Trommelfell, Druckschmerz, eventuell pathologischer Trommelfellreflex.

Sinusitis: Gesichts- und Kopfschmerzen, speziell Klopfschmerz über dem jeweiligen Sinus, eventuell Behinderung der Nasenatmung.

Exanthem: Auftreten von Effloreszenzen meist makulopapulöser Art, Rötung.

Arthritis: Schmerzen, Schwellung, eventuell Überwärmung und Rötung, Bewegungseinschränkung im Bereich eines oder mehrerer Gelenke.

Guillain-Barré-Syndrom (GBS): schlaffe Lähmung von distal nach kranial aufsteigend mit Parästhesien, Reflexabschwächung, eventuell Sensibilitätsstörungen.

Meningitis: Fieber, Kopfschmerzen, Photophobie, Opisthotonus, Meningismuszeichen, eventuell Bewusstseinsstörungen und Krämpfe.

Enzephalitis: plötzlich einsetzendes hohes Fieber, Kopf- und Nackenschmerzen, Bewusstseinsstörungen und psychische Störungen, unter Umständen Herdstörungen mit Mono- oder Hemiparesen, epileptischen Anfällen, Hirnnervenausfällen.

Polyradikulitis: vgl. auch GBS, je nach Lokalisation Reflexabschwächung, Paresen, Parästhesien, Sensibilitätsstörungen.

Fazialisparese: meist einseitig unvollständiger Lidschluss, Herabhängen des Unterlids, verstrichene Nasolabialfalte, Lidspaltendifferenz, eventuell auch Sensibilitätsstörungen im Bereich der Wange, Hyperakusis, Geschmacksstörungen auf den vorderen zwei Dritteln der Zunge, Störungen von Tränen- und Speichelfluss.

Trochlearisparese: Abweichen des Augapfels nach innen und oben, Doppelbilder, kompensatorische Kopfschiefhaltung.

Vestibularisausfall: akut einsetzender Drehschwindel, der in einen Tage bis Wochen andauernden Dauerschwindel übergehen kann, Übelkeit, Erbrechen, Nystagmus.

Hörverlust: meist plötzlich auftretende Minderung des Hörvermögens (Schallempfindungsstörung), oft mit Druckgefühl und Tinnitus aurium.

Nephrotisches Syndrom: Proteinurie (3,5-50g/24h), Hypo- und Dysproteinämie, Hyperlipidämie und -cholesterinämie, Ödeme.

Perimyokarditis: retrosternale Schmerzen, Fieber, eventuell Tachypnoe, perikardiales Reibegeräusch, im EKG ST-Hebungen, Tachykardie, Arrhythmie, Niedervoltage.

Uveitis anterior: dumpfe Schmerzen im Bereich von Auge eventuell auch Stirn, Photophobie, Visuseinschränkungen, Epiphora, ziliare Injektion, eventuell Reizmiosis.

Rezidivierende Fieberschübe: 2-3 Tage andauernde wiederkehrende Phasen mit Fieber (38,5°C), Kopfschmerzen, Dyspnoe, Schwindel, Unwohlsein.

2.7. Beschreibung der Untersuchungsmethoden

2.7.1. Polymerasekettenreaktion

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) von *Mycoplasma pneumoniae* wurde nach der von Abele-Horn und Kollegen beschriebenen Methode durchgeführt (59). Nach Extraktion der Erreger-DNA wurde diese mit spezifischen Primern vervielfältigt. Anschließend wurden die Amplifikate im Agarosegel elektrophoretisch aufgetrennt und mit Ethidiumbromid gefärbt. Jedes positive Amplifikat wurde durch die Sequenzierung bestätigt. Die Sensitivität dieser Methode liegt bei 100 KBE von *Mycoplasma pneumoniae*. Die Spezifität ist 100%.

2.7.2. Komplementbindungsreaktion

Bei der Komplementbindungsreaktion (KBR) (Dade Behring, Marburg) wird die unsichtbare komplementbindende Antigen-Antikörperreaktion der Untersuchungsprobe (Testsystem) durch den Zusatz eines ebenfalls Komplement benötigenden hämolytischen Indikatorsystems (Hammelerythrozyten und dagegen gerichtete Antikörper) sichtbar gemacht. Beide Systeme, das Testsystem und das Indikatorsystem, konkurrieren um das zur Verfügung gestellte Komplement.

Dem komplementfreien Patientenserum wird *Mp*-Antigen und Komplement zugesetzt (Testsystem). Bei einer Antigen-Antikörperreaktion, also Vorhandensein von Antikörpern gegen *Mycoplasma pneumoniae* im Patientenserum, wird Komplement gebunden und damit verbraucht. Es steht dem Indikatorsystem nicht mehr zur Verfügung und kann keine Hämolyse der Erythrozyten verursachen. Erfolgte dagegen im Testsystem keine Reaktion, so ist das Komplement für die Hämolyse der Erythrozyten verfügbar.

Das für die KBR verwendete Antigen ist ein Glykolipid, das in erster Linie IgG-Antikörper erfasst und erst spät im Krankheitsverlauf positiv wird. Darüber hinaus sind Kreuzreaktionen mit Glykopeptiden anderer Erreger beschrieben.

Die Sensitivität der Methode liegt bei 50% bei Untersuchung des Akutserums bzw. bei etwa 90% bei Untersuchung von Akut- und Rekonvaleszenzserum, die Spezifität bei ca. 94% (174). Aufgrund der geringen Sensitivität wird die KBR heute nicht mehr für die Diagnostik zum Nachweis von akuten Mykoplasmeninfektionen empfohlen. Ein Wert von $\leq 1:5$ ist negativ, ein Wert von 1:10 bis 1:20 ist verdächtig, ein Wert von 1:40 und größer spricht für eine Infektion durch *Mp*.

2.7.3. Partikelagglutinationstest

Basis des Testes (Serodia-Myco II, Fujirebio, Tokio, Japan; Vertrieb: Mast Diagnostika, Reinfeld, Deutschland) ist eine Partikelagglutination. Der Test besteht aus Gelatinepartikeln, die mit Zellwandkomponenten von *Mp* beladen sind. Falls das Serum des Patienten Antikörper gegen *Mp* enthält, kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Agglutination. Der Test hat eine sehr gute Affinität zu Antikörpern der Klasse M. IgG-Antikörper werden ebenfalls erfasst, aber weniger gut als IgM-Antikörper.

Die Sensitivität des Testes liegt bei etwa 90%, die Spezifität ebenfalls bei 90%. Nach den Angaben des Herstellers gilt ein Titer von 1:40 und höher als verdächtig und muss mit dem spezifischeren ELISA oder Westernblot bestätigt werden. Titer von 1:640 und höher oder 4-fache Titeranstiege im Rekonvaleszenzserum sind beweisend für eine akute Mykoplasmeninfektion und erfordern keine weitere Bestätigung.

2.7.4. Westernblot

Im Westernblot (Genzyme Virotech, Rüsselsheim, Deutschland) werden Bakterienzellen durch Zugabe eines Detergenz, Natriumdodecylsulfat (SDS), solubilisiert und denaturiert. Dieses Detergenz umhüllt die solubilisierten Proteine von *Mycoplasma pneumoniae* und verleiht ihnen dadurch eine negative Ladung, so dass sie elektrophoretisch in einer Gelmatrix (Polyacrylamid) ausschließlich nach ihrem Molekulargewicht aufgetrennt werden können. Die aufgetrennten und gereinigten Antigene werden anschließend elektrophoretisch von der Gelmatrix auf Nitrocellulosefilter transferiert (geblottet). Auf der Nitrocellulose findet die Immunreaktion statt. Sind in einem Patientenserum Antikörper gegen bestimmte Proteine von *Mycoplasma pneumoniae* vorhanden, binden sie an diese Proteine und können mit einem enzymmarkierten Anti-Human-Ig der IgG-, IgM- oder IgA-Klasse (3 verschiedene Blots) detektiert werden.

Der Westernblot ist ein sehr sensitives (98%) und spezifisches (99%) serologisches Verfahren mit dem Antikörperreaktionen gegen Spezies-spezifische Antigene, d. h. gegen Antigene von *Mycoplasma pneumoniae* von Antikörperreaktionen gegen Gattungsspezifische Antigene abgegrenzt werden können. Der Test wird in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven Immunreaktionen (Banden auf dem Blot, siehe Abbildung 2) bewertet. Je größer die Zahl der Immunreaktionen gegen spezifische Proteine (Antigene) ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion durch *Mycoplasma pneumoniae*. Nach den Angaben des Herstellers müssen für eine positive IgG-Antwort bzw. IgA-Antwort mindestens 16 Banden positiv sein, für eine positive IgM-Antwort reichen 7 positive Banden aus. Bei der Auswertung des Westernblots wurde in unserem Institut neben der Zahl der Banden auch das Bandenmuster berücksichtigt. Nur bei Nachweis von Immunkomplexen mit hochspezifischen Proteinen des *Mp*-Stammes M 129 wurde der Blot als positiv bewertet und die Diagnose

einer Mykoplasmeninfektion gestellt. Zu den hochspezifischen Proteinen zählten die Adhäsionsproteine P1, P90, P40 und P30 sowie die Membranproteine P65 und P100.

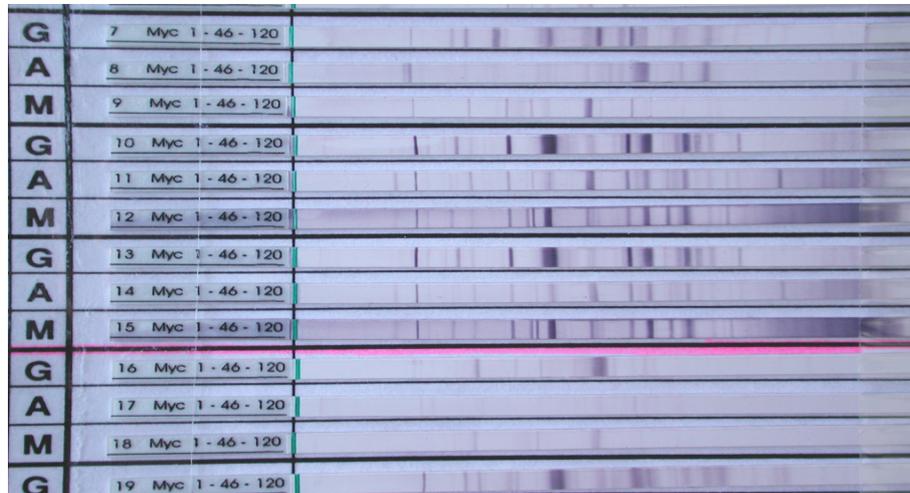


Abbildung 2 Bandenmuster im *Mp*-Westernblot

2.7.5. Kälteagglutinine

Bei mehr als der Hälfte der stationären Patienten wurde zusätzlich zur serologischen Diagnostik die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) bei 4°C zum Nachweis von Kälteagglutininen ermittelt. Die Werte dieser „Kaltsenkung“ wurden mit den bei Raumtemperatur erhaltenen verglichen. Bei einer Differenz von ≥ 20 mm/h besteht der Verdacht auf eine Mykoplasmeninfektion. Aufgrund der geringen Sensitivität (33% bis 76%) und vor allem wegen der unzureichenden Spezifität (ca. 50%) darf diese Untersuchung nicht als einziger Parameter zum Nachweis einer Mykoplasmeninfektion eingesetzt werden.

2.8. Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die Daten wurden mittels Microsoft Access nach einem eigens dafür entworfenen Schema elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Erfassungsdatei ist im Anhang abgebildet.

Zur statistischen Auswertung und graphischen Gestaltung wurden Microsoft Excel und PowerPoint verwendet. Zur Auswertung der Rohdaten kamen auszählende Verfahren zur Anwendung.

3. ERGEBNISSE

3.1. *Mycoplasma pneumoniae*-Ausbruch in Ebrach

Von Oktober 2000 bis Februar 2001 stellten sich in der Praxis für Allgemeinmedizin in Ebrach 177 Patienten mit den Symptomen eines Infektes der Atemwege vor. Bei 78 Patienten konnte eine *Mp*-Infektion diagnostiziert werden. Anhand der Serologie wurde bei 74 Patienten eine akute, bei 4 Patienten eine abklingende Infektion festgestellt.

Bei 95 Patienten fiel die serologische Untersuchung auf *Mp* negativ aus, bei weiteren 4 Patienten ergab sich serologisch das Bild einer zurückliegenden Infektion, welche als negative Fälle gewertet wurden.

3.1.1. Beschreibung des Ausbruches

Der Monat Oktober 2000

02. Oktober 2000:

Als erste Patienten stellten sich 2 Schüler, ein achtjähriges Mädchen (#1) und ein achtjähriger Junge (#2) aus der dritten Klasse der Grundschule in Ebrach mit starkem Husten in der Arztpraxis vor. In beiden Fällen konnten über der Lunge Rasselgeräusche auskultiert werden. Im Röntgenthorax zeigten sich Zeichen einer atypischen Pneumonie. Das C-reaktive Protein (CRP) war bei dem Mädchen positiv (6,3 mg/l) und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) war auf 95 mm/h erhöht. Die Serologie zum Nachweis von Antikörpern gegen *Mycoplasma pneumoniae* ergab im PAT einen Titer von 1:2560. Im Westernblot fanden sich spezifische IgG- und IgM-Antikörper. Die KBR war mit einem Titer von 1:40 positiv. Die PCR für *Mycoplasma pneumoniae* aus Rachenspülwasser war negativ, wie alle weiteren Untersuchungen auf andere pathogene Bakterien und Viren ebenfalls. Die Patientin erhielt Clarithromycin über 14 Tage. Darunter war eine rasche Besserung zu verzeichnen. Die Beschwerden und Entzündungsparameter waren schnell rückläufig. Allerdings trat nach 14 Tagen ein Exanthem auf.

Der Junge hatte ebenfalls ein erhöhtes CRP (8,6 mg/l) und eine erhöhte BKS (23 mm/h) sowie Fieber von 40°C. Die Mykoplasmen-serologie war deutlich positiv (PAT 1:20480, IgG-, IgM- und IgA- Antikörper positiv), ebenso die PCR. Auch die KBR erbrachte mit einem Titer von 1:160 ein positives Ergebnis. Mit Ausnahme eines erhöhten Antikörpertiters (1:40) gegen RS-Viren waren alle weiteren bakteriologischen und serologischen Untersuchungen negativ. Es erfolgte initial eine Therapie mit Erythromycin über 14 Tage. Aufgrund des weiter bestehenden Hustens wurde eine Woche nach Absetzen des Erythromycins eine erneute antibiotische Therapie mit Ceftributen begonnen. 4 Wochen später suchte der junge Patient erneut den Arzt mit einer Bronchitis mit starkem Husten auf und erhielt Azithromycin, woraufhin sich sein Zustand jedoch auch nur zögerlich besserte.

Die siebenjährige Schwester (#3) des jungen Patienten stellte sich 23 Tage später am 25. Oktober, mit leicht erhöhter Temperatur (37,5°C), reduziertem Allgemeinzustand und bronchitischen Rasselgeräuschen über der Lunge dem Arzt vor. Zu diesem Zeitpunkt waren die serologischen Parameter negativ: PAT 1:80, KBR <1:5, IgG negativ, IgA negativ und IgM negativ im Westernblot. 4 Wochen später fielen die nochmals durchgeführten Tests deutlich positiv aus: PAT 1:10240, KBR 1:160, IgM positiv, IgG grenzwertig und IgA negativ. Zu diesem Zeitpunkt bestanden auch Fieber, Abgeschlagenheit und Halsschmerzen. CRP und BKS blieben negativ, die Durchführung einer Röntgenaufnahme wurde nicht veranlasst.

In der Familie der weiblichen Indexpatientin trat bei dem zehnjährigen Bruder (#4) gut 2 Wochen später, am 18. Oktober, eine Tracheobronchitis auf. Die BKS war auf 15 mm/h erhöht. Die in Erlangen durchgeführte KBR und PCR waren negativ. Wiederholungsuntersuchungen wurden leider nicht veranlasst. Knapp 4 Wochen später, am 31. Oktober, trat bei dem 36-jährigen Vater (#5) dieser Patientin eine Bronchitis auf. Auch in diesem Fall war die BKS erhöht (25 mm/h); die KBR war negativ, andere Parameter wurden nicht untersucht. Nach 8 Wochen, am ersten Dezember, kam die 36-jährige Mutter (#6) des Mädchens mit Husten, Kopfschmerzen, Arthralgien sowie einem Exanthem zum Arzt. Die Leukozyten waren mit 10500/µl leicht erhöht. Radiologisch wurde eine Pneumonie diagnostiziert. Die *Mp*-Serologie ergab einen Titer

von 1:40 im PAT, im Westernblot waren IgM positiv, IgA und IgG negativ. Die Therapie erfolgte mit Azithromycin.

05. Oktober 2000:

3 Tage nach den beiden Indexpatienten kam ein zwölfjähriger Junge (#7) aus der gleichen Schule in reduziertem Allgemeinzustand mit Fieber und geröteten Tonsillen zum Arzt. Die Mykoplasmandiagnostik, welche sowohl eine PCR als auch serologische Methoden umfasste, war negativ und ergab keinen Hinweis auf eine Infektion durch *Mycoplasma pneumoniae*. Die Schwester (#14) dieses Patienten, die auch in die dritte Klasse ging, kam eine Woche später zum Arzt (siehe 12./13. Oktober).

09./10. Oktober 2000:

Nach 4 bzw. 5 weiteren Tagen suchten 2 weitere Bewohner Ebrach's den Arzt auf. Bei einer Patientin handelte es sich um eine 53-jährige Frau (#8) mit Fieber, Husten und Kopfschmerzen. Die in Erlangen untersuchte KBR auf *Mycoplasma pneumoniae* war negativ, weitere Untersuchungen wurden nicht veranlasst. Der andere Patient (#9) war ein 30-jähriger Familienvater, der sich ebenfalls mit Fieber, Schüttelfrost, Husten und Kopfschmerzen vorstellte. Laborchemisch ergaben sich deutlich erhöhte Entzündungsparameter (BKS 56 mm/h, CRP 22 mg/l). Weiterhin fiel eine leichte respiratorische Partialinsuffizienz (Sauerstoffpartialdruck 65 mmHg) auf. Im Röntgenthorax zeigte sich eine interstitielle Zeichnungsvermehrung, was zusammen mit den über dem entsprechenden Lungenabschnitt auskultierbaren feuchten, ohrnahen Rasselgeräuschen die Diagnose einer atypischen Pneumonie ergab. Die *Mp*-Serologie war mit einem Titer von 1:1280 im PAT und nachweisbaren IgA- und IgG-Antikörpern (IgM-Antikörper negativ) deutlich positiv. Die Therapie bestand in Cefetamet. Darunter trat keine Besserung auf, so dass der Patient nach 8 Tagen einen Pneumologen aufsuchte. Dieser verordnete ihm Clarithromycin, das zu einer raschen Besserung führte.

Die 26-jährige Ehefrau (#10) des Patienten #9 und der 3-jährige Sohn (#11) stellten sich 20 Tage später dem Arzt mit einer Bronchitis vor. In der serologischen Untersuchung hatte der Sohn im PAT einen Titer von 1:320 und positive IgA-Antikörper; die IgG-

Antikörper waren grenzwertig positiv, IgM-Antikörper negativ. Bei der Mutter wies die Wiederholungsuntersuchung sowohl positive IgG-, IgA- und IgM-Antikörper bei einem PAT von 1:640, als auch eine positive KBR mit einem Titer von 1:80 auf. 33 Tage später erschien die 50-jährige Schwiegermutter (#12) mit einer eitrigen Tracheobronchitis beim Arzt, allerdings ohne serologischen Mykoplasmenachweis (PAT negativ, IgG-, IgA- und IgM-Antikörper negativ).

12./13. Oktober 2000:

10 bzw. 11 Tage nach den Indexpatienten kamen 2 Schülerinnen (#13 und #14) und ein Schüler aus der dritten Klasse (#15) mit starkem Husten zum Arzt. Patientin #13 hatte auch hohes Fieber. Bei dem Jungen (#15) kamen Erbrechen und eine Lymphknotenschwellung dazu. Bei allen Schülern waren über der Lunge Rasselgeräusche auskultierbar, radiologisch ließ sich in allen Fällen die Verdachtsdiagnose einer Pneumonie bestätigen. 2 der Patienten hatten eine erhöhte BKS von 51 mm/h bzw. 23 mm/h. Serologisch ergaben sich folgende Befunde: Patient #13: PAT 1:10240, IgG positiv, IgA positiv und IgM negativ, KBR mit 1:160 positiv, PCR positiv; Patient #14: PAT 1:5120, IgA, IgM positiv, IgG grenzwertig positiv, (im Wiederholungstest 12 Tage später PAT 1:1280, IgG, IgA und IgM positiv), KBR mit 1:160 positiv, PCR positiv; Patient #15: KBR in Erlangen negativ, PAT (initial 1:160 kein Blot) 1:10240, IgG und IgM grenzwertig positiv, IgA positiv, in der Wiederholungsuntersuchung PAT 1:5120, IgM und IgA positiv, IgG grenzwertig positiv. Alle Schüler wurden mit Clarithromycin über 14 Tage behandelt. Darunter besserten sich die Beschwerden rasch.

Der elfjährige Bruder (#16) und der Vater (#17) des anderen Mädchens (#14) kamen eine bzw. 6 Wochen später zum Arzt. Der Bruder (#16) hatte eine radiologisch und klinisch gesicherte Pneumonie, ein Exanthem und positive Entzündungszeichen (CRP 15,3 mg/l bei normaler Leukozytenzahl und normaler BKS). Die Serologie war zunächst negativ und ergab in einer Wiederholungsuntersuchung nach 3 Wochen einen PAT von 1:5120, ein negatives IgM und IgG und positives IgA, und eine positive KBR mit einem Titer von 1:320. Beim 42-jährigen Vater (#17) wurde eine Bronchitis

diagnostiziert, allerdings ohne serologischen Hinweis auf eine Mykoplasmeninfektion (PAT-Titer unter der Nachweisgrenze, Blot negativ).

17. Oktober 2000:

Weitere 4 Tage später konsultierten die nächsten 4 Patienten den Arzt: 2 Schülerinnen (#18 und #19) und ein Schüler (# 20) aus der betroffenen Klasse sowie eine 38-jährige Frau (#21). Patientin #18 hatte starken Husten, Dyspnoe und hohes Fieber von 39°C. Sowohl die PCR als auch die KBR ergaben ein negatives Ergebnis. Ein PAT oder Westernblot wurden nicht durchgeführt. Die Patientin wurde mit Clarithromycin über 14 Tage behandelt. Darunter wurde die Patientin beschwerdefrei. Patientin #19 stellte sich mit einer schweren Bronchitis vor. Serologisch fielen ein positiver PAT von 1:2560 und positive IgA-Antikörper auf, IgG war zunächst grenzwertig positiv und wurde bei einer 4 Wochen später durchgeführten Kontrolluntersuchung positiv. IgM-Antikörper waren negativ. KBR (Titer 1:40) und PCR fielen ebenfalls positiv aus. Unter einer Therapie mit Azithromycin besserte sich die Erkrankung langsam. Der Junge (# 20) aus der dritten Klasse litt an einer Pneumonie mit auskultierbaren Rasselgeräuschen, sowohl KBR als auch PCR fielen negativ aus. PAT und Westernblot wurden nicht durchgeführt. Die Therapie bestand in Clarithromycin woraufhin sich der Zustand des Patienten rasch besserte. Die 38-jährige Patientin (#21) litt ebenfalls an starkem Husten. Die Mykoplasmeninfektion konnte durch einen PAT von 1:80 sowie durch eine positive IgA-Immunantwort im Westernblot nachgewiesen werden, bei negativen IgG- und IgM-Antikörpern. Auch die KBR fiel mit einem Titer von 1:80 positiv aus. Die Patientin erhielt ebenfalls eine Therapie mit Clarithromycin über 14 Tage, worunter sich das Krankheitsbild langsam besserte.

18. Oktober 2000:

Sechzehn Tage nach den ersten Fällen stellten sich weitere 16 Patienten mit dem Verdacht auf eine Mykoplasmeninfektion in der Allgemeinarztpraxis vor. 15 der Patienten besuchten die betroffene Klasse, 6 waren serologisch positiv, 9 negativ. Bei einer Schülerin (#35) ohne initialen Nachweis einer Mykoplasmeninfektion (KBR <1:5; PCR negativ) wurde erst im Januar 2001 mittels PAT (1:80) und Westernblot (positives IgG, IgA und IgM negativ) eine zurückliegende Infektion diagnostiziert.

Nachdem über einen Zeitraum von 14 Tagen 23 Schüler der dritten Klasse mit dem Verdacht auf eine Infektion der Atemwege den Arzt aufgesucht hatten und die Ätiologie der Erkrankung unklar war (die im Landesuntersuchungsamt durchgeführte KBR zum Nachweis von *Mycoplasma pneumoniae* war überwiegend negativ, die Ergebnisse der PCR, die an der Universitätsklinik Dresden durchgeführt wurde, waren noch nicht abgeschlossen) beschloss der Rektor der Grundschule, aufgrund der Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes (RKI), die Klasse für einige Tage zu schließen. Retrospektiv gelang bei 12 dieser 23 Schüler ein serologischer Nachweis der Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*.

19.-31. Oktober 2000:

Im weiteren Verlauf des Monats Oktober konsultierten noch weitere 51 Patienten mit Verdacht auf eine Mykoplasmeninfektion die Praxis des Allgemeinmediziners, damit waren es im Oktober insgesamt 79 Verdachtsfälle. Meist kamen Familienangehörige und Nachbarn der bereits Erkrankten sowie Schüler anderer Klassen, aber auch Personen, ohne direkten Kontakt zu den Erkrankten. Die Beschwerden bestanden vor allem aus Husten und Kopfschmerzen, z. T. aber auch aus Fieber, Dyspnoe und Lymphknotenschwellungen. Der serologische Nachweis einer Mykoplasmeninfektion gelang nicht in allen Fällen. Von den 51 Patienten, die in der zweiten Oktoberhälfte zum Arzt kamen, fiel die serologische Untersuchung bei 20 positiv, bei 31 negativ aus. In 10 der zunächst negativen Fälle war erst das 3 bis 4 Wochen später untersuchte Kontrollserum positiv.

Der weitere Verlauf des Ausbruches

Im November suchten 57 Patienten mit Verdacht auf eine Mykoplasmeninfektion die Hilfe des Arztes, danach war der Höhepunkt der Erkrankungswelle vorüber. Im Dezember kamen nur noch 26 Patienten, im Januar 11 und im Februar noch 4. Von den 57 Patienten im November waren 25 serologisch positiv, 30 negativ und 2 hatten eine zurückliegende Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*. Im Dezember konnte bei 8 von 26 Patienten serologisch eine akute, bei 4 von 26 eine abklingende Infektion festgestellt werden. Von den 11 Patienten, die im Januar 2001 mit typischen Symptomen zum Arzt

kamen, waren 5 serologisch positiv und 5 negativ, in einem Fall lag eine zurückliegende Infektion vor. Im Februar waren 2 Patienten serologisch positiv und 2 negativ.

Die zeitliche Abfolge der Arztbesuche sowie mikrobiologische Ergebnisse zur Beschreibung des Ausbruches sind tabellarisch im Anhang aufgeführt (Tabelle 16). Abbildung 3 und 4 stellen den zeitlichen Verlauf und serologischen Status der Ebracher Patienten graphisch dar.

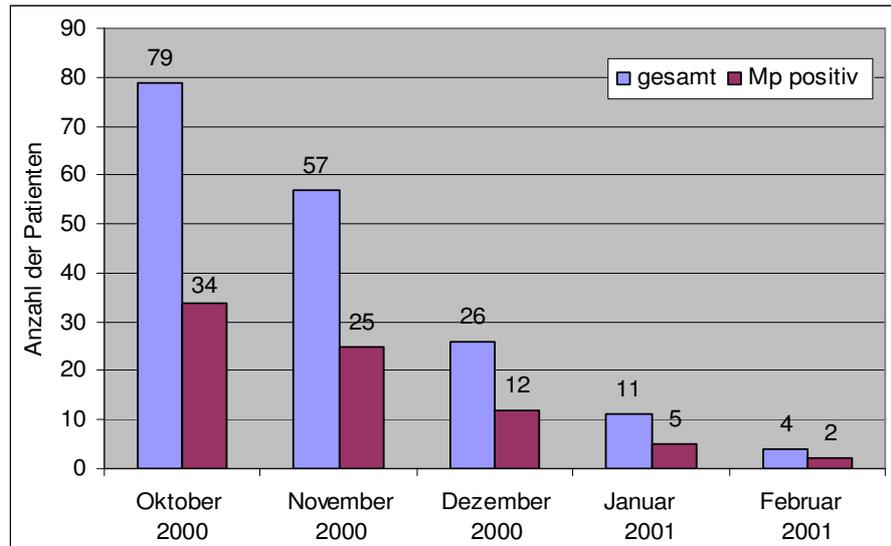


Abbildung 3 Zeitlicher Verlauf des *Mp*-Ausbruches in Ebrach; Die Reihe *Mp*-positiv schließt abklingende Infektionen mit ein.

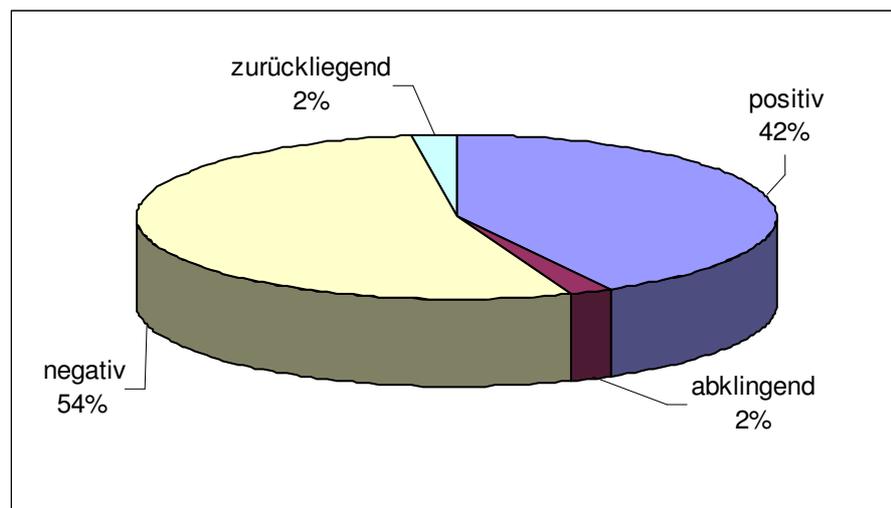


Abbildung 4 Serologischer Status der Patienten des *Mp*-Ausbruches von Ebrach

3.1.2. Die Ausbreitung

In Ebrach breitete sich die Infektion zu Beginn innerhalb der dritten Klasse der Hauptschule aus. 12 von insgesamt 28 Schülern der Klasse erkrankten bis Mitte Oktober an einer Pneumonie (9 Schüler) oder Bronchitis (3 Schüler). Daraufhin wurde diese Klasse für einige Tage geschlossen.

Von den 78 Patienten mit positiver bzw. abklingender Mykoplasmen-serologie waren 46 Schüler (zwischen 6 und 16 Jahre alt), davon 15 aus der dritten Klasse. Weitere 13 besuchten die gleiche Schule (Abbildung 5).

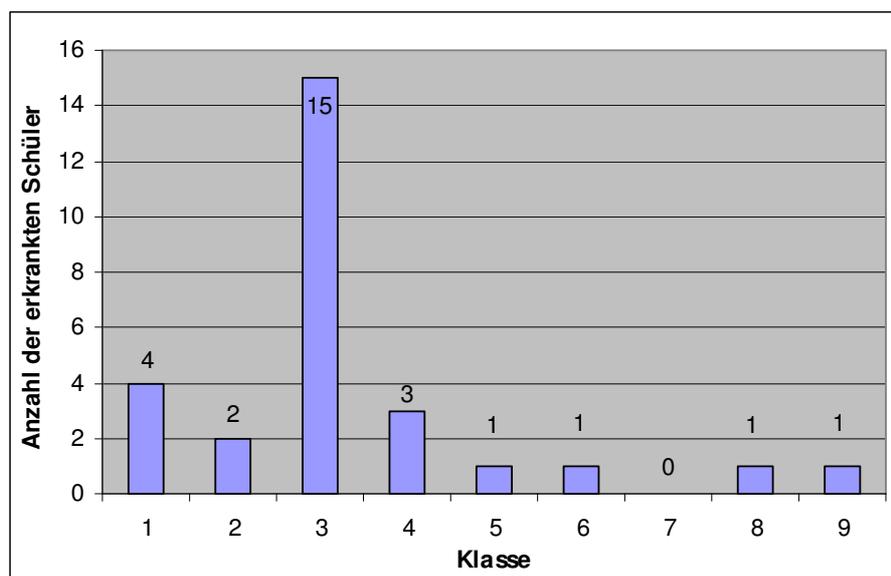


Abbildung 5 Prävalenz der *Mp*-Infektion an der Hauptschule in Ebrach

Ausgehend von den Schülern verbreitete sich der Erreger in den Familien, in Sportvereinen, in der Nachbarschaft. Andere Infektionswege sind unklar geblieben.

Die Infektion erfasste 19 Ebracher Familien (42 Personen), davon 8 Familien mit Kindern in der dritten Klasse. In den Familien erkrankte in 4 Fällen zuerst ein Kind und später die Mutter, einmal wurden beide Eltern durch das Kind angesteckt. In 2 Familien erkrankte zuerst die Mutter dann das Kind, in einem Fall davon beide Kinder. In 2 anderen Familien erkrankten beide Eltern und ein Kind, wobei in einem Fall zuerst das Kind und in dem anderen Fall zuerst der Vater betroffen war. In 8 Familien wurde die Erkrankung unter Geschwistern weitergegeben und einmal von Cousin auf Cousine. In einem Fall wurde die Erkrankung zwischen Ehepartnern übertragen und einmal steckte ein Kind sowohl Mutter als auch Schwester an.

Die beiden Indexpatienten, aus der dritten Klasse, waren beide Mitglieder im Fußballverein von Ebrach. 3 und 4 Wochen später erkrankten 3 weitere Vereinsmitglieder, davon eines aus der dritten Klasse.

Wenn man die Verteilung der Erkrankungsfälle innerhalb des Städtchens betrachtet, fällt auf, dass allein in 3 Strassen 21 der 78 Patienten mit Mykoplasmeninfektion wohnen.

3.1.3. Symptome und klinische Befunde

Das häufigste Symptom der 78 Patienten mit nachgewiesener Mykoplasmeninfektion war Husten (57 Patienten). 12-mal wurde der Husten als stark, 5-mal als anhaltend beschrieben. Bei 2 Patienten war der Husten produktiv. Je einmal wurde trockener bzw. abends besonders stark ausgeprägter Husten beschrieben. Bei den anderen Patienten wurde der Husten nicht näher charakterisiert. Am zweithäufigsten trat Fieber auf (21 Patienten). Die Werte lagen durchschnittlich bei 38,8°C. Wesentlich seltener wurde über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö (insgesamt 8 Patienten), Kopfschmerzen (6 Patienten), Lymphknotenschwellung, Rachenrötung oder Schnupfen (jeweils 5 Patienten) geklagt. Dyspnoe und Abgeschlagenheit (je 4 Patienten), Schüttelfrost und Thoraxschmerzen (je 3 Patienten) sowie vermehrtes Schwitzen (2 Patienten) waren andere Symptome, die vorkamen (Tabelle 1).

In 21 Fällen gibt es Angaben zum Allgemeinzustand. Dieser war bei 9 Patienten normal, wurde bei 3 Patienten als leicht reduziert, bei 5 Patienten als reduziert und bei 4 Patienten als stark reduziert eingestuft. Die Auskultation der Lunge, die bei 63 Patienten dokumentiert war, ergab bei 38 Patienten Rasselgeräusche, bei 9 Patienten Knistern, bei 6 Patienten Pfeifen, bei 8 Patienten Giemen und Brummen und bei 7 Patienten ein raues (5 Patienten) oder abgeschwächtes (2 Patienten) Atemgeräusch. Bei 20 Patienten wurde kein pathologischer Befund erhoben. Die Rasselgeräusche waren diskret (8 Patienten) und vor allem basal (12 Patienten) lokalisiert. Bei 15 Patienten konnten sie links auskultiert werden, bei 11 Patienten rechts, in 6 Fällen beidseits. Bei einer Patientin wurde perkutorisch eine Klopfeschalldämpfung über der Lunge festgestellt.

Symptom	Anzahl der Patienten	Symptome	Anzahl der Patienten
Husten	57	Dyspnoe	4
Fieber	21	Thoraxschmerz	3
Kopfschmerzen	6	Schüttelfrost	3
Erbrechen	4	Schwitzen	2
Rachenrötung	5	Durchfall	1
Abgeschlagenheit	4	Übelkeit	3
Lymphknotenschwellung	5	Schnupfen	5

Tabelle 1 Symptome bei Patienten mit einer *Mp*-Infektion

3.1.4. Lungenfunktionsuntersuchung

Eine bei 31 Patienten durchgeführte Lungenfunktionsuntersuchung zeigte, dass bei 16 Patienten eine obstruktive und bei 8 Patienten eine restriktive Ventilationsstörung vorlag. Eine Überblähung der Lunge wurde bei 13 Patienten diagnostiziert. Ein Nebeneinander von obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung wurde bei 5 Patienten nachgewiesen; gleichzeitige Obstruktion und Überblähung der Lunge konnte man bei 4 Patienten finden. Eine Reduktion der peripheren Flüsse als Hinweis auf eine Entzündung der kleinen Atemwege wurde bei 7 Patienten entdeckt. Bei 7 weiteren Patienten wurde eine bronchiale Hyperreagibilität erstmals diagnostiziert.

3.1.5. Radiologische Befunde

Zur weiteren Diagnostik wurde bei 36 der 78 Patienten eine Röntgenaufnahme des Thorax veranlasst. Das Röntgenbild zeigte bei 20 Patienten Zeichen einer Pneumonie, bei 7 Patienten deutete die Aufnahme auf eine abgelaufene Lungenentzündung hin und bei weiteren 7 Patienten zeigte sie einen Normalbefund. Bei den 20 Patienten mit Pneumonie wurde in 10 Fällen eine atypische Lungenentzündung und in 6 Fällen eine Bronchopneumonie diagnostiziert. 11 Pneumonien waren rechts lokalisiert, 6 links, 3 traten beidseits auf. Die meisten Entzündungen der Lunge waren im Mittel- oder Unterfeld lokalisiert (Mittel- und Unterfeld 11 Patienten, nur Unterfeld 6 Patienten, nur Mittelfeld 1 Patient). In 2 Fällen griff die Erkrankung auch auf das Oberfeld über.

Die als Pneumonie (20 Patienten) gedeuteten Bilder wiesen vor allem eine Mehrzeichnung (16 Patienten), die meist als strähnig streifig bezeichnet wurde und/oder multiple kleine Entzündungsnestchen (7 Patienten) auf (Abbildung 6). Ein großes

homogenes Infiltrat, Randwinkelerguss oder Hilusinfiltration (je 2 Patienten) wurden selten beobachtet. Andere Befunde waren eine flau schleierförmige Verschattung oder peribronchiolitische entzündliche Veränderungen (je 1 Patient).

Eine Diskrepanz zwischen Röntgenbefund (deutlichen radiologischen Zeichen einer Pneumonie) und klinischem Zustand (geringes Krankheitsgefühl) wurde bei 3 von 20 Patienten beobachtet.

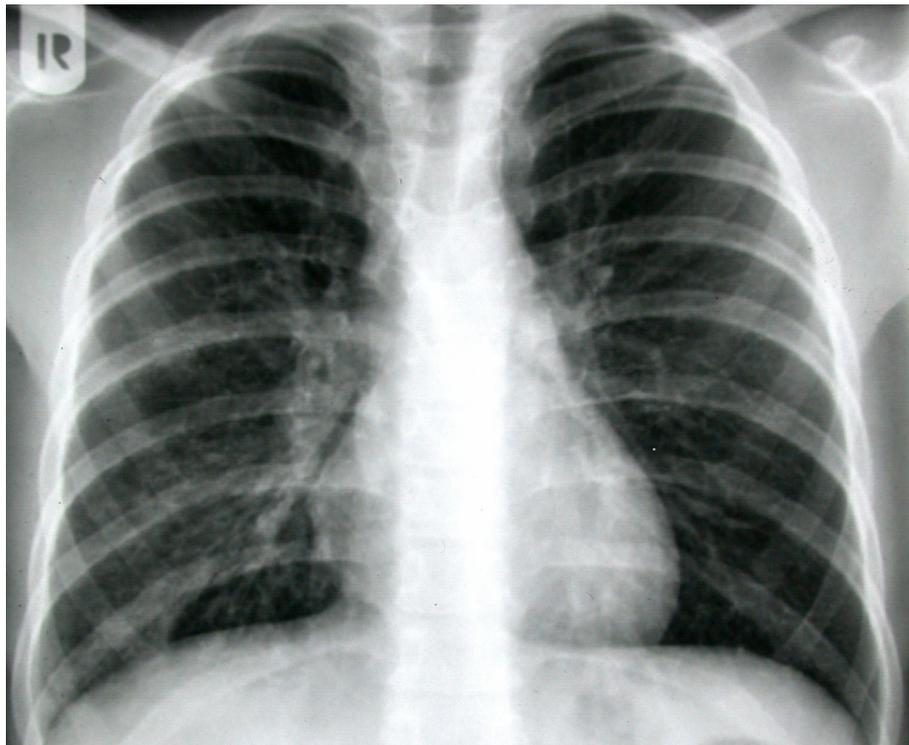


Abbildung 6 Röntgenthorax: Bild einer atypische Pneumonie bei einem 9-jährigen Patienten mit gesicherter *Mp*-Infektion

3.1.6. Laborbefunde

Bei 35 Patienten wurde das C-reaktive Protein (CRP), ein Akut-Phase-Protein, als wichtiger Entzündungsmarker bestimmt. 7-mal wurde ein positiver Wert (≥ 5 mg/l) festgestellt. Das Maximum der positiven Werte lag bei 22 mg/l, das Minimum bei 5 mg/l. Die BKS wurde bei 71 Patienten bei Raumtemperatur ermittelt und war bei 28 erhöht (≥ 20 mm/h). Der höchste Wert war 95 mm/h, der niedrigste positive Wert war 20 mm/h. Bei 4°C wurden keine Blutsenkungen untersucht. Eine Bestimmung der Leukozytenzahl lag bei 38 Patienten vor. 8-mal war dieser Wert erhöht ($\geq 10000/\mu\text{l}$) und lag zwischen 10200 und 17200 Zellen/ μl .

Die Erythrozytenanzahl war bei 8 von 37 untersuchten Proben erniedrigt ($\leq 4,3$ Mio/ μ l), der Hämoglobin-Wert war bei einer von 38 Proben abgefallen (≤ 12 g/dl), bei 2 angestiegen (≥ 16 g/dl). Ein Abfall des Hämatokrit wurde bei 6 von 37 untersuchten Proben gefunden ($\leq 36\%$), ein Anstieg bei 2 Proben ($\geq 46\%$). 2 Patienten hatten Zeichen einer respiratorischen Partialinsuffizienz mit einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes (≤ 70 mmHg); bei einem dieser Patienten war die Erythrozytenzahl im oberen Normbereich und der Hb-Wert und der Hämatokrit leicht erhöht. Die pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung war bei 8 von 31 Patienten erniedrigt (unter 95 % Vol.).

3.1.7. Serologie und PCR

Der serologische Nachweis der *Mp*-Infektion erfolgte als Stufendiagnostik. Zuerst wurden im Akutserum ein Partikelagglutinationstest (PAT) und eine Komplementbindungsreaktion (KBR) als Screeninguntersuchungen durchgeführt. Bei negativem Screening, das heißt PAT $<1:40$, KBR $<1:5$, wurde die Serologie als negativ bewertet. Eine KBR mit einem Titer von $\geq 1:40$ und ein PAT mit einem Titer von $\geq 1:640$ galten als positiv; die Ergebnisse wurden mit dem Westernblot (Blot) überprüft. Bei Diskrepanzen wurde das Folgeserum mittels KBR, PAT und Westernblot zur Sicherung der Diagnose angeschlossen. Grenzwertige Ergebnisse mit einem Titer von $\geq 1:40$ bis $1:320$ im PAT bzw. von $\geq 1:10$ bis $1:20$ in der KBR wurden mit dem Westernblot im Akutserum nachgetestet. Bei positivem Ergebnis wurde die Serologie als positiv bewertet. Bei negativem Ergebnis wurde im Rekonvaleszenzserum ein Bestätigungstest mit dem Westernblot, der KBR und dem PAT durchgeführt (Abbildung 7).

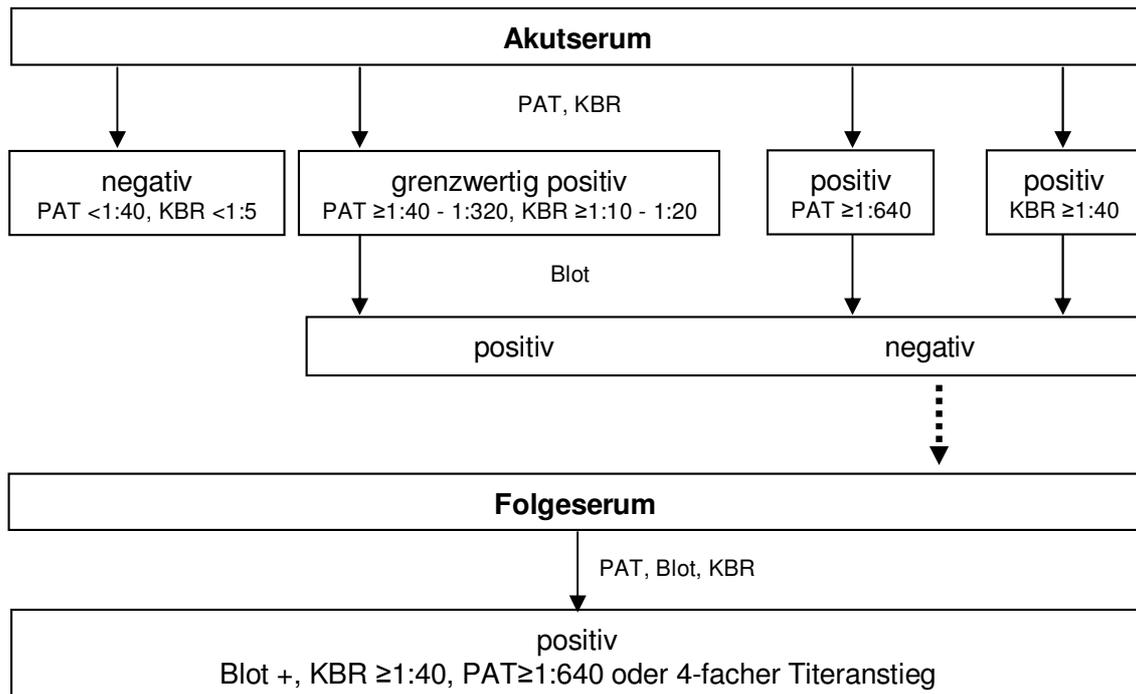


Abbildung 7 Workflow: Serologischer Nachweis der *Mp*-Infektion bei den Patienten in Ebrach, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, Blot=Westernblot

Zunächst wurde das Untersuchungsmaterial im Landesuntersuchungsamt in Erlangen getestet, erst etwas später nach oben beschriebenem Stufenschema im Institut für Hygiene und Mikrobiologie in Würzburg untersucht. Daher wurden nicht alle Tests bei allen Patienten durchgeführt. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse der serologischen Tests und der PCR können detailliert für die 78 *Mp*-positiven Patienten im Anhang nachgelesen werden (Tabelle 17).

Es wurden 177 Patienten mit dem Verdacht auf eine *Mp*-Infektion untersucht. Nach Auswertung aller Untersuchungen konnte bei 99 Patienten keine Infektion nachgewiesen werden, bei 78 Patienten wurde eine *Mp*-Infektion diagnostiziert. Im Akutserum gelang der Nachweis bei 65 Patienten (83,3%) und zwar in 63 Fällen (80,7%) mit dem Westernblot, in 25 Fällen (32,1%) mit der KBR und in 23 Fällen (29,5%) mit dem PAT (Grenzwert $\geq 1:640$). Durch Untersuchung des Rekonvaleszenzserums der initial serologisch negativen Patienten ließ sich die Nachweisrate der Infektion mit dem Westernblot auf 95,7% anheben, mit dem Einsatz aller verfügbaren Methoden auf 100%.

Der Untersuchungsablauf zum Nachweis der *Mp*-Infektion ist in Abbildung 8 dargestellt. Im Akutserum wiesen 99 der Patienten einen negativen PAT ($<1:40$) und

eine negative KBR (<1:5) auf, so dass bei ihnen eine *Mp*-Infektion ausgeschlossen werden konnte. 3 Patienten hatten einen negativen PAT (<1:40) und eine grenzwertige KBR (1:10); obwohl im Westernblot (Akutserum) negativ, zeigten sie im Rekonvaleszenzserum eine Konversion: ein Patient mittels eines signifikanten Titeranstiegs in der KBR (von <1:5 auf 1:80) und 2 Patienten sowohl über einen signifikanten Titeranstieg im PAT (von <1:40 auf 1:640 bzw. 1:1280) und in der KBR (von 1:<5 auf 1:40 bzw. 1:80) als auch über eine positive Immunantwort im Westernblot. Von den übrigen 75 Patienten waren 23 Patienten im PAT eindeutig positiv ($\geq 1:640$), und 52 Patienten zeigten einen grenzwertigen Titer von 1:40 bis 1:320. Die anschließende Untersuchung der 75 Patienten mit dem Westernblot und der KBR ergab bei 65 Patienten ein positives und bei 10 Patienten ein negatives Ergebnis; im Zweit- und Drittserum wiesen 10 Patienten eine positive Antwort im Westernblot auf, ein Patient blieb negativ. In diesem Fall gelang der *Mp*-Nachweis lediglich über die KBR im Folgeserum.

Die parallele Untersuchung der oben genannten 75 Patienten mit der KBR ergab in 25 Fällen ein positives Ergebnis (Akutserum), das 23-mal im Westernblot bestätigt werden konnte. Ein Patient (#24) zeigte im PAT im Folgeserum einen Titeranstieg, bei einem anderen Patienten (#58) blieben alle Bestätigungstests (Westernblot, PAT) mit Ausnahme der KBR negativ.

Insgesamt ließ sich bei 78 Patienten eine *Mp*-Infektion nachweisen. Bei 76 Patienten gelang der Nachweis mit dem Westernblot, bei 2 Patienten konnte die Infektion nur durch die KBR bei negativem Westernblot nachgewiesen werden (Abbildung 8).

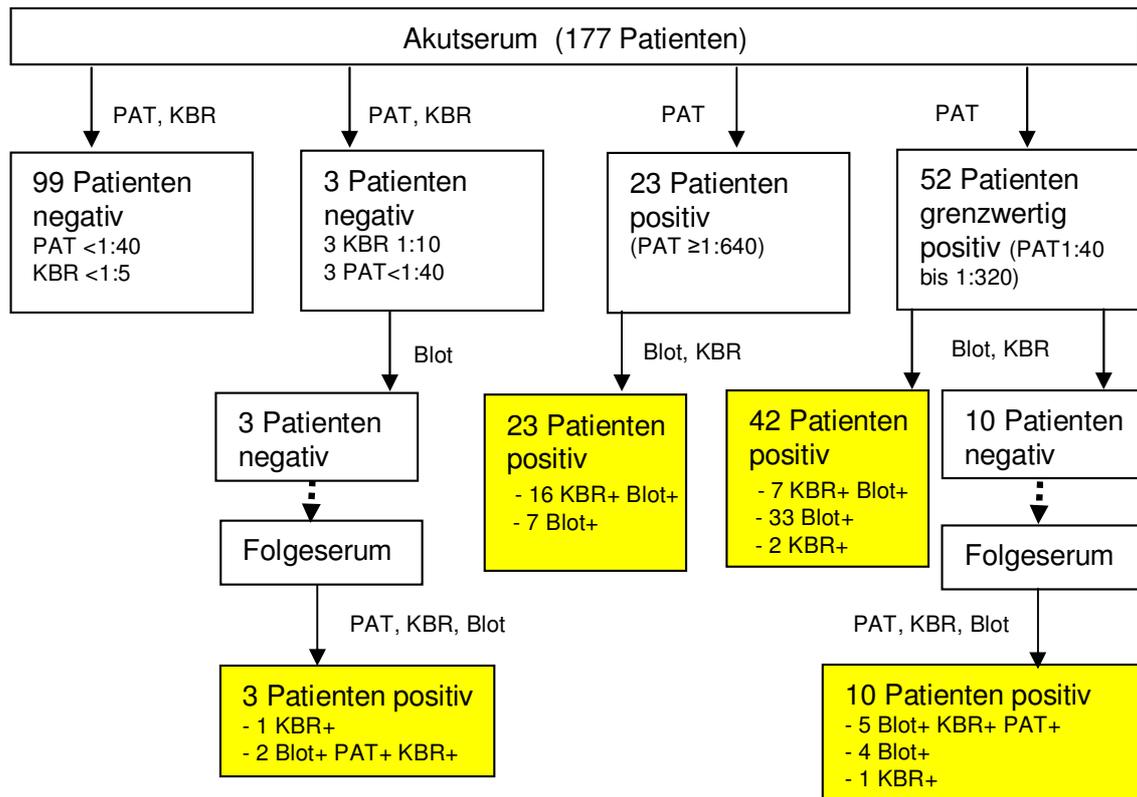


Abbildung 8 Workflow zum Nachweis der *Mp*-Infektion der Patienten in Ebrach, Ergebnisse: Akutserum 65 Patienten positiv, 112 Patienten negativ; Folgeserum 78 Patienten positiv, 99 Patienten negativ, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, Blot=Westernblot

Partikelagglutinationstest

Bei der Untersuchung des Akutserums von 65 positiven und 67 negativen Patienten wurden die folgenden Ergebnisse erzielt (Abbildung 9). 33 der negativen Patienten zeigten einen negativen Test (<1:40), bei 34 weiteren negativen Patienten fiel der PAT bei negativem Westernblot falsch positiv ($\geq 1:40$) aus. Von den 65 positiven Patienten zeigten 23 einen Titer von $\geq 1:640$ und damit eine eindeutige Immunantwort. Weitere 42 positive Patienten wiesen einen grenzwertigen positiven Titer von 1:40 bis 1:320 auf: 11 Patienten 1:40, 14 Patienten 1:80, 9 Patienten 1:160 und 8 Patienten 1:320 (Tabelle 17). Bei 40 Patienten konnte die *Mp*-Infektion mit dem Westernblot, bei 2 Patienten mit der KBR bestätigt werden.

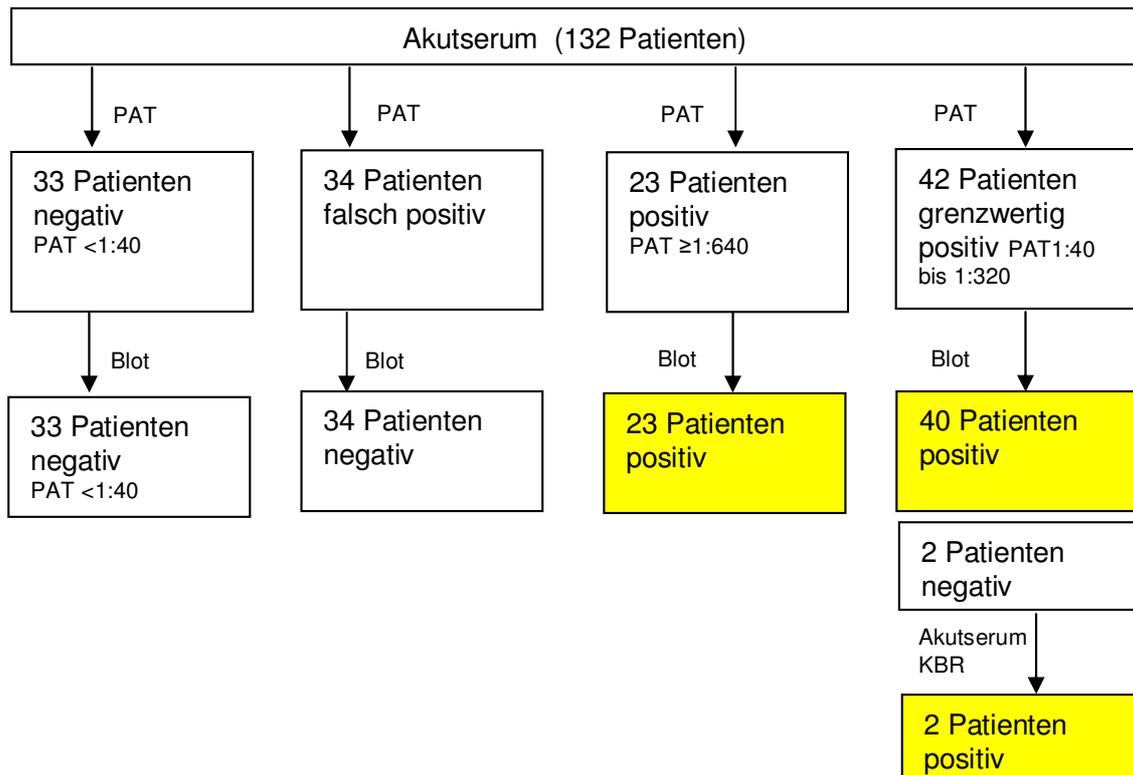


Abbildung 9 Partikelagglutinationstest zum Nachweis von *Mp* im Akutserum der Patienten aus Ebrach, Ergebnisse: Sensitivität 100%, Spezifität 67,7%, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, Blot=Westernblot

Die Untersuchung des Akut- und Rekonvaleszenzserums von 48 negativen und 45 positiven Patienten erbrachte die folgenden Ergebnisse (Abbildung 10). Im Akutserum waren 30 der negativen Patienten im PAT negativ ($<1:40$); 18 negative Patienten waren im Akutserum falsch positiv ($\geq 1:40$), zeigten aber im Folgeserum keinen Titeranstieg, so dass sie als negativ bewertet werden konnten. 2 positive Patienten waren im Erstserum negativ und zeigten im Zweitserum einen signifikanten PAT-Titeranstieg von $<1:40$ auf $1:640$ bzw. $1:1280$. Ein im Akut- und Folgeserum negativer Patient war im Folgeserum KBR-positiv und damit im PAT falsch negativ. Von den übrigen 42 positiven Patienten waren 23 im Erstserum mit einem Titer von $\geq 1:640$ eindeutig positiv, 19 zeigten einen grenzwertig positiven Befund ($1:40$ bis $1:320$). Bei der Untersuchung des Zweitserums kam es bei den grenzwertig positiven Patienten in 11 Fällen zu einem signifikanten Titeranstieg im PAT. Bei 8 Patienten war kein Titeranstieg zu verzeichnen, sie blieben im PAT falsch negativ. Der *Mp*-Nachweis gelang in diesen Fällen im Folgeserum durch den Westernblot bzw. bei einem Patienten nur durch die KBR.

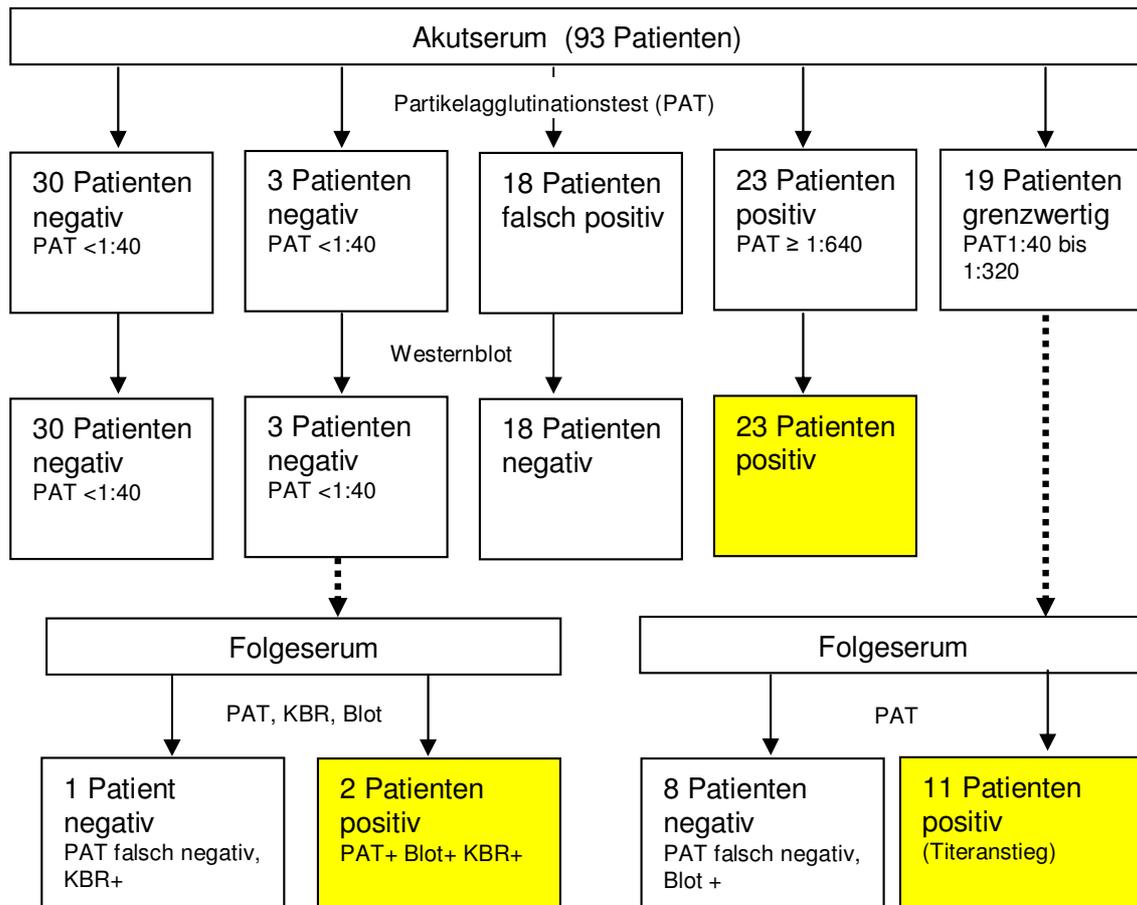


Abbildung 10 Partikelagglutinationstest zum Nachweis von *Mp* im Akut- und Folgeserum der Patienten in Ebrach, Ergebnisse: Sensitivität 83,3%, Spezifität 100%, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, Blot=Westernblot

Zusammenfassend waren im Akutserum von 67 negativen Patienten 33 im PAT negativ und 34 falsch positiv; von 65 positiven Patienten waren alle im PAT positiv. Bei Zugrundelegen der Grenzwerte nach Firmenangabe (negativer Grenzwert $<1:40$, positiver Grenzwert $\geq 1:40$) hat der PAT bei Untersuchung des Erstserums eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 67,7%. Bei Anheben des positiven Grenzwertes auf $\geq 1:640$ nimmt die Spezifität des Testes zu und beträgt 100%, die Sensitivität nimmt dann ab und macht nur noch 33% aus.

Nach Untersuchung von Akut- und Folgeseren waren 48 negative Patienten negativ, 36 positive Patienten positiv und 9 positive Patienten falsch negativ. Die Sensitivität des PAT ist demnach 83,3%, die Spezifität liegt bei 100% (Tabelle 2).

		PAT	KBR	Westernblot
Sensitivität	Akutserum	100	61,1	97,2
	Rekonvaleszenzserum	83,3	83,6	97,6
Spezifität	Akutserum	67,7	100	96,9
	Rekonvaleszenzserum	100	100	100

Tabelle 2 Sensitivität und Spezifität von Westernblot, Partikelagglutinationstest (PAT) und Komplementbindungsreaktion (KBR) in %, (Ebrach)

Komplementbindungsreaktion

Es wurde das Akutserum von 112 negativen und 65 positiven Patienten untersucht (Abbildung 11). In Übereinstimmung mit dem Westernblot und/oder dem PAT zeigten alle negativen Patienten eine negative KBR von <1:40. Von den positiven Patienten wiesen 25 eine positive KBR auf, 40 Patienten blieben falsch negativ.

Die Untersuchung des Akut- und Rekonvaleszenzserums von 95 negativen und 46 positiven Patienten ergab die folgenden Ergebnisse (Abbildung 12). Alle negativen Patienten waren negativ. Von den 46 positiven Patienten waren 25 im Akutserum und 12 im Folgeserum positiv, 9 Patienten blieben falsch negativ. Erwähnenswert ist der ausschließliche *Mp*-Nachweis durch die positive KBR in 2 Fällen.

Bei einer Spezifität von 100% liegt die Sensitivität der KBR bei Testung des Akutserums bei 61,1% und bei Testung des Akut- und Rekonvaleszenzserums bei 83,6% (Tabelle 2).

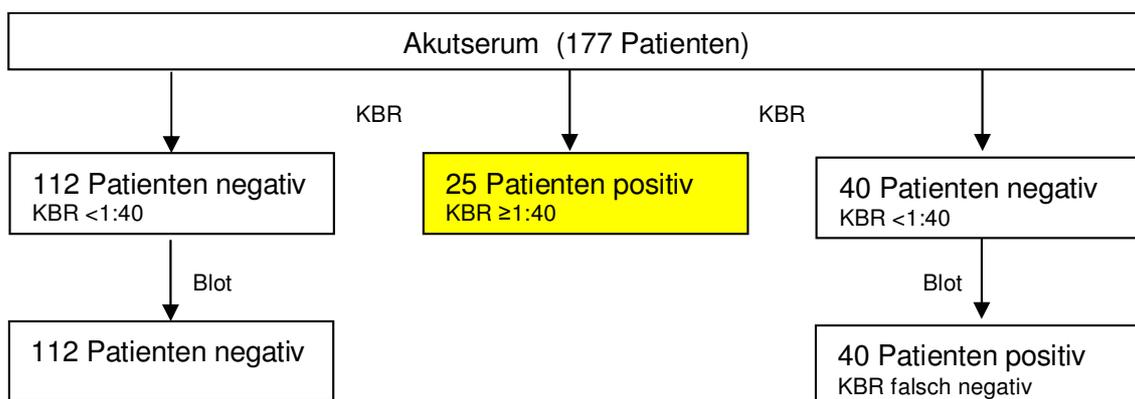


Abbildung 11 KBR zum Nachweis von *Mp* im Akutserum der Patienten in Ebrach, Ergebnisse: Sensitivität 61%, Spezifität 100%, Blot=Westernblot, KBR=Komplementbindungsreaktion

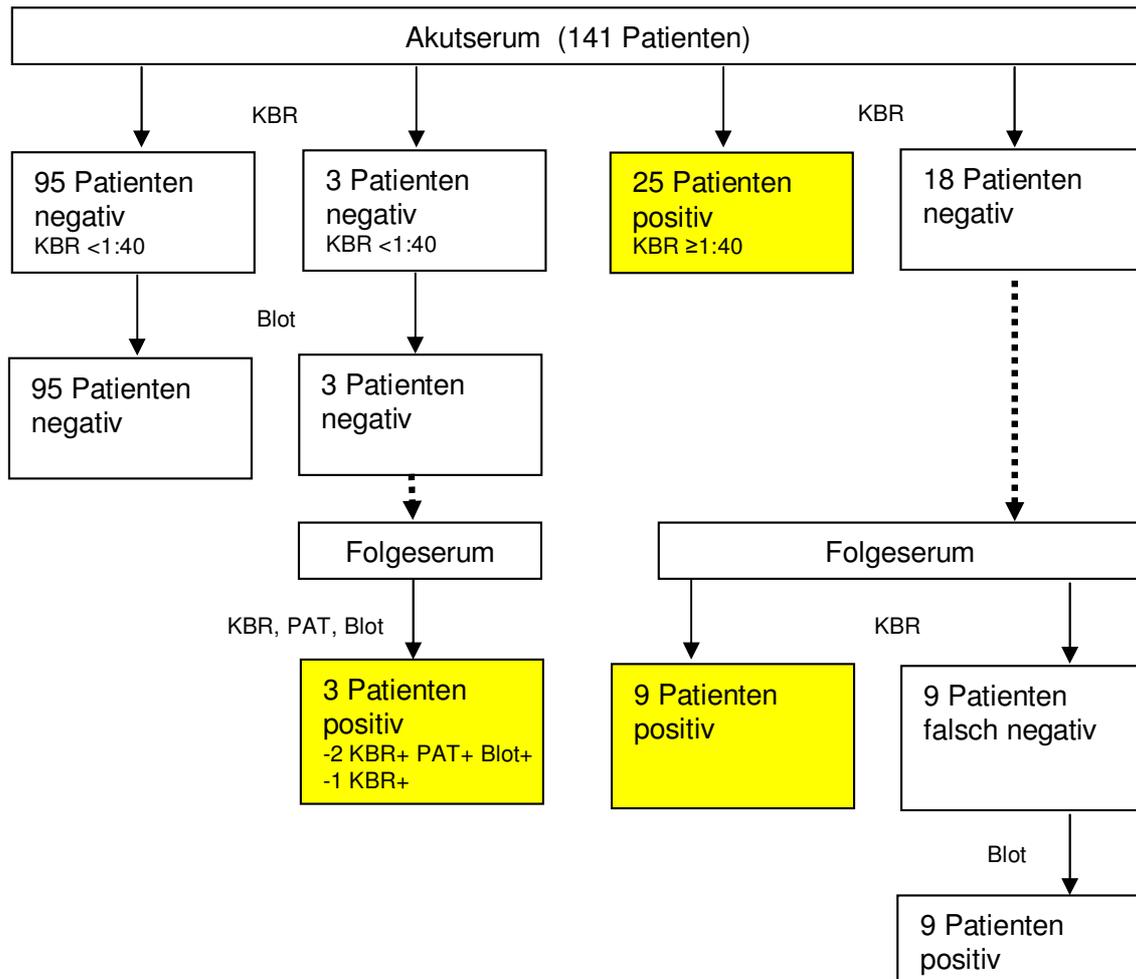


Abbildung 12 KBR zum Nachweis von *Mp* im Akut- und Folgeserum der Patienten in Ebrach, Ergebnisse: Sensitivität 83,6%, Spezifität 100%, Blot=Westernblot, KBR=Komplementbindungsreaktion

Westernblot

Im Akutserum wurden 65 positive und 35 negative Patienten untersucht (Abbildung 13). Es waren 34 Patienten korrekt negativ, ein negativer Patient war bei negativem PAT und negativer KBR falsch positiv. Von den positiven Patienten waren 63 positiv und 2 Patienten bei positiver KBR falsch negativ.

Das Rekonvaleszenzserum wurde von 22 negativen und 78 positiven Patienten untersucht (Abbildung 14). Es waren alle negativen Patienten eindeutig negativ und 76 der positiven Patienten eindeutig positiv; 2 positive Patienten blieben im Folgeserum falsch negativ. Sie waren nur in der KBR positiv.

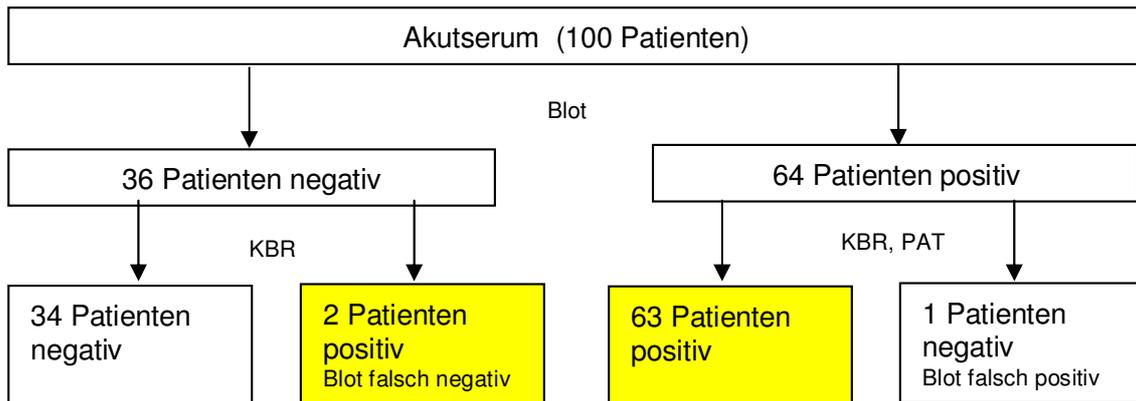


Abbildung 13 Westernblot von *Mp* im Akutserum der Patienten in Ebrach, Ergebnisse: Sensitivität 97,2%, Spezifität 96,9%, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, Blot=Westernblot

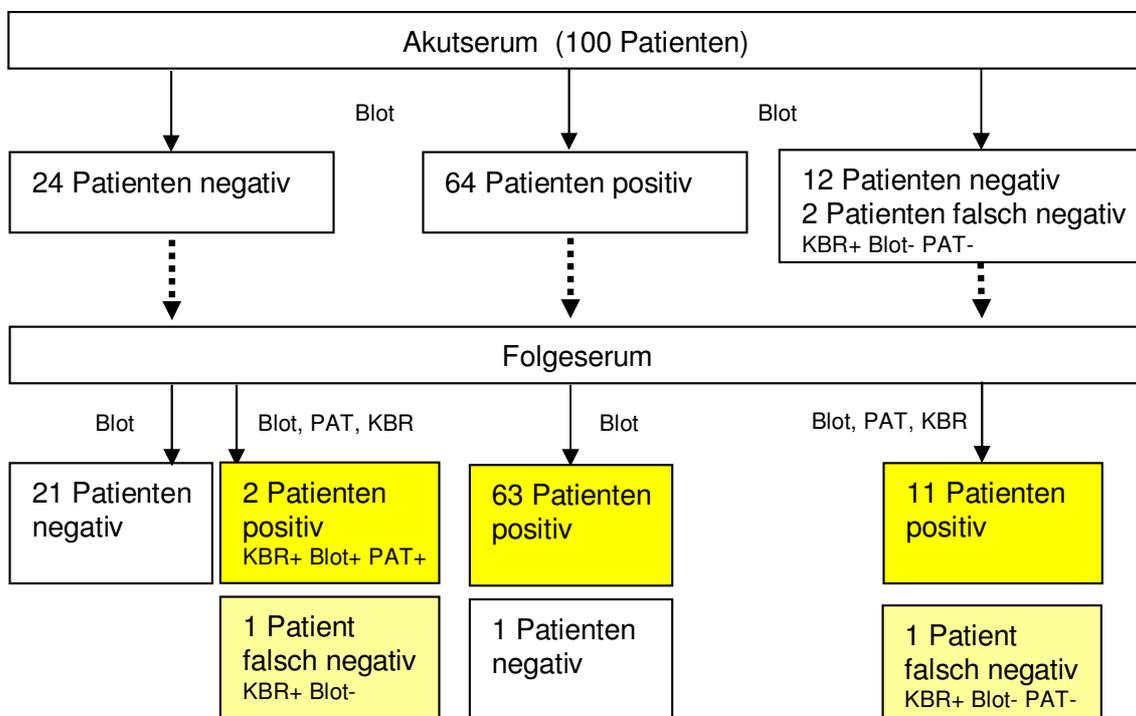


Abbildung 14 Westernblot von *Mp* im Akut- und Folgeserum der Patienten in Ebrach, Ergebnisse: Sensitivität 97,6%, Spezifität 100%, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, Blot=Westernblot

Im Detail waren alle 23 Patienten mit einem eindeutigen PAT von $\geq 1:640$ im Akutserum im Westernblot positiv. Von den 52 Patienten mit einem grenzwertigen PAT von 1:40 bis 1:320 waren im Akutserum 40 Patienten, im Zweitserum 9 Patienten und im Drittserum 2 Patienten positiv. Ein Patient blieb im Folgeserum negativ; bei ihm gelang der Nachweis der *Mp*-Infektion nur durch die KBR. Von den 3 Patienten mit negativem PAT im Akutserum wurden 2 im Folgeserum im Westernblot und einer in der KBR positiv.

Zusammenfassend lagen die Sensitivität des Westernblots bei Testung des Akutserums bei 97,2% und die Spezifität bei 96,9%; bei Testung des Akut- und Rekonvaleszenzserum waren die Sensitivität 97,6% und die Spezifität 100% (Tabelle 2).

Die Aufteilung der nachgewiesenen Antikörperklassen ist in Tabelle 3 abgebildet. Bei den Patienten mit einem positiven Westernblot ließen sich in 47% IgM-Antikörper und in 51% IgA-Antikörper nachweisen. IgM-Antikörper waren bei 58,3% der Kinder bis zum 13. Lebensjahr und bei 41,7% der Jugendlichen (>13 Jahre) und der Erwachsenen nachweisbar.

PAT-Titer	n	Serum	Blot positiv	IgG	IgA	IgA, IgG	IgM	IgM, IgG	IgA, IgM	IgA, IgM, IgG
<1:40	3	Akutserum	0							
		Folgeserum	2						1	1
1:40	14	Akutserum	9	0	1	1	4	1		2
		Folgeserum	4				1	1		2
1:80	20	Akutserum	14	0	1	1	2	4		6
		Folgeserum	6		1	2		2		1
1:160	10	Akutserum	9	3	2				1	3
		Folgeserum	1							1
1:320	8	Akutserum	8	1	1	4	1			1
		Folgeserum	0							
1:640	4	Akutserum	4			3			1	
1:1280	4	Akutserum	4		1	1	1	1		
1:2560	7	Akutserum	7		2	3		1		1
1:5120	3	Akutserum	3					1		2
1:10240	4	Akutserum	4		1			1	1	1
1:20480	1	Akutserum	1							1
Summe	78		76	4	10	15	9	12	4	22

Tabelle 3 Antikörperklassen bei den Westernblot-positiven Patienten in Ebrach, PAT=Partikelagglutinationstest, Blot=Westernblot, n=Anzahl der Patienten, Ig=Immunglobulin

Abbildung 15 vergleicht die Nachweisrate von *Mp*-Antikörpern mit verschiedenen Methoden im Akutserum. Mit dem Westernblot konnten 63 Patienten, mit der KBR 25 Patienten und mit dem PAT 23 Patienten als eindeutig positiv getestet werden.

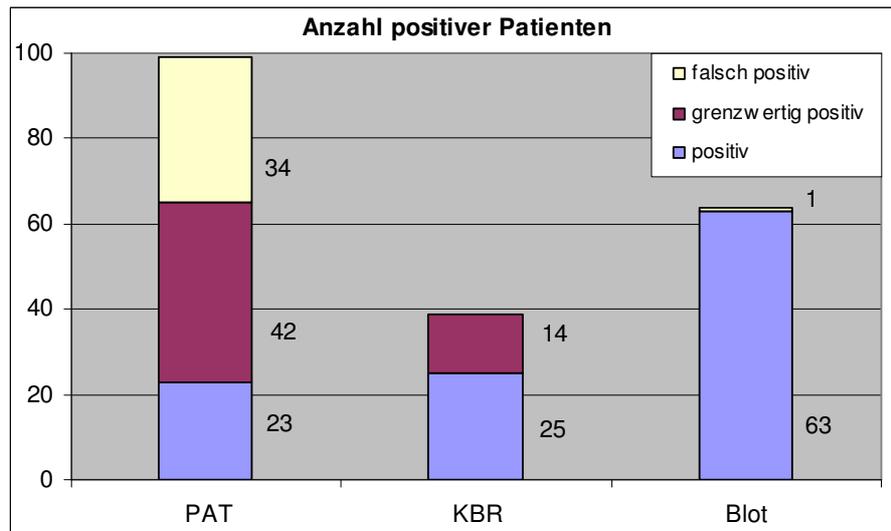


Abbildung 15 Nachweis von *Mp* im Akutserum bei 65 positiven Patienten in Ebrach, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, Blot=Westernblot

Polymerasekettenreaktion

Die PCR-Reaktion wurde bei 32 Patienten durchgeführt. Insgesamt gab es 18 (56%) positive und 14 (44%) negative Untersuchungsergebnisse. Die positiven PCR-Ergebnisse zeigten eine gute Korrelation mit den eindeutig positiven Ergebnissen der Serologie; von 20 serologisch hoch-positiven Patienten (PAT $\geq 1:640$) waren 16 in der PCR positiv (Tabelle 17). Im Vergleich zur Serologie war kein PCR-Ergebnis falsch positiv, dagegen gelang bei 5 eindeutig positiven Patienten der DNA-Nachweis nicht, das heißt die PCR-Ergebnisse waren falsch negativ (Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 4).

Serologische Untersuchungsmethoden	n	Serologiebefund	PCR		
			negativ	falsch negativ	positiv
PAT, KBR (<1:40)	7	negativ	7	-	-
PAT (>1:640)	20	positiv	-	4	16
Westernblot	5	IgG+, IgA+, IgM+	2	1	2

Tabelle 4 Molekularbiologische und serologische Untersuchungsergebnisse von Patienten mit Verdacht auf *Mp*-Infektion aus Ebrach, n=Anzahl, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, PCR=Polymerasekettenreaktion, Ig=Immunglobulin

3.1.8. Alters- und Geschlechterverteilung

Unter den 78 Patienten mit nachgewiesener Mykoplasmeninfektion waren 7 unter 6 Jahre alt, 32 waren zwischen 6 und 10 Jahre alt, 13 zwischen 11 und 15 Jahre. In den

Altersgruppen von 16 bis 20 und 21 bis 25 Jahren waren nur je 2 Patienten. 5 Patienten waren zwischen 26 und 30 Jahre alt, genau so viele zwischen 31 und 35 Jahre. Im Alter zwischen 36 und 40 Jahren waren 8 Patienten. In der Altersgruppe von 41 bis 45 Jahren befanden sich 3 Patienten, über 45 Jahre alt war nur 1 Patient (Abbildung 16). Der jüngste Patient war 8 Monate alt und der älteste 59 Jahre, der Median lag bei 10,5 Jahren.

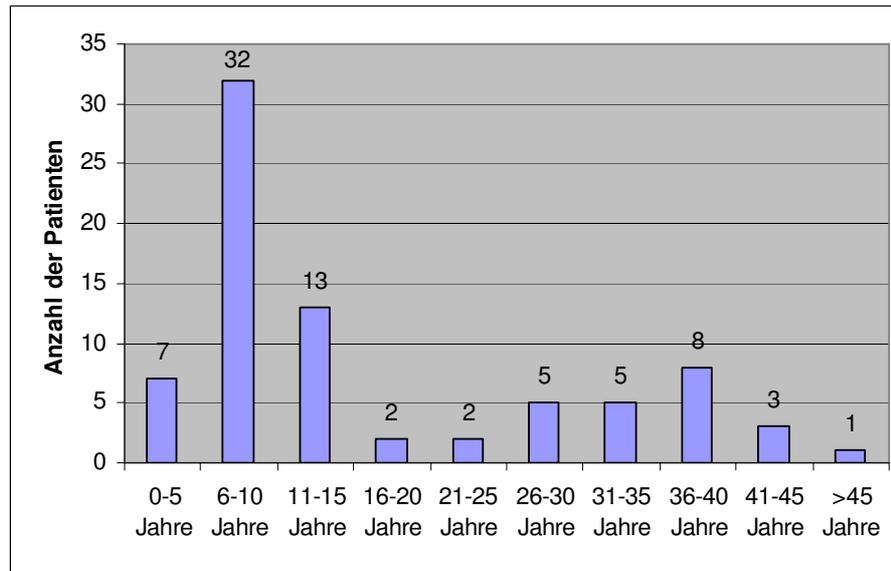


Abbildung 16 Altersverteilung der Ebracher Patienten mit *Mp*-Infektion

Von 78 Ebracher Patienten waren 45 weiblich (58%) und 33 männlich (42%). Die genaue Geschlechterverteilung innerhalb der Altersgruppen ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Geschlecht	Patientenzahl nach Altersgruppen (in Jahren)									
	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	>45
weiblich	1	16	6	2	2	4	4	6	3	1
männlich	6	16	7	0	0	1	1	2	0	0
gesamt	7	32	13	2	2	5	5	8	3	1

Tabelle 5 Alters- und Geschlechterverteilung der Ebracher Patienten mit *Mp*-Infektion

Innerhalb der dritten Schulklasse waren von 15 Schülern mit nachgewiesener Mykoplasmeninfektion 10 weiblich und 5 männlich. Unter den 30 Patienten mit Pneumonien waren 17 weiblichen und 13 männlichen Geschlechts. Unter den 9 Patienten mit Exanthem waren 3 weibliche und 6 männliche Patienten.

3.1.9. Manifestationsformen

In Ebrach standen die Entzündungen des unteren Respirationstraktes im Vordergrund (69 Patienten). Erkrankungen des oberen Respirationstraktes oder extrapulmonale Manifestationsformen waren selten. Eine Patientin hatte hauptsächlich extrapulmonale Beschwerden, bei einem anderen Patienten fand sich lediglich ein Exanthem. Bei 7 Patienten war nur der obere und nicht der untere Respirationstrakt von einer Infektion betroffen. Insgesamt wurden 39 Bronchitiden, 30 Pneumonien sowie 8 leichte grippeähnliche Infektionen der oberen Luftwege diagnostiziert. Deutlich seltener wurden eine Sinusitis, Laryngitis oder Otitis media (je 3 Patienten) diagnostiziert; außerdem bestand bei diesen zusätzlich eine Bronchitis.

Eine Patientin entwickelte circa einen Monat nach einem leichten Infekt der oberen Luftwege ein Guillain-Barré-Syndrom. Vor Beginn der neurologischen Beschwerden beobachtete sie ein flüchtiges Exanthem.

Exantheme waren auch bei 8 weiteren Patienten aufgetreten, meist in Assoziation mit Beschwerden des Respirationstraktes. 6 der 9 Patienten mit Hauterkrankungen, hatten gleichzeitig eine Entzündung des unteren Respirationstraktes (4 Pneumonien, 2 Bronchitiden), ein weiteres Mal war das Exanthem mit einem fieberhaften Infekt ohne Beteiligung des unteren Respirationstraktes assoziiert. Bei einer Patientin waren neben einer Pneumonie und einem Exanthem auch Arthralgien zu verzeichnen (Abbildung 17).

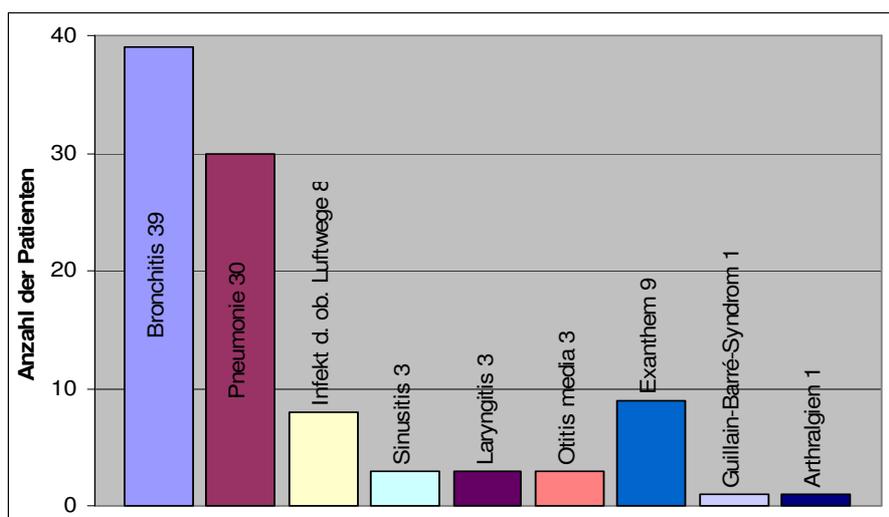


Abbildung 17 Manifestationsformen der Ebracher Patienten mit *Mp*-Infektion (Mehrfachnennungen)

Die am häufigsten zur Beschreibung des Exanthems genutzten Begriffe waren girlandenförmig oder urtikariell. Das Exanthem war meist an den Oberschenkeln lokalisiert, zum Teil aber auch am Stamm (Abbildung 18) und im Gesicht. Bei 4 Patienten sind Angaben zur Dauer verfügbar, diese liegen im Bereich zwischen einem und 9 Tagen. Ein zeitlicher Bezug zu den respiratorischen Beschwerden ist bei 2 Patienten eruierbar. Einmal trat das Exanthem 10 und einmal 14 Tage nach Beginn der respiratorischen Symptome auf. In den anderen Fällen kann man wohl von einem gleichzeitigen Auftreten ausgehen. Eine antibiotische Therapie erhielten 5 der 8 Patienten mit Exanthem.



Abbildung 18 Makulopapulöses Exanthem bei *Mp*-Infektion

3.1.10. Therapie

Keine Medikamente erhielten 8 der 78 Ebracher Patienten, vermutlich aufgrund eines blanden Krankheitsverlaufs. Symptomatisch wurden 2 Patienten behandelt, mit einem Bronchospasmolytikum (Salbutamol) bzw. mit einem Antitussivum (Dihydrocodein). 68 Patienten bekamen eine antibiotische Therapie. Clarithromycin wurde 45 Patienten rezeptiert. 20 Patienten bekamen Azithromycin, 5 Patienten Erythromycin, 3 Patienten Doxycyclin und 1 Patient erhielt Roxithromycin.

Andere Antibiotika, die verabreicht wurden, waren Levofloxacin (2 Patienten), Cefuroxim (1 Patient), Cefetamet (2 Patienten), Cefaclor (2 Patienten), Ceftibuten (1 Patient), Penicillin (2 Patienten) sowie Amoxicillin mit Clavulansäure (2 Patienten).

Von 68 Patienten, die in der Zeit von Oktober 2000 bis Februar 2001 antibiotisch behandelt wurden, erhielten 12 Patienten mehrmals ein Antibiotikum. 7 Patienten mussten 2-mal antibiotisch therapiert werden, 4 Patienten 3-mal, 2 Patientinnen sogar 4-

mal. Ursächlich dafür war in 5 Fällen mangelnde Besserung der Erkrankung, in ebenfalls 5 Fällen war ein Rezidiv bzw. eine erneute Erkrankung aufgetreten, einmal bestand eine Unverträglichkeit, bei 2 Patienten wurde die Therapie aufgrund von Empfehlungen eines Pneumologen umgesetzt.

Häufig wurde zusätzlich zur antibiotischen Therapie symptomatisch behandelt. Hierfür wurden Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Codein oder Phytotherapeutika verwendet. Nicht selten erhielten die Patienten β_2 -Mimetika wie Salbutamol oder Formoterol zur Bronchodilatation. Auch α -Mimetika, wie Xylometazolin zur Abschwellung der Schleimhäute wurden verschrieben. Einige Patienten benötigten inhalative Glukokortikoide wie Budesonid oder Fluticasonpropionat.

3.1.11. Verlauf und Erkrankungsdauer

Unabhängig von der Therapie lassen sich bei 51 der insgesamt 78 Patienten Angaben zum Verlauf machen: bei 16 Patienten war ein unkomplizierter Verlauf mit guter Heilungstendenz zu verzeichnen, davon hatte ein Patient noch längere Zeit Husten. 16 Patienten berichteten von einer nur zögerlichen Besserung, 6 Patienten klagten über anhaltenden Husten, bei 13 Patienten wurden Rückfälle beobachtet, wobei je ein Patient mit Rückfall von nur langsamer Besserung bzw. anhaltendem Husten während der ersten Erkrankung berichtet hatte.

Von den 68 Patienten, die antibiotisch therapiert wurden (zum Teil mehrfach), sind in 39 Fällen Angaben zum Verlauf vorhanden.

45 Patienten erhielten Clarithromycin, davon berichteten 14 über eine gute Besserung, 9 über ausbleibende Besserung oder Rückfall, 6 Patienten klagten über anhaltenden Husten.

Von den 20 Patienten, die Azithromycin bekamen, besserte sich der Zustand bei 2 Patienten, bei 5 Patienten war keine positive Wirkung oder ein Rückfall zu verzeichnen. Anhaltender Husten wurde bei einem Patienten beobachtet.

Bei 3 der 5 Patienten, die Erythromycin bekamen, besserte sich die Erkrankung nicht oder es kam zu einem Rückfall, bei einem Patienten trat anhaltender Husten auf (Tabelle 6).

Die Erkrankungsdauer konnte bei 23 Patienten ermittelt werden. Die längste Erkrankung dauerte hier 56 Tage, die kürzeste 3 Tage. Der Mittelwert lag bei 19,6 Tagen mit einer Standardabweichung von 12 Tagen. Ein Vergleich zwischen Patienten, die ein Antibiotikum bekamen und denjenigen, die rein symptomatisch behandelt worden sind, liess sich nicht durchführen, da in letztere Gruppe nur 2 Patienten gehören und es sich bei diesen beiden Fällen gerade um die aufgeführten Maximal- bzw. Minimalwerte handelte.

Antibiotikum	Besserung		
	gut	langsam	keine
Clarithromycin (n=45)	14	6	9
Erythromycin (n=5)	-	1	3
Azithromycin (n=20)	2	1	5

Tabelle 6 Krankheitsverlauf unter Antibiotika. n=x entspricht Anzahl der Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden.

3.1.12. Komplikationen

In Ebrach traten bei einer 30-jährigen Patientin (#168) Anfang Januar 2001 nach frontal ausstrahlende Nackenschmerzen auf. 3 Tage zuvor hatte sie am rechten Arm ein flüchtiges Exanthem beobachtet. Kurze Zeit später bemerkte die Patientin eine die Extremitäten betreffende Muskelschwäche sowie ein Taubheitsgefühl im Bereich der Zunge und des Rachens, das sich dann auch an den Extremitäten einstellte. 3 Tage später kam es zu Gehschwierigkeiten wegen Schwäche beider Knie. Kurz darauf kam noch ein inkompletter Lidschluss des linken Auges hinzu. Gleichzeitig bestand Durchfall. Im November 2000 hatten ihre beiden Kinder (3 und 9 Jahre alt) an einer Pneumonie gelitten, bei dem Sohn war der Mykoplasmenachweis gelungen. Im Dezember stellte sich bei der Patientin selbst ein grippaler Infekt mit Husten und Schnupfen ein.

Am 18. Januar wurde die Patientin in die neurologische Abteilung der Universitätsklinik Würzburg mit der Verdachtsdiagnose eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) eingeliefert. Nach Gabe von Immunglobulinen, Erythromycin und Doxycyclin besserte sich die Symptomatik rasch, so dass die Patientin nach 6 Tagen von Intensiv- auf Allgemeinstation verlegt werden konnte. Die Abschlussdiagnose lautete Guillain-Barré-Syndrom mit autonomer und Hirnnerven-Beteiligung. Die Suche nach einem Erreger ergab gleichzeitig eine akute Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* (PAT

1:160, IgG, IgA und IgM positiv in Serum und Liquor) und Zytomegalieviren (Virusausscheidung im Urin, Verdreifachung des IgG-Titers, IgM positiv), sodass von einer dualen Infektion ausgegangen werden muss. Während des stationären Aufenthaltes wurde eine autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp diagnostiziert sowie eine polyklonale Gammopathie und ein leichter Anstieg der Transaminasen; dies erforderte jedoch keine therapeutische Intervention. Nach 16 Tagen konnte die Patientin das Krankenhaus ohne nachweisbare Paresen verlassen. Leichte Restparästhesien bestanden noch über mehrere Monate.

3.1.13. Ausschlussdiagnostik

Im Rahmen der nur in wenigen Fällen durchgeführten Ausschlussdiagnostik konnte bei je einem Patienten mit positiver Mykoplasmaerologie auch ein positiver Antikörpertiter für Parvovirus B19 (IgG und IgM positiv, #169), Zytomegalievirus (ZMV; IgG und IgM positiv, #168), Epstein-Barr-Virus (EBV; IgG und IgM positiv, #171), Influenzavirus (KBR positiv, #174) und A-Streptokokken (Rachenabstrich positiv, #121) festgestellt werden. Ein gleichzeitig zur *Mp*-Infektion mittels KBR festgestellter grenzwertig erhöhter Antikörpertiter wurde 3-mal für das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) gefunden und einmal für Parainfluenzaviren. Bei einem Patienten konnte sowohl gegen Parainfluenza als auch gegen das RS-Virus ein grenzwertig erhöhter Antikörpertiter erhoben werden.

3.1.14. Unklare Pneumonie-Fälle

9 Patienten, die als serologisch negativ bezüglich einer *Mp*-Infektion eingestuft wurden, zeigten auf der Röntgenthoraxaufnahme Hinweise auf das Vorliegen einer Pneumonie (Infiltrate und/oder strähnig streifige Mehrzeichnung). In diesen 9 Fällen erbrachte die KBR ein negatives Ergebnis (<5). In einem Fall liegt zusätzlich eine negative PCR vor. 2 Patienten zeigten im Partikelagglutinationstest wiederholt einen Titer unterhalb der Nachweisgrenze (NWG). Bei 5 weiteren serologisch negativen Patienten (2-mal KBR und PCR negativ, 2-mal KBR und PAT mit Blot negativ, einmal nur KBR negativ), davon 3 aus der betroffenen dritten Klasse, lautet die Abschlussdiagnose Pneumonie; eine radiologische Untersuchung wurde bei diesen Patienten nicht durchgeführt.

Diese Patienten mit Pneumonie aber ohne Erregernachweis wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

3.2. Patienten mit *Mycoplasma pneumoniae*- Infektion der Universitätskinderklinik Würzburg

In den Jahren 2000 bis einschließlich 2003 bestand bei 125 Patienten der Universitätskinderklinik Würzburg aufgrund der klinischen Befunde der Verdacht auf eine *Mp*-Infektion. Die Akten von 17 dieser Patienten waren der Untersuchung nicht zugänglich. Von den verbleibenden 108 Patienten konnte bei 43 eine akute Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* nachgewiesen werden (Tabelle 18). Bei den übrigen 65 Patienten, von denen 38 serologisch negativ, 13 grenzwertig und 14 zurückliegend waren, lag keine *Mp*-Infektion vor. Sie wurden deshalb nicht in die Auswertung einbezogen.

3.2.1. Symptome und klinische Befunde

Die häufigsten Symptome der 43 Patienten der Kinderklinik waren Husten (30 Patienten) und Fieber (30 Patienten). Der Husten wurde in 14 Fällen näher charakterisiert, 9-mal wurde er als produktiv bezeichnet, 3-mal als trocken. Stark bis schmerzhaft war er bei 5 Patienten, bei 2 weiteren führte er zum Erbrechen. Angaben zur Höhe des Fiebers gibt es bei 20 Patienten, die Werte lagen zwischen 38 und 41,4°C, der Mittelwert betrug 39,3°C. Über Fieber und Husten gleichzeitig klagten 27 Patienten. Auch Kopfschmerzen (16 Patienten) und Erbrechen (12 Patienten) kamen nicht selten vor, ebenso wie Rachenrötung (12 Patienten), Abgeschlagenheit (11 Patienten) und Lymphknotenschwellung (10 Patienten). Die Lymphknotenschwellung war bei allen Patienten zervikal aufgetreten, davon 3-mal beidseits. 5-mal war die Schwellung diskret, nur einmal sehr deutlich. Bei einem Patienten waren zusätzlich die inguinalen Lymphknoten vergrößert (Tabelle 7).

Symptom	Anzahl der Patienten	Symptom	Anzahl der Patienten
Husten	30	Sehstörung	2
Fieber	30	Belegte Zunge	2
Kopfschmerzen	16	Halsschmerzen	2
Erbrechen	12	Tragusdruckschmerz	2
Rachenrötung	12	Kaltschweißigkeit	1
Abgeschlagenheit	11	Heiserkeit	1
Lymphknotenschwellung	10	Blässe	1
Dyspnoe	9	Nierenklopfeschmerz	1
Trommelfellrötung	7	Sinusklopfeschmerz	1
Durchfall	7	Periumbilikaler Druckschmerz	1
Tonsillenrötung	6	Muskelschmerzen	1
Bauchschmerzen	6	Gliederschmerzen	1
Schwindel	5	Sternale Schmerzen	1
Appetitverlust	5	Hörverlust	1
Zeichen einer Fazialisparese	5	Zeichen eines Vestibularisausfall	1
Exanthem	4	Gesichtsschwellung	1
Arthralgien	4	Nystagmus	1
Übelkeit	4	Kopfschiefhaltung	1
Gewichtsverlust	3	Augen-Rötung	1
Trinkverweigerung	3	Feinmotorische Defizite	1
Doppelbilder	3	Schüttelfrost	1
Schnupfen	2		

Tabelle 7 Symptome der Patienten der Kinderklinik mit *Mp*-Infektion

Angaben zum Allgemeinzustand der Patienten sind in 40 Fällen vorhanden. 16-mal wurde dieser als normal bezeichnet, 24-mal als reduziert, davon jeweils 4-mal als leicht bzw. stark reduziert.

Perkutorisch wurde bei 4 Patienten eine Klopfchalldämpfung über der Lunge festgestellt. Bei einem Patienten wurde auf diese Weise freie abdominelle Flüssigkeit nachgewiesen.

Die Auskultation der Lunge wurde bei 27 Patienten als pathologisch eingestuft. 22-mal waren Rasselgeräusche auskultierbar, 11-mal ein abgeschwächtes Atemgeräusch, 2-mal ein verschärftes Atemgeräusch. Ein expiratorisches Giemen wurde 4-mal gehört, einmal ein inspiratorisches Knistern. Die Rasselgeräusche waren bei 10 Patienten feinblasig, bei 6 Patienten mittel- bis feinblasig, bei 3 Patienten grobblasig. 4-mal waren sie beidseitig zu hören sowie je 8-mal links und rechts. Am häufigsten traten sie basal auf (8-mal), seltener zentral (2-mal).

Bei einer Patientin mit Meningitis zeigte sich im EEG ein präzentrotemporoparietaler Herdbefund, zum Entlassungszeitpunkt war dieser nicht mehr nachweisbar. Bei einem Patienten mit Perimyokarditis war im EKG eine Hebung der ST-Strecke, keine T-Diskordanz sowie eine periphere Niedervoltage zu erkennen. Der ophthalmologische Befund eines Kindes mit Trochlearis- und Fazialisparese sowie Meningitis verifiziert das Auftreten von Doppelbildern und eine kompensatorische Kopfschiefhaltung. Bei einer Patientin mit Vestibularisausfall konnte ein feinschlägiger Blickrichtungsnystagmus, gering sakkadierte horizontale Augenfolgebewegungen sowie eine pathologische Fixationssuppression und ein parietaler Druckschmerz beidseits festgestellt werden.

3.2.2. Radiologische Befunde

Bei 34 Patienten wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax veranlasst. Bei 10 Patienten kamen entweder allein (4-mal) oder zusätzlich (6-mal) andere Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zur Anwendung. Nicht radiologisch untersucht wurden 5 Patienten.

3 der 34 Thoraxaufnahmen zeigten einen Normalbefund, 27 Zeichen einer Pneumonie, 3 Aufnahmen wurden als kontrollbedürftig bezüglich des Vorliegens einer Pneumonie gewertet, bei einer Aufnahme wurde eine Weichteilasymmetrie festgestellt.

Die Entzündungen der Lunge wurden 11-mal auf der rechten Seite, 8-mal auf der linken Seite und 4-mal beidseits lokalisiert. 9-mal war das Unterfeld betroffen, 5-mal das Mittelfeld und nur einmal das Oberfeld. Die Veränderungen innerhalb dieser Röntgenbilder bestanden aus 18 Infiltraten. 16-mal wurde eine Zeichnungsvermehrung, die 8-mal als interstitiell und 4-mal als streifig bezeichnet wurde, beobachtet. Weiterhin wurde bei insgesamt 6 Patienten ein Randwinkel- bzw. Begleiterguss festgestellt, bei 3 Patienten Hilusveränderungen (einmal plumpe und streifig ausgezogene Hili, einmal prominente Hili, einmal „Infekthili“). Bei 3 weiteren Patienten wurde eine Überblähung der Lunge gefunden. Andere Begriffe, die im Zusammenhang mit den radiologisch diagnostizierten Pneumonien genannt wurden, waren feinfleckige Strukturverdichtung (1 Patient), interstitielle fleckförmige Einlagerungen (2 Patienten), konfluierende oder streifige Verschattungen (6 Patienten).

Bei einer Patientin, die im Rahmen der Nachsorge einer akuten myeloischen Leukämie zur Vorstellung kam, wurde eine Spiral-Computertomographie (CT) und eine Dickschicht-Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax durchgeführt, wobei ein Infiltrat festgestellt wurde. Bei einem Patienten mit Pneumonie wurde in der Spiral-CT des Thorax eine Atelektase gefunden. Eine ausgedehnte Pansinusitis wurde in der MRT der Nasennebenhöhlen bei einem anderen Patienten entdeckt. Die MRT der Unterschenkel eines Patienten mit Uveitis anterior, Arthralgien und nephrotischem Syndrom zeigte eine diffuse Fasziiitis beidseits. Die im Zuge der neurologischen Krankheitsbilder (Hirnnervenausfälle, Hörverlust, Meningitis oder Polyradikulitis) bei 5 Patienten durchgeführte kranielle MRT bzw. der bei einer Patientin veranlassten kraniellen CT zeigten keine pathologischen Abnormitäten.

3.2.3. Laborbefunde

Die Bestimmung der Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) und Leukozytenzahl stand im Vordergrund der laborchemischen Untersuchungen. Bei 22 Patienten wurde das CRP bestimmt und fiel 11-mal positiv (≥ 5 mg/l.) aus. Der höchste Wert belief sich auf 16,6 mg/l, der niedrigste auf 5 mg/l. BKS und Anzahl der Leukozyten wurden bei nur 2 Patienten nicht bestimmt. Die BKS fiel 31-mal positiv (≥ 20 mm/h) aus und lag zwischen 20 und 114 mm/h. Bei 24 der stationär behandelten Patienten erfolgte auch eine Bestimmung der BKS bei 4°C. Eine Warm-Kalt-Differenz der BKS von 10 mm/h fand sich bei 21 Patienten. Um 20 mm/h unterschieden sich die Wertepaare bei 17 Patienten. Die Anzahl der Leukozyten war bei nur 17 Patienten erhöht ($\geq 10000/\mu\text{l}$) und lag in einem Bereich zwischen 10000 bis 25000 Zellen/ μl . Sowohl BKS als auch Leukozytenzahl waren bei 15 Patienten erhöht, Senkung und CRP bei 10 Patienten. Alle 3 Entzündungsparameter gleichzeitig waren nur bei 5 Patienten über den Normbereich angestiegen.

Neben den Entzündungsparametern wurden auch eine Analyse der Blutgase (8 Patienten) sowie die Bestimmung der Erythrozytenanzahl (18 Patienten), des Hämoglobin-Wertes (41 Patienten) und des Hämatokrits (16 Patienten) durchgeführt. Eine Erythrozytopenie ($\leq 4,3$ Mio./ μl) wurden bei 4 Patienten registriert. Der Hämoglobin-Wert war einmal erhöht (≥ 16 g/dl) und 9-mal erniedrigt (≤ 12 g/dl). Die

Bestimmung des Hämatokrits erbrachte einmal einen erhöhten Wert ($\geq 46\%$), 4-mal waren die Werte erniedrigt ($\leq 36\%$). Im Rahmen der Blutgasanalyse wurde eine Erhöhung des pH-Wertes ($\geq 7,45$) bei 4 Patienten festgestellt. Der Sauerstoffpartialdruck war bei 6 Kindern zu gering (≤ 70 mmHg), hier lag also eine respiratorische Partialinsuffizienz vor. Der Partialdruck von Kohlendioxid wurde bei 2 Patienten unterhalb der unteren Normgrenze (≤ 35 mmHg) gemessen. Das Standardbikarbonat war bei einem Patienten erhöht (≥ 27 mmol/l), der BE-Wert (base excess) bei 2 Patienten ($\geq 2,3$ mmol/l). Bei 4 Kindern lag die Sauerstoffsättigung bei 95% oder darunter.

3.2.4. Serologie und PCR

Der Verdacht auf eine Infektion mit *Mp* bestand aufgrund der klinischen Befunde bei 108 Patienten, die zwischen 2000 und 2003 in der Universitätskinderklinik behandelt wurden.

Der serologische Nachweis der *Mp*-Infektion erfolgte als Stufendiagnostik. Zunächst wurde der Partikelagglutinationstest (PAT) als Screeningtest durchgeführt; bei positivem Ergebnis (Grenzwert $\geq 1:40$) wurde der Westernblot als Bestätigungstest angeschlossen.

Es wurden 108 Patienten mit Verdacht auf eine *Mp*-Infektion untersucht. 38 Patienten waren serologisch unauffällig, so dass eine *Mp*-Infektion ausgeschlossen werden konnte. Von den übrigen 70 Patienten zeigten 14 Patienten die Konstellation einer zurückliegenden Infektion und 13 Patienten einen grenzwertigen Befund, der nicht in weiteren Untersuchungen abgeklärt wurde. Bei 43 Patienten lag eine akute *Mp*-Infektion vor. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse der serologischen Untersuchungen sind im Anhang tabellarisch dargestellt (Tabelle 18).

Partikelagglutinationstest

Von 108 untersuchten Patienten (Abbildung 19) waren 2 Patienten im PAT negativ, 106 Patienten zeigten im Akutserum einen positiven PAT von $\geq 1:40$. Bei 25 Patienten war das Ergebnis in Übereinstimmung mit dem Westernblot mit einem Titer von $\geq 1:1280$ eindeutig positiv, bei den übrigen 81 Patienten war der Titer grenzwertig zwischen 1:40 und 1:640 (bei 21 Patienten 1:40, bei 19 Patienten 1:80, bei 21 Patienten 1:160, bei 13

Patienten 1:320 und bei 7 Patienten 1:640). Zur Klärung der Diagnose wurde bei diesen Patienten ein Westernblot angeschlossen.

Westernblot

Es wurden 106 PAT-positive Patienten mit dem Westernblot untersucht (Abbildung 19). Bei den 25 Patienten, bei denen der PAT hochpositiv war ($\geq 1:1280$), konnte die Diagnose der akuten Mykoplasmeninfektion durch den Blot bestätigt werden. Die Überprüfung der 81 Patienten mit einem grenzwertigen PAT-Titer (1:40 bis 1:640) mit dem Westernblot ergab bei 36 Patienten einen negativen Befund; 18 Patienten waren im Sinne einer akuten Infektion positiv, 14 Patienten zeigten die Konstellation einer zurückliegenden Infektion, und 13 Patienten zeigten ein grenzwertiges Ergebnis, das nicht weiter in Folgeuntersuchungen abgeklärt wurde.

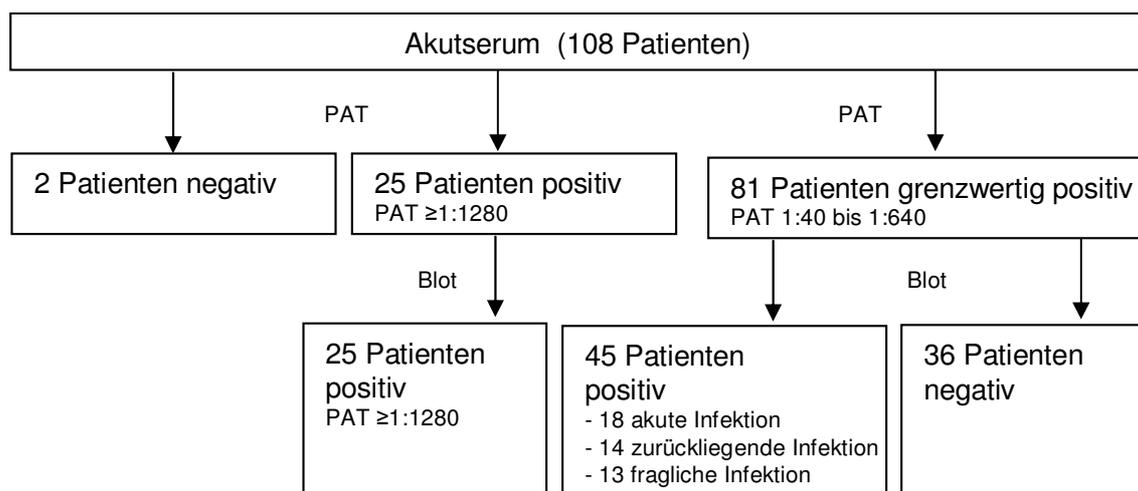


Abbildung 19 Workflow zum Nachweis der *Mp*-Infektion der Patienten der Kinderklinik, PAT=Partikelagglutinationstest, Blot=Westernblot

Abbildung 20 zeigt den Vergleich von PAT (106 positive Patienten) versus Westernblot (43 positive Patienten) zum Nachweis von *Mp*.

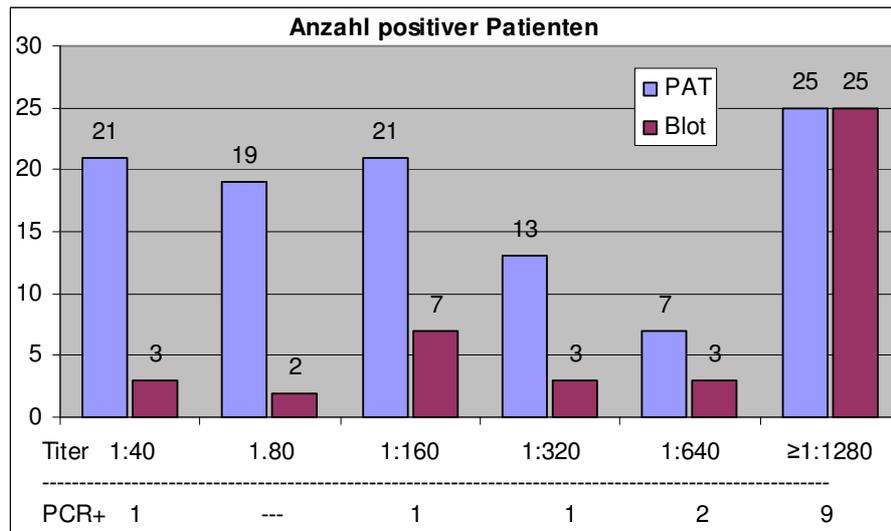


Abbildung 20 PAT versus Westernblot zum Nachweis von *Mp* bei den Patienten der Kinderklinik, PAT=Partikelagglutinationstest, Blot=Westernblot, PCR=Polymerasekettenreaktion

Bei den Patienten mit einem positiven Westernblot ließen sich in 35 Fällen (81,4%) IgM-Antikörper und in 30 Fällen (69,8%) IgA-Antikörper nachweisen. Die Verteilung der einzelnen Immunglobulinklassen ist in Tabelle 8 gezeigt.

PAT-Titer	n	Serum	Blot positiv	IgG	IgA	IgA, IgG	IgM	IgM, IgG	IgA, IgM	IgA, IgM, IgG
1:40	3	Akutserum	3							3
1:80	2	Akutserum	2			1				1
1:160	7	Akutserum	7			2	1	2		2
1:320	3	Akutserum	3			1				2
1:640	3	Akutserum	3							3
1:1280	7	Akutserum	7				1	2		4
1:2560	5	Akutserum	5				1		1	3
1:5120	4	Akutserum	4							4
1:10240	5	Akutserum	5					2		3
1:20480	4	Akutserum	4							4
Summe	43	Akutserum	43			4	3	6	1	29

Tabelle 8 Antikörperklassen bei den Westernblot-positiven Patienten (Klinik), PAT=Partikelagglutinationstest, n=Anzahl, Blot=Westernblot, Ig=Immunglobulin

Polymerasekettenreaktion

Die PCR wurde bei 23 Patienten durchgeführt. Insgesamt gab es 14 (60,9%) positive und 9 (39,1%) negative Untersuchungsergebnisse. Die positiven Ergebnisse zeigten eine

gute Korrelation mit der Serologie; von 14 PCR-positiven Patienten wiesen 11 Patienten einen PAT von $\geq 1:640$ und einen eindeutige positive Immunantwort im Westernblot auf.

3.2.5. Alters- und Geschlechterverteilung

Der jüngste Patient, der in der Kinderklinik der Universität Würzburg stationär wegen einer Mykoplasmeninfektion behandelt wurde, war ein 3 Jahre altes Kind. Der älteste Patient war ein 16-jähriger Jugendlicher. Der Median der Altersverteilung lag bei 10 Jahren. Die genaue Altersverteilung ist Tabelle 9 zu entnehmen.

Alter (in Jahren)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Anzahl der Patienten	4	2	2	3	6	0	2	4	4	3	3	5	2	3

Tabelle 9 Altersverteilung der Kinderklinikpatienten

Unter den 43 Patienten der Kinderklinik waren 19 Mädchen (44%) und 24 Jungen (56%).

Die 15 Patienten bei denen Komplikationen auftraten, waren im Alter zwischen 5 und 16 Jahren (Median 12 Jahre). Auffallend war, dass hier mit 11 von 15 (73%) deutlich mehr Mädchen betroffen waren.

3.2.6. Manifestationsformen

Von 43 Patienten hatten 28 eine Pneumonie. 12 Lungenentzündungen waren zusammen mit anderen Manifestationsformen wie einem Exanthem (3 Patienten), einem Exanthem und einer Bronchitis (1 Patient) oder sowohl einem Exanthem als auch Arthralgien (1 Patient) aufgetreten. Insgesamt 5 Patienten hatten also ein Exanthem, welches 3-mal als urtikariell, einmal als makulopapulös und einmal als feinfleckig konfluierend beschrieben wurde. In 2 Fällen war es mit Juckreiz verbunden. Meist trat es am Stamm auf, einmal an den Beinen. Andere Erkrankungen, die in Assoziation mit einer Pneumonie vorkamen, waren: Otitis media (2 Patienten), Otitis media und Meningitis (1 Patient), Enzephalitis und Arthralgien (1 Patient), Konjunktivitis (1 Patient) und Bronchitis mit Sinusitis bzw. Rhinitis (je 1 Patient). Bei 6 Patienten wurde eine Fazialisparese festgestellt. 4-mal war dies die einzige Diagnose, einmal kam sie

zusammen mit einer Meningitis und einmal mit einer Meningitis und einer Trochlearisparese vor. Die Meningitis ist also 3-mal in Kombination aufgetreten, einmal war sie allein der Anlass der stationären Behandlung. Ebenso trat die Bronchitis 3-mal in Kombination und einmal isoliert auf. Eine Sinusitis wurde einmal in Kombination und einmal allein festgestellt. Bei einem Patienten wurde eine Uveitis anterior und ein nephrotisches Syndrom festgestellt, ein anderer Patient litt unter einer Polyradikulitis und Arthritis. Nur jeweils einmal und ohne andere Beschwerden kam es zu einem Hörverlust, einem Ausfall des Nervus vestibularis bzw. des Vestibularapparates, einer Perimyokarditis und rezidivierenden Fieberschüben (Abbildung 21).

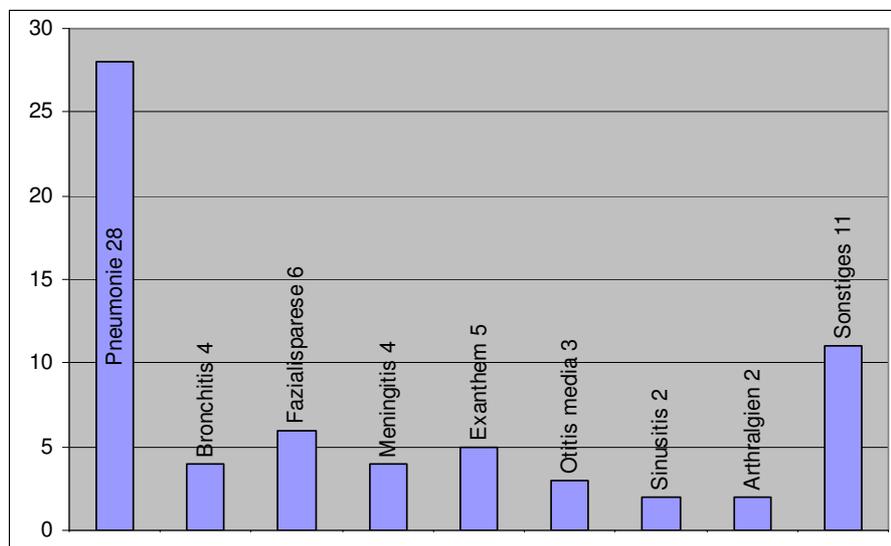


Abbildung 21 Manifestationsformen der Patienten der Kinderklinik mit *Mp*-Infektion (Mehrfachnennung); Sonstiges: je einmal Vestibularisausfall, Hörverlust, Enzephalitis, Trochlearisparese, Polyradikulitis, Arthritis, Rhinitis, Fieberschübe, Perimyokarditis, nephrotisches Syndrom, Uveitis anterior

3.2.7. Therapie

Eine antibiotische Therapie wurde bei 39 Patienten eingeleitet. Nur 2 Kinder (mit Fazialisparese) erhielten keine medikamentöse Therapie. 2 Kinder, eines mit Perimyokarditis und eines mit Vestibularisausfall, erhielten keine Antibiotika sondern Acetylsalicylsäure bzw. Prednisolon- und Pentoxifyllin-Infusionen sowie Ranitidin.

Das am häufigsten verabreichte Antibiotikum war Clarithromycin, welches 23 Patienten erhielten. Andere gegen Mykoplasmen wirksame Antibiotika, die zur Anwendung kamen, waren je 6-mal Erythromycin und Doxycyclin und je einmal Azithromycin und

Roxithromycin. 19-mal wurden Antibiotika anderer Wirkstoffgruppen, vor allem Betalaktame, verabreicht, unter anderem 7-mal Ampicillin, 5-mal Ceftriaxon und 2-mal Amoxicillin. In diesen Fällen wurde die Therapie meist mit einem Aminopenicillin oder Cephalosporin der dritten Generation begonnen und dann bei mangelnder Besserung auf ein Makrolid umgesetzt. In einigen Fällen wurde unterstützend mit Paracetamol, Fenistil bei juckendem Exanthem, Inhalation von Kochsalzlösung oder Dexpanthenol-Augensalbe bei Fazialisparese behandelt.

3.2.8. Verlauf und Erkrankungsdauer

13-mal wurde von guter Besserung berichtet, 10-mal wurde eine langsame Rekonvaleszenz beobachtet, bei 5 Patienten konnte keine Verbesserung des Zustandes erreicht werden. Bei weiteren 13 Patienten lässt sich auf einen unkomplizierten Verlauf mit guter Besserung schließen, bei einem Patienten scheint sich diese lange hingezogen zu haben bzw. bei einem anderen ausgeblieben zu sein.

Welche Krankheitsverläufe unter antibiotischer Therapie beobachtet wurden, ist Tabelle 10 zu entnehmen.

Antibiotikum	Besserung		
	gut	langsam	keine
Clarithromycin (n=23)	14	4	5
Erythromycin (n=6)	3	-	3
Doxycyclin (n=6)	4	-	2
Andere (n=19)	5	3	11

Tabelle 10 Krankheitsverlauf unter Antibiotika. n=x entspricht Anzahl der Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden.

Die Dauer des Aufenthaltes in der Kinderklinik betrug im Mittel knapp 9 Tage (Standardabweichung 5 Tage), der kürzeste Aufenthalt dauerte nur einen Tag (Poliklinik), der längste 28 Tage (Abbildung 22).

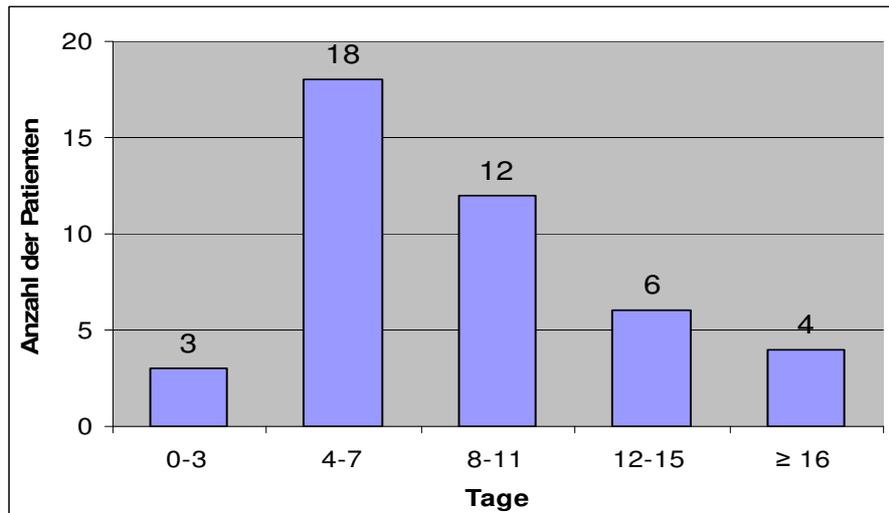


Abbildung 22 Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten der Kinderklinik

Die mittlere Liegedauer betrug bei Patienten, die adäquat mit einem Makrolid oder Tetrazyklinen therapiert worden sind (27 Patienten) 8,5 Tage (Standardabweichung (SD) 6 Tage), bei Patienten ohne antibiotische Behandlung (4 Patienten) 8,5 Tage (SD 3,8 Tage), bei Patienten, die mit nicht gegen Mykoplasmen wirksamen Antibiotika behandelt wurden (9 Patienten) 9,2 Tage (SD 3 Tage). Patienten, die zuerst mit Betalaktamen behandelt wurden und später mit einem Makrolid (3 Patienten) waren im Mittel 7,3 Tage (SD 1,5 Tage) im Krankenhaus.

Differenziert man die Erkrankungsdauer nach Manifestationsform (bei den 30 Patienten, die mit adäquaten Antibiotika behandelt wurden), so lag die mittlere Aufenthaltsdauer der Patienten mit Erkrankungen, die nur den Respirationstrakt betrafen (18 Patienten) mit 8,4 (SD $\pm 6,3$ Tage) Tagen unter der der Patienten mit rein extrapulmonaler Manifestation (4 Patienten) mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 11,7 (SD $\pm 4,7$ Tage) Tagen.

3.2.9. Komplikationen und extrapulmonale Manifestationsformen

Bei 15 Patienten mit gesicherter *Mp*-Infektion traten extrapulmonale Erkrankungen auf. Dies waren in erster Linie neurologische Krankheitsbilder: Meningitis (4-mal), Fazialisparese (6-mal), je einmal Enzephalitis, Hörverlust, Vestibularisausfall, Trochlearisparese, Polyradikulitis. Außerdem kamen je einmal eine Perimyokarditis, rezidivierende Fieberschübe und eine Uveitis anterior vor. Tabelle 11 zeigt im ersten Teil (Tabelle 11a) noch einmal die Ergebnisse der Mykoplasmandiagnostik, im zweiten

Teil (Tabelle 11b) werden respiratorische und extrapulmonale Manifestationsformen sowie Ergebnisse der Ausschlussdiagnostik beschrieben.

Patienten mit Fazialisparese

Die Symptome bei den Patienten mit einer Fazialisparese waren inkompletter Lidschluss, Unmöglichkeit des Stirnrunzelns, herabhängender Mundwinkel. Der Schweregrad der Fazialisparese variierte von noch möglichem Lidschluss bis zur Trinkunfähigkeit wegen Herabhängen des Mundwinkels. Der Allgemeinzustand der Patienten mit Fazialisparese war mit Ausnahme einer Patientin mit Meningitis und einer Siebenjährigen mit Meningitis und Trochlearisparese nicht beeinträchtigt. Weitere Daten wie Therapie und Verlauf sind Tabelle 12 zu entnehmen. Die in Klammern angegebenen Patientennummern beziehen sich auf Tabelle 11 und 12.

Zusätzlich zu den typischen Symptomen entwickelte ein Neunjähriger (#1) Fieber (38,3°C) und ein 14-jähriger Patient (#6) wässrigen Durchfall.

Bei einer Siebenjährigen (#3) mit Meningitis war auf der Seite der Gesichtslähmung eine periorbitale graurote Verfärbung aufgetreten, 10 Tage vor Einweisung hatte das Mädchen zudem einen Infekt der oberen Luftwege mit klarer Rhinitis, Husten und Ohrenscherzen gehabt.

Eine Patientin (#12) hatte neben der Fazialisparese eine Trochlearisparese und eine Meningitis. Sie nahm Doppelbildern wahr und sah nur verschwommen, kompensatorisch kam es zu einer Kopfschiefhaltung. Dazu kamen Probleme der Feinmotorik, Durchfall und ein diffuser periumbilikaler Druckschmerz. Der Allgemeinzustand war reduziert. Über der Lunge konnten feinblasige Rasselgeräusche und ein abgeschwächtes Atemgeräusch auskultiert werden. Eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine MRT des Schädels zeigten keine pathologischen Veränderungen. Die serologische Untersuchung auf *Mycoplasma pneumoniae* zeigte die Konstellation einer akuten Infektion (PAT 1:1280, IgM positiv, IgG grenzwertig, IgA negativ). Anamnestisch wurde über ein leichtes kreisförmiges Erythem am Gesäß 2 Wochen vor Einweisung berichtet, ein Zeckenkontakt war nicht rememberlich. Unter dem Verdacht auf Vorliegen einer Neuroborreliose wurden Serum und Liquor auf *Borrelia burgdorferi* serologisch untersucht. Es konnte keine spezifische Antikörperreaktivität gegen diesen Erreger ermittelt werden.

Pat.-Nr.:	Alter, Geschl.	Akutserum				Rekonvaleszenzserum				weitere Serologie	PCR
		PAT	IgG	IgA	IgM	PAT	IgG	IgA	IgM		
1	9, w	160	+	(+)	+						
2	14, w	1280	+	+	+						+
3	7, w	1280	+	-	+						
4	11, w	10240	+	+	+						+
5	13, w	320	+	(+)	+						
6	14, m	40	+	+	-	40	+	+	-		
7	14, w	640	+	(+)	-	640	+	+	-	3.PAT:320; IgG+; IgA+; IgM-	
8	16, m	160	+	-	+						
9	12, w	160	-	-	+	160	(+)	-	+		+
10	13, m	320	+	+	-						
11	7, w	160	(+)	-	+	160	(+)	-	+		
12	7, w	1280	(+)	-	+						
13	12, m	80	+	+	-	320	+	+	-		
14	5, w	20480	+	+	+						-
15	16, w	1280	(+)	+	+	2560	+	+	+	3.PAT:1280; IgG+; IgA+; IgM+	

Tabelle 11a Patienten mit Komplikationen und/oder extrapulmonalen Manifestationsformen (Fortsetzung in Tabelle 11b)

Pat.-Nr.:	ER	Andere Manifestationsform	Ausschluss von
1	-	Fazialisparese	Borrelia burgdorferi, FSME
2	-	Hörverlust	MMR, Borrelia burgdorferi
3	2	Fazialisparese, Meningitis	Borrelia burgdorferi
4	1	Enzephalitis	Borrelia burgdorferi, Chlamydomphila pneumoniae
5	-	Vestibularisausfall	Borrelia burgdorferi, Toxoplasma gondii, Influenza A,B, Parainfluenza, RSV, Adeno-, Coxsackie-, Echovirus, MMR, HSV, VZV, EBV, FSME, Enterovirus in Serum und Liquor
6	-	Fazialisparese	Borrelia burgdorferi
7	-	Fazialisparese	Borrelia burgdorferi, HSV 1, VZV, HHV 6
8	-	Perimyokarditis	Influenza A, B, Adeno-, Coxsackie-, Echo-, Mumpsvirus, Parvovirus B19, EBV, Antinukleäre Antikörper grenzwertig
9	-	Fazialisparese	Borrelia burgdorferi
10	2	Uveitis anterior, Nephrotisches Syndrom	Borrelia burgdorferi, Yersinia enterocolitica, Streptococcus pneumoniae, Antinukleäre Antikörper grenzwertig
11	-	Meningitis	Borrelia burgdorferi, FSME
12	2	Meningitis, Fazialis-, Trochlearisparese	Enterovirus, Borrelia burgdorferi im Liquor
13	2	Polyradikulitis	Borrelia burgdorferi, Salmonella enteritidis, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Adeno-, Coxsackievirus, MMR, HSV, VZV, EBV, FSME, Parvovirus B19, Enterovirus, Antinukleäre Antikörper, Antikörper gegen native DNA
14	1	Meningitis	Mumps-, Echo-, Coxsackie-, Enterovirus
15	1	Rezidivierendes Fieber	Mycobacterium tuberculosis (GT10), Salmonella enteritidis, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni

Tabelle 11b Patienten mit Komplikationen und/oder extrapulmonalen Manifestationsformen; Geschlecht: w=weiblich, m=männlich, ER= Erkrankungen des Respirationstraktes: 1=Pneumonie, 2= Infekt der oberen Luftwege, PAT=Partikelagglutinationstest; im Akut- bzw. Rekonvaleszenzserum; Ig G, Ig. A und Ig M im Westernblot:+=positiv, (+)=grenzwertig, -=negativ, FSME=Frühsommermeningoenzephalitis (Virus), MMR=Masern-Mumps-Röteln (Virus), RSV=Respiratory Syncytial-Virus, HSV=Herpes-simplex-Virus, VZV=Varizella-Zoster-Virus, EBV=Epstein-Barr-Virus, HHV=Humanes-Herpes-Virus

Pat.-Nr.:	Manifestation	Labor	Therapie	Verlauf
1	Fazialisparese (links, peripher)	-Liquor: Leukozyten 248/mm ³ (98% mononukleäre, 2% polymorphkernige) -BKS 20 mm/h	Ceftriaxon i.v., Dexpanthenolaugensalbe	-nach 2 Tagen Kopfschmerzen, Erbrechen, Müdigkeit, Schwindel, Schmerzen in linker Gesichtshälfte, - nach 9 Tagen juckendes Exanthem ganzer Körper, Parese bei Entlassung unverändert
3	Fazialisparese (links, peripher), Meningitis	-Liquor: Leukozyten 56/mm ³ (70% Lymphozyten), Eiweiß leicht erhöht	Cefotaxim i.v., Krankengymnastik, Augentropfen	-schrittweise Besserung, 9 Tage nach Entlassung weiterer Rückgang der Symptomatik, nur noch geringe Schwäche in linker Wange
6	Fazialisparese (links, peripher)	unauffällig	keine	-im Verlauf leichte Kopfschmerzen, Übelkeit, spontane Besserung
7	Fazialisparese (rechts, peripher)	-Liquor: Leukozyten 6/mm ³ -Differentialblutbild leicht granulär betont	keine	-Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Parese bei Entlassung unverändert
9	Fazialisparese (rechts, peripher)	-Lumbalpunktion mißlungen -BKS 15 mm/h, Leukozyten 10390/μl	Ceftriaxon i.v., Doxycyclin p.o., Erythromycin p.o., Dexpanthenolaugensalbe, Paracetamol	-leichte Hals- und Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Husten, Parese bei Entlassung unverändert
12	Meningitis, Fazialisparese (links, peripher), Trochlearisparese	-Liquor: Leukozyten 110/mm ³ (99% mononukleäre, 1% polymorphkernige), Albumin 38,6mg/dl, IgG 5,2mg/dl, oligoklonale Banden	Ceftriaxon i.v.	-Kopfschiefhaltung bestand bei Entlassung fort

Tabelle 12 Parameter der Patienten mit Fazialisparese; Patientennummern beziehen sich auf Tabelle 11; i.v.=intravenös, p.o.=per os

Patienten mit anderen Krankheitsbildern

Ein 14-jähriges Mädchen (#2) klagte über eine Ertaubung des linken Ohres, welche 16 Tage vor Aufnahme in die Kinderklinik mit Rauschen und Pfeifen begonnen hatte. In der Anamnese findet sich im Alter von 3 Jahren eine Adenotonsillektomie, im Alter von 5 Jahren wurden der Patientin in beide Ohren Paukenröhrchen eingesetzt. Zum Aufnahmezeitpunkt berichtete die Patientin, dass seit 8 Wochen frontale Kopfschmerzen beständen. Laborchemische und radiologische Untersuchungen waren unauffällig. Eine auswärtig initiierte Steroidtherapie zeigte keinen Erfolg. In der Universitätskinderklinik wurde die Patientin mit Ceftriaxon (2g/d für 14 Tage) und Clarithromycin (500mg/d für 10 Tage) behandelt, ohne dass eine Besserung ihres Zustandes eintrat. Die Suche nach einem Auslöser zeigte, dass eine akute *Mp*-Infektion bestand (PAT 1:1280, IgG, IgA, IgM positiv, PCR positiv). Hinweise auf eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi*, Masern-, Mumps- oder Rötelnviren wurden nicht gefunden.

Bei einer Elfjährigen (#4) mit seit 14 Tagen bestehender Bronchitis trat eine Verschlechterung mit hohem Fieber (39,6°C), Husten und Dyspnoe auf, so dass sie stationär behandelt werden musste. Als Kleinkind waren bei der Patientin rezidivierende Otitiden aufgetreten. Bei Aufnahme klagte sie über Übelkeit mit Erbrechen, Arthralgien und Schwindel. Rachen und Trommelfelle waren gerötet, der Appetit reduziert. Es lag ein Endstellnystagmus vor. Die Auskultation der Lunge ergab feinblasige Rasselgeräusche. Das Röntgenbild des Thorax zeigte Infiltrate, eine interstitielle Zeichnungsvermehrung und Überblähung. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war bei Raumtemperatur nur gering (9mm/h), bei 4°C allerdings erheblich (41mm/h) beschleunigt. Die Leukozyten waren auf 10000/µl angestiegen. Bei der Blutgasuntersuchung zeigte sich ein erhöhter pH-Wert, sowie erniedrigte Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid. Im Liquor wurden 248 Leukozyten/mm³ (Normwert bis 4/mm³), 99% mononukleäre, 1% polymorphkernige nachgewiesen. Es wurde eine Pneumonie und Enzephalitis diagnostiziert. Die Therapie erfolgte mit Doxycyclin. Daneben benötigte die Patientin eine Elektrolytinfusion und Paracetamol. Die serologische Untersuchung (PAT 1:10240, IgG, IgA, IgM positiv) wie auch die PCR für *Mycoplasma pneumoniae* fielen eindeutig positiv aus. Eine Borrelien- oder Chlamydieninfektion konnte serologisch ausgeschlossen werden. Nach 10 Tagen konnte die Patientin entlassen werden.

Eine 13-jährige Patientin (#5) litt unter einer Sehstörung mit Doppelbildern, lageabhängigem Drehschwindel, Übelkeit, Erbrechen und beidseits parietalem Kopfschmerz. Überdies wurden ein Blickrichtungsnystagmus, gering sakkadierte Augenfolgebewegungen und eine pathologische Fixationssuppression festgestellt. Hervorgerufen wurde die Symptomatik durch einen kompletten, nicht kompensierten Vestibularisausfall. Bis auf eine Sinusbradykardie im Elektrokardiogramm (EKG) und orthostatische Dysregulation in der Vorgeschichte wurden keine weiteren Auffälligkeiten festgestellt. Während des stationären Aufenthaltes der Patientin stieg die Anzahl der Leukozyten von 8500 auf 13560/µl an. Die übrigen laborchemischen Parameter befanden sich im Normbereich. Es wurde eine Infusionstherapie nach Stennert-Schema mit Prednisolon und Pentoxifyllin durchgeführt, woraufhin sich der Zustand der Patientin langsam besserte. Die Mykoplasma-serologie (PAT 1:320, IgG,

IgM positiv, IgA grenzwertig) ließ auf eine akute Infektion schließen. Eine Infektion mit anderen Erregern (*Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*, Influenza-A- oder B-Viren, Parainfluenzaviren, RSV, Adenoviren, Coxsackieviren, Echoviren, Masern-, Mumps-, Röteln-, Herpes-Simplex-, Varizella-Zoster-, Epstein-Barr-Viren, Frühsommer-Meningoenzephalitisviren, Enteroviren) wurde serologisch ausgeschlossen.

Ein 16-jähriger Patient (#8) litt an einer Perimyokarditis. Er klagte über stechende retrosternale Schmerzen ohne Ausstrahlung, die bei tiefer Inspiration zunahmen. Fieber oder ein Trauma im Vorfeld der Erkrankung, die schleichend begann, war nicht aufgetreten. Bei Aufnahme war die Belastbarkeit des Patienten nicht eingeschränkt und der Allgemeinzustand gut. Im EKG wurde eine aszendierende ST-Strecken-Hebung in den Ableitungen I, II, aVF und V3-6, eine periphere Niedervoltage ohne T-Diskordanz beobachtet. In der Echokardiographie wurde ein gering zirkulierender Perikarderguss, in der Abdomensonographie eine geringe Hepatomegalie festgestellt. Das C-reaktive Protein war positiv (> 5 mg/l) und die Creatin-Phospho-Kinase (CK), die CK-MB und die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) waren erhöht. Die Thrombozytenzahl war leicht erniedrigt. Die Antwort auf aktiviertes Protein C war zu gering, wobei bei diesem Patienten eine heterozygote APC-Resistenz bekannt war. Alle übrigen Laborparameter lagen im Normbereich. Es wurde eine Therapie mit zweimal täglich 500mg Acetylsalicylsäure und strenger Bettruhe eingeleitet. Eine antibiotische Therapie fand nicht statt. Schon am zweiten Tag war der Patient beschwerdefrei und die CK rückläufig. Auch die anderen Parameter normalisierten sich schnell und der Patient konnte nach 10 Tagen entlassen werden. Die serologische Untersuchung auf *Mycoplasma pneumoniae* war positiv (PAT 1:160, IgG, IgM positiv, IgA negativ). Die Untersuchungen auf Influenza-A-, -B-, Adeno-, Echo-, Coxsackie-, Mumpsviren, Parvovirus B19, Epstein-Barr-Virus waren negativ, eine Blutkultur blieb steril.

Ein 13-jähriger Junge (#10) stellte sich in gutem Allgemeinzustand aber mit gerötetem Rachen und Augen sowie Schmerzen in beiden Kniegelenken, Füßen und bei Belastung auch in den Händen vor. Bei der Untersuchung zeigten sich zervikal beidseits leicht geschwollene Lymphknoten, Ödeme; bei der Perkussion des Abdomens fanden sich

Hinweise auf freie abdominelle Flüssigkeit. Bei der Untersuchung der Kniegelenke zeigten sich Krepitationen und ein positives Zohlenzeichen. Die Sonographie der Hüfte ergab einen Erguss. Bei der Ultraschalluntersuchung der Niere fielen eine Vergrößerung, eine verwaschene Mark-Rinden-Grenze und erhöhte Echogenität auf. Die Vorgeschichte ergibt einzig eine vor 4 Wochen abgelaufene Pilzinfektion beider Oberschenkel. Im Labor wurde eine BKS von 90mm/h bei Raumtemperatur und von 15mm/h bei 4°C gemessen. Komplement C_{3/4} waren leicht erhöht, Immunglobulin G_{gesamt} erniedrigt. Der Titer für antinukleäre Antikörper war grenzwertig (1:80). Daneben bestand eine leichte arterielle Hypertonie. Ophthalmologisch wurde eine Uveitis anterior diagnostiziert. Dieser Patient litt unter einem nephrotischen Syndrom und Arthralgien. Im Röntgen-Thorax zeigte sich eine Weichteilasymmetrie, in der MRT wurde eine diffuse Fasziitis beider Unterschenkel gefunden. Später wurde orthopädisch eine Osteochondrosis dissecans extraarticularis festgestellt. Auf der Suche nach einem Krankheitsauslöser zeigte sich eine positive Mykoplasmen-serologie (PAT 1:320, IgG, IgA positiv, IgM negativ). Für eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia enterocolitica* oder *Streptococcus pneumoniae* gab es keinen Hinweis. Der Junge wurde mit Prednisolon, Doxycyclin, Infraneflan und Scopolamin behandelt und konnte nach 18 Tagen entlassen werden.

Mit Muskelkrämpfen und –schmerzen, besonders in Unterschenkeln und –armen, die längeres Stehen unmöglich machten, sowie Husten, Schnupfen und Erbrechen stellte sich ein zwölfjähriger Patient (#13) vor. 6 Tage zuvor war der Junge an einem Infekt der oberen Luftwege erkrankt. In der Ultraschalluntersuchung wurde ein Erguss in beiden Knie- und Ellbogengelenken festgestellt. Nebenbefundlich waren bei diesem Patienten Adipositas, Gynäkomastie und Striae distensae zu verzeichnen. Die Blutsenkung war mit 76mm/h stark beschleunigt, das CRP positiv (9,9 mg/l), die Leukozytenzahl im Blut auf 10470/µl angestiegen, im Liquor wurden 41 Leukozyten/mm³ gefunden. Eine Röntgen-Thoraxaufnahme zeigte prominente Hili und eine hilifugale Zeichnung. Es wurde eine Polyradikulitis diagnostiziert und eine Therapie mit Clindamycin, Cefotaxim und Naproxen eingeleitet. Es konnte eine Besserung der Symptomatik und Rückgang der pathologisch veränderten Parameter verfolgt werden. Serologisch wurde eine Mykoplasmeninfektion nachgewiesen (PAT 1:80, IgG, IgA positiv, IgM negativ, 9

Wochen später PAT 1:320, Blot unverändert). Die Suche nach einer Vielzahl anderer Krankheitserreger (im Liquor: HSV, VZV, Enteroviren, *Borrelia burgdorferi*; im Serum: *Borrelia burgdorferi*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, Adeno-, Coxsackievirus, Masern-, Mumps-, Rötelnviren, HSV, VZV, EBV, FSME-Viren, Parvovirus B19) erbrachte keine positiven Resultate. Eine angelegte Blutkultur blieb steril, antinukleäre Antikörper oder Antikörper gegen native DNA konnten nicht ermittelt werden.

Ein siebenjähriges Mädchen (#11), das mit einer Meningitis aufgenommen wurde, hatte seit 5 Wochen immer wieder erhöhte Temperaturen gehabt sowie Gelenk-, Kopf- und Nackenschmerzen, überdies klagte sie über Abgeschlagenheit. Akut war es bei der Patientin zu Nüchternerebrechen und Sehen von Doppelbildern gekommen. Im Elektroenzephalogramm zeigte sich ein präzentrotemporoparietaler Herd mit Betonung langsamer Abläufe. Im Liquor fanden sich 600 Leukozyten/mm³. Das Eiweiß war mit 63,1mg/dl leicht erhöht (bis 45mg/dl), die Glucose mit 49mg/dl normwertig (bis 74mg/dl). Der Leukozyten-Erythrozyten-Quotient im Liquor war im Vergleich zum Serum ebenfalls leicht erhöht. Röntgenthoraxaufnahme und kranielle MRT waren unauffällig. Die Patientin erhielt Ceftriaxon (70 mg/kg Körpergewicht) intravenös für 14 Tage. Die serologische Untersuchung auf *Mycoplasma pneumoniae* war positiv (PAT 1:160, IgM positiv, IgG grenzwertig, IgA negativ). Auch in einer 6 Wochen später wiederholten Untersuchung blieben diese Ergebnisse unverändert. Die Ausschlussdiagnostik bezüglich *Borrelia burgdorferi* und der Frühsommer-Meningoenzephalitisviren erbrachte keinen Hinweis auf eine solche Infektion. Eine Liquorkultur blieb steril.

Fieber, Husten, Erbrechen, frontale Kopfschmerzen und Müdigkeit bis zur Apathie führten bei einem fünfjährigen Mädchen (#14) zur stationären Aufnahme. Die Patientin war in einem reduzierten Allgemeinzustand. Es wurden eine Pneumonie und eine Otitis media des rechten Ohres diagnostiziert. Die BKS betrug bei Raumtemperatur 14mm/h, bei 4°C 65mm/h. Im Blut wurden 17340 Leukozyten/μl gefunden; im Liquor 33 Leukozyten/mm³, davon 11% Granulozyten, die eine toxische Granulierung aufwiesen. Eiweiß, Glucose und Laktat im Liquor waren im Normbereich. Eine Röntgenaufnahme

des Thorax zeigte das Vorliegen einer interstitiellen Zeichnungsvermehrung und perihiläre Streifen. Die Patientin wurde mit Clarithromycin (2x125mg/d) behandelt. Im Verlauf entwickelte sich eine aseptische Meningitis. Die Mykoplasmaserologie war positiv (PAT 1:20480, IgG, IgA, IgM positiv), die PCR fiel negativ aus. Eine Infektion mit Mumps-, Echo-, Coxsackieviren und Enteroviren wurde mittels PCR aus dem Liquor ausgeschlossen.

Eine 16-jährige Patientin (#15) konsultierte die Klinik zur Abklärung rezidivierender Fieberschübe, die über 2 bis 3 Tage andauerten und mit Unwohlsein, Schwindel sowie kurzen plötzlichen Atemnotattacken einhergingen. Die Beschwerden begannen 7 Monate vor Aufnahme, damals hatte die Patientin eine Pneumonie mit generalisiertem Exanthem durchgemacht, welche zunächst mit Cefaclor und später mit Clarithromycin behandelt worden war. Seit ebenfalls 7 Monaten war der Titer für *Mycoplasma pneumoniae* im Partikelagglutinationstest deutlich erhöht (1:1280). Andere pathologische Befunde konnten trotz intensiver Suche nicht erhoben werden. Zum Zeitpunkt der Konsultation fühlte sich die Patientin bis auf einen leichten Klopfschmerz über dem linken Sinus frontalis wohl. Eine Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen zeigte keine relevante Infiltration. Eine Doxycyclintherapie wurde initiiert. Der Mendel-Mantoux-Test blieb negativ, ebenso verlief die Suche nach Krankheitserregern im Darm (*Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* sowie *Entamoeba histolytica*, *Gardia lamblia*, Wurmeier) ergebnislos. Die *Mp*-Serologie war zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes mit einem Titer von 1:1280 und nachweisbaren Antikörpern der Klassen IgA und IgM (IgG grenzwertig) positiv. Auch im Verlauf der nächsten 5 Monate wies die Serologie auf das Vorliegen einer Mykoplasmeninfektion (IgG wurde positiv, PAT 1 Monat nach Aufnahme 1:2560, 5 Monate nach Aufnahme 1:1280) hin.

3.2.10. Ausschlussdiagnostik

Bei 35 Patienten wurde eine Ausschlussdiagnostik eingeleitet. Bei Erkrankungen der Atemwege wurden *Chlamydia pneumoniae* oder respiratorische Viren wie Influenza-, Parainfluenza-, Adenoviren oder RSV ausgeschlossen. Bei neurologischen Beschwerden stand der Ausschluss von *Borrelia burgdorferi* oder Masern-, Mumps-,

Rötelnviren und Viren der Herpesgruppe im Vordergrund. Die Ergebnisse der Ausschlussdiagnostik und der Mykoplasmandiagnostik sind in Tabelle 13 dargestellt. Die Patientennummern in Klammern beziehen sich auf diese Tabelle.

Bei einem Patienten (#1) mit Pneumonie fiel der Mendel-Mantoux-Test positiv aus. Dies ist jedoch eher als Folge einer Impfung als durch eine akute Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* zu erklären. Bei einem weiteren Pneumoniepatienten (#2) wurde im Rachenabstrich *Haemophilus influenzae* gefunden. Bei einer Patientin (#3) mit akuter Pneumonie, die in der Vorgeschichte eine myeloische Leukämie und Knochenmarkstransplantation hatte, stellte man im Sputum *Haemophilus*-Spezies und *Candida albicans* in Anreicherung fest, welche hier jedoch eher als Bestandteil der Kolonisationsflora als für die Erkrankung verantwortlich zeichnen. Bei einer Patientin mit einer Fazialisparese (#4) war Immunglobulin G gegen einige Viren der Herpesgruppe (HSV, VZV, HHV 6) positiv, jedoch nicht IgM, was demnach eher auf eine zurückliegende Infektion in der Vorgeschichte als auf eine akute Erkrankung hinweist. Bei einem Patienten (#5) mit schwerer psychomotorischer Retardierung, der akut an einer Bronchitis erkrankt war, wurden im Trachealsekret Pneumokokken und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. In diesem Fall könnte es sich auch um eine durch Pneumokokken ausgelöste Bronchitis handeln. Eine Patientin (#6) mit Lungenentzündung hatte nachweisbare Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus: EBNA 1 war positiv, was eine akut EBV-Infektion ausschließt. Daher ist hier bei sehr hoch positiver Mykoplasmen-serologie von einer Mykoplasmenpneumonie auszugehen. Bei der Patientin (#7), die unter Hörverlust litt, war Immunglobulin G gegen *Borrelia burgdorferi* festgestellt worden, IgM war im Westernblot negativ. Daher bleibt hier *Mycoplasma pneumoniae* wahrscheinlichster Auslöser der Erkrankung. Bei 2 Patienten (#8 und 9) (Perimyokarditis, Uveitis anterior und nephrotisches Syndrom) wurde ein grenzwertiger Titer antinukleärer Antikörper gefunden, was jedoch nicht in einem kausalen Zusammenhang zur beschriebenen Symptomatik gewertet wurde. In den anderen Fällen erbrachte die Suche keine positiven Ergebnisse.

Patient	Manifestation	Mykoplasmandiagnostik	Ausschlussdiagnostik
1	Pneumonie	PAT 1:10240, IgG +, A +, M +, PCR +, KBR 160	GT-10-Test positiv
2	Pneumonie	PAT 1:10240, IgG +, A +, M +	<i>Haemophilus influenzae</i> im Rachenabstrich
3	Pneumonie	PAT 1:640, IgG +, A +, M +, PCR +	<i>Haemophilus</i> - und <i>Candidaspezies</i> im Sputum
4	Fazialisparese	PAT 1:640, IgG +, A +, M -	IgG gegen HSV 1, VZV, HHV 6 positiv
5	Bronchitis	PAT 1:160, IgG +, A +, M -	Pneumokokken und <i>Pseudomonas aeruginosa</i> im Trachealsekret
6	Pneumonie	PAT 1:40960, IgG +, A +, M +	EBNA 1 positiv
7	Hörverlust	PAT 1:1280, IgG +, A +, M +, PCR +	<i>Borrelia burgdorferi</i> : IgG positiv
8	Perimyokarditis	PAT 1:160, IgG +, A -, M +	ANA-Titer grenzwertig
9	Uveitis ant., neph. Syn.	PAT 1:320, IgG +, A +, M -	ANA-Titer grenzwertig

Tabelle 13 Patienten der Kinderklinik mit nicht negativer Ausschlussdiagnostik; Uveitis ant.=Uveitis anterior, neph. Syn.=nephrotisches Syndrom, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplement-bindungsreaktion, PCR=Polymerasekettenreaktion, Ig=Immunglobulin, GT-10-Test=Mendel-Mantoux-Test (GT=Testantigen bei Tuberkulosedagnostik), HSV=Herpes-simplex-Virus, VZV=Varizella-zoster-Virus, HHV=Humanes-Herpes-Virus 6, EBNA1=Antikörper gegen Epstein-Barr-Virus, ANA=Antinukleäre Antikörper

3.3. Vergleich der Daten des Ausbruches von Ebrach mit denen der stationären Patienten mit Mykoplasmeninfektion

In Ebrach waren Kinder und Erwachsene von der Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* betroffen. Die Altersverteilung lag zwischen 8 Monaten und 59 Jahren, Mittelwert 17 Jahre. Das Altersspektrum der Klinikpatienten reichte von 3 bis 16 Jahren, Mittelwert 9,5 Jahre.

Der Anteil des weiblichen Geschlechtes machte in Ebrach 58% und bei den stationären Patienten 44% aus. Unter den Patienten der Kinderklinik, bei denen Komplikationen oder extrapulmonale Manifestationsformen aufgetreten waren, überwog mit 73% das

weibliche Geschlecht. Auch das in Ebrach aufgetretene Guillain-Barré-Syndrom betraf eine Frau.

Die Patienten aus Ebrach litten meist unter leichteren Symptomen einer Infektion des Respirationstraktes mit Husten und Fieber, nur gering beeinträchtigtem Allgemeinzustand. Klinisch imponierten am häufigsten Rasselgeräusche. Einer stationären Behandlung bedurfte von den 78 Ebracher Patienten nur die Frau mit Guillain-Barré-Syndrom. Ein Vergleich der Hauptmanifestationsformen beider Patientengruppen ist Tabelle 14 zu entnehmen.

Vergleich d. Manifestationsformen	Ebrach (n=78)	Klinik (n=43)
Grippaler Infekt bzw. Bronchitis	47 (60%)	1 (2%)
Pneumonie	30 (38%)	28 (65%)
Neurologische Beschwerden	1 (1%)	10 (23%)

Tabelle 14 Vergleich der Hauptmanifestationen der Patienten mit *Mp*-Infektion aus Ebrach und aus der Kinderklinik

Eine Abweichung der Entzündungsparameter von der Norm war unter den stationären Patienten häufiger anzutreffen. Das CRP war bei 50% der Klinikpatienten positiv, in Ebrach nur bei 20%, die Leukozyten waren bei 41% der Klinikpatienten und bei 21% der ambulanten Erkrankten angestiegen. Bei 76% der Patienten der Klinik war die Blutsenkung beschleunigt, unter den Ebracher Patienten bei 39%. Eine respiratorische Partialinsuffizienz wurde bei 6 von 43 stationären und bei 2 von 78 ambulanten Patienten festgestellt. Die Erkrankung dauerte in Ebrach im Mittel $19,6 \pm 12$ Tage (Minimum 3 bis Maximum 56 Tage). Der Klinikaufenthalt währte 9 ± 5 Tage (Minimum 1 bis Maximum 28 Tage).

In der Universitätskinderklinik wurden im Jahr 2000 insgesamt 10 Patienten mit Mykoplasmeninfektion behandelt, davon 4 im November und 2 im Dezember (also während des Ausbruches von Ebrach). Im Jahr 2001 wurde bei 17 Patienten der Kinderklinik die Diagnose einer Mykoplasmeninfektion gestellt, jeweils 2 davon in den Monaten Januar und Februar. Im darauf folgenden Jahr wurden insgesamt nur 6 Kinder mit Mykoplasmeninfektion stationär behandelt, im Jahr 2003 waren es 10 Patienten (Abbildung 23, Abbildung 24).

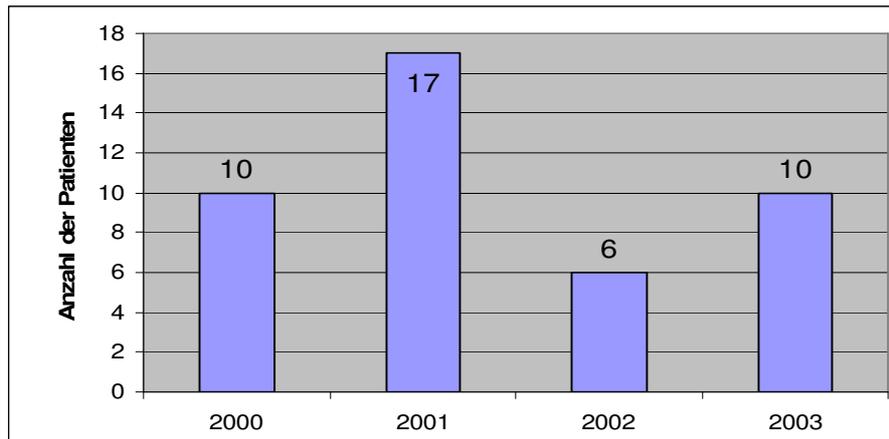


Abbildung 23 Anzahl der Patienten der Kinderklinik mit *Mp*-Infektion in den Jahren 2000 – 2003

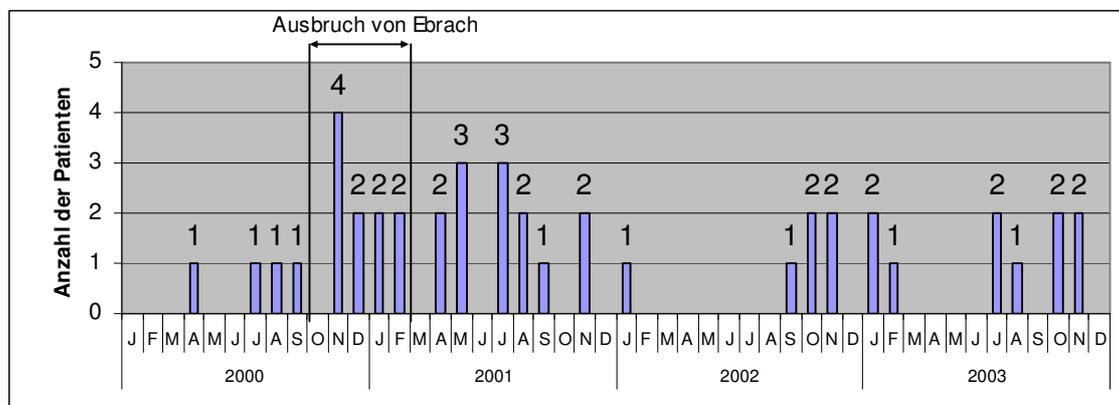


Abbildung 24 Monatliche Aufschlüsselung der Zahl der Patienten der Kinderklinik mit *Mp*-Infektion in den Jahren 2000 – 2003 mit zeitlicher Zuordnung des Ausbruches von Ebrach

Während des Ausbruches von Ebrach konnte zwischen Oktober 2000 und Februar 2001 von 177 Verdachtsfällen einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* bei 78 Patienten eine solche nachgewiesen werden. Die genaue Anzahl der Patienten verglichen mit jenen der Universitätskinderklinik im entsprechenden Zeitraum sind Tabelle 15 und Abbildung 25 zu entnehmen.

Zeitraum	Anzahl der Patienten		
	Ebrach (Verdachtsfälle)	Ebrach (bestätigte Fälle)	Fälle der Kinderklinik
Oktober 2000	79	34	0
November 2000	57	25	4
Dezember 2000	26	12	2
Januar 2001	11	5	2
Februar 2001	4	2	2

Tabelle 15 Fallzahlen von Patienten mit *Mp*-Infektion in Ebrach und in der Kinderklinik

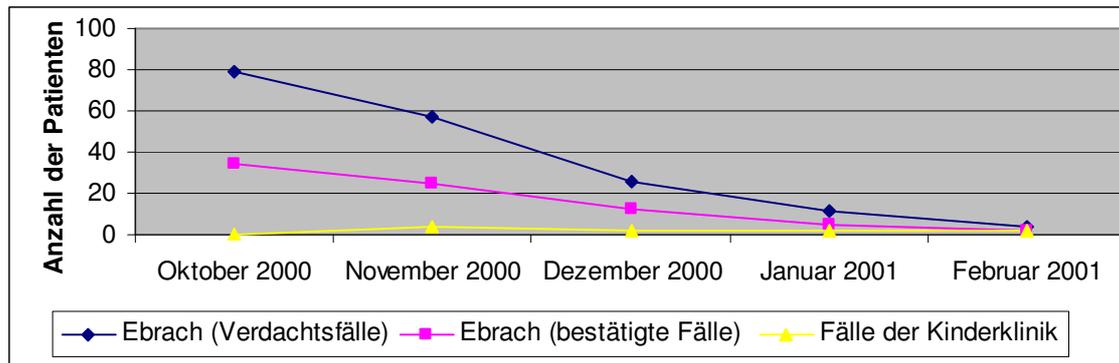


Abbildung 25 Anzahl der Patienten mit *Mp*-Infektion in Ebrach und in der Kinderklinik von Oktober 2000 – Februar 2001

Der Ausbruch der Erkrankungen durch Mykoplasmeninfektionen von Ebrach fand in der zweiten Hälfte des Jahres 2000 statt. Höhepunkt waren die Monate Oktober und November, im Januar und Februar des Jahres 2001 sank die Zahl der Patienten mit Mykoplasmeninfektion deutlich ab. In der Kinderklinik kann man für die Jahre 2000 bis 2003 feststellen, dass die Anzahl von Patienten mit Mykoplasmeninfektion im Jahr 2001 am höchsten und im Jahr 2002 am niedrigsten war. Aufgeschlüsselt auf die einzelnen Monate findet man im Oktober und November 2000, dem Anfangs- und zugleich Höhepunkt des Ebracher Ausbruchs, in der Klinik im Oktober zwar keine, im November dafür aber mit 4 betroffenen Patienten eine relativ hohe Anzahl. Im Januar und Februar 2001, als die Erkrankungswelle von Ebrach schon deutlich abflachte, wurden jeweils 2 Kinder mit Mykoplasmeninfektion stationär behandelt. Betrachtet man Abbildung 25, kann man feststellen, dass zwischen November 2000 und Februar 2001 auch relativ viele Patienten mit Mykoplasmeninfektion in der Kinderklinik behandelt werden mussten. Daneben findet man für das Jahr 2001 insgesamt und nochmals im Mai und Juli desselben Jahres häufiger Patienten mit *Mp*-Infektion. Im Jahr 2002 sinkt die Zahl von Patienten mit Mykoplasmeninfektion.

4. DISKUSSION

4.1. Patienten und Untersuchungsmethoden

4.1.1. Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, epidemiologische Studie. Diese Vorgehensweise ergab sich aufgrund der Tatsache, dass der Ausbruch von Ebrach bei Klärung der Ätiologie schon seinen Höhepunkt überschritten hatte und die prospektive Datenerhebung nicht mehr möglich war. Dies birgt einige Schwierigkeiten; so wäre im Nachhinein ein einheitliches Diagnose-, Bewertungs- oder auch Therapieschema zur besseren Beurteilbarkeit wünschenswert gewesen. Die Identifikation der Infektionswege über die Kontakte in Familie oder Schule hinaus bleibt auf Einzelfälle beschränkt. Für prospektive Studien von Ausbrüchen oder Epidemien von Infektionskrankheiten wäre ein vorbereitetes, schnell zu installierendes Reaktionsschema mit vorheriger Überwachung erforderlich. Da heute aus finanziellen Gründen die ausgiebige mikrobiologische Erregersuche nur sehr eingeschränkt möglich ist, konnte die Diagnose nicht sofort gestellt werden. Die Datenerhebung erfolgte über die Praxis für Allgemeinmedizin in Ebrach. Diese wurde von annähernd allen Erkrankten, also weitgehend unselektiert, konsultiert, so dass an einem Punkt beinahe alle Patientendaten erreicht und die verschiedenen Alters-, Geschlechts- und sozialen Schichten erfasst werden konnten.

Ein bekanntes Problem der retrospektiven Datenerfassung ist die Abhängigkeit von der fremd erstellten Dokumentation des Krankheitsgeschehens. Diese ist im ambulanten Bereich und besonders zum Zeitpunkt eines Krankheitsausbruchs gerade für die üblichen, weniger herausragenden Befunde nachvollziehbarerweise nicht sehr ausführlich. Außerdem sind beispielsweise die Daten bezüglich Krankheitsdauer und Verlauf auch davon abhängig, ob sich der Patient wieder vorstellte oder genesen war oder vielleicht einen anderen Arzt konsultierte. In den meisten Fällen darf man aber

davon ausgehen, dass ein ausbleibender erneuter Arztbesuch für eine Besserung des Zustands des Patienten spricht. Hätte die Untersuchung des Ebracher Ausbruches früher begonnen werden können, wären gezielte Verlaufsbeobachtungen mit zuverlässigeren Daten zu Beginn und Dauer der Erkrankungen möglich gewesen. Allerdings existiert das Problem der Rekrutierung der Patienten über längere Zeit nach einer Erkrankung generell.

Dies ist nicht nur im ambulanten, sondern auch und vielleicht besonders im stationären Bereich der Fall, in welchem mehr Rückmeldungen über den Patienten von den niedergelassenen Kollegen, zumindest epidemiologisch gesehen, wünschenswert wären. Eine bessere Vernetzung im Gesundheitswesen ist also anzustreben.

Gewisse Einschränkungen in der Aussagekraft der Daten wie mangelnde Angaben zu Verlauf und Dauer unkomplizierter Erkrankungen, genauer Höhe eines vom Patienten selbst gemessenen Fieberwertes sind eventuell vorhanden. Diese gilt es zu beachten. Um die Durchführbarkeit der Untersuchung zu gewährleisten, mussten diese Nachteile in Kauf genommen werden.

4.1.2. Verfahren

Die Diagnostik bestand aus der serologischen Stufendiagnostik in Form von Partikelagglutinationstest (PAT), Komplementbindungsreaktion (KBR) und Westernblot (Blot) und dem molekularbiologischen Erregernachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR). Bei den Klinikpatienten wurden vor allem PAT und Westernblot durchgeführt.

Serologische Verfahren

Bis heute stehen die serologischen Verfahren, also der Nachweis von erregerspezifischen Antikörpern im Patientenserum, im Vordergrund der Diagnostik von Mykoplasmeninfektionen, da eine kulturelle Anzucht sehr langwierig und die PCR noch nicht kommerziell verfügbar ist. Die KBR war lange Zeit der Goldstandard. Es gibt jedoch einige Nachteile, die die serologische Diagnostik aufweist. Aus der Tatsache, dass der Erreger hier indirekt, erst durch die Abwehrreaktion, die er im Wirtsorganismus hervorruft, nachgewiesen wird, resultiert, dass diese Art der Diagnostik bei Patienten mit defektem Immunsystem bzw. unter Immunsuppression

versagt. Außerdem gilt es zu bedenken, dass bei serologischen Tests mit der Antikörperbildung eine Antwort des Wirtes auf den Erreger nachgewiesen wird, also eine gewisse Reaktionszeit einzuplanen ist. Die verzögerte Reaktionszeit ist bei *Mycoplasma pneumoniae* besonders zu beachten, da sich der Erreger manchmal durch Mimikry für einige Zeit der Immunabwehr entziehen kann und die Antikörperbildung somit später als bei anderen Infektionen einsetzt (84, 101). Es sind in den ersten Tagen der Infektion, in der Akutphase, noch keine Antikörper nachweisbar, obwohl der Patient eine Infektion aufweist (26). Auf diese Weise können falsch-negative Ergebnisse entstehen. Eine späte Immunantwort war auch in Ebrach zu beobachten. Grundsätzlich sind also 2 Serumproben, eine während der akuten Erkrankungsphase (Akutserum) und eine 14 bis 21 Tage später zu gewinnende (Rekonvaleszenzserum), zu analysieren. Nur ein 4-facher Titeranstieg in einem Serumpaare lässt auf eine akute Infektion schließen. Ein Titerabfall spricht für eine abklingende Infektion. Abweichungen können bei chronischen Infektionen auftreten, die aber bei *Mycoplasma pneumoniae* äußerst selten vorkommen.

Der Antikörpernachweis erfolgt mit bekannten Antigenen, welche aus dem gesuchten Erreger gewonnen oder gentechnisch hergestellt, einzeln oder als Gemisch eingesetzt werden. Hierbei ist jedoch an die Kreuzreaktivität zu denken. Zum Teil existieren kreuzreagierende Antikörper durch gemeinsame Glykolipide (52, 55) oder homologe Aminosäuresequenzen (155), z. B. bei *Mycoplasma pneumoniae* und *Mycoplasma genitalium*, aber auch bei anderen Mikroorganismen (106). Darüber hinaus kann es zu Kreuzreaktionen mit körpereigenen Strukturen wie Hirn-, Lungen-, Lebergewebe (126), eventuell auch Pankreasgewebe (22), dem mitotischen Spindelapparat (150) kommen. Besonders während inflammatorischer Prozesse können auch Strukturen innerhalb des ZNS (146, 161) zu Kreuzreaktionen führen. T. Sasaki und Mitarbeiter machen auf das Auftreten kreuzreagierender Antikörper, selbst in Seren gesunder Probanden aufmerksam (54). Überdies ist in der Bevölkerung von einer recht hohen Seroprävalenz für Mykoplasmen-spezifisches Immunglobulin G auszugehen, da die Inzidenz von Mykoplasmeninfektionen nicht gering ist. Darüber hinaus kann bei Erwachsenen der IgM-Titer länger erhöht bleiben (56) oder aber die Bildung von Immunglobulin M gänzlich fehlen (26, 58, 61). In diesen Fällen kann die Suche nach IgA aufschlussreich sein.

Vorteile der serologischen Verfahren sind die leichte Verfügbarkeit, ebenso wie die geringen Anforderungen, die für Lagerung und Transport des Serums gestellt werden. Zudem besteht die Möglichkeit beim Westernblot mittels IgM-Bestimmung eine Aussage zum Infektionsstatus (akut oder abklingend) zu treffen und von reiner Besiedlung zu unterscheiden. Außerdem existieren neuere Testkits, welche Verbesserungen beispielsweise der Antigenpräparationen erfahren haben, die zur Überwindung einiger oben genannter Probleme beitragen, wie der Verwendung rekombinanter Antigene, was zur Reduktion von Kreuzreaktionen führt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei Ausweitung der Tests auf mehrere Antikörperklassen, also sowohl auf IgG und IgM, oder auch auf IgA und Feststellung eines mindestens 4-fachen Titerunterschieds zwischen Akut- und Rekonvaleszenzserum, die serologische Diagnostik weiterhin ihre herausragende Stellung bezüglich der Aussagekraft verteidigen kann.

Molekularbiologische Verfahren

Der molekularbiologische Nachweis von Mikroorganismen, der in den letzten Jahren mehr und mehr Aufmerksamkeit erlangte, basiert auf der Kenntnis erregerspezifischer Nukleotidsequenzen, welche nach Amplifizierung und Hybridisierung elektrophoretisch aufgetrennt und dargestellt werden können. Bei der PCR handelt es sich also um einen direkten DNA-Nachweis des Erregers. Eine Schwachstelle von Genamplifikationsverfahren ist die DNA-Extraktion, die bei Bakterien mit lipidhaltiger Zellmembran erschwert sein kann. Das gilt aber nicht für *Mycoplasma pneumoniae*, da diese Bakterien keine Zellwand aufweisen. Die Kontamination durch fremde Nukleinsäuren kann vorkommen, wobei die außerordentliche Empfindlichkeit des Verfahrens, die sonst erwünscht ist, hier zu falsch-positiven Resultaten führen kann. Wichtig für den positiven *Mp*-DNA-Nachweis ist der richtige und rasche Transport des Untersuchungsmaterials. Das Untersuchungsmaterial muss innerhalb von 4 Stunden im Labor sein, oder falls dies nicht möglich ist, im adäquaten Transportmedium verschickt werden. Bei unsachgemäßem Transport sterben die Erreger ab und sind dann auch mittels PCR nicht mehr nachweisbar. Dies kann auch in Ebrach der Grund für die negativen Ergebnisse der PCR gewesen sein, da dort zu Beginn der Infektionswelle in Unkenntnis des Erregers die adäquaten Transportbedingungen nicht eingehalten worden

sind. Der Transport des Rachenspülwassers erfolgte ungekühlt, ohne Transportmedium von Ebrach ins Landesuntersuchungsamt Erlangen und von dort per Post nach Dresden ins Konsiliarlabor für *Mycoplasma pneumoniae*. Eine andere Fehlerquelle kann die Anwesenheit von Inhibitoren sein, die die Aktivität der eingesetzten Enzyme beeinträchtigen. Überdies weist eine PCR nur das Vorhandensein von Nukleinsäuren eines Erregers nach, hierbei kann aber nicht zwischen Besiedlung und akuter Infektion oder Koinfektion unterschieden werden.

Die Polymerasekettenreaktion bietet jedoch auch viele Vorteile, wie zum Beispiel die schnelle Durchführbarkeit, so dass schon nach Stunden mit Ergebnissen zu rechnen ist. Außerdem ist die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens sehr hoch (106) und es genügen schon kleinste Nukleinsäuremengen, um den Erreger nachweisen zu können (59, 82).

Für und Wider serologischer bzw. molekularbiologischer Diagnostik ergeben sich aus den oben genannten Gründen: Beim Versagen serologischer Nachweismethoden zum Beispiel bei Patienten mit Immunsuppression oder bei Patienten mit nur geringer oder gerade erst beginnender Antikörperbildung (58), ist es mittels PCR, die unabhängig vom Immunstatus des Patienten die Infektion nachweist, möglich einen Erreger zu identifizieren. Im Fall eines fehlenden Nukleinsäurenachweises bei positiver Serologie besteht einerseits die Möglichkeit falsch-positiver serologischer Ergebnisse infolge einer autochtonen Antikörper-Stimulation beispielsweise durch das Epstein-Barr-Virus bzw. einer längeren Antikörperpersistenz nach durchgemachter Infektion, welche aber durch die Verlaufskontrollen mittels serologischer Tests eruierbar sein sollte. Andererseits kann es sein, dass die Immunantwort durch eine antibiotische Therapie unterdrückt ist und der Titeranstieg weniger signifikant ausfällt (146). Für die optimale diagnostische Vorgehensweise empfiehlt es sich also PCR und Serologie zu kombinieren (146).

4.2. *Mycoplasma pneumoniae*-Ausbruch in Ebrach

4.2.1. Beschreibung des Ausbruches und Ausbreitung

Über Ausbrüche von Mykoplasmeninfektionen wurde in der Vergangenheit immer wieder berichtet (10, 12, 14, 15, 16, 23, 28, 87, 90, 91, 92, 117, 120). Allerdings gibt es kaum Literatur aus neuerer Zeit und in Deutschland, weshalb es interessant ist, sich diesem Thema zu widmen.

Es scheint in den letzten Jahren Hinweise auf einen Wechsel im Auftretensmuster der Mykoplasmeninfektionen zu geben, von epidemischem hin zu endemischem Vorkommen mit einem erhöhten Anteil seropositiver Patienten (95). In Ebrach handelte es sich jedoch zweifelsohne um einen Ausbruch.

Die Infektionsquelle der beiden Indexpatienten ist unklar. Beide Schüler besuchten die dritte Klasse der Grund- und Hauptschule von Ebrach und waren Mitglieder des Fußballvereins. Man kann davon ausgehen, dass sie vermutlich sowohl einen Teil ihrer Mitschüler in Klasse 3, als auch andere Vereinsmitglieder angesteckt haben. Die Übertragung der Mykoplasmen geschieht über Tröpfchen bei engem Kontakt. Bisher wurden Ausbrüche in Gemeinschaftsunterkünften (10, 15, 16, 28, 86, 92) oder Familien (17, 18, 19, 20) beobachtet. Es ist bekannt, dass Schüler häufig als Überträger der Infektion in Familien fungieren (13, 18, 60). Die Verbreitung der Infektion innerhalb einer Schulklasse ist bisher nur in sehr begrenztem Umfang beobachtet worden, ein „Clustering“ unter Spielkameraden in der Nachbarschaft dagegen stellt keine Seltenheit dar (13).

Eine Ansteckung ist in 30 Fällen in Ebrach nachvollziehbar. Bei weiteren 27 Patienten sind potentielle Infektionsquellen bzw. -orte bekannt. Bei Annahme einer Inkubationszeit von 7 bis 28 Tagen (116) können 12 Erkrankungsfälle innerhalb der dritten Klasse durch Ansteckung erklärt werden. Von einer intrafamiliären Übertragung ist in 18 Erkrankungsfällen auszugehen. Weitere mögliche, jedoch nicht gesicherte Verbreitungswege sind die Nachbarschaft (15 mögliche Fälle), Schüler der betroffenen Schule, die andere Klassen besuchten (13 mögliche Fälle), Bekannte und Verwandte (8 mögliche Fälle), der Fußballverein (3 mögliche Fälle) und die Praxis des behandelnden

Arztes (2 mögliche Fälle innerhalb des Personals). Aus einer Untersuchung von L. A. Meyers et al. über Ausbrüche von Mykoplasmeninfektionen im stationären Umfeld geht hervor, dass das Pflegepersonal weniger häufig von der Erkrankung betroffen ist als Mitpatienten, wobei jedoch im Falle einer Infektion des Personals, die Wahrscheinlichkeit sehr hoch ist, die Erkrankung weiter zu geben (38). Die lange Inkubationszeit spielt hier eine wesentliche Rolle, da Isolationsmaßnahmen erst bei Krankheitsbeginn erfolgen. Besonders risikoreich ist die Situation, wie sie auch in der Praxis in Ebrach vorlag, wenn das Pflegepersonal für eine große Anzahl von Patienten und nicht nur für eine oder wenige Stationen zuständig ist. Allerdings ist der pflegerische Kontakt im ambulanten Umfeld weniger eng. In welchem Umfang eine solche Übertragung in Ebrach stattgefunden hat, bleibt spekulativ.

Weitere Erkrankungsfälle innerhalb der Familien, die nicht mit der regulären Inkubationszeit als Ansteckungen durch zuvor erkrankte Familienmitglieder gewertet werden können, traten ebenfalls auf. Das Fall-zu-Fall-Intervall war entweder größer (2 Patienten: 61 Tage und 56 Tage) oder kleiner (3 Patienten: 3 Tage, 4 Tage, 6 Tage) als die sonst angenommenen 7 bis 28 Tage. Der Mittelwert dieses Intervalls liegt in Ebrach bei 19 Tagen (Standardabweichung 14 Tage), wenn alle möglichen familiären Übertragungsfälle mit einbezogen werden. Werden nur die Fälle zwischen 7 und 28 Tagen gewertet, liegt der Mittelwert des Fall-zu-Fall-Intervalls bei 17 Tagen (Standardabweichung 6 Tage). Dies ist etwas kürzer als die von H. M. Foy in einer Studie über familiäre Mykoplasmeninfektionen genannten 23 Tage (18). Möglicherweise waren in Ebrach, in einer ländlichen Umgebung, die Kontakte enger als die der untersuchten Population in Seattle oder es könnte sich hier um einen Erregerstamm höherer Infektiosität gehandelt haben.

Innerhalb der dritten Klasse gab es eine Besonderheit, die mit der größeren Verbreitungsrate des Erregers in Zusammenhang stehen könnte. Die dritte Klasse fährt einmal wöchentlich gemeinsam zum Schwimmunterricht. Die Busfahrt dauert eine Stunde und hier sind die Kinder regelmäßig relativ eng beieinander, sowohl auf der Fahrt als auch beim gemeinsamen Schwimmen mit dazugehörigem Umziehen usw., so dass hier genügend Ansteckungsmöglichkeiten vorhanden sind. In Klasse 1 traten 4 Erkrankungsfälle auf, möglicherweise ist hier durch mehr spielerische gemeinsame Aktivitäten die Ansteckungsgefahr höher. In den an die dritte Klasse angrenzenden

Jahrgängen gab es mit 2 bzw. 3 Erkrankten noch eine gewisse Beteiligung an der Erkrankungswelle, doch ab Klasse 5 ist mit je einem infizierten Schüler (mit Ausnahme von Klasse 7, hier gab es gar keinen Fall) kaum noch etwas von einer Kleinepidemie zu spüren. Das Altersspektrum der Schüler der Klassen 1 bis 3 spiegelt jedoch auch die typischerweise am häufigsten von einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* betroffene Altersgruppe wider.

4.2.2. Symptome und klinische Befunde

Die klinische Untersuchung ist diagnostisch nicht wegweisend. Häufig liefert erst ein Röntgenbild oder pathologisch veränderte Blutgaswerte Hinweise auf das Vorliegen einer *Mycoplasma pneumoniae*-Pneumonie, während typische klinische Zeichen, wie ein abgeschwächtes Atemgeräusch, perkutorische Dämpfung oder auskultatorisch festzustellende Rasselgeräusche fehlen oder sehr diskret sind. Auch ist der Allgemeinzustand eines Patienten mit Mykoplasmenpneumonie oft wesentlich besser als es der radiologische Befund erwarten ließe. Im Englischen ist diese Situation mit dem Begriff "walking pneumonia" berücksichtigt.

Mit 38,8°C liegt der hier für Fieber berechnete Mittelwert über dem in der Literatur (1) genannten von 38,3°C. Allerdings sind hier vor allem die hohen Temperaturen genau angegeben worden, während bei niedrigeren Werten oft einfach nur Fieber ohne Gradzahl genannt wurde.

Typisch für eine Pneumonie durch *Mycoplasma pneumoniae* scheinen Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Frösteln und Fieber zu sein, während Schnupfen, Übelkeit und Erbrechen seltener vorkommen (11, 85). In einer Studie von T. Feizi und Mitarbeitern über eine *Mp*-Epidemie in Schottland war Husten verschiedener Schweregrade das häufigste Symptom. Danach folgten Abgeschlagenheit, gastrointestinale Beschwerden, Halsschmerzen, laufende Nase und Kopfschmerzen (90).

Es sind also Zeichen einer Infektion des Respirationstraktes vorhanden. Diese sind aber unspezifisch und man braucht bei Verdacht auf Vorliegen einer Atemwegsinfektion durch *Mp* zusätzlich andere Parameter wie eine Röntgenaufnahme des Thorax oder Blutgasanalyse.

4.2.3. Lungenfunktionsuntersuchung

Bei Mäusen kann eine Infektion des Respirationstraktes durch Mykoplasmen zu chronischer Lungenerkrankung mit Atemwegshyperreagibilität, Obstruktion und histologisch nachweisbarer Entzündungsreaktion führen (83). Auch bei Menschen sind Spätfolgen einer *Mp*-Infektion der Atemwege beschrieben. Bei Kindern wurden auch noch 1 bis 2 Jahre nach einer Mykoplasmenpneumonie Lungenstrukturveränderungen mittels Computertomographie gefunden, die auf eine Obstruktion der kleinen Atemwege hindeuten (100). Auch A. R. Sabato und Mitarbeiter berichten bei Kindern von Hinweisen auf eine reduzierte Lungenfunktion noch 3 Jahre nach einer Mykoplasmeninfektion (29). In einer Untersuchung von J. P. Dierckx und C. Gillard wurde bei Erwachsenen ein obstruktives Syndrom mit erhöhtem Atemwegswiderstand nach Mykoplasmeninfektion gefunden (31).

B. Kjellman konnte zeigen, dass die Lungenfunktionsparameter noch lange nach einer Mykoplasmeninfektion beeinträchtigt sein können, auch wenn klinische und radiologische Parameter schon längst wieder normalisiert sind (30). Es wird also ein Zusammenhang zwischen hyperreaktiven Atemwegserkrankungen bzw. sogar Asthma bronchiale und *Mp*-Infektion in Erwägung gezogen (49, 50, 101).

4.2.4. Radiologische Befunde

Die radiologischen Veränderungen, die bei der *Mycoplasma pneumoniae* -Infektion beobachtet werden, sind sehr variabel und nicht pathognomonisch. Immer wieder beschriebene Charakteristika, sind Merkmale einer interstitiellen Pneumonie mit Zeichnungsvermehrung im Interstitium und/oder multiplen kleinen Infiltrationsherden.

So wurde auch unter den Ebracher Patienten am häufigsten das Bild einer interstitiellen Pneumonie mit strähnig-streifiger Mehrzeichnung und/oder multiplen kleinen Entzündungsherden beschrieben. Ein großes homogenes Infiltrat, Randwinkelerguss oder Hilusinfiltration waren wesentlich seltener.

In einer Studie von H. M. Foy und Mitarbeitern genannte radiologische Merkmale, die auf eine Mykoplasmenpneumonie hindeuten, sind in erster Linie subsegmentale oder fleckige Verdichtungen („punktierte Sprengelung“). Andere in der Literatur beschriebene Merkmale, die für das Vorliegen einer Mykoplasmenpneumonie sprechen

sind zentrale Verdichtungen, einseitige Verteilung der Befunde oder ein perihiläres Infiltrat (63). Außerdem kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Beteiligung kleiner Lungenbereiche eher für das Vorliegen einer Mykoplasmenpneumonie sprechen als die Einbeziehung großer Lungenabschnitte wie z. B. gesamter Lappen. Begriffe, die zur radiologischen Charakterisierung der Mykoplasmenpneumonie benutzt worden sind, waren flaumig, fleckig oder uneinheitlich.

In einer Untersuchung von J. T. Grayston et al. traten *Mp*-Pneumonien vorwiegend unilateral auf, hatten ein fleckiges Aussehen und befanden sich in der unteren Lungenhälfte, meist hilusnah (93).

In einer anderen Untersuchung wurde am häufigsten das Bild einer peribronchialen Lungenentzündung beobachtet, die durch das Vorkommen von verdickten Bronchialschatten, streifiger interstitieller Infiltration und kleinen Bereichen mit subsegmentalen Atelektasen charakterisiert ist. Seltener beschrieben wurden plattenförmige Atelektasen, noduläre Infiltration und hiläre Lymphadenopathie (25).

4.2.5. Laborbefunde

Die Entzündungsparameter bleiben im Verlauf einer Mykoplasmeninfektion meist im physiologischen Bereich. Falls eine Abweichung vorkommt, ist diese gewöhnlich nur gering. Vor allem CRP und Leukozytenzahlen sind von geringer diagnostischer Bedeutung. Die Blutsenkungsreaktion allerdings erbringt häufiger positive Werte (E. Jacobs: persönliche Mitteilung an M. Abele-Horn; 36)

Die in Ebrach erhobenen Laborparameter waren auch nur selten pathologisch verändert. Erhöhtes CRP konnte bei 20 % der Patienten und eine Leukozytose 21% festgestellt werden, ein pulsoxymetrischer Abfall der Sauerstoffsättigung bei 25%, eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit immerhin bei 39%. Diese wurde nur bei Raum- nicht bei Kühlschranktemperatur untersucht. Die Blutgase wurden nur bei 3 Patienten bestimmt, davon hatten 2 eine respiratorische Partialinsuffizienz.

Die Relevanz der meist nur geringgradig veränderten hämatologischen Parameter ist fraglich, wobei ein möglicher Erythrozytenverlust durch Hämolyse durch Kälteagglutinine in Betracht gezogen werden sollte. Da in Ebrach in dieser Richtung keine spezifische Diagnostik erfolgte, bleibt dies spekulativ. Nur bei einem Patienten war ein erniedrigter Hb-Wert aufgefallen. Das Auftreten von respiratorischer

Partialinsuffizienz bzw. reduzierter Sauerstoffsättigung kann als Hinweis auf eine nicht zu unterschätzende Beeinträchtigung des Organismus durch den Erreger verstanden werden.

In einer Untersuchung von J. F. Hers trat nicht selten eine erhöhte BKS auf, während der Autor die Bestimmung der Leukozyten für irrelevant hält (36). In einer Studie von T. Feizi et al. über eine Mykoplasmenepidemie in Schottland konnten nur leicht erhöhte oder sogar erniedrigte Leukozytenzahlen gefunden werden (90).

4.2.6. Serologie und Polymerasekettenreaktion

Im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg erfolgt die Diagnostik einer *Mp*-Infektion als Stufendiagnostik. Zuerst wird ein Partikelagglutinationstest (PAT) als Screening durchgeführt. Bei positivem Ausfall wurde der Nachweis von spezifischen Antikörpern (IgG, IgA und IgM) mittels Westernblot zur Bestätigung angeschlossen, mit Ausnahme der ersten Ebracher Erkrankungsfälle, bei welchen der Westernblot aus finanziellen Gründen, bei zu diesem Zeitpunkt noch unklarer Situation entfiel. In einigen Fällen ist ein Direktnachweis von Mykoplasmen mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) versucht worden. Zunächst jedoch wurde das zu untersuchende Material über das Robert-Koch-Institut aus Ebrach nach Erlangen geschickt und im Landesuntersuchungsamt der Erregernachweis durch Komplementbindungsreaktion (KBR) angestrebt. Freundlicherweise sind die Untersuchungsergebnisse der Auswertung zugänglich gemacht worden.

Aus den serologischen Daten ist abzulesen, dass bei 78 Patienten mit einer *Mp*-Infektion mindestens einmal im Akutserum eine KBR durchgeführt worden ist, aber damit nur 25 Fälle (32,1%) identifiziert worden sind. Bei der Untersuchung des Akutserums mit dem PAT (Grenzwert $\geq 1:640$) wurde die Infektion bei 23 (29,5%) Patienten entdeckt. Der Westernblot hingegen lieferte im Akutserum bei 63 Patienten (80,7%) positive Ergebnisse. Bei der Untersuchung des Akut- und Rekonvaleszenzserums, die bei 46 Patienten durchgeführt wurde, konnte die Nachweisrate der Infektion gesteigert werden und betrug mit der KBR 63%, mit dem PAT (Grenzwert $\geq 1:640$) 80,4% und mit dem Westernblot 95,7%. Damit ist ersichtlich, dass weder die KBR noch der PAT zur akuten Diagnostik der *Mp*-Infektion geeignet sind. Bei Einsatz der KBR ist deren Sensitivität

von 61,1% zu gering, um eine zuverlässige Diagnose zu garantieren; bei Einsatz des PAT ist zwar die Sensitivität von 100% zufrieden stellend, aber die Spezifität von 67,7% ebenfalls zu niedrig für eine zuverlässige Diagnostik. Wie zu erwarten, werden bei Untersuchung von Akut- und Folgeseren bessere Ergebnisse erzielt. Bei diesem Vorgehen liegt die Sensitivität des PAT (Grenzwert $\geq 1:640$) bei 83,3%, die Spezifität bei 100%; entsprechend beträgt die Sensitivität der KBR 83,6% und die Spezifität 100%. Zuverlässige serologische Ergebnisse mit der KBR oder dem PAT erfordern also die Untersuchung von Folgeseren. Das scheitert in der Praxis an der fehlenden Wiedervorstellung der Patienten und damit an der Unmöglichkeit, Seren für Folgeuntersuchungen zu bekommen.

Wie oben gezeigt, erwies sich der Westernblot als beste Methode zum Nachweis der akuten *Mp*-Infektion. Aufgrund der hohen Arbeitsbelastung und des finanziellen Aufwandes konnte sich der Westernblot in der Routinediagnostik nur schwer durchsetzen. Ein guter Kompromiss erscheint daher die im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durchgeführte Stufendiagnostik. Dank der guten Sensitivität des PAT als Screeningtest und der hohen Spezifität des Westernblots als Bestätigungstest gelang die serologische Diagnostik von 78 Patienten in 83,3% aus dem Akutserum und bei Untersuchung von Folgeseren in 97,6%.

Polymerasekettenreaktion

Die PCR kam in 32 Fällen zum Einsatz und war bei 18 Patienten (56%) positiv; falsch positive Ergebnisse wurden nicht beobachtet. Es bestand eine gute Korrelation sowohl zwischen den PCR-negativen und serologisch negativen Patienten als auch zwischen den PCR-positiven und den serologisch hoch-positiven Patienten. Von 20 durchgeführten Untersuchungen bei Patienten mit einem PAT von $\geq 1:640$ war die PCR in 16 Fällen positiv und in 4 Fällen negativ. Da es schwer vorstellbar ist, dass bei Patienten mit einem PAT von $\geq 1:5260$ keine *Mp*-Infektion vorliegt, muss man hier eher von einer falsch negativen PCR-Reaktion ausgehen. Die Gründe dafür könnten in der Präanalytik liegen. Bei zu langer Transportdauer oder ungeeigneten Transportbedingungen besteht die Gefahr, dass die Keime absterben und sich dadurch der Diagnostik entziehen. Da Mykoplasmen sehr umweltlabil sind, sind ein schneller

Transport ins Labor und optimale Transportbedingungen, z. B. Transportmedien, auch für DNA-Untersuchungen unabdingbar.

4.2.7. Alters- und Geschlechterverteilung

Die Altersverteilung der Ebracher Patienten widerspiegelt die in der Literatur beschriebenen Beobachtungen nach denen das Auftreten von Mykoplasmeninfektionen sehr stark mit dem Alter variiert. Laut einer Untersuchung von H.M. Foy sind am häufigsten die Fünf- bis Neunjährigen betroffen, danach folgen die 10- bis 14-jährigen. Bei Kindern unter 5 Jahren ist die Rate der diagnostizierten Mykoplasmenpneumonien nur halb so groß, wie bei den Fünf- bis Neunjährigen, aber doppelt so groß, wie bei Erwachsenen (4, 62). Allerdings steigt die Inzidenz der Infektion im Alter zwischen 30 und 40 Jahren, meist durch Ansteckung über Schulkinder, noch einmal an (4). Es existiert die Hypothese, dass die hohen Pneumonieraten unter den jungen Schulkindern auf eine Bildung pulmonischer Infiltrate im Rahmen einer verstärkten Immunreaktion während einer Zweitinfektion zurückzuführen sind, nachdem diese Kindern durch eine Erstinfektion im Kleinkindesalter sensibilisiert worden sind (111, 112). Geringe Pneumonieraten bei älteren Jugendlichen könnten auf eine erworbene Teilimmunität schließen lassen. Diese scheint dann bei den Eltern der Schulkinder bei sehr starker Exposition nicht mehr wirkungsvoll zu sein (4). Im Alter unter 6 Monaten ist eine Mykoplasmeninfektion sehr selten. Dies deutet auf die Existenz protektiver maternaler Antikörper hin (113).

In Ebrach konnten, wie auch in der Literatur (21, 37, 115) beschrieben, kaum geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Inzidenz von *Mp*-Erkrankungen festgestellt werden. Einzig unter den bis Fünfjährigen waren die Jungen deutlich häufiger erkrankt. Ebenso war unter den Patienten mit Hautbeteiligung das männliche Geschlecht stärker vertreten. Insgesamt waren in Ebrach häufiger weibliche Patienten von der Infektion betroffen. Möglicherweise reagieren Frauen sensibler auf etwaige Symptome und konsultieren schneller einen Arzt. Ähnliche Ergebnisse erzielten H. M. Foy und ihre Kollegen in großen epidemiologischen Studien (4, 11, 18, 62, 85, sie fanden bei Erwachsenen insgesamt keine Mehrbeteiligung des einen oder anderen Geschlechts). Ausgenommen davon waren die 30- bis 40-jährigen, die vermutlich als

primäre Bezugspersonen für Schulkinder (Mütter, Grundschullehrerinnen) häufiger von Mykoplasmeninfektionen betroffen sind als Männer. Bei Kindern konnte dieselbe Autorin feststellen, dass Jungen etwas häufiger und schwerer betroffen waren als Mädchen.

4.2.8. Manifestationsformen

Die von *Mycoplasma pneumoniae* hervorgerufenen Erkrankungen betreffen vorwiegend den Respirationstrakt. Typischerweise treten vorwiegend leichtere Infektionen vor allem der oberen Atemwege auf.

Laut einer Untersuchung von W. A. Clyde Jr. sind leichte respiratorische Infektionen inklusive Pharyngitis und Tracheobronchitis am häufigsten. Pneumonien treten seltener auf. Circa ein Fünftel der *Mp*-Erkrankungen verläuft asymptomatisch, möglicherweise sind dies Reinfektionen (25). Nach einer Hochrechnung von S. Toma ist das Verhältnis von Pneumonie zu Bronchitis ausgelöst durch *Mycoplasma pneumoniae* 1:30 (154). Insgesamt kann man laut H. M. Foy davon ausgehen, dass 15 bis 20% aller Pneumonien durch *Mycoplasma pneumoniae* ausgelöst werden (66, 67). Ein Vergleich mit der Literatur zeigt, dass die in Ebrach gefundenen 38,5% Lungenentzündungen im normalen Erkrankungsspektrum anzusiedeln sind.

Die in der Literatur angegebenen Pneumonieraten variieren je nach Studienpopulation und Zeitpunkt im epidemischen Zyklus von Mykoplasmeninfektionen stark. Im Allgemeinen wird der Anteil der Pneumonien wohl eher unterschätzt, da durch zu wenige Röntgenaufnahmen zu viele Lungenentzündungen unentdeckt bleiben (20, 156). In einer Studie von H. M. Foy et al. waren bei Schulkindern etwa 13% der Mykoplasmeninfektionen Pneumonien (13). Während eines Ausbruchs in einem Ferienlager fanden C. V. Broome und Mitarbeiter Pneumonieraten von 19% (15). Während einer *Mp*-Epidemie in einem Heim für behinderte Kinder fanden Cordero und Mitarbeiter unter den Neunjährigen mit 28% die höchsten Pneumonieraten (87). Raten von bis zu 75% unter jungen Erwachsenen während Epidemien wurden in einer Untersuchung an Studenten gefunden (21). G. Biberfeld und G. Sterner ermittelten in einer Studie über Mykoplasmeninfektionen in Familien Pneumonieraten von 30% unter den Kontaktpersonen und von 51% unter allen Infizierten (20).

Die Assoziation von Mykoplasmeninfektion und Erythema multiforme ist in der Literatur beschrieben worden (2, 11, 18, 27, 78, 118). Das Auftreten von Hauterkrankungen im Zusammenhang mit *Mp*-Infektionen in Ebrach ist mit knapp 12% nicht überdurchschnittlich häufig registriert worden. In einer großen Surveillance-Studie von H. M. Foy und Mitarbeitern im Gebiet von Seattle wurde gefunden, dass 17% der Patienten mit *Mp*-Pneumonie ein Exanthem hatten. Meist trat dieses spät im Verlauf der Krankheit auf (11). In einer anderen Studie über Mykoplasmeninfektionen in Familien fand dieselbe Autorin, dass 8% der Patienten mit Entzündungen des unteren Respirationstraktes ein Exanthem entwickelten. Das Exanthem wurde hier bei Erwachsenen als makulopapulös und bei Kindern als urtikariell beschrieben. Es dauerte längstens 48 Stunden (18). In einer neueren Untersuchung von J. D. Cherry über Hautveränderungen bei *Mp*-Infektionen wurde festgestellt, dass die Erscheinungsformen stark variieren. Meist waren die Effloreszenzen nur diskret und von makulopapulösem oder vesikulärem Charakter. Vor allem Stamm und Extremitäten waren betroffen. Der Ausschlag dauerte hier zwischen 1 und 2 Wochen (27).

Eine Gelenkbeteiligung im Rahmen einer Mykoplasmeninfektion scheint selten zu sein, wurde aber schon mehrfach beschrieben (48, 94).

4.2.9. Therapie

Eine antiinfektive Therapie der von *Mycoplasma pneumoniae* hervorgerufenen Entzündungen des oberen Respirationstraktes ist meist nicht notwendig. Auch Mykoplasmenpneumonien sind in vielen Fällen selbstlimitierend und nicht lebensbedrohlich. Jedoch kann die Therapie mit adäquaten Antibiotika die Dauer der Erkrankung deutlich verkürzen und durch Verringerung der Bakterienmenge im Sputum gegebenenfalls auch die Verbreitung einschränken (1). Laut einer Untersuchung von H.M. Foy trägt die Therapie mit adäquaten Breitspektrumantibiotika allerdings nicht zur Reduktion des Trägerstatus bei (24). Das Mittel der Wahl bei einer den Respirationstrakt betreffenden Mykoplasmeninfektion ist ein Makrolid, z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin oder Roxithromycin. Daneben können auch Tetracyclin und Doxycyclin oder Chinolone wie Ciprofloxacin, Levo- und Moxifloxacin verabreicht werden. Da Mykoplasmen keine Zellwand besitzen, sind

Betalaktamantibiotika unwirksam. Zwar klingen die Symptome bald nach Therapiebeginn (mit adäquaten Antibiotika) ab, jedoch sind Rückfälle bei bis zu 10% der Patienten beschrieben, obwohl die Therapie kontinuierlich z. T. sogar über 3 Wochen fortgeführt worden ist (1). In anderen Untersuchungen wurden Rückfälle nach frühem Absetzen des Antibiotikums beschrieben (39, 107). Ob die 8 Rückfälle unter antibiotischer Therapie in unserer Studie eventuell dadurch zu Stande gekommen sind, bleibt spekulativ. Die empfohlene Dauer der Therapie richtet sich nach dem Zustand des Patienten und beträgt bei einer Pneumonie mindestens 10 bis 14 Tage (116).

Trotz adäquater antibiotischer Behandlung kann es mehr als eine Woche dauern, bis sich die radiologischen Befunde normalisieren. Auch die Anzucht des Bakteriums aus dem Sputum kann sogar noch über mehrere Wochen möglich sein. Der Grund hierfür liegt vermutlich darin, dass Mykoplasmen die Fähigkeit haben intrazellulär zu persistieren (1). In einer Untersuchung von G. I. Watson wurde Erythromycin im Vergleich zu einem Tetracyclin als deutlich besser bewertet bezüglich schnellerer Husten- und Fieberreduktion, selteneren Rückfällen, weniger langsamer Rekonvaleszenz und Verminderung der Infektiosität (39).

4.2.10. Verlauf und Erkrankungsdauer

Die Angaben zu Verlauf und Dauer der Erkrankungen der Ebracher Patienten sind leider recht unvollständig. Man kann wohl davon ausgehen, dass Patienten, die sich wieder genesen fühlten, kaum noch den Arzt konsultierten. So fehlen besonders bei unkomplizierten Verlaufsformen, welche die Mehrzahl der Fälle ausmachen, zuverlässige Daten.

In Ebrach kam es bei 36% der Patienten zu Rückfällen bzw. prolongierter Rekonvaleszenz. Diese Faktoren, langsame Rekonvaleszenz (durchschnittliche Dauer der Erkrankung 4 Wochen) (104) und Tendenz zu Rückfällen (103) werden in der Literatur als Charakteristika einer typischen Mykoplasmeninfektion genannt. Verantwortlich könnte eine Exazerbation der zellulären Immunantwort bei wiederholtem Erregerkontakt sein. Diese trägt eventuell durch Induktion einer generalisierten Entzündungsreaktion zur Entstehung postinfektiöser Komplikationen bei (105).

Die hier ermittelte Erkrankungsdauer von 20 ± 12 Tagen ist im Vergleich zu einer Untersuchung von T. Feizi, (hier dauerten die Symptome, vor allem Husten und Abgeschlagenheit noch 7 bis 10 Wochen nach Erkrankungsbeginn an, besonders bei Patienten, die gleichzeitig noch eine andere Infektion hatten) (90) eher kurz.

Bei einem Patienten, einem zehnjährigen Jungen, trat genau ein Jahr später im November 2001 nochmals eine serologisch gesicherte (PAT 1:320, positives IgA und IgG) Mykoplasmenpneumonie auf. Einen Monat zuvor war der Patient an Scharlach erkrankt. Im Jahr der Epidemie in Ebrach hatte der Junge auch an einer Mykoplasmenpneumonie (gleiche serologische Werte) gelitten. Unter Clarithromycin war die damalige Erkrankung aber komplikationslos ausgeheilt. Solche Reinfektionen sind schon von H. M. Foy beschrieben worden (34, 65) und kommen demnach genau so häufig vor, wie Primärinfektionen, können sogar schwerer verlaufen als diese. Auch E. Jacobs fand häufig Reinfektionen, sogar bei Patienten, die noch spezifische Antikörper gegen *Mycoplasma pneumoniae* hatten (105, vgl. Einleitung und Pathogenese, Interaktion mit dem Immunsystem). Es existiert also keine dauerhafte Immunität nach *Mp*-Infektionen. Das bisher beobachtete Intervall zwischen dem Auftreten der Erstinfektion und dem der Reinfektion liegt mit 3 bis 5 Jahren jedoch erheblich über dem einen Jahr in diesem Fall.

4.2.11. Komplikationen

Komplizierte Verlaufsformen beinhalten vor allem neurologische Krankheitsbilder. Solche kommen bei einem von 1000 Patienten mit *Mp*-Infektion vor (108). Ebenso gehören das Stevens-Johnson-Syndrom (47, 79, 89) Arthralgien (2, 48) oder Myokarditiden (2, 42, 68, 125), aber auch schwere pulmonale Defekte wie z. B. Bronchiolitis obliterans (51) zum Spektrum *Mp*-induzierter Erkrankungen.

In Ebrach waren bei einer Patientin neurologische Beschwerden in Form eines Guillain-Barré-Syndroms aufgetreten. Die Assoziation von Guillain-Barré-Syndrom und Mykoplasmeninfektion ist mehrfach beschrieben worden (9, 72, 73, 109, 143). Aber auch der Zusammenhang von Zytomegalievirus-Infektion und GBS ist gesichert (73, 110). Allerdings deutet in unserem Fall die Vorgeschichte mit der nachgewiesenen Mykoplasmenpneumonie eines Sohnes, dem nachfolgenden grippalen Infekt, den die Patientin selbst durchgemacht hat und dem flüchtigen Exanthem auf Mykoplasmen als

auslösendes Agens für das GBS hin. Auch das gute Ansprechen auf Erythromycin und Doxycyclin machen einen bakteriellen Ursprung der Erkrankung wahrscheinlich.

4.2.12. Ausschlussdiagnostik

Da die beobachteten Erkrankungen während der Zeit des Ausbruches von Mykoplasmeninfektionen auftraten, ist eine Beteiligung dieses Erregers am Krankheitsgeschehen wahrscheinlich. Trotzdem sind natürlich auch andere Krankheitsursachen in Erwägung zu ziehen. Überdies kommen duale Infektionen vor (6).

Bei einem zehnjährigen Jungen mit fieberhaftem Infekt und Exanthem konnten neben der positiven Mykoplasmen-serologie auch IgG und IgM gegen Parvovirus B19 nachgewiesen werden; hier könnte es sich um eine Koinfektion handeln. Wie schon erwähnt scheint die Patientin mit dem Guillain-Barré-Syndrom gleichzeitig an einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* und dem Zytomegalievirus (ZMV) gelitten zu haben. Die 3 anderen Patienten, bei denen neben *Mycoplasma pneumoniae* auch eine Infektion mit einem anderen Erreger nachgewiesen worden ist, hatten vermutlich erst eine leichtere Infektion und kurze Zeit später eine schwere Erkrankung, in deren Zusammenhang dann ein Screening gemacht wurde und Antikörper gegen 2 verschiedene Erreger nachgewiesen wurden. Eventuell war die erstere, leichtere Erkrankung durch Mykoplasmen und die folgende durch EBV bzw. Influenza oder A-Streptokokken ausgelöst worden.

Koinfektionen mit RSV und Viren der Herpesgruppe sind laut A. Bitnun häufig (6). Allerdings muss auch bedacht werden, dass in der Literatur Fälle beschrieben worden sind, in denen Mykoplasmen eine nicht-antigenspezifische Antikörperproduktion durch humane B-Zellen und somit einen Anstieg von Antikörpertitern gegen verschiedene Erreger induzieren können. Also können diese erhöhten Antikörpertiter auch das Ergebnis einer unspezifischen Aktivierung des Immunsystems durch Mykoplasmen sein, oder umgekehrt durch die Stimulation der Abwehr durch EBV erhöhte Mykoplasmenantikörpertiter ermittelt werden (9, 102).

4.2.13. Unklare Pneumonie-Fälle

Ob es sich bei den genannten 14 Patienten mit Lungenentzündung, bei denen kein Mykoplasmenachweis möglich war, um Infektionen mit diesem Erreger handelt, bleibt unklar. Zur Zeit eines Ausbruches von Mykoplasmeninfektionen ist dies nahe liegend. Besonders gilt dies bei den 7 Fällen, in denen als einzige Untersuchung eine KBR vorliegt, die negativ ausfiel. Da die Serologie, wie schon erwähnt, häufig erst später im Verlauf einer Erkrankung positiv wird, ist es gut möglich, dass in diesen Fällen eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* zugrunde lag. Auch spricht ein negativer Ausfall der PCR bei schon erwähnten Mängeln in der Präanalytik nicht gegen die Infektion.

Da die Kleinraumepidemie von Ebrach zum Untersuchungszeitpunkt schon 2 Jahre zurücklag, ist im Nachhinein nicht mehr feststellbar, ob eine zurückliegende Infektion mit diesem Erreger gerade in die Zeit des Ausbruches zu datieren ist. Da die Annahmen spekulativer Natur sind, scheinen weitere Untersuchungen nicht gerechtfertigt.

4.3. Patienten mit *Mycoplasma pneumoniae*- Infektion der Universitätskinderklinik Würzburg

4.3.1. Symptome und klinische Befunde

Wie schon unter 4.2.2. (Diskussion Symptome und klinische Befunde Ebrach) ausgeführt, wird das klinische Bild nicht durch das Vorhandensein bestimmter Symptome ausgemacht, sondern durch die Konstellation verschiedener Befunde, die an diesen Erreger denken lassen sollten.

Bei den in der Kinderklinik untersuchten Patienten lag der Mittelwert des Fiebers bei 39,3°C. Damit wird sowohl der Wert der Patienten der Ebracher Kleinraumepidemie (38,8°C) als auch der in der Literatur genannte (38,3°C, (1)) überschritten. Es ist davon auszugehen, dass in der Regel Patienten, die einer stationären Behandlung bedürfen, schwerer erkrankt sind als solche, die ambulant versorgt werden können. Außerdem

handelt es sich bei den Klinikpatienten um Kinder, die häufiger höheres Fieber als Erwachsene aufweisen. Die Ebracher Patienten dagegen waren gemischten Alters. Dies mag den doch deutlich höheren Mittelwert des Fiebers erklären.

Neben den typischen Symptomen wie Husten, Kopfschmerzen oder Rachenrötung werden unter den Klinikpatienten relativ häufig auch Erbrechen, Abgeschlagenheit, Lymphknotenschwellung und Dyspnoe beobachtet, was auf eine schwerere Erkrankung, die wohl auch zur stationären Behandlung veranlasste, hinweist. Auch kommen vor allem neurologische Komplikationen wie Hirnnervenausfälle, Meningitis oder sogar Enzephalitis vor.

Im EEG werden Potentialschwankungen resultierend aus der elektrischen Aktivität der zentralnervösen Neuronenverbände abgeleitet. Daraus ablesbar sind verschiedene Aktivitätszustände des ZNS bzw. bei Störungen innerhalb derselben als Hinweise auf mögliche zugrunde liegende Pathologien. Solche pathologischen EEG-Befunde können Allgemeinveränderungen im Sinne von Verlangsamungen z. B. bei erhöhtem intrakraniellen Druck, Intoxikation, Enzephalitis, Perfusionsstörung oder Hirnatrophie sein. Andere EEG-Pathologien wie beispielsweise Herdbefunde finden sich bei Hirntumoren, Traumata, Krampfanfällen oder auch Migräneattacken. Seit dem Aufkommen qualitativ hochwertiger bildgebender Verfahren (Computer- oder Magnetresonanztomographie) spielt das EEG hauptsächlich in der Epilepsiediagnostik eine entscheidende Rolle. Die Bedeutung des präzentroparietalen Herdbefundes im Elektroenzephalogramm (EEG) bei der Patientin (#11 in Tabelle 11) mit Meningitis ist fraglich, zumal da dieser zum Entlassungszeitpunkt nicht mehr nachweisbar war. Am wahrscheinlichsten handelt es sich entweder um eine Mitbeteiligung des Enzephalons im Sinne einer Meningoenzephalitis oder evtl. auch lediglich um einen Artefakt. In einer Untersuchung von R. J. Lerer und Mitarbeitern über zentralnervöse Komplikationen von Mykoplasmeninfektionen wird als häufigste Abnormität im EEG das Auftreten von generalisierten langsamen Wellen als Korrelat der zerebralen Beteiligung genannt, welche zum Teil noch Monate nach dem Abklingen klinischer Symptome persistierten (140). Ebenso wie der EEG-Befund der elfjährigen Patientin mit Meningitis waren die relativ unspezifischen EKG-Veränderungen bei dem 16-jährigen Patienten mit Perimyokarditis (#8 in Tabelle 11) schon nach wenigen Tagen

nicht mehr zu erkennen, sollten also daher in ihrer Aussagekraft nicht überbewertet werden. A. Pönkä beschreibt in einem Artikel über *Mp*-assoziierte Karditis, in dem der Autor auch bis dahin erschienene andere Publikationen zu diesem Thema kommentiert, beobachtete EKG-Befunde. Am häufigsten kommt es laut dieser Untersuchung zu ST-Veränderungen, hinzu kamen Überleitungsstörungen und Arrhythmien. Über die Dauer werden keine Aussagen gemacht. Aber schon die Zeit der Hospitalisierung liegt mit 24 Tagen in dieser Studie im Vergleich zu 10 Tagen in unserem Fall relativ hoch. Der Autor merkt an, dass es sich um eine ernstzunehmende Erkrankung handelt, die nicht selten mit kardialen Folgeerscheinungen einhergehen kann (125). Bei unserem Patienten kam es ebenfalls zu einer ST-Strecken-Hebung sowie peripherer Niedervoltage. Glücklicherweise genas der junge Patient recht schnell und bei Entlassung (nach 10 Tagen) waren keine abnormen Befunde vorhanden.

4.3.2. Radiologische Befunde

Auch hier ist auf die Diskussion der Daten des Ausbruchs von Ebrach (4.2.4. Radiologische Befunde) zu verweisen. Denn hier gilt ebenso, dass radiologische Charakteristika wie zum Beispiel interstitielle Zeichnungsvermehrung und/oder multiple kleine Infiltrationsherde in den unteren Lungenabschnitten einen Hinweis auf *Mycoplasma pneumoniae* als Auslöser der Erkrankung liefern können, aber nicht pathognomonisch sind.

Ob die bei einem Patienten mit Mykoplasmenpneumonie entdeckte Atelektase in direktem Kontext zur *Mp*-Infektion zu sehen ist, kann letztlich nicht definitiv geklärt werden. Da aber pathophysiologisch als Grund für die Atelektasen das die Atemwege verschließende Exsudat angenommen wird (101), sind Pneumonien neben Tumoren oder aspirierten Fremdkörpern häufige Ursachen für Atelektasen. Daher kann man auch hier von einem direkten Zusammenhang ausgehen, der übrigens auch in der Literatur (25) beschrieben wird.

In klinisch verdächtigen Fällen, in denen die einfache Röntgenthoraxaufnahme nicht zu eindeutigen Ergebnissen führt, kann über eine computertomographische Untersuchung nachgedacht werden. P. Reittner und Mitarbeiter weisen darauf hin, dass in der Computertomographie des Thorax im Vergleich zu konventionellen Aufnahmen Vorhandensein und Grad der pathologischen Veränderungen besser dargestellt werden.

So sind die lobäre Verteilung, zentrilobuläre Beteiligung und interstitielle Verschattungen im normalen Röntgenbild schwer zu erkennen, während sie in der Computertomographie meist gesehen werden (136). Allerdings ist in Anbetracht der Strahlenbelastung und limitierter therapeutischer Relevanz diese Untersuchung sicher nur in Einzelfällen vertretbar.

4.3.3. Laborbefunde

Eine große Abweichung der Entzündungsparameter von der Norm ist bei einer Mykoplasmeninfektion wie schon unter 4.2.5. (Diskussion Laborbefunde Ebrach) nicht zu erwarten. Am interessantesten dürfte die Betrachtung der Blutsenkung und speziell der Warm-Kalt-Differenz dieser sein. Unterscheidet sich die Blutsenkungsreaktion bei 4°C und bei Raumtemperatur deutlich, kann dies als Hinweis auf das Vorliegen von Kälteagglutininen gewertet werden. Es wird angenommen, dass es sich hierbei um Autoantikörper der Klasse M handelt, die gegen das I-Antigen der Erythrozytenmembran gerichtet sind und bei 4°C Erythrozyten agglutinieren. Allerdings ist das Auftreten dieser Kälteagglutinine nicht erregerspezifisch und kann somit nur als Hinweis auf das Vorliegen einer Mykoplasmen-induzierten Erkrankung gelten, keinesfalls als Beweis für eine solche. Bei 33 bis 76% der Patienten mit *Mp*-Infektion können Kälteagglutinine nachgewiesen werden (3, 64). Unter den Patienten der Universitätskinderklinik mit Mykoplasmeninfektion konnte bei 71% eine Differenz der BKS bei Raumtemperatur und bei 4°C von 20mm/h und bei 87% immerhin noch eine Differenz von 10mm/h gemessen werden.

Kälteagglutinine in hoher Konzentration können für eine Hämolyse verantwortlich sein. Dies könnte der Fall bei einem 16-jährigen Patienten mit leichter Anämie (3,65 Mio. Erythrozyten/ μ l, Hb 11g/dl, Hkt 34%) und einer Warm-Kalt-Differenz der BKS von 36mm/h (bei Raumtemperatur 79mm/h, bei 4°C 114mm/h) sein. Bei einem anderen Patienten mit erniedrigter Erythrozytenzahl ließ sich allerdings nur eine Differenz von 6mm/h zwischen der BKS bei Raum- bzw. Kühlschrankschranktemperatur feststellen. Bei den anderen Patienten mit zu wenig roten Blutzellen ist die Senkungsreaktion nicht bei 4°C untersucht worden.

Der Abfall des Sauerstoffpartialdrucks bzw. der Sauerstoffsättigung spricht für das Ausmaß der pulmonalen Einschränkung, deren Ursache bei den hier genannten

Patienten die zugrunde liegende Pneumonie sein dürfte. Die in der Blutgasanalyse gemessenen Veränderungen in Form von Erhöhung des pH-Werts und Abnahme des Kohlendioxidpartialdrucks können, erklärt durch das Krankheitsgeschehen (Fieber bei Pneumonie), im Sinne einer respiratorischen Alkalose gewertet werden. Nur bei 2 Patienten mit Pneumonie (1 Patient mit sowohl erhöhtem pH- und BE-Wert als auch Bikarbonat aber normalem Kohlendioxidpartialdruck und 1 Patient mit alleinigem Anstieg des BE-Werts) muss nach einer pathogenetischen Erklärung gesucht werden, da es sich hier wohl kaum um eine respiratorisch bedingte Störung des Säure-Basen-Haushalts handelt.

4.3.4. Serologie und Polymerasekettenreaktion

Das diagnostische Vorgehen verlief entsprechend den bereits unter 4.1. Diskussion Patienten und Untersuchungsmethoden beschriebenen Verfahren. Die KBR kam nur in Ausnahmefällen (4,6% der Patienten) zur Anwendung. Ein Nukleinsäurenachweis erfolgte aus Kostengründen nur bei 39,5% der Patienten. Partikelagglutinationstest und Westernblot wurden bei allen Patienten mindestens einmal durchgeführt.

Die serologischen Daten zeigen, dass von 108 Verdachtsfällen auf eine *Mp*-Infektion 43 bestätigt werden konnten. Das Screening mittels PAT lieferte 23,2% positive und 75% grenzwertige Ergebnisse. Der zur Bestätigung durchgeführte Westernblot war bei allen im PAT positiven Patienten ebenfalls positiv. Im Bereich der grenzwertigen Ergebnisse führte der Westernblot in 44,4% der untersuchten Fälle zum Ausschluss einer akuten Infektion und bestätigte 22,2% der im PAT grenzwertigen Seren. Die übrigen Patienten wurden aufgrund der Konstellation der Ergebnisse des Blot als zurückliegend bzw. weiter abklärungsbedürftig eingestuft und nicht einbezogen, da keine weitere Abklärung erfolgte. Daraus lässt sich wiederum die Anwendung des PAT als Screeningtest ableiten, der aber der Bestätigung mittels Blot bedarf. Der Westernblot wiederum weist einen anderen Vorteil auf: die Konstellation der Antikörper lässt Rückschlüsse auf den Infektionsstatus (akut oder zurückliegend) zu und kann somit zur adäquaten diagnostischen Einschätzung beitragen. Die Ergebnisse der PCR korrelierten gut mit denen der Serologie. Die serologisch hoch positiven Fälle konnten alle mittels PCR bestätigt werden. Die negativen Ergebnisse lassen sich am ehesten, wie schon bei den Ebracher Patienten beschrieben, auf Fehler in der Präanalytik zurückführen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die *Mp*-Infektion durch PAT und Westernblot ausreichend diagnostisch erfasst wurde, jedoch eine Bestätigung bzw. vielmehr ein früheres Erhalten der Diagnose durch eine PCR erstrebenswert erscheint.

4.3.5. Alters- und Geschlechterverteilung

Unter den Kinderklinikpatienten waren 6 im Alter unter 5 Jahren, 13 zwischen 5 und 9 Jahren, 19 zwischen 10 und 14 Jahren und 5 über 14 Jahre alt. Die gezeigten Daten weisen auf einen, im Gegensatz zu Zahlen aus der Literatur (4, 62), etwas höher liegenden Altersschwerpunkt hin. Hier sind mehr Kinder im Alter zwischen 10 und 14 Jahren erkrankt, als die sonst stärker betroffenen Fünf- bis Neunjährigen. Dass Kinder unter 5 Jahren nur halb so oft unter Mykoplasmeninfektionen leiden, wie Kinder zwischen 5 und 9 Jahren, stimmt mit oben genannten Untersuchungen von H. M. Foy überein. Vergleicht man allerdings diese Altersgruppe mit der hier am stärksten betroffenen der 10- bis 14-jährigen, so beträgt ihr Anteil nur ein Drittel.

In einer unter Punkt 4.2.7. (Diskussion Alters- und Geschlechterverteilung Ebrach) zitierten Hypothese (111, 112) werden hohe Pneumonieraten unter jungen Schulkindern auf eine Bildung pulmonischer Infiltrate im Rahmen einer verstärkten Immunreaktion während einer Reinfektion zurückgeführt, nachdem diese Kinder durch eine Erstinfektion sensibilisiert worden sind. Die Hypothese geht von höheren Pneumonieraten unter jungen Schulkindern, also vermutlich den Fünf- bis Neunjährigen aus. Da hier die etwas älteren Kinder stärker betroffen sind, müsste also die Reinfektion später stattgefunden haben. Auf jeden Fall ist zu bedenken, dass Kinder, die einer stationären Behandlung bedürfen, meist schwerer erkrankt sind. Möglicherweise steigt mit zunehmendem Alter des Kindes auch die Bereitschaft der Eltern, ihr Kind stationär behandeln zu lassen. Daneben existiert die Meinung, dass das Altersspektrum von Kindern mit schwereren, zum Beispiel neurologischen Erkrankungen, etwas höher ist, als das für milde Infektionen (8, 111).

Der hier insgesamt höhere Anteil des männlichen Geschlechts korreliert mit Ergebnissen der epidemiologischen Untersuchungen von H. M. Foy (4, 11, 18, 62, 85), die zeigten, dass unter Kindern Jungen etwas häufiger und schwerer betroffen sind, es

insgesamt jedoch keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Inzidenz der Erkrankung gibt. Im Gegensatz zu dieser Aussage steht der hier hohe Anteil der Mädchen unter Patienten mit Komplikationen. Die schwereren Erkrankungen betrafen hier eindeutig mehr das weibliche Geschlecht. Worin der Grund hierfür liegt, ist allerdings unklar.

4.3.6. Manifestationsformen

Die meisten von *Mycoplasma pneumoniae* hervorgerufenen Erkrankungen betreffen den Respirationstrakt und nehmen einen blanden Verlauf, eine Hospitalisierung ist häufig nicht indiziert (2, 4).

Kinder, die einer stationären Behandlung bedürfen leiden mit hoher Wahrscheinlichkeit unter einer schwerer verlaufenden Erkrankung. So erklärt sich auch der relativ hohe Anteil von Pneumonien (28 von 43, 65%) und von extrapulmonalen Erkrankungen. Insgesamt betrafen in erster Linie 20 von 43 (47%) Erkrankungen den Respirationstrakt und zwar fast ausschließlich den unteren. Bemerkenswert ist, dass 13 von 43 (30%) Erkrankungen extrapulmonaler Natur waren. 10 von 43 (23%) Erkrankungen waren nicht zuzuordnen, da Erkrankungen beider Gruppen kombiniert waren. Unter den 13 Manifestationsformen, die nicht die Atemwege betrafen, waren 10 neurologische Erkrankungen (23%), (vgl. Ergebnisse und Diskussion Komplikationen Klinik). Dies ist eventuell einer gewissen Selektion geschuldet, da einerseits Patienten mit außergewöhnlichen Symptomen in einer Universitätsklinik häufiger sind, andererseits vielleicht auch ein größeres Interesse daran bestand, diese Fälle zu analysieren.

Die Inzidenz der Hauterkrankungen war mit knapp 12% (5 von 43) nicht außergewöhnlich hoch und lag zwischen den von H. M. Foy beobachteten 8 und 17% (11, 18).

4.3.7. Therapie

Von den Patienten der Universitätskinderklinik mit Mykoplasmeninfektion wurden je 2 Patienten gar nicht medikamentös oder ohne Antibiotika behandelt. Dies waren Patienten mit Fazialisparese oder Vestibularisausfall bzw. Perimyokarditis. Der Patient mit Perimyokarditis wurde mit Acetylsalicylsäure behandelt und war schon am zweiten

Behandlungstag beschwerdefrei. Die Patientin mit Vestibularisausfall erhielt Prednisolon und Pentoxifyllin intravenös, die Symptomatik besserte sich kaum. 2 Patienten mit Fazialisparese erhielten keine medikamentöse Behandlung, die Beschwerden besserten sich im Verlauf des Aufenthaltes spontan. 9 Patienten erhielten eine inadäquate Antibiotikatherapie. 30 Patienten wurden mit adäquaten Antibiotika behandelt, 3 davon erst nachdem Antibiotika anderer Wirkstoffgruppen ineffektiv gewesen waren. Patienten, die mit einem gegen Mykoplasmen wirksamen Antibiotikum behandelt worden waren, waren im Mittel genauso lange in stationärer Behandlung wie Patienten ohne antibiotische Therapie, nämlich 8,5 Tage. Patienten, die ein Betalaktamantibiotikum bekommen hatten, waren etwas länger (im Mittel 9,2 Tage) im Krankenhaus. Die 3 Patienten, die erst nach inadäquater antibiotischer Therapie ein gegen Mykoplasmen wirksames Medikament erhielten, waren mit 7,3 Tagen am kürzesten in der Kinderklinik, wobei hier wahrscheinlich auch der natürliche Erkrankungsverlauf eine Rolle spielt. So scheint es, dass durch die Anwendung eines adäquaten Antibiotikums keine deutliche Verkürzung des stationären Aufenthaltes erreicht worden ist.

Dabei ist jedoch zu bedenken, dass bei diesen Werten nicht nach der Manifestationsform unterschieden wurde. Diese ist jedoch von Bedeutung, da bei akuten Infektionserkrankungen unter adäquater Behandlung meist eine rasche Entfieberung und Besserung des Allgemeinzustandes zu beobachten ist, neurologische Ausfallerscheinungen sich jedoch nur langsam zurückbilden.

Trennt man also die adäquat behandelten Patienten nach extrapulmonaler bzw. respiratorischer Erkrankung, bestätigt sich die Hypothese der längeren Erkrankungsdauer bei extrapulmonalen Manifestationsformen mit 11,7 versus 8,4 Tagen Aufenthaltsdauer bei Patienten mit rein respiratorischen Erkrankungen. Letztlich muss jedoch bei extrapulmonalen Erkrankungen auch bedacht werden, dass hier z. T. von vornherein gar nicht antibiotisch behandelt wurde oder die Symptomatik wie Fazialisparese o.ä. auch über die stationäre Behandlung hinaus fortbestand, sodass die wirkliche Erkrankungsdauer hier nicht erfasst wurde.

Dennoch kann man davon ausgehen, dass Patienten von zeitnaher Behandlung mit Makrolidantibiotika profitieren. In der Gruppe der 27 Patienten, die direkt mit einem solchen Medikament behandelt wurden, konnte bei 20 Patienten, besonders bei solchen

mit „einfacher“ Pneumonie eine gute Besserung des Allgemeinzustands beobachtet werden. Während in der Gruppe der Patienten mit „langsamer“ (3 Patienten) oder „ausbleibender“ Besserung (4 Patienten) u.a. Patienten mit Fazialisparese und Hörverlust waren. Unter diesen Gesichtspunkten muss also besonders bei Patienten mit Mykoplasmenpneumonie für eine möglichst frühe Behandlung mit Makroliden plädiert werden.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie über die Rolle von *Mycoplasma pneumoniae* als Krankheitserreger wird eine antibiotische Therapie generell empfohlen, da die Dauer respiratorischer Symptome im Vergleich zu unbehandelten Patienten doch deutlich reduziert werde (146).

Auch in der Literatur stellen die extrapulmonalen Manifestationsformen einen Sonderfall dar. Hier scheint der Effekt einer antibiotischen Therapie fraglich (7). Jedoch sind nur Fallberichte keine größeren Studien vorhanden. Besonders bei den neurologischen Manifestationsformen gibt es sowohl Fallberichte, in denen von guter Wirksamkeit (41, 43, 69) der antibiotischen Therapie gesprochen wird, als auch solche über mangelnde positive Effekte (41, 141). Außerdem existieren Berichte, in denen sich die Erkrankung ohne Therapie gut besserte (6, 144). Da die in der Literatur genannten Fallzahlen relativ gering sind, zum Teil auch keine Antibiotika verwendet wurden, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können und der natürliche Verlauf der unbehandelten Infektion unklar ist, gibt es also leider keine abschließende Erkenntnis zum Nutzen der antibiotischen Therapie bei neurologischen Beschwerden (6). Trotzdem halten es A. Bitnun et al. für richtig, in bestimmten Fällen mit liquorgängigen Antibiotika wie Chloramphenicol oder Doxycyclin zu therapieren. Und zwar bei Patienten mit kurzem Prodromalstadium der Erkrankung, da hier eventuell die direkte Invasion des Nervensystems durch den Erreger eine pathogenetische Rolle spielt. Auch bleibt die Behandlung von Kindern unsicher, bei denen man von einem immunologischen Schädigungsmechanismus des Nervensystems ausgeht.

Für oder gegen die Anwendung von Antibiotika liegen in diesen Fällen ebenfalls keine eindeutigen Daten vor. Zum Teil wird von der Effektivität von Glukokortikoiden, besonders bei frühzeitiger Gabe, berichtet (138) D. Dionisio et al. sprechen sich für den Einsatz von Glukokortikoiden gleichzeitig zusammen mit oben genannten

liquorgängigen Antibiotika aus, da dies die Überlebenschancen bei schweren Erkrankungen erhöhen könnte (43).

A. Pönkä und Mitarbeiter weisen auf den Nutzen einer Plasmapherese-Behandlung bei Polyradikulitis hin (129). Die Unkenntnis des neurologischen Schädigungsmechanismus erschwert die Therapie. Solange die Pathogenese der neurologischen Beschwerden einer Mykoplasmeninfektion nicht definitiv geklärt ist, bleibt nur der Versuch mit einem Makrolid und eventuell Glukokortikoid eine Heilung oder zumindest Linderung der Beschwerden zu erzielen.

4.3.8. Verlauf und Erkrankungsdauer

Meist verläuft eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* unkompliziert, aber langsame Rekonvaleszenz und Rückfälle sind nicht untypisch. Falls diese nicht gravierend waren, führten sie vermutlich nicht zu einer erneuten stationären Behandlung und entziehen sich damit der Untersuchung. Nur bei einer 16-jährigen Patientin sind über 7 Monate immer wieder Episoden rezidivierenden Fiebers aufgetreten. Bis auf den wiederholten Nachweis einer Mykoplasmeninfektion konnte kein pathogenetischer Hinweis gefunden werden. Bei einer schwerkranken 14-jährigen mit psychomotorischer Behinderung, *Pseudomonas-aeruginosa*-Besiedlung und rezidivierenden Aspirationspneumonien trat 3 Monate nach einer Mykoplasmenpneumonie eine Schrumpfung des Lungenmittellappens auf. Der Zusammenhang mit der Mykoplasmenpneumonie erscheint sehr fraglich.

Vermutlich überschreitet die Dauer der Erkrankung bis zur vollständigen Genesung die Aufenthaltsdauer der Patienten in der Klinik. Außerdem ist bei einigen Patienten eine gewisse Zeit verstrichen, bis sie in die Universitätskinderklinik eingewiesen wurden. Im Falle der Patientin mit rezidivierendem Fieber war 7 Monate zuvor eine Pneumonie diagnostiziert worden. Seit diesem Zeitpunkt bestanden die Beschwerden immer wieder. Eine andere Patientin hatte 5 Wochen vor ihrer stationären Behandlung wegen einer Meningitis immer wieder über Abgeschlagenheit und Kopf- und Nackenschmerzen geklagt, war aber erst bei deutlicher Verschlechterung ihres Zustandes in die Klinik gekommen. Die Zuverlässigkeit solcher retrospektiv erhobener Daten ist ohne randomisierte prospektive Vergleichswerte schwierig einzuordnen. Daher sind die

Daten, die sich mit der Dauer Krankenhausaufenthaltes beschäftigen, mit Zurückhaltung zu bewerten.

4.3.9. Komplikationen und extrapulmonale Manifestationsformen

Pathologische Veränderungen im Rahmen einer *Mp*-Infektion sind für fast alle Organsysteme beschrieben worden. Die Häufigkeit dieser extrapulmonalen Erkrankungen variiert von Studie zu Studie, könnte aber durch das besondere Interesse, welches solche Manifestationsformen auslösen, überschätzt werden. Taylor-Robinson geht beispielsweise von 5% Perimyokarditiden und 6 bis 7% neurologischen Erkrankungen unter Patienten, die wegen einer Mykoplasmeninfektion stationär behandelt werden müssen, aus. Eine Hautbeteiligung in irgendeiner Form haben laut D. Taylor-Robinson um 25% der Patienten mit Mykoplasmeninfektion, gastrointestinale Beschwerden bis zu 45% ebenso wie Myalgien, Arthralgien oder Arthritiden. Kälteagglutinine können bei der Hälfte der Patienten auftreten (2). Zu ähnlichen Zahlen kommen auch G. H. Cassell und B. C. Cole in einer Untersuchung über Mykoplasmen als Krankheitserreger. Der Beginn der extrapulmonalen Beschwerden lag in ihrer Untersuchung meist 1 bis 21 Tage nach dem der respiratorischen Erkrankung, jedoch wurden auch Patienten ohne respiratorische Symptome beobachtet (3).

Es gilt zu bedenken, dass zusammen mit den relativ häufig auftretenden Mykoplasmeninfektionen möglicherweise über zu viele, eventuell nur gleichzeitig auftretende Ereignisse berichtet wird, die in keinem kausalen Zusammenhang mit der Infektion stehen. Nicht selten wird die Verbindung zwischen Mykoplasmeninfektion und extrapulmonaler Erkrankung nur durch negativen Ausfall der Ausschlussdiagnostik belegt (1). Überdies ist die serologische Diagnostik mittels KBR, welche die Grundlage für viele, in der frühen Literatur beschriebene Fälle war, mit Kreuzreaktivität und falsch positiven Ergebnissen in Verbindung gebracht worden. Direktnachweise aus extrapulmonalen Läsionen gelangen nur selten. Deshalb sollten vor allem ältere Fallberichte, die sich auf die KBR allein stützen, nicht die einzige Diskussionsgrundlage darstellen.

Es steht dennoch außer Zweifel, dass Mykoplasmen Komplikationen, besonders auch neurologische, auslösen können (7). G. H. Cassell und B. C. Cole beschreiben am Beispiel neurologischer Komplikationen, warum es sich, ihrer Meinung nach, um mehr

als zufällige Koinzidenz handelt. So weisen sie auf die ähnliche saisonale und jährliche Verteilung sowie die in mehreren aufeinander folgenden Jahren konstante Zahl neurologischer Komplikationen bei Mykoplasmeninfektionen hin (3).

Neurologische Komplikationen sind also von einem besonderen Interesse und mit bis zu 7% unter den Patienten mit *Mp*-Infektion, die einer Hospitalisierung bedürfen, relativ häufig (122). Es gibt Berichte über Enzephalitis (6, 8, 35, 41, 43, 44, 46, 75, 97, 138, 139, 140, 141), aseptische Meningitis und Meningoenzephalitis (8, 41, 71, 74, 75, 76, 108, 122, 126, 132, 139, 141, 145), Transverse Myelitis (40, 45, 69, 98, 127, 139) oder Guillain-Barré-Syndrom (9, 41, 72, 73, 74, 97, 109, 143). Die Liquorbefunde sind variabel, meist ist die zelluläre Antwort minimal und auch der Proteingehalt nur gering erhöht, der Glucosegehalt höchstens leicht erniedrigt (1). Auch E. Maida und W. Kristoferitsch fanden kein einheitliches Muster in ihrer Studie über Liquorbefunde bei neurologischen Komplikationen einer *Mp*-Infektion, vielmehr berichten sie von gruppenspezifischen Veränderungen je nach Erkrankung. So fanden diese Autoren zum Beispiel bei Meningitispatienten einen frühen Wechsel von intrathekal synthetisiertem IgM zu IgG. Außerdem waren zu Beginn der Erkrankung die Akut-Phase-Proteine angestiegen, die Komplementfaktoren normal oder leicht erhöht, die Blut-Hirn-Schranke war gestört. Die Zellreaktion war überwiegend mononukleär. Mit Abklingen der Symptomatik normalisierten sich die Parameter. Diese Daten sprechen zusammen mit dem Fakt, dass respiratorische und neurologische Beschwerden annähernd gleichzeitig auftraten, eher für ein vom Erreger ausgelöstes Geschehen, als für einen parainfektösen Prozess (74).

Häufig wird die Diagnose durch Ausschluss anderer Ursachen und gleichzeitiges Vorhandensein eines respiratorischen Infekts mit Anstieg des Antikörpertiters gegen *Mycoplasma pneumoniae* im Serum gestellt (1). Die Beschwerden sind überwiegend reversibel, wenn die Rekonvaleszenz auch lange dauern kann. Die Gesamltalität liegt bei 10,3%. Bei schätzungsweise einem Drittel der genesenen Patienten treten bleibende neurologische Defizite auf (3). Die Pathogenese der neurologischen Schädigung ist noch unklar, sowohl immunologische Mechanismen (126, 127, 134), als auch direkte Invasion (43) oder Mikrothrombembolien (3) sind im Gespräch. Ein Neurotoxin ist für *Mycoplasma pneumoniae* im Gegensatz zu *Mycoplasma neurolyticum* noch nicht identifiziert worden. Die Therapie der neurologischen Beschwerden ist umstritten,

sowohl Antibiotika und Glukokortikoide als auch Plasmapherese kommen in Frage (vgl. Diskussion Therapie Klinik).

Zu den Patienten

Bei einem neunjährigen Mädchen mit Fazialisparese und leichtem Fieber trat nach 9 Tagen stationärer Behandlung am ganzen Körper ein juckendes Exanthem auf. Das Exanthem und die Serologie sprechen für *Mycoplasma pneumoniae* als Auslöser der Parese (Zur Assoziation von Exanthem und Mykoplasmeninfektion vgl. Diskussion Manifestationsformen Ebrach).

Eine andere Patientin mit Fazialisparese litt zusätzlich unter einer Meningitis. 10 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt hatte dieses Mädchen einen Infekt der oberen Luftwege. Sowohl die Serologie als auch der respiratorische Infekt können als Hinweis auf *Mycoplasma pneumoniae* als Verursacher der Fazialisparese gewertet werden.

Ein 14-jähriger Junge, der nur unter einer leichten Fazialisparese litt, klagte über wässrigen Durchfall. Außer der Mykoplasmen-serologie fiel kein pathogenetisch verwertbarer Befund auf.

Bei einer ebenfalls 14-jährigen Patientin mit Fazialisparese wurde man im Rahmen der Ausschlussdiagnostik auf positives Immunglobulin G gegen HSV, VZV und HHV Typ 6 aufmerksam, (jedoch kein IgM-Nachweis, keine PCR). Daher ist es schwer zu entscheiden, ob *Mycoplasma pneumoniae* oder ein Virus der Herpesgruppe verantwortlich ist. Koinfektionen scheinen nicht selten vorzukommen (vgl. Diskussion Ausschlussdiagnostik Klinik). Unter anderem beschreibt J. A. Ernster bei einem Erwachsenen mit bilateraler Fazialisparese eine akute Mykoplasmeninfektion und einen gleichzeitig erhöhten Titer von Antikörpern gegen das Zytomegalievirus. Der Autor spricht eine Theorie von G. Biberfeld und G. Sterner (33) an, die von einer eingeschränkten T-Zellfunktion während einer Mykoplasmeninfektion ausgeht (123). Durch diese Abwehrschwäche werden möglicherweise Sekundärinfektionen erleichtert. A. Bitnun und Kollegen berichten über Kinder mit Enzephalitis und Mykoplasmeninfektion. Sie fanden häufig duale Infektionen zum Beispiel auch mit

Herpesviren (6). Überdies kann auch von einer relativ hohen Durchseuchung in der Bevölkerung mit diesen Viren ausgegangen werden. Der Nachweis von IgG spricht jedoch mehr für eine zurückliegende Infektion. Ferner besteht die Möglichkeit der unspezifischen Aktivierung des Immunsystems durch Mykoplasmen (9, 102). Die erhöhten Antikörpertiter gleich mehrerer Viren einer Gruppe könnten für diese Hypothese sprechen. Es existieren hier also mehrere Hypothesen zur Pathogenese, was die definitive Klärung ausbleiben lässt.

Eine andere Patientin klagte während des stationären Aufenthaltes wegen einer Fazialisparese über Husten und Halsschmerzen. Neben der Serologie war auch die Polymerasekettenreaktion für *Mycoplasma pneumoniae* positiv. Dies spricht für *Mycoplasma pneumoniae* als Auslöser.

Bei der Siebenjährigen, die neben der Fazialisparese auch eine Trochlearisparese und eine Meningitis hatte, wurden in der körperlichen Untersuchung ein abgeschwächtes Atemgeräusch sowie feinblasige Rasselgeräusche über der Lunge auskultiert. Dies deutet gemeinsam mit der Serologie auf eine Mykoplasmen-bedingte Fazialisparese hin. Der Verdacht auf Neuroborreliose erhärtete sich nicht, allerdings schließt eine negative Serologie das Vorliegen dieser Infektion nicht definitiv aus.

In der Literatur ist die Assoziation von *Mp*-Infektion und Hirnnervenausfällen (9, 35, 41, 44, 74, 75, 97, 99, 127, 134, 137, 145) auch speziell Fazialisparesen (35, 41, 96, 123, 124, 127, 137) beschrieben. Ebenso sind Meningitiden im Rahmen von Mykoplasmeninfektionen beobachtet worden (8, 41, 71, 74, 75, 76, 122, 126, 139, 141). T. L. Rothstein und G. E. Kenny beschreiben eine 28-jährige Patientin mit Polymyositis, Myelitis transversa, aufsteigender Polyneuritis, bilateraler Optikusneuritis, Hörverlust und Fazialisparese als postinfektiöse Komplikationen einer *Mp*-Infektion (127). In einem schon zitierten Artikel von J. A. Ernster über einen 35-jährigen Patienten mit beidseitiger Fazialisparese wurde eine Zytomegalievirus- und *Mp*-Infektion gefunden (123). A. Klar und Mitarbeiter fanden bei einem erst 12 Monate alten Kind eine bilaterale Fazialisparese in Verbindung mit einer *Mp*-Infektion (124). Die Ursache der Schädigung des VII. Hirnnerven ist trotz mehrerer Hinweise auf ein

infektiöses Geschehen unklar (137). Verschiedene Erreger wie das Herpes-simplex-Virus, das Varizella-zoster-Virus, das Zytomegalievirus, das Human-Immundefizienz-Virus, das Mumps- oder Rötelnvirus genauso wie *Borrelia burgdorferi* sind mit der Erkrankung in Verbindung gebracht worden (137). In einer Untersuchung von C. Völter et al. wurde speziell bei jungen Patienten eine relativ hohe Inzidenz von Mykoplasmen-assoziierten Fazialispareesen beobachtet. Bei 24 der 91 Patienten mit Fazialisparese wurde *Mycoplasma pneumoniae* als Erreger identifiziert (96). Somit ist eine hohe Assoziation zwischen *Mp* und Fazialisparese festzustellen. Die Vielzahl der Erreger, die mit einer Fazialisparese in Verbindung gebracht werden, lassen an eine gemeinsame pathogenetische Endstrecke denken. Möglicherweise triggert die Infektion eine Polyneuropathie, die durch Kompression und Degeneration des Nervs letztlich die Störung verursacht (137).

Bei der Patientin mit Hörverlust ist eine akute Mykoplasmeninfektion gesichert. Dafür sprechen sowohl die Serologie (PAT 1:1280, IgG, IgA, IgM positiv) als auch die positive PCR. Mittels Westernblot wurde das Vorhandensein von IgG gegen *Borrelia burgdorferi* festgestellt. Da nur IgG und kein IgM nachgewiesen wurden, weist diese serologische Konstellation am ehesten auf eine zurückliegende Borrelieninfektion hin. Im Zusammenhang mit dem plötzlichen Hörverlust wird eine infektiöse Genese diskutiert. *Mycoplasma pneumoniae* und verschiedene Viren, z. B. EBV, Viren der Herpesgruppe, Zytomegalievirus, Influenza- und Parainfluenzavirus, Röteln- und Mumpsvirus stehen unter dem Verdacht verantwortlich zu sein (77). Berichte, in denen ein plötzlicher Hörverlust in Verbindung mit einer Mykoplasmeninfektion gebracht wird, existieren (77, 127, 135). Die Suche nach Masern-, Mumps- und Rötelnviren verlief bei unserer Patientin ohne Ergebnis. Sowohl die eindeutigen serologischen Ergebnisse als auch die PCR weisen auf *Mycoplasma pneumoniae* als auslösendes Agens hin.

Die elfjährige Patientin, die unter einer schweren Pneumonie und Enzephalitis litt, hatte nicht nur einen 8-fach erhöhten Antikörpertiter gegen *Mycoplasma pneumoniae* im Partikelagglutinationstest sondern auch nachweisbares IgG, IgA und IgM sowie eine positive PCR. Damit ist auch hier die akute Mykoplasmeninfektion gesichert.

Zusätzliche Hinweise darauf liefern das typische Röntgenbild des Thorax (interstitieller Zeichnungsvermehrung) und der ebenfalls typische deutliche Unterschied der Blutsenkung bei Raum- bzw. Kühlschrankschranktemperatur. Über eine Enzephalitis im Rahmen einer Mykoplasmeninfektion wird nicht selten berichtet (6, 8, 35, 41, 43, 44, 46, 71, 74, 75, 76, 97, 108, 122, 126, 138, 139, 140, 141, 145). Die Enzephalitis wird in der Literatur als häufigste zentralnervöse Komplikation einer Mykoplasmeninfektion bei Kindern genannt (8, 163). In einer Untersuchung von A. Bitnun et al. wird *Mycoplasma pneumoniae* für mindestens 7% der Enzephalitiden im Kindesalter verantwortlich gemacht, wahrscheinlich ist der Erreger sogar mit mehr als 12% der Fälle assoziiert. Bei 48 bis 64% der Patienten mit Enzephalitis sei in der Folge mit neurologischen Defiziten zu rechnen. Bei Kindern mit einem kurzen Prodromalstadium (weniger als 5 Tage) wird eine direkte Invasion des ZNS durch den Erreger postuliert. Dauert es länger als 7 Tage bis zum Beginn der Enzephalitis, werden immunologische oder thrombembolische Phänomene für wahrscheinlicher gehalten. Koinfektionen mit respiratorischen Viren oder Herpesviren sind laut dieser Studie häufig (6). Auch eine rezidivierende Enzephalitis und Pneumonie nach Mykoplasmeninfektion sind bei einem Erwachsenen schon vorgekommen (35).

Bei der 13-jährigen Patientin mit Vestibularisausfall war außer der serologisch nachgewiesenen Mykoplasmeninfektion kein ätiologischer Hinweis auszumachen. Über Funktionsverluste des kochleären Anteils des VIII. Hirnnervs gibt es, wie bei der Patientin mit Hörverlust ersichtlich, einige Berichte (77, 127, 135). Die Suche in der Literatur bezüglich eines Vestibularisausfalls war allerdings erfolglos. So bleibt nur auf die schon zitierten Artikel über Defizite im Bereich anderer kranieller Nerven im Zusammenhang mit Mykoplasmeninfektionen hinzuweisen (9, 35, 41, 44, 74, 75, 96, 97, 99, 123, 124, 127, 134, 145).

Eine Perimyokarditis entwickelte ein 16-jähriger Patient mit serologisch nachgewiesener Mykoplasmeninfektion. Die Symptomatik war sehr schnell rückläufig. Im Rahmen der Ausschlussdiagnostik fand man bei dem Jungen lediglich einen grenzwertigen Titer antinukleärer Antikörper (ANA). Die Assoziation von Mykoplasmeninfektionen und Entzündungen des Herzmuskels wird in der Literatur

beschrieben (42). In einer Untersuchung von A. Pönkä hatten 25 von 560 Patienten (4,5%) mit Mykoplasmeninfektion eine Entzündung des Herzmuskels. Wobei diese Zahl, wie der Autor anmerkt, etwas zu hoch liegen kann, da die Fälle an einem Universitätskrankenhaus beobachtet wurden und daher schwere Erkrankungen überrepräsentiert sein können (125). A. Pönkä sieht im Rahmen der Pathogenese der Karditis 3 mögliche Wege: Entweder die direkte Invasion oder eine erhöhte Koagulabilität mit Mikrothromben in den Koronarien oder ein autoimmunologisches Geschehen. Bei Letzterem verändert entweder der Erreger Teile des Herzgewebes so, dass es eine Abwehrreaktion auslöst, oder es werden Antikörper gegen den Erreger produziert, welche dann auch mit Herzgewebe kreuzreagieren (125). Solche Autoantikörper sind sowohl für zentralnervöse Strukturen (126) als auch für den mitotischen Spindelapparat (150), also auch intranukleäre Bestandteile, schon gefunden worden. Bei einem kleinen Anteil der betroffenen Patienten könnten diese auch für systemische Erkrankungen wie Lupus erythematodes oder rheumatoide Arthritis verantwortlich sein (150). Auch wenn die Mykoplasmen diagnostik der in der Literatur beschriebenen Fälle meist aus einer KBR bestand, ist der kulturelle Nachweis von *Mycoplasma pneumoniae* direkt aus dem Perikard schon gelungen (68). Für R. T. Kenny et al. steht daher die direkte Invasion im Vordergrund bei der Diskussion des zugrunde liegenden Pathomechanismus. Überdies erscheint an dieser Untersuchung interessant, dass alle Patienten gut auf eine Therapie mit Tetracyclin oder Doxycyclin reagierten (68). Dieser Fakt sollte im Rahmen der Therapieplanung Berücksichtigung finden. Somit liegt auch hier der Verdacht auf eine *Mp*-induzierte Erkrankung nahe, zumal sich die Symptome so rasch zurückbildeten. Ein erhöhter Titer antinukleärer Antikörper wurde nicht zum ersten Mal im Zuge einer Mykoplasmeninfektion beobachtet (121, 132). Ob diese eine pathogenetische Rolle spielen, ist nicht geklärt; es ist aber nicht auszuschließen, dass sie in seltenen Fällen zu systemischen Erkrankungen führen (150). Ohne weitere Hinweise auf autoimmunologisches Geschehen bleibt ihre Bedeutung jedoch ungeklärt.

Bei einem 13-jährigen Jungen wurden eine Uveitis anterior, ein nephrotisches Syndrom und Arthralgien festgestellt. Serologisch wurde eine akute Mykoplasmeninfektion nachgewiesen. Für eine solche sprach auch der unterschiedliche Ausfall der

Blutsenkung bei Raumtemperatur und 4°C. Andere Erreger wurden nicht gefunden. Die Bedeutung des grenzwertig positiven Titers antinukleärer Antikörper kann im Nachhinein nicht geklärt werden. Allerdings sind auch in der Literatur (121, 132) Fälle mit erhöhtem ANA-Titer bei Mykoplasmeninfektion vorgekommen, wie schon bei dem Patienten mit Perimyokarditis erwähnt. Die Ursache und Pathogenese eines nephrotischen Syndroms bei Kindern ist weitgehend ungeklärt. Spontane Remissionen kommen ebenso vor, wie Exazerbationen und Rückfälle. Ein bakterieller oder viraler Infekt kann der Erkrankung vorangehen, jedoch wurde kein regelmäßiger Zusammenhang beobachtet (131). Es wurde schon über verschiedene renale Komplikationen einer Mykoplasmeninfektion berichtet. Diese scheinen insgesamt nicht häufig zu sein, aber auch M. H. Said et al. beschreiben ein nephrotisches Syndrom im Rahmen einer durch *Mycoplasma pneumoniae* ausgelösten Nephritis. Der zugrunde liegende Schädigungsmechanismus ist noch nicht bekannt, ein immunologisches Geschehen wird angenommen (70). N. Akano und Mitarbeiter berichten über eine fünfjährige Patientin mit nephrotischem Syndrom nach *Mp*-Infektion. Die Autoren propagieren einen spezifischen löslichen Faktor, der die Permeabilität der glomerulären Basalmembran verändert und erklären so das Vorliegen einer Proteinurie, da weder Immunkomplexe noch andere Faktoren gefunden wurden, die auf eine antikörper- oder immunkomplexvermittelte Reaktion hätten schließen lassen (131).

Über eine Uveitis anterior in Zusammenhang mit einer Mykoplasmeninfektion gibt es nicht viele Berichte. A. Di Maria und Kollegen beschreiben eine bilaterale Uveitis anterior nach Mykoplasmenpneumonie bei einem 38-jährigen Erwachsenen (133). Eine Uveitis nach Mykoplasmenmeningitis bei einer 15-jährigen mit positivem Titer antinukleärer Antikörper beobachteten S. S. Yashar und Mitarbeiter (132). In diesem Fall besserten sich die Beschwerden nach einer 14-tägigen Doxycyclintherapie rasch. Bei dem erwachsenen Patienten, der mit topischen Glukokortikoiden und Mydriatika behandelt worden war, persistierte die Erkrankung für 2 Monate. Auch hier ist die Pathogenese nicht verstanden, direkte Invasion, hämatogene Streuung oder eine Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion sind mögliche Erklärungsvarianten (132).

Eine Gelenkbeteiligung mit Schmerzen und Schwellung besonders bei jungen Patienten kann im Zuge einer Mykoplasmeninfektion vorkommen (48, 94). Für die bei unserem Patienten in der MRT festgestellte diffuse Fasziiitis beider Unterschenkel fehlt die

Erklärung. Auch eine später durch einen Orthopäden diagnostizierte Osteochondrosis dissecans extraarticularis (Morbus Haglund Sever) trägt nicht zur Klärung bei. Insgesamt kann jedoch nicht sicher davon ausgegangen werden, dass *Mp* hier krankheitsverursachend war, oder ob vielmehr neben der vorliegenden *Mp*-Infektion ein nicht identifizierter Auslöser zu den Beschwerden des Jungen geführt hat.

Eine Polyradikulitis und Arthritis entwickelte ein zwölfjähriger Patient, nachdem er eine Woche zuvor an einem Infekt der oberen Luftwege erkrankte. Sowohl IgG als auch IgA gegen *Mycoplasma pneumoniae* waren nachweisbar, der Titer im PAT stieg von 1:80 auf 1:320 innerhalb der nächsten 9 Wochen. Nach intensiver, aber erfolgloser Suche nach alternativen Krankheitserregern blieb die Mykoplasmeninfektion der wahrscheinlichste Ursprung der Erkrankung. Wobei nicht mit letzter Sicherheit ein anderer unbekannter Auslöser für die Polyradikulitis bei vorhandener Mykoplasmeninfektion ausgeschlossen werden kann. Über eine Polyradikulitis in Zusammenhang mit einer *Mp*-Infektion gibt es Berichte (8, 74, 128, 129). Die vorteilhafte Wirkung einer Plasmapherese wird beschrieben (129). Auch die Assoziation von Arthritis und Mykoplasmeninfektion wurde beschrieben (48, 94, 130).

Ein siebenjähriges Mädchen litt unter einer Meningitis. Im Vorfeld der Erkrankung hatte die Patientin mehrmals erhöhte Temperaturen sowie Kopf- und Gliederschmerzen gehabt. Außer einer positiven Mykoplasmen-serologie wurde kein ätiologischer Hinweis gefunden. Das Vorkommen von Meningitis und besonders Meningoenzephalitis in Verbindung mit einer *Mp*-Infektion ist ein in der Literatur nicht selten beobachtetes Geschehen (8, 41, 71, 74, 75, 76, 108, 122, 126, 132, 138, 139, 140, 141, 145). In einer Untersuchung von M. Koskiniemi hatten 78% der Patienten mit Mykoplasmen-enzephalitis, der bei Kindern häufigsten zentralnervösen Manifestationsform, meningeale Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Nackensteife (8). Der Verlauf der Meningitis wird meist als mild beschrieben (8, 122, 140). Somit ist es in diesem Fall wahrscheinlich, dass das Mädchen unter einer Mykoplasmenmeningitis litt.

Wegen einer Pneumonie wurde eine fünfjährige Patientin stationär behandelt. Im Verlauf der Erkrankung wurden zusätzlich eine Otitis und Meningitis diagnostiziert. Im

Partikelagglutinationstest war eine 9-fache Titererhöhung festgestellt worden, ebenso waren IgG, IgA und IgM gegen *Mycoplasma pneumoniae* nachweisbar. Die PCR blieb negativ. Der Unterschied der Blutsenkung bei Wärme und Kälte war deutlich. Da das Erkrankungsspektrum in diesem Fall (Meningitis: siehe oben, Otitis 88) dem der von Mykoplasmen ausgelösten Infektionskrankheiten entspricht, deuten mehr Gründe auf *Mycoplasma pneumoniae* als Auslöser der Beschwerden hin als gegen diesen Erreger sprechen.

Nachdem eine 16-jährige Patientin eine Mykoplasmenpneumonie mit generalisiertem Exanthem durchgemacht hatte, wurde sie 7 Monate später wegen wiederkehrender Attacken von Fieber, Schwindel und Dyspnoe stationär zur Abklärung aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin beschwerdefrei und außer der noch immer positiven Mykoplasmen-serologie konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Im Zeitraum eines Jahres wurden wiederholt erhöhte Antikörpertiter gegen *Mp* festgestellt. Da keine Anhaltspunkte für eine andere Ursache der Erkrankung vorliegen, scheinen auch in diesem Fall Mykoplasmen verantwortlich zu sein. Eine Klärung der wiederholt erhöhten Werte der Mykoplasmen-serologie wäre wünschenswert. H. M. Foy propagiert einen chronischen Trägerstatus bei Patienten mit humoralem Immundefizit (24). Allerdings gibt es bei der hier betroffenen Patientin keinen Hinweis auf eine Abwehrschwäche. Darüber hinaus würde sich eine chronische Trägerschaft wohl eher nicht in dauerhaft positivem IgG und IgA und IgM sowie stark erhöhtem Titer im PAT ausdrücken.

4.3.10. Ausschlussdiagnostik

Im Rahmen einer Mykoplasmeninfektion wurden Koinfektionen schon öfter beobachtet (6, 71, 81, 123). A. Bitnun und Mitarbeiter aber auch andere Autoren gehen davon aus, dass diese häufig sind (6, 139, 141). Eventuell können Mykoplasmen die Funktion von humanen T-Lymphozyten einschränken und auf diese Weise Koinfektionen, seien es Neuinfektionen oder aber Reaktivierungen persistierender Erreger, auslösen (33). Welcher Mechanismus für die Immunsuppression verantwortlich ist, konnte noch nicht geklärt werden. Daneben wird in der Literatur von einer unspezifischen Aktivierung des

Immunsystems durch Mykoplasmen und konsekutiv erhöhten Antikörpertitern berichtet (9, 102).

Der positive Ausfall des Mendel-Mantoux-Tests kann sowohl auf eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*, „atypischen Mykobakterien“, als auch auf eine durchgeführte aktive Immunisierung hinweisen. Da bei unserem Patienten neben der Serologie und KBR auch die PCR für *Mycoplasma pneumoniae* sehr deutlich positiv war und auch das Röntgenbild der Lunge für *Mycoplasma pneumoniae* und gegen *Mycobacterium tuberculosis* spricht, ist hier wohl von einer Impfung oder durchgemachten Mykobakterieninfektion auszugehen und der Ausfall dieses Tests damit für das aktuelle Krankheitsgeschehen ohne Bedeutung.

Bei einem 5 Jahre alten Jungen, der unter einer Pneumonie mit eindeutig positiver Mykoplasmen-serologie litt, ist es schwer zu sagen, ob es sich bei dem im Rachenabstrich gefundenen *Haemophilus influenzae* um eine Koinfektion oder Besiedlung mit diesem Erreger handelt. *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken waren laut einer Untersuchung von J. F. P. Hers die häufigsten Keime einer bakteriellen Sekundärinfektion (36). Auch B. V. Stadel et al. weisen darauf hin, dass eine Infektion mit *Haemophilus influenzae* eine Mykoplasmeninfektion komplizieren kann (114). Aber ein Titer von 1:10240 im PAT und Nachweis von IgG, IgA und IgM gegen *Mycoplasma pneumoniae* im Westernblot weist deutlich auf eine starke Mykoplasmeninfektion hin. Die andere Patientin, bei welcher *Haemophilus*-Spezies und *Candida*-Spezies im Sputum nachweisbar waren, war ein 15-jähriges Mädchen mit einer Pneumonie. Bei dieser Patientin ist aufgrund der Vorgeschichte (Leukämie, Knochenmarkstransplantation) eine Besiedlung mit oben genannten Erregern nicht unwahrscheinlich und die Pneumonie bei deutlich positiver Serologie und PCR wohl am ehesten auf *Mycoplasma pneumoniae* zurückzuführen.

Der schwer behinderte Sechsjährige, der nach langer stationärer, auch intensivmedizinischer Behandlung aufgrund der neurologischen Verschlechterung seines Zustandes mit Atemantriebsstörungen 4 Wochen später verstarb, hatte akut eine Bronchitis mit serologischem Mykoplasmen-nachweis entwickelt. Das Vorhandensein von Pneumokokken und *Pseudomonas aeruginosa* im Trachealsekret könnte sowohl Ausdruck einer Infektion als auch einer Besiedlung sein. Ob die Bronchitis, die den

Zustand des schwer kranken Patienten noch zusätzlich verschlechterte, auf *Mycoplasma pneumoniae* zurückzuführen ist, bleibt unklar.

Bei einer zehnjährigen Patientin mit Lungenentzündung und eindeutigem Nachweis einer Mykoplasmeninfektion fanden sich im Rahmen der Ausschlussdiagnostik Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus (EBNA 1). Diese treten typischerweise erst spät im Verlauf der Erkrankung auf. Daher bleibt zu vermuten, dass die EBV-Infektion schon zurücklag. Außerdem ist von einer hohen Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Epstein-Barr-Virus auszugehen. Der hohe Titer von 1:40960 im PAT und positives IgG, A und M sowie zusätzlich der positive Ausfall der PCR sprechen also für *Mycoplasma pneumoniae* als Auslöser der Pneumonie.

4.4. Vergleich der Daten des Ausbruches von Ebrach mit denen der stationären Patienten mit Mykoplasmeninfektion

Die Daten aus der Universitätskinderklinik umfassen einen Zeitraum von mehreren Jahren und stammen von Kindern mit *Mp*-Infektion, die so schwer erkrankten, dass eine Hospitalisierung erforderlich war. In Ebrach hingegen breitete sich die *Mp*-Infektion innerhalb einiger Wochen unter einer großen Zahl von Bewohnern des Ortes aus. Zwar waren vornehmlich Kinder betroffen, aber es erkrankten in Ebrach auch Erwachsene. Der Anteil des weiblichen Geschlechtes unter Patienten mit Mykoplasmeninfektion war in dieser Untersuchung insgesamt bei den stationären Patienten niedriger aber bei Patienten mit Komplikationen höher.

In Ebrach handelte es sich um einen Ausbruch der Mykoplasmeninfektionen, der sogar dazu führte, dass eine ganze Schulklasse geschlossen werden musste. Zum Teil war die Ausbreitung der Infektion innerhalb von Familien zu beobachten. Allerdings verlief die Infektion hier meist blande. Einer stationären Behandlung bedurfte nur eine der 78 Ebracher Patienten mit Mykoplasmeninfektion, eine Frau mit neurologischen Komplikationen in Form eines Guillain-Barré-Syndroms. Die Patienten, die in die Klinik eingewiesen wurden, waren stärker von der Erkrankung beeinträchtigt, entweder

im Sinne eines schwereren Krankheitsverlaufs oder im Sinne einer selteneren Manifestationsform.

Gültigkeit bzw. Zuverlässigkeit der Daten bezüglich der Erkrankungsdauer (in Ebrach zwischen 3 und 56 Tagen, bei den Klinikpatienten zwischen einem und 28 Tagen) sind durch einige Probleme (vgl. Diskussion Erkrankungsdauer Ebrach und Klinik) beeinträchtigt. Zudem sind Erkrankungsdauer und Klinikaufenthalt nicht unbedingt identisch, da der Klinikaufenthalt vermutlich oft nur die akute Phase einer schwerwiegenden Erkrankung repräsentiert, während Prodromalstadium und vollständige Rekonvaleszenz nicht einbezogen werden. So lässt sich auch die längere Dauer der Erkrankungen in Ebrach verstehen.

In Ebrach war besonders die Untersuchung des Ausbruches mit seinen Infektionswegen bzw. der Verbreitung der Erkrankung von Interesse. Unter den Klinikpatienten hingegen waren die Manifestationsformen mit vielen, teils auch seltenen Komplikationen besonders interessant. So existieren bisher nicht viele Berichte über den Zusammenhang von Mykoplasmeninfektion und Trochlearisparese oder Vestibularisausfall. Auch Publikationen über die Schließung einer gesamten Schulklasse im Rahmen eines Ausbruches von *Mp*-Infektionen sind selten in der Literatur zu finden. Für die Rekonstruktion der Ausbreitungswege ist relativ viel Zeit bis zum Beginn der Untersuchungen vergangen, jedoch sind einige wesentliche Punkte der Infektionskette wie gemeinsames Schwimmen, Busfahren oder Fußballspielen nachzuvollziehen.

Was man jedoch aus beiden Bereichen, dem ambulanten und dem stationären, die ein wenig wie entgegengesetzte Pole ein und derselben Infektionskrankheit erscheinen mögen, ableiten kann, ist, dass bei vielen Patienten mit einer Mykoplasmeninfektion nur leichte, vor allem respiratorische Beschwerden bestehen. Seltener kommen schwerere Erkrankungen vor, welche einer stationären Behandlung zugeführt werden müssen. Allerdings können auch schwerwiegende Verläufe und seltene, vor allem neurologische Krankheitsbilder mit *Mp*-Infektionen assoziiert sein, auch ohne vorherige oder gleichzeitige respiratorische Beschwerden.

Zum Zeitpunkt des Ausbruches von Ebrach gab es keinen deutlichen, aber einen leichten Anstieg der Inzidenz von Mykoplasmeninfektionen unter Patienten der Kinderklinik, der sich im Laufe des Jahres 2001 auch noch weiter verfolgen lässt. Im Jahr 2002 sinkt die Zahl von Patienten mit Mykoplasmeninfektion, was häufig nach

einer Erkrankungswelle zu beobachten ist und mit einer verminderten Zahl von Personen, die für eine solche Infektion empfänglich sind, also verbesserten Immunität der Bevölkerung, in Zusammenhang steht. Die Hypothese (95) eines veränderten Auftretensmusters von niedriger Inzidenz mit einigen epidemischen Peaks hin zu ständig erhöhter Inzidenz ohne Peaks kann durch diese Daten nicht bestätigt werden.

5. KONSEQUENZEN UND AUSBLICK

Mycoplasma pneumoniae ist ein Bakterium, das für ein sehr breites Spektrum von Erkrankungen, welche vor allem den Respirationstrakt betreffen, verantwortlich gemacht werden kann. Eine Geschlechtsprävalenz der Mykoplasmeninfektionen wurde nicht beobachtet, jedoch existiert eine typische Altersverteilung. Vor allem Kinder und Jugendliche sind betroffen und hier besonders die Altersgruppe der Fünf- bis Neunjährigen, insgesamt seltener jüngere Kinder oder ältere Menschen. Unter den Erwachsenen leiden Personen im Alter zwischen 30 und 40 Jahren häufiger unter einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*. Sowohl sporadische Infektionen als auch Kleinraumepidemien bzw. Krankheitsausbrüche kommen vor. Häufig klagen die Patienten lediglich über leichte Symptome eines Infektes der oberen Atemwege. Selbst bei Patienten mit Pneumonie, die oft nur radiologisch diagnostiziert wird, ist der Allgemeinzustand wider Erwarten nicht stark reduziert, die klinische und laborchemische Untersuchung wenig aussagekräftig. Komplikationen jeder Art können mit oder ohne respiratorische Beschwerden auftreten. Unter den Komplikationen sind besonders Erkrankungen des Nervensystems wie Hirnnervenausfälle, Guillain-Barré-Syndrom, Meningitis oder sogar Enzephalitis zu nennen. Erkrankungsfolgen, je nach Manifestationsort, beispielsweise neurologische Defizite oder persistierende bronchiale Hyperreagibilität und Obstruktion werden beobachtet. Eine Therapie sollte aus der Applikation eines Makrolid-Antibiotikums für mindestens 10 Tage bestehen, die Anwendung von Glukokortikoiden kann zur Besserung des Gesundheitszustandes des Patienten beispielsweise bei bronchialer Hyperreagibilität beitragen. Trotzdem wird häufig über anhaltenden Husten berichtet. Rückfälle und prolongierte Erkrankungsverläufe sind nicht selten, auch bei immunkompetenten Patienten. Ebenso kommen Reinfektionen vor. Eine dauerhafte Immunität existiert also nicht. Im Gegenteil, es sind Publikationen über schwerere Erkrankungen bei zuvor sensibilisierten Personen vorhanden. Im Zusammenhang mit der Pathogenese von Mykoplasmeninfektionen sind also wohl auch autoimmunologische Phänomene von Bedeutung.

Diagnostiziert wurden Mykoplasmeninfektionen lange Zeit durch die Komplementbindungsreaktion, welche aber heute besser durch spezifischere serologische Verfahren, wie den Westernblot oder molekularbiologische Methoden, wie die Polymerasekettenreaktion ersetzt werden sollte. Der Hauptvorteile des Westernblot sind die gute Sensitivität und Spezifität sowie die Detektion der erregerspezifischen Antikörper verschiedener Klassen, wodurch die Möglichkeit besteht, zwischen akuter und abklingender Infektion zu differenzieren. Für die PCR spricht die hohe Sensitivität, die allerdings im Rahmen von Koinfektionen oder bei chronischer Trägerschaft eventuell zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann und die Möglichkeit der schnellen Diagnostik. Voraussetzung ist die korrekte Einhaltung der Präanalytik.

Letztlich lässt sich sagen, dass Mykoplasmeninfektionen häufig vorkommen, es aber keine pathognomonischen Befunde gibt, sondern nur Hinweise auf das Vorliegen einer Mykoplasmen-bedingten Erkrankung. Solche Befundkonstellationen können sein: starker, anhaltender Husten, girlandenförmiges Exanthem, eine Differenz der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Raum- bzw. Kühlschranktemperatur, radiologische Befunde wie multiple, kleinfleckige Infiltrationsherde und interstitielle Zeichnungsvermehrung im Röntgenthorax bei relativem Wohlbefinden, prolongierter Erkrankungsverlauf mit Tendenz zu Rückfällen, typisches Alter, eventuell Berichte über mehrere Personen mit ähnlichen Beschwerden im Umfeld des Patienten.

Sobald Mykoplasmen als Erreger in Betracht gezogen wurden, sollte die Verifizierung der Diagnose mittels moderner serologischer oder molekularbiologischer Verfahren kein Problem mehr darstellen.

Wie zu bemerken ist, fehlen noch viele genauere Informationen über diesen Krankheitserreger, z. B. auch Näheres zur Pathogenese, wofür Direktnachweise aus den betroffenen Regionen oder aber Informationen zur Pathogenität von Autoantikörpern wünschenswert wären. Für das klinische Handeln hingegen wäre ein Schnelltest erstrebenswert. Beide diagnostischen Fortschritte könnten Konsequenzen in der Therapie nach sich ziehen und damit die Erkrankung besser beherrschbar machen. Neben klinisch-experimentellen Arbeiten sind aber auch weitere epidemiologische Untersuchungen zu fordern, die auch speziell während Ausbrüchen der Aufdeckung der Infektionskette und etwaiger Präventivmaßnahmen und nicht zuletzt auch der Evaluierung von Neuerungen in Therapie und Diagnostik dienen könnten. Die

Installation eines flächendeckenden Surveillance-Systems würde die Qualität der erhobenen Daten verbessern und damit auf lange Sicht das Ziel erreichbar machen, die von *Mycoplasma pneumoniae* ausgelösten Erkrankungen zu beherrschen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Studie diente der retrospektiven Untersuchung des Ausbruches von *Mp*-Infektionen in Ebrach, Franken, der von Oktober des Jahres 2000 bis Februar 2001 andauerte. Ziel war es, die epidemiologischen Charakteristika, also Informationen zu Verteilung und Ausbreitungsweisen der Erkrankung, aber auch zu Symptomen und Befunden, Manifestationsformen und Komplikationen, Therapie und Diagnostik zu erhalten. Darüber hinaus sollten Erkenntnisse zu Patienten mit Mykoplasmeninfektionen, die in den Jahren 2000 bis 2003 in der Universitätskinderklinik Würzburg behandelt wurden, gewonnen und mit Daten der Patienten aus Ebrach verglichen werden.

In Ebrach bestand bei 177 Patienten der Verdacht einer akuten Mykoplasmeninfektion. Ausgehend von einer dritten Grundschulklasse, die einige Tage geschlossen werden musste, da innerhalb von 16 Tagen 9 Schüler an einer Pneumonie und 3 Schüler an einer Bronchitis erkrankt waren, hatte sich die Infektion auf insgesamt 78 Personen, vor allem Familienmitglieder, aber auch Nachbarn und Freunde der betroffenen Schüler ausgebreitet. Die meisten Patienten klagten über Husten und Fieber. In erster Linie traten Entzündungen des unteren Respirationstraktes (50% Bronchitiden, 38,5% Pneumonien) auf. Bei 9 Patienten wurde ein Exanthem beobachtet. Eine Patientin musste wegen eines Guillain-Barré-Syndroms in der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg behandelt werden.

In den Jahren 2000 bis 2003 bestand bei 125 Patienten der Universitätskinderklinik Würzburg der Verdacht auf Vorliegen einer *Mp*-Infektion. Bestätigt wurde dieser in 43 Fällen. Die Patienten waren zwischen 3 und 16 Jahre alt. Insgesamt waren etwas mehr Jungen betroffen, Komplikationen traten deutlich häufiger bei Mädchen auf. Die Patienten, die einer stationären Behandlung bedurften, wiesen schwerere Erkrankungsverläufe oder seltenere Manifestationsformen auf (65% Pneumonien, 34% Komplikationen). So wurden unter anderem 6 Patienten mit Mykoplasmen-assoziiierter Fazialisparese, 4 Patienten mit Meningitis und jeweils ein Patient mit Enzephalitis, Trochlearisparese, Vestibularisausfall, Hörverlust, Perimyokarditis und Uveitis anterior und nephrotischem Syndrom beobachtet. Pathognomonische Befunde konnten weder unter den Ebracher Patienten noch in der Kinderklinik ausgemacht werden. Vielmehr

spricht die Konstellation bestimmter Symptome und Untersuchungsergebnisse wie Husten, Fieber, relativ guter Allgemeinzustand bei radiologischem Pneumonienachweis oder Differenz der Blutsenkungsreaktion bei Raumtemperatur und 4°C für das Vorliegen einer Mykoplasmeninfektion. Eine deutliche Erhöhung der Inzidenz von Mykoplasmeninfektionen in der Kinderklinik im Zeitraum des Ausbruches von Ebrach war nicht zu verzeichnen. Dass Schüler als Überträger der Infektion in Familien und unter Spielkameraden fungieren, war bekannt, die Ausbreitung der Erkrankung innerhalb des Klassenzimmers ist jedoch selten in diesem Ausmaß beobachtet worden und verdient weitere Untersuchungen.

Festzuhalten bleibt also, dass bei der Diagnose einer Mykoplasmeninfektion mittels serologischer Methoden mit einer verzögerten Immunantwort zu rechnen ist und deshalb häufig ein Direktnachweis der Erreger mittels PCR notwendig wird. Darüber hinaus ist die Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei Raum- und Kühlschrankschranktemperatur ein einfaches Mittel, welches aber diagnostisch zusätzlich wichtige Hinweise auf eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* liefern kann. Im Gegensatz dazu erbringt die klinische Untersuchung häufig keine aussagekräftigen, diagnostisch weiterführenden Ergebnisse. Wichtig bezüglich der Therapie ist die frühzeitige und ausreichend lange (10 bis 14 Tage) Gabe von gegen Mykoplasmen wirksamen Antibiotika wie vor allem Makrolid-Antibiotika.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Baum SG. **Mycoplasma diseases: *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia.** In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995; 4th ed.; Vol 2: 1701-18.
- (2) Taylor-Robinson D. **Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update.** Clin Infect Dis 1996; 23: 671-84.
- (3) Cassell GH, Cole BC. ***Mycoplasmas* as agents of human disease.** N Engl J Med 1981; 304 (2): 80-89.
- (4) Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, Allan ID. **Long-term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*.** J Infect Dis 1979; 139: (9) 681-687.
- (5) Jacobs E, Vonski M, Oberle K, Opitz O, Pietsch K. **Are outbreaks and sporadic respiratory infections by *Mycoplasma pneumoniae* due to distinct subtypes?** Eur J Clin Infect Dis 1996; 15: 38-44.
- (6) Bitnun et al. **Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*.** Clin Infect Dis 2001; 32: 1674-84.
- (7) Broughton RA. **Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood.** Ped Infect Dis 1986; 5: 71-85.
- (8) Koskiniemi M. **CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the university of Helsinki and review.** Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl1): 52-7.
- (9) Nadkarni N, Lisak RP. **Guillain Barré syndrome with bilateral optic neuritis and central white matter disease.** Neurology 1993; 43: 842-3.
- (10) Robert-Koch-Institut. **Ein Cluster atypischer Pneumonien in einer Kindereinrichtung.** Epidemiologisches Bulletin 2002; 19: 157-9.
- (11) Foy HM, Kenny GE, McMahan R, Mansy AM, Grayston JT. ***Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an urban area. Five years of surveillance.** JAMA 1970; 214 (9): 1666-72.
- (12) Capps SC, Allen VD, Sueltmann S, Evans AS. **A community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae*.** JAMA 1968; 204 (2): 123-8].

- (13) Foy HM, Kenny GE, McMahan R, Kaiser G, Grayston JT. ***Mycoplasma pneumoniae* in the community.** Am J Epidemiol 1971; 93 (1): 55-67.
- (14) Protivinsky R. [**Epidemic occurrence of *Mycoplasma pneumonia*** (author's transl)] Prax Pneumol 1976; 30 (3): 165-9.
- (15) Broome CV, LaVenture M, Kaye HS, Davis AT, White H, Plikaytis BD, Fraser DW. **An explosive outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection in a summer camp.** Pediatrics 1980; 66 (6): 884-8.
- (16) Evatt BL, Dowdle WR, Johnson M Jr, Heath CW Jr. **Epidemic *Mycoplasma pneumonia*.** N Engl J Med 1971; 285 (7): 374-8.
- (17) Azimi PH, Koranyi KI. ***Mycoplasma pneumoniae* infections in a family: a description, with comments.** Clin Pediatr 1977; 16 (12):1138-9.
- (18) Foy HM, Grayston JT, Kenny GE, Alexander ER, McMahan R. **Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families.** JAMA 1966; 197 (11): 859-66.
- (19) Balassanian N, Robbins FC. ***Mycoplasma pneumoniae* infection in families.** N Engl J Med 1967; 277 (14): 719-25.
- (20) Biberfeld G, Sterner G. **A study of *Mycoplasma pneumoniae* infections in families.** Scand J Infect Dis 1969; 1 (1): 39-46.
- (21) Evans AS, Allen V, Sueltmann S. ***Mycoplasma pneumoniae* infections in University of Wisconsin students.** Am Rev Respir Dis 1967; 96 (2): 237-44.
- (22) Oderda G, Kraut JR. **Rising antibody titer to *Mycoplasma pneumoniae* in acute pancreatitis.** Pediatrics 1980; 305-6.
- (23) Center for Disease Control and Prevention (CDC) **Outbreaks of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection-Ohio, Texas, and New York, 1993.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42 (48): 931, 937-9.
- (24) Foy HM. **Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients.** Clin Infect Dis. 1993; 17 Suppl 1: S37-46.
- (25) Clyde WA, Jr. **Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections.** Clin Infect Dis 1993; Suppl 1: S32-36.

- (26) Jacobs E. **Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: a critical review of current procedures.** Clin Infect Dis 1993; 17 Suppl 1: S79-82.
- (27) Cherry JD. **Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections.** Clin Infect Dis 1993; 17 Suppl 1: S47-51.
- (28) Hyde TB, Gilbert M, Schwartz SB, Zell ER, Watt JP, Thacker WL, Talkington DF, Besser RB. **Azithromycin prophylaxis during a hospital outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.** J Infect Dis 2001; 183: 907-12.
- (29) Sabato AR, Martin AJ, Marmion BP, Kok TW, Cooper DM. ***Mycoplasma pneumoniae*: acute illness, antibiotics, and subsequent pulmonary function.** Arch Dis Child 1984; 59 (11): 1034-7.
- (30) Kjellman B. **Pulmonary function in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.** Infection 1976; 4 (Suppl 1): 71-4.
- (31) Dierckx JP, Gillard C. **The results of pulmonary function tests in patients infected with *Mycoplasma pneumoniae*.** Infection 1976; 4 (1 Suppl): 68-70.
- (32) Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, Allan ID, van Belle G. **Naturally acquired immunity to pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*.** J Infect Dis 1983; 147 (6): 967-73.
- (33) Biberfeld G, Sterner G. **Effect of *Mycoplasma pneumoniae* on cell-mediated immunity.** Infection 1976; 4 (Suppl 1): 17-20.
- (34) Foy HM, Kenny GE, Sefi R, Ochs HD, Allan ID. **Second attacks of pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*.** J Infect Dis 1977; 135 (4): 673-7.
- (35) Burman LG, Lofgren S. **Recurrent pneumonia and encephalitis due to *Mycoplasma pneumoniae*.** Scand J Infect Dis 1979; 11 (2): 170-2.
- (36) Hers JF. **Clinical aspects of infection with *Mycoplasma pneumoniae*.** Proc R Soc Med 1968; 61 (12): 1325-30.
- (37) Rastawicki W, Jagielski M, Gierczynski R. **Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Poland: 28 years of surveillance in Warsaw, 1970-1997.** Eurosurveillance 1998; 99-100.
- (38) Meyers LA, Newman MEJ, Martin M, Schrag S. **Applying network theory to epidemics: control measures for *Mycoplasma pneumoniae* outbreaks.** Emerging Infectious Diseases 2003; 9 (2): 204-8.

- (39) Watson GI. **The treatment of *Mycoplasma pneumoniae* infections.** Scott Med J 1977; 22 (5): 361-5.
- (40) MacFarlane PI, Miller V. **Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Arch Dis Child 1984; 59 (1): 80-2.
- (41) Thomas NH, Collins JE, Robb SA, Robinson RO. ***Mycoplasma pneumoniae* infection and neurological disease.** Arch Dis Child 1993; 69 (5): 573-6.
- (42) De Vos M, Van der Straeten M, Druyts E. **Myocarditis and severe bilateral bronchopneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*.** Infection 1976; 4 (Suppl 1): 60-3.
- (43) Dionisio D, Valassina M, Mata S, Rossetti R, Vivarelli A, Esperti FC, Benvenuti M, Catalani C, Uberti M. **Encephalitis caused directly by *Mycoplasma pneumoniae*.** Scand J Infect Dis 1999; 31 (5): 506-9.
- (44) Fisher RS, Clark AW, Wolinsky JS, Parhad IM, Moses H, Mardiney MR. **Postinfectious leukoencephalitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Arch Neurol 1983;40 (2): 109-13.
- (45) Cotter FE, Bainbridge D, Newland AC. **Neurological deficit associated with *Mycoplasma pneumoniae* reversed by plasma exchange.** Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 286 (6358): 22.
- (46) Gerber AC, Lutschg J, Schaad UB. **(Brainstem encephalitis and vesicular exanthema caused by *Mycoplasma pneumoniae*)** Schweiz Med Wochenschr 1984; 114 (31-32): 1100-2.
- (47) Levy M, Shear NH. ***Mycoplasma pneumoniae* infections and Stevens-Johnson syndrome. Report of eight cases and review of the literature.** Clin Pediatr 1991; 30 (1): 42-9.
- (48) Jones MC. **Arthritis and arthralgia in infection with *Mycoplasma pneumoniae*.** Thorax 1970; 25 (6): 748-50.
- (49) Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. ***Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Asthma, Effect of clarithromycin.** Chest 2002; 121 (6): 1782-8.
- (50) Chu HW, Honour JM, Rawlinson CA, Harbeck RJ, Martin RJ. **Hygiene hypothesis of asthma. A murine asthma model with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Chest 2003; 123: 390.

- (51) Wachowski O, Demiracka S, Müller KM, Scheurlen W. ***Mycoplasma pneumoniae* associated organising pneumonia in a 10 year old boy.** Arch Dis Child 2003; 88: 270-2.
- (52) Hu PC, Clyde WA, Collier AM. **Conservation of mitogenic *Mycoplasma* antigens.** Isr J Med Sci 1984; 20: 916-9.
- (53) Kahane I. **In vitro studies on the mechanism of adherence and pathogenicity of *Mycoplasmas*.** Isr J Med Sci 1984; 20: 874-7.
- (54) Sasaki T, Bonissol C, Stoiljkovic B, Ito K. **Demonstration of cross-reactive antibodies to *Mycoplasmas* in human sera by ELISA and immunoblotting.** Microbiol Immunol 1987; 31 (7): 639-48.
- (55) Kenny GE, Cartwright FD. **Immunoblotting for determination of the antigenic specificities of antibodies to the *Mycoplasmatales*.** Isr J Med Sci 1984; 20 (10): 908-11.
- (56) Dussaix E, Slim A, Tournier P. **Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and complement fixation test for detection of *Mycoplasma pneumoniae* antibodies.** J Clin Pathol 1983; 36 (2): 228-32.
- (57) Brunner H, Feldner J, Brecht W. **Effect of monoclonal antibodies to the attachment-tip on experimental *Mycoplasma pneumoniae* infection of hamsters. A preliminary report.** Isr J Med Sci 1984; 20 (10): 878-81.
- (58) Daxboeck F, Kircher K, Krause R, Heinzl H, Wenisch C, Stanek G. **Effect of age on antibody titer to *Mycoplasma pneumoniae*.** Scand J Infect Dis 2002; 34 (8): 577-9.
- (59) Abele-Horn M, Busch U, Nitschko H, Jacobs E, Bax R, Pfaff F, Schaffer B, Heesemann J. **Molecular approaches to diagnosis of diseases due to *Mycoplasma pneumoniae*.** J Clin Microbiol 1998; 36 (2): 548-551.
- (60) Dorigo-Zetsma JW, Wilbrink B, Van der Nat H, Bartelds AIM, Heijnen MLA, Dankert J. **Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs.** J Infect Dis 2001; 183: 675-8.
- (61) Jacobs E, Bennewitz A, Brecht W. **Reaction pattern of human anti-*Mycoplasma pneumoniae* antibodies in enzyme-linked immunosorbent assays and immunoblotting.** J Clin Microbiol 1986; 23 (3): 517-22.

- (62) Foy HM, Alexander ER. ***Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood.** Adv Pediatr 1969; 16: 301-23.
- (63) Foy HM, Loop J, Clarke ER, Mansy AW, Spence WF, Feigl P, Grayston JT. **Radiographic study of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.** Am Rev Respir Dis 1973; 108 (3): 469-74.
- (64) Abele-Horn M. [Cold agglutinins in *Mycoplasma pneumoniae*] Dtsch Med Wochenschr 1993; 118 (11): 400.
- (65) Foy HM, Nugent CG, Kenny GE, McMahan R, Grayston JT. **Repeated *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia after 4 and one-half years.** JAMA 1971; 216 (4): 671-2.
- (66) Foy HM. ***Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: current perspectives.** Clin Infect Dis. 1999; 28 (2): 237.
- (67) Foy HM, Allan ID. **Frequency of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.** Lancet 1982; 1 (8268): 392.
- (68) Kenney RT, Li JS, Clyde WA, Wall TC, O'Connor CM, Campbell PT, Van Trigt P, Corey GR. ***Mycoplasmal* pericarditis: evidence of invasive disease.** Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl1): 58-62.
- (69) Abele-Horn M, Franck W, Busch U, Nitschko H, Roos R, Heesemann J. **Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Clin Infect Dis 1998; 26 (4): 909-12.
- (70) Said MH, Layani MP, Colon S, Faraj G, Glastre C, Cochat P. ***Mycoplasma pneumoniae*-associated nephritis in children.** Pediatr Nephrol 1999; 13 (1): 39-44.
- (71) Carstensen H, Nilsson KO. **Neurological complications associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in children.** Neuropediatrics 1987; 18 (1): 57-8.
- (72) Goldschmidt B, Menonna J, Fortunato J, Dowling P, Cook S. ***Mycoplasma* antibody in Guillain-Barre syndrome and other neurological disorders.** Ann Neurol 1980; 7 (2): 108-12.
- (73) Boucquey D, Sindic CJ, Lamy M, Delmee M, Tomasi JP, Laterre EC. **Clinical and serological studies in a series of 45 patients with Guillain-Barre syndrome.** J Neurol Sci 1991; 104 (1): 56-63.

- (74) Maida E, Kristoferitsch W. **Cerebrospinal fluid findings in *Mycoplasma pneumoniae* infections with neurological complications.** Acta Neurol Scand 1982; 65 (5): 524-38.
- (75) Bencina D, Dovc P, Mueller-Premru M, Avsic-Zupanc T, Socan M, Beovic B, Arnez M, Narat M. **Intrathecal synthesis of specific antibodies in patients with invasion of the central nervous system by *Mycoplasma pneumoniae*.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19 (7): 521-30.
- (76) Socan M, Ravnik I, Bencina D, Dovc P, Zakotnik B, Jazbec J. **Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae*.** Clin Infect Dis 2001; 32 (2):E31-5. Epub 2000.
- (77) Garcia Berrocal JRG, Ramirez-Camacho R, Portero F, Vargas JA. **Role of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infection in idiopathic sudden sensorineural hearing loss.** Acta Otolaryngol 2000; 120 (7): 835-9.
- (78) Welch KJ, Burke WA, Irons TG. **Recurrent erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae*.** J Am Acad Dermatol 1987; 17 (5 Pt 1): 839-40.
- (79) Cannell H, Churcher GM, Milton-Thompson GJ. **Stevens-Johnson syndrom associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Br J Dermatol 1969; 81 (3): 196-9.
- (80) Tanaka H, Koba H, Honma S, Sugaya F, Abe S. **Relationships between radiological pattern and cell-mediated immune response in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.** Eur Respir J 1996; 9 (4): 669-72.
- (81) Baer G, Engelcke G, Abele-Horn M, Schaad UB, Heininger U. **Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22 (12):742-5. Epub 2003.
- (82) Bernet C, Garret M, De Barbeyrac B, Bebear C, Bonnet J. **Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by using the polymerase chain reaction.** J Clin Microbiol 1989; 27 (11): 2492-6.
- (83) Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, Hatfield J, Iglehart J, Rogers BB, Patel P, Cassell G, McCracken GH, Ramilo O. ***Mycoplasma pneumoniae* induces chronic respiratory infection, airway hyperreactivity and pulmonary inflammation:**

- a murine model of infection-associated chronic reactive airway disease.** Infect Immun 2002.; 70 (2): 649-54.
- (84) Jacobs E, Bartl A, Oberle K, Schiltz E. **Molecular mimicry by *Mycoplasma pneumoniae* to evade the induction of adherence inhibiting antibodies.** J Med Microbiol 1995; 43 (6): 422-9.
- (85) Alexander ER, Foy HM, Kenny GE, Kronmal RA, McMahan R, Clarke ER, MacColl WA, Grayston JT. **Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*.** New England J Med 1966; 275: 131-6.
- (86) Baernstein HD, Trevisani E, Axtell S, Quilligan JJ. ***Mycoplasma pneumoniae* in children's respiratory infections.** J Pediatr 1965; 66 (5): 829-37.
- (87) Cordero L, Cuadrado R, Hall CB, Horstmann DM. **Primary atypical pneumonia: An epidemic caused by *Mycoplasma pneumoniae*.** J Pediatr 1967; 71 (1): 1-12.
- (88) Rifkind D, Chanock R, Kravetz H, Johnson K, Knight V. **Ear involvement and primary atypical pneumonia following inoculation of volunteers with eaton agent.** Am Rev Resp Dis 1962; 85 (4): 479-89.
- (89) Foy HM, Kenny GE, Koler J. ***Mycoplasma pneumoniae* in Stevens-Johnson's-Syndrome.** Lancet 1966; 2: 550-1.
- (90) Feizi T, MacLean H, Sommerville RG, Selwyn JG. **Studies on an epidemic of respiratory disease caused by *Mycoplasma pneumoniae*.** Brit Med J 1967; 1: 457-60.
- (91) Andrews CE, Hopewell P, Burrell RE, Olson NO; Chick EW. **An epidemic of respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae* in a civilian population.** Am Rev Resp Dis 1967; 95: 972-9.
- (92) Sterner G, De Hevesy G, Tunewall G, Wolontis S. **Acute respiratory illness with *Mycoplasma pneumoniae*.** Act Paed Scand 1966; 55: 280-6.
- (93) Grayston JT, Alexander ER, Kenny GE, Clarke ER, Fremont JC, MacColl WA. ***Mycoplasma pneumoniae* infections.** JAMA 1965; 191 (5): 369-74.
- (94) Lambert HP. **Syndrome with joint manifestations in association with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Brit Med J 1968; 3: 156-7.

- (95) Rastawicki W, Kaluzewski S, Jagielski M, Gierczynski R. **Changes in the epidemiological pattern of *Mycoplasma pneumoniae* infections in poland.** Eur J Epidem 2003; 18: 1163-4.
- (96) Völter C, Helms J, Weissbrich B, Rieckmann P, Abele-Horn M. **Frequent detection of *Mycoplasma pneumoniae* in bell's palsy.** Eur Arch Otorhinolaryng 2003; online.
- (97) Pfausler B, Engelhardt K, Kampfl A, Spiss H, Taferner E, Schmutzhard E. **Post-infectious central and peripheral nervous system diseases complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of three cases and review of the literature.** Eur J Neurol 2002; 9 (1): 93-6.
- (98) Goebels N, Helmchen C, Abele-Horn M, Gasser T, Pfister HW. **Extensive myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: magnetic resonance imaging and clinical long-term follow-up.** J Neurol 2001; 248 (3): 204-8.
- (99) Sotgiu S, Pugliatti M, Rosati G, Deiana GA, Sechi GP. **Neurological disorders associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Eur J Neurol 2003; 10 (2): 165-8.
- (100) Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. **Late abnormal findings on high resolution computed tomography after *Mycoplasma pneumoniae*.** Pediatrics 2000; 105 (2): 372-8.
- (101) Clyde WA, Jr. **Infections of the respiratory tract due to *Mycoplasma pneumoniae*.** In: Chernick V.: Disorders of the respiratory tract in children. WB Saunders 1990 Philadelphia 5th ed.; 123: 403-12.
- (102) Biberfeld G. **Activation of human lymphocyte subpopulations by *Mycoplasma pneumoniae*.** Scand. J. Immunol 1977; 6: 1145-50.
- (103) Harding HB, Snyder RA. **The epidemiology of Primary Atypical Pneumonia.** Arch Intern Med 1960; 105: 217-32.
- (104) Jansson E, Wagner O, Stenström R, Klemola E, Forssell P. **Studies on Eaton PPLO Pneumonia.** Brit Med J 1964; 1: 142-5.
- (105) Jacobs E. ***Mycoplasma* infections of the human respiratory tract.** Wien Klin Wochenschr 1997, 109 (14-15): 574-7.

- (106) Bebear C, De Barbeyrac B, Bebear CM, Renaudin H, Allery A. **New developments in diagnostic and treatment of *Mycoplasma* infections in humans.** Wien Klin Wochenschr 1997, 109 (14-15): 594-9.
- (107) Finland M. **Antimicrobial treatment for viral and related infections.** New Engl J Med 1952, 247 (9): 317-25.
- (108) Yesnick L. **Central nervous system complications of Primary Atypical Pneumonia.** Arch Intern Med 1956; 97: 93-8.
- (109) Steele JC, Gladstone RM, Thanasophon S, Fleming PC. ***Mycoplasma pneumoniae* as a determinant of the Guillain-Barré-Syndrome.** Lancet 1969, 2: 710-3.
- (110) Schmitz H, Enders G. **Cytomegalovirus as a frequent cause of Guillain-Barré-Syndrome.** J Med Virol 1977, 1: 21-7.
- (111) Fernald GW, Collier AM, Clyde WA. **Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children.** Pediatrics 1975, 55 (3): 327-35.
- (112) Brunner H, Horswood RL, Chanock RM. **More sensitive methods for the detection of antibody to *Mycoplasma pneumoniae*.** J Infect Dis 1973, 127 S: 52-5.
- (113) Weiser OL, Higaki HH, Nolte LB. ***Mycoplasma pneumoniae* complement fixing antibody titres at birth.** Am J Clin Pathol 1967; 47 (5): 641-2.
- (114) Stadel BV, Foy HM, Nuckolls JW, Kenny GE. ***Mycoplasma pneumoniae* infection followed by *Haemophilus influenzae* pneumonia and bacteremia.** Am Rev Resp Dis 1975; 112: 131-3.
- (115) Cherry JD, Ching N. ***Mycoplasma* and *Ureaplasma* infections.** In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric infectious diseases. Saunders 5th ed., Vol 2: 2516-47.
- (116) Heininger U, Abele-Horn M, Leiz S, Nadal D, Wintergerst U. **Mykoplasmen-Infektionen.** In: DGPI-Handbuch, Futuramed, 2003, 4. Auflage.
- (117) Mezarina KB, Huffmire A, Core J, Gershman K, Hoffman R. **Outbreak of community acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*.** Colorado 2000. MMWR Rep 2000; 50 (12): 227-30.

- (118) Lyell A, Gordon AM, Dick HM, Sommerville RG. **The role of *Mycoplasma pneumoniae* infection in erythema multiforme.** Proc R Soc Med 1968; 61 (12): 1330-32.
- (119) Fernald GW. **Role of host response in *Mycoplasma pneumoniae* disease.** J Infect Dis 1973, 127 S: 55-8.
- (120) Feizi T, MacLean H, Sommerville RG, Selwyn JG. **An epidemic of respiratory disease caused by *Mycoplasma pneumoniae*.** Proc R Soc Med 1966, 59 (11 part 1): 1109-12.
- (121) Jansson E, Essen R v, Tuuri S. ***Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Helsinki 1962-1970.** Scand J Infect Dis 1971; 3: 51-54.
- (122) Sterner G, Biberfeld G. **Central nervous system complications of *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Scand J Infect Dis 1969; 1: 203-8.
- (123) Ernster JA. **Bilateral facial nerve paralysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Ear Nose Throat 1984; 63: 585-90.
- (124) Klar A, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Branski D. **Bilateral Bell's palsy due to *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Isr J Med Sci 1985; 21: 692-4.
- (125) Pönkä A. **Carditis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Acta Med Scand 1979; 206: 77-86.
- (126) Biberfeld G. **Antibodies to brain and other tissues in cases of *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Clin exp Immunol 1971; 8: 319-33.
- (127) Rothstein TL, Kenny GE. **Cranial neuropathy, myeloradiculopathy and myositis – complications of *Mycoplasma pneumoniae* infections.** Arch Neurol 1979, 36: 476-77.
- (128) Endtz LJ, Hers JFP. ***Mycoplasma pneumoniae* polyradiculitis.** Lancet 1970, 1 (7642): 358.
- (129) Pönkä A, Bonsdorff Mv, Färkkilä M. **Polyradiculitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* reversed by plasma exchange.** Brit Med J 1983, 286: 475-6.
- (130) Naraqi S, Kabins SA. ***Mycoplasma pneumoniae* monoarticular arthritis.** Ped 1973; 83 (4): 621-3.

- (131) Akano N, Yoshioka K, Matsui K, Takemura T, Matsubara K, Maki S. **Transient massive proteinuria associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Am J Kidney Dis 1991; 18 (1): 123-5.
- (132) Yashar SS, Yashar B, Epstein E, Viani RM. **Uveitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* meningitis.** Acta Ophthal Scand 2001; 79: 100-1.
- (133) Di Maria A, Ruberto G, Redaelli C, Gualtieri G. **Anterior uveitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a case report.** Acta Ophthal Scand 1999; 77: 349-50.
- (134) Fink CG, Butler L. **A cranial nerve palsy associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Brit J Ophthal 1993; 77: 750-1.
- (135) Okada T, Kato I, Miho H, Minami S, Kinoshita H, Akao I, Kenmochi M, Miyabe S, Takeyama I. **Acute sensorineural hearing loss caused by *Mycoplasma pneumoniae*.** Acta Otolaryngol (Stockh) 1996; Suppl 522: 22-5.
- (136) Reittner P, Müller NL, Heynemann L, Johkoh T, Park JS, Lee KS, Honda O, Tomiyama M. ***Mycoplasma pneumoniae* pneumonia- radiographic and high-resolution ct features in 28 patients.** AJR 2000; 174: 37-41.
- (137) Morgan M, Nathwani D. **Facial palsy and infection: the unfolding story.** Clin Infect Dis 1992; 14: 263-71.
- (138) Sheth RD, Goulden KJ. ***Mycoplasma pneumoniae* associated encephalitis: extension of the clinical spectrum.** Ann Neurol 1992, Sept; 32 (3): 448-9.
- (139) Lind K, Zoffmann H, Larsen SO, Jessen O. ***Mycoplasma pneumoniae* infection associated with affection of the central nervous system.** Acta Med Scand 1979; 205: 325-32.
- (140) Lerer RJ, Kavalsky SM. **Central nervous system disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Pediatrics 1973, 52 (5): 658-668.
- (141) Pönkä A. **Central nervous system manifestations associated with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infection.** Scand J Infect Dis 1980; 12: 175-84.
- (142) Thomas L. **Circulating antibodies and human disease- with a note on primary atypical pneumonia.** New Engl J Med 1964; 270 (22): 1157-59.
- (143) Hodges GR, Perkins RL. **Landry-Guillain-Barré-Syndrom associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.** JAMA 1969; 210 (11): 2088-90.

- (144) Nagayama Y, Sakurai N, Tamai K, Niwa A, Yamamoto K. **Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from pleural fluid and/or cerebrospinal fluid: report of four cases.** Scand J Infect Dis 1987; 19: 521-4.
- (145) Smith C, Sangster G. ***Mycoplasma pneumoniae* meningoencephalitis.** Scand J Infect Dis 1972; 4: 69-71.
- (146) Waites KB, Talkington DF. ***Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen.** Clin Microbiol Rev 2004; 17 (4): 697-728.
- (147) Hu PC, Collier AM, Baseman JB. **Interaction of virulent *Mycoplasma pneumoniae* with hamster tracheal organ culture.** Infect Immun 1976; 14 (1): 217-24.
- (148) Powell DA, Hu PC, Wilson M, Collier AM, Baseman JB. **Attachment of *Mycoplasma pneumoniae* to respiratory epithelium.** Infect Immun 1976; 13 (3): 956-66.
- (149) Brunner H, Greenberg HB, James WD, Horswood RL, Couch RB, Chanock RM. **Antibody to *Mycoplasma pneumoniae* in nasal secretions and sputa of experimentally infected human volunteers.** Infect Immun 1973; 8 (4): 612-20.
- (150) Lind K, Hoier-Madsen M, Wiik A. **Autoantibodies to the mitotic spindle apparatus in *Mycoplasma pneumoniae* disease.** Infect Immun 1988; 56 (3): 714-5.
- (151) Chanock RM, Rifkind D, Kravetz HM, Knight V, Johnson KM. **Respiratory disease in volunteers infected with Eaton agent: A preliminary report.** Proc Natl Acad Sci 1961; 47: 887-90.
- (152) Chanock RM, Hayflick L, Barile MF. **Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO.** Proc Natl Acad Sci 1962; 48: 41-9.
- (153) Chanock RM, Dienes L, Eaton MD, Edward DG, Freundt EA, Hayflick L, Hers JF, Jensen KE, Liu C, Marmion BP, Morton HE, Mufson MA, Smith PF, Somerson NL, Taylor-Robinson D. ***Mycoplasma pneumoniae*: Proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent).** Science 1963; 140: 662.
- (154) Toma S. **Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from respiratory tract specimens in Ontario.** Can Med Assoc J 1987; 137: 48-50.

- (155) Hirschberg L, Holme T, Krook A. **Human antibody response to the major adhesin of *Mycoplasma pneumoniae*: Increase in titres against synthetic peptides in patients with pneumonia.** APMIS 1991; 99: 515-20.
- (156) Noah ND. ***Mycoplasma pneumoniae* infection in the United Kingdom: 1967-73.** Brit Med J 1974; 2: 544-6.
- (157) Eaton MD, Meiklejohn G Van Herick W. **Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. I A filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryos.** J Exp Med 1944; 79: 649-67.
- (158) Eaton MD, Meiklejohn G, Van Herick W, Corey M. **Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. II Properties of the virus isolated and propagated in chick embryos.** J Exp Med 1945; 82: 317-28.
- (159) Eaton MD, Van Herick W, Meiklejohn G. **Studies on primary atypical pneumonia. III Specific neutralization of the virus by human serum.** J Exp Med 1945; 82: 329-42.
- (160) Liu C, Eaton MD, Heyl JT. **Studies on primary atypical pneumonia. II Observations concerning the development and immunological characteristics of antibody in patients.** J Exp Med 1957; 109: 545-56.
- (161) Kleemola M, Kayhty. **Increase in titres of antibody to *Mycoplasma pneumoniae* in patients with purulent meningitis.** J Infect Dis 1982; 146 (2): 284-8.
- (162) Elford WJ. **Ultrafiltration methods and their application in bacteriological and pathological studies.** Br J Exp Pathol 1929; 10: 126.
- (163) Lethokoski-Lethiniemi E, Koskiniemi ML. ***Mycoplasma pneumoniae* encephalitis: a severe entity in children.** Pediatr Infect Dis J 1989; 8 (9): 651-3.
- (164) Nocard E, Roux ER. **Le microbe de la peripneumonie.** Ann Inst Pasteur Paris 1898; 12: 240-62.
- (165) Dienes L, Edsall G. **Observations of the L-organism of Klieneberger.** Proc Soc Exp Biol Med 1937; 36: 740-44.
- (166) Klieneberger E. **The natural occurrence of pleuropneumonia-like organism in apparent symbiosis with *Streptococcus moniliformis* and other bacteria.** J Pathol bacteriol 1935; 40: 93-105.

- (167) Razin S. **Structure and function in *Mycoplasma***. Ann Rev Microbiol 1969; 23: 317-356.
- (168) Hilbert H, Himmelreich R, Plagens H, Herrmann R. **Sequence analysis of 54 kb from the genom of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae* comprising the dnaA region, the atp operon and a cluster of ribosomal protein genes**. Nucl Acids Res 1996; 24: 628-39.
- (169) Brecht W. **Motility of *Mycoplasma***. Ann NY Acad Sci 1973; 225: 246-50.
- (170) Razin S, Jacobs E. ***Mycoplasma* adhesion**. J Gen Microbiol 1992; 138: 407-22.
- (171) Razin S. **Molecular biology and genetics of *Mycoplasmas***. Microbiol Rev 1989; 49: 419-455.
- (172) Radesrock U, Brecht W. **Motility of *Mycoplasma pneumoniae***. J Bacteriol 1977; 129: 1495-1501.
- (173) Jacobs E. ***Mycoplasma* virulence factors and the immune response**. Rev Med Microbiol 1991; 2: 83-90.
- (174) Kenny GE, Kaiser GG, Cooney MK, Foy HM. **Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on a soy peptone medium for identification of infections**. J Clin Microbiol 1990; 28:2087-2093.

8. ANHANG

Abkürzungsverzeichnis

-	negativ	MRT	Magnetresonanztomographie
(+)	grenzwertig	n	Anzahl
+	positiv	n.d.	nicht durchgeführt
Akut.	Akutserum	NWG	Nachweisgrenze
ANA	Antinukleäre Antikörper	PAT	Partikelagglutinationstest
APC	aktiviertes Protein C	Pat.	Patient
BE	Base Excess	PCR	Polymerasekettenreaktion
BKS	Blutkörperchensenkungs- geschwindigkeit	PPLO	Pleuro-Pneumonia-Like- Organism
Blot	Western- bzw. Immunoblot	RNA	Ribonukleinsäure
CK (MB)	Creatin-Phospho-Kinase (Isoenzym für den Herzmuskel)	RS-Viren (RSV)	Respiratory-Syncytial-Virus
CRP	C-reaktives Protein	SD	Standardabweichung
CT	Computertomographie	Vol.	Volumen
DNA	Desribonukleinsäure	VZV	Varizella-Zoster-Virus
EBNA 1	Antikörper gegen Epstein-Barr-Virus	w.	weiblich
EBV	Epstein-Barr-Virus	ZMV	Zytomegalievirus
EEG	Elektroenzephalogramm	ZNS	Zentralnervensystem
EKG	Elektrokardiogramm		
ELISA	Enzymelinked-Immuno- Assay		
Folge.	Folgeserum		
FSME	Frühsommermeningo- enzephalitis		
GBS	Guillain-Barré-Syndrom		
GOT	Glutamat-Oxalazetat- Transaminase		
GT-10-Test	Mendel-Mantoux-Test		
Hb	Hämoglobin		
HHV	Humanes-Herpes-Virus		
Hkt	Hämatokrit		
HSV	Herpes-simplex-Virus		
IgA	Immunglobulin A		
IgG	Immunglobulin G		
IgM	Immunglobulin M		
KBE	Kolonienbildende Einheiten		
KBP	Kilobasenpaare		
KBR	Komplementbindungsreaktion		
m.	männlich		
Mio.	Millionen		
Mp	Mycoplasma pneumoniae		

Tabelle 16

Pat.-Nr. (#)	1. Arztbesuch	Alter in Jahren	Geschlecht	Kl.	Akutserum				Folgeserum				Weiteres	PCR	Status
					PAT	IgG	IgA	IgM	PAT	IgG	IgA	IgM			
1	02.10.00	8	w	3	2560	(+)	(+)	+	2560	+	(+)	+	KBR 1:40	-	+
2	02.10.00	8	m	3	20480				1280	+	+	(+)	3.PAT 1:5120; IgG+, IgA+, IgM+; KBR 1:160, 1:40, 1:40, 1:20	+	+
3	25.10.00	7	w	1	80	-	-	-	10240	(+)	-	+	KBR <1:5, 1:160		+
4	18.10.00	10	m	5									KBR <1:5		-
5	31.10.00	36	m										KBR <1:5		-
6	01.12.00	36	w		40	-	-	+					KBR <1:5		+
7	05.10.00	12	m		40	-	-	-					KBR 2x <1:5	-	-
8	09.10.00	53	w										KBR 2x <1:5		-
9	10.10.00	30	m		1280	+	+	-					KBR 1:20		+
10	30.10.00	26	w		<40				640	+	+	+	KBR <1:5, 1:80		+
11	30.10.00	3	m		320	(+)	+	-					KBR 1:20		+
12	13.11.00	50	w		<40								KBR <1:5		-
13	13.10.00	9	w	3	10240	-	+	-	5220	+	+	-	KBR 2x 1:160	+	+
14	12.10.00	9	w	3	5120	(+)	+	+	1280	+	+	+	KBR 1:160, 1:80, 1:20	+	+
15	12.10.00	8	m	3	160				10240	(+)	+	(+)	3.PAT 1:5120; IgG(+), IgA+, IgM+; KBR <1:5, 1:160, 1:80	+	+
16	20.10.00	11	m		80	-	-	-	5120	-	+	-	KBR <1:5, 1:320		+
17	27.11.00	42	m		<40										-
18	17.10.00	8	w	3									KBR 1:20	-	-
19	17.10.00	9	w	3	2560	(+)	+	-	1280	+	+	-	KBR 2x 1:40	+	+
20	17.10.00	8	m	3									KBR <1:5	-	-
21	17.10.00	38	w		80	-	+	-					KBR 1:80		+
22	18.10.00	8	m	3									KBR <1:5		-
23	18.10.00	8	w	3	320	-	(+)	-	5120	-	+	-	KBR <1:5, 1:80	+	+
24	18.10.00	8	w	3	<40	-	-	-	80	-	-	-	KBR <1:5, 1:80, 1:40		+
25	18.10.00	9	w	3	5120	(+)	(+)	+	10240	+	(+)	+	3.PAT 1:10240; IgG(+), IgA(+), IgM+; KBR 1:40, 1:20, 1:20	-	+
26	18.10.00	9	w	3	1280	-	+	-	2560	+	+	(+)	3.PAT 1:2560; IgG+, IgA+, IgM(+); KBR 3x 1:80	+	+
27	18.10.00	8	w	3									KBR <1:5		-
28	18.10.00	9	m	3									KBR <1:5		-
29	18.10.00	9	w	3									KBR <1:5		-
30	18.10.00	9	m	3									KBR <1:5		-
31	18.10.00	9	m	3									KBR <1:5		-
32	18.10.00	8	w	3									KBR <1:5		-
33	18.10.00	9	w	3									KBR <1:5		-
34	18.10.00	8	m	3	2560	(+)	+	-					KBR <1:5	+	+
35	18.10.00	8	w	3	80	+	-	-					KBR <1:5	-	z.
36	18.10.00	8	w	3	10240	-	(+)	+	2560	(+)	+	+	3.PAT 1:5120; IgG+, IgA+, IgM+; KBR 2x 1:80, 1:20		+
37	19.10.00	10	m		40	-	-	-	80	-	-	-	KBR 2x <1:5		-
38	19.10.00	9	w	4	40	-	(+)	-					KBR <1:5		-
39	19.10.00	3	w										KBR <1:5		-
40	21.10.00	11	w		40				1280	-	-	+	3.PAT 1:1280; IgG+, IgA-, IgM+; KBR 2x <1:5, 1:40	-	+
41	21.10.00	2	m										KBR <1:5		-
42	23.10.00	7	w	1	80	-	-	+					KBR <1:5		+
43	23.10.00	6	w	1	320	+	+	-					KBR 1:40		+
44	23.10.00	42	m										KBR <1:5		-
45	23.10.00	4	m										KBR <1:5		-
46	24.10.00	9	m	3	40	-	(+)	-	80	-	(+)	-	3.PAT 1:160; IgG(+), IgA(+), IgM-; 4. PAT 1:320; IgG+, IgA(+), IgM+; KBR 4x <1:5	2x -	+
47	24.10.00	8	w	2	<40								KBR <1:5		-
48	24.10.00	9	m	3									KBR <1:5		-
49	24.10.00	13	w		40	-	-	-					KBR <1:5		-
50	24.10.00	32	w		80	(+)	+	+	80	+	+	+	KBR <1:5		+
51	25.10.00	9	m	3									KBR <1:5	-	-
52	25.10.00	15	w	9									KBR <1:5		-
53	25.10.00	41	w										KBR 2x <1:5		-
54	25.10.00	11	m										KBR <1:5		-
55	25.10.00	9	w										KBR 2x <1:5		-

Pat.-Nr. (#)	1. Arztbesuch	Alter in Jahren	Geschlecht	Kl.	Akutserum				Folgeserum				Weiteres	PCR	Status
					PAT	IgG	IgA	IgM	PAT	IgG	IgA	IgM			
56	26.10.00	6	m	1	<40				640	-	(+)	+	3.PAT 1:640; IgG+, IgA(+), IgM+; KBR <1:5, 1:40, 1:20		+
57	26.10.00	2	m										KBR <1:5		-
58	26.10.00	6	w		40	-	-	-	40	-	-	-	KBR 1:40		+
59	26.10.00	4	m		640	-	+	(+)	160	(+)	+	(+)	KBR 1:80, 1:40	+	+
60	26.10.00	39	w		<40				<40				3.PAT<40; KBR <1:5		-
61	26.10.00	7	m										KBR <1:5		-
62	26.10.00	31	w		80	-	-	-	<40				KBR <1:5		-
63	26.10.00	22	w		80	-	-	(+)	160	(+)	(+)	+	3.PAT 1:160, IgG(+), IgA+, IgM+; KBR 2x 1:10, <1:5		+
64	27.10.00	4	m										KBR <1:5		-
65	27.10.00	11	m		160	-	(+)	-	10240	-	+	+	3.PAT 1:2460, IgG(+), IgA +, IgM(+); KBR <1:5, 1:80, 1:40	+	+
66	27.10.00	4	w		40	-	-	-					KBR <1:5		-
67	27.10.00	7	m	1									KBR 2x <1:5		-
68	27.10.00	6	m		40	(+)	-	+	40	-	-	+	3.PAT 1:40, IgG(+), IgA(+), IgM+; KBR 3x <1:5		+
69	27.10.00	47	w										KBR <1:5		-
70	27.10.00	6	m	1	40	-	(+)						KBR <1:5	-	-
71	28.10.00	15	w		40	-	-	-					KBR <1:5		-
72	30.10.00	33	w		80	-	-	-					KBR <1:5		-
73	30.10.00	9	m	4	160	-	(+)	-	2560	-	+	-	KBR <1:5, 1:40	+	+
74	30.10.00	32	w		<40				<40						-
75	30.10.00	29	w										KBR <1:5		-
76	30.10.00	3	m		10240	(+)	-	+					KBR 1:320		+
77	30.10.00	1	w		320	-	-	(+)	640	(+)	-	+	KBR 1:20, 1:10		+
78	31.10.00	1	m										KBR <1:5		-
79	31.10.00	14	m		80				10240	+	+	-	KBR <1:5, 1:640	+	+
80	31.10.00	29	m										KBR <1:5		-
81	31.10.00	39	w		40	+	+	(+)					KBR <1:5		+
82	31.10.00	9	m	4	<40								KBR <1:5		-
83	02.11.00	12	m		<40								KBR <1:5		-
84	02.11.00	8	m	2									KBR <1:5		-
85	02.11.00	8	m										KBR 1:10		-
86	02.11.00	8	w	2	10240	(+)	(+)	+					KBR 1:160		+
87	02.11.00	7	m		<40				<40				KBR <1:5		-
88	02.11.00	67	w		80	-	-	-					KBR <1:5		-
89	04.11.00	12	m		640	(+)	+	-					KBR 1:20		+
90	06.11.00	58	m		<40								KBR <1:5		-
91	06.11.00	10	m		320	+	+	-					KBR 1:80		+
92	06.11.00	22	w		80	(+)	(+)	-	80	+	+	-	KBR <1:5, KBR 1:80		+
93	07.11.00	50	m		<40								KBR <1:5		-
94	07.11.00	34	m		80	+	(+)	+					KBR <1:5		+
95	08.11.00	11	w		160	-	+	+					KBR 1:10		+
96	09.11.00	23	w		80	-	-	-					KBR <1:5		-
97	09.11.00	33	w		80	-	-	-	80	(+)	-	+	KBR 2x <1:5		+
98	09.11.00	34	w										KBR <1:5		-
99	10.11.00	32	w		2560	+	+	-					KBR 1:80		+
100	10.11.00	47	m		<40								KBR <1:5		-
101	10.11.00	13	m		2560	(+)	-	+					KBR 1:10	+	+
102	11.11.00	75	w		<40								KBR <1:5		-
103	11.11.00	3	m										KBR <1:5		-
104	11.11.00	8/12	m		2560	-	(+)	-					KBR 1:80		+
105	12.11.00	32	m		80	-	-	-					KBR <1:5		-
106	13.11.00	8	m	3	2560	-	+	-	1280	(+)	+	+	KBR 1:40, 1:10	+	+
107	13.11.00	43	w		40	-	+	-	80	+	+	+	KBR 2x <1:5		+
108	13.11.00	11	m	5	80	+	-	-	80	+	+	(+)	KBR <1:5, 1:10		+

Pat.-Nr. (#)	1. Arzt-besuch	Alter in Jahren	Geschlecht	Kl.	Akutserum				Folgeserum				Weiteres	PCR	Status
					PAT	IgG	IgA	IgM	PAT	IgG	IgA	IgM			
109	13.11.00	14	m		40	(+)	-	-					KBR <1:5		z.
110	13.11.00	17	w		40	-	-	-	80	-	-	+	KBR 2x <1:5		+
111	13.11.00	11	m		40	-	-	-					KBR 1:10		-
112	13.11.00	32	w		80	(+)	(+)	-	80	(+)	-	-	3.PAT 1:40; IgG-, IgA-, IgM-; KBR 3x <1:5		-
113	14.11.00	11	m		<40								KBR <1:5		-
114	14.11.00	40	m		80	+	(+)	+	80	+	+	(+)	KBR 2x <1:5		+
115	14.11.00	39	w		80	-	(+)	-	80	-	(+)	-	3.PAT 1:40; IgG+, IgA+, IgM-; KBR 3x <1:5		+
116	14.11.00	13	w		<40								KBR <1:5		-
117	14.11.00	16	w		<40				<40				KBR <1:5		-
118	15.11.00	3	m										KBR <1:5		-
119	15.11.00	33	w		80	(+)	-	-					KBR <1:5		z.
120	15.11.00	9	m		1280	-	-	+	640	-	-	+	KBR 1:640, 1:80	+	+
121	17.11.00	38	w		40	(+)	(+)	+					KBR <1:5		+
122	18.11.00	15	w		80	+	-	+					KBR 1:80	+	+
123	18.11.00	61	w		<40								KBR <1:5		-
124	20.11.00	28	w		160	(+)	+	+	320	(+)	+	+	KBR <1:5, 1:20		+
125	20.11.00	4	m		<40								KBR <1:5		-
126	20.11.00	9	m		160	(+)	+	+					KBR 1:10		+
127	21.11.00	4	m		1280	+	-	+					KBR 1:160		+
128	24.11.00	38	w										KBR <1:5		-
129	27.11.00	8	w										KBR <1:5		-
130	28.11.00	59	w		80	(+)	-	+					KBR <1:5		+
131	28.11.00	9	m	4									KBR <1:5		-
132	28.11.00	4	m										KBR <1:5		-
133	28.11.00	12	m		320	+	(+)	-	320	+	+	(+)	KBR <1:5, 1:20		+
134	28.11.00	60	m		<40								KBR <1:5		-
135	28.11.00	29	m		<40								KBR <1:5		-
136	29.11.00	29	w		80	+	-	+					KBR <1:5		+
137	29.11.00	45	m		<40								KBR <1:5		-
138	02.12.00	4	m		80	-	-	-	80				KBR <1:5		-
139	02.12.00	7	m		40	-	-	+					KBR <1:5		+
140	03.12.00	6	m		40	-	-	-					KBR <1:5		-
141	05.12.00	32	w		<40								KBR <1:5		-
142	07.12.00	9	w	3	80	(+)	-	+					KBR <1:5	-	+
143	07.12.00	3	m		<40								KBR <1:5		-
144	07.12.00	42	w		40	+	-	+					KBR 1:10		+
145	08.12.00	59	w		<40								KBR <1:5		-
146	08.12.00	9	m		160	+	-	-					KBR 1:10		a.
147	16.12.00	11	w		320	(+)	+	+	160	+	+	+	KBR <1:5, 1:80		+
148	18.12.00	31	w		<40				1280	-	-	(+)	KBR 1:40		+
149	18.12.00	70	w		40	-	-	-					KBR <1:5		-
150	19.12.00	38	w		80	-	-	-	80	-	-		KBR 2x <1:5		-
151	19.12.00	8	w	2	320	+	-	-					KBR 1:20		a.
152	19.12.00	7	w	1									KBR <1:5		-
153	19.12.00	4	m		40	-	-	+					KBR <1:5		+
154	19.12.00	7	w	1									KBR <1:5		-
155	21.12.00	10	m		160	+	-	-					KBR <1:5		a.
156	21.12.00	12	w		160	+	-	-					KBR <1:5		a.
157	22.12.00	44	m		<40										-
158	23.12.00	5	m		<40										-

Pat.-Nr. (#)	1. Arzt-besuch	Alter in Jahren	Geschlecht	Kl.	Akutserum				Folgeserum				Weiteres	PCR	Status
					PAT	IgG	IgA	IgM	PAT	IgG	IgA	IgM			
159	23.12.00	6	m		5120	+	-	+					KBR 1:10		+
160	24.12.00	13	m	7									KBR <1:5		-
161	27.12.00	3	m										KBR <1:5		-
162	27.12.00	30	m										KBR <1:5		-
163	02.01.01	6	m		40	-	-	-					KBR <1:5		-
164	03.01.01	43	w		80	+	+	+					KBR <1:5	+	+
165	08.01.01	35	m		<40								KBR <1:5		-
166	08.01.01	42	m										KBR <1:5		-
167	08.01.01	36	m		40								KBR <1:5		-
168	09.01.01	30	w		160	+	+	+	80	+	+	+	KBR 2x <1:5	-	+
169	09.01.01	10	m		640	+	+	-					KBR <1:5		+
170	12.01.01	12	w		640	+	+	-					KBR <1:5	+	+
171	15.01.01	18	w		80	+	+	+					KBR <1:5		+
172	19.01.01	15	m		<40	(+)	-	-					KBR <1:5		z.
173	22.01.01	48	m		<40								KBR <1:5		-
174	02.02.01	36	m		80	+	+	+							+
175	08.02.01	67	m		<40										-
176	08.02.01	9	w		<40										-
177	23.02.01	39	w		40	+	+	-							+

Tabelle 16 Diagnostik *Mp*-Patienten von Ebrach (chronologisch), m=männlich, w=weiblich, Kl.=Klasse, +=positiv, (+)=grenzwertig, -=negativ, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, PCR=Polymerasekettenreaktion, Ig=Immunglobulin, a.=abklingende Infektion, z.=zurückliegende Infektion

Tabelle 17

Pat.-Nr.	PAT	KBR	Akutserum			Rekonvaleszenzserum					PCR
			IgG	IgA	IgM	PAT	KBR	IgG	IgA	IGM	
10	< 40	< 5	-	-	-	640	80	+	+	+	nd
56	< 40	< 5	-	-	-	640	40	-	(+)	+	nd
24	< 40	< 5	-	-	-	80	80	-	-	-	nd
148	< 40	40	nd	nd	nd	1280	nd	-	-	(+)	nd
6	40	< 5	-	-	+						nd
68	40	< 5	(+)	-	+						nd
153	40	< 5	-	-	+						nd
144	40	< 5	-	-	+						nd
139	40	< 5	-	-	+						nd
121	40	< 5	(+)	(+)	+						nd
81	40	< 5	+	+	(+)						nd
177	40	< 5	+	+							nd
107	40	< 5	-	+	-	80	< 5	+	+	+	nd
40	40	< 5	nd	nd	nd	1280	< 5	-	-	+	-
40						1280	40	+	-	+	
46	40	< 5	-	(+)	-	80	< 5	-	(+)	-	-
46						160	< 5	(+)	(+)	-	-
46						320	< 5	+	(+)	+	
110	40	< 5	-	-	-	80	< 5	-	-	+	nd
58	40	40	-	-	-	40	40	-	-	-	nd
42	80	< 5	-	-	+						nd
50	80	< 5	(+)	+	+						nd
50			+	+	+						
114	80	< 5	+	(+)	+						nd
94	80	< 5	+	(+)	+						nd
122	80	80	+	-	+						+
130	80	< 5	(+)	-	+						nd
142	80	< 5	(+)	-	+						-
164	80	< 5	+	+	+						+
171	80	< 5	+	+	+						nd
174	80	< 5	+	+	+						nd
136	80	< 5	+	-	+						nd
21	80	80	-	(+)	-						nd
3	80	< 5	-	-	-	10240	160	(+)	-	+	nd
16	80	< 5	-	-	-	5120	320	-	+	-	nd
79	80	< 5	nd	nd	nd	10240	640	+	+	-	+
92	80	< 5	(+)	(+)	-	80	80	+	+	-	nd
97	80	< 5	-	-	-	80	< 5	(+)	-	+	nd
108	80	< 5	-	-	-	80	10	+	+	(+)	nd
63	80	10	-	-	(+)	160	10	(+)	(+)	+	nd
115	80	< 5	-	(+)	-	80	< 5	-	(+)	-	nd
115						40	< 5	+	+	-	
146	160	< 5	+	-	-						nd
155	160	< 5	+	-	-						nd
156	160	< 5	+	-	-						nd
95	160	10	-	+	+						nd
124	160	< 5	(+)	+	+						nd
124	320	20	+	+	+						

Pat.-Nr.	PAT	KBR	Akutserum			Rekonvaleszenzserum					PCR
			IgG	IgA	IgM	PAT	KBR	IgG	IgA	IGM	
126	160	10	(+)	+	+						nd
168	160	< 5	+	+	+						-
15	160	< 5	nd	nd	nd	10240	160	(+)	+	(+)	+
15						5120	80	(+)	+	+	
65	160	< 5	-	(+)	-	10240	80	-	+	+	+
73	160	< 5	-	(+)	-	2560	40	-	+	-	+
151	320	20	+	-	-						nd
11	320	20	(+)	+	-						nd
43	320	40	+	+	-						nd
91	320	80	+	+	-						nd
133	320	< 5	+	(+)	-						nd
133	320	20	+	+	(+)						
147	320	< 5	(+)	+	+						nd
147	160	80	+	+	+						
23	320	< 5	-	(+)	-	5120	80	-	+	-	+
77	320	20	-	-	(+)	640	10	(+)	-	+	nd
89	640	20	(+)	+	-						nd
169	640	< 5	+	+	-						nd
170	640	< 5	+	+	-						+
59	640	80	-	+	(+)	160	40	(+)	+	(+)	+
9	1280	20	+	+	-						nd
120	1280	640	-	-	+						+
127	1280	160	+	-	+						nd
26	1280	80	-	+	-	2560	80	+	+	(+)	+
1	2560	40	(+)	(+)	+						-
1	2560		+	(+)	+						
19	2560	40	(+)	+	-						+
19	1280	40	+	+	-						
34	2560	< 5	(+)	+	-						+
99	2560	80	+	+	-						nd
101	2560	10	(+)	-	+						+
104	2560	80	-	(+)	-						nd
106	2560	40	-	+	-	1280	10	(+)	+	+	+
25	5120	40	(+)	(+)	+						-
25	10240	20	+	(+)	+						
14	5120	160	(+)	+	+						+
159	5120	10	+	-	+						nd
36	10240	80	-	(+)	+						nd
36	2560	80	(+)	+	+						
76	10240	320	(+)	-	+						nd
86	10240	160	(+)	(+)	+						nd
13	10240	160	-	+	-	5120	+	+	-		+
2	20480	160	nd	nd	nd	1280	40	+	+	(+)	+

Tabelle 17 Serologische Daten der Ebracher *Mp*-Patienten, Die Patientennummer bezieht sich auf Tabelle 16. PAT= Partikelagglutinationstest, KBR= Komplementbindungsreaktion, PCR= Polymerasekettenreaktion, +=positiv, -=negativ, (+)=grenzwertig, nd=nicht durchgeführt, Ig=Immunglobulin

Tabelle 18

Pat.-Nr.	PAT	KBR	Akutserum			Rekonvaleszenzserum				PCR
			IgG	IgA	IgM	PAT	IgG	IgA	IgM	
1	40	<5	-	-	-					pos
2	40	nd	+	+	+					nd
3	40	nd	+	+	-	40	+	+	-	nd
4	80	nd	(+)	+	+	10240	(+)	+	+	nd
5	80	nd	+	+	-	320	+	+	-	nd
6	160	nd	+	+	-					nd
7	160	nd	+	(+)	+					nd
8	160	nd	+	+	-					nd
9	160	nd	+	-	+					nd
10	160	nd	-	-	+	160	(+)	-	+	pos
11	160	nd	(+)	-	+	160	(+)	-	+	nd
12	160	nd	+	+	(+)					nd
13	320	nd	+	+	-	160	(+)	(+)	-	pos
14	320	nd	+	(+)	+					nd
15	320	nd	+	+	(+)					nd
16	640	nd	+	+	+					pos
17	640	nd	+	(+)	+					pos
18	640	nd	+	(+)	(+)	640	+	+	-	nd
19	1280	nd	+	+	+					pos
20	1280	nd	+	-	+					nd
21	1280	nd	-	-	+					nd
22	1280	nd	+	+	(+)					pos
23	1280	nd	(+)	+	+	2560	+	+	+	nd
24	1280	nd	+	+	+					nd
25	1280	nd	(+)	-	+					nd
26	2560	nd	+	+	(+)					pos
27	2560	nd	+	+	+					nd
28	2560	nd	+	+	+					nd
29	2560	<5	-	+	+					nd
30	2560	nd	-	-	+					pos
31	5120	nd	(+)	+	+					nd
32	5120	nd	+	(+)	+					pos
33	5120	nd	+	+	+					nd
34	5120	nd	+	+	(+)	640	+	(+)	-	nd
35	10240	nd	(+)	-	+					nd
36	10240	nd	+	+	+					pos
37	10240	nd	+	+	+					nd
38	10240	nd	+	-	+					nd
39	10240	nd	+	+	+					pos
40	20480	nd	+	+	+					pos
41	40960	nd	+	+	+					nd
42	80000	nd	(+)	+	+					pos
43	20480	nd	+	+	+					nd

Tabelle 18 Mikrobiologischer Nachweis der *Mp*-Infektion bei den Klinikpatienten, PAT=Partikelagglutinationstest, KBR=Komplementbindungsreaktion, PCR=Polymerasekettenreaktion, +=positiv, -=negativ, (+)=grenzwertig, nd=nicht durchgeführt, Ig=Immunglobulin

Erfassung der Symptome			
Patient:			
Name:	<input type="text"/>		<input type="text"/>
<hr/>			
Symptome:			
	Häufigkeit ja	Details	Erläuterung
Fieber:	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> °C	<input type="text"/>
Husten:	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dyspnoe:	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>
Kopfschmerzen:	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>
gastrointestinale Beschwerden:			
Übelkeit:	<input type="checkbox"/>	Durchfall:	<input type="checkbox"/>
Erbrechen:	<input type="checkbox"/>	Bauchschmerzen:	<input type="checkbox"/>
Lymphknotenschwellung:	<input type="checkbox"/>	cervikal:	<input type="checkbox"/>
		nuchal:	<input type="checkbox"/>
		submandibulär:	<input type="checkbox"/>
		inguinal:	<input type="checkbox"/>
Sonstiges:	<input type="text"/>		
Dauer bis zum Arztbesuch:	<input type="text"/>		
Kontakte:	<input type="text"/>		
Vorerkrankungen:	<input type="text"/>		
prädisponierende Vorerkrankungen:	<input type="text"/>		

Erfassung der klinischen Befunde



Patient:

Name:

klinische Befunde:

Inspektion:

Perkussion:

Auskultation:

EEG:

EKG:

HNO:

Augen:

Sonstiges:

Erfassung der radiologischen Parameter



Patient:

Name:

Radiologische Parameter:

pneumonische Infiltrate:

Verschattungen:

interstitielle Zeichnungvermehrung:

Thorax:

Sonstiges:

Erfassung Laborwerte	
Patient:	
Name:	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
Laborparameter:	
BKS:	<input type="text"/> mm/h warm: <input type="text"/> mm/h kalt: <input type="text"/> mm/h
CRP:	<input type="text"/> Wert: <input type="text"/> mg/l
Blutbild:	
Leukozyten:	<input type="text"/> 1/ μ l
Thrombozyten:	<input type="text"/> 1/ μ l
Erythrozyten:	<input type="text"/> 1/ μ l
Hb:	<input type="text"/> g/dl
Hkt:	<input type="text"/> %
Sonstige:	<input type="text"/>
Liquor:	
Zellen:	<input type="text"/> Erys: <input type="text"/> Leukos: <input type="text"/>
Eiweiß:	<input type="text"/> mg/dl
Glukose:	<input type="text"/> mg/dl
Aussehen:	<input type="text"/>
Sonstige:	<input type="text"/>
Sonstiges:	<input type="text"/>

Blutbild:	allgemein		Differentialblutbild	
	Neutrophile:	<input type="text"/>	%	
Neutrophile-segmentkernig:	<input type="text"/>	%		
Neutrophile-stabkernig:	<input type="text"/>	%		
Lymphozyten:	<input type="text"/>	%		
Monozyten:	<input type="text"/>	%		
Eosinophile:	<input type="text"/>	%		
Basophile:	<input type="text"/>	%		
Retikulozyten:	<input type="text"/>	%		

Erfassung der serologischen Befunde		
Patient:		
Name:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Serologie:		
	Akutserum	Rekonvaleszenzserum
PAT:	1: <input type="text"/>	1: <input type="text"/>
Immunoblot		
IgG:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
IgA:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
IgM:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Kommentar:	<input type="text"/>	
weitere mikrobiologische Befunde: <i>(bepur. Kultur, Rachenabstrich, KBR, ELISA, PCR,...)</i>	<input type="text"/>	

Erfassung der Manifestationen	
Patient:	
Name:	<input type="text"/> <input type="text"/>
Manifestationen:	
Einweisungsdiagnose:	<input type="text"/>
Hautbefunde:	<input type="text"/>
Neurologische Befunde:	<input type="text"/>
Sonstige:	<input type="text"/>
Konjunktivitis:	<input type="checkbox"/>
Otitis media:	<input type="checkbox"/>
Sinusitis:	<input type="checkbox"/>
Rhinitis:	<input type="checkbox"/>
Laryngitis:	<input type="checkbox"/>
Bronchitis:	<input type="checkbox"/>
Pneumonie:	<input type="checkbox"/>
Arthralgien:	<input type="checkbox"/>

Verlauf und Therapie		
Patient:		
Name:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Verlauf/ Komplikationen:		
Verlauf:	<input type="text"/>	
Komplikationen:	<input type="text"/>	
Sonstiges:	<input type="text"/>	
Therapie:		
<input type="text"/>		

Ausschlussdiagnostik und Abschlussdiagnose		
Patient:		
Name:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ausschlussdiagnostik:		
<input type="text"/>		
Abschlussdiagnose:		
Art:	<input type="text"/>	
nähere Erläuterung:	<input type="text"/>	

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Hygiene und Mikrobiologie sowie der Kinderklinik der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Anleitung von Frau Prof. Dr. rer. nat., Dr. med. M. Abele-Horn und Herrn Prof. Dr. med. H. W. Kreth durchgeführt. In erster Linie möchte ich Frau Prof. Dr. rer. nat., Dr. med. M. Abele-Horn und Herrn Prof. Dr. med. H. W. Kreth für die Überlassung des Themas sowie die vorzügliche und immer freundliche, entgegenkommende Betreuung danken.

Herrn Prof. Dr. med. M. Frosch, Vorstand des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie und Dekan der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. G. Königer, Facharzt für Allgemeinmedizin, Ebrach und seinem Praxisteam für die Bereitschaft, Zeit und Energie für die Mitarbeit an der Studie zu opfern.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, Frau Dr. med. Gudrun Kautz und Herrn Dipl.-Ing. Hans-Ulrich Kautz, ohne die das Studium der Humanmedizin und die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wären. Meinem Bruder, Herrn Dipl.-Ing. Ulf-Dietrich Kautz, gebührt besonderer Dank für die Hilfe bei der Ausarbeitung der Access-Erfassungsdatei und weiteren EDV-Problemen.

Schließlich danke ich meinem lieben Mann, Herrn Dr. med. Paul Schmitz, für die unermüdliche Geduld und liebevolle Unterstützung bei der Durchsicht der Arbeit.