

Diagnostische Bibliothek

Nr. 57

September 1998

Mit der Nr. 57 wird die Reihe „Diagnostische Bibliothek“ für das Gebiet der Bakteriologie fortgesetzt. In regelmäßiger Folge werden Beiträge zu humanpathogenen Bakterien sowie zu den im bakteriologischen Labor üblichen Methoden erscheinen. Es werden vor allem humanpathogene Bakterien abgehandelt, die epidemiologisch und klinisch gegenwärtig von besonderer Bedeutung sind. Berücksichtigung finden aber auch bakterielle Infektionen, die unter dem Aspekt der Pathogenese als besonders interessante Modelle gelten können.

Mit der „Diagnostischen Bibliothek“ soll dem an der Diagnostik bakterieller Infektionen mittelbar oder unmittelbar Beteiligten eine „Bibliothek“ an die Hand gegeben werden, die das für den Einzelnen kaum noch überschaubare Wissen erregerbezogen zusammenführt und die vorhandenen Lehrbücher ergänzt.

Priv.-Doz. Dr. med. F.-W. Tiller

Mykoplasmen (Bakterien ohne Zellwand)

Taxonomie

Mykoplasmen zeichnen sich als Bakterien ohne Zellwand und damit als Bakterien ohne Murein aus. Taxonomisch ist daher die Resistenz gegen Zellwand-aktive Antibiotika zu verwerfen. Mykoplasmen sind pleomorphe Bakterien, neben eher kokkoiden sind filamentöse Zellstrukturen bekannt, die insbesondere bei Mykoplasmen nach Zellkontakt auftreten. Mykoplasmen passieren 0,45 µm Porenfilter; durch ihre filamentöse Morphologie ist auch der Durchtritt durch 0,2 µm Porenfilter nicht auszuschließen. Erst 0,1 µm Porendurchmesser garantieren ein Mykoplasmen-freies Filtrat. Mykoplasmen sind die kleinsten, sich extrazellulär replizierenden Bakterien, die sich auf unbelebten, jedoch hochangereicherten Nährböden kultivieren lassen (Morowitz, 1962).

Im Jahre 1898 wurden Mykoplasmen von Nocard und Roux aus pneumonischen Infiltraten von Rindern zum ersten Mal angezüchtet (Nocard und Roux, 1898). Erst 1960 konnte jedoch einwandfrei bewiesen werden, daß Mykoplasmen keine L-Phasenvarianten Zellwand defekter Bakterien sind (Razin, 1992). Die Biosynthese einer bakteriellen Zellwand fehlt den Mykoplasmen. Die Sequenzierung des Gesamtgenoms von *Mycoplasma genitalium* mit 580 KiloBasenpaaren (Kbp)

konnte beweisen, daß Mykoplasmen kein einziges Gen zur Zellwandsynthese besitzen (Fraser et al., 1995). Für *Mycoplasma genitalium* und eine weitere, bereits vollständig sequenzierte Mykoplasmenspezies, *Mycoplasma pneumoniae* (Himmelreich et al., 1996), konnte auf Genomebene hingegen gezeigt werden, daß diese beiden Spezies Gene besitzen, die bisher mit bereits bekannten prokaryontischen und eukaryontischen Gensequenzen keine Homologien aufweisen und die für den Aufbau eines intrazellulären Cytoskelettsystems notwendig sind. Diese Cytoskelettproteine einiger Mykoplasmenspezies stellen damit eine weitere Besonderheit der Familie der Mycoplasmataceae dar. Auf Genomebene der beiden sequenzierten Mykoplasmenspezies konnte außerdem gezeigt werden, daß Mykoplasmen eine sehr eingeschränkte Synthesefähigkeit besitzen (Himmelreich et al., 1997). *M. genitalium* und *M. pneumoniae* fehlen Gene, die für den Metabolismus von Aminosäuren notwendig sind. Die Biosynthese von Kofaktoren ist bei beiden Mykoplasmenspezies auf 8 Gene im Vergleich zu *Haemophilus influenzae* mit 69 Genen für die Synthese von Kofaktoren reduziert. Dem Energiemetabolismus stehen *M. genitalium* 32, *M. pneumoniae* 39 Gene im Vergleich zu *H. influenzae* mit 112 Genen zur Verfügung. Die Fettsäure-

synthese und auch der Nukleinsäuremetabolismus ist im Vergleich zu *H. influenzae* ebenfalls stark reduziert. Das kleine Genom von *M. genitalium* scheint auf die wichtigsten Funktionen für eine enge, auf den Menschen reduzierte natürliche Wirt-Erreger-Interaktion ausgelegt zu sein. Es impliziert jedoch auch, daß Mykoplasmen aufgrund ihrer hohen Adaptation auf essentielle Nährstoffkomponenten, die der Wirt zur Verfügung stellen muß, angewiesen sind. Die Sequenzierung der Genome konnte damit eine für die Kultivierung schon lange bekannte Tatsache beweisen, daß die Anzüchtung von Mykoplasmen sehr schwierig ist und nur auf nährstoffreichen und serumhaltigen Nährböden gelingt.

Die Klasse der Mollicutes („die Weichhäutigen“) beinhaltet 3 Ordnungen: 1. Ordnung mit den Mycoplasmatales und mit den Familien der Mycoplasmataceae, aus Genus *Mycoplasma* und Genus *Ureaplasma*, und mit der Familie der Spiroplasmataceae, aus dem alleinigen Genus *Spiroplasma*. In der 2. Ordnung der Acholeplasmatales wird die Familie der Acholeplasmataceae mit dem einzigen Genus der Acholeplasma zusammengefaßt. In der 3. Ordnung der Anaeroplasmatales mit der Familie der Anaeroplasmataceae werden die Anaeroplasmatales und die Asteroleplasmata zusammengefaßt. Neben diesen kultivierbaren Myko-

plasmen können heute mit molekularbiologischen Methoden bisher nicht-kultivierbare Mykoplasmen erfaßt werden; sie werden bislang zu dem Terminus Mykoplasma-ähnliche Organismen („mycoplasma-like organisms“ [M.L.O.S.]) zusammengefaßt (Razin, 1992). Im wesentlichen ist die 1. Ordnung der Mycoplasmatales mit den Familien der Mycoplasmataceae für die Humanmedizin von Bedeutung. Die Spiroplasmataceae werden hauptsächlich durch Arthropoden übertragen und haben als pflanzenpathogene Mykoplasmen eine wirtschaftliche Bedeutung. Die Acholeplasmataceae werden aus Tieren, Pflanzen und Insekten isoliert. Sie haben dort eine pathogene Bedeutung. Im Laborbereich ist mit Kontamination von Zellkulturen durch Zusatz von tierischen Seren zu rechnen. Aus Wiederkäuern und verschiedenen Geflügel-spezies wurden Anaeroplasmataceae vereinzelt nachgewiesen.

In der folgenden Ausführung wird ausschließlich auf Mykoplasmen mit humanpathogener Bedeutung eingegangen. Im wesentlichen sind die Mykoplasmen mit humanpathogener Bedeutung in der Familie der Mycoplasmataceae mit dem Genus *Mycoplasma* und dem Genus *Ureaplasma* wiederzufinden. Als obligat humanpathogen ist *M. pneumoniae* einzustufen, während *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* sowie *M. genitalium*, *Mycoplasma fermentans* und *Mycoplasma penetrans* eher zu den fakultativ pathogenen Mykoplasmen zu rechnen sind. *Mycoplasma orale* und *Mycoplasma salivarium* sind beides Repräsentanten der kommensalen Flora der Mundhöhle. Die Einstufung der verschiedenen Mykoplasmen-spezies in humanpathogen oder in eher opportunistische Erreger ist dadurch erschwert, daß z. B. *M. hominis* und *U.*

urealyticum häufig den Urogenitaltrakt ohne Krankheitswert besiedeln. Für *M. fermentans*, *M. pirum*, *M. genitalium* und *M. penetrans* ist die Einordnung zu den Opportunisten gerechtfertigt, da die Mehrzahl der nachgewiesenen Erkrankungen mit diesen Mykoplasmen-spezies in immunsupprimierten Patienten beschrieben worden sind (Lo, 1992). Für die hochadaptierten *M. pneumoniae* ist das Reservoir eindeutig geklärt. *M. pneumoniae* wird über gesunde Träger durch Tröpfcheninfektion weitergegeben. Das Reservoir für *M. hominis* und *U. urealyticum* ist der Urogenitaltrakt von gesunden weiblichen Probanden. Unklar ist hingegen das Reservoir für *M. fermentans*, *M. genitalium* und *M. penetrans*, auch hier dürften Träger eine wesentliche Rolle für die Übertragung auf nicht mit Mykoplasmen kolonisierte Probanden sein. Eine Übersicht über die Eigenschaften der wichtigsten humanpathogenen Mykoplasmen findet sich in Tabelle 1.

Morphologie und Aufbau

Das Hauptcharakteristikum der Mollicutes ist das Fehlen einer mureinhaltigen Zellwand. Die Mykoplasmen sind ausschließlich durch eine Zytoplasmamembran-ähnliche Struktur umgeben, die relativ stabil gegenüber osmotischen Schwankungen ist. Cholesterol und verwandte Sterole sind essentielle Bausteine eukaryontischer Zytoplasmamembrane, diese Moleküle sind außer bei den Mykoplasmen nicht bei anderen Bakterienspezies wiederzufinden. Insbesondere Mykoplasmen und Ureaplasmen benötigen eine exogene Cholesterolquelle für das Wachstum und für den Einbau substantieller Men-

gen in die Plasmamembrane. Dieser Sterolbedarf ist nicht einheitlich in der Klasse der Mollicutes wiederzufinden, so gehören die Acholeplasmen zu den sterolunabhängigen Mykoplasmen (McElhaney, 1992). Die pleomorphe, häufig fädige Gestalt der Mykoplasmen und die Anpassung der Mykoplasmen an vorgegebene Oberflächenstrukturen des Wirtes bedingen eine hohe Fluidität ihrer Zytoplasmamembranen. Für *M. pneumoniae*, *M. genitalium* und *M. penetrans* konnte gezeigt werden, daß diese Mykoplasmen-spezies eine Besonderheit ihres Zellkörpers aufweisen. Im adhären Stadium zeigen die Mykoplasmen eine Zweiteilung der Zelle auf, die sich in einen mehr amorphen Zellkörper und in eine strukturierte Spitzenstruktur unterteilen lassen. Für *M. pneumoniae* und *M. genitalium* konnte in diesen Spitzenstrukturen elektronendichte „aktinähnliche“ strukturelle Elemente gezeigt werden (Razin und Jacobs, 1992). Durch Verlängerung und Verkürzung dieser intrazellulären Struktur ist es diesen Mykoplasmen-spezies möglich, eine Kontraktion durchzuführen, die bei Adhärenz auf festem Untergrund zu einer gleitenden Bewegung führt. Als Wiederlager dienen in der Spitzenstruktur Adhäsine, die während des Adhärenzvorganges in der Spitzenstruktur konzentriert werden und die über verzweigte Glykoproteine Rezeptoren auf der Erregerseite aufsuchen. Unklar bleibt, ob diese Motilität gerichtet ist. Auf dem Genom konnten bisher keine Gensequenzen mit Homologien zu bekannten für die Chemotaxis beschriebenen prokaryontischen Moleküle ermittelt werden. Diese gleitende Motilität von *M. pneumoniae* und *M. genitalium* beruht auf dem Aufbau eines hochkomplizierten intrazytoplasmatischen Cytoskelett, über hochmolekulare Proteine, die das

Tabelle 1 Eigenschaften der wichtigsten beim Menschen vorkommenden Mykoplasmen

	Wachstum		Biochemische Differenzierung			Schäferfärbung		Antibiotika	
	aerob	anaerob	Glucose	Arginin	Harnstoff	Hämolyse	Hämasorption	Erythromycin	Tetracyclin
<i>M. pneumoniae</i>	+	-	+	-	-	+	+	S	S
<i>M. genitalium</i>	+/-	+	+	-	-	-	+	S	S
<i>M. orale</i>	+/-	+	-	+	-	-	-	S	S
<i>M. salivarium</i>	+/-	+	-	+	-	-	-	S	S
<i>M. hominis</i>	+	+	-	+	-	+	-	R	S
<i>M. fermentans</i>	+/-	+	+	+	-	-	-	R	S
<i>U. urealyticum</i>	+/-	+	-	-	+	-	-	S	S
<i>M. penetrans</i>	+/-	+	+	+	-	-	+/-	S	S
<i>M. spermatophilum</i>	-	+	-	+	-	-	-	V*	S

V*... variabel (zu wenig Stämme z.Z. isoliert)

elektronendichte aktinähnliche Filament mit der Zytoplasmamembran stabilisieren und mit den Adhäsinen (170 kD und 30 kD Proteine), die in energieabhängigen Prozessen ein in Richtung der Spitzenstruktur ausgerichtetes unilaterales Gleiten an Zilien des Flimmerepithels des Respirationsstraktes ermöglichen (Kirchhoff, 1992; Krause, 1996).

Pathogenität

Während die Pathogenität für *M. pneumoniae* gut belegt ist, steht die Grundlagenforschung über die eher opportunistischen Mykoplasmen noch in den Anfangsstadien. Für *M. pneumoniae* ist der Übertragungsweg die Tröpfcheninfektion und das Einbringen kleiner bakterienhaltiger Aerosole auf Flimmerepithel führende Wirtszellen des Respirationsstraktes der Beginn einer Wirt-Erreger-Interaktion. Direkt nach Kontaktaufnahme wird die Spitzenstruktur von *M. pneumoniae* aufgebaut, die Adhäsine in der Spitzenstruktur konzentriert und die filamentöse Struktur der Bakterien aufbaut. Über Adhärenz am Zilienpool gleitet *M. pneumoniae* zur Zilienbasis und löst hier mit unbekannten Mechanismen eine Ziliostase aus. Umgeben von den nicht mehr schlagenden Zilien vermehrt sich *M. pneumoniae* auf den Flimmerepithelen. Einzelne Epithelzellen werden aus dem Verband herausgelöst und wahrscheinlich über den Hustenstoß miteingetragen in weitere Regionen des Respirationsstraktes. *M. pneumoniae* ist ein typischer Vertreter eines Bakteriums, das Oberflächen kolonisiert. Komplement schädigt auf dem alternativen Weg die Zytoplasmamembran der Bakterien, so daß ein Überleben in der Blutbahn oder in anderen Körperkompartimenten eher die Ausnahme darstellt. Im Gegensatz dazu konnte für *M. penetrans* gezeigt werden, daß diese Bakterien in der Lage sind, Epithelzellen des Urogenitaltraktes nach kurzer Adhärenz zu invadieren. Unklar bleibt jedoch, ob diese Bakterien sich intrazellulär vermehren können oder ob sie die eukaryontische Zelle ausschließlich als Schutz gegenüber einer Wirtsabwehr benutzen (Lo, 1992).

Auf die Phasen der Adhärenz und der Kolonisierung folgt bei *M. pneumoniae* eine Vermehrungsphase, die zunächst ungestört von der Wirtsabwehr abläuft. Im Gegensatz zu anderen bakteriellen Infektionen gelingt es diesen Bakterien, auf bisher unbekannte Weise der Wirtsabwehr über Tage bis Wochen zu entgehen. Diskutiert wird eine perfekte Adaptation dieses Pathogens an seinen einzigen natürlichen Wirt. Dabei könnte die Lage der Mykoplasmen zwischen den Zilien einen Schutz vermitteln, diskutiert wird jedoch auch, daß Mykoplasmen auf ihrer Oberfläche Wirtsmoleküle einla-

gern bzw. auflagern. Der Alveolarmakrophage wird durch dieses mögliche Mimikri zunächst nicht aktiviert und phagozytiert wahrscheinlich zunächst nur per Zufall die eine oder andere Bakterienzelle. Damit könnte sich eine verzögerte Antigenpräsentation und Aktivierung einer immunkompetenten Abwehr einstellen. Die Etablierung von spezifischen anti-*M. pneumoniae*-Antikörpern, die relativ spät nach Infektion und ersten klinischen Symptomen einsetzt, erreicht ihren Höhepunkt meist erst in der Rekonvaleszenzphase. Diese spezifischen Antikörper sind jedoch wichtig für die Opsonisierung der Mykoplasmen, einer effektiven Phagozytose und intrazellulärem Abbau. Die Eliminierung von *M. pneumoniae* durch die Phagozytenaktivität scheint im unteren Respirationstrakt dann auch vollständig zu gelingen, während im oberen Respirationstrakt *M. pneumoniae* sich über eine lange Zeit halten kann und dort wahrscheinlich das Reservoir für weitere Infektionen durch bereits gesunde Träger bildet. Die Etablierung von spezifischen Antikörpern stellt jedoch keinen ausreichenden Schutz gegenüber einer erneuten Infektion mit *M. pneumoniae* dar. Dies gilt im übrigen auch für Infektionen des Urogenitaltraktes mit *M. hominis* und *U. urealyticum*. Eine zu kurz durchgeführte Chemotherapie kann zu einem Rückfall und eine Reinfektion zu einer erneuten Kolonisierung bzw. zu einer erneuten Erkrankung des Wirtes führen. Für *M. pneumoniae* konnte gezeigt werden, daß der Patient spezifische Antikörper gegen das Hauptadhäsion, das P1-Protein, der *M. pneumoniae*-Zelle bildet. Diese Antikörper, die zu einer Opsonisierung der Mykoplasmen und damit zur Phagozytose funktionell zur Verfügung stehen, sind nur selten in der Lage auch die Adhärenz von *M. pneumoniae* an die Wirtszellen zu inhibieren. Damit ist gewährleistet, daß das Bakterium nach Reinfektion in seiner Adhärenz nicht blockiert wird, seinen Weg in die Flimmerepithelgrube findet und dort zu einer erneuten Vermehrung fähig ist. Die Reinfektionen mit *M. pneumoniae* führen zu massiven lympho-histiozytären Infiltrationen, die sich insbesondere um die kleinen Bronchiolen des Lungengewebes einlagern. Der Vergleich zwischen einem Erstkontakt mit *M. pneumoniae* hat gezeigt, daß eine Zweitinfektion histologisch mit ausgeprägteren Infiltrationen als die Erstinfektion einhergeht. Diese bei Zweitinfektionen auftretende überschießende Wirtsabwehr könnte das bekannte klinische Phänomen bei *M. pneumoniae*-Infektionen erklären helfen, daß Erstinfektionen im Kleinkindesalter relativ blande und selbstlimitierend verlaufen, während die Manifestation im Schulalter und jugendlichen Alter zu den Krankheitsbildern einer interstitiellen

Pneumonie führen. Schwerste interstitielle Pneumonien finden sich auch im Erwachsenenalter wieder. Dies „aufschaukeln“ der Wirtsabwehr durch mehrfachen Kontakt mit *M. pneumoniae* hat es bisher unmöglich gemacht, einen effektiven Impfstoff zu entwickeln. Ansätze, die von attenuierten Mykoplasmen über abgetötete Mykoplasmen und definierten Proteinzusammensetzungen wie z. B. dem P1-Hauptadhäsion als Impfstoffkomponente ausgingen, führten zu keinem Schutz vor einer Infektion mit *M. pneumoniae* in geimpften Tieren (Jacobs, 1997).

Epidemiologie

Die kommensalischen Mykoplasmen sowie die Opportunisten und pathogenen Mykoplasmenarten werden weltweit in Probanden und Patienten nachgewiesen. Der Nachweis von *U. urealyticum* und *M. hominis* im Vaginaltrakt korreliert mit der Geschlechtsreife, der Anzahl der Partner und dem Hygienestandard. Während bei den urogenitalen Mykoplasmen bisher keine epidemischen Ausbreitungen beschrieben worden sind, zeichnen sich *M. pneumoniae*-Infektionen durch größere Epidemien aus. Zwischen den Epidemien, die alle 2,5–10 Jahre (im Schnitt 4,5 Jahre [Lind et al., 1997]) zu erwarten sind, muß mit sporadischen *M. pneumoniae*-Infektionen während des ganzen Jahres gerechnet werden. Im Gegensatz zu viralen bzw. anderen bakteriellen Epidemien ist eine *M. pneumoniae*-Epidemie nur schwer zu registrieren. Abgesehen davon, daß keine Meldepflicht besteht, setzt sich aufgrund der langen Inkubationszeit von bis zu 18 Tagen der Erreger nur langsam in einer Population durch. Diese Epidemien sind abzugrenzen von endemischen Ausbrüchen, die in geschlossenen Populationen wie Kindergärten, Schulen und Gemeinschaftseinrichtungen zu finden sind. Diese sporadisch auftretenden endemischen Häufungen führen häufiger zu einer Früherkennung, als die sich über Monate bis Jahre hinziehende Epidemie mit *M. pneumoniae*-Infektionen. So konnte gezeigt werden, daß seit 1992 in den skandinavischen Ländern, in Deutschland und Japan sich ein Wechsel zwischen zwei bisher beschriebenen Varianten von *M. pneumoniae* durchsetzte. Diese zwei Varianten von *M. pneumoniae* unterscheiden sich in ihren P1-Adhäsinen. Die Variante 1, die sich seit 1992 in Europa etabliert hat, weist ein P1-Adhäsion mit 1627 Aminosäuren auf, während das P1-Protein der Variante 2 mit 1635 Aminosäuren etwas größer ist. Es ist bisher nicht geklärt, ob die registrierten Epidemien auf einen Wechsel zwischen der Variante 1 und der Variante 2 beruhen oder aber ob weitere Varianten im Umlauf sind (Jacobs et al., 1996).

Pathogenese und Klinik

M. pneumoniae-Infektionen des Respirationstraktes treten endemisch und epidemisch mit saisonalen Häufungen in den kalten Jahreszeiten auf. Der enge Kontakt in Familien und Gemeinschaftseinrichtungen ist für die erfolgreiche Übertragung der Erreger durch Tröpfcheninfektionen notwendig. *M. pneumoniae* ist wenig umweltresistent, daher scheint der direkte Aerosol- bzw. Schleimkontakt als Bedingung für eine Übertragung zu sein. Bei Kleinkindern verlaufen die ersten Infektionen nahezu asymptomatisch, manifest erkrankte Kleinkinder weisen häufig eine virale Erstinfektion auf, die nach Superinfektion mit *M. pneumoniae* zur Vorstellung beim behandelnden Arzt führen. Die Inkubationszeit beträgt zwischen 10 Tagen bis 3 Wochen. Bei Schulkindern findet man häufig die ersten klinischen Symptome einer allgemeinen Abgeschlagenheit und einem beginnenden nichtproduktiven Husten. Der protrahierte Verlauf kennzeichnet geradezu eine *M. pneumoniae*-Infektion. Studien einer Tracheobronchitis mit hartnäckigem Husten können in ca. 5–10% in eine interstitielle „atypische“ Pneumonie übergehen (Abb. 1). Zu Beginn der atypischen Pneumonie kommt am Anfang häufig ein unauffälliger physikalischer Auskultationsbefund dazu, so daß diese Pneumonie

häufig klinisch unterschätzt wird. Das Röntgen-Thorax-Bild gibt Aufschluß über die Schwere der Pneumonie, ausgeprägte Verschattungen bei marginalen Rasselgeräuschen sind keine Seltenheit. Die Laborparameter versagen bei Kleinkindern. CRP ist nur wenig erhöht (daher eher Fehlinterpretation einer viralen Genese möglich), die Leukozytenzahl ist häufig im Normbereich und das Blutbild zeigte kaum Veränderungen. BSG war als einziger Infektionsparameter deutlich erhöht und diagnostisch daher verwertbar (23–63mm/h [Jacobs et al., 1995]).

Mykoplasmeninfektionen des Urogenitaltraktes

Die Interpretation eines positiven bakteriologischen Befundes von *M. hominis* und *U. urealyticum* ist dadurch erschwert, daß nach der Pubertät die Urethra und die Vagina von beiden Mykoplasmen spezialisiert besiedelt werden können. Diese Besiedlung führt zu keinem erkennbaren Krankheitswert, möglicherweise gelingt es den Mykoplasmen, unter bestimmten Voraussetzungen wie einer reduzierten Abwehrlage zu aufsteigenden Infektionen zu führen. Diese „unspezifischen“ Entzündungen des Urogenitaltraktes können mitverantwortlich sein für so ge-

nannte bakteriologisch „sterile Harnwegsinfektionen“. Da der Krankheitswert von *M. hominis* und *U. urealyticum* bisher wissenschaftlich nur wenig belegt ist, gehen Schätzungen einer Mykoplasmenbeteiligung an dem Krankheitsbild einer nichtgonorrhoeischen Urethritis oder Prostatitis von ca. 10–30% aller abakteriellen Fälle nach sorgfältigem Ausschuß einer Gonorrhoe- bzw. Chlamydieninfektion aus. Studien haben gezeigt, daß *U. urealyticum* Keimzahlen von $\geq 10^4$ KBE/ml Prostatasekret und $\geq 10^3$ KBE/ml Exprimaturin pathognomonisch zu bewerten sind (Brunner et al., 1983; Brunner, 1993). Diskutiert wird bei *U. urealyticum* die Adhärenz der Bakterien an Spermien, die zu einer herabgesetzten Motilität und möglicherweise in diesem Zusammenhang zu einer verminderten Fertilität führen. Ein positiver Effekt im Spermogramm nach entsprechender Therapie wurde in Einzelfällen beschrieben. Aufgrund der hohen Durchseuchung mit *M. hominis* sind klinische Studien nur mit hohen Fallzahlen zur Objektivierung einer Zervizitis, Adnexitis, Salpingitis, Zystitis bzw. Pyelonephritis aufgrund einer Mykoplasmeninfektion durchführbar. Ebenso schwierig ist es, eine Tubensterilität auf eine Mykoplasmeninfektion zurückzuführen. In der Literatur sind Einzelfälle eines Douglasabszesses und tubo-ovarialer Abszesse

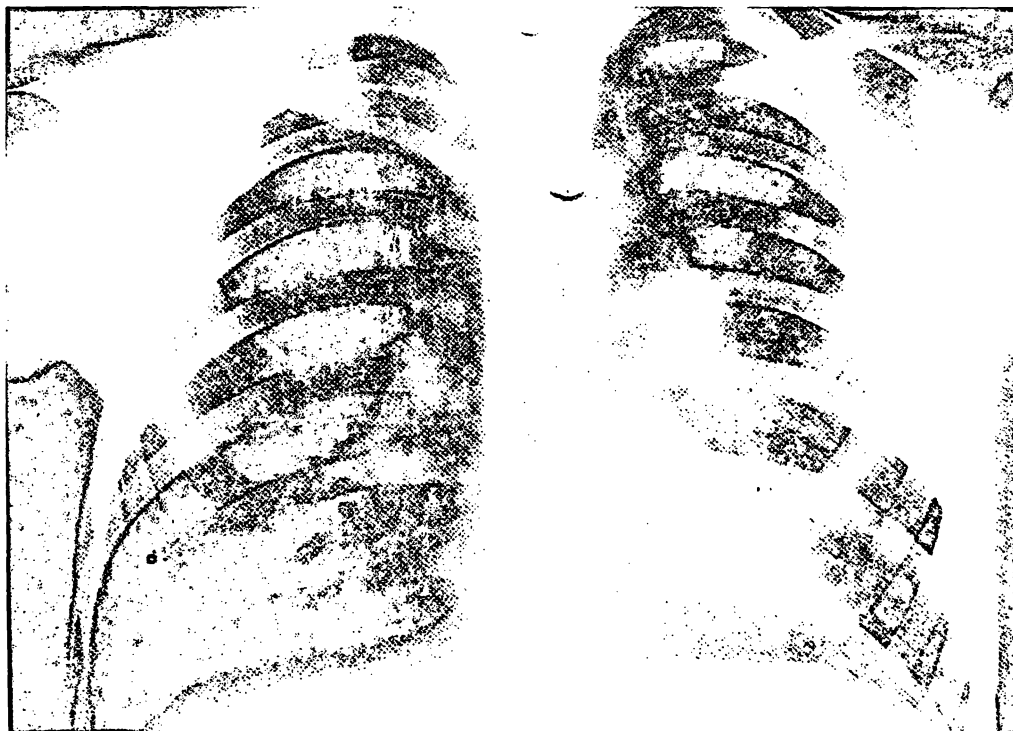


Abbildung 1 Vollbild einer atypischen Pneumonie mit ausgeprägten röntgenologisch darstellbaren interstitiellen Zeichnungen eines 9jährigen Jungen mit *Mycoplasma pneumoniae*-Nachweis im Nasopharyngealsekret

beschrieben, die auf Mykoplasmeninfektionen zurückzuführen waren (Taylor-Robinson, 1997). *M. hominis* hat eine gewisse Bedeutung in der Schwangerschaft, so wurden aus Blutkulturen und aus Abstrichen nach post Abortinfektionen *M. hominis* nachgewiesen. Ebenso wurden nach Sectio aus Wundabstrichen *M. hominis* isoliert. Die Übertragung der Urogenital-Mykoplasmen auf das Neugeborene im Vaginaltrakt kann zu Konjunktivitis sowie zu Atemwegsinfektionen des Neugeborenen führen (Cassel et al., 1993; Abele-Horn et al., 1996). Aus der oben beschriebenen Problematik auch einer möglichen reinen Kontamination durch *U. urealyticum* und *M. hominis* sollte bei den beschriebenen klinischen Symptomaten in allen Fällen eine sorgfältige Ausschlussdiagnostik geführt werden (Koch et al., 1997). Differentialdiagnostisch sind insbesondere *Neisseria gonorrhoe*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida*-Spezies, Streptokokken der Gruppe A und Gruppe B sowie die Urogenitaltuberkulose und Herpesvirusinfektionen auszuschließen. Insbesondere bei der bakteriellen Vaginose (Aminkolpitis) wurden neben *Gardnerella vaginalis* und Anaerobiern häufig erhöhte Keimzahlen mit *M. hominis* bzw. *U. urealyticum* nachgewiesen. Es bleibt unklar, ob die Mykoplasmen unter der Voraussetzung einer bakteriellen Vaginose zu hohen Keimzahlen heranwachsen und an den klinischen Symptomen partizipieren. In immunsupprimierten Patienten, insbesondere Patienten im klinischen Stadium AIDS, ist mit einem größeren Spektrum an Mykoplasmen zu rechnen. Erst in den letzten Jahren konnten schwer anzüchtbare Mykoplasmen aus Materialien des Urogenitaltraktes kulturell nachgewiesen werden. In Einzelfällen konnten *M. penetrans*, *M. pirum* und *M. genitalium* isoliert werden. Die pathogenetische Bedeutung dieser Mykoplasmen nachweise bleiben unklar, da die Patienten häufig weitere opportunistische Infektionserreger zum Zeitpunkt des Mykoplasmenachweises (z. B. CMV-Nephritis) aufwiesen (Jacobs und Klär, 1996). Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß Mykoplasmen indirekt zum Verlauf einer Erkrankung beitragen. Dabei wird heute diskutiert, daß nicht eine bestimmte Mykoplasmenart für die unspezifische Aktivierung von Mediatoren verantwortlich ist, sondern daß die Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und IL-1 sowie die Aktivierung von spezifischen Mediatoren wie IL-2 allen Mykoplasmenart des Urogenitaltraktes gemeinsam ist. Diese Hypothese hat dazu geführt, daß die Arbeitsgruppe Montagnier Mykoplasmen als Kofaktoren bezeichnete, die dazu beitragen, die Virusreplikation in aktivierten Zellen zu steigern und damit das Krank-

heitsbild AIDS progredient zu beeinflussen (Blanchard, 1997).

Diagnostik

Zur Diagnostik von Mykoplasmeninfektionen des Respirationstraktes sowie des Urogenitaltraktes stehen keine mikroskopische Methoden zur Verfügung, um Mykoplasmen direkt aus dem Patientenmaterial nachzuweisen. Damit entfällt für die bakteriologische Sofortdiagnostik ein wichtiges klassisches bakteriologisches Nachweisverfahren. Mikroskopische Methoden der Phasenkontrastmikroskopie oder der Immunfluoreszenztechnik finden ihren Einsatz erst nach Anzüchtung von Mykoplasmen bzw. zur Charakterisierung angezüchteter Mykoplasmen mit spezifischen Antisera. Die Anzucht von Mykoplasmen auf komplexen isotonischen Agarmedien (z. B. nach Hayflick oder nach Shepard [Bredt, 1992]) ist ebenso möglich wie die Anzucht in Flüssigkulturen. Die Kolonien zeigen auf festen Nährböden eine „spiegeleiförmige“ Kolonie (Durchmesser ca. 300 μ m; Abb. 2a). Ein besonderes Charakteristikum von *M. pneumoniae* ist die Adhärenz der Mykoplasmen an Glas- oder Plastikmaterialien. Hier zeigen die *M. pneumoniae*-Zellen filamentöse, spinnenartig verflochtene Strukturen (Abb. 2b). Während die Anzucht von *M. pneumoniae* auf festen Nährböden in der bakteriologischen Diagnostik von respiratorischen Infektionen keinen Stellenwert einnimmt, ist die Anzucht und Quantifizierung der Kolonien bei *M. hominis* und *U. urealyticum* Stand der bakteriologischen Diagnostik. Zur

Kultivierung von *M. pneumoniae* sind eher Flüssigmedien oder Zweiphasenmedien (nach Hayflick, SP 4-Medium) geeignet. Bei Zusatz von zellwandaktiven Antibiotika wird idealerweise die kontaminierende physiologische Mundflora an der Vermehrung inhibiert, so daß *M. pneumoniae* in diesen Suspensionen einen Wachstumsvorteil erhält. Diese Flüssigmedien sollten Glucose und als Indikator Phenolrot enthalten, so daß das Wachstum durch die Stoffwechselung von Glucose, damit über die Ansäuerung zum Indikatorumschlag führen und Wachstum von *M. pneumoniae* anzeigen. Idealerweise zeigen die Flüssigmedien bei Indikatorumschlag keine Trübung des Flüssigmediums an. Bei Trübung der Flüssigmedien, die mit Material aus dem Respirationstrakt inokuliert wurden, sollte eine Sproßpilzkontamination ausgeschlossen werden. Angereicherte Mykoplasmen lassen sich auf festen Agarnährböden zur weiteren Charakterisierung anzüchten. Dies setzt jedoch wieder eine mehrtägige Bebrütung der Agarkulturen voraus. Mit spezifischen Antikörpern lassen sich die Kulturen immunfluoreszenzmikroskopisch überprüfen. Die Fähigkeit zur Adhärenz von *M. pneumoniae* erlaubt mit Hilfe einer 5%igen Schaferythrozytensuspension, die Erythrozyten adhären den Kolonien aus *M. pneumoniae* Bakterien von nicht Erythrozyten bindenden, oral-kommensalischen Mykoplasmen wie *M. orale* und *M. salivarium* abzugrenzen. Dieser letztere Differenzierungsschritt ist jedoch nicht speziesspezifisch; in seltenen Fällen kann *M. genitalium* auch aus dem Respirationstrakt ange-

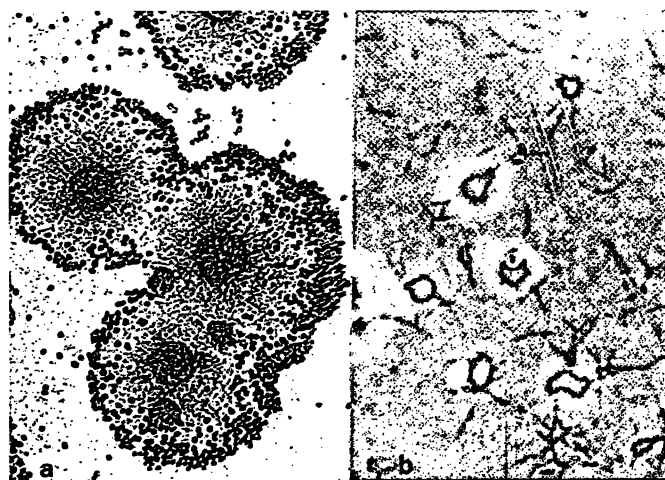


Abbildung 2 a) *Mycoplasma pneumoniae*-Kultur auf Hayflickagar mit der für Mykoplasmen typischen „Spiegelei“-Morphologie, umgeben von an die Kolonien adhären den Schaferythrozyten zur Abgrenzung von *M. pneumoniae* von kommensalischen Mykoplasmen des Respirationstraktes
b) Unter der Kultivierung von *M. pneumoniae* in Flüssigmedium zeigen die Bakterien filamentöse Strukturen, die auf der Oberfläche von Plastik- bzw. Glasflächen adhären.

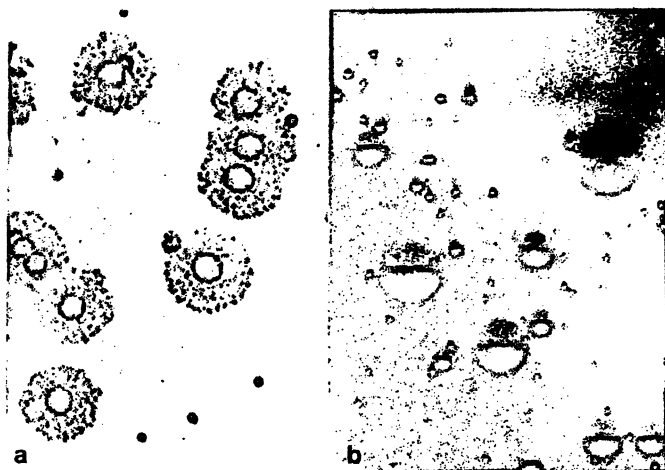


Abbildung 3 a) Anzuchtung von *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* (kleine schwarze Kolonien) auf Shepard-Medium aus einem Urogenitalabstrich

b) *Mycoplasma penetrans*-Wachstum in unterschiedlich großen Kolonien. Bei der mikroskopischen Aufnahme wurde das Feld ungleich ausgeleuchtet. Dabei wird das für alle Mykoplasmen charakteristische Wachstum in den Nährboden erst sichtbar.

zuchtet werden, diese binden ebenfalls Schaferythrozyten auf ihren Kolonieoberflächen. Wesentlich zeitsparender als die Ausplattierung von Flüssigkulturen zum Nachweis von *M. pneumoniae* ist der Einsatz eines Direktantigennachweises, der spezifisch *M. pneumoniae* aus Flüssiganreicherung bzw. direkt aus solubilisiertem Patientenmaterial nachweist (Gerstenecker und Jacobs, 1993).

Im Gegensatz zu dem schwierigen kulturellen Nachweis von *M. pneumoniae* sind die Urogenitalmykoplasmen, *M. hominis* und *U. urealyticum*, einfach auf Festnährböden anzuzüchten (Abb. 3a, b). Parallel zur Anzucht auf Festnährböden wird empfohlen, das Patientenmaterial zeitgleich zum Nachweis einer Harnstoffspaltung durch *U. urealyticum* bzw. der Argininhydrolyse durch *M. hominis* in entsprechende Harnstoff- bzw. Argininlösungen anzusetzen oder als Indikatortestsubstanz in den Agarnährboden direkt einzubringen. Im Gegensatz zu der Anlage von *M. pneumoniae* ist bei den Urogenitalmykoplasmen zu beachten, daß eine quantitative Keimzahlbestimmung für die Interpretation unbedingt notwendig ist. Die anaerob angezüchteten Urogenitalmykoplasmen lassen sich spätestens nach 48–36 Stunden nachweisen und auszählen. Keimzahlen mit $\geq 10^4$ KBE/ml sind als pathognomonisch bei entsprechender Ausschußdiagnostik zu werten.

Indirekte Methoden zum Nachweis von Mykoplasmen

Aufgrund des zeitaufwendigen und unsicheren kulturellen Nachweises von

M. pneumoniae aus dem respiratorischen Patientenmaterial ist der Einsatz von indirekten Methoden angezeigt. In der Literatur sind insbesondere Methoden eines direkten Antigennachweises und molekularbiologische Methoden publiziert (Ieven und Goossens, 1997; Bébér et al., 1997). Zum augenblicklichen Zeitpunkt ist kommerziell ausschließlich ein Direktantigennachweis für *M. pneumoniae* erhältlich, der auf der Basis eines Capture-ELISA-Verfahrens spezifische *M. pneumoniae* Proteine nachweist. Vorteile dieses Direktantigennachweises sind, daß dieser Capture-ELISA-Test sich ohne zusätzliche Ausrüstung in einem auch serologisch orientierten Labor durchführen läßt. Die Mikrotiterplattentechnik erlaubt, daß 100 µl des Patientenmaterials in die Testung eingehen. Um die Verflüssigung des Patientenmaterials zu gewährleisten, ist ein standardisierter Solubilisierungsschritt vorzuschalten. Mit diesem Testkit lassen sich innerhalb von 4–5 Stunden *M. pneumoniae*-Keimzahlen von 10^3 bis 10^4 koloniebildende Einheiten in dem Patientenmaterial nachweisen. Die Sensitivität dieses Testverfahrens ist ausreichend, um bei Patienten mit interstitiellen Pneumonien den Nachweis von *M. pneumoniae* aus Nasopharyngealsekret (bei Kindern), Sputum (bei Erwachsenen) und bronchoalveolären Lavagen sicher zu führen. Die Sensitivität ist nicht ausreichend, um *M. pneumoniae* bei klinisch gesunden Trägern für epidemiologische Studien zu untersuchen. Der Hauptvorteil dieses Testverfahrens ist, daß das Patientenmaterial auch noch nach einer Transportzeit von 48 Stunden in das Testverfahren sicher

eingesetzt werden kann, da der Nachweis in diesem Testverfahren auf Proteinen (P1-Protein) beruht, die die Transportzeit besser überstehen als durch Nukleasen abbaufähige DNA- bzw. RNA-Moleküle (Gerstenecker und Jacobs, 1993).

Die zunächst kommerziell erhältlichen DNA-Proben der Firma Gen-Probe wurden aufgrund der geringen Empfindlichkeit wieder vom Markt genommen, so daß zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein DNA-Sondentestkit kommerziell zur Verfügung steht. In molekularbiologischen Laboratorien sind daher eine Reihe von hausinternen PCR-gestützten Gen-Amplifikationsnachweisverfahren etabliert worden. Als Zielsequenzen sind u. a. die 16S-RNA-Gensequenz oder auf DNA-Ebene genomische Sequenzen des Adhäsins von *M. pneumoniae* eingesetzt worden. Da die Mykoplasmen keine Zellwände besitzen, ist ein einfacher thermischer Schritt (Kochen über 10 min) ausreichend, um die DNA zu gewinnen. Die Sensitivität der publizierten PCR-Methoden ist höher als im Direktantigennachweis. *In vivo* ist eine Sensitivität von weniger als 100 KBE vorhanden. Die hohe Sensitivität hat jedoch auch den Nachteil, daß die Interpretation eines positiven Testresultates nicht gleichbedeutend mit der Bestätigung einer klinischen Diagnose ist (Träger!). Es ist außerdem ratsam, eine externe positive Kontrolle zum Nachweis von Systemfehlern mitzuführen. Es ist jedoch ebenso wichtig, eine interne Kontrolle mitzuführen, da in bis zu 20% der untersuchten Patientenmaterialien des Respirationstraktes *taq*-Polymerase-Inhibitoren nachzuweisen sind (Bébér et al., 1997). Eine Negativkontrolle sollte unbedingt zum Ausschluß von DNA-Kontaminationen ebenfalls mitgeführt werden. Da die Methoden in den einzelnen Laboratorien selbstständig zu standardisieren sind, ist augenblicklich ein hoher Zeitaufwand zur Etablierung der PCR-Nachweise von Mykoplasmen notwendig. Eine Standardisierung und Kommerzialisierung des molekularbiologischen Nachweises von *M. pneumoniae* ist daher wünschenswert und dringend angezeigt.

Auf 16S-RNA-Ebene sind ebenfalls PCR-Nachweismethoden für *M. fermentans* und *M. penetrans*, die zu den schwer 'anzüchtbaren' Mykoplasmen gehören, publiziert (Jacobs und Klär, 1997). Der Nachweis von *U. urealyticum* und *M. hominis* aus Urogenitalabstrichen mit molekularbiologischen Methoden ist aufgrund der einfachen Anzucht dieser Mykoplasmen und der hohen Trägerrate nur aus ausgewählten Patientenproben sinnvoll (Abele-Horn et al., 1996).

Aufgrund der oben beschriebenen zeitaufwendigen Kultivierung und der in den früheren Jahren nicht vorhande-

nen kommerziell erhältlichen Direkt-Antigennachweise bzw. der fehlenden Ausrüstung von molekularbiologischen Nachweismethoden in bakteriologischen Laboratorien basierte der Nachweis einer *M. pneumoniae*-Infektion häufig ausschließlich auf serologischen Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen *M. pneumoniae*. Die zunächst weit verbreitete Komplexbindungsreaktion (KBR) und Partikelagglutinationsteste zum Nachweis von Antikörpern bei *M. pneumoniae*-Infektionen werden zunehmend von ELISA-Verfahren ersetzt. Mit diesen ELISA-Methoden konnten verschiedene Probleme gelöst werden, die insbesondere auf den Antigenpräparationen der älteren Testverfahren beruhten (Jacobs, 1993). Die getrennte Erfassung von spezifischen Immunglobulin-Klassen mit der ELISA-Technik ist ebenfalls vorteilhaft, da das Spektrum der Antikörperreaktion bei *M. pneumoniae*-Infektionen von zunächst isoliert erhöhten IgM-, über erhöhte IgM- und IgG-Reaktionen bei erkrankten Kindern, bei Erwachsenen ebenfalls über IgM- und IgG-Antworten aber auch ohne IgM Beteiligung, dann jedoch über hohe IgA-Antikörper bei gleichzeitig erhöhten IgG-Reaktionen reicht. Isolierte, über Monate nachweisbare IgG-Antikörper sprechen eher für einen anamnestic Hinweis. Der Nachweis einer *M. pneumoniae*-Infektion mit ausschließlich serologischen Methoden ist jedoch problematisch. Die oben beschriebene verzögert einsetzende Antikörperreaktion gegen *M. pneumoniae* führt häufig dazu, daß in der Akutphase auch mit den sensitiven ELISA-Verfahren noch keine relevanten Antikörperspiegel nachzuweisen sind. Erst in dem Zweiterum, daß spätestens nach einer Woche neu ausgetestet werden sollte, ist mit einer Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose zu rechnen. Allerdings zeichnet sich der Verlauf einer *M. pneumoniae*-Infektion auch dadurch aus, daß die Symptome schleichend einsetzen. Die verzögerte Vorstellung des Patienten beim behandelnden Arzt (Mittel 6 Tage nach ersten Symptomen (Jacobs et al., 1995)) gibt der Immunabwehr ausreichend Zeit, um auch nachweisbare Antikörper zu etablieren. Zur Interpretation eines serologischen *M. pneumoniae*-Befundes ist es daher von Bedeutung, den Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome mitgeteilt zu bekommen. Allerdings versagt die Serologie bei allen Patienten mit reduzierter Immunabwehr vollständig. Da mit einem weiteren Anstieg von AIDS-Patienten aber auch unter Immunsuppressiva stehende Patienten wie nach Knochentransplantation zu rechnen ist, ist das Risiko, sich im engen Familienkontakt an *M. pneumoniae* zu infizieren, gegeben. Die Erfahrung zeigt, daß diese Patienten schwerste, lebensbe-

drohende interstitielle Pneumonien aufweisen (Jacobs et al., 1995), die mit serologischen Methoden alleine unterdiagnostiziert bleiben.

Therapie

Die Chemotherapie ist aufgrund der speziellen Charakteristik der zellwandlosen Mykoplasmen eingeschränkt auf die Gruppe der Tetrazykline, der Makrolide und Lincosamide sowie auf wenige Substanzen aus der Gruppe der Fluorchinolone. Die Tetrazykline sind hauptsächlich für Genitalinfektionen reserviert. In der Literatur wird jedoch eine steigende Resistenz von *U. urealyticum* und von *M. hominis* gegenüber den Tetrazyklinen in Frankreich und in den USA beschrieben. Die beiden letztgenannten Spezies sind in der Lage, die *terM*-Determinante zu akquirieren. Die Behandlung von respiratorischen Infektionen, die durch *M. pneumoniae* verursacht sind, sollten jedoch eher mit Makroliden behandelt werden. Wichtig ist, daß *M. hominis* primär resistent gegenüber Makroliden ist. *M. fermentans* zeigt ebenso Teilresistenz gegenüber den Makroliden, insbesondere gegenüber Erythromycin, ist jedoch gegenüber anderen Makroliden wie Yosamycin oder Clindamycin empfindlich. *M. hominis* und *M. fermentans* sind *in vitro* gegenüber dem neu entwickelten Antibiotikum Quinupristin-Dalfopristin empfindlich. Über die *in vivo* Wirksamkeit von Fluorchinolonen liegt noch wenig Erfahrung vor. *In vitro* zeigen insbesondere Ofloxacin, Sparfloxacin und die in Entwicklung befindlichen Fluorchinolone wie Levofloxacin, BAY 12-8039 und Grepafloxacin eine niedrige minimale Hemmkonzentration auf (Bébéar et al., 1997).

Impfung, Prävention und Prophylaxe

Bisher sind im Tierversuch verschiedenste *M. pneumoniae*-Präparationen als Impfstoff-Komponenten eingesetzt worden. Keine der Präparationen haben zu einem ausreichenden Schutz vor einer *M. pneumoniae*-Infektion geführt. Experimentell konnte gezeigt werden, daß die Adhärenzregionen von *M. pneumoniae* variabel in bisher zwei Varianten vorliegen und selten auch unter natürlichen Infektionen zu Adhärenzblockierenden Antikörpern führen (Jacobs, 1997). Auch für *M. hominis* und *U. urealyticum* sind verschiedenste Varianten beschrieben worden, die unterschiedliche Oberflächenmoleküle aufweisen. Über die Antigenvariation der Oberflächen (Citti und Rosengarten, 1997) könnte das Phänomen zu erklären sein, daß Mykoplasmeninfektionen eine solide Immunantwort hinterlassen, die jedoch wie im Falle bei *M. pneumoniae* nicht

vor Sekundärinfektionen schützen und auch bei *U. urealyticum* und *M. hominis* nicht zu einer Eliminierung der Mykoplasmen aus dem Urogenitaltrakt führen. Die Prävention beschränkt sich daher auf die Reduzierung oder die Vermeidung von Kontakten mit Patienten, die respiratorische Infektion aufweisen bzw. auf die Verwendung von Präservativen, um die Übertragungswahrscheinlichkeit von Urogenitalmykoplasmen zu reduzieren. Unklar ist die humanpathogenetische Bedeutung weiterhin von sogenannten Opportunisten unter den Mykoplasmen wie den AIDS-assoziierten Mykoplasmen, *M. fermentans* und *M. penetrans*. Kleinere Studien konnten zeigen, daß diese Opportunisten sich eher in der Population der Homosexuellen nachweisen ließen (Lo, 1992). Die Ausbreitung der opportunistischen Mykoplasmen unter dem Krankheitsbild AIDS und ihre Beteiligung an einer AIDS-assoziierten Nephritis werden diskutiert.

Literatur

- Abele-Horn, M., C. Wolff, P. Dressel, A. Zimmermann, W. Vahlensieck, F. Pfaff, G. Ruckdeschel (1996) Polymerase chain reaction versus culture for detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the urogenital tract of adults and the respiratory tract of newborns. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15(7): 595-598
- Bébéar, Ch., B. de Barbeyrac, C.M. Bébéar, H. Renaudin and A. Allery (1997) New developments in diagnostic and treatment of mycoplasma infections in humans. Wien. Klin. Wochenschr. 109/14-15: 594-599
- Blanchard, A. (1997) Mycoplasmas and HIV infection, a possible interaction through immunoreactivation. Wien. Klin. Wochenschr. 109/14-15: 590-593
- Bredt, W. (1992) Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien. In: Mikrobiologische Diagnostik. Hrsg. Burkhardt, F. Thieme, Stuttgart, p. 309-321
- Brunner, W., W. Weidner, H.G. Schiefer (1983) Studies on the role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in prostatitis. J. Infect. Dis. 147: 807-813
- Brunner, H. (1993) Mycoplasma infections of man: respiratory and male genital tract diseases. In: Kahane, I., Adoni, A. (eds) Rapid diagnosis of mycoplasmas. Plenum Press. New York, London, p. 39-56
- Cassel, G.H., K.B. Waites, H.L. Watson, D.T. Crouse, R. Harasawa (1993) *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: Role in prematurity and disease newborns. Clin. Microbiol. Rev. 6: 69-87

- Citti, Ch., R. Rosengarten (1997) *Mycoplasma* genetic variation and its implication for pathogenesis. *Wien.Klin.Wochenschr.* 109/14-15: 562-568
- Fraser, C.M., J.D. Gocayne, O. White, M.D. Adams, R.A. Clayton, R.D. Fleischmann et al. (1995) The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science* 270: 397-403
- Gerstenecker, B., E. Jacobs (1993) Development of a capture-ELISA for the specific detection of *Mycoplasma pneumoniae* in patient's material. In: Kahane, I., Adoni, A (eds) *Rapid diagnosis of mycoplasmas*. Plenum Press, New York, p. 195-205
- Himmelreich, R., H. Hilbert, H. Plagens, E. Pirkil, B.C. Li, and R. Herrmann (1996) Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Nucl.Acids Res.* 24: 4420-4449
- Himmelreich, R., H. Plagens, H. Hilbert, B. Reiner and R. Herrmann (1997) Comparative analysis of the genomes of the bacteria *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium*. *Nucl.Acids Res.* 25(4): 701-712
- Ieven, M., H. Goossens (1997) Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the Clinical Laboratory. *Clin.Microbiol.Rev.* 10(2): 242-256
- Jacobs, E. (1993) serological Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Infections: A Critical Review of Current Procedures. *Clin.Infect.Dis.* 17(Suppl 1): 579-582
- Jacobs, E., F. Schumacher, B. Kleinmann, T. Mannheimer (1995) *Mycoplasma pneumoniae*, die atypische Pneumonie: eine diagnostische Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt* 92: 146-148
- Jacobs, E., U. Klär (1996) *Mycoplasma penetrans*- und *Mycoplasma fermentans*-Nachweise im Urogenitaltrakt immunsupprimierter Wirte. *Clin.Lab.* 42: 533-543
- Jacobs, E., M. Vonski, K. Oberle, O. Opitz, K. Pietsch (1996) Are outbreaks and sporadic respiratory infections by *Mycoplasma pneumoniae* due to two distinct subtypes. *Eur.J.Clin.microbiol.Infect.Dis.* 15: 38-44
- Jacobs, E. (1996) *Mycoplasma* infections of the human respiratory tract. *Wien.Klin.Wochenschr.* 109: 574-577
- Jacobs, E., U. Klär (1997) *Mycoplasma penetrans* und *Mycoplasma fermentans* Nachweise im Urogenitaltrakt immunsupprimierter Wirte. In: *Harnwegsinfektionen: Pathogenetische, klinische und therapeutische Aspekte*. Hrsg. Fünfstück, R., Straube, E., Stein, G. Pabst Science Publishers, Lengerich, 226-235
- Kirchhoff, H. (1992) Motility. In: *Mycoplasmas, Molecular Biology and Pathogenesis*; (ed.) Maniloff, J. American Society for Microbiology, Washington DC, USA. p. 3-22
- Koch, A., A.Bilina, L.Teodorowicz and A. Stary (1997) *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients with sexually transmitted diseases. *Wien. Klin. Wochenschr.* 109/14-15: 584-589
- Krause, D.C. (1996) *Mycoplasma pneumoniae* cytoadherence: unravelling the tie that binds. *Mol.Microbiol.* 20(2): 247-253
- Lo, S.C. (1992) *Mycoplasma* and AIDS. In: *Mycoplasmas, Molecular Biology and Pathogenesis*; (ed.) Maniloff, J. American Society for Microbiology, Washington DC, USA. p. 525-545
- McElhaney, R.N. (1992) Lipidincorporation, Biosynthesis and Metabolism. In: *Mycoplasmas, Molecular Biology and Pathogenesis*; (ed.) Maniloff, J. American Society for Microbiology, Washington DC, USA. p. 231-258
- Morowitz, H.J., M.E.Tourtellotte (1962) The smallest living cells. *Sci.Amer.* 206: 117-125
- Nocard, E., E.R. Roux (1898) avec la collaboration de M. M. Borrel, Salimbeni et Dujardin-Baumetz. *Le microbe de la péripneumonie*. *Ann.Inst.Pasteur* 12: 240
- Razin, S., E. Jacobs (1992) *Mycoplasma* adhesion. *J.Gen.Microbiol.* 138: 407-422
- Razin, S. (1992) *Mycoplasma* Taxonomy and ecology. In: *Mycoplasmas, Molecular Biology and Pathogenesis*; (ed.) Maniloff, J. American Society for Microbiology, Washington DC, USA. p. 3-22
- Taylor-Robinson, D., P.M. Furr (1997) Genital mycoplasma infections. *Wien.Klin.Wochenschr.* 109/14-15: 562-568

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med. E. Jacobs
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Hygiene
Dürerstraße 24
D-01307 Dresden