

Chlamydien



Chlamydieninfektionen Besonderheiten und Diagnostik

medac



Inzidenz und Prävalenz von Chlamydieninfektionen - Spektrum der Erkrankungen

Es werden drei humanpathogene Chlamydienarten unterschieden: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* und *Chlamydia psittaci*.

Chlamydia trachomatis - Infektionen stellen nach den Erhebungen der WHO die zweithäufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen nach Trichomonaden-Infektionen dar.

Die jährliche Inzidenz liegt weltweit bei 50 Millionen Erkrankungen.

Für die Behandlung von jährlich 4 Millionen *Chlamydia trachomatis*-Infektionen in den USA veranschlagt das Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2,4 Milliarden US Dollar. Allein in Deutschland wird jährlich mit einer Million *Chlamydia trachomatis*-Infektionen gerechnet.

Neben den sexuell übertragbaren *Chlamydia trachomatis*-Infektionen nimmt die Bedeutung von *Chlamydia pneumoniae* als Erre-

ger von Atemwegserkrankungen, aber auch als Mitverursacher oder Co-Faktor für eine reaktive Arthritis zu.

Nachdem Muhlestein und Mitarbeiter erst kürzlich in den Plaques von sklerotischen Koronararterien beim Menschen auch *Chlamydia pneumoniae* nachweisen konnten, und damit frühere Ergebnisse bestätigt haben, steht der Weg für weitere Untersuchungen auch in dieser Richtung offen.

Ein großes Problem bei einer Chlamydieninfektion besteht im häufig asymptomatischen, schleichenden Verlauf. So werden Primärinfektionen zu oft übersehen und erst die Folgeerkrankungen aufgrund aszendierender, persistierender Erreger, wie Salpingitis, Epididymitis, Infertilität oder Arthritis erkannt.

Diese Übersicht soll helfen, Chlamydieninfektionen besser einzuschätzen und an eine umfassende Diagnostik zu denken.

Historie

Chlamydieninfektionen und Chlamydiendiagnostik

Bereits aus der mehrere Jahrtausende alten babylonischen Kultur und dem Alten Testament sind Rituale überliefert, die einer Ausbreitung von Infektionskrankheiten vorbeugen sollten. Geschichtliche Dokumente aus dem alten China, Ägypten und Indien lassen vermuten, daß viele Erblindungen mit einer Infektion einhergegangen sind. Wahrscheinlich haben sich diese Infektionen erst mit der Völkerwanderung und den Eroberungszügen weltweit verbreitet.

Vom klassischen endemischen Trachom (chronische Keratokonjunktivitis), das nach Jahren zur Erblindung führen kann, sind heute noch mehrere 100 Millionen Menschen in den Entwicklungsgebieten Asiens, Afrikas und Südamerikas betroffen.

Obwohl das Trachom eine uralte Geschichte hat, wurde sein Erreger erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts diagnostiziert.

1907 entdeckten Stanislaus v. Prowazek und Ludwig Halberstaedter mit Hilfe der Giemsa-Färbung beim Trachom chlamydiale Einschlußkörperchen. Sie bestätigten ihre Entdeckung **1909** im Tiermodell. Der Erreger wurde in Anlehnung an das griechische Wort "klamys" (Mantel) mit Chlamydozoa bezeichnet, woraus schließlich *Chlamydia trachomatis* wurde.

1910 wiesen Fritsch, Hofstetter und Lindner sowohl die sexuelle Übertragbarkeit der Chlamydien zwischen Mann und Frau als auch den Infektionsweg von der infizierten Mutter auf das Neugeborene nach. Einschlußkörperchenkonjunktivitis, Trachom, Zervizitis und Urethritis wurden in der Folgezeit mehr und mehr als sexuell übertragbare Erkrankungen angesehen.

1930 wiesen Bedson et al. Chlamydien bei einem Ornithosefall (Psittacose) nach (→ Bedsonien als veraltete Bezeichnung für Chlamydien). Damit begann die Abgrenzung von *Chlamydia psittaci* als zweite Chlamydienart.

1935 isolierten Miyagawa et al. *Chlamydia trachomatis* bei einer Patientin mit Lymphogranuloma venereum (→ Miyagawanellen als alte Bezeichnung für Chlamydien).

1989 beschrieb Grayston *Chlamydia pneumoniae* als dritte Chlamydienart.

Lebensweise und Vermehrungszyklus der Chlamydien

Chlamydien sind obligat intrazellulär wachsende, gramnegative Bakterien von sehr geringer Größe, die auf das ATP der Wirtszelle angewiesen sind. Sie besiedeln sowohl die Bindehaut des Auges als auch die Schleimhäute des Urogenital- (*Chlamydia trachomatis*) und Respirationstrakts (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis**).

Chlamydien (Abb. 1) wird von zwei charakteristischen Zellformen bestimmt: dem hochinfektösen, stoffwechsellinaktiven *Elementarkörper* (300 nm) und dem obligat intrazellulären, stoffwechselaktiven, replikationsfähigen *Retikularkörper* (1000 nm). Der Vermehrungszyklus kann innerhalb von zwei bis drei Tagen abgeschlossen sein oder unter für die Chlamydien ungünstigen metabolischen Verhältnissen längere Zeit (Tage/Monate) stagnieren.

Der Entwicklungszyklus der

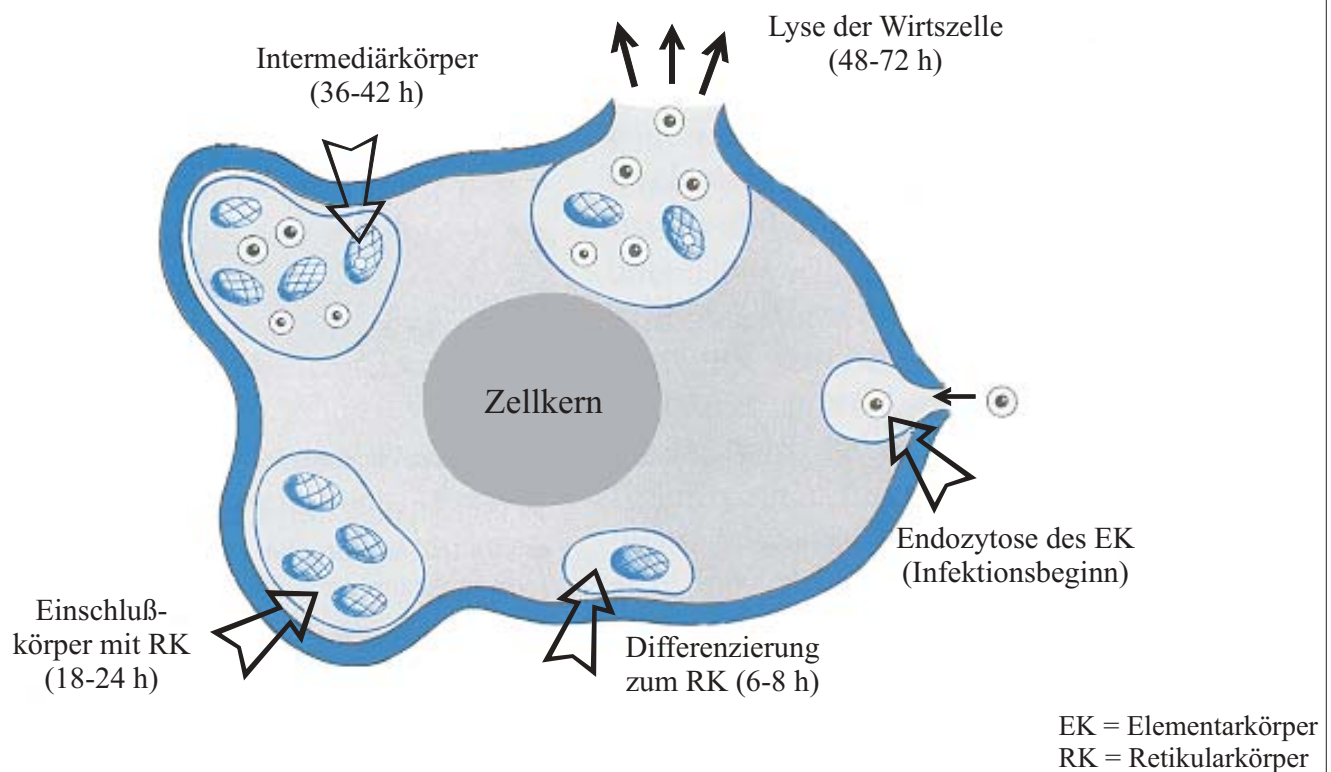


Abb.1: Vermehrungszyklus der Chlamydien

* bei Neugeborenen

Struktur der Chlamydienzellwand als immunologisch wesentlicher Bestandteil

Der Wandaufbau der Chlamydien entspricht dem allgemeinen Bauprinzip gramnegativer Bakterien.

Die innere Zytoplasmamembran und die äußere Membran (beides Doppelmembranen) werden durch ein Mureinnetz miteinander verbunden, wodurch die Rigidität der Wand gegeben ist.

Die Antigenität der Chlamydienwand wird durch ihre äußere Membran bestimmt. Hier ist das Lipopolysaccharid (LPS) verankert. Weiterhin sind in die Membran zahlreiche Proteine (Outer Membrane Proteins = OMPs) eingelagert (Abb. 2).

Das Hauptmembranprotein (Major Outer Membrane Protein = MOMP oder

OMP-1) macht 60% des Gesamtproteinanteils aus. Daneben liegt OMP-2 als weitere antigene Struktur vor.

Das LPS mit der chlamydien-spezifischen 2.8-Bindung zwischen dem 1. und 2. KDO (3-desoxy-D-manno-octuloson-säure) stellt das gattungsspezifische Antigen der Chlamydien dar.

MOMP (OMP-1) und OMP-2 tragen spezies- und serotypspezifische Epitope. Allerdings finden sich auf diesen Proteinen auch Bereiche hoher Homologien zwischen den Arten (gattungsspezifische Epitope). Damit sind hier ebenfalls Kreuzreaktivitäten möglich.

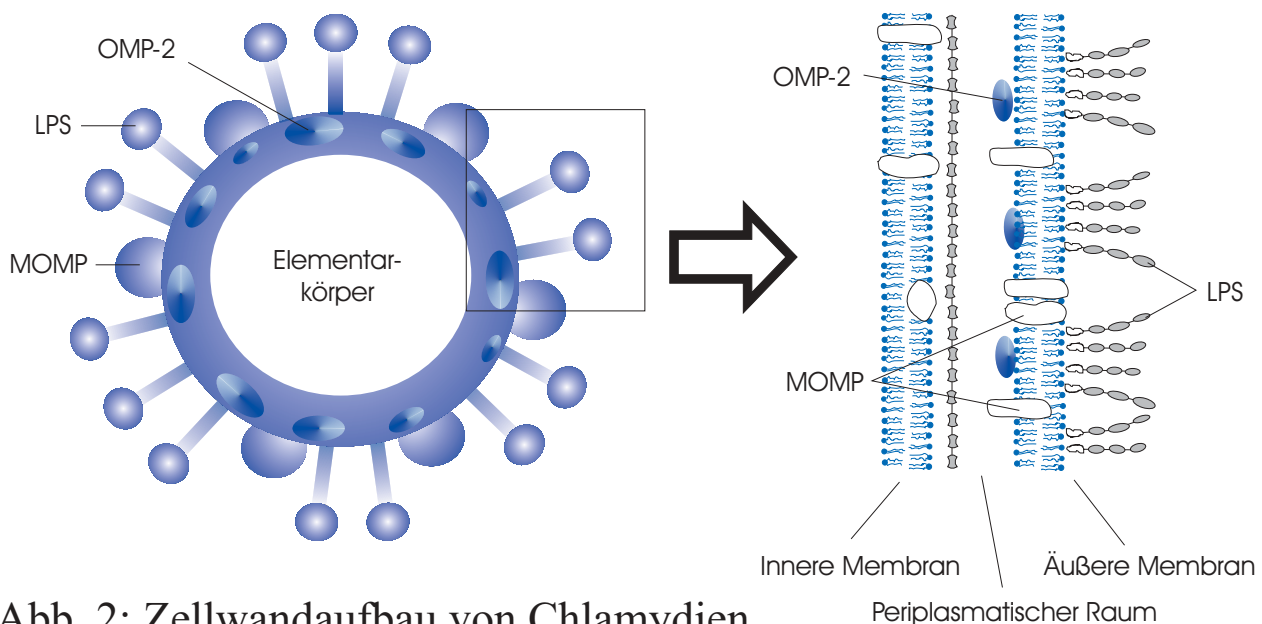


Abb. 2: Zellwandaufbau von Chlamydien

Immunologische Abwehr- mechanismen

Zeitlicher Verlauf der humoralen Abwehr

Eine Chlamydieninfektion setzt drei Abwehrmechanismen in Gang:

- Die lokale Bildung von sekretorischem IgA
- Die zytotoxische T-Zell-vermittelte Abwehr
- Die humorale Antikörperbildung in den Klassen IgM, IgA, IgG

Die Antikörper können nur wirken, wenn die Chlamydien die Wirtszelle verlassen haben.

Die Antikörperabwehr allein reicht jedoch nicht aus, um die Chlamydien völlig zu eliminieren.

Die Selbstheilung einer Chlamydieninfektion ist kaum möglich.

Die Erstinfektion induziert keine dauerhafte Immunität gegen Chlamydien.

Früh nach Infektion werden Antikörper gegen das chlamydiale Lipopolysaccharid (LPS) gebildet.

Die erste, schnelle Abwehrreaktion besteht in der lokalen Bildung des sekretorischen IgA an den Eintrittspforten der Erreger.

Zwischen dem 5. und 20. Tag nach dem Auftreten der ersten Symptome erscheinen dann sukzessive die systemischen IgM-, IgA- und IgG-Antikörper gegen das chlamydien-spezifische LPS.

Über den zeitlichen Verlauf der Antikörperbildung gegen die Membranproteine ist wenig bekannt.

Erst 4 bis 8 Wochen nach Krankheitsausbruch sind IgG-Antikörper gegen das chlamydiale Hauptmembranprotein (MOMP) nachweisbar.

Chlamydieninfektionen und therapeutische Konsequenzen

- Chlamydieninfektionen sind zum Teil durch Chemotherapeutika zu therapieren.
- Die Chemotherapeutika müssen in die Wirtszellen eindringen können.
- Nur *Tetracycline* (Tetracyclin, Doxycyclin), *Chinolone* (Ciprofloxacin, Ofloxacin) und *Makrolide* (Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin) wirken erfolgreich bei Chlamydieninfektionen.
- *Cephalosporine* und *Penicilline* sind nicht wirksam.
- Die gebräuchlichen Antibiotika wirken nur während der Vermehrungsphase der Chlamydien (Stadium der Retikularkörperchen).
- Die Vermehrungsphase kann allerdings während großer Zeiträume (Tage/Monate) stagnieren.
- Eine erfolgreiche Therapie besteht aus adäquatem Therapeutikum und entsprechender Therapiedauer.
- Eine inadäquate Therapie endet häufig in chronischen Krankheitsverläufen mit über Jahre persistierenden Erregern.

Faktoren, die einer Ausheilung entgegenwirken

Die Häufigkeit asymptomatisch verlaufender und damit nicht erkannter Chlamydieninfektionen ist hoch.

Die Antikörper können ihre Wirkung nur bei extrazellulär vorkommenden Chlamydien entfalten.

Die Compliance der Patienten ist sehr unterschiedlich, so daß eine Infektion oft nur anbehandelt wird.

Die nicht erkannten bzw. anbehandelten Chlamydieninfektionen nehmen häufig einen chronischen Verlauf.

Die anbehandelten Chlamydieninfektionen haben eine hohe Persistenzbereitschaft der Erreger zur Folge.

Möglichkeiten einer Persistenz

1. Chlamydien persistieren in **Epithelzellen** und **Fibrozyten** der befallenen Schleimhäute.
2. Chlamydien persistieren in **Monozyten** und **Gewebsmakrophagen** - häufig weit entfernt vom Ort der initialen Infektion.

Die Persistenz von Chlamydien in Monozyten macht diese zu Vektoren der Erreger, die auf diese Weise im gesamten Körper Verbreitung finden. Dieser Sachverhalt gilt als wesentlicher Faktor für die Auslösung chronischer Krankheitsverläufe.

Entwicklung von chronischen Krankheitsverläufen nach Chlamydieninfektionen

- Die Chlamydien werden von peripheren Monozyten aufgenommen und im Körper gestreut (Abb. 3a, 3b).
- Die Monozyten werden in Geweben sesshaft und differenzieren sich zu Gewebsmakrophagen (z.B. im Gelenk, in den Tuben und im Herzbereich).
- Die Gewebsmakrophagen können lange Zeiträume (Monate) überleben.
- Die in den Gewebsmakrophagen befindlichen Chlamydien unterliegen einem Processing und fungieren dann als antigener Stimulus.

Der Organismus versucht, sich vor den sessilen, keimtragenden Makrophagen zu schützen, indem er sie ein kapselt. Es können Granulome entstehen, die letztendlich gesundes Gewebe fibromatös verändern.

- Diskontinuierlich werden Chlamydien oder auch nur Bestandteile dieser freigesetzt, so daß die Antikörperbildung immer erneut getriggert wird, unabhängig davon, ob an den peripheren, ursprünglichen Eintrittspforten noch Chlamydien nachzuweisen sind oder nicht (Abb. 4).

Lokale Chlamydienbesiedelung von Schleimhäuten

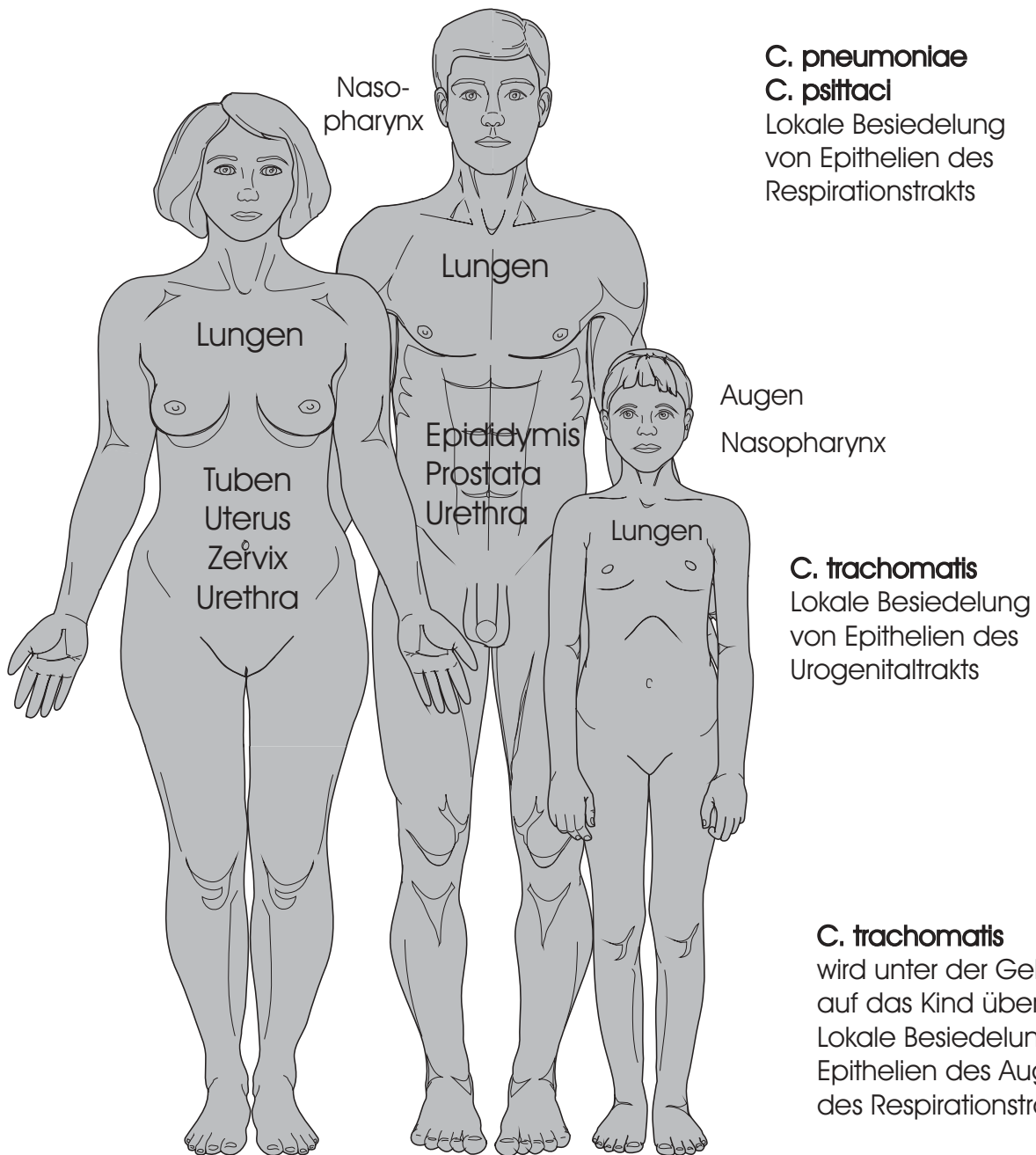
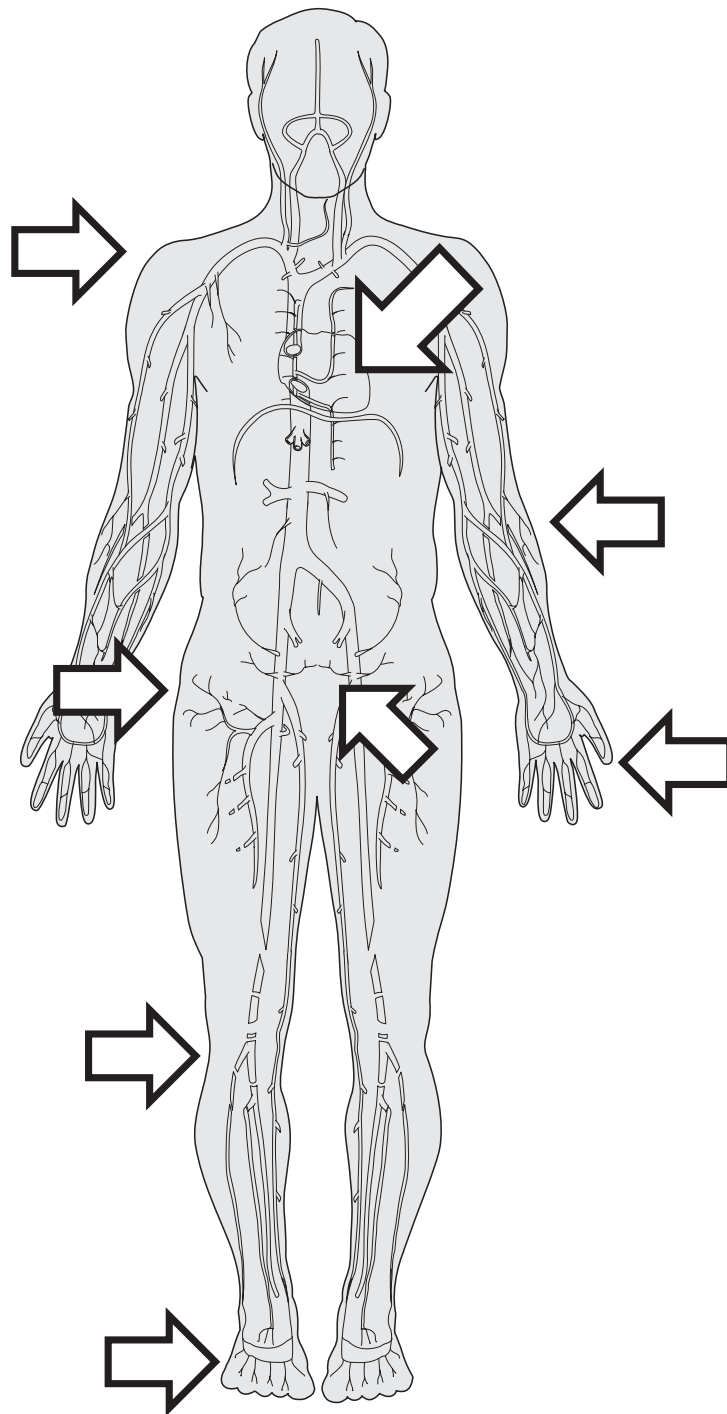


Abb. 3a:

Systemische Verbreitung der Erreger



Systemische Verbreitung (→) der Chlamydien über Monozyten als Carrier. Folgeerkrankungen sind: Reaktive Arthritis, Endokarditis, Koronare Herzkrankheit

Abb. 3b:

Chlamydieninfektion - Klinik und Laborparameter im Verlauf

I. Antigen und Antikörper sind vorhanden, Symptome nicht in allen Fällen.

II. Das Antigen ist nicht mehr nachweisbar. Die noch vorhandenen Antikörper weisen auf persistierende Erreger hin. Die Symptome verschwinden.

III. Nach Reaktivierung steigen die Antikörper sprunghaft an. Der Antigennachweis ist gar nicht oder erst mit zeitlicher Verzögerung möglich. Die Symptome treten vereinzelt wieder auf.

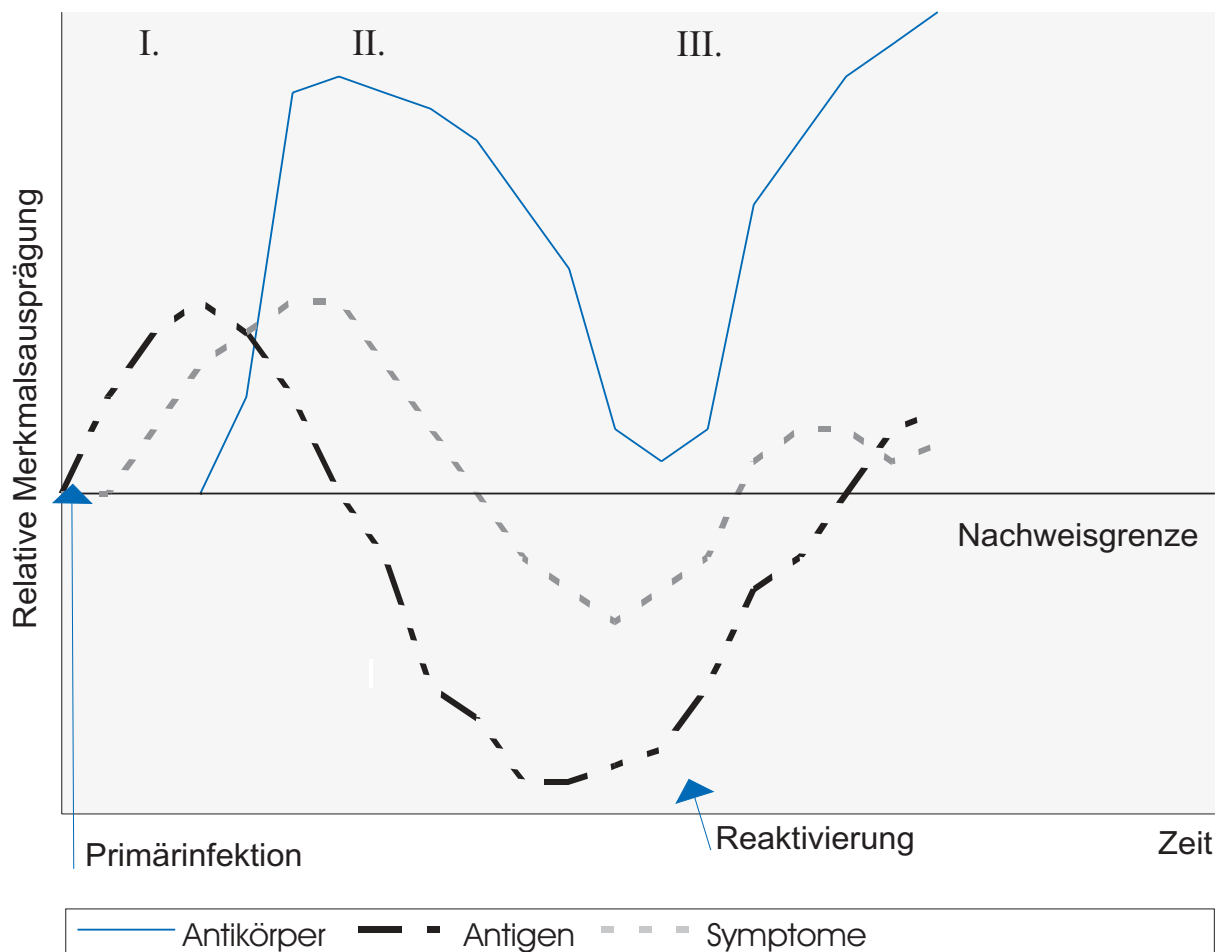


Abb. 4

Entwicklung und Fortschritt der Diagnostik von Chlamydieninfektionen

Die Anzucht von *C. trachomatis* aus Isolaten brachte die Diagnostik einen ersten Schritt voran.

Tang et al. isolierten **1957** *C. trachomatis* aus einem Trachom und kultivierten den Erreger erfolgreich im Dottersack von bebrüteten Hühnereiern. Auf gleiche Weise kultivierten Jones, Collier und Smith **1959** *C. trachomatis* aus dem Zervixabstrich.

Gordon und Quam beschrieben **1965** die Isolierung von *C. trachomatis* in der Zellkultur und erzielten damit einen Durchbruch für die Diagnostik dieses Erregers. Seitdem galt diese Methode als "goldener Standard".

Der direkte Nachweis des Erregers erfolgte zunächst mit Hilfe der direkten Mikroskopie von Giemsa-gefärbten Abstrichpräparaten.

Durch fluoreszenzmarkierte monoklonale Antikörper (Immunfluoreszenztest = IFT), die gegen einen spezifischen Antigenbestandteil des Erregers gerichtet sind, wurde die Sensitivität dieses Nachweises wesentlich erhöht.

Der parallel entwickelte Enzymimmunoassay (ELISA) zum Antigennachweis zeigt eine vergleichbare Sensitivität.

Die Einführung der molekularbiologischen Nachweismethoden wie Polymerase Chain Reaction (PCR) und Ligase

Chain Reaction (LCR) brachten einen erneuten Fortschritt in der Sensitivität der Methode. PCR und LCR, in Kombination mit der Zellkultur, werden heute als "goldener Standard" angesehen.

Der serologische Nachweis einer Chlamydieninfektion war zunächst nur auf die Identifizierung von Ornithoseerkrankungen gerichtet. Hier wurde die Komplement-Bindungsreaktion (KBR) als Screening-Verfahren eingesetzt.

In der Weiterentwicklung entstanden gattungsspezifische Enzymimmunoassays (EIA, ELISA) mit chlamydialen Vollantigenen, entweder in infizierten Zellen oder partiell aufgereinigt. Im Gegensatz zur KBR ermöglichten diese Systeme die Differenzierung der einzelnen Antikörperklassen (IgM, IgA, IgG). Mikroimmunfluoreszenztests (MIF) mit aufgereinigten Elementarkörperchen stellten die ersten speziesspezifischen serologischen Tests dar.

Die neue Generation serologischer Tests arbeitet mit chemisch definierten, rekombinanten, hochspezifischen Antigenen. Aussagekraft und Reproduzierbarkeit der serologischen Ergebnisse werden eindeutiger und qualifizierter.

Diagnostisches Konzept bei Verdacht auf eine Chlamydieninfektion

- Ausschluß einer chronisch-persistierenden Chlamydieninfektion

Einbeziehung in die Differentialdiagnostik bei:

Unklaren Unterbauchbeschwerden der Frau

Entzündungen der männlichen Adnexe

Störungen der weiblichen und männlichen Fertilität

Reaktiver Arthritis

Asthma bronchiale

Atemwegserkrankungen

Endokarditis

Koronaren Herzkrankheiten

- Bestätigung einer akuten, peripheren Chlamydieninfektion

Indikation bei:

Urethritis

Zervizitis

Einschlußkörperchen-Konjunktivitis

Erkrankung der Atemwege

- Therapiekontrolle

Indikation bei:

Allen behandelten Chlamydieninfektionen

Diagnostische Möglichkeiten einer Chlamydieninfektion

- **Akute periphere Infektionen** werden vorrangig über den direkten Erregernachweis diagnostiziert.

Anmerkung:

Dabei ist zu beachten, daß die Sensitivität für die Erregerisolierung aus der Zellkultur sowie für den Antigenachweis mittels Immunfluoreszenztest (IFT) und Enzymimmunoassay (ELISA) nur zwischen 60% und 70% liegt, bezogen auf die molekularbiologischen Methoden Polymerase Chain Reaction (PCR) und Ligase Chain Reaction (LCR). Diese Techniken sind allerdings kostenintensiv und gehören bisher nicht zum Routinestandard im Labor.

Die Sensitivität der sogenannten Schnelltests ist bei geringer Erregerdichte nicht ausreichend.

Serologische Bestätigung einer Infektion:

Die zusätzliche serologische Diagnostik bei einer Infektion verhindert falsch-negative Ergebnisse und damit schwerwiegende Folgeerkrankungen.

Ein falsch-negativer Befund bei der Untersuchung von Schwangeren auf Chlamydien ist besonders risikobehaftet.

Aussage mit Hilfe der Serologie

- Akutphase der Erkrankung

Als **Marker der Akutphase** sind **IgM**-Antikörper gegen das spezifische chlamydiale LPS bereits 5 Tage nach Krankheitsausbruch nachweisbar (Abb. 5).

- Progression der Erkrankung

Der Übergang von der akuten in die **chronische Krankheitsphase** ist durch das Auftreten der **IgA**-Antikörper gekennzeichnet.

Mit dem Wechsel von der IgM- auf eine nachweisbare IgA-Produktion gegen chlamydiales LPS kann jenseits des 10. Tages nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome gerechnet werden. Kurzzeitig treten IgM- und IgA-Antikörper parallel auf. Gleichzeitig oder mit zeitlicher Verzögerung erscheint das IgG.

Diagnostische Möglichkeiten einer Chlamydieninfektion

Bei **Erstinfektionen** sind IgG-Antikörper gegen das chlamydiale LPS erst 2 bis 3 Wochen nach Krankheitsbeginn nachweisbar.

Anstieg (Boostereffekt) des IgG-Titers, der sich bei unbehandelten Patienten über Wochen auf gleichem Niveau bewegt.

Die IgA-Reaktion schwingt auf

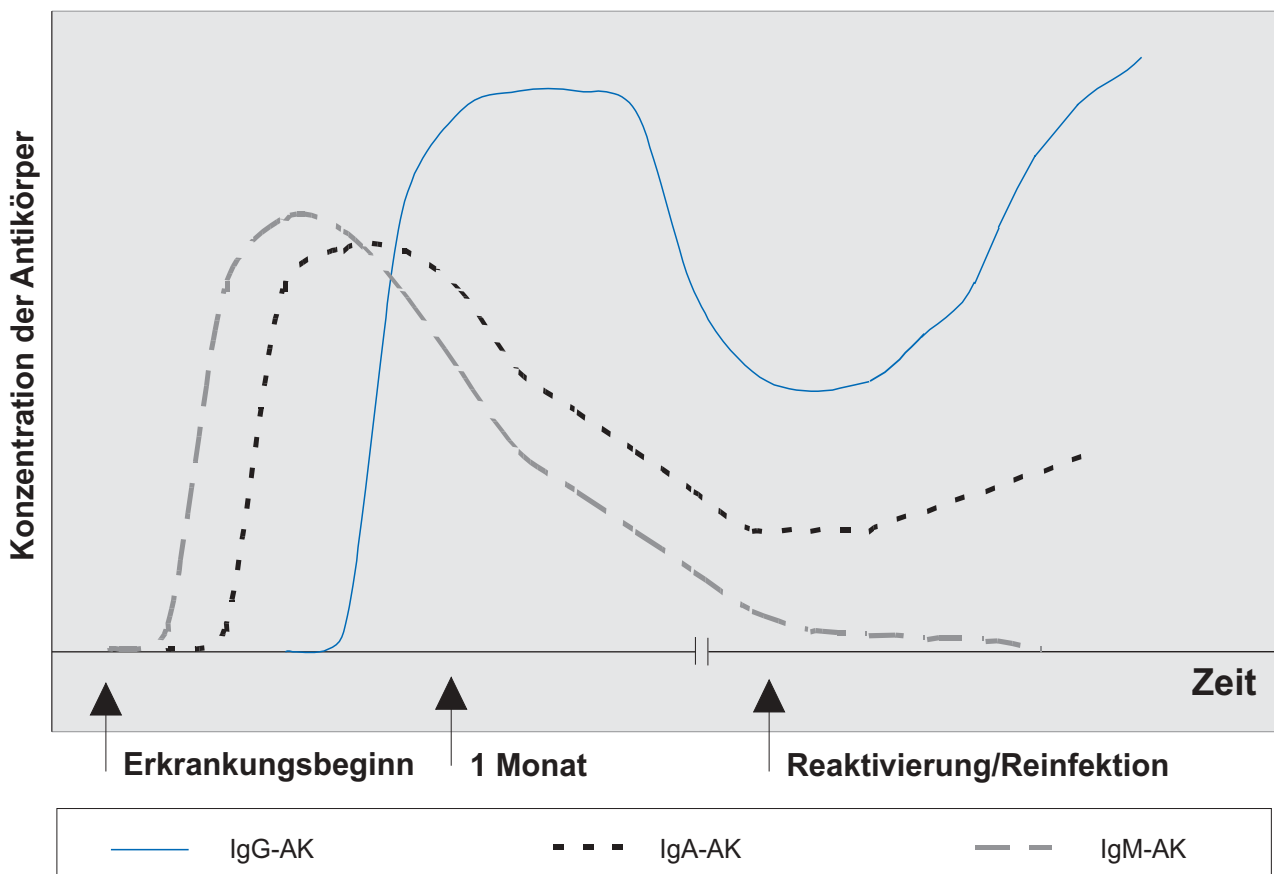


Abb. 5: Antikörper gegen das spezifische chlamydiale LPS im Verlauf einer Infektion

Bei **Reinfektionen und Reaktivierungen** (Abb. 5) kommt es zum plötzlichen, sprunghaften

einem niedrigeren Niveau mit. Sporadisch treten auch IgM-Antikörper auf.

Diagnostische Möglichkeiten einer Chlamydieninfektion

- **Chronische Infektionen** lassen sich nur noch in seltenen Fällen über den Erreger nachweisen.

Dieses gilt besonders bei aszendierten, persistierenden Erregern, die chronische Krankheitsverläufe über Monate und Jahre aufrechterhalten und damit organzerstörend wirken.

Hier ist die Serologie Methode der Wahl.

Der **chronische Krankheitsverlauf** wird durch das Vorhandensein von **IgA- und IgG-Antikörpern** charakterisiert. Im Gegensatz zu einer akuten Infektion bleiben die Titer auf konstantem Niveau. Schwankungen um nur eine Titerstufe werden nicht als aussagekräftiges Zeichen einer immunologischen Veränderung angesehen.

In <3% der Fälle treten bei chronischen Krankheitsverläufen

über mehrere Wochen **solitäre IgA-Antikörper** auf, bevor IgG-Antikörper gebildet werden.

Nur in seltenen Ausnahmen sind IgA-Antikörper solitär nachweisbar. Bei asymptomatischen Patienten sprechen solitär auftretende IgA-Antikörper mit konstant niedrigem Titer über viele Wochen für persistierende Erreger, die keiner Primärinfektion mehr zuzuordnen sind. Ihre klinische Relevanz ist bisher unbekannt.

Dagegen weisen **solitär** vorkommende **konstante IgG-Titer (Seronarbe)** auf eine vor längerer Zeit **durchgestandene Chlamydieninfektion** hin.

Therapiekontrolle:

Spezifische chlamydiale IgA- und IgG-Antikörper sind Marker für das Follow-up. Ein Titerabfall um das Zwei- bis Dreifache weist auf einen Therapieerfolg hin.

Zusammenfassung

Chlamydien sind weitverbreitete, ernstzunehmende Erreger eines breiten Spektrums von Erkrankungen. Bei ihrer Diagnostik führt der direkte Erregernachweis häufig nicht zum Ziel und eine zeitgemäße Chlamydiendiagnostik macht parallele serologische Untersuchungen unabdingbar. Für eine erfolgreiche Therapie ist die sinnvolle Synthese von diagnostischem Befund und klinischer Symptomatik von entscheidender Bedeutung.

Literatur

○ Inzidenz und Prävalenz von Chlamydieninfektionen - Spektrum der Erkrankungen

DeSchreyer, A., Meheus, A. (1990). Epidemiology of sexually transmitted diseases: The global picture. Bull. World Health Organization. 68: 639-654.

Gran, J.T., Hjetland, R., Andreassen, A.H. (1993). Pneumonia, myocarditis and reactive arthritis due to *Chlamydia pneumoniae*. Scand. J. Rheumatol. 22: 43-44.

Kuo, C.C., Jackson, L.A., Campbell, L.A., Grayston, J.T. (1995). *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Clin. Microbiol. Rev. 8: 451-461.

Ladany, S., Sarov, I. (1985). Recent advances in *Chlamydia trachomatis*. Eur. J. Epidemiol. 1: 235-256.

Muhlestein, J.B., Hammond, E.H., Carlquist, J.F., Radicke, E., Thomson, M.J., Karagounis, L.A., Woods, M.L., Anderson, J.L. (1996). Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. J. Am. Coll. Cardiol. 27: 1555-61.

○ Lebensweise und Vermehrungszyklus der Chlamydien

Schachter, J. (1988). The intracellular life of *Chlamydia*. Curr. Top. Microbiol. Immun. 138: 109-39.

Ward, M.E. (1988). The chlamydial developmental cycle. In: Barron, A.L. (ed). Microbiology of *Chlamydia*. CRC Press, Boca Raton, Florida. p: 71-95.

Literatur

○ Immunologische Abwehrmechanismen und ihr zeitlicher Verlauf

Arno, J.N., Ricker, V.A., Batteiger, B.E., Katz, B.P., Caine, V.A., Jones, R.B. (1990). Interferon-gamma in endocervical secretions of women infected with *Chlamydia trachomatis*. J. Infect. Dis. 162: 1385-89.

Bialasiewicz, A.A., Jahn, G.J. (1989). Chlamydieninfektionen - Ein Leitfaden für Augenärzte. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.

Bourke, S.J. (1993). Chlamydial respiratory infections. BMJ 306: 1219-20.

Igietseme, J.U., Rank, R.G. (1991). Susceptibility to reinfection after a primary chlamydial genital infection is associated with a decrease of antigen-specific T cells in the genital tract. Infect. Immun. 59: 1346-51.

Rank, R.G., Batteiger, B.E., Soderber, L. (1988). Susceptibility to reinfection after primary chlamydial genital infection. Infect. Immun. 56: 2243-49.

Saikku, P. (1994). Diagnosis of acute and chronic *Chlamydia pneumoniae* infections. In: Chlamydial Infections. Orfila, J., Byrne, G.I., Chernesky, M.A., Grayston, J.T., Jones, R.B., Ridgway, G.L., Saikku, P., Schachter, J., Stamm, W.E., Stephens, R.S. (eds). Proceedings of the Eighth International Symposium on Human Chlamydial Infections, Chateau de Montvillargenne, 602700 Gouvieux-Chantilly, France, 19-24 June. p: 163-72.

○ Chlamydienpersistenz und chronische Krankheitsverläufe

Beatty, W.L., Byrne, G.I., Morrison, R.P. (1993). Morphologic and antigenic characterization of interferon gamma-mediated persistent *Chlamydia trachomatis* infection in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 3998-4002.

Beatty, W.L., Belanger, T., Desai, A., Morrison, R.P., Byrne, G.I. (1994). Tryptophan depletion as a mechanism of gamma-interferon chlamydial persistence. Infect. Immun. 62: 3705-11.

Holland, S.M., Hudson, A.P., Bobo, L., Whittum-Hudson, J.A., Viscidi, R.P., Quinn, T.C., Taylor, H.R. (1992). Demonstration of chlamydial RNA and DNA during a culture-negative state. Infect. Immun. 60: 2040-47.

Köhler, L., Nettelbreker, E., Ott, N., Drommer, W., Zeidler, H. (1994). Persistent, non-productive infection of human peripheral blood monocytes with *Chlamydia trachomatis* is due to an arrest of the growth cycle at an early state of the chlamydial development. In: Chlamydial Infections. Orfila, J., Byrne, G.I., Chernesky, M.A., Grayston, J.T., Jones, R.B., Ridgway, G.L., Saikku, P., Schachter, J., Stamm, W.E., Stephens, R.S. (eds). Proceedings of the Eighth International Symposium on Human Chlamydial Infections, Chateau de Montvillargenne, 602700 Gouvieux-Chantilly, France, 19-24 June. p: 427-30.

LaVerda, D., Byrne, G.I. (1994). Interactions between macrophages and chlamydiae. In: Macrophage- Pathogen Interactions. Zwillig, B.S., Eisenstein, T.K., (eds). Marcel Dekker, New York, Basel, Hongkong. p: 381-399.

Literatur

Nanagara, R., Feng, L., Beutler, A., Hudson, A., Schumacher, H.R. (1995). Alteration of *Chlamydia trachomatis* biologic behavior in synovial membranes. *Arthritis Rheum.* 38: 1410-17.

Sarov, I., Geron, E., Shemer-Avni, Y., Manor, E., Schmitz, E., Wallach, D., Holtmann, H. (1991). The phagocyte-microorganism inter-play: Implications for persistent chlamydial infections. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* 10: 119-23.

Schachter, J., Moncada, J., Dawson, C.R., Sheppard, J., Courtright, P., Said, M.E., Zaki, S., Hafez, S. F., Lorincz, A. (1988). Nonculture methods for diagnosing chlamydial infections in patients with trachoma: A clue to pathogenesis of the disease? *J. Infect. Dis.* 158: 1347-52.

Schmitz, E., Nettelbreker, E., Zeidler, H., Hammer, M., Manor, E., Wollenhaupt, J. (1993). Intracellular persistence of chlamydial major outer membrane protein, lipopoly-saccharide and ribosomal RNA after non-productive infection of human monocytes with *Chlamydia trachomatis* Serovar K. *J. Microbiol.* 38: 278-85.

Taylor-Robinson, D., Gilroy, C.B., Thomas, B.J., Keat, A.C.S. (1992). Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 340: 81-82.

Ward, M., Bailey, R., Lesley, A., Kajbaf, M., Robertson, J., Mabey, D. (1990). Persisting inapparent chlamydial infection in a trachoma endemic community in the Gambia. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 69: 137-148.

19.11.1996 (G.v.A.)