

Chlamydia pneumoniae-IgG-sELISA medac

Deutsch



HERSTELLER

medac

Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstraße 6
D-22880 Wedel

www.medac-diagnostika.de
E-Mail: diagnostics@medac.de
Tel.: ++49/4103/8006-0
Fax: ++49/4103/8006-359

BESTELLADRESSE

E-Mail: auftrag@medac.de
Tel.: ++49/4103/8006-111
Fax: ++49/4103/8006-113

Chlamydia pneumoniae-IgG-sELISA medac

Enzymimmunoassay zur Bestimmung von IgG-Antikörpern
gegen *Chlamydia pneumoniae* in Serum und Plasma

Katalog-Nr.: 430-TMB

ZUR IN VITRO DIAGNOSTIK

EINFÜHRUNG

Chlamydien gehören zu den gramnegativen Bakterien. Sie leben intrazellulär in den Epithelien von Schleimhäuten, Endothelien, glatten Muskelzellen der Gefäße sowie nach neueren Erkenntnissen auch in bestimmten Gewebsstrukturen des Zentralnervensystems. Chlamydien sind auf energiereiche Phosphate der Wirtszelle angewiesen und werden daher auch als Energieparasiten bezeichnet.

Die Gattung Chlamydia umfaßt die folgenden vier Arten: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci* und *C. pecorum*. *C. trachomatis* und *C. pneumoniae* sind ausschließlich humanpathogen. *C. psittaci* ruft beim Menschen und einer Vielzahl von Tieren Infektionen hervor. *C. pecorum* wurde bisher nur bei Tieren nachgewiesen.

C. pneumoniae ist weltweit verbreitet. Zusätzlich zu grippalen Infekten beinhaltet das Krankheitsspektrum Sinusitis, Pharyngitis, Bronchitis, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, atypische Pneumonien und reaktive Arthritis. Eine ursächliche Beteiligung an infektionsbedingtem Asthma, Sarkoidose, Lungenkrebs, Atherosklerose, akutem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Multipler Sklerose und Spätformen der Alzheimer Krankheit wird aktuell diskutiert.

Nach Grayston und Saikku (1989), den Erstbeschreibern dieser Chlamydienart, macht fast jeder Mensch in seinem Leben wiederholt *C. pneumoniae*-Infektionen durch. Der überwiegend schwach und/oder diffus symptomatische Verlauf von *C. pneumoniae*-Infektionen erschwert deren Entdeckung, so dass sich chronische Krankheitsverläufe mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen entwickeln können.

Die Diagnostik von *C. pneumoniae*-Infektionen basiert auf direktem Erreger-/Antigen-/Nukleinsäurenachweis und der Serologie. Die Anzucht des Erregers aus Abstrichmaterial, die über mehrere Passagen verläuft, ist zeitaufwendig, Speziallaboren vorbehalten und nur in wenigen

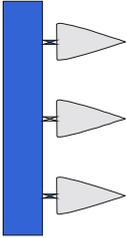
Fällen erfolgreich. Direkte Immunfluoreszenz und Antigen-ELISA werden aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität nur selten eingesetzt.

Als sogenannter „Goldstandard“ in der artspezifischen Serologie gilt bislang die Mikroimmunfluoreszenz (MIF). Bei der MIF handelt es sich um einen aufwendigen, subjektiv auszuwertenden Test, der viel Erfahrung erfordert. Die MIF ist nicht standardisiert. Verschiedene Antigenpräparationen und unterschiedliche Cut-off-Kriterien für abgelaufene, kürzlich erfolgte oder akute Infektionen führen zu signifikanten Unterschieden in den Ergebnissen von Labor zu Labor.

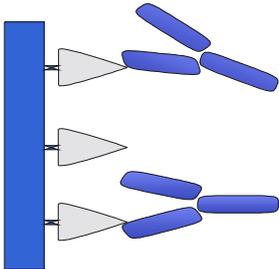
Der **Chlamydia pneumoniae-sELISA medac** arbeitet mit einem hochaufgereinigten und spezifischen Antigen. Der Nachweis von IgM-, IgA- und IgG-Antikörpern gegen **C. pneumoniae** erlaubt eine Abklärung des Infektionsstatus und des Therapieverlaufs.

Der **Chlamydia pneumoniae-sELISA medac** entspricht den Bedürfnissen nach Standardisierung, Objektivität, Reproduzierbarkeit und Automatisierung in Routinelaboren.

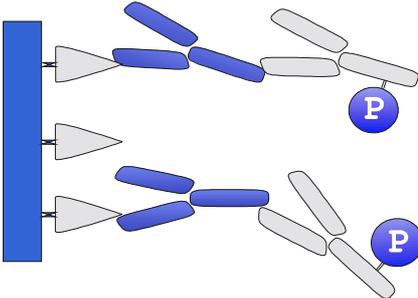
TESTPRINZIP



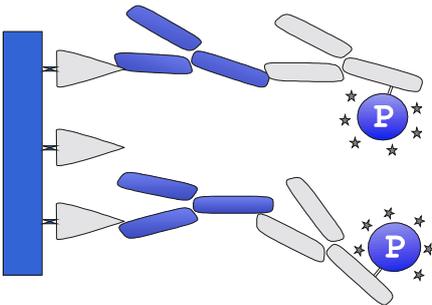
Mit *C. pneumoniae*-spezifischem Antigen beschichtete Mikrotiterplatte.



Die *C. pneumoniae*-spezifischen Antikörper aus der Patientenprobe binden an das Antigen.



Das Peroxidase-gekoppelte Anti-Human-IgG bindet an die IgG-Antikörper (P = Peroxidase).



Inkubation mit TMB-Substrat (*). Stoppen der Reaktion mit Schwefelsäure. Die Auswertung erfolgt photometrisch.

Testvorteile

- ☞ Hohe Sensitivität und Spezifität.
- ☞ Die brechbaren Mikrotiterstreifen gewährleisten eine optimale Testauslastung.

PACKUNGSINHALT

KAT.-NR.: 430-TMB

1.

MTP

Mikrotiterplatte: 12 Teststreifen à 8 Vertiefungen, (bedruckt mit **CPG**, mit Halterahmen und Trockenmittelpappe im Aluminiumbeutel vakuumverschweißt), brechbar, Rundboden, beschichtet mit **C. pneumoniae**-spezifischem Antigen und FKS, gebrauchsfertig.
2.

CONTROL	-
----------------	----------

Negative Kontrolle: 1 Fläschchen à 1,5 ml, humanes Serum, gebrauchsfertig, blau gefärbt, enthält NBCS, Phenol, ProClin™ 300 und Gentamycinsulfat.
3.

CONTROL	+
----------------	----------

Positive Kontrolle: 1 Fläschchen à 1,5 ml, humanes Serum, gebrauchsfertig, blau gefärbt, enthält BSA, Phenol, ProClin™ 300 und Gentamycinsulfat.
4.

WB

Waschpuffer: 1 Flasche à 100 ml, PBS/Tween (10x), pH 7,2 - 7,4, enthält ProClin™ 300.
5.

BAC-DIL

Probenverdünnungspuffer: 1 Flasche à 110 ml, PBS/Tween/NBCS, pH 7,0 - 7,2, gebrauchsfertig, blau gefärbt, enthält ProClin™ 300.
6.

CON

Konjugat: 3 Fläschchen à 4,5 ml, Ziege-Anti-Human-IgG-Antikörper, HRP-konjugiert, gebrauchsfertig, grün gefärbt, enthält BSA, Phenol, ProClin™ 300 und Gentamycinsulfat.
7.

TMB

TMB-Substrat: 1 Fläschchen à 10 ml, gebrauchsfertig.
8.

STOP

Stopplösung: 2 Fläschchen à 11 ml, 0,5 M Schwefelsäure (H₂SO₄), gebrauchsfertig.
Kann gegenüber Metallen korrosiv sein.

1. LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Material/Reagenz	Zustand	Lagerung	Haltbarkeit
Testkit	ungeöffnet	2...8 °C	bis Verfalldatum
Mikrotiterplatte	geöffnet	2...8 °C im Beutel mit Trockenmittelpappe	12 Wochen
Kontrollen	geöffnet	2...8 °C	12 Wochen
Waschpuffer	verdünnt	2...8 °C	12 Wochen
Probenverdünnungspuffer	geöffnet	2...8 °C	12 Wochen
Konjugat	geöffnet	2...8 °C	12 Wochen
TMB-Substrat	geöffnet	2...8 °C	12 Wochen
Stopplösung	geöffnet	2...8 °C	bis Verfalldatum

Die Reagenzien sind nach Ablauf des angegebenen Verfalldatums nicht mehr zu verwenden.

2. ZUSÄTZLICH BENÖTIGTE REAGENZIEN UND MATERIALIEN

- 2.1. Destilliertes oder deionisiertes Wasser.
- 2.2. Mikroliterpipetten für entsprechende Volumina.
- 2.3. Saubere Glas- oder Kunststoffgefäße zum Verdünnen von Waschpuffer und Proben.
- 2.4. Geeignete Vorrichtung zum Waschen der Mikrotiterplatte (z. B. Multistepper oder ELISA-Waschgerät).
- 2.5. Inkubator für 37 °C.
- 2.6. Mikrotiterplatten-Photometer mit Filtern für 450 nm und 620 nm - 650 nm.

3. ANSETZEN DER REAGENZIEN

Alle Kitkomponenten müssen vor Testansatz auf Raumtemperatur (RT) gebracht werden.

Ermitteln Sie die Anzahl der benötigten Mikrotitervertiefungen.

3.1. Mikrotiterplatte

Der Aluminiumbeutel muß nach jeder Entnahme von Mikrotitervertiefungen zusammen mit der Trockenmittelpappe wieder fest verschlossen werden. Lagerung und Haltbarkeit der nicht verwendeten Mikrotitervertiefungen siehe unter Punkt 1.

3.2. Waschpuffer

1 Teil Waschpuffer (10x) wird mit 9 Teilen destilliertem/deionisiertem Wasser angesetzt (z. B. 50 ml Waschpuffer (10x) mit 450 ml Wasser). Für acht Vertiefungen werden 10 ml Waschpuffer benötigt.

Evtl. im Waschpuffer (10x) vorhandene Kristalle sind vor dem Ansetzen durch Erwärmen (max. 37 °C) und/oder Rühren bei RT in Lösung zu bringen.

Die testspezifischen Reagenzien (Mikrotiterplatte, Kontrollen, Konjugat) sind nicht mit denen anderer Chargen zu mischen. Im Gegensatz dazu sind Probenverdünnungspuffer, Waschpuffer, TMB-Substrat und Stopplösung für alle Chlamydia- und Mycoplasma-ELISA medac grundsätzlich austauschbar.

Reagenzien anderer Hersteller sind generell nicht einzusetzen.

Nur bei exakter Einhaltung der Arbeitsvorschrift werden valide und reproduzierbare Ergebnisse erhalten.

4. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

4.1. Der Test ist geeignet zur Untersuchung von Serum und EDTA-Plasma. Die Patientenproben können für 7 Tage bei 2 - 8 °C aufbewahrt werden. Eine längere Lagerung sollte bei ≤ -20 °C erfolgen. Wiederholtes Auftauen und Einfrieren der Proben ist zu vermeiden.

4.2. Eine Vorbehandlung der Proben, wie z. B. Inaktivierung, ist nicht erforderlich, sie sollten jedoch nicht mikrobiell kontaminiert und frei von Humanerythrocyten sein.

4.3. Die Proben werden 1:50 mit Probenverdünnungspuffer verdünnt.

5.A. ARBEITSVORSCHRIFT

5.1. Die Verpackung der Mikrotiterplatte am ZIP-Verschluß öffnen und die erforderliche Anzahl Mikrotitervertiefungen entnehmen (s. 3.1.).

Die Mikrotitervertiefungen sind gebrauchsfertig und müssen nicht vorgewaschen werden.

5.2. Für die Ermittlung des Leerwertes in die Vertiefung A1 50 µl Probenverdünnungspuffer pipettieren (s. 6.A.). Anschließend in Doppelbestimmung jeweils 50 µl negative Kontrolle, dann in Einfachbestimmung die positive Kontrolle (50 µl), sowie fortlaufend auch in Einfachbestimmung die verdünnten Patientenproben (50 µl) pipettieren.

Ggf. kann die Platte bis zur weiteren Bearbeitung in einer feuchten Kammer für maximal 30 min bei RT gelagert werden.

5.3. Die Mikrotitervertiefungen 60 min (\pm 5 min) bei 37 °C (\pm 1 °C) inkubieren (feuchte Kammer oder mit Folie abgeklebt).

5.4. Nach Inkubation die Mikrotitervertiefungen dreimal mit jeweils 200 μ l Waschpuffer waschen. Darauf achten, daß alle Vertiefungen beim Waschen gefüllt werden. Nach Beendigung des Waschvorganges Mikrotitervertiefungen auf Filterpapier ausklopfen.

Nicht austrocknen lassen! Umgehend weiterverwenden!

5.5. Konjugat (grün gefärbt) in alle Vertiefungen pipettieren.

Beim manuellen Abarbeiten des Tests werden 50 μ l Konjugat pro Vertiefung pipettiert.

Bitte beachten:

Beim Arbeiten mit automatisierten Gerätesystemen ist auf Grund der höheren Verdunstung in den Inkubationskammern die Zugabe von 60 μ l Konjugat pro Vertiefung zu programmieren.

Die grundsätzliche Eignung des Testes für die automatisierte Abarbeitung konnte im Rahmen der Validierung gezeigt werden. Dennoch empfehlen wir, die Kompatibilität mit dem zum Einsatz kommenden Gerätesystem zu verifizieren.

5.6. Erneut 60 min (\pm 5 min) bei 37 °C (\pm 1 °C) inkubieren (feuchte Kammer oder mit Folie abgeklebt).

5.7. Nach Inkubation die Mikrotitervertiefungen erneut waschen (s. 5.4.).

5.8. 50 μ l TMB-Substrat in jede Vertiefung pipettieren und 30 min (\pm 2 min) bei 37 °C (\pm 1 °C) im Dunkeln inkubieren (feuchte Kammer oder mit Folie abgeklebt). Positive Proben erscheinen blau gefärbt.

5.9. Durch Zugabe von 100 μ l Stopplösung in jede Vertiefung wird die Reaktion gestoppt. Es erfolgt ein Farbumschlag von blau nach gelb.

Mikrotitervertiefungen vor photometrischer Messung von unten abwischen und darauf achten, dass keine Luftblasen in den Vertiefungen vorhanden sind!

Die Messung ist innerhalb von 15 min nach dem Stoppen durchzuführen!

5.B. TABELLE ZUR ARBEITSVORSCHRIFT

	Leerwert (A1)	Negative Kontrolle	Positive Kontrolle	Probe
Probenverdünnungspuffer	50 µl	-	-	-
Negative Kontrolle	-	50 µl	-	-
Positive Kontrolle	-	-	50 µl	-
Probe	-	-	-	50 µl
60 min bei 37 °C inkubieren, 3 x mit 200 µl Waschpuffer waschen				
Konjugat	50/60 µl*)	50/60 µl*)	50/60 µl*)	50/60 µl*)
60 min bei 37 °C inkubieren, 3 x mit 200 µl Waschpuffer waschen				
TMB-Substrat	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
30 min bei 37 °C im Dunkeln inkubieren				
Stopplösung	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl
Photometrische Auswertung bei 450 nm (Ref. 620 - 650 nm)				

*) manuelle/automatisierte Abarbeitung (s. 5.5.)

6.A. TESTBEURTEILUNG (VALIDITÄT)

- * Die photometrische Auswertung erfolgt bei einer Wellenlänge von 450 nm (Referenzwellenlänge 620 - 650 nm).
- * Die OD des Leerwertes (Vertiefung A1) wird von allen OD-Werten subtrahiert.
- * Der OD-Wert des Leerwertes muß < **0,100** betragen.
- * Der OD-Mittelwert der **negativen Kontrolle** muß < **0,100** betragen.
- * Der OD-Wert der **positiven Kontrolle** muß > **0,800** betragen.
- * **Cut-off = OD-Mittelwert der negativen Kontrolle + 0,380**
- * **Grenzbereich = Cut-off ± 10 %**

Sind die genannten Validitätskriterien nicht erfüllt, muß der Test wiederholt werden.

6.B. AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

6.B.1. QUALITATIV

Ergebnis	Bewertung
OD < Grenzbereich	negativ
OD des Cut-off \pm 10 %	grenzwertig
OD > Grenzbereich	positiv

6.B.2. SEMIQUANTITATIV

Cut-off-Index: $\frac{\text{OD der Probe}}{\text{OD des Cut-off}}$	Bewertung
< 0,9	negativ
0,9 - 1,1	grenzwertig
> 1,1	positiv

- * Werte im Grenzbereich sollten kontrolliert werden, indem nach 14 Tagen eine zusätzliche Patientenprobe entnommen wird, die zusammen mit der ersten Probe auf eine Titerbewegung untersucht wird.
- * Die Testergebnisse sollten stets in Verbindung mit IgA und IgM und im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Patienten und weiteren diagnostischen Parametern interpretiert werden.
- * Hohe Hämoglobin-, Bilirubin- und Lipidkonzentrationen beeinflussen die Testergebnisse nicht.
- * Kreuzreaktionen mit antinukleären Antikörpern, heterophilen Antikörpern sowie **C. psittaci**- und **C. trachomatis**-Antikörpern sind in Einzelfällen nicht auszuschließen.

6.C. SPEZIFISCHE IgM-/IgA-/IgG-INTERPRETATION

Mögliche Ergebnisse			Interpretation
IgM COI*	IgA COI	IgG COI	
>1,1 +	<0,9 -	<0,9 -	Serologischer Hinweis auf ein frühes Infektionsstadium oder polyklonale B-Zell-Stimulierung. Überprüfung des IgM, IgA und IgG nach 14 Tagen.
>1,1 +	>1,1 +	<0,9 -	Serologischer Hinweis auf eine akute Infektion. Überprüfung des IgG nach 14 Tagen.
>1,1 +	<0,9 -	>1,1 +	Serologischer Hinweis auf eine akute Infektion.
>1,1 +	>1,1 +	>1,1 +	Serologischer Hinweis auf eine akute Infektion.
<0,9 -	>1,1 +	>1,1 +	Serologischer Hinweis auf eine bestehende Infektion ¹ . Überprüfung des IgA und IgG nach 14 Tagen.
<0,9 -	<0,9 -	>1,1 +	Serologischer Hinweis auf eine zurückliegende Infektion. Bei klinischem Verdacht nach 14 Tagen auf IgA- und IgG-Antikörperbewegungen überprüfen.
<0,9 -	>1,1 +	<0,9 -	Serologischer Hinweis auf ein frühes Infektionsstadium oder solitär persistierendes IgA ² . Überprüfung des IgM, IgA und IgG nach 14 Tagen.
<0,9 -	<0,9 -	<0,9 -	Kein serologischer Hinweis auf eine bestehende oder abgelaufene Infektion ³ . Bei klinischem Verdacht nach 14 Tagen auf IgM, IgA und IgG überprüfen.

* Cut-off-Index

Hinweis:

Grenzwertige Ergebnisse können auf beginnende oder abklingende Infektionsstadien hinweisen. Eine Überprüfung nach 14 Tagen wird empfohlen.

- ¹ Eine bestehende Infektion kann bedeuten:
- chronische Infektion mit persistierenden Erregern: Die COI-Werte für die Antikörper bleiben über Wochen konstant.
 - akute Infektion: Die COI-Werte für die Antikörper steigen deutlich an.
 - hohe IgG-Konzentration: Eine akute Infektion ist nicht auszuschließen. Gemäß Grayston et al. (1989) sprechen MIF-IgG-Titer $\geq 1:512$ für eine akute Infektion.
- ² In Einzelfällen können solitäre IgA-Antikörper persistieren. Dieses immunologische Phänomen tritt bei verschiedenen bakteriellen Infektionen auf. Eine klinische Relevanz ist nicht beurteilbar.
- ³ Bei frischen, akuten **C. pneumoniae**-Infektionen kann der serologische Antikörperbefund trotz Klinik und positivem Erregernachweis negativ ausfallen. Bei Wunsch nach serologischer Bestätigung eines positiven Erregernachweises bzw. einer Verlaufskontrolle empfehlen wir, nach 14 Tagen auf Serokonversion zu testen.

7. LEISTUNGSMERKMALE

Die nachfolgenden Leistungsmerkmale wurden von uns im Rahmen der diagnostischen Evaluierung ermittelt.

7.A. SPEZIFITÄT UND SENSITIVITÄT

Zur **Ermittlung der Spezifität** wurden Seren von Patienten gemessen, die klinisch keinen Verdacht auf eine respiratorische Infektion zeigten. In der MIF waren keine Antikörper gegen *C. pneumoniae* nachweisbar.

Zur **Ermittlung der Sensitivität** wurden Seren von Patienten mit klinischem Verdacht auf eine respiratorische Infektion gemessen. In allen Seren waren in der MIF Antikörper gegen *C. pneumoniae* nachweisbar.

Probandengruppe	Spezifität	
	IgA	IgG
Patienten ohne respiratorische Infektion; keine Antikörper gegen <i>C. pneumoniae</i> in der MIF.	93 % (n=86)	95 % (n=42)

Probandengruppe	Sensitivität	
	IgA	IgG
Patienten mit respiratorischer Infektion; alle Seren mit Antikörper gegen <i>C. pneumoniae</i> in der MIF.	95 % (n=74)	99 % (n=117)

7.B. PRÄZISION

Probe	Intraassay-Varianz				Probe	Interassay-Varianz (n = 11)		
	Ø OD	S	VK (%)	n		Ø OD	S	VK (%)
NK	0,032	0,009	28	21	NK	0,035	0,004	11
GW	0,772	0,038	5	21	GW	0,824	0,073	9
PK	1,990	0,062	3	21	PK	2,133	0,149	7
Nr. 1	1,951	0,098	5	21	Nr. 3	1,655	0,140	8
Nr. 2	0,731	0,030	4	21	Nr. 4	1,027	0,087	8

NK = negative Kontrolle; GW = schwach positive Kontrolle (im Kit nicht enthalten); PK = positive Kontrolle

ALLGEMEINE HANDHABUNGSHINWEISE

- * Reagenzienflaschen und deren Verschlüsse nicht vertauschen, um Kreuzkontamination zu vermeiden.
- * Sofort nach Gebrauch die Reagenzflaschen wieder fest verschließen, um Verdunstung und mikrobielle Kontamination zu vermeiden.
- * Nach Gebrauch sind die Reagenzien sofort wieder, entsprechend den vorgeschriebenen Lagerungsbedingungen, zu lagern, um die angegebene Haltbarkeit zu gewährleisten.
- * Um Verwechslungen mit Reagenzien anderer Testsysteme oder Chargen zu vermeiden, sollten alle Kitkomponenten einer Testpackung nach dem Gebrauch zusammen in der Originalpackung gelagert werden (siehe auch 3.).

SICHERHEITSHINWEISE

- * Die national verbindlichen Arbeitsschutzvorschriften sind zu beachten.
- * Die Reagenzien humanen Ursprungs wurden auf HBsAg, Anti-HIV 1/2 und Anti-HCV untersucht und für nicht reaktiv befunden. Dennoch sollten diese Reagenzien, wie auch jene, die Bestandteile tierischer Herkunft enthalten (siehe Packungsinhalt), als potentiell infektiös behandelt werden, um das Risiko einer Ansteckung zu vermeiden.

ENTSORGUNGSHINWEISE

Die in diesem Produkt enthaltenen Chemikalien und Zubereitungen sowie die bei der Anwendung dieses Produktes anfallenden Reste sind in der Regel Abfälle, die einer ordnungsgemäßen Entsorgung zugeführt werden müssen.

Die Entsorgung solcher Abfälle unterliegt den nationalen abfallrechtlichen Gesetzen und Verordnungen. Die zuständige Behörde oder Abfallbeseitigungsunternehmen informieren über die Entsorgung von Sonderabfällen.

Ausgabedatum: 01.04.2016

LITERATUR

Balin, B.J., Gérard, H.C., Arking, E.J., Appelt, D.M., Branigan, P.J., Abrams, J.T., Whittum-Hudson, J.A., Hudson, A.P.: Identification and localization of ***Chlamydia pneumoniae*** in the Alzheimer's brain. *Med. Microbiol. Immunol.* 187, 23-42 (1998).

Christiansen, G., Boesen, T., Hjerno, K., Daugaard, L., Mygind, P., Madsen, A.S., Knudsen, K., Falk, E., Birkelund, S.: Molecular biology of ***Chlamydia pneumoniae*** surface proteins and their role in immunopathogenicity. *Am. Heart J.* 138, 491-495 (1999).

Danesh, J., Collins, R., Peto, R.: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 350, 430-436 (1997).

Elkind, M.S., Lin, I.F., Grayston, J.T., Sacco, R.L.: ***Chlamydia pneumoniae*** and the risk of first ischemic stroke. The Northern Manhattan stroke study. *Stroke* 31, 1521-1525 (2000).

Gérard, H.C., Schumacher, H.R., El-Gabalawy, H., Goldbach-Mankys, R., Hudson, A.P.: ***Chlamydia pneumoniae*** present in the human synovium are viable and metabolically active. *Microb. Pathog.* 29, 17-24 (2000).

Grayston, J.T.: Epidemiology of ***Chlamydia pneumoniae*** (TWAR). In: *Chlamydia Research*. Angelika Stary (ed.). Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research, Vienna, Austria, 11.-14. September, 211-214 (1996).

Grayston, J.T., Aldous, M.B., Easton, A., Wang, S.P., Kuo C.C., Campbell, L.A., Altman, J.: Evidence that ***Chlamydia pneumoniae*** causes pneumonia and bronchitis. *J. Infect. Dis.* 168, 1231-1235 (1993).

Gupta, S., Leatham, E.W., Carrington, D., Mendall, M.A., Kaski, J.C., Camm, A.J.: Elevated ***Chlamydia pneumoniae*** antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 96, 404-407 (1997).

Gurfinkel, E., Bozovich, G., Daroca, A., Beck, E., Mautner, B.: Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 350, 404-407 (1997).

Hahn, D.L., Peeling, R.W., Dillon, E., McDonald, R., Saikku, P.: Serologic markers for ***C. pneumoniae*** in asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84, 227-233 (2000).

Hunter, S.F., Hafler, D.A.: Ubiquitous pathogens: Links between infection and autoimmunity in MS? *Neurology* 55, 164-165 (2000).

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

Layh-Schmitt, G., Bendl, C., Hildt, U., Dong-Si, T., Jüttler, E., Schnitzler, P., Grond-Ginsbach, C., Grau, A.J.: Evidence for infection with **Chlamydia pneumoniae** in a subgroup of patients with multiple sclerosis. Ann. Neurol. 47, 652-655 (2000).

Maass, M., Bartels, C., Engel, P.M., Mamat, U., Sievers, H.H.: Endovascular presence of viable **Chlamydia pneumoniae** is a common phenomenon in coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 31, 827-832 (1998).

Muhlestein, J.B.: The link between **Chlamydia pneumoniae** and atherosclerosis. Infect. Med. 14, 380-382, 392, 426 (1997).

Saikku, P.: Chronic **Chlamydia pneumoniae** infections. In: Chlamydia Research. Angelika Stary (ed.). Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research, Vienna, Austria, 11.-14. September. 215-218 (1996).

Saikku, P., Leinonen, M., Mattila, K., Ekman, M.R., Nieminen, M.S., Mäkela, P.H., Huttunen, J.K., Valtonen, V.: Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 2, 983-986 (1988).

Saikku, P., Leinonen, M., Tenkanen, L., Linnanmäki, E., Ekman, M.R., Manninen, V., Manttari, M., Frick, M.H., Huttunen, J.K.: Chronic **Chlamydia pneumoniae** infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Ann. Intern. Med. 116, 272-278 (1992).

Samra, Z., Soffer, Y.: IgA antichlamydial antibodies as a diagnostic tool for monitoring of active chlamydial infection. Eur. J. Epidemiol. 8, 882-884 (1992).

Schumacher, H.R.: Chlamydial Arthritis. In: Chlamydia Research. Pekka Saikku (ed.). Proceedings of the 4th Meeting of the European Society for Chlamydia Research, Helsinki, Finland, 20.-23. August. 229 (2000).

Sriram, S., Stratton, C.W., Yao, S.: **Chlamydia pneumoniae** infection in the central nervous system in multiple sclerosis. Ann. Neurol. 46, 6-14 (1999).

Stille, W., Just-Nübling, G.: Argumente für eine Antibiotika-Therapie der Arteriosklerose. Chemotherapie Journal 6, 1-5 (1997).