

Chlamydia pneumoniae

Literatur

1. Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Wang SP: Chlamydia pneumoniae sp. nov. for Chlamydia sp. strain TWAR. Int J Syst Bact 39, 88 - 90 (1989).
2. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT: Chlamydia pneumoniae (TWAR). Clin Microbiol Rev 8, 451 - 461 (1995).
3. Maass M, Bartels C, Engel PM, Mamat U, Sievers HH: Endovascular presence of viable Chlamydia pneumoniae is a common phenomenon in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 31, 827 - 832 (1998).
4. Gérard HC, Schumacher HR, El-Gabalawy H, Goldbach-Mansky R, Hudson AP: Chlamydia pneumoniae present in the human synovium are viable and metabolically active. Microb Pathog 29, 17 - 24 (2000).
5. Balin BJ, Gérard HC, Arking EJ, Appelt DM, Branigan PJ, Abrams JT, Whittum-Hudson JA, Hudson AP: Identification and localization of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain. Med Microbiol Immunol 187, 23 - 42 (1998).
6. Wang SP, Grayston JT: Population prevalence antibody to Chlamydia pneumoniae, strain TWAR. In: Bowie WR, Caldwell HD, Jones RP, Mardh PA, Ridgway GL, Schachter J, Stamm WE, Ward ME (eds.): Chlamydial Infections. Cambridge University Press, Cambridge 402 - 405 (1990).
7. Saikku P: Diagnosis of acute and chronic Chlamydia pneumoniae infections. In: Orfila J, Byrne GI, Chemesky MA, Grayston JT, Jones RB, Ridgway GL, Schachter J, Stamm WE, Stephens RS (eds.): Chlamydial Infections. Proc. Eighth Int. Symp. on Human Chlamydial Infect. Società Editrice Esculapio, Bologna, Italy, 163-170 (1994).
8. Grayston JT, Aldous MB, Easton A, Wang SP, Kuo CC, Campbell LA, Altman J: Evidence that Chlamydia pneumoniae causes pneumonia and bronchitis. J Infect Dis 168, 1231 - 1235 (1993).
9. Hahn DL, Peeling RW, Dillon E, McDonald R, Saikku P: Serologic markers for C. pneumoniae in asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 84, 227 - 233 (2000).
10. Laurila AL, von Hertzen L, Saikku P: Chlamydia pneumoniae and chronic lung diseases. Scand J Infect Dis Suppl 104, 34 - 36 (1997).
11. Puolakkainen M, Campbell LA, Kuo CC, Leinonen M, Gronhagen-Riska C, Saikku P: Serological response to Chlamydia pneumoniae in patients with sarcoidosis. J Infect 33, 199 - 205 (1996).
12. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH, Huttunen JK, 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).
13. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V, Manttari M, Frick MH, Huttunen JK: Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Ann Intern Med 116, 273 - 278 (1992).
14. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, Woods ML, Anderson JL: 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 - 1561 (1996).
15. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation 96, 404 - 407 (1997).
16. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B: Randomised trial of roxithromycin in none-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. Lancet 350, 404 - 407 (1997).
17. Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, Mitchell WM: Chlamydia pneumoniae infection in the central nervous system in multiple sclerosis. Ann Neurol 46, 6 - 14 (1999).
18. Layh-Schmitt G, Bendl C, Hildt U, Dong-Si T, Juttler E, Schnitzler P, Grond-Ginsbach C, Grau AJ: Evidence for infection with Chlamydia pneumoniae in a subgroup of patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 47, 652 - 655 (2000).
19. Pedersen AS, Christiansen G, Birkelund S: Differential expression of Pmp10 in cell culture infected with Chlamydia pneumoniae CWL029. FEMS Microbiol Lett 203, 153 - 159 (2001).



Spezifische Diagnostik Chlamydia pneumoniae IgG-, IgA-, IgM-sELISA

Chlamydia pneumoniae

Systematik & Lebensweise

Chlamydia pneumoniae gehört zu den gramnegativen Bakterien, die als obligat intrazellulär lebende Energieparasiten zunächst die Epithelzellen des Respirationstrakts besiedeln. Sie werden über Monozyten im Kreislauf verteilt und sind schließlich in Plaques von sklerotisierten Arterien, in der Synovia oder auch im Nervengewebe nachweisbar (1, 2, 3, 4, 5).

Vermehrung, Infektion & Therapie

C pneumoniae durchläuft einen biphasischen Vermehrungszyklus, der durch den Übergang des infektiösen, nicht-replikativen Elementarkörperchens in das nicht-infektiöse, replikative Retikularkörperchen gekennzeichnet ist.

Die Transmission der Erreger erfolgt über Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch.

Die Inkubationszeit für *C. pneumoniae* dauert ca. 3 - 4 Wochen. Die Infektion verläuft überwiegend subklinisch oder mit grippeähnlicher Symptomatik, so dass zahlreiche Infektionen unerkannt bleiben. Daraus resultieren chronische Krankheitsverläufe mit schwerwiegenden Spätfolgen. Durch häufige Reinfektionen werden die inflammatorischen Prozesse immer wieder getriggert.

Der Erreger ist einer Antibiotikatherapie nur im Retikularstadium zugänglich. Zur adäquaten Therapie werden Tetracykline, Makrolide und Chinolone eingesetzt. Die Therapiedauer hängt vom Krankheitsverlauf ab. Eine schlechte Compliance sowie nur anbehandelte Infektionen führen zur Persistenz der Erreger (2).

Verbreitung, Prävalenz & Inzidenz

C pneumoniae ist weltweit verbreitet. Die Seroprävalenz von *C. pneumoniae*-IgG-Antikörpern ist altersabhängig: Bei Kindern im Vorschulalter liegt diese weit unter 10%, steigt dann zwischen 5 und 14 Jahren dramatisch auf etwa 20 - 30% an und erreicht um das 20. Lebensjahr ca. 50%. Von hier an steigt die Prävalenz moderat weiter bis auf mehr als 75% jenseits des 70. Lebensjahres.

Nach der Pubertät wird eine geschlechtsabhängige Prävalenz beobachtet, die bei Männern deutlich höher liegt als bei Frauen. Eine konkrete Erklärung für diesen Unterschied fehlt bisher.

Die Inzidenz von akuten *C. pneumoniae*-Infektionen liegt bei Kindern zwischen 5 und 9 Jahren mit 9% pro Jahr am höchsten. Jenseits der Pubertät sinkt sie auf 1 - 2%. *C. pneumoniae*-Epidemien treten alle 4 bis 10 Jahre auf (6, 7).

Diagnostik

C pneumoniae-Diagnostik ist mittels Direktnachweis und Serologie möglich. Erreger- und Antigennachweis fallen häufig falsch negativ aus. Besonders die Erregerisolierung aus der Kultur unterliegt zahlreichen Störgrößen. Eine kommerzielle, standardisierte *C. pneumoniae*-PCR steht nicht zur Verfügung.

In der Diagnostik von *C. pneumoniae*-Infektionen ist die Serologie die Methode der Wahl. Die Mikroimmunfluoreszenz (MIF) gilt hier, trotz ihrer subjektiven Beurteilung, als Goldstandard (2), obwohl sie nicht standardisiert ist. Heute dominieren die speziesspezifischen ELISA.

IgG-, IgA-, IgM-sELISA medac

Präzision

Zur Feststellung der Intraassay-Varianz wurden fünf verschiedene Seren jeweils in 21-fach Bestimmung in einem Testlauf untersucht.

Intraassay-Varianz						
Serum	IgG		IgA		IgM	
	OD	VK (%)	OD	VK (%)	OD	VK (%)
1	0,032	(27)	0,026	(42)	0,036	(9)
2	0,772	(5)	0,512	(4)	0,503	(5)
3	1,990	(3)	1,251	(3)	1,216	(4)
4	1,951	(5)	1,419	(4)	0,844	(7)
5	0,731	(4)	0,169	(7)	0,719	(6)

Zur Feststellung der Interassay-Varianz wurden fünf verschiedene Seren jeweils in 11 unabhängigen Testläufen untersucht.

Interassay-Varianz						
Serum	IgG		IgA		IgM	
	OD	VK (%)	OD	VK (%)	OD	VK (%)
1	0,035	(11)	0,027	(28)	0,035	(10)
2	0,824	(9)	0,533	(8)	0,521	(5)
3	1,027	(8)	0,663	(7)	1,225	(5)
4	1,655	(8)	0,975	(9)	0,051	(9)
5	2,133	(7)	1,243	(9)	0,848	(7)

Chlamydia pneumoniae

Kreuz-reaktivität

Zur Abklärung einer möglichen Kreuzreaktivität mit *C. trachomatis* wurden 11, 14 bzw. 12 Seren untersucht. Diese Seren waren mittels MIF (MRL) als ausschließlich *C. trachomatis*-positiv charakterisiert worden.

C. pneumoniae-IgG			
Mitbewerb			
	-	+	
sELISA medac	-	7	3
	+	0	1
			11

C. pneumoniae-IgA			
Mitbewerb			
	-	+	
sELISA medac	-	3	10
	+	0	1
			14

C. pneumoniae-IgM			
C. trachomatis-IgM-MIF			
	-	+	
sELISA medac	-	0	12
	+	0	0
			12

Solitäres IgA

Zur Feststellung der Häufigkeit von solitär auftretendem IgA wurden alle Seren, die während der Validierungsphase des *C. pneumoniae*-sELISAs gemessen wurden, retrospektiv analysiert. Solitäre IgA-Ergebnisse sind Ausnahmebefunde, die unabhängig von der Chlamydienart und vom Testsystem nur äußerst selten auftreten.

Häufigkeit			
	n	IgA	solitäres IgA
<i>C. pneumoniae</i> -sELISA medac	1157	48%	1%
<i>C. pneumoniae</i> Mitbewerb	1158	61%	6%

Klinische Manifestationen

Atypische Pneumonie, Bronchitis und Sinusitis sind die häufigsten respiratorischen Erkrankungen, die durch *C. pneumoniae* hervorgerufen werden. Nicht selten beginnt die Infektion sehr untypisch mit einer Pharyngitis, einem simplen Schnupfen oder Husten. Der Krankheitsverlauf ist langwierig.

Atypische Pneumonien werden in 10% aller Fälle durch *C. pneumoniae* verursacht. Für 5% aller Erkrankungen der Bronchien und Nasennebenhöhlen wird ebenfalls *C. pneumoniae* verantwortlich gemacht. Mit bisher unbestimmter Häufigkeit ist *C. pneumoniae* auch an der Herausbildung einer Otitis media beteiligt (2, 8).

Die meisten *C. pneumoniae*-Infektionen nehmen einen chronischen Verlauf. Häufig fallen die Folgeerkrankungen gravierender als die Primärinfektionen aus. Spätfolgen einer *C. pneumoniae*-Infektion treten sowohl pulmonal als auch extrapulmonal auf.

Die persistierenden Erreger in der Lunge sind die Wegbereiter für chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen; *C. pneumoniae*-bedingtes Asthma, Sarkoidose und Lungenkrebs werden diskutiert (2, 9, 10, 11).

Die extrapulmonalen Erkrankungen, an deren Pathogenese *C. pneumoniae* beteiligt sein soll, lassen sich grob in folgende Formenkreise einordnen: Reaktive Erkrankungen, arterielle Verschlusskrankheit, Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Bei Patienten mit reaktiver Arthritis, Vaskulitis, Myokarditis und Endokarditis sind Erreger in adäquaten Geweben und serologisch Antikörper gegen *C. pneumoniae* nachgewiesen worden (2).

Nachdem Saikku et al. (1988) im Lancet die Vermutung geäußert haben, daß *C. pneumoniae* in die Ätiologie von koronaren Herzkrankheiten involviert sein könnte, wurde dieser Erreger auch von verschiedenen anderen Gruppen in sklerotisierten Plaques gefunden. Der Erreger wurde als anzüchtbar und damit als behandelbar identifiziert.

Noch häufiger konnte ein Zusammenhang zwischen *C. pneumoniae*-Infektionen und koronarer Herzkrankheit über serologische Befunde festgestellt werden. Möglicherweise werden die laufenden prospektiven Therapiestudien eine Bestätigung der Infektionshypothese bei der Plaqueentstehung in den Arterien bringen (3, 12, 13, 14, 15, 16).

Bei der Entstehung der MS, als primäre demyelinisierende Erkrankung des ZNS, wird seit jüngstem eine ursächliche Beteiligung von *C. pneumoniae* nicht ausgeschlossen. Im Liquor cerebrospinalis wurden sowohl Erreger als auch IgG-Antikörper gegen *C. pneumoniae* nachgewiesen (17, 18).

C. pneumoniae steht ebenfalls im Verdacht, als Risikofaktor bei neuropathologischen Veränderungen vom Alzheimer-Spättyp infrage zu kommen. In relevanten Hirnarealen wurde bereits spezifische DNA detektiert. Im Liquor ließen sich IgG-Antikörper gegen den Erreger nachweisen. Die Kontrollgruppe unterschied sich in beiden Parametern signifikant (5).

Atemwegs-erkrankungen

Primär-erkrankungen

Folge-erkrankungen

Reaktive Erkrankungen

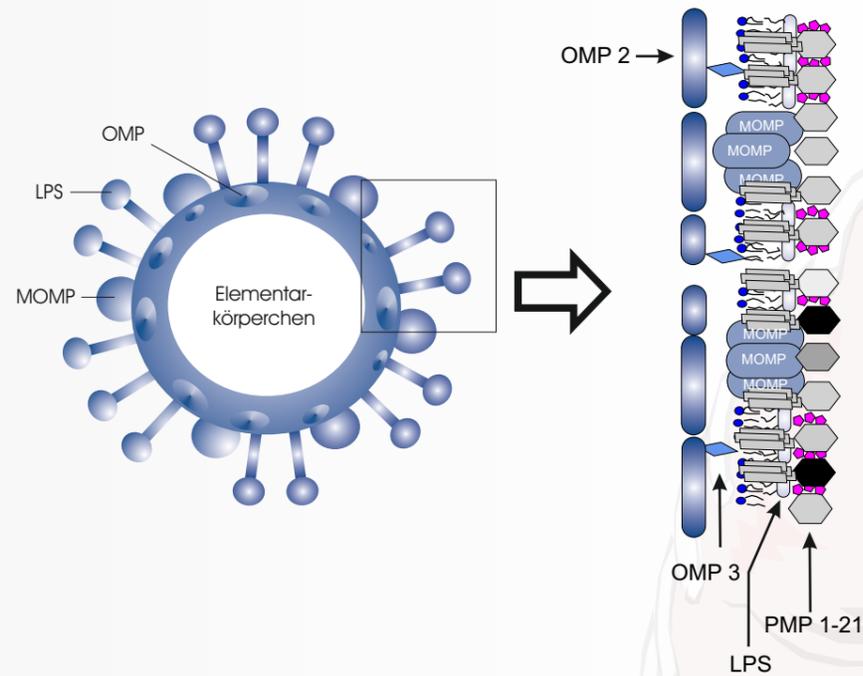
Koronare Herzkrankheit

Erkrankungen des ZNS

Chlamydia pneumoniae

Antigene Strukturen

Die Chlamydienwand (Abb.*) besteht bei allen bekannten human-pathogenen Arten aus dem genuspezifischen Lipopolysaccharid (LPS) und zahlreichen Outer Membrane Proteins (OMPs). Unter den Membranproteinen dominiert mit einem Anteil von ca. 60% das Major Outer Membrane Protein (MOMP = OMP1).



Trotz gleicher Grundstruktur der Chlamydienwand sind unterdessen erhebliche artspezifische Abweichungen erkannt worden. Auf den variablen Domänen des MOMP wurden lange Zeit die entscheidenden artspezifischen Epitope der Chlamydien vermutet. Für *C. trachomatis* wurde dieses auch bestätigt. Mit Sicherheit konnten auf der variablen Domäne IV des MOMP die artspezifischen Sequenzen für *C. trachomatis* lokalisiert werden. Diese Epitope stellen heute die Basis für die spezifischen Peptid-ELISA dar.

Der Wandaufbau von *C. pneumoniae* scheint im Detail wesentlich komplizierter zu sein. Das Hauptmembranprotein trägt nicht die speziesspezifischen Epitope. Es ist außerdem nur wenig immunogen. Offensichtlich befinden sich die speziesspezifischen *C. pneumoniae*-Epitope auf den stark gefalteten polymorphen Membran-Proteinen (PMP 1-21) (19).

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse wurde das Antigen für den *C. pneumoniae*-sELISA medac ausgewählt. Der *C. pneumoniae*-sELISA basiert auf einem hochaufgereinigten, LPS-eliminierten, nativen Antigen.

* Mit freundlicher Erlaubnis von Prof. G. Christiansen, Dr. S. Birkelund, Universität Aarhus, Dänemark, 2000.

IgG-, IgA-, IgM-sELISA medac

Spezifität

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

Spezifität			
IgG	IgA ¹	IgM ²	
95% (n = 42)	93% (n = 86)	90% (n = 31)	medac
86% (n = 42)	58% (n = 84)	81% (n = 31)	Mitbewerb

Sensitivität

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

Sensitivität			
IgG	IgA ¹	IgM ²	
99% (n = 116)	95% (n = 74)	97% (n = 38)	medac
92% (n = 116)	99% (n = 77)	89% (n = 38)	Mitbewerb

¹ Differenz in der Probenanzahl aufgrund grenzwertiger Seren, die hier nicht berücksichtigt wurden.
² Messungen in auswärtigen Laboratorien. Zusätzlich wurden medac-intern Seren weiterer Probandengruppen gemessen (siehe Packungsbeilage). Die Spezifität für IgM lag zwischen 98 und 99%.