Chlamydien-IgG-rELISA medac

Русский

0123

480-TMB-VPR/010418

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

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

АДРЕС

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

Chlamydien-IgG-rELISA medac
Рекомбинантный иммуноферментный анализ для количественного определения IgG антител к фрагменту хламидийного липополисахарида в человеческой сыворотке и ЭДТА плазма

Кат. № : 480-TMB

Только для диагностики in vitro

ВВЕДЕНИЕ

Хламидии - грам-отрицательные бактериальные патогены. Они имеют обязательный внутриклеточный жизненный цикл на слизистых поверхностях, эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках и по последним исследованиям в определенных структурах центральной нервной системы. Хламидии зависят от богатых энергией фосфатов клеток хозяина и поэтому называются энергетическими паразитами.

Род хламидий включает четыре вида: ***C. trachomatis, C. pneumoniae***, ***C. psittaci*** и ***C. pecorum***. ***C. pneumoniae*** и ***C. trachomatis*** патогенны исключительно для человека. ***C. psittaci*** патогенна как для человека, так и для многих животных. ***C. pecorum*** до настоящего времени была выделена исключительно у животных.

Chlamydia trachomatis является наиболее частым возбудителем инфекций урогенитального тракта, передаваемых половым путем, а также глаз. Инфекция, вызываемая ***C. trachomatis*** в основном протекает бессимптомно, что приводит ко многим хроническим заболеваниям, обусловленным восходящей персистирующей инфекцией. Клиническая картина включает у женщин: эндометрит, аднексит, периаппендицит, перигепатит и реактивный артрит. Повторные аднекситы могут быть причиной вторичного бесплодия у мужчин: восходящая инфекция вслед за бессимптомным уретритом приводит к эпидидимитам и простатитам. В этой связи влияние на репродуктивную функцию в настоящее время дискутируется. Известны также постуретральные реактивные артриты у мужчин. Во время родов ***C. trachomatis*** может передаваться новорожденному, вызывая неонатальные конъюнктивиты и пневмонии.

Chlamydia pneumoniae охватывает весь мир. Вызывает у человека острые заболевания дыхательных путей. Симптоматика многослойна: хрипота, воспаление горла, пазух носа, бронхиты, атипичные пневмонии, астмы, генерализированные гриппоподобные инфекции с болями в конечностях. Связь с воспалительным процессом при атеросклерозе, острым инфарктом миокарда, множественном склерозе и так же связь с болезнью Альцгеймера в настоящий момент обсуждается.

Chlamydia psittaci инфицирует птиц и млекопитающих, которые могут передать болезнетворные микроорганизмы людям. Результат – пневмонии, которые могут привести к серьезным осложнениям, если лечение не будет начато быстро.

Распространенная диагностика хламидий основана на определении антигена и антител. Определение антигена (РИФ, ИФА, ПЦР) актуально для постановки диагноза ограниченных, периферических инфекций. В этих случаях определение антигена ограничено, и должно быть завершено серологией.

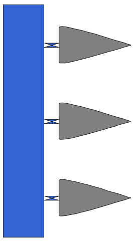
Хламидии содержат общие иммунодоминантные антигены, такой как родоспецифический липополисахарид (ЛПС), для которого определен первый иммунный ответ. Соответствующие антитела определяются уже в течение нескольких дней после инфекции, таким образом позволяют добиться ранней диагностики. Использование парных образцов позволяет добиться отличия первичной инфекции, реинфекции и реактивации от хронической персистирующей инфекции. Из-за ограниченной персистенции ЛПС антител, после удачного уничтожения патогенов, диагностика текущей инфекции не обусловлена действиями прошедшей инфекции.

Chlamydien-IgG, IgA-, и IgM-rELISA medac основаны на молекулярно – определенном и произведенном генно-инженерным способом антигене. Это первый в своем роде Chlamydia-специфический фрагмент липополисахарида (ЛПС), который не определяется при диагностике других бактериальных инфекций.

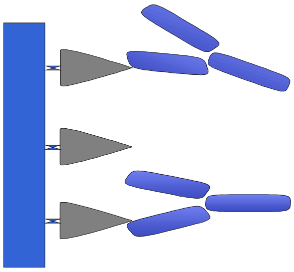
Сравнение сывороток пациентов, имеющих генитальные или респираторные хламидийные инфекции с сыворотками, полученными от доноров, показывает, что антитела к хламидийному ЛПС значительно чаще встречаются у вышеуказанных пациентов, чем в сыворотках доноров.

Так как данный тест родоспецифичен, результат теста не дает информацию о том, каким видом хламидий вызвано настоящее заболевание. Однако поскольку клиническая симптоматика указывает на вид хламидийной инфекции и, к тому же все виды хламидий обладают одинаковой чувствительностью к антибиотикам, определение родо-специфической принадлежности не ограничивает терапевтические возможности.

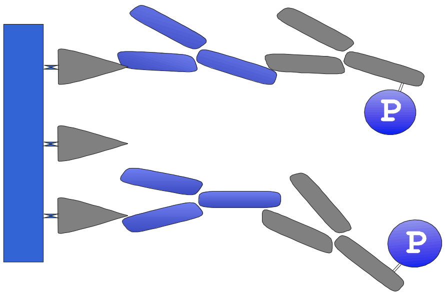
Принцип теста



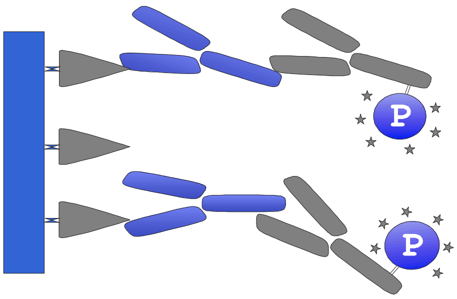
Планшет покрытый **Chlamydia** – специфичным липополисахаридным фрагментом.



Chlamydia – специфичные анти-тела из проб пациентов связы-ваются с антигеном.



Конъюгированные с пероксидазой анти – человеческие IgG – антитела связываются со **–** специфичными IgG антителами (P = пероксидаза).



Инкубация с ТМВ-субстратом. Реакция останавливается доба-влением стоп-раствора. Абсорбция определяется фотометрически.

ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕСТА

☞ Химически точная структура антигена.

☞ Наличие стрипов позволяет экономичное использование теста.

☞ Пригоден для использования на автоматических открытых системах для ИФА.

СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ
Кат №: 480-TMB

1. **MTP**

   Микропланшет: 12 стрипов по 8 лунок (с пропечатанным на каждом стрипе буквенным кодом **CHG**, с рамкой и влагопоглощающей прокладкой), U-образной формы, покрыты Chlamidia – специфичным, рекомбинантным антигеном и NBCS, готов к использованию.

2. **CONTROL | –**

   Отрицательный контроль: 1 флакон – 1,5 мл, человеческая сыворотка, готов к использованию, окрашен в голубой цвет, содержит NBCS, фенол (0,09 %), ProClin™ 300 (< 0,0015 % ХМИТ/МИТ)[1,2] и гентамицина сульфат (0,005 %).

3. **CONTROL | +**

   Положительный контроль: 1 флакон – 1,5 мл, человеческая сыворотка, готов к использованию, окрашен в голубой цвет, содержит бычий сывороточный альбумин, фенол (0,09 %), ProClin™ 300 (< 0,0015 % ХМИТ/МИТ) [1,2] и гентамицина сульфат (0,005 %).

4. **WB**

   Моющий буфер: 1 флакон 100 мл, 0,1 M PBS/Tween (10x), pH 7,2 – 7,4, содержит ProClin™ 300 (0,017 % ХМИТ/МИТ)[1].

5. **BAC-DIL**

   Буфер для разведения проб: 1 флакон 110 мл, 0,01 M PBS/Tween/NBCS, pH 7,2 – 7,4, готов к использованию, окрашен в голубой цвет, содержит ProClin™ 300 (0,008 % ХМИТ/МИТ)[1].

6. **CON**

   Конъюгат: 3 флакона по 4,5 мл каждый, козий анти – человеческий IgG, конъюгированный HRP, готов к использованию, окрашенный в зеленый цвет, содержит бычий сывороточный альбумин, фенол (0,09 %), ProClin™ 300 (< 0,0015 % ХМИТ/МИТ)[1,2] и гентамицина сульфат (0,005 %).

7. **TMB**

   ТМВ-субстрат: 1 флакон 10 мл, готов к использованию.

8. **STOP**

   Стоп – раствор: 2 флакона по 11 мл каждый, 0,5 M серной кислоты (H_2SO_4), готов к использованию.
   Может вызывать коррозию металлов.

[1] Смесь, состоящая из: 5-хлор-2-метил-2H-изотиазол-3-она и 2-метил-2H-изотиазол-3-он (3:1).

[2] Может вызывать аллергические реакции. Лист безопасности по запросу (в компакт-диски).

1. ХРАНЕНИЕ И СРОК ГОДНОСТИ

Материал/реагент	Состояние	Хранение	Стабильность
Тест - упаковка	не открытая	2...8° C	до истечения срока годности
Микропланшет с антигенным покрытием	открытый	2...8° C закрытый в алюминиевый пакет с осушителем-влагопоглотителем	6 недель
Контроли	открытые	2...8° C	6 недель
Моющий буфер	разведенный	2...8° C	6 недель
Буфер для разведения проб	открытый	2...8° C	6 недель
Конъюгат	открытый	2...8° C	6 недель
TMB-субстрат	открытый	2...8° C	6 недель
Стоп - раствор	открытый	2...8° C	до истечения срока годности

Не использовать реагенты после истечения срока годности.

2. ДОПОЛНИТЕЛЬНО НЕОБХОДИМЫЕ РЕАГЕНТЫ И МАТЕРИАЛЫ

2.1. Дистиллированная или деионизированная вода.

2.2. Микропипетки с изменяемым объемом.

2.3. Чистый стеклянный или пластиковый сосуд для приготовления моющего буфера и образцов.

2.4. Необходимое оборудование для промывки микропланшет (мультистеппер или микропланшетный вошер).

2.5. 37 °C - инкубатор.

2.6. Микропланшетный ридер (фотометр) с фильтрами 450 нм и 620 - 650 нм.

3. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РЕАКТИВОВ

Во избежание появления конденсата необходимо, чтобы до начала процедуры все компоненты набора были доведены до комнатной температуры.

Рассчитать необходимое количество стрипов.

3.1. Микропланшет

После каждого взятия стрипов алюминиевый пакет должен плотно закрываться вместе с влагопоглощающей прокладкой. Срок годности и условия хранения указаны в п.1.

3.2. Моющий буфер

Смешать одну часть концентрата моющего буфера (10x) с девятью частями дистиллированной/деионизированной воды (напр. 50 мл концентрата моющего буфера (10X) – с 450 мл воды). На каждый стрип необходимо 10 мл разведенного моющего буфера.

Кристаллы концентрата моющего буфера (10x) растворяются при нагревании (макс. 37 °C).

Не смешивать реагенты одной партии (микропланшет, контроли, конъюгат) с реагентами других партий или других производителей. Напротив, моющий буфер, TMB-субстрат и стоп-раствор, могут быть заменены во всех наборах Chlamydia- и Mycoplasma-ELISA medac.

Не использовать реагенты других производителей.

Точные и воспроизводимые результаты получаются, если процедура теста выполняется точно.

4. ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ

4.1. Вид исследуемого материала: сыворотка и ЭДТА плазма. Образцы пациентов могут храниться в течении 7 дней при температуре 2-8°C. Более длительное хранение образцов должно проводиться при температуре ≤ -20 °C. Повторных оттаиваний и замораживаний следует избегать.

4.2. Образцы не требуют специальной инактивации. Однако они не должны быть контаминированны микроорганизмами или содержать эритроциты.

4.3. Образцы должны быть разведены 1:100 буфером для разведения проб.

5.A. ПРЕДПИСАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТЕСТА

5.1. Упаковку планшета вскрыть по линии вскрытия и взять необходимое количество стрипов (см. 3.1.).

Микропланшет готов к использованию и не требует предварительной отмывки.

5.2. Внести 50 мкл буфера для разведения проб в лунку A1, используемую в качестве бланка (см.6. A.). В соответствующие лунки планшета добавить по 50 мкл отрицательного контроля (в двух повторах), положительного контроля и разведенных образцов пациентов.

При необходимости лунки микропланшета могут быть помещены во влажную камеру на 30 минут при температуре 2 – 8 °C перед процедурой.

5.3. Стрипы инкубировать в течение 60 мин (± 5 мин) при температуре 37 °C (± 1 °C) во влажной камере или заклеенными инкубационной оберточной фольгой.

5.4. После инкубации промыть стрипы три раза 200 мкл моющего буфера на каждую лунку. Следить за тем, чтобы все лунки при промывке были заполнены. После окончания процесса отмывки вытряхнуть стрипы на фильтровальную бумагу.

Не позволяйте лункам высохнуть! Незамедлительно использовать!

5.5. Добавить конъюгат (зеленого цвета) во все лунки.

50 мкл конъюгата добавляется в лунки, если процедура теста выполняется вручную.

Пожалуйста помните:
при работе на автоматическом приборе (имеется ввиду полный автомат) из-за большого испарения в инкубаторе прибора в каждую лунку должно быть пипетировано по 60 мкл.

Условия использования тестов на автоматических анализаторах были подтверждены эмпирическим путем. Кроме того, мы предлагаем проверять совместимость тестов с используемым оборудованием.

5.6. Инкубировать в течение 60 мин (± 5 мин) при температуре 37° C (± 1 °C) во влажной камере или заклеенными в инкубационную оберточную фольгу.

5.7. После инкубации снова промыть микрострипы (см.п.5.4).

5.8. Добавить во все лунки 50 мкл TMB-субстрата и инкубировать в течение 30 минут (± 2 мин) при температуре 37 °C (± 1 °C) во влажной камере или заклеенными в инкубационную фольгу в темноте. Положительные пробы приобретут голубой цвет.

5.9. Добавить 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку для остановки реакции. У положительных сывороток происходит смена окраски с голубого на желтый.

Перед фотометрическим считыванием очистить наружную поверхность дна лунок и проследить, чтобы в лунках отсутствовали воздушные пузырьки.

Считывание необходимо производить в течение 15 минут после добавления стоп – раствора.

5 Б. ТАБЛИЦА РАБОЧЕЙ ПРОЦЕДУРЫ

	Бланк (A1)	Отрицательный контроль	Положительный контроль	Пробы
Буфер для разведения проб	50 мкл	–	–	–
Отрицательный контроль	–	50 мкл	–	–
Положительный контроль	–	–	50 мкл	–
Пробы	–	–	–	50 мкл
Инкубировать в течение 60 минут при температуре 37 °С, 3 раза промыть моющим буфером 200 мкл/на лунку				
Конъюгат	50/60 мкл*)	50/60 мкл*)	50/60 мкл*)	50/60 мкл*)
Инкубировать в течение 60 минут при температуре 37 °С, 3 раза промыть моющим буфером 200 мкл/на лунку				
TMB-субстрат	50 мкл	50 мкл	50 мкл	50 мкл
Инкубировать в течение 30 минут при температуре 37 °С в темноте				
Стоп – раствор	100 мкл	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Фотометрическое считывание при 450 нм (референс 620 – 650 нм)				

*) ручная/автоматическая процедура (см.п.5.5.)

6.А. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА

* Фотометрическое считывание осуществляется при длине волны 450 нм (референс-длина волны (ОП) 620 – 650 нм).

* Значение оптической плотности бланка (лунка A1) вычитается из всех других значений оптической плотности на планшете.

* Оптическая плотность бланка должна быть **< 0,100.**

* Среднее значение ОП **отрицательного контроля** должно быть **< 0,200.**

* Значение ОП **положительного контроля** должно быть **> 0,800.**

* **Cut – off = Среднее значение ОП отрицательных контролей + 0,320**

* **Серая зона = Cut – off ± 10 %**

Если результаты не соответствуют спецификации тест повторить.

6.Б. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.Б.1. КАЧЕСТВЕННАЯ

Результат	Оценка
ОП < Серой зоны	отрицательный
ОП – Cut-off ± 10 %	неопределенный
ОП > Серой зоны	положительный

6.Б.2. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ

Окончательный титр для каждого образца (равный позитивному или пограничному разведению) может быть рассчитан следующим образом.

Первоначально вычисляют cut-off index.

$$\mathbf{Cut-off-Индекс} = \frac{\mathbf{ОП_{образца}}}{\mathbf{Cut-off}}$$

Вычислить конечный титр возможно двумя способами:

1. 1:конечный титр = 111 x (Оптич. плотность/Cut-off)

Результат должен быть округлён до ближайшей нижней ступени титрования, например до 1:100, 1:200 , 1:400 и т.д.

Такой расчет действителен для значения ОП ≤ 2,0. Пробы со значением ОП > 2,0 следует измерить, заново используя более высокое стартовое разведение образцов (напр. 1:400).

При использовании исходно высоких разведений (более чем 1:100) необходимо вышеуказанную формулу умножить на соответствующий фактор разведения.

Пример: Рабочее разведение образца 1:400 означает четырехкратное разведение стартового разведения.

ОП = 1,78
Cut – off = 0,42
1:Конечный титр = 111 x (1,78/0,42) x 4 = 1882 ⇒ **1:1600**

2. Конечный титр, который соответствует cut-off индексу, также может быть определен из таблицы ниже.

Cut-off индекс	IgG	
	Результат	Титр
< 0,9	отрицательный	< 1:100
0,9 – ≤ 1,1	неопределенный	
> 1,1 – ≤ 1,8	положительный	1:100
> 1,8 – ≤ 3,6	положительный	1:200
> 3,6 – ≤ 7,2	положительный	1:400

Такой подсчет действителен только для ОП ≤ 2,0; в ином случае выше приведенный пример.

6.B. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.B.1. КРИТЕРИИ ЗНАЧИТЕЛЬНОГО РОСТА ТИТРА

Для диагностики текущей, свежей инфекции, реинфекции, реактивации (значительное повышение титра) и отличие от персистирующей инфекции (постоянный титр), рекомендуется использовать парные образцы, которые должны быть получены через 10 – 14 дней.

Следующие критерии характеризуют возможность оценки значительного повышения титра:

Трехкратное повышение титра или выше
в специфических IgG **или** IgA титрах антител
или
двукратное или более повышение
в специфических IgG **и** IgA титрах антител
или
двукратное или более повышение титра IgM

6 B.2. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ IgG/IgA

Возможные результаты		**Интерпретация**
IgG	**IgA**	
+	+	у пациентов с симптомами – признак активной инфекции. Дальнейшая оценка обусловлена симптоматикой и изменением титра.
+	–	Признак прошедшей инфекции. При клиническом подозрении установить 3 – х кратный подъем титров IgG в парных образцах и проверить на IgA (через 10 –14 дней).
+	+/–	Возможна свежая инфекция или реактивация или затухающая инфекция; перепроверить IgG и IgA через 10 –14 дней.
+/–	–	Признак прошедшей или очень ранней инфекции. При клиническом подозрении IgG и IgA перепроверить через 10 – 14 дней.
–	+	не исключается возможность ранней стадии активной инфекции или диночной восходящей (см. стр. 10); перепроверить IgA и IgG через 10 – 14 дней.
–	+/–	возможна очень ранняя стадия активной инфекции; перепроверить IgA и IgG через 10 – 14 дней.
+/–	+	возможна ранняя стадия активной инфекции; перепроверить IgA и IgG через 10 – 14 дней.
–	–	При обоснованном клиническом подозрении параллельно должно проводится, если еще не проводилось, прямое определение возбудителя. Кроме того, необходимо ретестирование IgA и IgG через 10 – 14 дней.

* IgG результаты должны быть интерпретированы в соответствии с IgA и/или IgM, клинической картиной и дополнительными диагностическими параметрами.

* В индивидуальных случаях одиночные IgA антитела могут персистировать. Такой иммунологический феномен происходит при различных бактериальных и вирусных инфекциях. Клиническая значимость не может быть оценена.

* Образцы с ОП в пределах серой зоны должны быть исследованы повторно через 14 дней для определения изменения титра.

* Высокие концентрации гемоглобина и билирубина не влияют на результаты теста.

* Лишь высокие концентрации липидов могут влиять на результаты теста.

* Перекрестные реакции с parvovirus-B19 не могут быть исключены в отдельных случаях.

Комментарий:
В случае свежей острой хламидийной инфекции серологический антительный результат может быть негативным несмотря на клинику и положительный результат выявления антигена. При желании получить серологическое подтверждение положительного антигенного результата или для контроля течения заболевания, рекомендуется провести тестирование на сероконверсию через 10 – 14 дней.

7. ХАРАКТЕРИСТИКИ

Следующие характеристики были получены в процессе диагностической оценки.

7.A. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Сыворотка из разных групп пациентов (культурально-положительные, -отрицательные образцы, проститутки, бесплодные женщины, бесплодные мужчины, пациенты с хроническими респираторными заболеваниями), и контрольная группа (беременные женщины, доноры со 2-ой группой крови) были исследованы для **определения преобладания антител к липополисахариду.**

Группы	**Распространенность**		
	IgG	**IgA**	**IgM**
Культурально-положительные образцы (внутренние исследования)	**67 % (88/132)**	**56 % (74/132)**	**14 % (18/132)**
Культурально-отрицательные образцы (внутренние исследования)	**33 % (41/125)**	**13 % (16/125)**	**2 % (3/125)**
Проститутки	**86 % (255/295)**	**48 % (141/295)**	**21 % (63/295)**
Бесплодные женщины	**75 % (62/83)**	**45 % (37/83)**	**10 % (8/83)**
Бесплодные мужчины	**71 % (144/203)**	**35 % (71/203)**	**9 % (18/203)**
Пациенты с ревматическими заболеваниями (внутренние исследования)	**83 % (158/191)**	**63 % (120/191)**	**7 % (13/191)**
Пациенты с хроническими респираторными заболеваниями	**53 % (144/271)**	**32 % (88/271)**	**3 % (9/271)**
Беременные женщины (внутренние исследования)	**32 % (62/192)**	**17 % (32/192)**	**8 % (16/192)**
Доноры с 1-ой группой крови (внутренние исследования)	**29 % (325/1104)**	**n.d.***	**n.d.***
Доноры со 2-ой группой крови (внутренние исследования)	**37 % (154/416)**	**13 % (54/416)**	**3 % (6/240)**

*: n.d. = не определены

7.В. ТОЧНОСТЬ

Образец	Колебания внутри теста				Образец	Колебания между тестами (n = 11)		
	Средн. ОП	СО	КВ%	n		Средн. ОП	СО	КВ%
NC	0,123	0,010	8	24	**NC**	0,109	0,015	14
BC	0,431	0,021	5	24	**BC**	0,431	0,027	6
PC	1,419	0,050	4	24	**PC**	1,417	0,071	5
N° 1	0,398	0,012	3	23	**N° 3**	0,567	0,034	6
N° 2	2,224	0,094	4	24	**N° 4**	1,960	0,086	4

NC = отрицательный контроль; BC = положительный контроль низкой концентрации (не входит в набор); PC = положительный контроль; СО – стандартные отклонения; КВ – коэффициент вариабельности.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

* Не путать флаконы с реактивами и их крышки во избежание перекрестного загрязнения.

* Флаконы с реактивами после использования необходимо сразу же плотно закрыть, во избежание испарения и микробного заражения.

* После использования остатки реагентов хранить согласно предписаниям по хранению, чтобы обеспечить указанный срок годности.

* После использования, все компоненты тест-набора должны быть упакованы в оригинальную упаковку, во избежание смешивания реагентов других тест-систем и лотов (см. 3.).

УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

* Следует придерживаться предписаний по технике безопасности для лабораторий.

* Реактивы, произведенные из человеческих биоматериалов, были проверены на HBsAg, анти-HCV-антитела, анти-HIV1/2-антитела и классифицированы как неинфицированные. Однако рекомендуется обращаться с данным материалом как потенциально инфицированным, полученным из биологических образцов животных (см. содержимое упаковки), соблюдая необходимые меры предосторожности.

ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ

Остатки химических препаратов в целом рассматриваются как опасные отходы. Обезвреживание и удаление отходов этого характера производится в соответствии с национальными и региональными инструкциями. Для получения соответствующих рекомендаций свяжитесь с местными специалистами или учреждениями по вопросам обезвреживания и удаления опасных отходов.

Дата составления: 01.04.2018

ОБЗОР

Balin, B.J., Gérard, H.C., Arking, E.J., Appelt, D.M., Branigan, P.J.,
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).

Brade, L., Holst, O., Kosma, P., Zhang, Y.X., Paulsen, H., Krausse, R., Brade, H.: Characterization of murine monoclonal and murine, rabbit, and human polyclonal antibodies against chlamydial lipopolysaccharide. Infect. Immun. 58, 205-213 (1990).

Brade, L., Brunnemann, H., Ernst, M., Fu, Y., Kosma, P., Näher, H., Persson, K., Brade, H.: Occurence of antibodies against chlamydial lipopolysaccharide in human sera as measured by ELISA using an artifical glycoconjugate antigen. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 8, 27-42 (1994).

Diedrichs, H., Schneider, C.A., Scharkus, S., Pfister, H., Erdmann, E.: Prävalenz von Chlamydien-Antikörpern bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Herz/Kreisl. 29, 304-307 (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).

Falck, G., Gnarpe, J., Gnarpe, H.: Persistent ***Chlamydia pneumoniae*** infections in a Swedish family. Scand. J. Infect. Dis. 28, 271-273 (1996).

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

Grayston, J.T., Wang, S.P., Kuo, C.C., Campbell L.A.: Current knowledge of ***Chlamydia pneumoniae***, strain ***TWAR***, an important cause of pneumonia and other respiratory diseases. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 8, 191-202 (1989).

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).

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).

Köhler, M., Jendro, C.: Bedeutung der Persistenz von ***Chlamydia trachomatis*** im Gelenk für die Pathogenese der Chlamydien-induzierten Arthritis unter Berücksichtigung der therapeutischen Implikationen. Akt. Rheumatol. 22, 170-175 (1997).

Land, J.A., Evers, J.L., Goossens, J.V.: How to use Chlamydia antibody testing in subfertility patients. Hum. Reprod. 13, 1094-1098 (1998).

Maass, M., Bartels, C., Engel, P., Mamat, U., Sievers, H.H.: Endovascular presence of viable ***Chlamydia pneumoniae*** is a common phenomenon in coronary artery disease. JACC 31, 827-32 (1997).

Morré, S.A., De Groot, C.J., Killestein, J., Meijer, C.J., Polman, C.H., Van der Falk, P., Van den Brule, A.J.: Is ***Chlamydia pneumoniae*** present in the central nervous system of multiple sclerosis patients? Ann. Neurol. 48, 399 (2000).

Paavonen, J.: ***Chlamydia trachomatis***: A major cause of mucopurulent cervicitis and pelvic inflammatory disease in women. In: Sexually Transmitted Diseases. Advances in Diagnosis and Treatment. Curr. Probl. Dermatol. Elsner. P., Eichmann, A. (eds.). Basel, Karger, 24, 110-122 (1996).

Patton, D., Askienazy-Elbhar, M., Henry-Suchet, J., Campbell, L.A., Cappucio, A., Tannous, W., Wang, S.P., Kuo, C.C.: Detection of ***Chlamydia trachomatis*** in fallopian tube tissue in women with post-infectious tubal infertility. Am. J. Obstet. Gynecol. 171, 95-101 (1994).

Persson, K., Haidl, S.: Evaluation of a commercial test for antibodies to the chlamydial lipopolysaccharide (Medac) for serodiagnosis of acute infections by ***Chlamydia pneumoniae (TWAR)*** and ***Chlamydia psittaci.*** APMIS 108, 131-138 (2000).

Petersen, E.E., Clad, A.: Genitale Chlamydieninfektionen. Deutsches Ärzteblatt 92, A-277-282 (1995).

Saikku, P.: Diagnosis of acute and chronic ***Chlamydia pneumoniae*** infections. In: Orfila, J. et al. (eds): Chlamydial Infections. Proc. Eighth Int. Symp. on Human Chlamydial Infect. Societá Editrice Esculapio, Bologna, Italy, p. 163-170 (1994).

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

Schmitz, F.J., Küppers, B., Reinartz, R., Vossel, R., Schuppe, D., Bielfeld, D., Heinz, H.P.: Prevalence of ***Chlamydia trachomatis*** antigen and Chlamydia antibodies in prostitutes, infertile female and infertile male patients - Comparison of different methods. In: Stary, A. (ed.): Proc. Europ. Soc. Chlamydia Res., Societá Editrice Esculapio, Bologna, Italy, p. 339 (1996).

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

Verkooyen, R.P., van Lent, N.A., Mousavi Joulandan, S.A., Snijder, R.J., van den Bosch, J.M., van Helden, H.P., Verbrugh, H.A.: Diagnosis of ***Chlamydia pneumoniae*** infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by micro-immunofluorescence and ELISA. J. Med. Microbiol. 46, 959-964 (1997).

Verkooyen, R.P., Willemse, D., Hiep-van Casteren S.C.A.M., Mousavi Joulandan, S.A., Snijder, R.J., van den Bosch, J.M.M., van Helden, H.P.T., Peeters, M.F., Verbrugh, H.A.: Evaluation of PCR, culture, and serology for diagnosis of ***Chlamydia pneumoniae*** respiratory infections. J. Clin. Microbiol., 36, 2301-2307 (1998).

Ward, M.E.: The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections. APMIS 103, 769-796 (1995).

Weström, L.V.: Chlamydia and its effect on reproduction. J. Brit. Fertil. Soc. 1, 23-30 (1996).

Wollenhaupt, J., Zeidler, H.: Klinik, Diagnostik und Therapie der Chlamydien-induzierten Arthritis. Akt. Rheumatol. 22, 176-182 (1997).