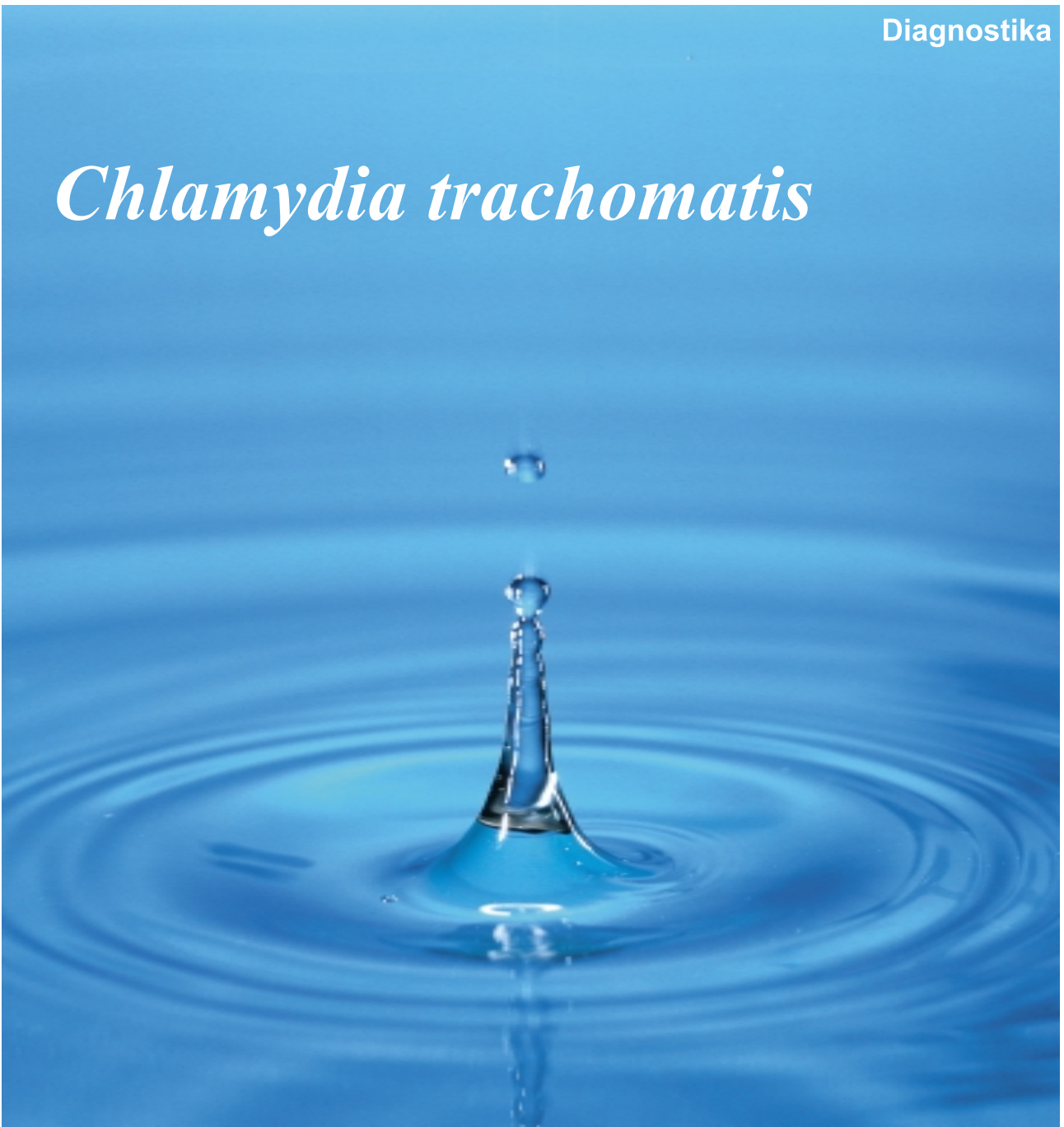


Chlamydia trachomatis



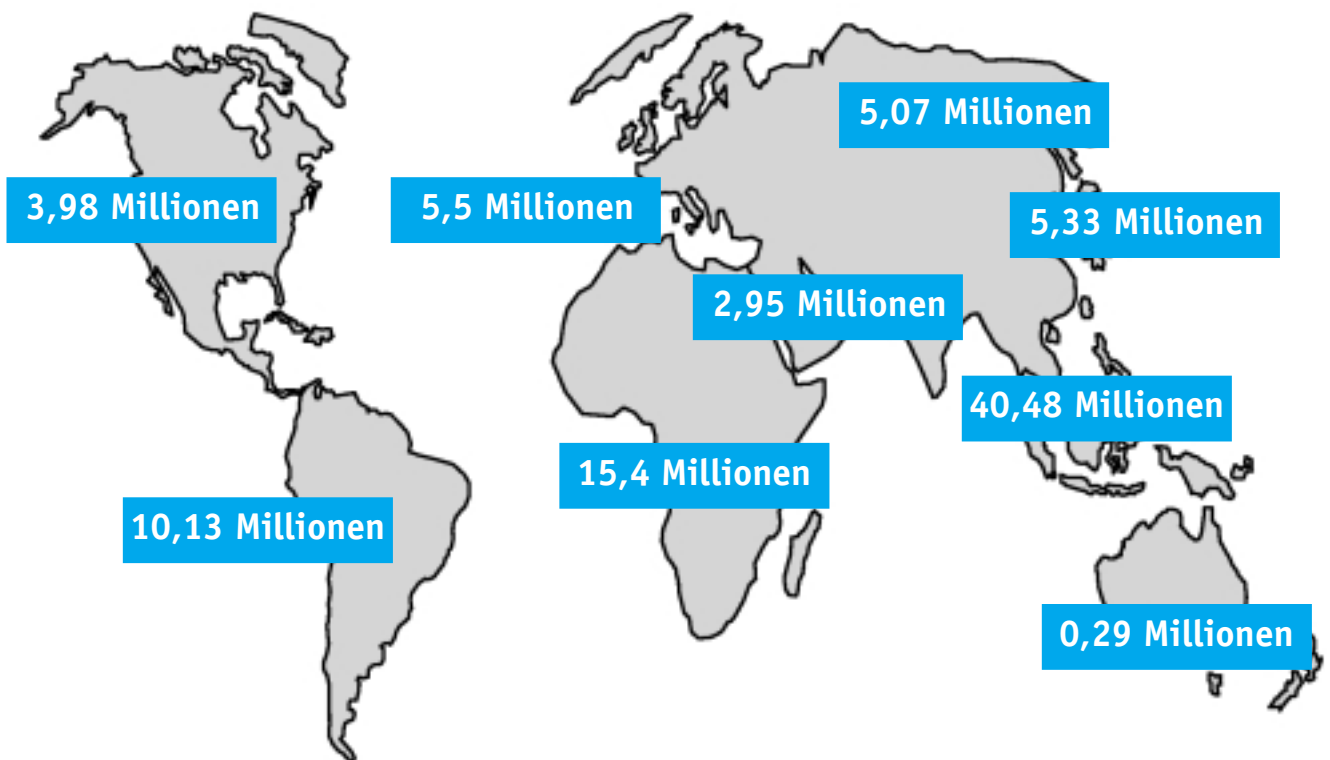
Informationen und Hinweise zur speziesspezifischen Chlamydiendiagnostik

medac



CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Weltweit



**Geschätzte Inzidenzen weltweit für *C. trachomatis*
im Jahr 1995
(modifiziert nach Gerbase et al., 1998)**

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Generelle Charakteristik

● Systematik

Gramnegative Bakterien:
3 humanpathogene Arten →
C. pneumoniae, C. psittaci, C. trachomatis

Sehr geringe
Unterschiede in
der Antigen-
struktur

● Lebensweise

Obligate Energieparasiten:
Intrazellulär in Schleimhautepithelien, glatten
Muskelzellen, Endothelzellen und Monozyten /
Makrophagen

Schutz-
mechanismen
gegen intra-
zelluläre Lyse
ausgebildet

● Vermehrung

Langer Vermehrungszyklus (48 - 72 h):
Übergang der infektiösen, nicht-replikativen Erregerform
(Elementarkörperchen) in die nicht-infektiöse,
replikative Form (Retikularkörperchen)

Nur in der Repli-
kationsphase für
Antibiotika
zugänglich

● Infektion

Asymptomatische und symptomarme Infektion:
Chronischer Verlauf häufig anzutreffen

Schwerwiegende
Spätfolgen

● Therapie

Adäquate Therapeutika:
Tetrazykline, Makrolide, Chinolone

Cephalosporine
und Penicilline
unwirksam

Therapiedauer
abhängig vom
Krankheitsbild

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Spezielle Charakteristik

● Verbreitung

Weltweit

Kontroll- und Präventionsprogramme notwendig

● Prävalenz

700 Millionen weltweit:
Prävalenz besonders hoch in den Entwicklungsländern, Prävalenz in Deutschland ca. 1,15 Millionen.

Dunkelziffer aufgrund der asymptomatischen Infektionsverläufe noch wesentlich höher

● Inzidenz

90 Millionen weltweit p. a.:
Inzidenz besonders hoch in den Entwicklungsländern, Inzidenz in Deutschland ca. 0,3 Millionen.

Inzidenzen von C. trachomatis-Infektionen weltweit
(nach Gerbase et al., 1998).

Regionen	Männer (Mio.)	Frauen (Mio.)
Nordamerika	1,64	2,34
Westeuropa	2,30	3,20
Australasia	0,12	0,17
Lateinamerika und Karibik	5,01	5,12
Nordafrika und Mittlerer Osten	1,67	1,28
Osteuropa und Zentralasien	2,15	2,92
Ostasien und Pazifik	2,70	2,63
Süd-/Südostasien	20,20	20,28
Gesamt	42,75	46,38

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Spezielle Charakteristik

● Krankheitsbilder

Krankheitsbilder sind mit den unterschiedlichen Serovaren assoziiert.

Unterscheidung von 18 Serovaren (A-L)

● Serovar A-C

Endemisches Trachom:
Eine Seuche in den Ländern der Dritten Welt

Millionen Menschen erblinden nach jahrelanger Erkrankung

● Serovar D-K

Urogenitale Infektionen / Okulogenitale Infektionen:

Klinische Manifestationen geschlechtsunabhängig:
Urethritis, Reaktive Arthritis, Proktitis, Konjunktivitis

Sekundäre Sterilität der Frau durch chronische Adnexitis

Sonderfall: Neugeborenenpneumonie
Unter der Geburt infiziert sich das Neugeborene im kontaminierten Geburtskanal.

Fertilitätsprobleme beim Mann durch chronische Epididymitis (Witkin et al., 1995)

Klinische Manifestationen geschlechtsabhängig:

Frau	Mann
Zervizitis	Prostatitis
Endometritis	Epididymitis
Adnexitis / PID	
Perihepatitis	
Perisplenitis	
Periappendizitis	
Peritonitis	

● Serovar L₁-L₃

Lymphogranuloma venereum (LGV):
Eine tropische Geschlechtskrankheit

Systemische Erkrankung mit stark invasiver Charakteristik

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

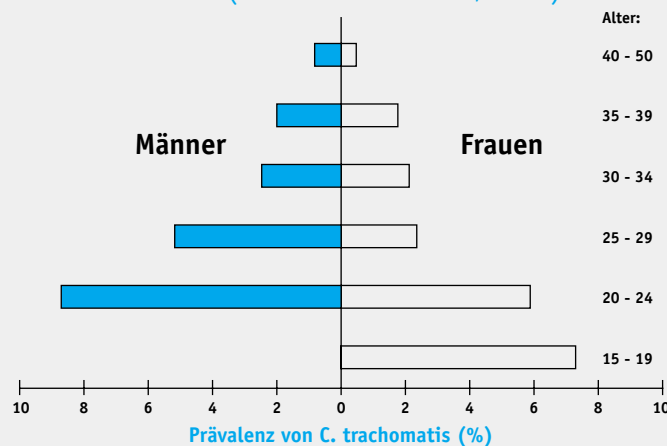
Die gesunde Bevölkerung

● Asymptomatische Frauen und Männer

Prävalenz von Antigen / Erreger

C. trachomatis bei Frauen und Männern in Abhängigkeit vom Alter

Untersuchungen mittels LCR im Urin bei 1.581 Männern und 2.655 Frauen (nach Petersen et al., 1996).



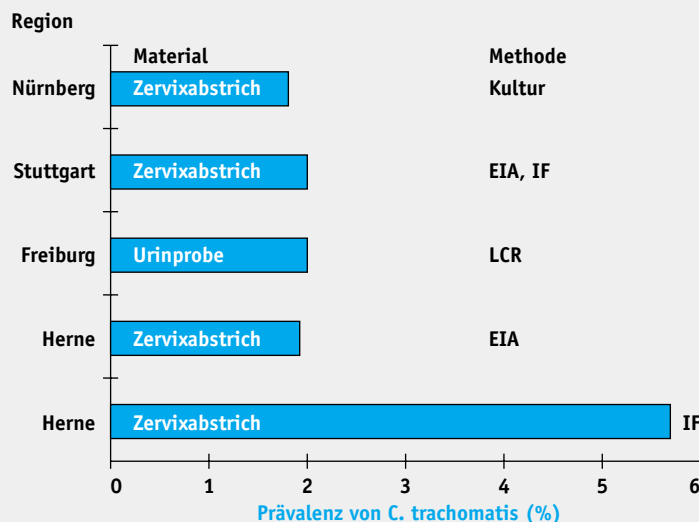
Geringe und altersabhängige Prävalenz von C. trachomatis bei gesunden Frauen (Ø 2,8 %) und Männern (Ø 3,7 %)

Höchste Prävalenz (Frauen: 7,3 % vs. Männer: 8,7 %) zu Beginn des sexuell aktiven Lebens

● Asymptomatische Schwangere

C. trachomatis bei Schwangeren

Untersuchungen mittels unterschiedlicher Testmethoden bei 14.319 Schwangeren (nach Hoyme und Spitzbart, 1996).



Durchschnittsalter der Schwangeren > 25 Jahre

Höchste C. trachomatis-Prävalenz 5 - 10 Jahre früher

Geringe C. trachomatis-Prävalenz (Ø 2 %) bei Schwangeren

Bereits ascendierte Erreger werden nicht erfaßt (Petersen et al., 1998)

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Die gesunde Bevölkerung

● Asymptomatische Frauen und Männer

Prävalenz von Antikörpern

Antikörper gegen *C. trachomatis* bei Blutspendern aus Österreich (nach Hafner et al., 1998).

Test	n	IgA (%)	IgG (%)
MIF			
MRL-MIF	165	2,4	10,90
SeroFIA	165	1,8	6,13
EIA			
C. trach. EIA	165	18,8	26,10
SeroCT	165	11,5	15,25

(Median der Altersverteilung 32 Jahre)

Antikörper gegen *C. trachomatis* bei Blutspendern aus Deutschland (unveröffentlicht)

Untersuchungen von Männern (50 %) und Frauen (50 %).

Test	n	IgA (%)	IgG (%)
pELISA (medac)	299	11,0	16,1
SeroCT (HAIN)	299	17,8	14,3
C. trach. EIA (MERLIN)	299	17,7	21,0

(Median der Altersverteilung 40 Jahre)

Antikörperprävalenz hängt von der Nachweismethode ab

IgA- und IgG-Antikörper bei gesunden Probanden weisen auf asymptomatische, chronische Infektionsverläufe hin

IgA-Prävalenz (IgA-Halbwertszeit 6 Tage) spricht für persistierende Erreger

Erweiterung des diagnostischen Fensters durch Serologie

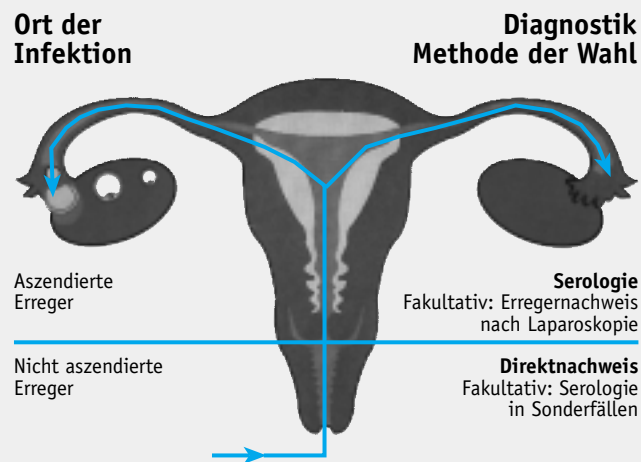
CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Infektionsverlauf und Diagnostik

● Adäquate Diagnostik

C. trachomatis besiedelt zunächst in unterschiedlicher Dichte die Schleimhaut des unteren Genitales. Eine Symptomatik ist besonders bei der Frau nicht oder nur schwach ausgeprägt. Die Erreger steigen auf bis in die Tuben und persistieren hier z.T. über Monate und Jahre.

Diagnostisches Vorgehen in Abhängigkeit vom Infektionsort



Adäquate Methode zur C. trachomatis-Diagnostik hängt vom Ort der aktuellen Infektion ab

Direkter C. trachomatis-Nachweis: Die Methode der Wahl bei Infektionen des unteren Genitales

C. trachomatis-Serologie: Die Methode der Wahl bei Infektionen des oberen Genitales

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Die Krankheitsbilder

● Infektionen des unteren Genitales

Nicht aszendierte Erreger

Erreger sind über den Direktnachweis diagnostizierbar. Sensitivität und Spezifität hängen von der Nachweismethode ab. PCR und LCR weisen die höchste Sensitivität (>90%) auf. Eine Erregeranzucht ist zu insensitiv (60-70%) . Bei IFT- und ELISA-Technik (Sensitivität 60-75%) ist sowohl mit falsch-negativen als auch falsch-positiven Ergebnissen zu rechnen.

Urethritis

Bis zu 50 % der nichtgonorrhöischen Urethritisfälle werden durch *C. trachomatis* verursacht. 1-3 Wochen nach Infektion treten erste Symptome auf.

Zervizitis

Die Eintrittspforte einer *C. trachomatis*-Infektion bei der Frau ist die Zervix. Dennoch sind in 50 bis 60 % der Fälle sowohl Zervix als auch Urethra infiziert. Bei 30 % sind ausschließlich Zervix- und bei 5 - 30 % nur Urethrainfektionen nachweisbar (Black, 1997).

Proktitis

Bei Homosexuellen sind in 4 - 8 % der Fälle Infektionen des Rektums mit *C. trachomatis* nachweisbar (Black, 1997).

● Infektionen des oberen Genitales

Aszendierte Erreger

Chlamydien ascendieren über den Uterus in die Adnexe. Die Erreger bewirken hier überwiegend chronische, asymptomatische Krankheitsverläufe.

PID

Mehr als 50 % der Adnexitiden im weiteren Sinne werden durch *C. trachomatis* verursacht (Black, 1997).

Der direkte Nachweis der Chlamydien ist nur noch laparoskopisch möglich.

Vorprogrammierung der Entwicklung einer chronischen Manifestation der Erkrankung durch unterlassene Therapie bei falsch-negativen Ergebnissen

Parallele Untersuchungen von Antigen und Antikörpern zum Ausschluß einer *C. trachomatis*-Infektion bei Problemfällen

Eindringen von HIV-1/2 in den Organismus durch *C. trachomatis*-Infektionen begünstigt

Chronische Manifestation der Erkrankung mit schwerwiegenden Folgeschäden durch Reinfektionen und Reaktivierungen

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Chronische Manifestationen

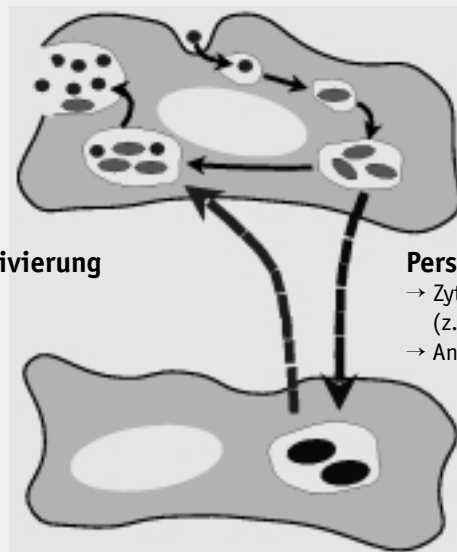
● Chlamydieninfektionen

Chronische Krankheitsverläufe beginnen häufig asymptomatisch im Anschluß an eine Chlamydieninfektion. Der Erreger wechselt zwischen aktiven und passiven (persistierenden) Stoffwechselphasen, bei denen sich auch das Antigenexpressionsprofil ändert. Auch im Verlauf der persistierenden Infektion werden fortlaufend chlamydiale Antigene gebildet, die das Immunsystem stimulieren und zur Aufrechterhaltung chronischer Entzündungsprozesse beitragen.

Die Fähigkeit der Chlamydien, zwischen verschiedenen Lebensformen mit besonderen morphologischen und metabolischen Charakteristika zu wechseln, beeinträchtigt die Immunabwehr und erschwert die Antibiose (Abb.).

Aktivitätsformen der Chlamydien bei chronischen Manifestationen

Chronisch-aktive Infektion



Chronisch-latente Infektion

Chronische Krankheitsverläufe erst nach Jahren oder Jahrzehnten anhand von Spätfolgen klinisch erkennbar

Prävention durch rechtzeitiges serologisches Screening

Einleitung und Aufrechterhaltung der Persistenz unter anderem durch: Zytokine und inkomplette Antibiose

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Genitale Folgeschäden

● Frühgeburtlichkeit

Nahezu jede sexuell übertragene Erkrankung, eingeschlossen Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydieninfektion, erhöht das Risiko einer Frühgeburt.

Senkung des Frühgeburtsrisikos bei Problemfällen durch Behandlung mit Tetracyklinen bzw. Makroliden

● Ektope Schwangerschaft

C. trachomatis-Infektionen gefährden den Schwangerschaftsverlauf. Antikörper gegen C. trachomatis weisen auf ein 5-faches Risiko für eine ektope Gravidität hin (Chernesky et al., 1998).

Parallele Untersuchungen von Antigen und Antikörpern zum Ausschluß einer C. trachomatis-Infektion bei Problemfällen

● Infertilität

Jede 7. Ehe in Deutschland bleibt ungewollt kinderlos. Die Kinderlosigkeit ist überwiegend eine Folge von sekundärer Sterilität. Mehr als die Hälfte der Sterilitäten sind auf C. trachomatis-Infektionen zurückzuführen.

Differenzierung von Patienten mit offenen und geschlossenen Tuben anhand der Antikörper gegen C. trachomatis

Prävalenz von Antikörpern gegen C. trachomatis bei Frauen mit Fertilitätsproblemen

Autor (Jahr)	Klinik	IgA (%)	IgG (%)	Methode
Clad et al. (1994)	Tuben offen	6	22	MIF
Clad et al. (1994)	Tuben geschlossen	20	84	MIF
Patton et al. (1994)	TF-Infertilität	n.b.*	71	MIF
medac pELISA (1998)	Tuben geschlossen	19	61	ELISA

* = nicht bestimmt

Antikörperprävalenz bei mehr als 50 % der Frauen mit verschlossenen Tuben

Spezifische C. trachomatis-Serologie zum Ausschluß einer chronischen C. trachomatis-Infektion bei Fertilitätsproblemen

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

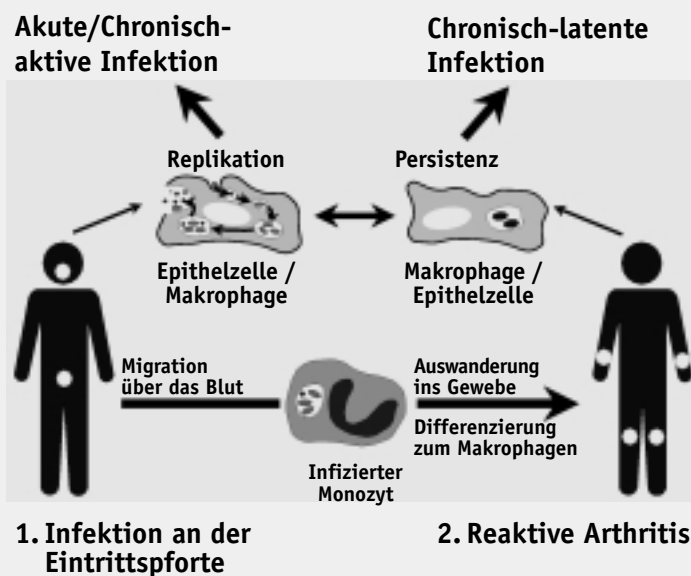
Extragenitale Folgeschäden

● Chlamydien-induzierte Arthritis (CIA)

Die CIA ist eine Reaktive Arthritis (RA). Sie wird durch eine extraartikuläre Infektion ausgelöst. Wochen und Monate nach einer *C. trachomatis*-Urethritis / Zervizitis / Bartholinitis entwickelt sich in 1 - 3 % der Fälle eine Reaktive Arthritis (Köhler u. Jendro, 1997). *C. pneumoniae* wird nach neuen Erkenntnissen ebenfalls mit der Entstehung einer RA assoziiert (Taylor-Robinson und Thomas, 1998).

Bei einer CIA dominieren persistierende Erregerformen. Wiederholt auftretende klinisch-symptomatische Schübe reflektieren den Übergang vom latenten in das aktive Stadium (Abb.). Auch in der nicht-replikativen, persistierenden Form werden weiterhin Antigene gebildet, die zur Aufrechterhaltung der Entzündungsprozesse und damit der Arthritis führen (Beatty et al., 1994; Köhler und Jendro, 1997).

Pathogenese der Chlamydien-induzierten Arthritis



Transport der Erreger über Monozyten in die Gelenke

Peripherer Erregernachweis nur noch vereinzelt möglich

Wechsel von aktiver und inaktiver Erregerform bei CIA

Ursache der RA u.a. über spezifische Chlamydienserologie diagnostizierbar

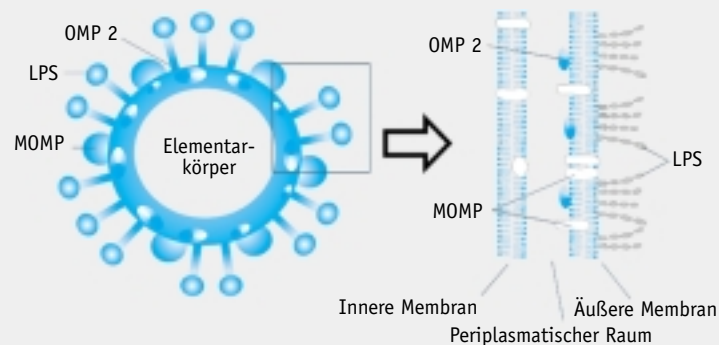
CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Kenndaten des C. trachomatis-pELISA

● Antigene Strukturen

Die Chlamydienwand (Abb.) besteht sowohl aus genuspezifischen als auch speziesspezifischen Strukturen. Das Lipopolysaccharid (LPS) stellt den allen Chlamydienarten gemeinsamen (genuspezifischen) Bestandteil der Membran dar. Daneben enthält die Membran auch diverse Outer Membrane Proteins (OMPs).

Aufbau der Chlamydienwand



● Spezifisches Antigen

Das Major Outer Membrane Protein (MOMP) trägt auf seinen variablen Domänen die entscheidenden speziesspezifischen Epitope für C. trachomatis. Die konstanten Regionen des MOMP weisen kreuzreagierende genuspezifische Epitope auf. Die speziesspezifischen Sequenzen für C. trachomatis sind bekannt. Unter Berücksichtigung der entscheidenden Sequenzen auf der variablen Domäne IV wurde das spezifische Antigen für den C. trachomatis pELISA medac ausgewählt.

Synthetisches
hochspezifisches
C. trachomatis-
Peptid, Serovar-
übergreifend

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Kenndaten des C. trachomatis-pELISA

● Präzision

Intraassayvarianz

C. trachomatis-IgG-pELISA:

Probe	Anzahl Messungen	OD Mittelwert	Variationskoeffizient
1	21	0,653	5,2 %
2	21	1,789	3,4 %
3	24	2,111	3,0 %

C. trachomatis-IgA-pELISA

Probe	Anzahl Messungen	OD Mittelwert	Variationskoeffizient
1	21	0,336	4,5 %
2	24	0,818	6,1 %
3	21	1,346	4,6 %

Interassayvarianz

C. trachomatis-IgG-pELISA

Probe	Anzahl Messungen	OD Mittelwert	Variationskoeffizient
1	13	0,345	12,9 %
2	13	0,488	14,4 %
3	13	1,395	6,7 %
4	13	1,600	6,3 %
5	13	1,830	5,9 %

C. trachomatis-IgA-pELISA

Probe	Anzahl Messungen	OD Mittelwert	Variationskoeffizient
1	13	0,104	8,8 %
2	13	0,292	8,7 %
3	13	0,403	9,1 %
4	13	0,587	8,2 %
5	13	1,172	5,9 %

Abschätzung von Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und Chargenkonstanz durch Intra- und Interassayvarianz

Unterstreichung der Testqualität durch Variationskoeffizienten für die Intra- und Interassayvarianz unter 15 %

● Spezifikation

Negative Kontrolle (NK) < OD 0,1

Positive Kontrolle (PK) > OD 0,8

Cut off = Mittelwert NK + Additives Glied

Eindeutige Ergebnisse durch präzise Spezifikation

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Kenndaten des C. trachomatis-pELISA

● Spezifität

Respiratorische Infektionen:

Seren von Kindern im Alter von 2-10 Jahren wurden gemessen.

	n	Spezifität
IgG	100	99 %
IgA	98	98 %

● Sensitivität

Akut-periphere Infektionen:

Seren von STD-Patienten mit nachgewiesener Chlamydien-Urethritis/-Zervizitis wurden gemessen.

	n	C. trachomatis-Nachweis	Sensitivität %
IgG	114	ZK* positiv	65 %
IgA	114	ZK* positiv	33 %

*ZK = Zellkultur

Chronisch-persistierende Infektionen:

Seren von STD-Patienten mit andauernder genitaler Symptomatik wurden gemessen. In allen Seren waren bereits IgG-Antikörper gegen C. trachomatis in der MIF nachweisbar.

	n	C. trachomatis-Serologie	Sensitivität %
IgG	41	IgG-MIF positiv	98 %
IgA	41	IgG-MIF positiv	41 %

● Prävalenz

Patienten mit Reaktiver Arthritis:

	n	Prävalenz %
IgG	85	47 %
IgA	85	40 %

Risikopatienten (Prostituierte):

	n	Prävalenz %
IgG	85	75 %
IgA	85	37 %
Antigen	85	4 %

Hohe Antikörperprävalenzen bei nur sporadisch nachweisbarem Antigen charakterisieren Hochrisikogruppen.

Hohe Spezifität für IgG- und IgA-Antikörper gegen C. trachomatis

Aussagekraft der Serologie bei akuten, peripheren Infektionen durch verzögerte Serokonversion beeinflusst

Nachweis von chronisch-persistierender Infektionen mit hoher Sensitivität

Aktives Infektionsgeschehen durch Übereinstimmung von IgA- und IgG-Antwort angezeigt

Hinweis auf abgelaufene Infektionen (Sero-narben) durch solitäres IgG

Literatur

- 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.
- Black, C.M. (1997). Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin. Microbiol.* 10:160-184.
- Chernesky, M., Goeree, R., Jang, D., Chong, S., Faught, M., Foy, A., Sellors, J., Forrest, K., Mahony, J. (1998). The impact on prevalence and costs of using the ligase chain reaction assay for diagnostic testing or screening young Canadian women for lower genital tract infection with Chlamydia trachomatis using a computer derived mathematical model. In: Chlamydial infections: R. S. Stephens, G. I. Byrne, G. Christiansen, I. N. Clarke, J. T. Grayston, R. G. Rank, G. L. Ridgway, P. Saikku, J. Schachter, W. E. Stamm (eds.). Proceedings of the Ninth International Symposium of Human Chlamydial Infection. Napa Valley, California, USA, June 21-26, p. 607-610.
- Chlamydieninfektionen - Besonderheiten und diagnostische Möglichkeiten (medac 1996).
- Christiansen, G., Pedersen, L., Clausen, J.D., Birkelund, S. (1996). Cell and molecular biology of Chlamydia. In: Chlamydia Research. Angelika Stary (ed.). Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research, Vienna, Austria, 11.-14. September, pp. 3-6.
- Clad, A., Freidank, H., Plunnecke, J., Jung, M., Petersen, E.E. (1994). Chlamydia trachomatis species specific serology: ImmunoComb Chlamydia bivalent versus microimmunofluorescence (MIF). *Infection* 22: 165-173.
- Gerbase, A.C., Rowley, J.T., Mertens, T.E. (1998). Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet* 351:2-4.
- Hafner, M., Dettke, M., Eickmann, I., Riedrich, K., Stanek, G. (1998). Prävalenz von Antikörpern gegen Chlamydien bei Blutspendern aus dem Wiener Raum. In: Abstracts der 26. Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP), Millstatt, Kärnten, Österreich, Mai 26.-28.
- Hoyme, U.B., Spitzbart, H. (1996). Past and current prevalence of Chlamydia trachomatis in women in Germany. In: Chlamydia Research. Angelika Stary (ed.). Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research, Vienna, Austria, 11.-14. September, p. 391.
- Klinische Fragen - Serologische Antworten Chlamydien IgG, IgA, IgM rELISA von medac (1995).
- Knudsen, K., Madsen, A.S., Christiansen, G., Birkelund, S. (1996). Differences in the outer membrane complex between Chlamydia pneumoniae and Chlamydia trachomatis. In: Chlamydia Research. Angelika Stary (ed.). Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research, Vienna, Austria, 11.-14. September, p. 17.
- Köhler, L., Jendro, M.C. (1997). 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.
- Mygind, P., Huniche, B.S., Christiansen, G., Persson, K., Birkelund, S. (1998). Serology of Chlamydia trachomatis infections by the use of recombinant MOMP polyantigens. In: Chlamydial infections: R. S. Stephens, G. I. Byrne, G. Christiansen, I. N. Clarke, J. T. Grayston, R. G. Rank, G. L. Ridgway, P. Saikku, J. Schachter, W. E. Stamm (eds.). Proceedings of the Ninth International Symposium of Human Chlamydial Infection. Napa Valley, California, USA, June 21-26, pp. 615-618.
- Paavonen, J. (1996). 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, Vol. 24, pp. 110-122.
- Patton, D.L., Askienazy-Elbhar, M., Henry-Suchet, J., Campbell, L.A., Cappuccio, A., Tannous, W., Wang, S., Kuo C.-C. (1994). Detection of Chlamydia trachomatis in fallopian tube tissue in women with post-infectious tubal infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171:95-101.
- Petersen, E.E., Clad, A., Mendel, R., Prilwitz, J., Hintz, K. (1996). Prevalence of chlamydial infections in Germany: Screening of asymptomatic women and men by testing first void urine by ligase chain reaction (LCR). In: Chlamydia Research. Angelika Stary (ed.). Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research, Vienna, Austria, 11.-14. September, p. 415.
- Petersen, E.E., Obermann, K., Graf von der Schulenburg, J.-M. (1998). Gesundheitsvorsorge durch Chlamydien-Screening. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 58:408-414.
- Schachter, J. (1996). Evolution of diagnostic tests for Chlamydia trachomatis infections. In: Chlamydia Research. Angelika Stary (ed.). Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research, Vienna, Austria, 11.-14. September, pp. 243-246.
- Taylor-Robinson, D., Thomas, B. (1998). Association of Chlamydia pneumoniae with chronic juvenile arthritis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 17: 211-216.
- Weström, L.V. (1996). Chlamydia and its effects on reproduction. *J. Brit. Fertil. Soc.* 1:23-30.
- Witkin, S.S., Kligman, I., Bongiovanni, A.M. (1995). Relationship between an asymptomatic male genital tract exposure to Chlamydia trachomatis and an autoimmune response to spermatozoa. *Hum. Reprod.* 10:2952-2955.