

AUS DEM MEDIZINISCHEN ZENTRUM FÜR FRAUENHEILKUNDE DER
PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

GESCHÄFTSFÜHRENDER DIREKTOR:
PROFESSOR DR. MED. UWE WAGNER

CHLAMYDIEN IN DER GYNÄKOLOGIE - DNA-HYBRIDISIERUNG
ALS SCREENING ?

INAUGURAL DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER GESAMTEN MEDIZIN DEM FACHBEREICH HUMANMEDIZIN DER
PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

VORGELEGT VON

PETRA SIMONE KRAUSS

AUS ULM

MARBURG, 2007

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-
Universität Marburg

am 22.2.2007

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

Referent: Prof. Dr. med. Peter Schmidt-Rode

Coreferent: Prof. Dr. Uwe Wagner

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	5
1. Allgemeine Einführung	5
1.1 Aktuelle klinische Bedeutung von Chlamydia trachomatis	5
1.2. Geschichte	7
1.3. Klassifikation und klinische Relevanz	9
1.4. Aufbau und Vermehrung	10
1.5. Risikofaktoren für Chlamydia trachomatis Infektionen	11
1.6. Gängige und neue Nachweismethoden	11
1.7. Therapie von Chlamydia trachomatis Infektionen	13
1.8. Genitale Infektionen mit anderen Erregern	14
1.9. Fragestellung	15
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1.1. Patientenkollektiv	16
2.1.2. Klinische Untersuchung	17
2.1.3. Probenentnahme	18
2.2. Chlamydienspezifische Diagnostik	18
2.2.1. DNA-Hybridisierung	18
2.2.2. Direkter Immunfluoreszenztest	20
2.2.3. IgG- und IgA- Antikörperbestimmung im Serum	21
2.3. Weitere Untersuchungen	22
2.3.1. Mikrobiologische Abstriche	22
2.3.2. Abstriche gefärbt nach Papanicolaou	23
2.3.3. Leukozytenzahl	24
2.3.4. Urinstatus	24
2.3.5. Ultraschall	25
2.3.6. Verhütungsmittel	25
2.3.7. Behandlung	25

2.3.8. Datenerfassung und Datenberechnung	26
3. ERGEBNISSE	29
3.1.1. Klinische Untersuchung	29
3.2. Chlamydien-spezifische Diagnostik	30
3.2.1. DNA-Hybridisierung	30
3.2.2. Direkter Immunfluoreszenztest	32
3.2.3. IgA- und IgG- Antikörperbestimmung	33
3.2.4. Mikrobiologische Abstriche	35
3.2.5. Abstriche gefärbt nach Papanicolaou und Nativabstriche	37
3.2.5. Ultraschall	38
3.2.6. Verhütungsmittel	39
3.2.7. Rezidive	40
3.2.8. Labor	40
3.3. Ergebnisse des χ^2 -Test bei der Analyse der erhobenen Daten	41
3.3.1. Insgesamte Anzahl akuter Chlamydieninfektionen unter Berücksichtigung aller chlamydien-spezifischen Tests	41
3.3.2. DNA-Sonden-Test und Klinik	42
3.3.2.1. Fluor	42
3.3.2.2. Schmerz	42
3.3.3. DNA-Sonden-Test und andere Chlamydientests	43
3.4. Weitere Untersuchungen	44
3.4.1. Ultraschall	44
3.4.2. Rezidive	44
3.4.3. Urinbefunde	45
4. DISKUSSION	46
4.1. Einordnung des untersuchten Patientinnenkollektivs	46

4.2. Screening auf Chlamydia trachomatis mit Hilfe anamnestischer Angaben und Klinik.....	47
4.3. DNA-Hybridisierung als Screening.....	49
4.3.1. DNA-Hybridisierung als Methode.....	50
4.3.2. Direkter Immunfluoreszenztest als Screeningmethode.....	52
4.3.3. Wertigkeit beider Tests in der Klinik.....	54
4.4. Bewertung der Chlamydienserologie....	57
4.5. Verhütungsmethoden und das Auftreten von Chlamydieninfektionen.....	59
4.6. Positiver Chlamydiennachweis und Abstrichveränderungen.....	60
5. ZUSAMMENFASSUNG	60
6. LITERATURLISTE	63
7. LISTE DER ABBILDUNGEN	76
8. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	77
9. DANKSAGUNG	79
10. ANHANG	82

KAPITEL 1

EINLEITUNG

1. Allgemeine Einführung

1.1 Aktuelle klinische Bedeutung von Chlamydia trachomatis

Epidemiologische Studien in Deutschland und in den westlichen Industriestaaten zeigen eine erhebliche Beteiligung von Chlamydia trachomatis an der Ätiologie von genitalen Infektionen. Die Anzahl der von Chlamydia trachomatis verursachten Genitalinfektionen ist in den letzten Jahren ansteigend, obwohl sexuell übertragbare Krankheiten insgesamt trotz HIV zurückgegangen sind.

Die Häufigkeit von Chlamydieninfektionen ist abhängig von der Sexualkultur und Exposition. Unter einer High-risk-population versteht man dabei Patientinnen, die aufgrund ihrer Sozialstruktur und vita sexualis ein höheres Risiko für sexuell übertragbare Krankheiten haben. Hierunter fallen zum Beispiel Prostituierte aber auch Frauen, die wegen rezidivierender vaginaler Infekte häufiger Spezialbehandlungen bedürfen.

Verschiedene Studien geben bei asymptomatischen Patientinnen eine Prävalenz von 4,1%-6,7% bei Chlamydia trachomatis Infektionen an (49). In High-risk-populationen liegt die Prävalenz jedoch noch wesentlich höher: 13-36,5% (49).

Chlamydia trachomatis Infektionen zeigen sich bei Frauen vor allem durch Zervizitis, Endometritis,

Salpingitis und Urethritis. Auch andere Lokalisationen sind beschrieben: Periappendizitis, Peritonitis, Perihepatitis, Konjunktivitis, Arthritis und Morbus Reiter.

Chlamydien haben ca. 10% Anteil an den Erkrankungsfällen bei Zervizitis in Europa und stellen damit einen bedeutenden epidemiologischen und ätiologischen Faktor dar. Aszendierende Infektion, Salpingitis kommen in einer Häufigkeit von 8-10% vor und stellen die häufigste Sterilitätsursache junger Frauen dar. (14).

Damit gehört Chlamydia trachomatis zu den Erregern sexuell übertragbarer Krankheiten (STD) und ist gleichzeitig einer der teuersten `infektiösen` volkswirtschaftlichen Faktoren, dessen Therapie als unabdingbare Voraussetzung für die Reduzierung der Folgekosten angesehen wird und zur Zeit bereits die Kosten-Nutzenanalyse der unterschiedlichen Tests im Vordergrund steht. (17,25,38,51,52)

1.2. Geschichte

Im historischen Rückblick finden sich bereits bei den alten Ägyptern Beschreibungen von Krankheiten, insbesondere Augenkrankheiten, die durch Chlamydien ausgelöst werden und die heute einer anderen Familie der Chlamydiaceae zugeordnet werden. (65,80).

Ausgangspunkt der Erforschung dieser Krankheiten stellte zunächst die erhebliche Erblindungsrate von Neugeborenen dar. Ein Zusammenhang zwischen maternem Fluor und einer Augeninfektion des Neugeborenen konnte relativ rasch hergestellt werden.

Einen wichtigen Schritt zum Nachweis von Mikroorganismen allgemein stellte die Erfindung des

Mikroskops durch Antonie von Leeuwenhoek 1673 dar. Die dadurch mögliche Erforschung von vormals "Unsichtbarem" brachte die Medizin näher an die Verursacher von Krankheiten heran und mündete in den Henle-Kochschen Postulaten (1878). Als nach Einführung der Crede'-Prophylaxe gegen Gonokokken (1881), ganz im Sinne des Verursacherprinzipes, immer noch Augeninfektionen, speziell das Trachom, vorkamen, wurde nach weiteren Erregern gesucht.

So entdeckten Halberstädter und Prowazek Anfang dieses Jahrhunderts bei ihren Studien über die Ätiologie des Trachoms erstmals charakteristische intracytoplasmatische Einschlußkörperchen in den nach Giemsa gefärbten Abstrichpräparaten Trachomkranker. (19) Heute wissen wir, daß diese charakteristischen intrazytoplasmatischen Einschlußkörperchen, einer der ersten Nachweise einer Gattung waren, die wir heute Chlamydia nennen.

Nachdem es 1957 T'ang et al. (1959: Jones and Smith; 1960: Hanna et al.) gelungen war Chlamydia trachomatis zu kultivieren, konnten genauere Studien angeschlossen werden.

1978 schrieb schließlich Schachter eine große 3-teilige Abhandlung (1. Teil: Allgemeines, Urethritiden; 2. Teil: Urethritiden, genitale Infektionen, Lymphogranuloma venerum; 3. Teil: neonatale Chlamydieninfektionen, Trachom, Lymphogranuloma psittacii) über die Gattung Chlamydia, die eine wichtige grundlegende Arbeit auf diesem Gebiet darstellt (70).

Das Bestreben der heutigen Chlamydia-trachomatis-Forschung gilt vorrangig dem Gebiet der Gynäkologie. Dabei wird vor allem der Diagnose und Behandlung der gynäkologischen Manifestationen dieser Species Beachtung geschenkt.

1.3. Klassifikation und klinische Relevanz

Bis jetzt konnten drei verschiedene Chlamydienpezies identifiziert werden:

1. Chlamydia trachomatis
2. Chlamydia psittacii
3. Chlamydia pneumoniae

Bei der Spezies Chlamydia trachomatis ist bereits eine Unterteilung in diverse Subtypen gelungen. Außer den Subtypen L1-3, die das Lymphogranuloma venerum auslösen können, und A-C, die Erreger des Trachoms, gilt das Interesse der Gynäkologie vor allem den Subtypen D-K, die für genitourologische, aber auch pulmonologische, sowie ophtalmologische Probleme verantwortlich sein können. Eine 1991 publizierte Arbeit von Näher und Petzold zeigt dabei ein bevorzugtes Vorkommen der Subtypen E, D und F bei endozervikalen Infektionen. Eine Korrelation bestimmter Chlamydia trachomatis Subtypen mit einem asymptomatischen oder symptomatischen Infektionsverlauf ist nicht gegeben (57). Zur Häufigkeit der Infektionen im Urorectogenitaltrakt gibt Stamm folgende Zahlen an: Urethra 50%, Rectum 25%, Zervix 75% (80).

Die Folgen unerkannter Chlamydia trachomatis Infektionen sind vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter gravierend. Hauptsächlich die Sterilitätsproblematik, welche Tubenverschlüsse, Adhäsionen und chronische Unterbauchschmerzen verursacht wird und Komplikationen in der Schwangerschaft, wie vorzeitige Wehen und vorzeitiger Blasensprung seien an dieser Stelle genannt (9).

Die Tatsache häufig völlig asymptomatischer Infektionen läßt die Wissenschaft heute nach guten Nachweis- und Screeningmethoden suchen.

1.4. Aufbau und Vermehrung

Chlamydien sind obligat intrazelluläre Organismen, da sie selbst anscheinend nicht in der Lage sind ATP zur Energiegewinnung herzustellen. Obwohl diese These durch eine Studie zum Glucosemetabolismus durch Iliffe-Lee et al., die die zur ATP-Herstellung benötigten Enzyme auch bei den Chlamydien selbst nachweisen konnte, in Frage gestellt wird.(28) Sie verfügen über eine eigene DNA und RNA. Sie besitzen Ribosomen und ihre Zellwand ähnelt der Bakterienzellwand mit Ausnahme von Muraminsäure. Die Lysozyme der Wirtszelle sind nicht in der Lage Chlamydien zu verdauen, der Grund weshalb Chlamydien intrazellulär überleben können. Chlamydien vermehren sich in zwei Hauptphasen. Einmal die infektiöse Phase, in der die Organismen als sogenannte "elementary bodies" vorliegen. Nach Phagozytose durch die Wirtszelle reorganisieren sich die Elementarkörper zu den "reticulate bodies". Diese vermehren sich nun in der seit der Aufnahme in die Zelle bestehenden Vakuole durch Zweiteilung. Als Einschlußkörperchen oder "inclusion bodies" sind Chlamydien durch den Immunfluoreszenztest nachzuweisen. Ein Vermehrungszyklus dauert 24-48 Stunden.

1.5. Risikofaktoren für Chlamydia trachomatis Infektionen

Im klinischen Alltag können anamnestische Angaben der Patientinnen zu den unten folgenden Risikofaktoren unter Umständen eine Entscheidung zugunsten einer Screeninguntersuchung auf Chlamydia trachomatis beeinflussen:

1. Singles (81)
2. Häufig wechselnde Sexualpartner oder neuer Sexualpartner (21,43,46,80,81,87)
3. Rassenangehörigkeit: Weiße und nichtweiße Bevölkerung (81)
4. Alter zwischen 18 und 24 Jahren (21,43,46,48,80,81,87)
5. vorangegangene sexuell übertragbare Infektion (77)

1.6. Gängige und neue Nachweismethoden

1. indirekt:

Durch den Nachweis von polymorphkernigen Leukozyten, veränderten Lymphozyten und squamöser Metaplasie im Pap-Abstrich wird die Wahrscheinlichkeit Chlamydia trachomatis als auslösendes Reagenz zu finden erhöht (15).

2. spezifisch:

Chlamydia trachomatis zählt zu den obligat intrazellulär lebenden Organismen, deshalb ist seine

Anzüchtung nur in Zellkulturen möglich. Dazu werden in der Regel Cyclohexidin-vorbehandelte McCoy-Zellen verwendet. Mit Hilfe speziesspezifischer, monoklonaler, fluoreszenzmakierter Antikörper können bei positiver Kultur die typischen Einschlußkörperchen nachgewiesen werden. Mit einer Spezifität von 99,8% und einer Sensitivität der Kultur von 70-90% gehört die Zellkultur zum "Goldstandard" gegen die nichtkulturellen Nachweismethoden für Chlamydien beurteilt werden (67). Die in der neueren Zeit gängigen DNA-Amplifizierungsmethoden haben jedoch gezeigt, dass die Definition des Goldstandards, bisher die Kultur, als solche neu diskutiert werden muß. (47)

Eine bereits seit längerer Zeit gängig angewendete Methode ist der direkte Immunfluoreszenztest. Der dabei verwendete Antikörper bindet an membranständige Lipopolysaccharide oder MOMP's (major outer membrane protein). Im Fluoreszenzmikroskop können dann die gefärbten Elementarkörperchen gesehen werden.

Eine andere häufig eingesetzte Methode ist der Enzymimmunassay. Hierbei wird wiederum ein membranständiges Lipopolysaccharid durch einen monoklonalen Antikörper, der aber nun mit einem Enzym gekoppelt ist, besetzt. Der Nachweis erfolgt mittels einer indirekten Farbreaktion, bei der das Enzym ein nicht farbiges Substrat in ein farbiges Substrat umwandelt, das nun quantitativ mittels Spektrophotometer gemessen werden kann.

Eine vom Prinzip völlig andere Nachweismethode stellt die DNA-Hybridisierung dar. Hier wird ribosomale RNA von Chlamydia trachomatis durch eine komplementäre lumineszenz-makierete DNA hybridisiert und durch eine Lichtreaktion nachgewiesen. Diese Methode erreicht deutlich bessere Ergebnisse als die anfänglich verwendete Hybridisierungstechnik mit Radionukleotiden (21).

Eine weitere Möglichkeit ist die Polymerase-Chain-Reaction (PCR). Diese Methode mit vielen Arbeitsschritten beruht auf einer Vermehrung der zuvor extrahierten Chlamydien-DNA mittels einer spezifischen DNA-Polymerase. Der Nachweis erfolgt mittels Gelelektrophorese (64).

Ebenfalls neu eingeführt ist die Strand displacement amplification (SDA) und Ligase-Chain-Reaction (LCA). Bei der ersteren werden synthetisch verzweigte DNA-Sequenzen als Signalamplifikationsmoleküle verwendet, die an RNA-festphasegebundene Oligonukleotide binden. Die Signaldetektion erfolgt dann mittels Chemilumineszenz in einem Luminometer. Bei der zweiten handelt es sich um eine Kopplung zweier Oligonukleotide, die über eine thermostabile Ligase unter ATP-Verbrauch zu einem neuen längeren Oligonukleotid verknüpft werden. Die gebildeten Produkte können dann mittels Gelelektrophorese als extra Bande identifiziert werden.

1.7. Therapie von Chlamydia trachomatis Infektionen

Bisher werden Chlamydia trachomatis Infektionen bei schwangeren Patientinnen mit Erythromycin (z.B. 3-4 x 500 mg/die p.o. über 7-14 Tage) und bei nicht schwangeren Patientinnen mit Tetracyclinen (z.B. 2 x 100 mg/die p.o. über 7-14 Tage) erfolgreich behandelt. Beide Antibiotika erreichen intrazellulär ausreichend hohe Wirkspiegel. Da es sich um eine sexuell übertragbare Krankheit handelt, ist eine Partnermitbehandlung indiziert. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung liegt zwischen 32-40%, je nachdem ob der Erstüberträger weiblichen oder männlichen Geschlechts ist (32).

Neuere Studien beschreiben den erfolgreichen Einsatz von Gyrasehemmern wie etwa Ofloxacin 2 x 200-300 mg/die über 7-10 Tage. Als neueste Therapie wird jetzt Azithromycin 1 gr empfohlen, daß nur einmal verabreicht werden muß und somit eine bessere Patientencompliance hat. (0,30,63,77)

1.8. Genitale Infektionen mit anderen Erregern

Laut WHO, 1990, sind Chlamydia trachomatis Infektionen die zweithäufigste sexuell übertragbare Krankheit. An erster Stelle steht Trichomonas vaginalis mit einer mehr als doppelt so hohen Inzidenz wie Chlamydien. Weitere wichtige Erreger sind Herpesviren, Gonokokken, Herpes simplex Virus, Treponema pallidum, Hepatitis B Virus, Hämophilus ducreyi, verschiedene Erreger der bakteriellen Vaginose und in den letzten Jahren zunehmend Human Immunodeficiency Virus (HIV) (18,41,59,61,68,69,76). Im folgenden sind die wesentlichen möglichen Coerreger im einzelnen aufgeführt:

Humanes Papilloma Virus	Trichomonas vaginalis
Hepatitis B Virus	Hämophilus ducreyi
Herpes simplex Virus	Mycoplasma hominis
Human Immunodeficiency Virus	
Neisseria.gonorrhoeae	Treponema pallidum.
Candida spp.	Gardnerella vaginalis

Coinfektionen treten besonders häufig bei Patientinnen mit nachgewiesener Gonokokkeninfektion auf. Chlamydia trachomatis konnte dabei bei 30-60% der Frauen mit manifester Gonokokkenzervizitis oder Kontakt mit infizierten Personen nachgewiesen werden (41,88). Bei Partneruntersuchungen fand sich bei 30-70% der Männer eine Urethritis nichtgonorrhöischer Genese.

1.9. Fragestellung

Die im folgenden behandelte Untersuchung wird sich speziell mit der Frage beschäftigen, ob die DNA-Hybridisierung sinnvoll als Screeningmethode bei unserem Patientenkollektiv eingesetzt werden kann. Dabei werden die Ergebnisse der verschiedenen bei uns bereits etablierten Testnachweisverfahren für Chlamydia trachomatis mit der DNA-Hybridisierung verglichen. Außerdem sollen die klinische Symptomatik und die Wertigkeit der verschiedenen Abstriche mit ihrem jeweiligen Ergebnis, sowie andere Laboruntersuchungen in die Gesamtbeurteilung der diagnostischen Möglichkeiten zum Nachweis von Chlamydia trachomatis Infektionen bei Patientinnen einer gynäkologischen Allgemeinsprechstunde einbezogen und diskutiert werden.

KAPITEL 2

MATERIAL UND METHODEN

2.1.1. Patientenkollektiv

Die Studie wurde mit 134 Patientinnen zwischen Februar 1992 und Juli 1992 in der gynäkologischen Allgemeinsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Marburg durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 31 Jahren, wobei die jüngste Patientin 15 und die älteste Patientin 47 Jahre zählte. Patientinnen, die bereits peri- oder postmenopausale Beschwerden zeigten, waren von der Untersuchung ausgeschlossen. Die durch den Östrogenmangel in der Peri- und Postmenopause bedingten Veränderungen der Mikroflora der Genitalschleimhaut und der Rückgang der Vaginalsekretion, wobei eine steigende Bereitschaft zu Infektionen zu erwarten ist, veranlassten uns zu dieser Einschränkung.

Die Gründe für den Besuch der Poliklinik bei unseren Patientinnen waren überwiegend akute oder chronischen Bauchschmerzen, Blutungsanomalien und der Wunsch nach einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung, sowie das Aufsuchen der Hormonsprechstunde wegen einer Sterilitätsproblematik.

Für die spätere Interpretation der Untersuchungsergebnisse unterschieden wir zwei Kollektive. Davon ordneten wir 89 in das Untersuchungskollektiv und 45 in das Kontrollkollektiv ein.

2.1.2. Klinische Untersuchung

Die Patientinnen mit ein oder mehreren klinischen Entzündungszeichen wurden dem Untersuchungskollektiv zugeteilt, während im Kontrollkollektiv alle Patientinnen ohne klinisch erfaßbare Entzündungszeichen waren.

Bei der Anamneseerhebung fragten wir im Besonderen nach vaginalem Fluor, Rötung und Mißempfindung im Genitalbereich, Schmerzen beim Wasserlassen und/oder Geschlechtsverkehr, sowie Bauchschmerzen und deren Lokalisation. Danach wurde eine komplette gynäkologische Untersuchung durchgeführt und Abstriche von der Zervix, Portio uteri und Vagina entnommen. Hierbei wurde besonders auf folgende Parameter geachtet:

1. Vaginaler Fluor, dessen Farbe und Menge
2. Rötung im Bereich der Vagina und/oder Zervix
3. Zervikale Ektopien
4. Blutungen
5. Portioschiebeschmerz bei der anschließenden bimanuellen Untersuchung

Die erfaßten Parameter waren: Fluor, Rötung, Pruritus, Dysurie, Dyspareunie und Schmerzen. Der Unterpunkt Schmerzen wurde nochmals in Schmerzlokalisierung, sowie akuten und chronischen Schmerz unterteilt. Die klinisch erhobenen Befunde wurden durch vaginal-/Zervixabstriche, serologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren objektiviert.

2.1.3. Probenentnahme

Die Entnahme der Vaginal-/Zervixabstriche erfolgte mittels Watteträgern nach Einstellung der Portio uteri mit den Spekula. Die Watteträger wurden dann auf dem vorbereiteten Medium oder Objektträger ausgestrichen und mit Aceton fixiert.

Zusätzlich wurde für alle serologischen Untersuchungen venöses Blut abgenommen.

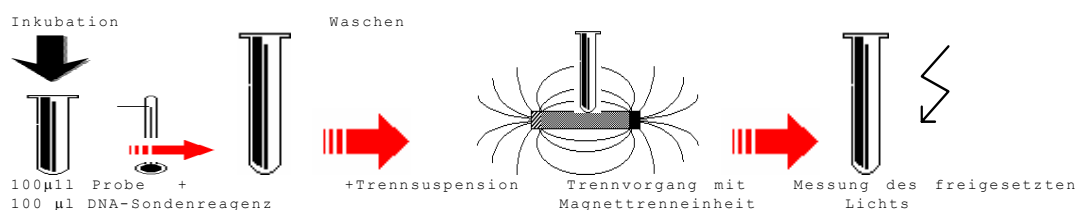
Die Urinproben wurden, nach Desinfektion des Urethralostiums durch die Patientinnen selbst, durch das Auffangen des Mittelstrahlurins gewonnen.

2.2. Chlamydienspezifische Diagnostik

2.2.1. DNA-Hybridisierung

Wir untersuchten mit der Methode der Nucleinsäure-Hybridisierung die Zervix-/Vaginalabstriche auf Chlamydia trachomatis. Dabei setzten wir den Testkitt Gen-Probe der Firma Biermann GmbH (Bad Nauheim) ein. Das Prinzip der Nucleinsäure-Hybridisierung beruht auf der Möglichkeit ribosomale RNA, die durch ein Lysisreagenz aus den Zellen des Abstrichs freigesetzt wurde, mit einer homologen DNA-Sonde zu hybridisieren. Dabei wird eine spezifische, luminogen markierte DNA-Sonde eingesetzt, die die komplementäre rRNA-Sequenz von Chlamydia trachomatis erkennt. Bei der Hybridisierung entsteht ein stabiler DNA-RNA-Komplex, der an eine magnetpartikelhaltige Suspension bindet und daher beim Dekantieren der verschiedenen Lösungen im Reagenzröhrchen, das in eine Magnettrenneinheit eingeführt wird, verbleibt.

Die Abstrichproben werden in ein spezielles Transportröhrchen mit Lysismedium gegeben und dort bis zur Verarbeitung aufbewahrt. Durch Vortexen der Proberöhrchen auf dem Schüttler mit und nach Entnahme des Probestupfers wird eine gleichmäßige Verteilung des Materials gewährleistet. 100 µl werden aus dem Transportröhrchen in ein neues Reagenzröhrchen gegeben und mit ebenfalls 100 µl des Sondenreagenz versetzt. Nach Inkubation im Wasserbad bei 60°C wird eine Trennsuspension, bestehend aus Trennreagenz (STD-Trennreagenz in gepufferter Suspension mit 0,02% Natriumazid) und Aktivator (STD-Aktivator in gepufferter Lösung mit 0,02% Natriumazid), hinzugegeben. Dann wird nochmals für 10 Minuten im Wasserbad bei 60°C inkubiert. Mit einer Magnettrenneinheit werden die Magnetpartikel von der übrigen Flüssigkeit getrennt. Anschließend wird ein Waschvorgang durchgeführt um restliche Verunreinigungen zu entfernen. Danach kann die Nachweisreaktion, bei der Licht frei wird, durchgeführt werden. Ein Luminometer ermöglicht die Messung des freigesetzten Lichts.



Die Ergebnisermittlung erfolgt durch die Berechnung der Differenz zwischen den gemessenen Relativen Lichteinheiten (RLU) und dem Mittelwert der negativen Referenz durch das Luminometer (Leader). Als positiv

gilt eine Probe, wenn die Differenz gleich oder größer als 350 RLU ist. Dementsprechend sind Ergebnisse mit einer Differenz von weniger als 350 RLU negativ.

Die Spezifität (Anteil der zu Recht als gesund bezeichneten Gesunden) der DNA - Hybridisierung als Methode liegt bei 99,6% und ihre Sensitivität (Anteil der zu Recht erkannten Kranken) bei 92,5% nach Angaben der Vertriebsfirma (Fa. Biermann). Dabei ist das Ergebnis des Tests laut Firma Kallestad Diagnostics unter anderem auch abhängig von der Zusammensetzung der untersuchten Frauenpopulation: Hoch- und Niedrigrisikogruppe.

2.2.2. Direkter Immunfluoreszenztest

Als Vergleichsmethode führten wir den direkten Immunfluoreszenztest "Pathfinder" der Firma Kallestad Diagnostics (Freiburg i. Br.) mit.

Der Test verwendet fluorescein-markierte monoklonale Antikörper. Dieser Antikörper bindet am Hauptprotein der äußeren Membran des Elementarkörperchens und des Retikularkörperchens, den beiden Zustandsformen im Vermehrungszyklus von *Chlamydia trachomatis*. Nach Fixation der Abstrichprobe mit Methanol auf dem Objektträger und 15-minütiger Inkubation mit dem spezifischen monoklonalen Antikörper, versetzt mit Evans Blau Farbstoff 0,1%, Natriumazid, Proteinstabilisator und Inhibitor von unspezifischen Färbungen, wird die Probe mit destilliertem Wasser gespült und getrocknet. Mit einem Tropfen Einschlußmittel und einem Deckgläschen versehen, kann die so behandelte Probe unter dem Fluoreszenzmikroskop bei 400-500-facher Vergrößerung

betrachtet werden. Bei positivem Befund ist eine Chlamydia trachomatis spezifische apfelgrüne Fluoreszenz gegen einen rot gefärbten Hintergrund zu erkennen. Ab 5 Elementarkörperchen pro Auftragsstelle wurde die Probe als positiv bewertet (61).

2.2.3. IgG- und IgA-Antikörperbestimmung im Serum

Da alle Nachweise von Organismen in Abstrichen natürlich vom Ort des Abstriches - Schleimhautareal mit mehr oder weniger starker Entzündung - abhängig sind, setzten wir zur Beurteilung der spezifischen Körperabwehr gegen Chlamydien die Bestimmung von spezifischen Antikörpern gegen Chlamydia trachomatis bei unseren Patientinnen ein.

Der indirekte Immunperoxidasetest der Firma medac Diagnostika (Hamburg) wurde hierbei zur Bestimmung der spezifischen IgG/IgA Antikörper verwendet.

Die Seren müssen für den IgA-Nachweis 1:16 und für den IgG-Nachweis 1:64 und 1:128 verdünnt werden. Danach werden die Patientenserum (10µl) mit Chlamydien infizierten Zellen 45 Minuten bei 37°C inkubiert. Finden sich in den Seren spezifische anti-Chlamydien-Antikörper, binden sie an das vorhandene Antigen und bilden mit ihm Ag/AK-Komplexe. Es folgen 2 Spülgänge einmal mit IPAzyme-Puffer und Aqua bidest. Nach dem Trocknen der Objektträger erfolgte eine Inkubation (45 Minuten bei 37°C) mit Peroxidase-konjugierten anti-Human-Antikörpern gegen IgA bzw. IgG. Dies ermöglicht die Bindung des Ag/AK-Komplexes mit obigem Antikörper. Nach dem Abspül- und Trocknungsvorgang(siehe oben) wird 10µl Chromogen/Substrat beigegeben und 15 Minuten bei

Raumtemperatur inkubiert. Nach dem Abspülen und Trocknen des Objektträgers kann das Einschlußmedium zur Fixation beigegeben werden. Unter dem Mikroskop können die, bei der Reaktion entstandene blauen Präzipitate in den Zellen gesehen werden. Dieses ist als positiver Befund zu werten. Einen Hinweis auf eine aktive Infektion geben folgende Kombinationen:

IgA 1:16	IgG 1:64	IgG 1:128
+	+	+
-	+	+
+	+	-

2.3. Weitere Untersuchungen

2.3.1. Mikrobiologische Abstriche

Um die Keimflora der Vagina/Zervix näher zu untersuchen, entnahmen wir Abstriche zur Bestimmung der mikrobiellen Flora, die in Port-A-Cul-Medium (Becton-Dickinson, Cockeysville, Baltimore) zum Labor transportiert wurden. Obiges Medium ermöglicht eine Stoffwechselfufferung, so daß gravierende pH-Änderungen vermieden werden können. Zugleich wirkt es auch sauerstoffreduzierend und erlaubt so anaeroben Keimen das Wachstum. Das Interesse unsererseits galt der pathologischen Keimflora im Zusammenhang mit den klinischen Entzündungszeichen, sowie im Besonderen welche Keime als Co-flora bei Chlamydieninfektion auftraten.

Die Auswertung der Abstriche wurde vom mikrobiologischen Labor der Universität Marburg durchgeführt.

2.3.2. Abstriche gefärbt nach Papanicolaou

Bei der PAP-Färbung sind die einzelnen Zellen besonders gut im Hinblick auf entzündliche Veränderungen zu beurteilen. Für eine aussagekräftige PAP-Färbung sind außer einem guten Ausstrichpräparat folgende Schritte notwendig:

1. 5-15 Minuten 95% Ethanol
2. Nach Spülen mit Aqua dest. 3 Minuten Hämatoxylin
3. Spülen mit Leitungswasser, in HCL-Alkohol eintauchen, danach wieder mit Leitungswasser 5 Minuten spülen.
4. 2 x kurz mit 95% Ethanol spülen, dann 2 Minuten in Papanicolaou-Lösung (0,3% Orange G, 0,015% Phosphorwolframsäure)
5. Wieder 2 x kurz in 95% Ethanol spülen und 5 Minuten in EA-Lösung (0,03% Lichtgrün SF gelblich, 0,4% Eosin Y, 70% Alkohol, 25% abs. Methanol, 2% Eisessig, 0,4% Phosphorwolframsäure)
6. 2 x kurz mit 95% Ethanol, dann 2 x mit abs. Alkohol spülen
7. Mit Xylol eindecken

Ob bei den einzelnen Patientinnen ein entzündlich verändertes Zellbild zu beobachten war, und ob auch andere Zeichen der Entzündung, wie zum Beispiel eine

Leukozytose, vorhanden waren, wird in folgender Untersuchung als zusätzlicher Hinweis auf eine akut bestehende Vaginitis/Zervizitis gewertet.

2.3.3. Leukozytenzahl

Als unspezifischen Entzündungsmarker setzten wir die Bestimmung der Leukozytenzahl pro μl Blut ein. Einen Anstieg der Leukozyten über 10 000 pro μl Blut beurteilten wir als höchst verdächtig für eine akut im Körper stattfindende Entzündung.

2.3.4. Urinstatus

Eine mögliche Mitbeteiligung der Harnwege bei Verdacht auf eine genitale Infektion sollte durch eine Bestimmung der Leukozytenzahl, der Bakterienzahl und des Nitrits im Urin ausgeschlossen bzw. verifiziert werden.

Zunächst wurde der Urin auf Leukozyten, Erythrozyten, Eiweiß und Nitrit gestixt. (Multistix SG 10, Bayer-Leverkusen). Bei pathologischem Ergebnis wurde der Urin 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen zur Sedimentgewinnung zentrifugiert. Das Sediment kann nun unter dem Mikroskop betrachtet und auf Leukozyten, Erythrozyten und kristalline Veränderungen untersucht werden.

2.3.5. Ultraschall

Bei einer großen Anzahl der Patientinnen wurde eine Ultraschalluntersuchung unter der Fragestellung einer vermuteten Entzündung durchgeführt. In unsere Untersuchung gehen dabei folgende Ergebnisse als mögliche Entzündungszeichen ein:

Flüssigkeit im Douglas'schen Raum,
Andere Auffälligkeiten, die sonographisch einen Hinweis auf eine akute Entzündung an Ovar, Uterus und Zervix gaben (z.B. Ödem der Schleimhaut, flau abgrenzbarkeit der Organe).

2.3.6. Verhütungsmittel

Da einige Verhütungsmittel das Milieu der Vagina/Zervix während der Einnahme verändern können, wurde, wo möglich, bei den Patientinnen anamnestische Daten erhoben. In erster Linie interessierte uns dabei die regelmäßige Einnahme der Pille als gängiges Verhütungsmittel.

2.3.7. Behandlung

Beim Nachweis einer Infektion mit Chlamydia trachomatis mit mindestens einer der oben genannten spezifischen Nachweismethoden behandelten wir die Patientinnen in unserer Klinik mit Doxycyclin 2 x 500mg/die oral für 14 Tage.

2.3.8. Datenerfassung und Datenberechnung

Die Datenerfassung erfolgte mit einem vorab erstellten standardisierten Erhebungsbogen. Signifikanzen(Irrtumwahrscheinlichkeiten) wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests mit 4-Feldertafel errechnet. Bei der Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit gilt dabei für p : $p \leq 0,05$ signifikante Unterschiede
 $p \leq 0,01$ sehr signifikante Unterschiede
 $p \leq 0,001$ höchst signifikante Unterschiede

Chlamydienserologie:

IgA(Titer): 1 = positiv

= negativ

= Grenzwert

IgG(Titer) 1:64: 1 = positiv

= negativ

= Grenzwert

IgG(Titer) 1:128: 1 = positiv

= negativ

= Grenzwert

Direktabstriche Cervix/Portio:

FITC(Direkter Antigennachweis mit FITC-conjugierten AK): 1 = positiv

= negativ

DNA(sondentest): 1 = positiv

= negativ

Keimspektrum(Port-a-coul): 1 = pathologisch

= normales Keimspektrum

Bakt(erien, pathologisch): 1 = Hefen

= hämolyt. Streptokokken d.Gr. B

= Ureaplasmen

= Kokken

= E.coli

Pap(anicolaou): I = 1

PAPe(Entzündl.veränd.Abstrich?): 1 = ja

II = 2

2 = nein

IIw = 3

(3 = leicht verändert)

IIIa = 4

IIIb = 5

IVa = 6

IVb = 7

Nativ(abstrich): 1 = ja

= nein

= leicht verändert)

OH(Kontrazeption): 1 = Pille ja

= Pille nein

= IUP

= Kondome

KAPITEL 3

ERGEBNISSE

3.1.1. Klinische Untersuchung

Bei allen 134 Patientinnen erhoben wir sechs verschiedene Parameter, die auf eine mögliche urogenitale Entzündung hindeuten könnten.

Bei den 89 Patientinnen unserer Untersuchungsgruppe (alle Patientinnen mit mindestens einem klinischen Symptom) trat Bauchschmerz in 68% der Fälle als das am häufigsten genannte Symptom auf. Dabei wurde von den Patientinnen fast ausnahmslos der Unterbauch als Schmerzlokalisierung angegeben. Es folgt der Fluor vaginalis mit 49%, die Rötung der äußeren und/oder inneren Geschlechtsorgane mit 15%, der Pruritus mit 15%, gefolgt von der Klage über Dysurie mit 11% und Dyspareunie mit 3%. (siehe Diagramm 1)

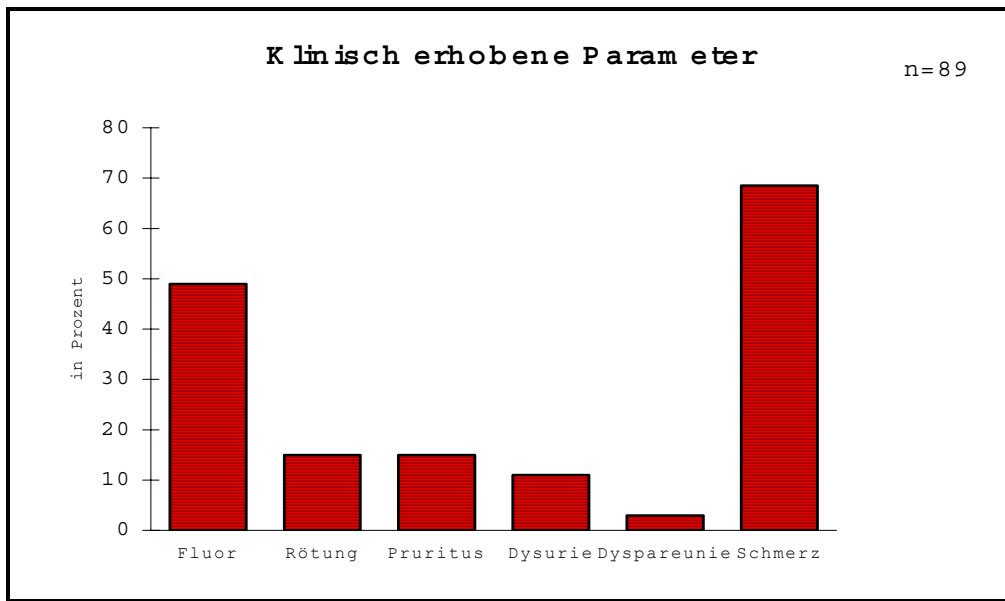


Diagramm 1: Zeigt, die durch Anamnese und klinische Untersuchung erfassten Parameter einer urogenitalen Infektion der Untersuchungsgruppe.

3.2. Chlamydienspezifische Diagnostik

Nur 2 von 89 Patientinnen (2,25%) aus der Untersuchungsgruppe waren in allen drei spezifischen Tests positiv für Chlamydia trachomatis. Bei der Kontrollgruppe (n = 45) fand sich eine Patientin mit drei positiven Ergebnissen. (2,22%)

3.2.1. DNA-Hybridisierung

Die Testung der Ausstriche von Vagina/Zervix auf Chlamydien mittels DNA-Hybridisierung erbrachte 4% (2/43) positive Ergebnisse beim Kontrollkollektiv und

13% (11 /78)positive Ergebnisse beim Untersuchungskollektiv.

Ziel der Untersuchung war es herausfinden, ob es eine Korrelation zwischen der Untersuchungs- (UG) und Kontrollgruppe (KG) in Bezug auf die Häufigkeit einer für Chlamydia trachomatis positiven DNA-Hybridisierung gibt.

	DNA+	DNA-
UG	11	78
KG	2	43

$p = 0,245$

Tabelle 1 : Signifikanzbestimmung mittels χ^2 -Test für positive und negativ getestete Proben mittels DNA- Hybridisierung.

Eine Signifikanz von $p = 0,245$ bedeutet, daß eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 24,5% besteht, daß beim Vorhandensein klinischer Symptome bzw. beim Fehlen jeglicher klinischer Symptomatik einen positiven Nachweis mittels DNA-Hybridisierung für Chlamydien zu erhalten. Das heißt, daß klinische Symptome allein keine verlässlichen Parameter zum Aufspüren von Chlamydieninfektionen sind.

Wir untersuchten die Verteilung der klinischen Symptome bei positivem Ausfall der DNA-Hybridisierung: (12.4% der gesamten UG, 4,4% der KG)

	Fluor	Rötung	Pruritus	Dysurie	Schmerz
Anzahl	8	1	1	1	10
DNA+	61,5%	9,1%	9,1%	9,1%	90,9%

Tabelle 2 : Korrelation einer positiv mittel DNA-Hybridisierung getesteten Probe mit klinischen Symptomen.

Wobei 7 Patientinnen mehr als ein klinisches Symptom hatten.

3.2.2. Direkter Immunfluoreszenztest

Im Genitalabstrich fanden sich bei der Testung durch den Immunfluoreszenztest 7% Chlamydien positive Abstriche bei der Kontrollgruppe und nur 1% mehr Chlamydien positive Abstriche bei unserer Untersuchungsgruppe. Dabei war die Verteilung der klinischen Symptome bei positivem Immunfluoreszenztest wie folgt:

	Fluor	Rötung	Pruritus	Schmerz
UG	2	1	1	6

Tabelle 3: Korrelation der klinischen Symptome mit einer positiv getesteten Probe im Immunfluoreszenztest

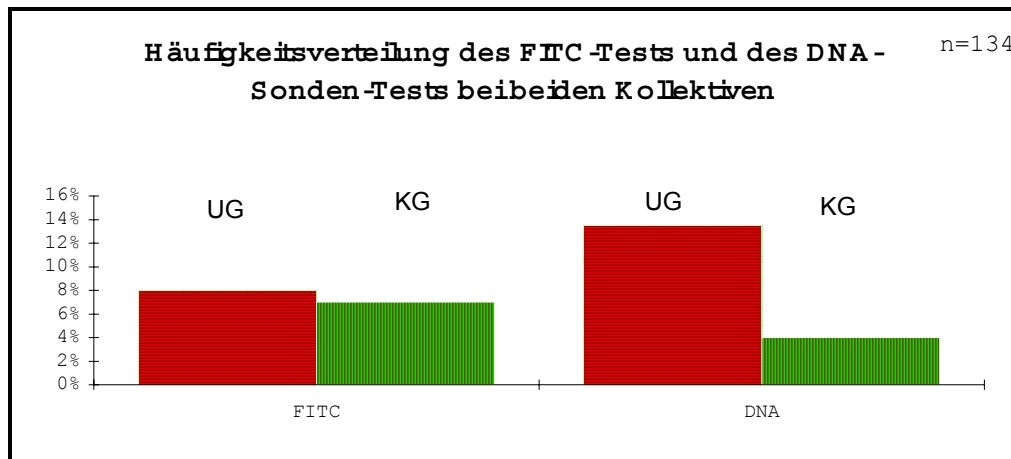


Diagramm 2: Zeigt die Häufigkeitsverteilung des Chlamydiennachweises in beiden Kollektiven. Positiver Nachweis von Chlamydien im Direkten Immunfluoreszenztest (FITC) und bei der DNA-Hybridisierung

3.2.3. IgA- und IgG-Antikörperbestimmung

Von 89 Patientinnen in der Untersuchungsgruppe hatten 23 (26%) spezifische Antikörper gegen Chlamydia trachomatis mit Konstellationen, die einen Hinweis auf eine aktive Infektion darstellen, während nur 7 Patientinnen (15,6%) aus der Kontrollgruppe solche Konstellationen zeigten.

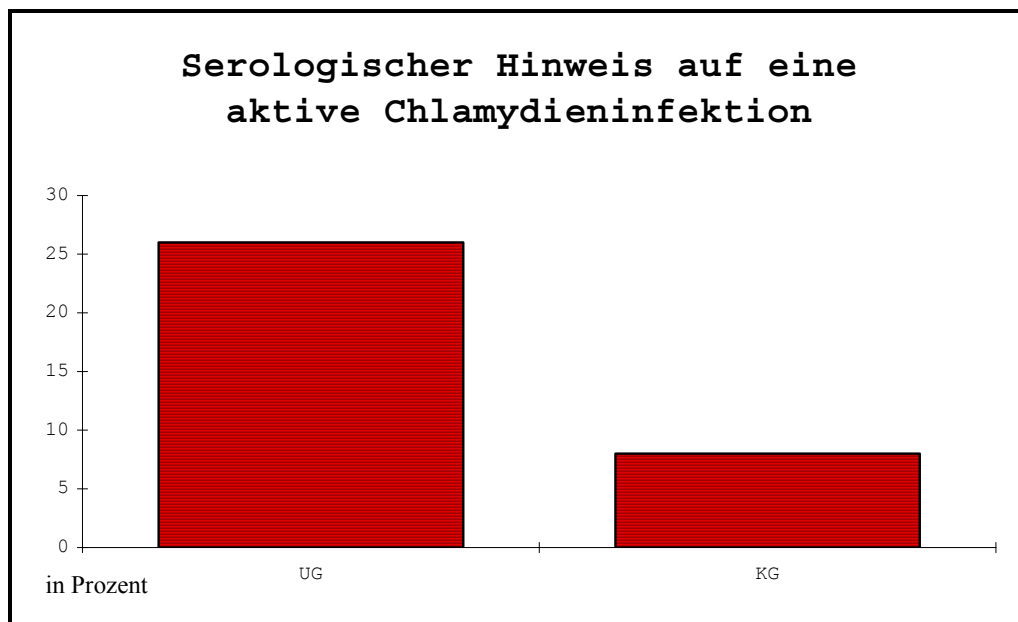


Diagramm 3: Zeigt die Verteilung der serologischen verdächtigen Befunde für einen positiven Chlamydiennachweis in Untersuchungsgruppe (UG) und Kontrollgruppe (KG).

	Positiv	Negativ
DNA (UG)	11	78
DNA (KG)	2	43
FITC (UG)	7	82
FITC (KG)	3	42
Antikörper (UG)	36	41
Antikörper (KG)	15	21

Tabelle 4: Darstellung der verschiedenen untersuchten Nachweismethoden für eine Chlamydieninfektion

3.2.4. Mikrobiologische Abstriche

In der Verteilung der Normalflora zur pathologischen Mikroflora der Vaginalschleimhaut unterschied sich die Kontrollgruppe (KG) und Untersuchungsgruppe (UG) deutlich: 72% der Kontrollgruppe, d.h. der asymptomatischen Patientinnen, und nur 58% der Untersuchungsgruppe, d.h. der symptomatischen Patientinnen, wiesen eine Normalflora auf. Das bedeutet, daß bei 28% der Kontrollgruppe und 42% der Untersuchungsgruppe eine pathologische Mikroflora nachgewiesen werden konnte, die sich wie folgt auf sie unten genannten Organismen verteilten:

In %	Hefen	B-Strep.	Ureapl.	E.coli	Kokken
UG	12	6	3	10	7
KG	4	7	13	4	0

Tabelle 5: Andere zusätzlich gefundene Keime im gesamten untersuchten Kollektiv

Es konnten noch vier weitere Organismen ausschließlich in der Untersuchungsgruppe identifiziert werden. Es handelt sich dabei um Leptothrix, Klebsiellen, Proteus und Mycoplasmen, die jeweils zu 1% gefunden wurden.

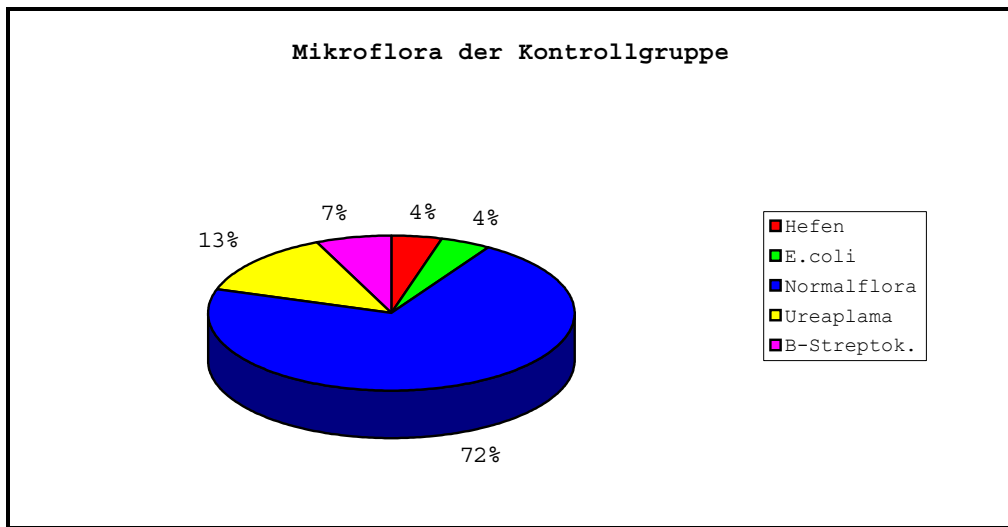


Diagramm 4: Zeigt die Verteilung der Mikroflora bei Patientinnen ohne klinische Entzündungszeichen.

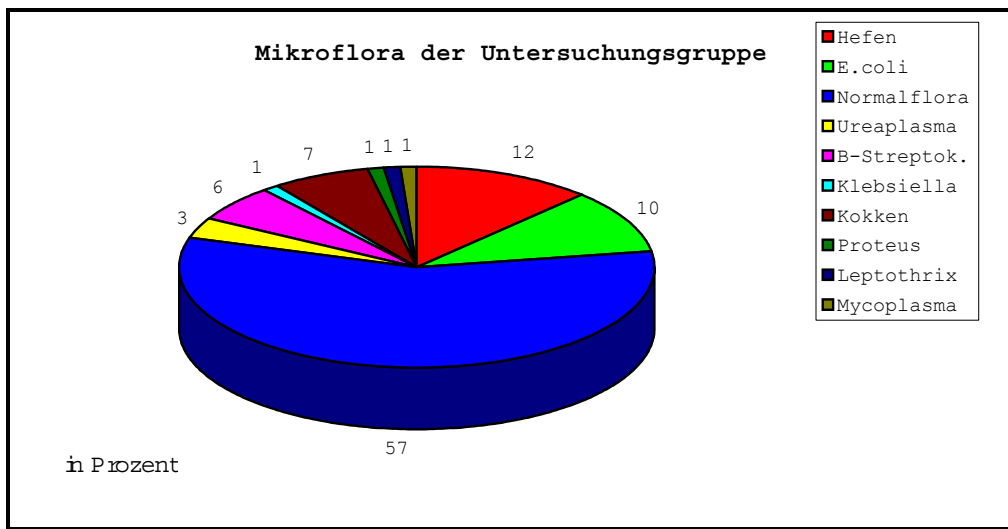


Diagramm 5: Zeigt die Verteilung der Mikroflora von Vagina/Zervix bei symptomatischen Patientinnen.

3.2.5. Abstriche gefärbt nach Papanicolaou und Nativabstriche

Entzündliche Veränderungen der Zervix bei der Untersuchungsgruppe waren sowohl beim Nativausstrich als auch beim nach Papanicolaou gefärbten Ausstrich häufiger als bei der Kontrollgruppe. Im PAP-Ausstrich zeigten sich entzündliche Veränderungen: 1. bei 35 (39,3%) Patientinnen der UG und 2. bei 12 (26,7%) Patientinnen der KG.

Im Nativausstrich fanden sich entzündliche Veränderungen: 1. bei 26 (29.2%) Patientinnen der UG und 2. nur bei 5 (11.1%) Patientinnen der KG.

Der Nachweis entzündlicher Veränderungen gleichzeitig im Nativabstrich und im nach Papanicolaou gefärbten Abstrich zeigte wiederum eine deutlich höhere Korrelation bei der Untersuchungsgruppe: 16 (18%) Patientinnen der Untersuchungsgruppe standen 4 (8,9%) Patientinnen der Kontrollgruppe gegenüber.

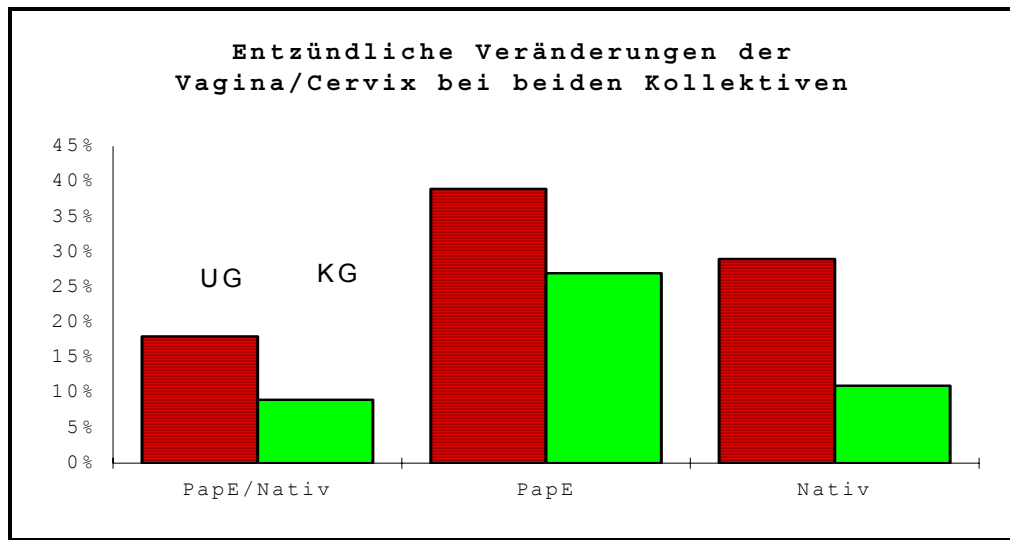


Diagramm 6: Zeigt die entzündlichen Veränderungen in % im Vergleich bei nach Papanicolaou gefärbten Abstrichen/Nativabstrichen bei UG und KG.

3.2.5. Ultraschall

Eine gynäkologische Ultraschalluntersuchung wurde bei 78 von 134 Patientinnen (58,21%) durchgeführt. Davon wurden bei Frauen in der Untersuchungsgruppe 60,67% und bei Frauen in der Kontrollgruppe 53,33% geschallt. Die Indikation dafür wurde zumeist bei deutlichen klinischen Beschwerden der Patientinnen oder klinisch verdächtigen Befunden nach der gynäkologischen Untersuchung gestellt. Beim Kontrollkollektiv wurden vor allem im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung, bei klinisch verdächtigen Befunden nach der gynäkologischen Untersuchung oder zur Kontrolle auffälliger Vorbefunde Sonographien durchgeführt.

Die erhobenen pathologischen Ultraschallbefunde verteilten sich folgendermaßen:

1. Vorhandene freie Flüssigkeit im Douglas'schen Raum fand sich bei 15 Patientinnen des geschallten Untersuchungskollektivs (27,78%) und 1 Patientin des Kontrollkollektivs (4,17%).

2. Auffälligkeiten an den Ovarien, z.B. Zysten oder Größenzunahme, konnten bei jeweils 9 Patientinnen aus dem Untersuchungs- (16,67%) und dem Kontrollkollektiv (37,5%) erhoben werden.

3. Eine Veränderung am Uterus wurde bei 2 Patientinnen des Untersuchungskollektivs (3,7%) (hypodense Struktur in der Zervix uteri, myohypoplastischer Uterus) und 2 Patientinnen des Kontrollkollektivs (8,3%) (myoplastischer Uterus, subseröses Vorderwandmyom) gefunden.

	Untersuchungsgruppe	Kontrollgruppe
Freie Flüssigkeit	27,78%	4,17%
Ovarialbefunde	16,67%	37,5%
Uterusbefunde	3,7%	8,3%

Tabelle 6: Tabellarische Zusammenfassung der gefundenen pathologischen Ultraschallbefunde

3.2.6. Verhütungsmittel

Bei 85 Patientinnen beider Gruppen konnte der aktuelle Status beim Gebrauch von Verhütungsmittel

erhoben werden. 39% der Untersuchungsgruppe nahm die Pille als Verhütungsmittel im Gegensatz zu 17% bei der Kontrollgruppe. 13% der mit Pille verhütenden Patientinnen aus der Untersuchungsgruppe hatten auch ein pathologisches Keimspektrum, während die Patientinnen in der Kontrollgruppe nur zu 7% ein pathologisches Keimspektrum aufwiesen.

3.2.7. Rezidive

Anamnestisch waren bei 34% der Frauen aus der Untersuchungsgruppe und bei 13% der Frauen aus der Kontrollgruppe bereits urogenitale Infektionen aufgetreten.

3.2.8. Labor

Eine Leukozytose ($>10000/\text{mm}^3$) konnten wir lediglich bei 14 (15,7%) Patientinnen der Untersuchungsgruppe und bei 5 (11,1%) Patientinnen der Kontrollgruppe beobachten.

Bei 48 Patientinnen aus beiden Gruppen wurde ein Urinstatus abgenommen und beurteilt. Meist war eine entsprechende klinische Symptomatik, wie zum Beispiel Dysurie, Anlaß bei der Untersuchungsgruppe. Bei der Kontrollgruppe wurde ein Urinstatus meist als Routineuntersuchung bei Erstvorstellung oder als Kontrolluntersuchung durchgeführt. Hierbei konnte bei 16 Patientinnen unserer Untersuchungsgruppe ein Harnwegsinfekt festgestellt werden, während in der Kontrollgruppe nur 4 Patientinnen ein positives Resultat aufwiesen.

3.3. Ergebnisse des χ^2 -Test bei der Analyse der erhobenen Daten

Das Studiendesign, das ursprünglich eine Untersuchungsgruppe und eine Kontrollgruppe vorsah, wurde in einer zweiten statistischen Auswertung verlassen, und es wurden allein die in den chlamydien-spezifischen Tests chlamydien-positiven Patientinnen gegen die chlamydien-negativen Patientinnen verglichen. Dies war wegen des größeren Kollektivs für eine statistische Auswertung von Vorteil.

3.3.1 Insgesamte Anzahl akuter Chlamydieninfektionen unter Berücksichtigung aller chlamydien-spezifischen Tests

Um einen größeren Überblick über die klinischen Symptome im Zusammenhang zu den übrigen Tests, die eine Chlamydieninfektion anzeigen, zu bekommen, wurden für die statistische Auswertung neue Variablen gebildet. Dabei wurden zum einen die Patientinnen mit DNA-Sonden-Test positiven Ergebnissen und die Patientinnen mit den FITC positiven Ergebnissen (DNA/FITC) und zum zweiten die Patientinnen, die eine positive Serologie hatten (IGGES) und zum dritten alle vorher genannten Gruppen in eine neue Variable zusammengezogen (ALLE). Dadurch ergaben sich 60 Patientinnen, die eine aktive Chlamydieninfektion hatten.

3.3.2. DNA-Sonden-Test und Klinik

3.3.2.1. Fluor

Es wird versucht den untersuchten DNA-Sonden-Test in das klinische Umfeld einzuordnen.

Dabei konnte festgestellt werden, daß von insgesamt 13 DNA-Sonden-Test-positiven Patientinnen 8 Fluor haben. Das sind 61,5%. Bei den 121 DNA-Sonden-Test-negativen haben 36 Fluor. Das sind 29,8%. Beim berechnen der Signifikanz erhalten wir ein $p = 0,02$. Das bedeutet, daß das klinische Zeichen Fluor durchaus ein sinnvoller Parameter ist, um den Verdacht auf eine Chlamydieninfektion zu erhärten.

3.3.2.2. Schmerz

Auch der akute Schmerz ist ein aussagekräftiges klinisches Zeichen. Von den 13 DNA-Sonden-Test-positiven Patientinnen gaben 10 akuten Schmerz an, während von den 121 DNA-Sonden-Test-negativen nur 51 akuten Schmerz angaben. Das sind 79,9% gegenüber 42,1%. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,05$ signifikant.

Bei der Gruppe der DNA/FITC-positiven gaben von 19 Patientinnen 13 akuten Schmerz an. Das sind 68,4%. Von den DNA/FITC-negativen gaben dagegen nur 48 von 116 Patientinnen akuten Schmerz an. Das sind 41,4%. $p = 0,067$: Es besteht somit zumindest eine Tendenz zur Signifikanz.

Bei der großen Gruppe aller Patientinnen mit einer nachgewiesenen Chlamydieninfektion klagten 32 (53,3%) über akuten und 3 (5%) über chronischen Schmerz. Bei der Patientinnengruppe ohne nachgewiesene Chlamydieninfektion klagten 29 (38,7%) über akuten und 6 (8%) über chronischen Schmerz. Bei dieser Konstellation wurde kein signifikantes Ergebnis festgestellt.

3.3.3. DNA-Sonden-Test und andere Chlamydientests

Im Vergleich der chlamydienspezifischen Tests hatten von 10 FITC-positiven 4 (40%) einen positiven DNA-Sondentest, wobei im Gegensatz dazu, von 112 FITC-negativen nur 8 (7,1%) einen positiven DNA-Sonden-Test hatten ($p < 0,001$). Das Ergebnis ist somit höchst signifikant. Dies zeigt die zu erwartende Übereinstimmung der beiden Tests in Bezug auf ihre Aufgabe chlamydienpositive Proben aufzuspüren.

Im Vergleich des DNA-Sonden-Tests mit den nachgewiesenen serologischen positiven Chlamydieninfektionsnachweis kamen wir zu folgendem Ergebnis:

- Von 9 DNA-Sonden-Test positiven hatten 6 (66,7%) einen positiven serologischen Chlamydiennachweis.
- Von 104 DNA-Sonden-Test negativen hatten 42 (40,4%) einen Hinweis auf eine akute Chlamydieninfektion.

Bei $p = 0,126$ konnten wir jedoch keine eindeutig statistischen Signifikanzen zwischen diesen Tests nachweisen.

3.4. Weitere Untersuchungen

3.4.1. Ultraschall

Aus der Fülle der in unserer Untersuchung erhobenen Daten möchte ich jetzt noch einige Ergebnisse vorstellen.

Dies sind im folgenden einige andere Methoden, die zur Verifizierung eines entzündlichen Prozesses dienen:

Von 7 FITC-Positiven hatten 6 (85,7%) einen pathologischen Ultraschall. Von 67 FITC-Negativen hatten 32 (47,8%) einen pathologischen Ultraschall. Bei $p = 0,056$ bedeutet dies eine deutliche Tendenz zur Signifikanz.

Von 14 DNA/FITC-Positiven hatten 10 (71,4%) einen pathologischen Ultraschall. Bei den 65 DNA/FITC-Negativen hatten lediglich 31 (47,7%) einen pathologischen Ultraschall. Bei $p = 0,1$ besteht immerhin eine Tendenz zur Signifikanz

3.4.2. Rezidive

Von 48 IGGES positiven hatten 10 (20.8%) Patientinnen vorher eine andere Genital- oder Chlamydieninfektion durchgemacht, während von 65 IGGES negativen nur 3 (4,6%) vorher eine genitale Infektion durchgemacht hatten. Die Signifikanz von $p = 0,003$ bedeutet, daß das Ergebnis sehr bis höchst signifikant ist.

3.4.3. Urinbefunde

Bei 8 DNA positiven Frauen hatte lediglich 1 (12,5%) Patientin einen positiven Urinbefund. Bei 38 DNA-negativen Frauen hatten 19 (50,0%) einen positiven Urinbefund. Es kommt somit kein signifikantes Ergebnis zustande.

Von 9 DNA/FITC-positiven wurde nur bei 1 (11,1%) Frau einen pathologischen Urinbefund gefunden. Von 37 DNA/FITC-negativen hatten jedoch 19 (51,4%) einen pathologischen Urinbefund. $p = 0,029$. Dies bedeutet, daß das Ergebnis signifikant bis sehr signifikant dafür ist, daß Harnwegsinfekte weit häufiger bei Patientinnen ohne nachgewiesene Chlamydieninfektion vorkommen als bei Patientinnen mit einer Chlamydieninfektion.

Dies bestätigt auch der Vergleich aller chlamydienpositiven Patientinnen mit denjenigen ohne nachgewiesene spezifische Infektion: Von 19 chlamydienpositiven Frauen hatten 5 (26,3%) einen pathologischen Urinbefund und von 27 chlamydiennegativen Frauen hatten 15 (55,6%) einen pathologischen Urinbefund. ($p = 0,049$). Gleichzeitig drängt sich bei diesem Ergebnis die Frage auf, ob eine kombinierte Zervizitis/Urethritis tatsächlich so häufig vorkommt.

Warum bei den beiden spezifischen Abstrichtests zwar eine höchst signifikante Übereinstimmung besteht, jedoch bei einigen der zusätzlichen Parameter, wie Klinik und andere Entzündungshinweise, keine

Signifikanz in beiden Einzelgruppen besteht, bleibt noch zu untersuchen.

Keine signifikante Beziehung zu Chlamydia trachomatis Infektionen, hatten die übrigen nachgewiesenen Keime.

KAPITEL 4

DISKUSSION

4.1. Einordnung des untersuchten Patientinnenkollektivs

In unserer Untersuchung konnten wir eine Chlamydia trachomatis Infektionsrate von insgesamt 10,4% bei den mittels DNA-Hybridisierung untersuchten Patientinnen nachweisen. Verglichen mit den angenommenen Prävalenzen von Chlamydia trachomatis in der Bundesrepublik Deutschland liegt der Nachweis dieser noch über den angenommenen 5-10% bei gynäkologischen Patientinnen, jedoch noch im Rahmen einer mittleren Prävalenz von 9-11%.

Bei unserer symptomatischen Untersuchungsgruppe ergab sich dabei eine Infektionsrate von 13,5%. Diese liegt über der durchschnittlichen Prävalenz bei gynäkologischen Patientinnen, jedoch unter der Prävalenz einer STD-Sprechstunde, die mit 20-30% angegeben wird (26,27,49).

Die Kontrollgruppe zeigte eine Infektionsrate von 4,4%, die sich somit mit den angenommenen Prozentzahlen von 0-5% bei asymptomatischen Patientinnen deckt.

In fast allen Untersuchungen läßt sich eine deutliche Abhängigkeit - gleich welcher Test gewählt wird - von dem jeweils untersuchten Kollektiv erkennen (40,44,45,53,72,84,85,88). Eine Einordnung unseres Patientinnenkollektivs ist deshalb zur vergleichenden Interpretation unserer Ergebnisse notwendig. Wie erwartet ist dabei die Prävalenz von Chlamydia trachomatis Infektionen bei symptomatischen Patientinnen erhöht. Zur Beurteilung des Tests sollte unbedingt auch bekannt sein, ob die Patientin schwanger oder nichtschwanger ist, wie auch eine Untersuchung von Rettig zeigt (66). Dies liegt vor allem in der veränderten Immunsituation in der Schwangerschaft, die die Anfälligkeit für Infekte allgemein verstärkt.

4.2. Screening auf Chlamydia trachomatis mit Hilfe anamnestischer Angaben und Klinik.

In der Literatur finden sich verschiedene Angaben zur Häufigkeit der klinischen Symptome: Spitzer et al fanden in 35% Fluor vaginalis und in 68% Unterbauchschmerzen (75). Auch in unserer Untersuchung trat der Bauchschmerz bei 68% der Patientinnen auf. Das Auftreten von Fluor war jedoch in unserer Studie mit 49% bei fast der Hälfte der Untersuchungsgruppe zu beobachten. Bei Näher et al gaben 83,8% der chlamydienpositiven Patientinnen das Auftreten von Fluor an, wobei erst bei der Unterscheidung von gelben und weißgelben Fluor ein signifikanter Unterschied zwischen Chlamydia trachomatis positiven und Chlamydia trachomatis negativen Personen entstand (55). Bei unserer

Untersuchung trat bei den chlamydienpositiven Patientinnen das Symptom Fluor in 45,5% auf. Bei den chlamydienabstrichpositiven Patientinnen trat Fluor in 20,5% auf. Obwohl in unserem Fall keine Unterscheidung bezüglich der Anzahl polymorphkerniger Leukozyten im Abstrichpräparat getroffen wurde, konnten wir den vaginalen Fluor ($p=0.02$) als signifikanten klinisch - anamnestischen Screeningparameter für die Untersuchung bezüglich der DNA-Hybridisierung in unserer Untersuchung bestätigen. Massé et al. (48) und Katz et al. (33) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Kontaktblutungen, mucopurolentem Fluor und Zervixerythem bei Chlamydia trachomatis Infektionen, wobei bei Massé diese als zweitwichtigster Screeningfaktor nach dem Kriterium des Alters standen.

Der akute Unterbauchschmerz war ebenfalls ein signifikanter Parameter bezüglich eines Screenings per DNA-Hybridisierung ($p=0.05$). Auch Harrison gibt in seiner Untersuchung den Bauchschmerz als ein wichtiges Screeningkriterium mit $p<0,001$ an (23). Auch bei Person ist der Bauchschmerz eines der wichtigsten Screeningparameter für Chlamydia trachomatis Infektionen im allgemeinen (62). Spitzer spricht ebenfalls von der Angabe von Unterbauchschmerzen in 70-100% der Patientinnen (76).

Bei der allgemeinen Untersuchung mit dem gesamten DNA/FITC-Kollektiv wird dieser signifikante Unterschied jedoch stark aufgeweicht - bei $p=0,067$ für Schmerzen und $p=0,138$ für Fluor - nicht zuletzt, weil es bei der Auswertung des FITC-Tests keine signifikante Beziehung zwischen dem Auftreten von Fluor oder von akuten Schmerzen gibt.

Sellors et al. geben an, daß bei einer Klinik mit Kontaktblutungen, Zwischenblutungen, Fluor und

Pollakisurie 83,3% der chlamydieninfizierten Patienten in ihrer Untersuchung erfaßt worden sind (71). Der Unterbauchschmerz spielt bei dieser Untersuchung keine Rolle, dafür aber Miktionsbeschwerden. Unsere Untersuchung gibt mit ihren Ergebnissen genau das Gegenteil wieder. Allerdings ist die Prävalenz von Chlamydia trachomatis in unserer Gruppe größer und das untersuchte Kollektiv differiert bezüglich des Vorstellungsgrundes.

In unserer Untersuchungsgruppe hatten 34% der Frauen eine urogenitale Infektion in der Anamnese. Dies entspricht etwa den Angaben des Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), die bei 39% der untersuchten Frauen eine Vorinfektion mit Chlamydien beschrieben (88). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer genitalen Vorinfektion zur Häufigkeit des Auftretens von Chlamydia trachomatis Infektionen konnten wir bei unserer Untersuchung nicht feststellen. Ebenso wie Sellors, der in seiner Untersuchung ebenfalls keinen Zusammenhang bei diesem anamnestischen Parameter aufzeigen konnte (73).

4.3. DNA-Hybridisierung als Screening

Bei der Fülle der erhobenen Daten, möchte ich zunächst auf die Ausgangsfrage, die den möglichen Einsatz der DNA-Hybridisierung als Screeningmethode für Chlamydia trachomatis Infektionen in unserer Klinik bewerten will, eingehen.

Auf die wichtige Rolle, die das frühzeitige Erkennen und dann die entsprechende Behandlung einer

Chlamydia trachomatis Infektion spielt, wurde oben bereits eingegangen.

4.3.1. DNA-Hybridisierung als Methode

Die Sensitivität der DNA-Hybridisierung als Methode liegt bei 60 -95% und die Spezifität bei 95 - 99%. Die Sensitivität und Spezifität unseres Kits liegt laut Hersteller bei 92,5% und 99,6%.

Andere Autoren geben Sensitivitäten von 60-96,99% und Spezifitäten von 95-99% an (2,29,36,38,50,54,60,78,88). So das Staatliche Medizinalamt Braunschweig, daß bei einem Hochrisikokollektiv eine Sensitivität von 96,9% erreichte. Die Spezifität war 99,1% (54). Yang et al fanden eine Sensitivität von 87,2% bei einem Niedrigrisikokollektiv. Während die Sensitivität bei der Hochrisikogruppe höher ist (93.5% zu 91,4%), zeigt die Spezifität bei der Population mit geringerem Infektionsrisiko einen Wert von 100% im Gegensatz zu 98,1% bei der Hochrisikogruppe (88).

Die DNA-Hybridisierung zeigte dabei in 98,4% eine Korrelation zur Zellkultur bei asymptomatischen Patientinnen und in 97,6% eine Korrelation bei symptomatischen Patientinnen. Dies bedeutet, daß die DNA-Hybridisierung als Methode unabhängig von der klinischen Symptomatik eine gute Screeningmethode ist (88). Daß die DNA-Hybridisierung mit der Zellkultur

vergleichbar ist, bestätigt auch Kluytmans in seiner Untersuchung (36).

Neuere Untersuchungen mit Urinproben und Zervixabstrichen gemeinsam zeigen deutlich höhere Sensitivitäten bei allen DNA-Amplifikationsmethoden. (37,47,86)

Da in unserer Untersuchung die verwendete Methode nicht gegen die Zellkultur, als sogenannter „Goldstandard“ getestet wurde, kann in dieser Untersuchung keine Aussage bezüglich der Sensitivitäten und Spezifitäten gemacht werden.

Die immer wieder zitierten Ergebnisse der Zellkultur im Vergleich zu den „Non-culture-Tests“ müssen bezüglich der Probengewinnung mit denselben Kriterien beurteilt werden (29,39,41,42,45,50,88). Die Untersuchung auf Chlamydia trachomatis kann auch bei der Verwendung der Zellkultur nicht als 100% sensitiv angesehen werden, wie Dunlop im Rahmen seines „Triple-culture“ Tests nachweisen konnte, da auch beim 2. und 3. Abstrich noch neue Infektionen mit Chlamydia trachomatis nachgewiesen wurden (8).

Die scheinbar falsch positiven Ergebnisse bei der DNA-Hybridisierung ließen sich dadurch erklären, daß z.B. der Abstrich für die DNA-Hybridisierung chlamydienhaltige Zellen enthalten haben könnte, der Abstrich für die Zellkultur jedoch nicht. Embil et al. wiesen Unterschiede im Vergleich Kultur und „Non-culture-test“ in Bezug auf Probenunterschiede bei verschiedenen Abstrichen bei der gleichen Patientin von 5-13% nach (10). Obwohl diese Annahme ohne Sicherung und andere Diagnostik in unserer Untersuchung spekulativ bleiben muß, sollte diese Tatsache bei zukünftigen Untersuchungen nicht ausgeklammert bleiben (35). Eine wichtige Überlegung

stellt auch die Wahl des „richtigen“ Testes bei bestimmtem Patientenkollektiven, wie z.B. bei Kindern, dar. (20)

4.3.2. Direkter Immunfluoreszenztest als Screeningmethode

Beim direkten Immunfluoreszenztest (DFA) werden bei verschiedenen Studien Sensitivitäten zwischen 61 bis 96% (100%)- mittlere Sensitivität 77% - angegeben und Spezifitäten von 94 bis 99% erreicht (11,16,83,50,81,73,29,82,88). Die Firma Kallestad diagnostics gibt für ihren Test bei Populationen mit geringem Risiko wie in unserem Fall eine Sensitivität von 77,3% und eine Spezifität von 100% an.

Immer wieder wird dabei betont, daß die Ergebnisse bei dieser Methode von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängen. Je erfahrener der Untersucher, desto besser sind auch die Ergebnisse. In unserem Falle trifft dies zu. Dies bedeutet, daß unsere Ergebnisse im oberen Bereich der zu erwartenden Sensitivitäten und Spezifitäten sind. Das würde wiederum bedeuten, daß bei unserer Untersuchung beide Tests in Bezug auf Sensitivität und Spezifität gleich wertig sind. Viele Untersuchungen bestätigen denn auch die Verlässlichkeit des indirekten Immunfluoreszenztests, so daß dieser sicherlich auch dem Vergleich zur DNA-Hybridisierung standhält (29,34,40,42,53,78,82,83,85). Die eindeutige signifikante Korrelation zwischen DNA-Hybridisierung und FITC-Test in unserer Untersuchung kann sicherlich als verlässlich angesehen werden.

Vergleicht man nun die Isolierungsrate für Chlamydia trachomatis mit dem bisher in unserer

Klinik üblichen Nachweisverfahren mittels direktem Immunfluoreszenztest können folgende Feststellungen gemacht werden:

Allein mit dem FITC-Verfahren konnten 7,87% positive Ergebnisse für *Chlamydia trachomatis* bei der Untersuchungsgruppe erfaßt werden, während mit der DNA-Hybridisierung sogar 13,48% *Chlamydia trachomatis* Infektionen nachgewiesen werden konnten. Nur in 3 Fällen fand sich eine Ergebnisübereinstimmung bei beiden Tests. Es stellt sich nun die Frage, ob die nur geringe Übereinstimmung beider Testverfahren beim Positivnachweis von *Chlamydia trachomatis* abhängig von der jeweiligen Testmethode selbst ist, oder ob diese Differenz z. B. auf dem Problem der Probengewinnung mittels Genitalabstrich, in dem nur ein bestimmter Schleimhautbereich repräsentiert ist, beruht (10,88,7,29). Zum Beispiel zeigte die Untersuchung von Dunlop, daß auch beim dritten Abstrich noch durchaus neue Befunde zu erheben sind (7). Auch die Reihenfolge der Abstrichentnahme scheint eine Rolle zu spielen, wie Embil herausgearbeitet hat (10). In zahlreichen anderen Untersuchungen wurde beim Vergleich zweier Testmethoden ebenfalls eine Divergenz festgestellt und die korrekte Entnahme des Abstriches als der limitierende Faktor herausgearbeitet (3,82).

Im Falle der Chlamydien sind Zellen im Abstrich der wichtigste Faktor, da Chlamydien intrazelluläre Parasiten sind. Eine vorhergehende Reinigung der Zervix bei starker Mukusproduktion wurde bei unserer Untersuchung nicht vorgenommen. Mukus stört aber z.B. enzymatische Methoden bzw. die DNA-Hybridisierung, so daß die Divergenz in einigen Fällen sicherlich auf dieses Problem zurückgeführt werden kann (10).

4.3.3. Wertigkeit beider Tests in der Klinik

Die Wertigkeit von Testen wird durch ihre positive und negative Prädiktion ermittelt.

Dabei sind „nonculture tests“ weniger spezifisch und zeigen häufiger falsch positive Ergebnisse (84).

Um eine bessere und sichere Aussage zu bekommen, werden 2 „nonculture test“ oder die Kultur selbst als „goldstandard“ gefordert (85,88,57). Noch neuere Untersuchungen geben 3 „Non-culture-Tests“ als optimale Kombination zum Aufspüren von Chlamydia trachomatis Infektionen an. Wobei hier auch die Kombination von Zervixabstrichen und Urinproben eine große Rolle spielt. Im Besonderen die Abnahme von 2 Zervixabstrichen mit einer Urinprobe, die hierbei die besten Ergebnisse ergab. (47) In der Literatur finden sich folgende Angaben:

1. DNA-Hybridisierung:

Beim DNA-Screening werden für den positiven Vorhersagewert 49-100% und für den negativen Vorhersagewert 96-99,7% angegeben (2,41,29,39,60).

Falsch-positive Ergebnisse sind möglicherweise auch auf Interferenzen mit großen Mengen mikrobiologischer Partikel beim Separationsvorgang im

Rahmen des DNA-Tests zurückzuführen, bzw. rühren von Untersuchungen an verschiedenen Vaginal-/Zervixabstrichen her (2,57).

2. FITC-Tests:

Hier wurde ein mittlerer positiver Vorhersagewert von 79% - 92% für FITC-Tests berechnet (50,29,81,88). Der negative Vorhersagewert ist für FITC-Tests ist 98-99% (29,81,88).

Der Vorhersagewert des positiven bzw. negativen Testergebnisses ist mit 100% zu 97,3% bezüglich der Niedrigrisikogruppe, gegenüber 95% zu 93,2% bei der Hochrisikogruppe günstiger (88).

Vor allem bei einer kostenanalytischen und epidemiologischen Betrachtung sind die Vorhersagewerte wichtig, denn es geht besonders in der heutigen Zeit, in der unser Gesundheitssystem vor einem drohenden finanziellen Kollaps steht, darum, die medizinische Qualität zu sichern. Von den negativen Ergebnissen kann man aufgrund des negativen Vorhersagewerts erwarten, daß sie auch wirklich negativ sind. Problematischer wird es bei der Betrachtung der positiven Personen, die obwohl sie als chlamydienpositiv diagnostiziert werden, nicht wirklich positiv sind. Stamm und Jones kommen z.B. zu dem Ergebnis, daß ein Chlamydien screening ab einer Prävalenz von 6-7% bzw. 7-9% kosteneffektiv ist und empfohlen werden kann (12,80,31).

Außer kostentechnischen Gründen, die ja über sie mögliche Durchsetzung und Finanzierbarkeit einer Screeningmethode wesentlich mitentscheiden, müssen hierbei auch die Nebenwirkungen der verwendeten Antibiotika bedacht werden. Neben gelegentlichen Allergien, sind hier vor allem die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

In unserer Untersuchung konnten wir ein höchst signifikantes Ergebnis bezüglich der Übereinstimmung des DNA-Sonden-Tests und des Immunfluoreszenztests zeigen ($p < 0,001$).

Nimmt man beide Testmethoden zusammen konnte bei unserer Untersuchungsgruppe Chlamydia trachomatis in 17,9% der Patientinnen nachgewiesen werden. Dies würde schon fast der geschätzten Prozentzahl von Patientinnen (20-30%), die in eine spezielle STD-Klinik kommen, entsprechen. (26) Ein Screening auf Chlamydia trachomatis ist daher in unserer Klinik auch bezüglich des kostentechnischen Aspektes eindeutig sinnvoll.

In unserem Kollektiv scheint sich die DNA-Hybridisierung wegen der höheren Korrelation zwischen den klinischen Symptomen vaginaler Fluor und Unterbauchschmerz, die bereits bei der Vorstellung der Patientin zu einer sichereren Entscheidung für ein durchzuführendes Chlamydienscreening beim jeweiligen Untersucher führen, etwas besser zu eignen. Das Problem der korrekten Abstrichentnahme und damit des zellhaltigen Abstrichs kann dadurch jedoch nicht gelöst werden. Letztendlich wird die Wahl des Tests vom Probenaufkommen, der Qualifikation des Personal, und der Überlegung, welche Zusatzanforderungen für die jeweiligen Tests (z.B. apparativer Aufwand) erforderlich sind, abhängen.

3. DNA/FITC und Serologie:

Die fehlende Signifikanz bei Vergleich der beiden spezifischen lokalen Abstrichtests (DNA und FITC) mit der Serotiterbestimmung des Chlamydienantigens läßt sich am wahrscheinlichsten durch das andere Untersuchungsmaterial (in unserem Falle Serum) und die damit in Verbindung stehende Seroreaktion des Körpers, die zuvor erfolgt sein muß erklären. Es ist durchaus denkbar, daß bei nur geringen Infektionen die lokalen Abwehrmechanismen z.B. lokale über die Schleimhaut ausgeschiedene Antikörper ausreichend aktiv sind und noch keine systemische Antikörperproduktion erfolgt.

4.4. Bewertung der Chlamydien-serologie

Nicht bei allen abstrichpositiven Frauen finden sich positive Chlamydienantikörper.

In unserer Untersuchung hatten 66,7% der Frauen aus der Untersuchungsgruppe auch eine positive Serokonstellation. Bei der Kontrollgruppe hatten immerhin noch 40,4% einen Hinweis auf eine positive Serokonstellation. Dies wurde auch von Müller et al. untersucht, die daraufhin postulierten, daß lokal begrenzte Infektionen nicht regelmäßig zur Bildung humoraler Antikörper führen (53).

In unserer Untersuchung fanden sich IgG-Antikörper je nach Titer bei 45,1 bis 67,3% und IgA-Antikörper bei 27% der Patientinnen. Vergleicht man das mit den Ergebnissen von Degen et al, so findet sich bei ihm ein Anteil von IgG-Antikörpern von 44%

und ein Anteil von IgA-Antikörpern von 31%, und Carol et al fanden in 61% IgG positive Antikörpertiter, davon waren 34,5% hoch positiv (4,6). Unsere Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Prävalenzen von Antikörpertitern entsprechen somit der in der Literatur angegebenen. Deutlich erhöhte IgG und IgA-Titer fand auch Hanuka bei Patientinnen mit kulturpositivem Chlamydiennachweis (22).

Spitzer et al. fanden beim positiven FITC-Test eine Korrelation mit 93% positiver Chlamydien-serologie und bei negativem Test mit 55% positiver Chlamydien-serologie (75). In unserer Untersuchung wiesen nur 42,9% der insgesamt Untersuchten eine positive Serokonstellation auf. Davon hatten 50% der FITC-positiven eine positive Serokonstellation. 42,1% der FITC-negativen hatten ebenfalls eine positive Serokonstellation. Damit findet sich bei unserer Untersuchung keine Korrelation zwischen Serologie und positivem Ausfall der FITC-Tests. Möglicherweise könnte dies an der fehlenden Seroantwort des Körpers allgemein auf eine lokale Infektion liegen, zumal bekannt ist, daß lokale Antikörperkonzentrationen bei Chlamydia trachomatis Infektionen nachgewiesen werden können. Zum anderen könnte auch die verzögerte Immunantwort bei intrazellulär gelegenen Erregern eine mögliche Ursache sein. (6) Die Untersuchung von Fenner, der den FITC-Test bei frischen Infektionen der Serologie als überlegen bezeichnet, würde diesen Aspekt unterstreichen (13).

Eine andere mögliche Erklärung für die geringe Korrelation beider Untersuchungen kann auch bei Mäter-Böhm gefunden werden, die genau wie wir in ihrer Untersuchung eine hohe Zahl von Patientinnen hatten, die eine positive Serokonstellation bei

negativem Abstrich aufwiesen. Dies wurde als aufsteigende Infektion gedeutet (49).

Beim Vergleich der DNA-Sonden-Test positiven Patientinnen mit positiver Serokonstellation fällt das Ergebnis günstiger mit 66,7% gegenüber 40,4% bei positiver Serokonstellation und negativem DNA-Sonden-Test aus. Eine Signifikanz ergibt sich aus der Berechnung dieser Ergebnisse jedoch nicht.

4.5. Verhütungsmethoden und das Auftreten von Chlamydieninfektionen

Aus der Analyse unserer Daten ergab sich im Zusammenhang mit der Benutzung antikonzeptiver Methoden eine deutliche Häufung bei Patientinnen, die bei positivem Chlamydia trachomatis Nachweis die Verhütung per Ovulationshemmer betrieben. Daß die Verhütung mittels Non-Barriere-Methoden ein prädisponierender Faktor für eine Chlamydieninfektion im Risikokollektiv darstellt, ist in zahlreichen Artikeln ausgeführt (48). Allerdings konnte dies nicht in allen Studien bewiesen werden (75,81).

Die besondere Gefährdung Jugendlicher und junger Frauen bis 25 Jahren, die in zahlreichen Publikationen immer wieder herausgearbeitet wurde, deckt sich mit den Daten aus unserer Untersuchung (21,43,46,48,80,81,87).

Hier zeigte sich bei 7 von 14 DNA-Hybridisierung-positiven Patientinnen eine Altersverteilung von unter 25 Jahren. Und bei der Gruppe der FITC-Positiven immerhin ein Anteil von 40% der bis 25 jährigen.

4.6. Positiver Chlamydiennachweis und Abstrichveränderungen

Hier konnte kein Zusammenhang zwischen entzündlich veränderten Abstrichen und einer Chlamydieninfektion hergestellt werden. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit der Untersuchung von Parsons et al., bei der eine positive Chlamydienkultur bei Patientinnen mit und ohne infektiöse Abstrichveränderungen im gleichen Verhältnis vorkamen (61). Auch Eggert-Kruse et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen PAP-Abstrichen und Chlamydia trachomatis Infektionen, jedoch bei asymptomatischen Patientinnen in der Sterilitätsdiagnostik (9).

KAPITEL 5

ZUSAMMENFASSUNG

In der von Februar 1992 bis Juli 1992 durchgeführten Studie zur Frage eines Chlamydien-screenings mittels der Bestimmung per DNA-Hybridisierung an der Universitätsfrauenklinik Marburg nahmen 134 Patientinnen teil.

Außer den klinischen Parametern: Rötung, Fluor, Dysurie, Dyspareunie und Unterbauchschmerzen erhoben wir chlamydien-spezifische Daten: Chlamydienantikörper im Serum, Auswertung der Zervixabstriche mit dem direkten Immunfluoreszenztest und der DNA-Hybridisierung. Zusätzlich wurden bei einem Teil des Kollektivs Daten zu Pap-Abstrichen, Urinproben, und anamnestische Daten, wie genitale Vorinfektionen und Ultraschallbefunde erhoben.

Ergebnisse: Die Studie demonstriert einen signifikanten Zusammenhang zwischen den klinischen Symptomen vaginaler Ausfluß und akuter Unterbauchschmerz. Damit sind diese klinisch zu erhebenden Befunde sinnvolle Screeningparameter bezüglich des Einsatzes der DNA-Hybridisierung. Die Hälfte der DNA-Hybridisierungstest positiven Patientinnen waren unter 25 Jahre alt. Dieses Ergebnis unterstreicht die besondere Gefährdung junger Frauen eine Chlamydieninfektion zu aquirieren.

Insgesamt erscheint die geforderte Strategie zwei „non-culture methods“ im Bezug auf das Erkennen von Chlamydia trachomatis Infektionen zu verwenden auch durch unsere Untersuchung bestätigt zu werden. Durch die Durchführung zweier chlamydien-spezifischer Abstrichtests konnte bei 17,9% der Patientinnen eine Chlamydieninfektion nachgewiesen werden, im Gegensatz

zu 10,4% bei der DNA-Hybridisierung und 7,4% bei dem FITC-Test. Dies stellt im Hinblick auf die möglichen Komplikationen der Sterilität bei jungen Frauen und den damit verbundenen Kosten ein großes ökonomisches Problem dar. Die DNA-Hybridisierung als alleinige Screeningmethode zeigte eine deutlich höhere Anzahl positiv getesteter Proben als die im Vergleich mit durchgeführten Methoden.

6. LITERATURLISTE

- (0) Bowie, WR, abstract of: Effective treatment of urethritis. A practical guide, Drugs.1992, Aug; 44(2):207-15
- (1) Brunham, Robert C. et al: Mucopurolent Cervicitis - The ignored counterpart in women of urethritis in men. The New England Journal of Medicine, July 5, 1984, Vol. 311, No.1, p.1-6
- (2) Bruni, J., et al.: Clinical Studies summary report: The Gene-Probe Pace Assay System for Chlamydia trachomatis. Gene-Probe, Inc., 9880 Campus Point Drive, San Diego, California
- (3) Brunnemann, H.: Laboratoriumsdiagnostische Sicherung der Chlamydieninfektion. Fortschritt Diagnose 3.Jg.(1992), Praxis-Report 3, S. 18-21
- (4) Carol, W. et al: Chlamydieninfektion in der Gynäkologie. Gynäkologische Rundschau, 1990, 30:84-91
- (5) Cullmann, W.: Nichtadaptive und adaptive Infektabwehrmechanismen. Medizin 2001, PD Cullmann, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Tunzhoferstr. 14-16, 70191 Stuttgart
- (6) Degen, K.W. et al: Kultureller und serologischer Chlamydien-Nachweis in der Sterilitätsdiagnostik und bei erhöhtem Infektionsrisiko. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde, 50(1990)371-374
- (7) Dunlop, E.M.C., Garner, A., Darougar, S., Trehavne, J.D., Woodland, R.M.: Colposcopy, biopsy, and cytology results in women with

chlamydial cervicitis. *Genitourinary Medicine*, 1989;65:22-31

- (8) Dunlop, Eric M.C., Goh, Beng T., Darougar, S., Woodland, R.: Triple-culture test for Diagnosis of Chlamydial Infection of Female Genital Tract. *Sexually Transmitted Diseases*, April-June 1985, Vol. 12, No. 2, p.68-71
- (9) Eggert-Kruse, W., Gerhard, I., Näher, H., Tinnes, G., von Holst, T., Runnebaum, B.: Bedeutung von *Chlamydia trachomatis* für die weibliche Fertilität unter besonderer Berücksichtigung der Prävalenz im Endometrium. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 1988, 48:869-875
- (10) Embil, Juan A., Thiébaux, H.J., Manuel, F.R., Pereira, L.H., Mac Donald, S.W.: Sequential Cervical Specimens and the Isolation of *Chlamydia trachomatis*: Factors Affecting Detection. *Sexually Transmitted Diseases*, April-June 1983, Vol 10, No. 2, p.62-66
- (11) Eschenbach, D.A. and Hillier, S.L.: Advances in Diagnostic Testing for Vaginitis and Cervicitis. *Journal of Reproductive Medicine*, 1989, vol.34, no.8, p.555-564
- (12) Estany, A., Todd, M., Vasquez, M., McLaren, R.: Early detection of genital Chlamydial infection in women: An economic evaluation. *Sexually Transmitted Diseases* 16:21-27, 1989
- (13) Fenner, T.: Chlamydieninfektionen. *mta* 6, 1991, S.1140-1148
- (14) Fenner, T.: Klinik der aufsteigenden Chlamydieninfektion bei der Frau. *Fortschritt Diagnose* 3 Jg.1992 *Praxis Report* 3, S.
- (15) Freund, Karen M. et al.: The Use of Cervical Cytology to indentify women at risk for

chlamydial infection. Am J Prev Med, 1992, Vol.8, No.5, p. 292-7

- (16) Gann, Peter H., Herrmann, John E., Candib, Lucy, Hudson, Richard W.: Accuracy of Chlamydia trachomatis Antigen Detection in a Low-Prevalence Population in a Primary Care Setting. Journal of Clinical Microbiology, July 1990, p. 1580-1585
- (17) Guaschino, S., De Seta, F.: Update on Chlamydia trachomatis. Ann N Y Acad Sci 2000, 900, 293-300
- (18) Gutschow, K. et al: Mikrobiologische Untersuchungen zum vaginalen Keimbefall von Fluorpatientinnen. Archives of Gynecology and Obstetrics, Vol. 245, No.1-4, 1989, p.
- (19) Halberstädter, L. und von Prowazek, S.: Zur Ätiologie des Trachoms. DMW, 1907, 33:1285-1287
- (20) Hammerschlag, Margaret R., Laraque, Danielle: Inappropriate Use of Nonculture Tests for the Detection of Chlamydia Trachomatis in Suspectes of Ch., Pediatrics, Nov 99, Part 1 of 2, Vol 104 Issue 5, p1137,3p
- (21) Handsfield, H. Hunter et al: Criteria for selective screeing for Chlamydia trachomatis infection in women attending Family Planning Clinics. JAMA, April 4, 1986, Vol 255, No. 13, p. 1730-1734
- (22) Hanuka, Negba, Glasner, Matti, Sarov, Israel: Detection of IgG and IgA antibodies to Chlamydia trachomatis in sera of patients with Chlamydial infections:Use of immunblotting and immunperoxidase assays. Sexually Transmitted Diseases, April-June 1988, p.0013-0019
- (23) Harrison, H. Robert et al: Cervical Chlamydia trachomatis infection in universitiy woman: Relationship to history, contraception, ectopy,

- and cervicitis. Am J Obstet Gynecol, October 1, 1985, Vol 153, No. 3, p.244-251
- (24) Horn, J.E., Hammer, M.L., Falkow, S., Quinn, T.C.: Detection of Chlamydia trachomatis in tissue culture and cervical scrapings by in situ DNA Hybridization. The Journal of Infectious Diseases, Vol. 153, No. 6, June 1986, p. 1155-9
- (25) Howell, M.R., Quinn T.C., Brathwaite W., Gaydos C.A.: Screening women for chlamydia trachomatis in family planning clinics: the cost-effectiveness of DNA amplification assays. Sex Transm Dis 1998, Feb, 25(2), 108-17
- (26) Hoyme, U.B.: Chlamydieninfektion und Salpingitis. Zent.bl.Gynäkol., 114(1992)525-532
- (27) Hoyme, U.B.: Genitale Chlamydieninfektionen-klinische Relevanz in Gynäkologie und Geburtshilfe. in: Bolte und Eibach, Symposium der Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe S.23-31
- (28) Iliffe-Lee, Emma R., McClarty, Grant: Glucosyl metabolism in Chlamydia trachomatis: the `energy parasite` hypothesis revisited. Molecular Microbiology, Jul 99, Vol. 33 Issue 1, p177,11p
- (29) Iwen, Peter C., Blair, Tina M. H., Woods, Gail L.: Comparison of Gene Probe Pace 2™ System, Direct Fluorescent-Antibody, and Cell Culture for detecting Chlamydia trachomatis in Cervical Specimens. Clinical Microbiology and Clinical Chemistry, Vol.95 No.4, A.J.C.P. April 1991, p. 578-582
- (30) Johnson, Raymond B. and Pfizer Investigators: Azithromycin Treatment of Genital Chlamydial Infections. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990,

Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.534-6

- (31) Jones, Robert B.: Treatment of Chlamydia trachomatis Infections of the Urogenital Tract. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.509-18
- (32) Katz, Barry P. et al: Estimation of Transmission Probabilities for Chlamydial Infection. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.567-70
- (33) Katz, Barry P., Caine, Virginia A., Jones, Robert B.: Diagnosis of mucopurulent cervicitis among women at risk for Chlamydia trachomatis. Sexually Transmitted Diseases, April-June 1989, p.103-106.
- (34) Kent, George P., Harrison, H. Robert, Berman, Stuart M., Keenlyside, Richard A.: Screening for Chlamydia trachomatis infection in a sexually transmitted disease clinic: Comparison of diagnostic tests with clinical and historical risk factors. Sexually Transmitted Diseases; January-March 1988; Vol 15, No.1, p.51-57
- (35) Klein, H., Blenk, H.: Urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen: Technische Aspekte der kulturellen Routinediagnostik. Lab.Med., 1986, 10:101-108
- (36) Kluytmans, J.A.J.W., et al.: Performance of a Nonisotopic DNA Probe for Detection of Chlamydia trachomatis in Urogenital Specimen. Journal of

Clinical Microbiology, Dec. 1991, Vol.29, No.12,
p. 2685- 2689

- (37) Koumans, Emilia et al.: Comparison of methods for detection Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae using commercially available nucleic acid amplification tests and a liquid PAP smear medium. J. Clin. Microbiol. 2003 April (41) 4, 1507-1511
- (38) Lauderdale, T.L., Landers, L., Thorneycroft I., Chapin K.: Comparison of the PACE 2 assay, two amplification assays, and CLEARVIEW EIA for detection of Chlamydia trachomatis in female endocervical and urine specimen. J Clin Microbiol 1999, Jul, 37(7), 2223-9
- (39) LeBar, W., Herschman, B., Jemal, C., Pierzchala, J.: Comparison of DNA Probe, Monoclonal Antibody Enzyme Immunoassay, and Cell Culture for the Detection of Chlamydia trachomatis. Journal of Clinical Microbiology, May 1989, Vol. 27, No. 5, p. 826-828
- (40) Lefebvre, Johanne, Laperrière, H., Rousseau, H., Massé, R.: Comparison of Three Techniques for Detection of Chlamydia trachomatis in Endocervical Specimen from Asymptomatic Women. Journal of Clinical Microbiology, April 1988, Vol. 26, No.4, p. 726-731
- (41) Limberger, Ronald J. et al.: Evaluation of Culture and the Gen-Probe PACE 2 Assay for Detection of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in Endocervical Specimen Transported to a State Health Laboratory. Journal of Clinical Microbiology, May 1992, Vol. 30, No.5, p. 1162- 1166
- (42) Lipkin, Ellen S., Moncada, J.V., Shafer, M.-A., Wilson, T.E., Schachter. J.: Comparison of Monoclonal Antibody Staining and Culture in

Diagnosing Cervical Chlamydial Infection.
Journal of Clinical Microbiology, Jan 1986, Vol.
23, No.1, p. 114-117

- (43) Lossick, J. et al: Regional Program for Widespread Screening for Chlamydia trachomatis in Family Planning Clinics. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p. 575-579
- (44) Magder. Laurence S., Klontz, K.C., Bush, L.H., Barnes, R.C.: Effect of Patient Characteristics on Performance of an Enzyme Immunoassay for Detecting Cervical Chlamydia trachomatis Infection. Journal of Clinical Microbiology, Vol.28, No.4, April 1990, p. 781-784
- (45) Mahony, J.B., Luinstra, K.E., Sellors, J.W., Chernesky, M.A.: Comparison of Polymerase Chain Reaction (PCR), Enzyme Immunoassay and Culture for the diagnosis of C. trachomatis infections in symptomatic and asymptomatic males and females. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.487-490
- (46) Mårdh, P.-A., Oriel, D.: Genital Chlamydial Infections. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.293-302
- (47) Martin, David et al.: Use of multiple nucleic acid amplification tests to define the infected-patient „gold-standard“ in clinical trials of new diagnostic tests for Chlamydia trachomatis

infections, J. Clin. Microbiol. 2004, October 42(10), 4749-4758

- (48) Massé, Richard, Laperrière, H. Rousseau, H., Lefebvre, J., Remis, R.S.: Chlamydia trachomatis cervical infection: prevalence and determinants among women presenting for routine clinical examination. Can Med Assoc J 1991, 145(8), p.953-961
- (49) Mäter-Böhm, Helga, Hörnle, Ruth: Prävalenz von Chlamydia trachomatis-Infektionen als Ursache sexuell übertragbarer Krankheiten - Untersuchungen aus einer Berliner Beratungsstelle für Geschlechtskrankheiten. Gesundheitswes. 53(1991), p.693-697
- (50) Mercer, L.J., Robinson, D.c., Sahm, D.f., Lawrie, M.j., Hajj, S.N.: Comparison of Chemiluminescent DNA Probe to Cell Culture for the Screening of Chlamydia trachomatis in a Gynecology Clinic Population. Obstet Gynecol 1990 Jul; 76(1): 114-7
- (51) Miettinen, A., Vuorinen, P., Varis, T., Hallstrom, O.: Comparison of enzyme immunoassay antigen detection, nucleic acid hybridisation and PCR assay in the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995, Jun, 14(6), 546-9
- (52) Modarress, K.J. et al : Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in swab specimen by Hybrid Capture II and Pace 2 nucleic acid probe tests. Sex Transm Dis 1999, May, 26(5):303-8
- (53) Müller, F., Barre, R., Binder, A.: Nachweis genitaler Chlamydia trachomatis-Infektionen bei Personen mit häufigem Partnerwechsel. Labormed 12:5-7(1988)

- (54) Müller, H.E., Staatliches Medizinaluntersuchungsamt Braunschweig: Vergleichende Untersuchungen von Cervix-Abstrichen auf Chlamydia trachomatis und Neisseria gonorrhoeae mit Hilfe eines Enzymimmunoassays und eines Gensonden-Tests. Lab.med., 1991, 15: 289-293
- (55) Näher, H., Lamminger, C., Zimmermann, J., Petzoldt, D.: Die Aussagekraft von Symptomen und zervikalen Befunden bei der zervikalen Chlamydia-trachomatis-Infektion. Hautarzt(1991)42: p.687-691
- (56) Näher, H., Niebauer, B., Hatrmann, M., Söltz-Szöts, J., Petzoldt, D.: Comparison of a radioactive and a non-radioactive rRNA: cDNA-Hybridisation assay for the detection of C.trachomatis. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p. 503-506
- (57) Näher, H. und Petzoldt, D.: Chlamydia trachomatis-Serovars und das klinische Bild der urogenitalen Infektionen. Hautarzt, 1991, 42:298-301
- (58) Ossewaarde, J.M. et al.: Development and Clinical Evaluation of a Polymerase Chain Reaction Test for Detection of Chlamydia trachomatis. Journal of Clinical Microbiology, Aug. 1992, Vol.30, No.8, p. 2122-2128
- (59) Paavonen, Jorma and Stamm, W.E.: Lower Genital Tract Infections in Women. Sexually Transmitted Diseases, Infectious Disease Clinics of North America, March 1987, Vol. 1, No.1, p.179-198
- (60) Pao, Chia C. et al: Deoxyribonucleic acid hybridization analysis for the detection of urogenital Chlamydia trachomatis infections in

women. Am J Obstet Gynecol, Jan. 1987, Vol.156, p.195-199.

- (61) Parsons, W.L., Godwin, M., Robbins, C., Butler, R.: Prevalence of cervical pathogens in women with and without inflammatory changes on smear testing. BMJ, May 1993, Vol. 306, p.1173-1174
- (62) Person, K., Osler, S.: Lack of Evidence of a Relationship between Genital Symptoms, Cervicitis and Salpingitis and Different Serovars of Chlamydia trachomatis. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis, 1993, Vol 12, p.195-199
- (63) Petersen, E.E.: Chlamydien-die heimlichen Erreger. Klinikarzt 19, Nr. 10, 1990, S. 448-456
- (64) Quinn, Thomas C. et al: Diagnosis of Chlamydia trachomatis cervical infections by Polymerase Chain Reaction. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.491-494
- (65) Reid, D.: The wide range of chlamydial infection. British Medical Journal, 1987, Vol. 295, p.156-157
- (66) Rettig, P.J.: Cervical exam correlates of Chlamydia trachomatis infection in a multicenter study of 8000 pregnant women. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.340-343
- (67) Ridgway, G.L., Taylor-Robinson, D.: Current problems in microbiology: 1 Chlamydial infections: Which laboratory test ?. J Clin

Pathol 1991;44:1-5

- (68) Rosenfeld, Walter D., Clark, Jill: Vulvovaginitis and Cervicitis. Adolescent Gynecology, Pediatric Clinics of North America, Vol. 36, No. 3, June 1989, p. 489-511
- (69) Schachter, Julius: Epidemiology of Chlamydia trachomatis infections. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.545-554
- (70) Schachter, Julius: Chlamydial infections. (3parts), The New England Journal of Medicine, 1978, p.428-435, p.490-495, p.540-549
- (71) Sellors, John W. et al.: Effectiveness and Efficiency of Selective vs Universal Screening for Chlamydial Infection in Sexually Active Young Women. Arch Intern Med, Sep.1992, Vol. 152, p.1837-1844
- (72) Shafer, Mary-Ann et al: Chlamydia trachomatis: Important relationships to race, contraception, lower genital tract infection, and Papanicolaou smear. The Journal of Pediatrics, January 1984, Vol. 104, No.1, p.141-146
- (73) Smith, James W. et al: Diagnosis of Chlamydial Infection in Women Attending Antenatal and Gynecologic Clinics. Journal of Clinical Microbiology, May 1987, Vol.25, No.5, p.868-872
- (74) Soule, H. et al: Abstract #98. Specific crossreactivity of commercially available Chlamydia DFA reagents with Neisseria gonorrhoeae. Third European Congress of Clinical Microbiology, 11/14 May 1987, The Hague, Netherlands
- (75) Spitzer, D., Pohla-Gubo, G., Staudach, A.: Klinik und einfache Laborparameter bei

- Chlamydien-Infektionen. Archives of Gynecology and Obstetrics 1989, Vol.245, No.1-4, p. 458-460
- (76) Spitzer, D., Hagen, F., Staudach, A.: Erregerspektrum, Klinik und Laborwerte bei aufsteigenden Infektionen in der Gynäkologie. Fortbildung, S.145-177
- (77) Stamm, Carol, A., McGregor, James A.: Diagnosing and testing STDs in young women. Contemporary Pediatrics, Feb.2001, Vol.18 Issue 2, p 53, 8p
- (78) Stamm, Walter E.: Laboratory diagnosis of chlamydial infection. University of Washington, Seattle, WA 98195 In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.
- (79) Stamm, Walter E.: Chlamydia trachomatis Infections: Progress and Problems. Journal of Infectious Diseases, 3/15/99, Vol. 179, Issue 5, pS 380, 4p
- (80) Stamm, Walter E.: Diagnosis of Chlamydia trachomatis Genitourinary Infections. Annals of Internal Medicine 1988, 108:710-717
- (81) Stergachis, Andy et al: Selective Screening for Chlamydia trachomatis infection in a primary care population of women. In: Chlamydial Infections. Proceedings of the Seventh International Symposium on Human Chlamydial Infections. 1990, Cambridge University Press, editors: Bowie, William R. et al., p.571-574
- (82) Taylor-Robinson, D., Thomas, B.J.: Laboratory techniques for the diagnosis of chlamydial infection. Genitourin Med 1991, Vol.67, p.256-266

- (83) Taylor-Robinson, D.: The Value of Non-Culture Techniques for Diagnosis of Chlamydia trachomatis Infections: Making the Best of a Bad Job. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis., June 1992, Vol. 11, No.6, p. 499-503
- (84) Thygeson, P.: Historical review of oculo-genital disease. AM J Ophtalmol 1971 vol.71, No.5, p.975-985
- (85) U.S.Department of Health and Human Service, Massachusetts Medical Society: Recommendations for the Prevalence and Management of Chlamydia trachomatis Infections. MMWR, Vol.42/No.RR-12, p.1-37
- (86) Watson, Emma J. et al.: The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis:a systemic review. J. Med. Microbiol. - V 51 (2003), 1021 - 1031
- (87) Woods, G.L., Young, A., Scott, J.C., Blair, T.M.H., Johnson, A.M.: Evaluation of a Nonisotopic Probe for Detection of Chlamydia trachomatis in Endocervical Specimens. Journal of Clinical Microbiology, Feb. 1990, Vol.28, No.2, p. 370-372
- (88) Yang, L.I., Elisabeth S. Panke, Phyllis A. Leist, Richard J. Fry, Richard F. Lee: Detection of Chlamydia trachomatis endocervical infection in asymptomatic and asymptomatic women: Comparison of deoxyribonucleic acid probe test with tissue culture. Am J Obstet Gynecol 1991, Vol. 165, No.5, p.1444-53

7. LISTE DER ABBILDUNGEN

- DIAGRAMM 1: ZEIGT, DIE DURCH ANAMNESE UND KLINISCHE
UNTERSUCHUNG GEWONNENEN DATEN DER UNTERSUCHUNGSGRUPPE.
AUFGEFÜHRT SIND DIE ERFAßTEN PARAMETER FÜR EINE UROGENITALE
INFEKTION. 30
- DIAGRAMM 2: ZEIGT DIE HÄUFIGKEITVERTEILUNG DES
CHLAMYDIENNACHWEISES IN BEIDEN KOLLEKTIVEN. POSITIVER
NACHWEIS VON CHAKMYDEIEN IM DIREKTEN
IMMUNFLUORENZENZTEST(FITC) UND BEI DER DNA-HYBRIDISIERUNG 33
- DIAGRAMM 3: ZEIGT DIE VERTEILUNG DER SEROLOGISCHEN VERDÄCHTIGEN
BEFUNDE FÜR EINEN POSITIVEN CHLAMYDIENNACHWEIS IN
UNTERSUCHUNGSGRUPPE UND KONTROLLGRUPPE. 34
- DIAGRAMM 4: ZEIGT DIE VERTEILUNG DER MIKROFLORA BEI PATIENTINNEN
OHNE KLINISCHE ENTZÜNDUNGSZEICHEN. 36
- DIAGRAMM 5: ZEIGT DIE VERTEILUNG DER MIKROFLORA VON
VAGINA/CERVIX BEI SYMPTOMATISCHEN PATIENTINNEN. 35
- DIAGRAMM 6: ZEIGT DIE ENTZÜNDLICHEN VERÄNDERUNGEN BEI NACH
PAPANICOLAOU GEFÄRBTEN ABSTRICHEN/NATIVAB-STRICHEN BEI UG
UND KG. DARGESTELLT IST DER PROZENTUALE ANTEIL ENTZÜNDLICHER
VERÄNDERUNGEN BEIDER GRUPPEN IM VERGLEICH. 38

8. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Arnold,
Aumüller
Basler
Baum
Blankenburg
Daume
Egghart
Eschenbach
Faßbinder
Ganz
Gemsa
Geus
Golenhofen
Gotzen
Gressner
Happle
Havemann
Hildebrandt
Hilgermann
Huffmann
Joseph
Kaffarnik
Kern
Kleinsassere
Klenk
Klose
Kretschmer
Kroll
Klosa
Maisch
Mannheim

Mennel
Oepen
Remschmidt
Riedmiller
Rieger
Rothmund
Schachtschabel
Rumpf
Schmidt-Rhode
Schüffel
Schulz
Seyberth
Siegrist
Stegmann
Thomas
Töllner
Unsicker
Wichert
Wörsdorfer

9. DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Schmidt-Rhode danke ich für die Möglichkeit meine Doktorarbeit zu einem interessanten Thema durchführen zu können.

Für die Betreuung während der Erstellung meiner Doktorarbeit möchte ich besonders Herrn Oberarzt Dr. med. Kay Goerke danken.

Meinen Kommilitonen und Kommilitoninnen möchte ich für die vielen Stunden der Diskussion und für die stilistische Beratung, sowie für das Korrekturlesen, aber ganz besonders Susanne Albig, danken.

Für die statistische Beratung danke ich Herrn Zöffel vom Hochschulrechenzentrum der Philipps-Universität Marburg.

10. ANHANG

Im folgenden Anhang finden sich 4 Tabellen, die die gesamten erhobenen Daten wiedergeben:

1. 970Hpap.xls
2. 97klinik.xls
3. 97sono.xls
4. 97tests.xls

1. 970Hpap.xls

LFD	GRUPP	VORINFEKT	KEIMSPEKTRUM	BAKTERIE			NATI		
	E	E		N	PAP	PAPE	V	OH	
1	2	2	2	2	0	2	2	2	2
2	2	3	1	2	2	2	1	0	0
3	2	2	0	0	2	1	0	0	0
4	2	2	0	0	2	2	2	2	0
5	1	2	0	0	2	1	1	1	0
6	1	1	0	0	2	1	3	3	0
7	1	2	1	2	0	0	0	0	0
8	1	2	0	0	3	1	2	2	1
9	1	3	1	5	0	0	0	0	1
10	1	3	2	0	0	0	1	1	1
11	1	2	1	4	2	1	1	1	2
12	1	2	1	5	2	3	2	2	1
13	2	1	0	0	0	0	2	2	1
14	1	2	1	2	3	1	1	1	2
15	1	2	0	0	2	2	2	2	0
16	1	2	2	0	2	1	2	2	1
17	2	2	0	0	2	2	0	0	2
18	2	2	2	0	1	2	2	2	0
19	1	1	2	0	2	1	1	1	0
20	1	2	0	0	2	2	2	2	0
21	2	2	0	0	2	1	0	0	2
22	1	1	2	0	1	2	2	2	0
23	1	1	0	0	0	0	2	2	0
24	1	2	1	4	2	1	1	1	0
25	1	2	2	6	2	1	2	2	0
26	1	2	1	3	2	1	3	3	0
27	1	2	2	0	0	0	0	0	1
28	1	2	0	0	7	2	0	0	1
29	1	2	1	4	2	2	0	0	3
30	2	2	0	0	2	2	2	2	3
31	1	2	1	1	2	1	0	0	0
32	1	2	1	1	2	2	2	2	1
33	2	1	1	1	0	0	2	2	1
34	1	2	2	0	2	2	2	2	1
35	1	2	1	5	2	2	2	2	1
37	1	1	2	0	0	0	1	1	1
38	2	3	1	3	7	3	0	0	1
39	1	2	2	0	2	2	2	2	0
40	2	2	1	3	2	1	1	1	0
41	1	2	2	0	2	1	1	1	1
42	1	1	1	1	2	1	1	1	2
43	1	2	2	0	0	0	2	2	1
43	1	1	2	0	2	1	1	1	1
44	1	2	2	0	2	2	2	2	0
45	1	2	0	0	2	1	1	1	1
46	1	2	1	7	2	1	1	1	1

47	1	3	1	5	2	2	1	0
LFD	GRUPP E	VORINFEKT E	KEIMSPEKTRUM	BAKTERIE N	PAP	PAPE	NATI V	OH
48	2	2	1	3	0	0	2	0
49	1	2	2	0	2	2	1	0
50	2	2	1	2	2	1	1	2
51	1	3	1	5	5	2	0	1
52	1	2	0	0	2	3	2	0
53	1	2	1	2	2	1	1	1
54	2	2	2	0	2	1	1	2
55	1	2	1	1	2	1	2	4
56	1	1	0	0	2	1	3	2
57	1	2	0	0	2	1	2	1
58	2	2	2	0	2	1	1	1
59	1	2	2	0	2	2	2	2
60	1	2	2	0	2	0	2	1
60	1	2	2	0	2	2	2	1
61	1	2	2	0	2	0	3	1
61	1	2	2	0	2	2	3	1
62	2	2	1	3	2	3	1	3
63	1	2	2	0	2	2	1	2
64	2	2	1	5	0	0	0	2
65	1	2	1	3	2	3	3	0
66	1	2	0	0	2	2	2	1
67	1	2	2	0	2	2	3	1
69	1	2	2	0	2	2	2	4
70	1	2	2	0	2	1	1	2
71	1	1	0	0	2	2	2	0
72	2	2	2	0	2	2	2	1
73	1	2	1	1	2	1	1	1
74	1	2	2	0	2	2	1	0
75	2	2	2	0	2	2	0	0
76	1	2	1	1	5	1	0	0
77	1	1	0	0	2	0	0	0
78	2	1	1	2	2	1	2	0
79	2	2	1	3	3	1	2	0
80	1	2	0	0	2	2	2	1
81	2	1	0	0	2	2	0	2
82	2	2	2	0	2	0	2	1
83	1	2	2	0	0	0	1	1
84	2	2	0	0	2	2	0	2
85	1	1	1	1	2	2	3	1
86	1	2	1	4	2	1	0	0
87	2	2	0	0	0	0	0	2
88	1	2	0	0	2	0	0	0
89	1	1	1	2	2	2	2	0
90	1	2	1	2	2	3	2	1
91	1	2	2	0	0	0	2	0
92	2	3	2	0	5	2	0	0
93	1	2	2	0	2	2	2	0

94	2	2	2	0	2	2	0	2
95	2	2	0	0	2	2	0	2
LFD	GRUPP E	VORINFEKT E	KEIMSPEKTRUM	BAKTERIE N	PAP	PAPE	NATI V	OH
96	2	1	0	0	0	0	0	2
97	2	2	0	0	2	2	0	2
98	1	2	2	0	2	1	0	1
99	1	2	1	4	2	1	1	1
100	1	1	0	0	2	3	0	0
101	1	2	0	0	2	2	3	1
102	1	2	1	1	2	1	0	3
103	2	2	1	5	2	3	0	2
104	2	2	1	3	2	1	3	1
105	1	2	1	4	2	1	1	2
106	2	2	2	6	2	2	2	0
107	1	2	0	0	1	2	3	1
108	1	2	1	1	3	1	1	0
109	1	2	1	5	2	1	3	0
110	1	2	2	0	2	2	2	4
111	2	2	0	0	4	2	0	0
112	2	2	0	0	2	2	0	2
113	2	1	2	0	2	1	2	4
114	2	2	0	0	0	0	0	2
115	1	2	1	6	2	1	2	3
116	1	2	2	0	2	2	3	2
117	2	3	0	0	3	1	0	1
118	2	2	0	0	2	2	0	2
119	2	2	0	0	2	2	0	2
120	1	1	2	0	2	2	0	0
121	1	2	1	3	2	2	2	0
122	1	2	2	0	0	0	1	0
123	2	2	0	0	2	2	0	2
124	2	2	0	0	2	2	0	2
125	2	2	0	0	2	2	0	2
126	1	2	1	5	2	3	1	2
127	1	2	1	9	2	1	3	2
128	1	2	1	5	3	1	0	1
129	1	2	0	0	2	2	0	2
130	1	2	1	8	2	1	0	2
131	1	2	1	1	2	2	2	0
132	1	2	1	1	2	2	1	0
133	2	2	1	1	2	2	0	4
134	1	2	0	0	2	1	0	0
135	1	2	2	0	2	2	3	0

2. 97klinik.xls

LFD	GRUPPE	FLUOR	RÖTUNG	PRURITUS	DYSURIE	DYS-PAREUNIE	SCHMERZ	LOKA-LISATION
1	2	2	2	2	2	2	2	0
2	2	2	2	2	2	2	2	0
3	2	2	2	2	2	2	2	0
4	2	2	2	2	2	2	2	0
5	1	2	1	1	2	2	2	0
6	1	1	2	2	2	2	1	3
7	1	2	2	2	2	2	1	2
8	1	2	2	2	2	2	1	3
9	1	1	2	2	2	2	2	0
10	1	1	1	1	2	2	2	0
11	1	1	1	2	2	2	1	3
12	1	1	2	2	2	2	1	3
13	2	2	2	2	2	2	2	0
14	1	1	1	2	2	2	1	1
15	1	2	2	2	2	2	1	3
16	1	1	2	2	2	2	1	1
17	2	2	2	2	2	2	2	0
18	2	2	2	2	2	2	2	0
19	1	1	1	2	2	2	3	3
20	1	2	2	2	2	2	1	3
21	2	2	2	2	2	2	2	0
22	1	2	2	2	2	2	1	3
23	1	2	2	2	2	2	1	1
24	1	1	2	1	1	2	1	3
25	1	2	2	1	2	2	2	0
26	1	2	2	2	2	2	1	3
27	1	1	2	2	2	2	1	7
28	1	1	1	2	2	2	2	0
29	1	1	2	2	2	2	1	7
30	2	2	2	2	2	2	2	0
31	1	2	2	2	1	2	1	2
32	1	2	2	2	2	2	1	4
33	2	2	2	2	2	2	2	0
34	1	2	2	2	2	2	1	3
35	1	2	2	1	2	2	2	0
37	1	1	2	1	2	2	2	0
38	2	2	2	2	2	2	2	0
39	1	2	2	2	1	2	1	1
40	2	2	2	2	2	2	2	0
41	1	2	2	1	1	2	2	0
42	1	1	2	2	1	2	1	3
43	1	2	2	2	2	2	1	2
43	1	2	2	2	2	1	2	0
44	1	2	2	2	2	2	1	3
45	1	2	2	2	2	2	1	1

LFD	GRUPPE	FLUOR	RÖTUNG	PRURITUS	DYSURIE	DYSPAREUNIE	SCHMERZ	LOKALISATION
46	1	2	2	2	2	2	1	3
47	1	1	2	2	1	2	1	0
48	2	2	2	2	2	2	2	0
49	1	1	2	2	2	1	1	3
50	2	2	2	2	2	2	2	0
51	1	2	2	1	1	2	2	0
52	1	2	2	2	2	2	1	3
53	1	1	1	2	2	2	1	3
54	2	2	2	2	2	2	2	0
55	1	2	2	2	2	2	2	0
56	1	2	2	2	2	2	1	6
57	1	1	2	2	2	2	1	1
58	2	2	2	2	2	2	2	0
59	1	2	2	2	2	2	1	1
60	1	1	2	2	2	2	1	2
60	1	1	2	2	2	2	3	2
61	1	1	2	2	2	2	1	3
61	1	1	2	2	2	2	1	3
62	2	2	2	2	2	2	3	3
63	1	2	2	2	2	2	3	3
64	2	2	2	2	2	2	2	0
65	1	2	2	2	2	1	1	3
66	1	2	2	2	1	2	1	3
67	1	2	1	2	2	2	3	3
69	1	2	2	2	2	2	1	3
70	1	1	2	2	2	2	1	3
71	1	2	2	2	2	2	3	1
72	2	2	2	2	2	2	2	0
73	1	1	1	1	1	2	2	0
74	1	2	1	1	2	2	2	0
75	2	2	2	2	2	2	2	0
76	1	2	1	1	2	2	2	0
77	1	2	2	2	2	2	1	1
78	2	2	2	2	2	2	2	0
79	2	2	2	2	2	2	2	0
80	1	2	2	2	2	2	1	2
81	2	2	2	2	2	2	2	0
82	2	2	2	2	2	2	2	0
83	1	2	2	2	2	2	1	2
84	2	2	2	2	2	2	2	0
85	1	1	2	2	2	2	2	0
86	1	2	2	2	2	2	1	2
87	2	2	2	2	2	2	2	0
88	1	2	2	2	2	2	1	3
89	1	2	2	2	1	2	1	3
90	1	1	2	2	2	2	2	0

LFD	GRUPPE	FLUOR	RÖTUNG	PRURITUS	DYSURIE	DYSPAREUNIE	SCHMERZ	LOKALISATION
91	1	1	2	2	2	2	1	3
92	2	2	2	2	2	2	2	0
93	1	1	2	2	1	2	1	3
94	2	2	2	2	2	2	2	0
95	2	2	2	2	2	2	2	0
96	2	2	2	2	2	2	2	0
97	2	2	2	2	2	2	2	0
98	1	2	2	2	2	2	1	3
99	1	1	1	2	2	2	1	3
100	1	2	2	2	2	2	2	0
101	1	1	2	2	2	2	3	3
102	1	2	2	2	2	2	1	3
103	2	2	2	2	2	2	2	0
104	2	2	2	2	2	2	3	3
105	1	1	2	2	2	2	2	0
106	2	2	2	2	2	2	3	3
107	1	1	2	2	2	2	1	3
108	1	1	2	2	2	2	1	3
109	1	1	2	2	2	2	1	3
110	1	1	2	2	2	2	1	3
111	2	2	2	2	2	2	2	0
112	2	2	2	2	2	2	2	0
113	2	2	2	2	2	2	2	0
114	2	2	2	2	2	2	2	0
115	1	2	2	2	2	2	1	3
116	1	1	1	2	2	2	1	3
117	2	2	2	2	2	2	2	0
118	2	2	2	2	2	2	2	0
119	2	2	2	2	2	2	2	0
120	1	1	2	2	2	2	2	0
121	1	1	2	2	2	2	1	3
122	1	1	2	2	2	2	1	6
123	2	2	2	2	2	2	2	0
124	2	2	2	2	2	2	2	0
125	2	2	2	2	2	2	2	0
126	1	1	2	2	2	2	1	3
127	1	2	1	2	2	2	2	0
128	1	1	2	2	2	2	1	1
129	1	2	2	2	2	2	1	2
130	1	1	2	2	2	2	2	0
131	1	1	2	1	2	2	2	0
132	1	2	2	2	2	2	1	3
133	2	2	2	2	2	2	2	0
134	1	1	2	2	2	2	2	0
135	1	1	2	2	2	2	1	1

3. 97sono.xls

LFD	GRUPPE	ULTRA-SCHALL	LOKALISATION	LEUCOS	CRP	BSG	ENT-ZÜNDUNG	PH
1	2	0	0	5	0,6	0	0	
2	2	0	0	11,2	0,6	0	0	
3	2	0	0	7,7	0,6	1	0	
4	2	0	0			0	0	
5	1	0	0			0	0	
6	1	0	0	7,6	0,6	0	0	
7	1	0	0	6,5	0,4	0	0	
8	1	0	0	7	0,6	0	0	
9	1	0	0			0	0	0,0
10	1	0	0	7,3		0	0	
11	1	1	1	8,8	0,6	0	0	
12	1	0	0	13	0,6	1	2	5,0
13	2	0	0	15,1		0	0	
14	1	1	1	7,8	0,6	1	2	6,0
15	1	1	1	7,9	0,6	0	0	
16	1	1	5	10,4	5	2	2	5,0
17	2	1	2			0	0	
18	2	0	0	5,5		0	0	
19	1	0	0	6,8	0,6	0	0	
20	1	0	0	13,1	0,6	0	2	
21	2	1	2			0	0	
22	1	1	2	8,7	0,6	0	1	
23	1	0	0	8	0,6	0	0	6,0
24	1	1	1	7,3	0,6	0	2	7,0
25	1	0	0			0	0	
26	1	0	0	7,5	10,5	0	1	5,0
27	1	0	0	12,4	0,6	1	1	5,0
28	1	1	3			0	0	
29	1	0	0	8,6	0,6	0	0	
30	2	0	0	5,4	0,6	0	0	
31	1	0	0	10,4	0,6	0	0	
32	1	0	0	6,4	0,6	0	0	
33	2	0	0	15,1	0,6	0	0	
34	1	1	1	5,8	0,6	0	0	
35	1	0	0			0	0	
37	1	1	1	10,6	2,9	0	1	5,0
38	2	2	0	14,5	0,6	0	2	5,0
39	1	1	2	7,6	2,9	0	1	5,0
40	2	0	0	8,8	0,6	0	2	7,0
41	1	2	0	4,8	0,6	0	2	5,0
42	1	1	1	13,2	6	0		
43	1	1	2	8,8	0,6	0	0	
43	1	0	0			0	0	
44	1	1	1	4,9	0,6	0	0	
45	1	1	5	9,3	0,6	0	0	

LFD	GRUPPE	ULTRA-SCHALL	LOKALISATION	LEUCOS	CRP	BSG	ENT-ZÜNDUNG	PH
46	1	2	0	11,9	0,7	0	2	5,0
47	1	0	0	6,3	0,6	0	1	5,0
48	2	1	2			0	0	
49	1	2	0	6,2	0,7	0	2	6,0
50	2	1	4	8,8	0,6	0	0	
51	1	0	0	12,1	0,6	0	1	6,5
52	1	1	2			0	0	
53	1	0	0			0	0	
54	2	0	0	13,9	1,2	0	2	5,0
55	1	0	0	5,7	0,6	0	0	
56	1	0	0			0	0	
57	1	1	1	9,9	0,6	0	0	5,5
58	2	0	0	6,7	0,6	0	0	
59	1	1	4	9	0,6	0	0	
60	1	2	0	6,1	0,6	0	0	
60	1	2	0	6,1	0,6	0	0	
61	1	2	0	4,4	0,6	0	1	5,5
61	1	2	0	4,4	0,6	0	1	5,5
62	2	1	2	7,1		0	1	5,0
63	1	0	0			0	0	
64	2	1	2	5,7	0,6	1	2	8,0
65	1	2		4,7	0,6	0	1	5,0
66	1	2	0	9,5	1,5	2	1	
67	1	0	0			0	0	
69	1	1	2	5,3	0,6	0	0	
70	1	2	0	7,7	0,6	0	0	
71	1	1	5	9,4	0,6	0	0	
72	2	0	0	7,9	0,6	0	0	
73	1	0	0	7,1		0	1	5,0
74	1	0	0			0	0	
75	2	0	0	8,4	0,6	0	0	
76	1	0	0			0	0	
77	1	2	0	8,3	0,9	0	0	
78	2	0	0	9,2		0	0	
79	2	1	2	7,3	0,6	0	0	
80	1	2	0	8,4	6,1	0	0	
81	2	1	2	4,7	0,6	1	1	6,0
82	2	1	2			0	0	
83	1	2	0	5,9	0,6	0	1	5,5
84	2	0	0	7,6	0,6	0	1	7,5
85	1	0	0			0	0	
86	1	1	2	11,4	0,6	0	0	0,0
87	2	2	0			0	0	
88	1	1	1	4,4	0,6	1	0	

LFD	GRUPPE	ULTRA-SCHALL	LOKALISATION	LEUCOS	CRP	BSG	ENT-ZÜNDUNG	PH
89	1	0	0	8,4	0,7	0	1	5,5
90	1	0	0	6,9	0,6	0	0	
91	1	1	1	8,9	0,6	0	2	5,0
92	2	2	0	8	0,6	1	2	5,0
93	1	2	0	8,5	0,6	0	0	
94	2	2	0	6,3	0,6	1	0	
95	2	2	0			0	0	
96	2	0	0			0	0	
97	2	2	0	5,6	0,6	1	2	5,0
98	1	1	2	10,2	0,6	0	2	6,0
99	1	1	1	12,4	3,6	0	0	
100	1	0	0	5,2	0,6	0	0	
101	1	2	0			0	0	
102	1	1	2	4,6		0	0	
103	2	2	0	8	0,6	1	2	6,0
104	2	2	0	9,7	0,6	0	0	
105	1	2	0	8,7	0,6	0	0	
106	2	1	2			0	0	
107	1	2	0	5,2	0,6	1	2	
108	1	2	0	7,9	9,8	2	2	
109	1	2	0	8,5	1,1	0	2	5,0
110	1	1	1	15,9	0,6	2	2	6,5
111	2	2	0	6,1	0,6	0	0	6,5
112	2	1	1			0	0	
113	2	1	4	5,5	0,6	0	1	6,5
114	2	0	0			0	0	
115	1	1	2	6,4	0,6	0	2	7,0
116	1	2	0	5,8	0,6	0	0	
117	2	0	0			0	0	
118	2	2	0			0	0	
119	2	0	0	7,2		0	0	
120	1	0	0			0	0	
121	1	1	1	8,3		0	0	
122	1	2	0	3,8	0,6	1	1	5,0
123	2	2	0			0	0	
124	2	2	0			0	0	
125	2	2	0			0	0	
126	1	1	1	16,3	10,2	0	1	5,0
127	1	0	0			0	0	
128	1	0	0	9,8	1,7	1	2	5,5
129	1	2	0	4,7	0,6	1	2	6,0
130	1	2	0	6,4	0,6	1	2	5,0
131	1	0	0			0	0	
132	1	1	1			0	0	
133	2	2	0	5,1		0	0	
134	1	0	0			0	0	
135	1	2	0	5,3	0,6	0	2	6,5

4. 97tests.xls

LFD	GRUPPE	IGA	IGG164	IGG128	FICT	DNA
1	2	2	1	1	2	2
2	2	2	1	2	2	2
3	2	2	1	3	2	2
4	2	2	1	3	2	2
5	1	2	4	2	2	2
6	1	3	1	1	2	2
7	1	1	1	1	2	2
8	1	1	1	1	2	2
9	1	2	1	2	2	2
10	1	2	1	3	2	2
11	1	1	1	1	2	2
12	1	2	3	2	2	2
13	2	2	1	1	2	2
14	1	2	1	1	2	2
15	1	2	2	2	2	2
16	1	1	1	1	1	1
17	2	0	0	0	2	2
18	2	2	2	2	2	2
19	1	2	1	1	2	2
20	1	1	1	1	2	2
21	2	2	1	1	2	2
22	1	0	0	0	2	2
23	1	1	1	1	2	2
24	1	3	1	1	2	1
25	1	2	1	1	2	2
26	1	1	1	1	2	2
27	1	1	1	1	2	2
28	1	0	0	0	2	2
29	1	2	2	2	0	2
30	2	2	1	3	0	2
31	1	2	2	2	0	2
32	1	2	1	1	2	2
33	2	2	1	2	2	2
34	1	2	2	2	0	2
35	1	0	0	0	2	2
37	1	2	1	3	2	2
38	2	2	1	2	2	2
39	1	2	1	1	2	2
40	2	2	1	2	2	2
41	1	2	1	1	2	2
42	1	1	1	1	2	2
43	1	2	1	1	1	1
43	1	2	1	1	2	2
44	1	2	1	3	1	2
45	1	1	1	1	2	2
46	1	2	2	2	2	2
47	1	2	1	2	2	2