

Diplomarbeit

**GENITALE CHLAMYDIA TRACHOMATIS – INFEKTIONEN
BEI PATIENTINNEN MIT TUBENSTERILITÄT UND
FRUCHTBAREN PROBANDINNEN
EINE FALL-KONTROLL-STUDIE**

eingereicht von

Franziska Niemann

Mat.Nr.: 0533566

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Christoph Koidl und
Mag.^a Dr.ⁱⁿ Johanna Muckenhuber**

Graz, am 15. September 2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 15. September 2011

Danksagungen

Viel Zeit und Phasen großer Skepsis, aber auch beflügelnden Optimismus sind vergangen seit der ersten Idee über Chlamydien eine Arbeit zu verfassen und der fertigen Arbeit heute. Es überrascht nicht, dass die Durchführung einer Studie als wissenschaftlicher Neuling nicht immer reibungslos verlaufen konnte und immer wieder Überraschungen sowohl unangenehmer, aber auch sehr positiver Art hervorbrachte. Diese Beschreibung kann ich beinahe ohne Abstriche auf mein Medizinstudium übertragen und möchte an dieser Stelle den Menschen danken, die mich in dieser Zeit unterstützt haben.

Zu allererst gilt großer Dank meinen Eltern Gabi und Otto, die mir durch ihre großzügige und vielfältige Unterstützung dieses Studium und mit ihm viele wichtige und schöne Erfahrungen für mein Leben ermöglicht haben. Meine Schwester Annette stand mir in allen wichtigen und auch immer wieder schwierigen Phasen mit großer Geduld, wertvollen Ratschlägen und ihrem großen Herz zur Seite. Dafür danke ich dir sehr!

Diese Diplomarbeit würde ich heute nicht beenden können ohne die hervorragende Unterstützung durch meinen Betreuer, PD Dr. Christoph Koidl. Beinahe ständige Erreichbarkeit, Korrekturen in Rekordzeit und nicht zuletzt eine immer positive und motivierende Haltung sind Dinge, die ich jeder/m Diplomandin/En nur wünschen kann und für die ich mich ganz besonders herzlich bei ihm bedanke. Frau Mag.^a Dr.ⁱⁿ Johanna Muckenhuber danke ich für die wertvollen Ratschläge bei der Erstellung der Methodik und den statistischen Berechnungen. Prof. Karl Tamussino war wesentlich bei der Erstellung des Themas beteiligt und hat mich immer wieder fachlich unterstützt, wofür ich mich sehr bedanke.

Bei der Studiendurchführung haben mich viele MitarbeiterInnen der Frauenklinik und des Instituts für Hygiene unterstützt, von denen ich besonders Frau Edith Reiter, Frau Ursula Scholger, Herrn Prof. Johann Auner und Frau Silke Schafranek für ihren Einsatz danke. Ein großes Dankeschön gilt den beiden niedergelassenen GynäkologInnen Frau Dr. Monika Schaffer und Herrn Dr. Leo Michelitsch mit seinem Team für die zuvorkommende und herzliche Zusammenarbeit.

Nicht vergessen möchte ich meine lieben Freunde, die geduldig korrekturgelesen haben und mich in den heißen Schreibphasen sehr unterstützt haben. Vielen Dank an Max, Kathi, Sebastian und Eva!

Anmerkung:

Um die Lesbarkeit zu erleichtern, wird in dieser Diplomarbeit auf die geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet und die Wendung der männlichen Form verwendet. Im Sinne der Gleichbehandlung gelten die entsprechenden Begriffe grundsätzlich für beide Geschlechter.

Zusammenfassung

Einleitung: Chlamydia (C.) trachomatis ist weltweit die am häufigsten sexuell übertragene Bakterienart und verursacht Infektionen des Urogenitaltrakts. Die Infektion bleibt meist asymptomatisch, kann aber bei komplizierten Verläufen zu Tubensterilität und Eileiterschwangerschaften führen. Frauen unter 25 Jahren haben ein hohes Infektionsrisiko, weswegen sich die Frage nach einem Screening dieser Frauen zur Prävention der Infektionskomplikationen stellt. Material und Methoden: Ziel der Studie ist die Erhebung erster Daten zur Prävalenz von Infektionen mit C. trachomatis bei Frauen in der Steiermark und zur Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen länger zurückliegenden Infektionen und tubaren Pathologien bestätigt werden kann. Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie an Frauen zwischen 24 und 39 Jahren, bei der die Infektionshäufigkeiten von 8 Patientinnen mit tubarer Sterilität (Fallgruppe) und 45 fruchtbaren Probandinnen (Kontrollgruppe) verglichen werden. Durch die Untersuchung zervikaler Abstriche bzw. von Urinproben wurde festgestellt, ob eine akute Infektion vorliegt und die Bestimmung serologischer Marker diente als Hinweis für länger zurückliegende Infektionen. Ergebnisse: Bei keiner Studienteilnehmerin wurde C. trachomatis im direkten Erregernachweis als Zeichen einer akuten Infektion nachgewiesen. Der serologische Marker IgG wurde in der Fallgruppe in 2 von 8 (25%) und in der Kontrollgruppe in 4 von 45 Proben (8,9%) nachgewiesen. IgA wurde in beiden Gruppen jeweils einmal (12,5% von 8 bzw. 2,2% von 45) nachgewiesen. cHSP60-IgG wurde in der Fallgruppe in 3 von 8 (37,5%) und in der Kontrollgruppe in 5 von 45 Proben (11,1%) nachgewiesen. Alle Marker wurden in der Fallgruppe häufiger nachgewiesen als in der Kontrollgruppe, jedoch sind die Unterschiede nicht signifikant. Schlussfolgerungen: Es wurde bei keiner Teilnehmerin eine akute Infektion festgestellt, was dafür sprechen könnte, dass es in der Steiermark insgesamt eine niedrige Prävalenz akuter genitaler Chlamydieninfektionen gibt. Die Prävalenz länger zurückliegender Infektionen ist im Vergleich mit anderen Studien ebenfalls gering. Es ist davon auszugehen, dass genitale Chlamydieninfektionen bei Frauen in bestimmten Fällen zu Unfruchtbarkeit führen können, jedoch ist unklar, wie hoch das Risiko ist diese schwere Komplikation zu entwickeln. Die Einführung eines Screeningprogramms ist mit dem jetzigen Wissensstand sehr kritisch zu sehen und das Augenmerk sollte derzeit eher auf die umfassende Aufklärung junger Frauen und Männer gerichtet sein.

Abstract

Introduction: Being the most frequently sexually transmitted bacteria worldwide, Chlamydia (C.) trachomatis causes infections of the urogenital tract. In most cases the infection stays asymptomatic but complicated courses of the disease can lead to tubal sterility and ectopic pregnancies. Women under 25 years of age are at highest risk of infection and therefore one can ask whether those women should generally be screened for acute C. trachomatis infection in order to prevent sequelae. Material and methods: The aim of our study was the collection of first data on the prevalence of C. trachomatis infections among women in Styria and also to examine whether a connection between older infections and tubal pathologies can be confirmed. In this case control study on women between 24 and 39 years we compared infection rates of 8 women with diagnosed tubal sterility (case study group) and 45 fertile women (control group). Cervical swabs or urine samples were examined in order to proof acute chlamydia infection whereas serological analyses were used as markers for older infection. Results: In none of our study participants we found C. trachomatis by direct specimen proof as a marker for acute infection. The serological marker IgG was found in 2 out of 8 sera samples (25%) in the case group and in 4 out of 45 sera samples (8,9%) in the control group. IgA was found once in each study group (12,5% out of 8 and 2,2% out of 45 samples). cHSP60-IgG was found in 3 out of 8 cases (37,5%) in the case group and in 5 out of 45 cases (11,1%) in the control group. All serological markers were found more frequently in the case group than in the control group but the results are statistically not significant. Conclusions: We did not find any case of acute chlamydial infection in our study population which could be seen as a sign for generally low rates of acute infections amongst styrian women. The prevalence of older infections in our study population is also low compared to other similar studies. We assume that chlamydia infections in women can lead to sterility and ectopic pregnancies in certain cases, but the excess risk of developing those severe sequelae is still unknown. The introduction of a screening programme on the basis of our actual knowlegde is to be seen critical and we propose a focus on comprehensive education of young women and men.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 Zellbiologie von Chlamydien.....	2
1.2 Nachweis von C. trachomatis.....	3
1.2.1 Direkter Erregernachweis.....	4
1.2.2 Indirekter Erregernachweis.....	5
1.2.2.1 Immunologische Grundlagen.....	5
1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	8
1.3.1 Screening auf genitale Chlamydieninfektionen?.....	9
1.3.2 C. trachomatis in der Schwangerschaft.....	11
1.3.3 C. trachomatis bei Männern.....	11
1.4 Pathogenese und klinische Manifestationen.....	12
1.4.1 Natürlicher Krankheitsverlauf.....	12
1.4.2 Zervizitis.....	13
1.4.3 Akutes Urethralesyndrom.....	13
1.4.4 Pelvic Inflammatory Disease (PID).....	14
1.5 Abklärung tubarer Pathologien.....	16
1.5.1 Hysteroskopie und Laparoskopie mit Chromopertubation.....	16
1.5.2 Hysterosalpingo – Kontrastsonographie (HSKS).....	17
1.5.3 Radionuklidhysterosalpingographie (RNHSG).....	17
1.6 Therapie.....	18
2 MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 Studienziele.....	18
2.2 Studiendesign und Untersuchungszeitraum.....	19
2.3 Studienteilnehmerinnen.....	19
2.3.1 Auswahlkriterien der Fallgruppe.....	19
2.3.2 Auswahlkriterien der Kontrollgruppe.....	20
2.4 Ethische Überlegungen und deren praktische Umsetzung.....	20
2.4.1 Vorgehensweise Fallgruppe.....	21
2.4.2 Vorgehensweise Kontrollgruppe.....	21
2.5 Probenanalyse.....	22

2.5.1 Direkter Erregernachweis: PCR.....	22
2.5.2 Indirekter Erregernachweis: Serologie.....	23
2.5.2.1 Testbeurteilung.....	25
2.6 Fragebogen.....	25
2.7 Datenerhebung und Statistik.....	26
3 ERGEBNISSE.....	27
3.1 Deskriptive Datenauswertung.....	27
3.1.1 Gesamtes Studienkollektiv.....	27
3.1.2 Kontrollgruppe.....	28
3.1.3 Fallgruppe.....	28
3.1.4 Direkter Erregernachweis (PCR).....	29
3.1.5 Indirekter Erregernachweis (Serologie).....	29
3.1.6 Fragebogen.....	31
3.2 Vergleichende Datenanalyse.....	32
4 DISKUSSION.....	34
4.1 Prävalenz akuter und chronischer genitaler Chlamydieninfektionen.....	34
4.2 Limitationen der Studie	39
4.3 Diskussion der Methode.....	39
4.4 Schlussfolgerungen.....	40
5 LITERATURVERZEICHNIS.....	42
6 ANHANG.....	46
6.1 Fragebogen	46
6.2 Patientinneninformation und Einwilligungserklärung	47
7 CURRICULUM VITAE.....	51

Glossar und Abkürzungen

Ak	Antikörper
ATP	Adenosintriphosphat
AU	Arbitrary Unit
C.	Chlamydia
Chromo-LSK	Laparoskopie mit Chromopertubation
cHSP	Chlamydiales Heat Shock Protein
CT/NG	Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae
DFA	Direct Fluorescent Antibody
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HLA	Human Leucocyte Antigen
HSG	Hysterosalpingographie
HSKS	Hysterosalpingo - Kontrastsonographie
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
Ig	Immunglobulin
IVF	In-Vitro-Fertilisation
kDa	Kilodalton
LKH	Landeskrankenhaus
MIF	Mikroimmunofluoreszenz
ml	Milliliter
MOMP	Major Outer Membrane Protein
MUG	Medizinische Universität Graz
MW	Mittelwert
NAT	Nukleinsäure-Amplifikations-Technik
NGU	Nicht-gonorrhoeische Urethritis
PCR	Polymerase Chain Reaction
PID	Pelvic Inflammatory Disease
RNA	Ribonucleic Acid
RNHSG	Radionuklidhysterosalpingographie
SD	Standard Deviation
STD	Sexually Transmitted Disease

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vermehrungszyklus von Chlamydien (Quelle: siehe Literaturangabe Nr. 7).....	3
Abbildung 2: Chronische Salpingitis mit Adhäsionen;.....	15
Abbildung 3: Testprinzip des verwendeten ELISA; Mit freundlicher Genehmigung von medac Diagnostika; Modifizierte Darstellung aus der Produktbroschüre;.....	24
Abbildung 4: Herkunft des Studienkollektivs.....	27
Abbildung 5: Anteil seropositiver Proben in beiden Studiengruppen.....	30
Abbildung 6: Höchste Bildungsabschlüsse des Studienkollektivs.....	31

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Ergebnisbewertung C. trachomatis – PCR; Quelle: Produktbroschüre
..... 23
- Tabelle 2: Ergebnisbewertung C. trachomatis – Serologie;.....25
- Tabelle 3: Tubare Pathologien in der Fallgruppe.....29
- Tabelle 4: Serumproben mit positivem Antikörpernachweis.....30

1 Einleitung

Chlamydia trachomatis ist weltweit die am häufigsten sexuell übertragene Bakterienart. Urogenitale Infektionen mit *C. trachomatis* verlaufen in den meisten Fällen völlig asymptomatisch, sie neigen aber zur Chronifizierung und können dadurch schwerwiegende Folgen wie Unfruchtbarkeit durch eingeschränkte Eileiterfunktion, Schwangerschaftskomplikationen und rezidivierende Unterbauchbeschwerden zur Folge haben. Auf Grund der fehlenden Krankheitszeichen werden viele Infektionen im akuten Stadium nicht erkannt und somit auch nicht behandelt. Rein technisch sind heutzutage sowohl der Erregernachweis als auch die orale antibiotische Therapie bei akuten Infektionen relativ einfach und zuverlässig durchführbar (1).

Punnonen et al. beschrieben 1979 erstmalig einen Zusammenhang von genitalen Chlamydieninfektionen mit tubaren Pathologien und Unfruchtbarkeit bei Frauen (2). Zahlreiche klinische Studien haben seitdem die Bedeutung der Infektion für die reproduktive Gesundheit bestätigt und zur Einführung von Programmen zur Früherkennung in Ländern wie den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) oder Großbritannien geführt (3). Der Erfolg dieser Programme ist bisher nicht zufriedenstellend und bei kritischer Betrachtung des aktuellen Wissensstandes zur Prävalenz, Pathophysiologie und Immunologie genitaler Chlamydieninfektionen wird deutlich, dass viele elementare Mechanismen wie beispielsweise der natürliche Krankheitsverlauf noch nicht im Detail verstanden sind (4).

In Österreich gibt es in diesem Forschungsgebiet nur sehr wenige wissenschaftliche Daten und die Diskussion darüber, ob und in welchem Ausmaß genitale Chlamydieninfektionen bei Frauen auch hier ein ernst zu nehmendes Thema sind, steht in Fachkreisen erst am Anfang.

1.1 Zellbiologie von Chlamydien

Chlamydien (griechisch Chlamys = Mantel) bilden eine Familie gram-negativer, intrazellulärer Bakterien, die sich durch einen speziellen Vermehrungszyklus und ihre geringe Größe von etwa 0,2 µm von allen anderen Bakterienfamilien unterscheiden.

Sie weisen eine DNA, RNA, sowie beinahe alle typischen Strukturmerkmale von Bakterien vor. Was ihnen jedoch fehlt ist ein eigener Energiestoffwechsel, was sie zu obligaten Zellparasiten macht, die auf die Versorgung mit Adenosintriphosphat (ATP) durch die Wirtszelle angewiesen sind.

Es gibt zwei Erscheinungsformen im Vermehrungszyklus der Chlamydien: Die so genannten Elementarkörperchen und die streng intrazellulären Initialkörperchen; Elementarkörperchen sind metabolisch inaktiv, können außerhalb einer Wirtszelle überleben und stellen damit die eigentlich infektiöse Form dar. Sie heften sich an die Membran der Wirtszelle (meist Epithelzellen des Respirations- oder Urogenitaltrakts), werden phagozytiert und liegen dann intrazellulär in einem Phagosom vor. Molekularbiologisch interessant ist, dass die Phagosomen möglicherweise über besondere strukturelle oder funktionale Merkmale verfügen, die sie vor intrazellulären Abwehrmechanismen der Wirtszelle schützen. Dies könnte die jahrelange Erregerpersistenz in vielen Fällen erklären (5).

Etwa 8 Stunden nach dem Eintritt in die Zelle ändern die Elementarkörperchen unter Ausnutzung zellulärer Energiequellen ihre Konformation und beginnen sich als Initialkörperchen durch Querteilung zu vermehren. Dadurch füllt sich das Phagosom mit Initialkörperchen, welche dann nach Abschluss der Teilungsphase wiederum zu Elementarkörperchen umorganisiert werden und das Phagosom liegt nun als so genanntes Einschlusskörperchen vor. Die Wirtszelle geht etwa 48 bis 72 Stunden nach Beginn der Infektion zugrunde, wird lysiert und setzt die infektiösen Elementarkörperchen frei, die nun neue Zellen infizieren können. Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des typischen Vermehrungszyklus von Chlamydien.

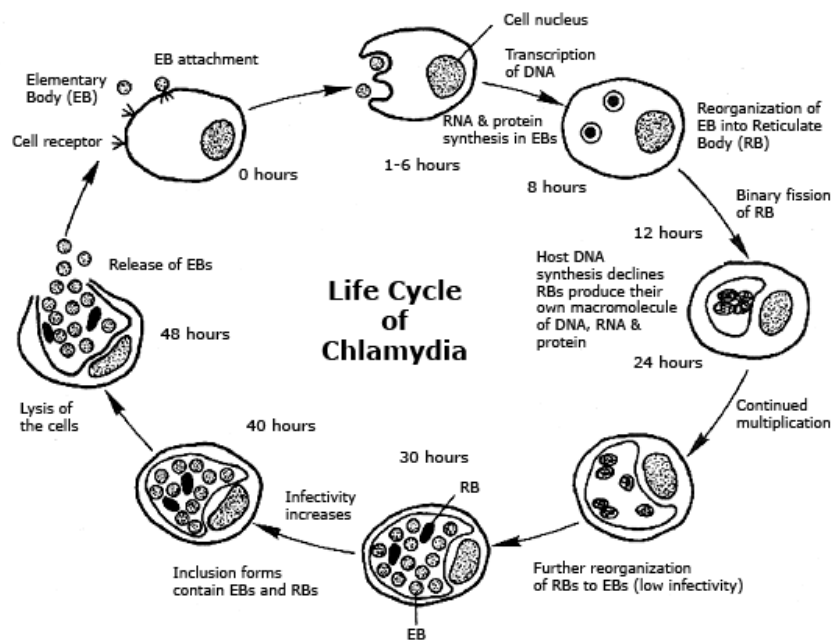


Abbildung 1: Vermehrungszyklus von Chlamydien (Quelle: siehe Literaturangabe Nr. 7)

Chlamydien entgehen durch die intrazelluläre Vermehrung gewissen wirtseigenen Abwehrmechanismen wie der Phagozytose oder der humoralen Abwehr. Sie sind nur in der Teilungsphase, nicht aber in ihrer infektiösen, extrazellulären Form durch Antibiotika angreifbar, welche die Proteinbiosynthese hemmen.

C. trachomatis ist eine der humanpathogenen Unterarten der Chlamydien und weist je nach Struktur der Oberflächenantigene 15 verschiedene Serotypen auf. Die Typen D – K sind für urogenitale Infektionen verantwortlich, die Gegenstand unserer Untersuchung sind. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass *C. trachomatis* außerdem der Erreger des ursprünglich namengebenden Trachoms, einer chronisch follikulären Keratokonjunktivitis (Serovare A – C), der Einschlusskonjunktivitis (Serovare D - K) und des ebenfalls durch sexuellen Kontakt übertragenen Lymphogranuloma venerum (Serovare L1 - L3) ist (7) (7) (8).

1.2 Nachweis von *C. trachomatis*

Der Nachweis von *C. trachomatis* ist auf Grund der erregerspezifischen Besonderheiten und trotz großer labortechnischer Fortschritte nach wie vor eine Herausforderung. Der so genannte Goldstandard für die Labordiagnose war traditionellerweise der Nachweis mittels Kultur (Spezifität 100%), was sich jedoch

durch den inakzeptablen technischen, zeitlichen und finanziellen Aufwand und eine nicht ideale Sensitivität (65 – 85%) in der Praxis nicht bewährt hat.

Seit der Einführung moderner Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) wird der kulturelle Nachweis nur noch für besondere Indikationen wie etwa bei gerichtsmedizinischen Fragestellungen eingesetzt (7) (9).

Bei den aktuell verwendeten Verfahren ist grundsätzlich zwischen direktem und indirektem Erregernachweis zu unterscheiden.

1.2.1 Direkter Erregernachweis

Der direkte Nachweis chlamydialer Antigenstrukturen ist derzeit die Methode der ersten Wahl für die Diagnose akuter Infektionen. Bei der Auswahl geeigneter Testverfahren hat sich die Vervielfältigung geringster Mengen chlamydialer DNA bzw. RNA mittels Ligasekettenreaktion (LCR) oder Polymerasekettenreaktion (PCR) in den vergangenen Jahren durchgesetzt (Prinzip der NAT). (Das Prinzip der in unserer Studie verwendeten PCR ist in Kapitel 2.5.1 erklärt.)

In den europäischen Richtlinien der „International Union Against Sexually Transmitted Infections“ vom Juli 2010 werden ausschließlich Verfahren empfohlen, die auf dem Prinzip der NAT basieren (10).

Als Untersuchungsmaterial wird eine möglichst zellreiche Probe gewonnen, was auf unterschiedliche Weise erreicht werden kann. Der Abstrich vom Zervikalkanal im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung ist dabei laut mehreren internationalen Richtlinien bei technisch richtiger Durchführung das Verfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (> 90% bzw. > 99,5%) und wird daher mehrheitlich als Mittel der ersten Wahl genannt (11).

Über die Testqualität bei der Untersuchung von Erststrahlurin gehen die Meinungen in der aktuellen Literatur auseinander. Bei übereinstimmend hohen Angaben zur Spezifität (> 99%), reichen die Werte für die Sensitivität hingegen nur von 65% bis 90% (10) (12) (13). Damit ist dies eher ein Mittel der zweiten Wahl. Neu ist die Verwendung vaginaler Abstriche, die auch von Frauen selbst durchgeführt werden können und in einigen Studien im Vergleich mit Zervikalabstrichen ähnliche Testqualitäten zeigen. Es bleibt abzuwarten, ob sich das Verfahren in der Praxis durchsetzen wird (9) (14).

Ganz unabhängig von der Art der Materialgewinnung ist jeweils die technisch richtige Durchführung des Verfahrens von großer Bedeutung für die Güte des Testergebnisses (13).

1.2.2 Indirekter Erregernachweis

Unter indirektem Erregernachweis versteht man die Detektion spezifischer Antikörper (Ak) gegen *C. trachomatis* aus Serumproben (= Serologie). Ein positiver Nachweis der Ak ist erst Wochen nach der Infektion möglich. Das bedeutet, dass sich die Methode als Hinweis für ältere Infektionen, jedoch nicht für die Routinediagnostik akuter Infektionen eignet.

Der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) und die Mikroimmunfluoreszenz (MIF) sind die derzeit eingesetzten Testmethoden zur Antikörperbestimmung, wobei nur der ELISA falsch-positive Ergebnisse durch Kreuzreaktionen mit anderen Chlamydienarten wie z.B. *C. pneumoniae* weitgehend ausschließt (15).

Spezifität und Sensitivität des ELISA sind gut, aber er erlaubt im herkömmlichen Verfahren weder den Ausschluss früherer Infektionen noch kann zwischen chronisch aktiven und abgeheilten Infektionen unterschieden werden (16). (Das Prinzip des in unserer Studie verwendeten ELISA wird in Kapitel 2.5.2 erklärt.)

Zum besseren Verständnis wird die immunologische Relevanz der in unserer Studie verwendeten Marker Ig (Immunglobulin) A, IgG und chlamydiales Heat Shock Protein (cHSP) 60-IgG nachfolgend etwas genauer erklärt.

1.2.2.1 Immunologische Grundlagen

Immunglobuline sind ein bedeutender Bestandteil der erworbenen Immunabwehr des Menschen und ermöglichen die hochspezialisierte Bekämpfung mikrobieller Humanpathogene. Nach Ablauf einer Stimulationskaskade ausgelöst durch in den Körper eingedrungene Antigene erfolgt ihre Freisetzung aus aktivierten B – Lymphozyten und Plasmazellen. Im Blut, in Gewebeflüssigkeiten und Körpersekreten werden Immunglobuline als Antikörper bezeichnet und lösen dort bei der Bindung an passende Antigenstrukturen eine Antigen-Antikörperreaktion aus. Ziel dieser Reaktion sind die Neutralisation von Erregern (Verlust ihrer Infektiosität), ihre direkte Lyse mit Hilfe des Komplementsystems oder die

Phagozytose mit Hilfe der Opsonierung des Antigens. Diese Abwehrmechanismen führen im Idealfall zur Eliminierung des Erregers.

Anhand ihrer unterschiedlichen Glykoproteinstruktur werden Immunglobuline in Klassen unterteilt (6). Bei Infektionen mit *C. trachomatis* haben sich die Typen IgG und IgA als Marker im Blut bewährt und werden daher auch in unserer Studie verwendet. Es handelt sich hierbei um hochspezifische Immunglobuline, die das Oberflächenantigen „Major Outer Membrane Protein“ (MOMP) auf Initial – und Elementarkörperchen als Epitop erkennen und binden. IgG ist der häufigste Ak im Blut und wirkt vor allem dort und im Gewebe neutralisierend, während sich IgA vermehrt in Sekreten von Schleimhäuten befindet.

Die Bestimmung von Immunglobulinen gegen chlamydiales HSP60 wird von einigen Autoren als weiterer wesentlicher Teil in der serologischen Diagnostik bei der Abklärung von Tubensterilität postuliert (17) (18) (19).

Heat Shock Proteine gehören der Molekülgruppe der Chaparonine an und sind ubiquitär sowohl in eukaryotischen als auch prokaryotischen Zellen vorhanden. Unter physiologischen Bedingungen spielen sie eine zentrale Rolle bei der korrekten Faltung, Erhaltung und dem intrazellulären Transport anderer Proteine und wirken somit zytoprotektiv. HSP 60 (Molekulargewicht 60 Kilodalton (kDa)) gehört zur Untergruppe der so genannten „Klassischen Heat Shock Proteine“, die unter Zellstress (freie O₂ – Radikale, Infekte, Ischämie, Temperaturschwankungen) überexprimiert werden. Die namensgebende Erstbeschreibung 1974 durch Tissiere et al. gelang an Hand von Speicheldrüsenzellen der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, die unter Hitzeexposition diese Proteinart synthetisierten.

HSP60 ist hauptsächlich intrazellulär zu finden, wird aber unter Zellstress, wie etwa bei einer Infektion, auch an Zelloberflächen, wie beispielsweise auf urogenitalem Epithel, exponiert. Außerdem kann es in die Blutbahn sezerniert werden und dort als antigene Struktur erkannt und von Antikörpern gebunden werden. Wie schon erwähnt gibt es mikrobielle (in unserem Fall chlamydiale) und humane HSP60. Die Aminosäuresequenzen beider Proteine weisen eine über 50-prozentige Homologie vor, was über Kreuzreaktionen zur Bildung humaner Ak sowohl gegen mikrobielle als auch körpereigene HSP60 – Epitope führen kann. Gerade bei rekurrierenden Infektionen im kleinen Becken scheint der zytotoxische

Effekt der Antikörperreaktion besonders gegen das körpereigene HSP60 und damit gegen Gewebe wie zum Beispiel die Tubenschleimhaut gerichtet zu sein.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von cHSP60-IgG besonders bei hohen Titern im Serum ein Hinweis auf eine chronisch aktive Infektion sein kann, was anhand der herkömmlichen Marker IgG und IgA nicht feststellbar ist. Außerdem wurde mehrfach gezeigt, dass Ak gegen cHSP60 bei Frauen mit Tubenpathologie signifikant häufiger sind als bei Frauen mit normalen Tuben. Wegen der geringen Spezifität ist die Bestimmung von cHSP60-IgG nur in Verbindung mit hochspezifischem chlamydialem IgG bzw. IgA aussagekräftig (6) (19) (20) (21).

Über die Kinetik der einzelnen Antikörper im Laufe einer Chlamydieninfektion ist nur wenig bekannt. Einige Charakteristika können momentan als sehr wahrscheinlich angesehen werden. Diese werden nachfolgend kurz zusammengefasst:

- IgG: Serokonversionsrate 85 – 90%
Auftritt Wochen bis Monate nach Erstinfektion
Persistenz über Jahre oder sogar lebenslang
- IgA: Nachweis wenige Wochen nach Erstinfektion
Persistenz variabel, wahrscheinlich kürzer als bei IgG
(22) (23)
- cHSP60-IgG: Nachweis vermutlich erst Jahre nach Erstinfektion
Marker für chronisch aktive/ persistierende Infektionen
Kreuzreaktionen mit *C. pneumoniae* und humanem HSP60
(20)

Die Frage nach dem diagnostischen Stellenwert der Serologie ist nicht abschließend geklärt und Gegenstand aktueller Forschung (24). Etliche Studien zeigen jedoch, dass die serologischen Marker IgG, IgA, und cHSP60-IgG

Hinweise auf eine bestehende Tubenpathologie geben und somit Bedeutung bei der Abklärung von Infertilität bzw. Sterilität haben (2) (18) (19).

1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Inzidenz sexuell übertragbarer Erkrankungen (STD) ist in Mitteleuropa seit Mitte der 1990er Jahre steigend, was sich anhand steigender Zahlen der meldepflichtigen Infektionen durch Gonokokken und *Treponema pallidum* ablesen lässt. Die beim österreichischen Bundesministerium für Gesundheit gemeldete Zahl der Neuinfektionen in Österreich hat sich für Gonokokken von 440 im Jahre 1997 auf 825 im Jahre 2008 beinahe verdoppelt und für *Treponema pallidum* von 201 auf 527 im selben Zeitraum sogar mehr als verdoppelt (25). Für Genitalinfektionen mit *C. trachomatis* besteht weder in Österreich noch in Deutschland eine Meldepflicht. Die Inzidenzen aller STD korrelieren jedoch in der Regel stark positiv, was eine deutliche Zunahme der Fälle auch für *C. trachomatis* annehmen lässt. Die Daten zur Entwicklung der gemeldeten Infektionsfälle sind jedoch mit Unsicherheit behaftet und lassen nur bedingt einen Rückschluss auf die tatsächliche Anzahl der Infektionen zu. Trotz Meldepflicht wird von einem nicht unerheblichen Anteil nicht gemeldeter Fälle ausgegangen. Im Falle der Chlamydieninfektionen wird zusätzlich auf Grund des asymptomatischen Verlaufs in der Mehrheit der Fälle von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen. Auf der anderen Seite fällt der Infektionsanstieg Mitte der 1990er Jahre mit der Einführung der sehr sensitiven NAT zusammen, wodurch Fälle erfasst wurden, die zuvor wegen der fehlenden diagnostischen Möglichkeiten nicht in die Erhebungen einbezogen wurden. Außerdem wurden unter anderem wegen der patientenfreundlicheren Durchführbarkeit der Tests (Bestimmung aus dem Urin für Männer und Frauen möglich) schlichtweg mehr Personen getestet. Eine quantitative Beurteilung dieser Einflussfaktoren ist kaum möglich (26).

In einem umfassenden Bericht des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information von 2005 wurden die bisher durchgeführten Studien zur Prävalenz in Deutschland und übertragbare Erhebungen aus anderen europäischen Ländern evaluiert. Zusammenfassend ergibt sich für Frauen ab 25 Jahren eine Prävalenz von bis zu 4% und für Frauen unter 25 Jahren von etwa 8% (26). Auch diese Daten sind durch das Fehlen großer repräsentativer Erhebungen mit einem unselektierten Studienkollektiv mit Vorsicht zu genießen.

Die absoluten Zahlen zur Verbreitung der Infektion sind wenig belastbar, jedoch wurde in den Erhebungen deutlich, dass sich junge Frauen unter 25 Jahren wesentlich häufiger infizieren als ältere Frauen. Der Altersgipfel mit einer Infektionsrate von 12,6% liegt bei 20 Jahren, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen Schwangeren und nicht Schwangeren gibt. Neben dem Alter sind wesentliche Risikofaktoren zwei oder mehr Sexualpartner in den vergangenen 12 Monaten, ein neuer Sexualpartner, der unregelmäßige Gebrauch kontrazeptiver Barrieremethoden (Kondom, Portiokappe, Scheidendiaphragma) und eine Vorgeschichte mit STD. Weitere begünstigende Faktoren sind eine bei jungen Frauen physiologische zervikale Ektopie, bei der Zylinderepithel des Zervikalkanals an die Portiooberfläche gekehrt ist und damit für die Erreger leichter zugänglich ist. Nulliparität, ein niedriger sozioökonomischer Status und der Gebrauch oraler Kontrazeptiva erhöhen statistisch gesehen ebenfalls das Infektionsrisiko. Der letzte Faktor ist wohl mit der hormonellen Wirkung der Präparate auf die Schleimhaut des Urogenitaltrakts und der dadurch veränderten Suszeptibilität der Zellen für Krankheitserreger zu erklären (7) (26) (27) (28). In einer im New England Journal of Medicine veröffentlichten Arbeit wurde zusammenfassend erklärt, dass gerade die Frauen, die am unwahrscheinlichsten einen Arzt aufsuchen am häufigsten von genitalen Chlamydieninfektionen betroffen sind (9).

1.3.1 Screening auf genitale Chlamydieninfektionen?

Die Relevanz genitaler Chlamydieninfektionen für die Gesundheit wird auf Grund der meist symptomlosen akuten Infektionen in der Mehrheit der Fälle erst Jahre später deutlich. Man geht davon aus, dass in Deutschland etwa 6 bis 15% der Paare ungewollt kinderlos sind. In 40 bis 50% der Fälle liegt die Ursache bei der Frau. Am häufigsten findet man dabei ovarielle Funktionsstörungen, gefolgt von Pathologien der Tube, die etwa ein Drittel der Fälle ausmachen. Man vermutet, dass ein Großteil dieser Fälle von Tubensterilität auf chronische Infektionen im kleinen Becken durch *C. trachomatis* zurückzuführen sind, auch wenn die Beweise dafür erst noch erbracht werden müssen (22) (26).

Klar ist, dass die Abklärung von Unfruchtbarkeit mit hohem personellen, technischem und damit auch finanziellem Aufwand verbunden ist, ganz

abgesehen von den psychischen, sozialen und körperlichen Belastungen für die betroffenen Frauen bzw. Paare (26).

Die nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft anzunehmende Relevanz genitaler Chlamydieninfektionen steht im starken Gegensatz zur Tatsache, dass die Infektion in der Bevölkerung und besonders unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen kaum bekannt ist oder als harmlos eingeschätzt wird. Allgemein wird das Risiko, ein STD zu bekommen als gering eingestuft. Sexuell übertragbare Erkrankungen sind nach wie vor ein tabuisiertes Thema und die Angst vor Gerede und Stigmatisierung verhindern einen offenen Umgang mit der Thematik (22) (26).

In mehreren Ländern wie z.B. den USA oder Schweden gibt es seit einigen Jahren Früherkennungsprogramme, bei denen selektiv junge Frauen unter 25 Jahren getestet und gegebenenfalls behandelt werden. Ziel dieser Art der Sekundärprävention ist einerseits die Unterbrechung der Infektionskette und damit die Senkung der Inzidenz neuer Infektionen. Andererseits soll durch die Erkennung und Behandlung der Erkrankung in einem sehr frühen Stadium die Wahrscheinlichkeit für Spätfolgen gesenkt und die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem verringert werden. Die Erfolge dieser Programme sind sehr unterschiedlich und die Meinungen in der aktuellen Literatur zur Effektivität opportunistischer Screeningprogramme gehen weit auseinander (4) (26) (29) (30) (31). Auch in Deutschland wurde 2007 ein jährlicher Test mittels NAT aus Urin oder Zervikalabstrichen für Frauen unter 25 Jahren in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen. Der Erfolg der Maßnahme ist mehr als unbefriedigend unter Anderem weil bisher nur wenige Frauen daran teilgenommen haben. Die Gründe für den geringen Erfolg sind vielfältig und reichen von fehlender Motivation der durchführenden Gynäkologen wegen unbefriedigender Vergütung über methodische Mängel bei der Verwendung von Urin als Untersuchungsmaterial bis letztlich zur Tatsache, dass das Wissen über die Pathophysiologie und –genese, die Immunologie und die Prävalenz genitaler Chlamydieninfektionen nach wie vor zu lückenhaft ist (4) (32).

Die Mehrheit der Autoren ist sich darüber einig, dass einerseits eine umfassende Aufklärung von Risikogruppen, also beispielsweise in Schulen und bei Vorsorgeuntersuchungen in gynäkologischen Ordinationen die Basis und

Voraussetzung aller anderer möglicher Maßnahmen ist und somit verstärkt werden sollte. In England, den Niederlanden und in Skandinavien sind solche Aufklärungskampagnen schon etabliert und die Erfahrungswerte könnten für die Einführung in Österreich bzw. Deutschland hilfreich sein (22).

Auf der anderen Seite sind große Studien zur genaueren Charakterisierung und zur Prävalenz bzw. Inzidenz der Infektion nötig.

1.3.2 C. trachomatis in der Schwangerschaft

Ein bisher nicht erwähnter Bereich sind Infektionen mit *C. trachomatis* in der Schwangerschaft. Bei einer Infektion während der Schwangerschaft ist das Risiko einer Frühgeburt erhöht und bei einer floriden Infektion zum Zeitpunkt der Geburt wird der Erreger in 60% der vaginalen Geburten auf das Neugeborene übertragen. Mögliche Folgen für das Neugeborene sind eine Konjunktivitis und/ oder atypische Pneumonie. Zur Prävention dieser Komplikationen wird in Deutschland im Rahmen der Routinevorsorge im ersten Trimenon ein Chlamydienabstrich vom Zervikalkanal durchgeführt und mittels NAT getestet (26). In Österreich ist der Chlamydienabstrich in der Schwangerschaft bisher nicht im Routineprogramm des Mutter-Kind-Passes enthalten und wird nur bei klinischem Verdacht auf eine akute Infektion durchgeführt.

1.3.3 C. trachomatis bei Männern

Urogenitale Chlamydieninfektionen bei Männern sind deutlich weniger untersucht als bei Frauen, weil man nicht von so schwerwiegenden Komplikationen wie bei Frauen ausgeht. Ein Zusammenhang der Infektion mit Sterilität konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden.

C. trachomatis ist bei Männern ein Haupterreger der nicht-gonorrhöischen Urethritis (NGU). Die Infektion kann aufsteigen und sich als Epididymitis manifestieren. In seltenen Fällen kommt es zum Reiter-Syndrom, das sich durch die typische Trias Urethritis, Konjunktivitis und Arthritis kennzeichnet.

Klinisch präsentiert sich eine NGU mit Dysurie und eitrigem Ausfluss. Etwa 50% der Fälle verlaufen jedoch symptomlos, weswegen auch hier viele Fälle unerkannt bleiben. Die Labordiagnose erfolgt mittels NAT aus Erststrahlurin.

Männer mit einer chlamydialen NGU fungieren als Erregerreservoir für die sexuelle Übertragung auf Frauen, weswegen Früherkennungsprogramme und

Aufklärungskampagnen ebenso an männliche Jugendliche und junge Erwachsene gerichtet sein sollten (7) (26) (33) (34).

1.4 Pathogenese und klinische Manifestationen

1.4.1 Natürlicher Krankheitsverlauf

Urogenitale Chlamydieninfektionen können bei Frauen mehrere Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Symptomen und klinischen Zeichen hervorrufen. Die Mehrzahl der Infektionen verläuft jedoch asymptomatisch, was ein Hauptproblem bei der genauen Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlaufs ist.

Die Erregerübertragung erfolgt beim sexuellen Kontakt mit vaginalem Verkehr und führt nach einer Inkubationszeit von 7 bis 21 Tagen in den meisten Fällen zu einer Entzündung der Zervix (Synonyme: Cervix uteri, Gebärmutterhals). Die aus mehrschichtigem, unverhornten Plattenepithel bestehende vaginale Schleimhaut ist grundsätzlich nicht betroffen, da *C. trachomatis* nur Zylinderepithelzellen, wie sie im Bereich der Zervix, des Uterus und der Tuben zu finden sind, befallen kann (26) (28). Es ist davon auszugehen, dass die Entzündung der Zervix durch die physiologischen Abwehrmechanismen in den meisten Fällen nach kurzer Zeit wieder abklingt und der Erreger ohne größere Schäden am Gewebe zu hinterlassen eliminiert wird (35). In einigen Fällen kommt es jedoch zur Erregerpersistenz und zum Aufsteigen der Infektion in den oberen Genitaltrakt. Unter Erregerpersistenz versteht man klinisch einen Zustand bei dem das Gewebe über einen unüblich langen Zeitraum dem Erreger ausgesetzt ist und damit eine andauernde Immunreaktion ausgelöst wird. Die Mechanismen, die entscheidend dafür sind, ob eine genitale Chlamydieninfektion folgenlos abheilt oder persistiert sind nach wie vor nur wenig verstanden. Wiederholte Infekte und konkomitante Infektionen mit anderen Erregern wie beispielsweise Gonokokken sind aber wohl wesentliche Risikofaktoren für komplizierte Verläufe mit Folgeschäden (36). Außerdem spielen Unterschiede in der individuellen Immunantwort jeder Person eine Rolle. Die erfolgreiche Erregerelimination ist laut aktuellen Untersuchungen abhängig vom individuellen Zytokinmuster der Immunantwort und den „Human Leucocyte Antigen“ (HLA)-Merkmale der betroffenen Person. Es wird diskutiert, dass die Balance zwischen Th1 – und Th2 – Aktivierung mit konsekutiver

Produktion der entsprechenden pro – und antiinflammatorischen Zytokine eine weitere Schlüsselrolle spielt (37).

Die Zerstörung von Wirtsgewebe, wie etwa der tubaren Schleimhaut, beruht wohl einerseits auf der dauerhaften geringgradigen zellulären Immunreaktion (CD⁸⁺, Makrophagen) und andererseits auf der direkten Zerstörung der Epithelzellen durch Zytolyse beim Freiwerden der Elementarkörperchen am Ende eines Vermehrungszyklus (35). Man geht außerdem davon aus, dass bei persistierenden Infektionen kontinuierlich oder sogar in steigendem Maße cHSP60 produziert wird. Hier kommt die schon erwähnte Homologie der Aminosäuresequenz chlamydialer und humaner HSP60 zum Tragen, die dazu führt, dass die gebildeten Ak auch nicht infizierte Zellen, die humanes HSP60 exprimieren, angreifen (Autoimmunreaktion) (38).

Die beschriebenen Mechanismen führen im Laufe der Zeit zu einer kontinuierlichen Gewebedestruktion, Narbenbildung und der Ausbildung von Verwachsungen, was sich besonders im Bereich der Tuben bemerkbar macht (7).

1.4.2 Zervizitis

Die Schleimhaut der Zervix ist der häufigste Manifestationsort genitaler Chlamydieninfektionen. In der SpekulumEinstellung kann sich zervikaler schleimig-eitriges Fluor als typisches Zeichen einer akuten Zervizitis präsentieren. Die betroffene Schleimhaut bietet einen ödematösen und erodierten Aspekt. Es kann postkoital oder beim Abstrich zu Kontaktblutungen kommen. In etwa 2/3 der Fälle gibt es jedoch weder typische Zeichen noch Symptome, weswegen die klinische Diagnose keine sichere Methode zur Erkennung der Infektion darstellt.

Die Bedeutung der Zervizitis liegt in der Rolle als Erregerreservoir bei der Infektion von Männern durch sexuelle Übertragung und von Neugeborenen beim Durchtritt durch den Geburtskanal (7) (26) (28).

1.4.3 Akutes Urethralyndrom

Das akute Urethralyndrom wird als Dysurie und Pollakisurie bei Pyurie mit sterilem Harn bzw. einer Keimanzahl unter 10⁵ im Erststrahlurin definiert. Die Symptomatik ist häufig und wird durch unterschiedliche Erreger verursacht. Hinweise für *C. trachomatis* als ursächliches Pathogen sind der Wechsel des Sexualpartners vor kurzer Zeit, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und ein

längeres Bestehen der Symptome (7 – 10 Tage). Bei Frauen mit rezidivierenden Zystitiden ist *C. trachomatis* als Erreger des akuten Urethrasyndroms eher unwahrscheinlich. Die Infektion der Urethra findet sich meistens in Kombination mit einer akuten Zervizitis (7) (26).

1.4.4 Pelvic Inflammatory Disease (PID)

Der Begriff PID hat sich in der internationalen Fachsprache durchgesetzt und umfasst die im Rahmen aufsteigender Infektionen auftretenden akuten und chronischen Entzündungen der Tuben (Salpingitis), der Ovarien (Oophoritis) oder der Gebärmutter und deren Komplikationen (26) (28). PID stellt die folgenschwerste Komplikation genitaler Chlamydieninfektionen dar, weil die Erkrankung zum Verlust der Tubenfunktion und zu Schwangerschaftskomplikationen (ektope Schwangerschaften) führen kann.

Klinisch präsentiert sich PID entweder gar nicht (asymptomatisch) oder unspezifisch mit einer Reihe möglicher Symptome: Unterschiedlich starke, akute oder chronische Unterbauchschmerzen mit oder ohne begleitendem Krankheitsgefühl (eher bei akuten Entzündungen) und begleitender Übelkeit, Schwindel, Durchfall und Schmerzempfindlichkeit der Beckenorgane (bei der bimanuellen Tastuntersuchung oder beim Geschlechtsverkehr), vermehrter Ausfluss; Differentialdiagnostisch muss an eine akute Appendizitis gedacht werden. Die Salpingitis ist die wichtigste Pathologie im Rahmen eines PID und nimmt bei der Entwicklung der erwähnten Komplikationen eine Schlüsselrolle ein. Der Verlauf der Erkrankung wird deswegen nachfolgend etwas genauer skizziert.

Bei einer akuten Salpingitis, die häufig bilateral auftritt, kommt es im Rahmen der zellulären entzündlichen Reaktion zur ödematösen Schwellung der Tube. Seröse, serofibrinöse oder eitrige Sekretion in das Tubenlumen verursachen einen peripheren und proximalen Verschluss und in weiterer Folge erhält die Tube durch Sekretstau einen deutlich aufgetriebenen Aspekt. Man spricht von Saktosalpinx und je nach Art des angestauten Sekrets wird Hydrosalpinx (wässriges Sekret) von Pyosalpinx (eitriges Sekret) unterschieden. Das entzündliche Geschehen kann sich auf die Eierstöcke (Salpingoophoritis, Tuboovarialabszess) und die direkte Umgebung der Tuben (Perisalpingitis) ausbreiten. In seltenen Fällen kann die Ausbreitung des Erregers zu einer akuten Perihepatitis mit Befall der ventralen

Leberoberfläche und des angrenzenden parietalen Peritoneums mit konsekutiven abdominalen Verwachsungen zwischen Leber und Diaphragma kommen. Man spricht vom Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom.

Wenn die Entzündung nach Abklingen des akuten Stadiums nicht vollständig ausheilt, kann sich eine chronische Salpingitis entwickeln. Diese präsentiert sich typischerweise mit Adhäsionen zwischen Tuben, großem Netz, dem Darm und dem Ovar, was die physiologische Motilität der Tuben deutlich einschränkt. Außerdem können Vernarbungen der Tubenschleimhaut zum definitiven Verschluss meist des fimbriennahen Anteils des Lumens führen. Es kommt nicht in allen Fällen zum vollständigen Verschluss, jedoch sind die physiologischen Mechanismen für den regelrechten Transport der Eizelle vom Ovar zum Uterus (Zilienschlag in Richtung Uterus, Kontraktion der Tubenmuskulatur, Sekretstrom im Lumen) durch die entzündlichen Veränderungen beeinträchtigt, was die Wahrscheinlichkeit für eine Eileiterschwangerschaft erhöht.



*Abbildung 2: Chronische Salpingitis mit Adhäsionen;
Quelle: Prof. Karl Tamussino, Frauenklinik des LKH Graz*

Man vermutet, dass *C. trachomatis* der häufigste ursächliche Erreger bei der Entstehung der soeben beschriebenen Pathologien ist und diese wiederum die häufigste Ursache für tubare Sterilität darstellen. Belastbare Zahlen zur tatsächlichen Häufigkeit von PID als Folge einer Chlamydieninfektion gibt es

bisher jedoch keine. Einige Autoren schätzen, dass 20% der Patientinnen mit PID unfruchtbar werden, 20% unter chronischen Unterbauchschmerzen leiden und das Risiko für ektope Schwangerschaften auf das 6 bis 10-fache erhöht ist (7) (26) (35).

1.5 Abklärung tubarer Pathologien

Peritubare Adhäsionen, intraluminale Schleimhautschäden und Tubenverschlüsse sind die drei wesentlichen Pathologien, die die Fertilität einschränken können. Einerseits kann die Befruchtung der Eizelle verhindert werden (Sterilität), andererseits können funktionelle Einschränkungen der Tuben den vorzeitigen Abbruch einer Schwangerschaft bewirken (Infertilität) (28).

Bei bestehendem klinischem Verdacht auf tubare Pathologien, gibt es mehrere Möglichkeiten zur weiteren Exploration. Die Verfahren, die in der Studie zum Einsatz gekommen sind werden nachfolgend erklärt.

1.5.1 Hysteroskopie und Laparoskopie mit Chromopertubation

Der diagnostische Goldstandard bei der Abklärung tubarer Sterilität ist die Hysteroskopie und anschließende Laparoskopie mit Chromopertubation (Chromo-LSK). In Allgemeinnarkose werden dabei mit Hilfe des Hysteroskops zunächst das Cavum uteri und die Abgänge der Tuben beurteilt. Anschließend werden die Beckenorgane laparoskopisch dargestellt und es können die Tuben, Ovarien, mögliche Adhäsionen und Endometrioseherde makroskopisch beurteilt und ggf. eine Adhäsiolyse durchgeführt werden. Abschließend erfolgt die Chromopertubation, bei der über einen Portioadapter blaue Flüssigkeit mit Druck instilliert wird. Bei normaler Durchgängigkeit ist der prompte Flüssigkeitsaustritt aus den Tubenenden sichtbar. Man kann mit dieser Methode das Vorhandensein und die Lokalisation tubarer Verschlüsse (Sactosalpinx, proximale Verschlüsse) feststellen. Außerdem sind therapeutische Eingriffe, wie die Wiederherstellung der Tubendurchgängigkeit (Salpingoneostomie) bei distalen Verschlüssen und die Rekonstruktion der postentzündlich verklebten Fimbrien (Fimbrioplastik) möglich. Die Erfolgsrate dieser Maßnahmen ist vom Zustand der Tubenschleimhaut abhängig, da diese einen wesentlichen funktionellen Beitrag zum regelrechten Transport der Oozyte leistet.

Die Motilität der Tuben ist nur eingeschränkt beurteilbar (Patientin relaxiert) und über die Beschaffenheit des tubaren Flimmerepithels lassen sich ebenfalls keine Aussagen machen. Ein Nachteil der Methode ist die Invasivität und das damit verbundene Operationsrisiko (28) (39).

1.5.2 Hysterosalpingo – Kontrastsonographie (HSKS)

Die HSKS ist ein Verfahren, bei dem über einen Katheter Galaktose-basiertes, echogenes Kontrastmittel mit positivem Druck in das Cavum uteri eingebracht wird und man die Verteilung im Cavum und den Tuben über vaginale Sonographie beurteilt. Bei durchgängigen Tuben tritt das Kontrastmittel in die freie Bauchhöhle aus. Bei dieser Methode lassen sich Tubenverschlüsse lokalisieren und pathologische Erweiterungen, wie etwa bei einer Saktosalpinx erkennen. Aussagen zu Verwachsungen und zur Motilität der Tuben sind jedoch nicht möglich. Im Vergleich zur Laparoskopie ist die HSKS wesentlich weniger invasiv und ohne Narkose durchführbar.

Ein ähnliches Verfahren ist die Hysterosalpingographie, bei der ebenfalls das Cavum uteri und die Tuben mittels Kontrastmittel dargestellt werden. Als bildgebendes Verfahren wird hier jedoch die Röntgendurchleuchtung verwendet (28) (39). Diese Methode kam im Rahmen der Studie nicht zum Einsatz, weswegen nicht näher darauf eingegangen werden soll.

1.5.3 Radionuklidhysterosalpingographie (RNHSG)

Die RNHSG ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem mit ^{99m}Technetium radioaktiv markiertes Kolloid als Tracer in das Scheidengewölbe eingebracht wird und seine Bewegung in das Cavum uteri und die Tuben mittels Gammakamera dokumentiert wird. Bei diesem Verfahren wird die eingebrachte Flüssigkeit nicht mit positivem Druck bewegt, sondern es erfolgt die Ausbreitung gemäß der spontanen Wanderung von der Zervix bis zu den Ovarien, wie etwa bei der physiologischen Spermienbewegung.

Mit dieser empfindlichen Methode können Tubenverschlüsse und ihre Lokalisation sowie in begrenztem Maße die Tubenmotilität beurteilt werden. Nachteil der Methode sind die Strahlenbelastung und der Umstand, dass die Untersuchung nur periovulatorisch, also nur in einem sehr begrenzten Zeitraum, aussagekräftig ist (40).

1.6 Therapie

Die Therapie der ersten Wahl bei akuten, unkomplizierten Infektionen bei Frauen und Männern ist die einmalige orale Einnahme von 1g Azithromycin und der Einhaltung sexueller Karenz für eine Woche ab dem Tag der Antibiotikaeinnahme. Ebenso effektiv und gut verträglich ist die Behandlung mit 100mg Doxycyclin zweimal täglich für 7 Tage und einer sexuellen Karenz von zwei Wochen ab dem ersten Behandlungstag.

In der Schwangerschaft ist ebenfalls die einmalige Einnahme von 1g Azithromycin die Therapie der ersten Wahl. Als Alternative steht 500mg Erythromycin viermal täglich für 7 Tage zur Verfügung. Doxycyclin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Bei aufsteigenden, komplizierten Infektionen wird 1g Azithromycin als Einzeldosis einmal pro Woche für 2 bis 4 Wochen empfohlen. Die Alternative ist 100mg Doxycyclin zweimal täglich für 14 Tage.

In jedem Fall sollten die Sexualpartner der vergangenen 60 Tage untersucht und ggf. mitbehandelt werden. Ist eine Untersuchung nicht möglich, wird auf Grund der hohen Übertragungswahrscheinlichkeit eine empirische Behandlung mit 1g Azithromycin als Einmaldosis empfohlen (33) (41) (42).

Abgesehen von der medikamentösen Therapie sollte die Aufklärung über Risikoverhalten im Zusammenhang mit STD und über die Wichtigkeit der richtigen und konsequenten Benutzung von Kondomen im Vordergrund der Behandlung stehen (12).

2 Material und Methoden

2.1 Studienziele

Die Studienziele sind die Erhebung von ersten Daten zur Prävalenz von genitalen Chlamydieninfektionen bei einem ausgewählten Kollektiv an Frauen in der Steiermark und zur Fragestellung, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der chronischen Infektion und tubaren Pathologien hergestellt werden kann.

Das Thema genitale Chlamydieninfektionen wird in Österreich im internationalen Vergleich sehr wenig diskutiert und es gibt bisher auch keine Daten zur Prävalenz. Die Ergebnisse aktueller Studien aus anderen europäischen Ländern lassen

jedoch annehmen, dass *C. trachomatis* als sexuell übertragbare Bakterienart auch hier ein ernst zu nehmendes Thema ist (43) (44) (45).

Mit dieser Arbeit wollen wir einen Beitrag zur Information und Diskussion über *C. trachomatis* und mögliche Auswirkungen der Infektion in der Steiermark und Österreich leisten. In diesem Zusammenhang ist uns die Einbeziehung niedergelassener Gynäkologen wichtig, da sie als erste Anlaufstelle bei Fragen zur sexuellen Gesundheit fungieren. Außerdem soll dadurch der Kontakt und Austausch zwischen Universität und Primärversorgung gefördert werden.

Die Grundlage für die sinnvolle Einordnung und Bewertung unserer Studienergebnisse ist eine differenzierte Darstellung des aktuellen Informationsstandes der Wissenschaft hinsichtlich genitaler Infektionen mit *C. trachomatis* und ist deswegen ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit.

2.2 Studiendesign und Untersuchungszeitraum

Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie, bei der die Häufigkeiten genitaler Chlamydieninfektionen zweier Studiengruppen verglichen werden. Für die Erhebung des Infektionsstatus wurden sowohl direkte (PCR) als auch indirekte (Serologie) Nachweismethoden herangezogen. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden zusätzlich sozioökonomische Merkmale und Daten zur Vorgeschichte der Teilnehmerinnen erhoben.

Die Probengewinnung beider Studiengruppen wurde zwischen 19.01.2011 und 14.04.2011 durchgeführt und dauerte damit knapp drei Monate.

2.3 Studienteilnehmerinnen

2.3.1 Auswahlkriterien der Fallgruppe

Nach Abschluss der Studienplanung wurden für die Fallgruppe Patientinnen der reproduktionsmedizinischen Ambulanz des Landeskrankenhauses (LKH) Graz ausgewählt, bei denen im Rahmen der Unfruchtbarkeitsabklärung tubare Pathologien als mögliche Ursache für die primäre bzw. sekundäre Sterilität festgestellt worden waren. Der Großteil der Patientinnen war mittels diagnostischer Chromo-LSK hinsichtlich tubarer Pathologien abgeklärt worden, während die RNHSG bzw. HSKS im deutlich kleineren Teil der Fälle zum Einsatz kam.

Es wurden Patientinnen im Alter von 24 bis 39 Jahren zum Teilnahmezeitpunkt eingeschlossen. Ältere und jüngere Patientinnen sowie Fälle, bei denen andere Sterilitäts – bzw. Infertilitätsursachen, insbesondere eine Endometriose vorlagen wurden ausgeschlossen. Schwangere Frauen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Die Auswahl der Teilnehmerinnen erfolgte mit Hilfe des Studiums der Patientinnenakten in der Ambulanz und durch Recherche im ambulanz-eigenen Programm “Endo” und im MEDOCS nach den oben genannten Kriterien.

2.3.2 Auswahlkriterien der Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurden gesunde Probandinnen im Alter von 24 bis 39 Jahren, die im Zeitraum von 0 bis 18 Monaten vor dem Teilnahmezeitpunkt mindestens ein Kind geboren hatten eingeschlossen. Ältere und jüngere Frauen sowie Fälle, bei denen reproduktionsmedizinische Maßnahmen wie In-Vitro-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) zu Hilfe genommen worden waren und zum Zeitpunkt der Studie schwangere Frauen wurden ausgeschlossen.

Bei den Probandinnen handelt es sich um Patientinnen zweier gynäkologischer Ordinationen in Graz und Weiz.

2.4 Ethische Überlegungen und deren praktische Umsetzung

Die vorliegende Arbeit wurde gemäß den Richtlinien der „Good Scientific Practice“ verfasst (46).

Bei der praktischen Durchführung der Untersuchung wurde auf ein Vorgehen gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki für die medizinische Forschung am Menschen geachtet (47). Vor Beginn der Studie wurde bei den Ethikkommissionen der Medizinischen Universität Graz (MUG)(Zuständigkeit für die Forschung im Bereich des Universitätsklinikums) und des Landes Steiermark (Zuständigkeit für Forschung im niedergelassenen Bereich) ein Antrag auf Beurteilung des klinischen Forschungsprojekts gestellt. Die Bestätigung des Vorhabens erfolgte am 22. Dezember 2010 durch das positive Votum beider Kommissionen mit der EK-Nummer 23-128 ex 10/11.

Das Komplikationsrisiko für die Studienteilnehmerinnen durch die Maßnahmen im Rahmen der Studie war insgesamt sehr gering. Bei beiden diagnostischen Maßnahmen (zervikaler Abstrich, periphere venöse Blutabnahme) handelte es

sich um absolute Routinemaßnahmen, die in aller Regel erfolgreich und komplikationslos durchgeführt werden. Dennoch nicht ganz auszuschließende Nebenwirkungen waren Schmerzen durch den Nadeleinstich, ein lokales Hämatom um die Einstichstelle und die Entzündung der Einstichstelle nach der peripheren venösen Blutabnahme. Bei der Durchführung des zervikalen Abstrichs konnte es zu einer lokalen, geringfügigen Blutung kommen. Bis zum Abschluss der Studie wurden der Studienleiterin keine Zwischenfälle oder das Auftreten unerwarteter Komplikationen durch Maßnahmen im Rahmen der Studie gemeldet.

2.4.1 Vorgehensweise Fallgruppe

Im Rahmen eines routinemäßigen Ambulanzbesuchs wurde den Patientinnen bei der Anmeldung die Patientinneninformation mit Einwilligungserklärung und der Fragebogen zur Durchsicht und ggf. zum Ausfüllen des Fragebogens während der Wartezeit mitgegeben. In weiterer Folge führte der behandelnde Arzt mit der Patientin noch ein Informations- und Aufklärungsgespräch hinsichtlich der Teilnahme an der Studie und stand für mögliche Fragen zur Verfügung. Ein zweites Exemplar der Patientinneninformation mit Einwilligungserklärung wurde den Patientinnen zur nochmaligen Durchsicht und für den Fall später auftretender Fragen mit nach Hause gegeben. Der Fragebogen und die Patientinneninformation mit Einwilligungserklärung wurden für die Datenanalyse mit einem anonymen Zahlencode versehen. Bei Bereitschaft zur Teilnahme wurde die periphere venöse Blutabnahme durchgeführt und die Probe umgehend per Kurier an das Labor für Medizinische Virologie und Infektionsserologie des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der MUG geschickt.

2.4.2 Vorgehensweise Kontrollgruppe

Die Patientinnen der niedergelassenen Gynäkologen suchten im Rahmen der routinemäßigen ambulanten Betreuung nach der Geburt ihres Kindes die Ordination auf. Bei Erfüllung der genannten Teilnahme Kriterien laut Patientinnenakte wurden ihnen bei der Anmeldung die Patientinneninformation mit Einwilligungserklärung und der Fragebogen zur Durchsicht und gegebenenfalls zum Ausfüllen des Fragebogens während der Wartezeit mitgegeben. Nach einem Informations- und Aufklärungsgespräch hinsichtlich der Teilnahme an der Studie durch den Arzt, wurden im Falle der Bereitschaft zur Teilnahme sowohl der

Abstrich vom Zervikalkanal als auch die periphere venöse Blutabnahme durchgeführt. Ein Exemplar der Patientinneninformation mit Einwilligungserklärung wurde der Probandin zur nochmaligen Durchsicht und für den Fall später auftretender Fragen mit nach Hause gegeben. Der Fragebogen und die Patientinneninformation mit Einwilligungserklärung wurden für die Datenanalyse mit einem anonymen Zahlencode versehen. Anschließend wurden die Proben umgehend per Versand an das Labor für Medizinische Virologie und Infektionsserologie des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der MUG weitergeleitet.

2.5 Probenanalyse

2.5.1 Direkter Erregernachweis: PCR

Die Durchführung des direkten Erregernachweises erfolgte im Labor für molekulare Erregerdiagnostik des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der MUG jeweils umgehend nach dem Einlangen der Abstrichproben. Es wurde der kommerzielle Test cobas® 4800 CT/NG der Firma Roche mit den dazu gehörigen Geräten cobas x 480 Instrument und cobas z 480 Analyzer verwendet und ausschließlich Probenmaterial aus den vom Hersteller validierten cobas® PCR Abstrichprobenkits für Frauen getestet. Als Basis für die folgende Beschreibung des Test diente die dem Produkt beigelegte Informationsbroschüre „cobas® 4800 CT/NG Test IN-VITRO-DIAGNOSTIKUM“ der Firma Roche.

Die wesentlichen Verfahrensschritte des Test sind die automatisierte Probenvorbereitung, die Amplifikation der Ziel-DNA-Sequenz und die Echtzeitdetektion der fluoreszenzmarkierten Oligonukleotid – Detektionssonden (Real-time PCR). Auf dem cobas x 480 Instrument erfolgt zunächst vollautomatisch die Lysierung des Probenmaterials und die Isolierung und Reinigung der dadurch freigesetzten Nukleinsäuren.

Für die Amplifikation der Ziel-DNA-Sequenz von *C. trachomatis* werden die vorbereiteten Proben in ein Amplifikationsgemisch gegeben, welches Primerpaare und Sonden enthält. Das Reaktionsgemisch wird im Thermocycler cobas z 480 erwärmt, was die Trennung der doppelsträngigen DNA zur Folge hat und die Zielsequenzen für die Primer freilegt. Diese lagern sich beim Abkühlen an die Ziel-

DNA von *C. trachomatis* an und werden mit Hilfe einer thermostabilen Polymerase entlang der Zielmatrizen zu einer doppelsträngigen DNA verlängert. Die nun vorliegende Kopie der *C. trachomatis* DNA-Zielsequenz nennt man Amplifikat. Der Prozess wird bis zum Erreichen der in der Software festgelegten Zyklenanzahl wiederholt.

Für die Echtzeitdetektion werden die doppelsträngigen Amplifikate laufend zu Einzelsträngen denaturiert und es lagern sich komplementär zur freigelegten DNA-Sequenz spezifische fluoreszenzmarkierte Oligonukleotidsonden an (= Hybridisierung). Diese Sonden emittieren Fluoreszenzfarbstoffe deren Intensität in Echtzeit photometrisch gemessen wird. Da die Emissionsintensität bei jedem Zyklus zunimmt, wird somit die Akkumulation der PCR-Produkte dokumentiert.

Die Zugabe aller nötigen Reagenzien, Kontrollen und Kontrollverdünnungen wird während des gesamten automatisierten Ablaufs mit Hilfe des Softwareassistenten des Herstellers überwacht. Die gesamte Testvalidierung wird von der cobas® 4800 Software bestimmt und die Ergebnisse wie in Tabelle 1 dargestellt, interpretiert. In einer aktuellen Studie zur Evaluierung des Tests wird die Spezifität mit 100% und die Sensitivität mit 92% angegeben (49).

Tabelle 1: Ergebnisbewertung C. trachomatis – PCR; Quelle: Produktbroschüre

Ergebnisdarstellung des Geräts	Interpretation und Angabe der Ergebnisse
CT POS	CT-positiv: Probe ist positiv für CT-DNA
CT NEG	CT-negativ: CT-DNA (sofern vorhanden) konnte nicht nachgewiesen werden
INVALID	CT ungültig: CT-Ergebnis ungültig. Testwiederholung empfohlen.

2.5.2 Indirekter Erregernachweis: Serologie

Nach dem Einlangen der Proben im Labor wurden diese umgehend zentrifugiert, das Serum abpipettiert und anschließend bei - 20°C gelagert. Vor der Testdurchführung wurden die Proben bei 7 – 8°C über 12 Stunden aufgetaut.

Der Nachweis der chlamydialen Antikörper IgG, IgA und des cHSP60-IgG erfolgte mit dem Chlamydia trachomatis ELISA plus der Firma medac Diagnostika.

In die mit *C. trachomatis*-spezifischem, synthetischem Peptid bzw. rekombinantem cHSP60 beschichteten Mikrotiterplatten wurden die nach Herstellerangaben verdünnten Sera gegeben. Die Inkubation, das Waschen der Platten und die photometrische Auswertung erfolgten als automatisierter Gesamtarbeitsablauf im Gerät BEP®III System der Firma Siemens.

Bei Vorliegen *C. trachomatis*-spezifischer Antikörper im Patientenserum, binden diese dabei zunächst an das Antigen der Mikrotiterplatte. Die so gebundenen Antikörper werden nun an enzymmarkierte (Peroxidase) Antihuman – Ak gekoppelt und durch Inkubation mit TMB - Substrat positive Proben blau gefärbt. Nach dem Stoppen der Reaktion durch Schwefelsäure kommt es zum Farbumschlag von blau zu gelb und es erfolgt die photometrische Messung der Extinktion. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des verwendeten Testprinzips.

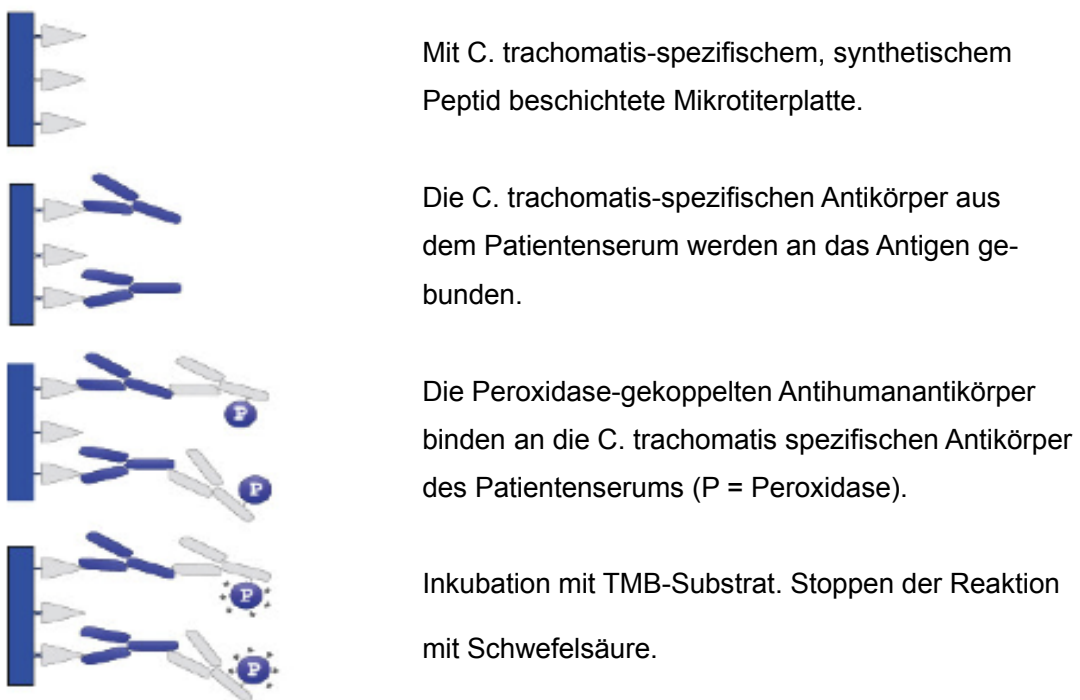


Abbildung 3: Testprinzip des verwendeten ELISA; Mit freundlicher Genehmigung von medac Diagnostika; Modifizierte Darstellung aus der Produktbroschüre;

2.5.2.1 Testbeurteilung

Das Testergebnis wird quantitativ in der Einheit AU/ml angegeben. Die Grenzwerte sind in Tabelle 2 dargestellt.

*Tabelle 2: Ergebnisbewertung C. trachomatis – Serologie;
Quelle: Produktbroschüre;*

	IgG + IgA	cHSP60-IgG
	AU/ ml	AU/ml
Cut-off	25	1
Positiv	> 28	> 1,1
Grenzwertig	22 - 28	0,9 – 1,1
Negativ	< 22	< 0,9

Die Testqualität des Chlamydia trachomatis ELISA plus für die Detektion von chlamydialem IgG und cHSP60-IgG wurde in einer vor kurzem veröffentlichten Studie, die fünf kommerziell verfügbare Tests verglich, bewertet. Die Spezifität wird darin für chlamydiales IgG mit 96,9%, für cHSP60-IgG mit 87,4% und die Sensitivität mit jeweils 93,3% angegeben (15).

Für chlamydiales IgA liegen Spezifität und Sensitivität laut den Angaben in der Produktbroschüre des Herstellers bei jeweils 97,0% (48).

2.6 Fragebogen

Als Ergänzung zu den erhobenen Daten wurden alle Studienteilnehmerinnen gebeten einen Fragebogen (siehe Anhang) mit vier Fragen wahrheitsgemäß zu beantworten. Gefragt wurde nach dem höchsten Bildungsabschluss mit den Antwortmöglichkeiten Hauptschulabschluss, Lehrabschluss, Matura oder Hochschulabschluss. Die Frage nach dem Ehestand und ob jemals ein STD festgestellt worden war konnte mit ja oder nein beantwortet werden und in der letzten Frage sollte die Anzahl der Sexualpartner in den vergangenen 12 Monaten als Zahl angegeben werden.

Wie schon im Epidemiologieteil der Arbeit dargelegt, sind diese Faktoren wesentlich bei der Beurteilung des Risikoprofils des untersuchten Kollektivs und verbessern die Einordnung des Studienergebnisses beim Vergleich mit Kollektiven anderer Untersuchungen.

2.7 Datenerhebung und Statistik

Die in dieser Diplomarbeit verwendeten Daten wurden auf unterschiedliche Weise erhoben. Die Ergebnisse der serologischen Laboruntersuchungen aller Studienteilnehmerinnen und des direkten Erregernachweises (PCR) der Kontrollprobandinnen wurden direkt im Anschluss an die Testdurchführung im Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin mittels PAWS (ehemals SPSS) in einer anonymisierten Tabelle erfasst. Der direkte Erregernachweis (PCR) der Patientinnen der Fallgruppe erfolgte als Routinemaßnahme und unabhängig von der Studie im Rahmen der Unfruchtbarkeitsabklärung im Labor der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH Graz mit Hilfe des kommerziellen PCR - Verfahren „APTIMA Combo 2[®] Assay“ der Firma Gen-Probe durchgeführt. Die Ergebnisse des Tests, die klinischen Befunde und Diagnosen, sowie allgemeine Daten der Patientinnen der Fallgruppe wurden den Patientinnenakten in der reproduktionsmedizinischen Ambulanz des LKH Graz, sowie dem MEDOCS und dem ambulanz-eigenen Programm „Endo“ entnommen und vor Ort direkt ebenfalls mittels PAWS in einer anonymisierten Tabelle erfasst. Die Daten aus den ausgefüllten Fragebögen wurden ebenfalls mittels PAWS in einer anonymisierten Tabelle erfasst. Die klinischen Daten zum Zeitraum seit der Geburt des letzten Kindes und der Gesamtzahl der bisherigen Geburten, welche für die Kontrollgruppe erhoben wurden, stammen aus der ordinationsinternen Dokumentation und wurden der Studienleiterin mittels Word – Tabelle von den behandelnden niedergelassenen Gynäkologinnen übermittelt und wie die übrigen Daten mittels PAWS in einer anonymisierten Tabelle erfasst.

Alle erfassten Daten wurden zu einem Datensatz zusammengefügt und die statistische Auswertung erfolgte anschließend ebenfalls mittels PASW in der Version 18.0.3.

Die Datenanalyse erfolgte zunächst mittels deskriptiver Statistik. Anschließend wurden die Infektionshäufigkeiten der Studiengruppen mittels Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Außerdem wurde getestet, ob Korrelationen bzw. Konkordanzen zwischen den Ergebnissen der Serologie und den übrigen ermittelten Daten mittels Spearman-Korrelationsanalyse festzustellen sind. Die Erstellung der Tabellen und Abbildungen erfolgte mittels der Programme CALC und WRITER von OpenOffice.org 3.3.0.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenauswertung

3.1.1 Gesamtes Studienkollektiv

Es wurden insgesamt 53 Frauen in die Untersuchung eingeschlossen. Davon gehören 45 (84,91%) der Kontrollgruppe und 8 (15,09%) der Fallgruppe an. Die Kontrollgruppe setzt sich aus 34 Probandinnen (75,55%) einer gynäkologischen Kassenordination in Weiz und 11 Probandinnen (24,45%) einer gynäkologischen Wahlarztordination in Graz zusammen. Auf das gesamte Studienkollektiv bezogen sind damit 8 von 53 Studienteilnehmerinnen (15,1%) Patientinnen der reproduktionsmedizinischen Ambulanz des LKH Graz, 34 von 53 Studienteilnehmerinnen (64,2%) Probandinnen aus einer Kassenordination in Weiz und 11 von 53 Studienteilnehmerinnen (20,8) Probandinnen aus einer Wahlarztordination in Graz.

Die teilnehmenden Frauen waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 24 und 39 Jahre alt, wobei der Altersdurchschnitt bei $31,7 \pm 4,41$ (Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD)) Jahren lag. Der Altersdurchschnitt in der Kontrollgruppe liegt mit $31,33 \pm 4,28$ (MW \pm SD) Jahren leicht unter dem der Fallgruppe mit $33,75 \pm 4,86$ (MW \pm SD) Jahren. Es wurden insgesamt 54 Frauen zur Teilnahme an der Studie eingeladen, von denen 53 (98,15%) zustimmten und eine Patientin (1,85%) (aus der Fallgruppe) nicht teilnehmen wollte. Die Zusammensetzung des Studienkollektivs ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

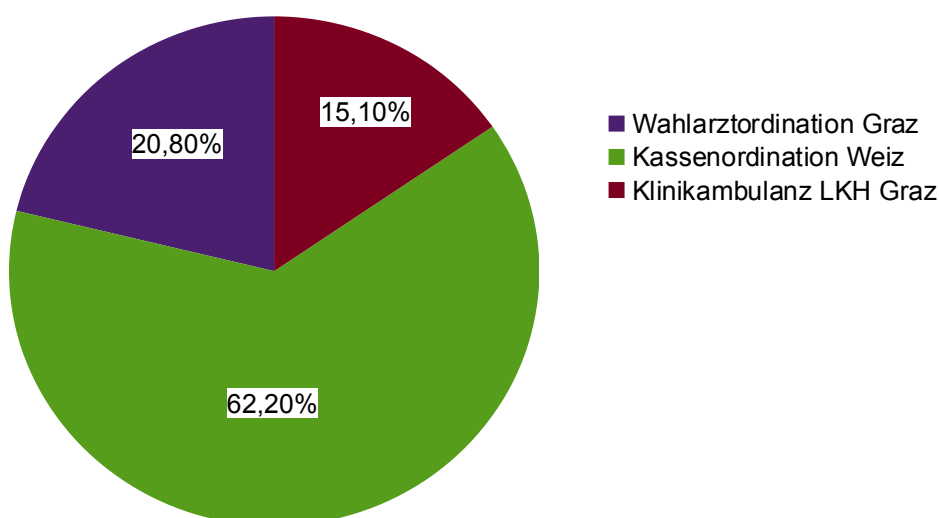


Abbildung 4: Herkunft des Studienkollektivs

3.1.2 Kontrollgruppe

Alle Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe haben im Zeitraum zwischen 0 und 18 Monaten (MW $5,28 \pm 4,61$ SD Monate) vor dem Untersuchungszeitpunkt ein Kind geboren und hatten im Mittel insgesamt $1,60 \pm 0,72$ (MW \pm SD) Kinder geboren.

3.1.3 Fallgruppe

Bei allen Teilnehmerinnen der Fallgruppe wurden im Rahmen der Unfruchtbarkeitsabklärung unterschiedlich stark ausgeprägte tubare Pathologien festgestellt.

Bei allen Fällen liegt ein uni- oder bilateraler Tubenverschluss oder eine eingeschränkte Durchgängigkeit einer oder beider Tuben vor. In 2 der 8 Fälle (25%) wurden peritubare Adhäsionen festgestellt. In einem Fall lag ein Status post unilateraler Salpingektomie vor. Bei der Hälfte der Patientinnen liegen 2 oder mehr unterschiedliche Pathologien vor. Bei 7 der 8 Patientinnen (87,5%) wurde die Chromo-LSK als diagnostisches Verfahren eingesetzt, in einem Fall (12,5%) die RNHSG und in einem Fall (12,5%) die HSKS. Bei einer der Patientinnen kamen sowohl die Chromo-LSK als auch die HSKS zum Einsatz.

Art und Häufigkeit der einzelnen Pathologien und das verwendete diagnostische Verfahren sind in Tabelle 3 dargestellt. In 7 der 8 Fälle (87,5%) handelt es sich um primäre Sterilität und in einem der 8 Fälle (12,5%) um sekundäre Sterilität.

Tabelle 3: Tubare Pathologien in der Fallgruppe

Tubare Pathologie und verwendetes diagnostisches Verfahren	Befundanzahl/ Anteil betroffener Patientinnen
Eingeschränkte/stark eingeschränkte Durchgängigkeit (LAP) gesamt unilateral bilateral	 3/ 37,5% 2 1
Proximaler Verschluss gesamt unilateral(LAP) bilateral (RNHSG) bilateral (LAP)	 3/ 37,5% 1 1 1
Peripherer Verschluss gesamt unilateral (LAP/ HSKS) bilateral	 4/ 50% 3 1
St. p. Salpingektomie unilateral (LAP)	1/ 12,5%
Peritubare Adhäsionen (LAP) gesamt unilateral bilateral	 2/ 25,0% 1 1
Multiple Pathologien	4/ 50,0%

3.1.4 Direkter Erregernachweis (PCR)

Das Testergebnis aller untersuchter Proben ist negativ. Der direkte Erregernachweis mittels PCR wurde bei 51 der 53 Teilnehmerinnen (96,23%) durchgeführt und bei 2 Teilnehmerinnen (3,77%) nicht durchgeführt.

3.1.5 Indirekter Erregernachweis (Serologie)

Aus den Serumproben der Studienteilnehmerinnen wurden die antichlamydialen Marker IgG, IgA und cHSP60-IgG bestimmt. IgG wurde in der Fallgruppe bei 2 von insgesamt 8 Proben (25%) und in der Kontrollgruppe bei 4 von insgesamt 45 Proben (8,9%) nachgewiesen. IgA wurde in beiden Gruppen jeweils einmal (12,5% von insgesamt 8 Proben bzw. 2,2% von insgesamt 45 Proben) nachgewiesen. Beide IgA-positiven Proben waren auch positiv für IgG. Von den 6 IgG-positiven

Proben 2 (33,3%) auch positiv für IgA. cHSP60-IgG wurde in der Fallgruppe bei 3 von insgesamt 8 Proben (37,5%) und in der Kontrollgruppe bei 5 von insgesamt 45 Proben (11,1%) nachgewiesen. In 5 der 8 cHSP60-IgG-positiven Proben (62,5%) wurde keiner der beiden anderen serologischen Marker nachgewiesen. In 3 von 8 der cHSP60-IgG-positiven Proben (37,5%) wurde zusätzlich IgG und/ oder IgA nachgewiesen. In einer Probe (aus der Kontrollgruppe) (1,9% von 53) konnten alle drei serologischen Marker IgG, IgA und cHSP60-IgG nachgewiesen werden. Der indirekte Erregernachweis wurde bei allen 53 Teilnehmerinnen (100%) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 5 zusammenfassend dargestellt.

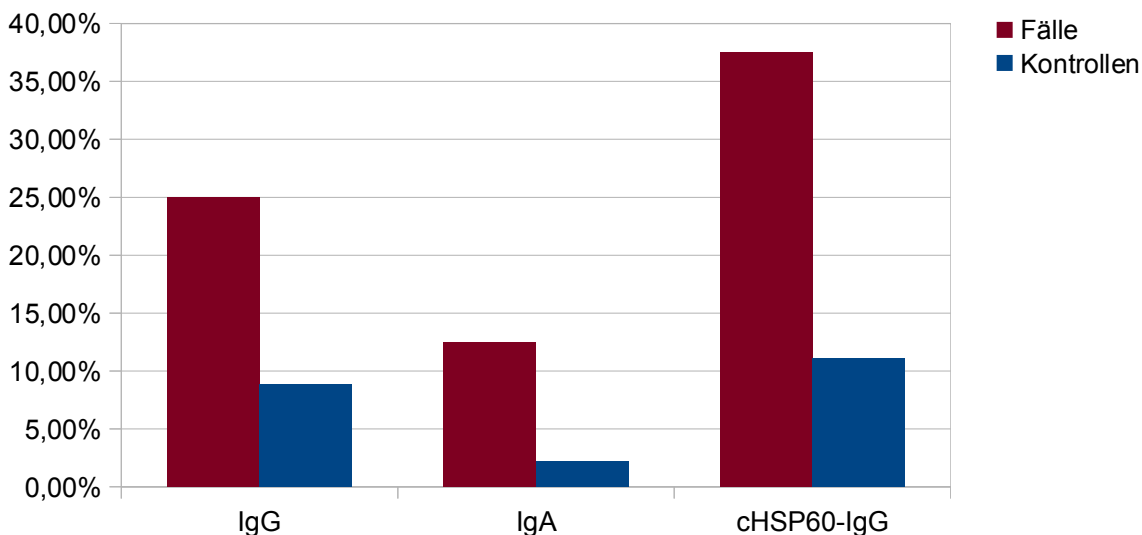


Abbildung 5: Anteil seropositiver Proben in beiden Studiengruppen

Tabelle 4: Serumproben mit positivem Antikörpernachweis

Parameter	Kontrollgruppe (n=45)	Fallgruppe (n=8)	Gesamt (n=53)
IgG	4 (8,9%)	2 (25,0%)	6 (11,3%)
IgA	1 (2,2%)	1 (12,5%)	2 (3,8%)
cHSP60-IgG	5 (11,1%)	3 (37,5%)	8 (15,1%)

3.1.6 Fragebogen

Der ergänzende Fragebogen evaluiert sozioökonomische Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und Risikofaktoren für genitale Chlamydieninfektionen. Er wurde von 49 der insgesamt 53 Teilnehmerinnen (92,5%) ausgefüllt und von 4 Teilnehmerinnen (7,5%) nicht ausgefüllt. In den ausgefüllten Fragebögen gaben sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe die meisten Studienteilnehmerinnen einen Lehrabschluss als höchsten Bildungsabschluss an (3-mal/50,0% bzw. 20-mal/46,5%). In der Kontrollgruppe wurde Matura am zweithäufigsten angegeben (10-mal/23,3%), gefolgt von Hauptschulabschluss (8-mal/18,6%) und Hochschulabschluss (15-mal/1,6%). In der Fallgruppe gab jeweils 1 Patientin (16,1%) Matura, Hauptschulabschluss und Hochschulabschluss als höchsten Bildungsabschluss an. Die Verteilung der höchsten Bildungsabschlüsse in den beiden Studiengruppen sind in Abbildung 6 dargestellt.

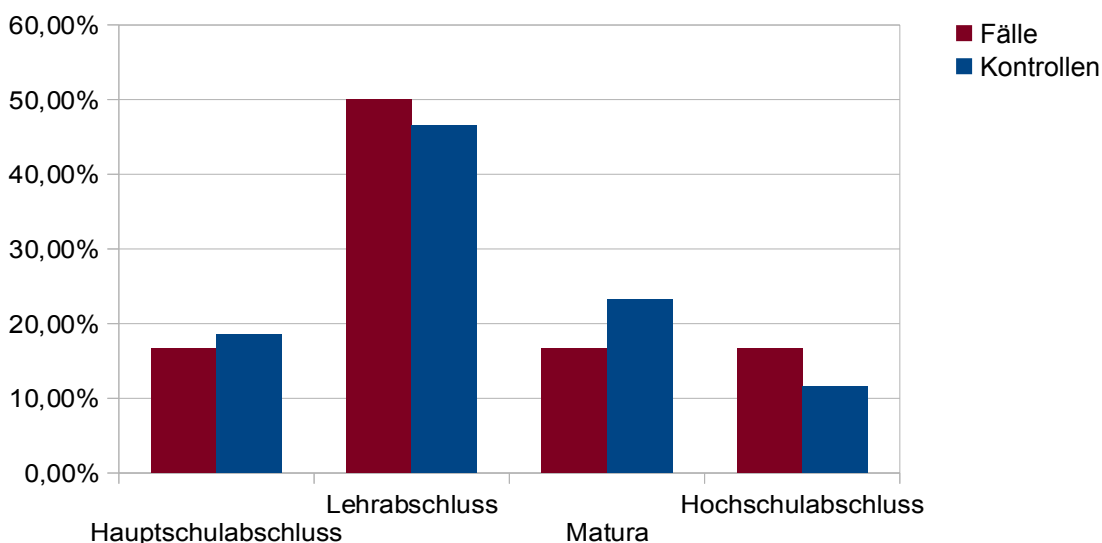


Abbildung 6: Höchste Bildungsabschlüsse des Studienkollektivs

Die Frage nach dem Ehestand beantworteten in der Fallgruppe 4 Teilnehmerinnen (66,7%) mit „ja“ und 2 (33,3%) mit „nein“. In der Kontrollgruppe sind 27 Probandinnen (62,8%) verheiratet und 16 (37,2%) nicht verheiratet. In beiden Studiengruppen gab jeweils eine Teilnehmerin (16,7% von 6 bzw. 4,3% von 43) an, dass bei ihr schon einmal ein STD festgestellt worden war und 5 von insgesamt 6 (83,3%) in der Fallgruppe bzw. 42 von insgesamt 43 (95,7%) in der Kontrollgruppe verneinten dies. Insgesamt gaben also 2 von 49 Probandinnen (4,1%) an, dass bei ihnen schon einmal ein STD festgestellt worden war. Alle

Studienteilnehmerinnen, die den Fragebogen ausfüllten, gaben an, einen einzigen Sexualpartner in den vergangenen 12 Monaten gehabt zu haben.

3.2 Vergleichende Datenanalyse

In der Fallgruppe wurden alle serologischen Marker häufiger nachgewiesen als in der Kontrollgruppe. Die Prüfung der Häufigkeitsunterschiede mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ergab jedoch für keinen der drei Marker eine statistische Signifikanz (IgG: $p=0,185$; IgA: $p=0,160$; cHSP60-IgG: $p=0,055$). Mit Hilfe der Spearman-Korrelationsanalyse wurde geprüft, ob der serologische Status mit der Zugehörigkeit zu einer der beiden Studiengruppen korreliert. Es konnte keine relevante Korrelation festgestellt werden (Korrelationskoeffizienten: IgG: 0,182, IgA: 0,193, cHSP60-IgG: 0,264). Die Nullhypothese, dass es statistisch keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen den beiden Studiengruppen im Bezug auf eine Infektion mit *C. trachomatis* gibt, kann auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ nicht verworfen werden. In anderen Worten ausgedrückt bedeutet dies, dass die Infektionshäufigkeiten in den beiden Studiengruppen ähnlich hoch sind.

Es wurde außerdem geprüft, ob die serologischen Marker bei den Probandinnen konkordant auftreten. Mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman konnte ein signifikant häufiges gemeinsames Vorkommen der Marker IgG und IgA (Korrelationskoeffizient = 0,544, $p = 0,01$) und der Marker IgG und cHSP60-IgG (Korrelationskoeffizient = 0,348, $p = 0,05$) festgestellt werden. Zwischen dem Auftreten der Marker IgA und cHSP6-IgG wurde keine signifikante Korrelation festgestellt.

Bei der Suche nach Einflussfaktoren auf den serologischen Status der Teilnehmerinnen wurde getestet, ob zwischen dem höchsten Bildungsabschluss, einer Vorgeschichte mit STD, dem Ehestand, der Zugehörigkeit zu Wahl- oder Kassenordination und dem serologischen Infektionsstatus mit *C. trachomatis* ein Zusammenhang hergestellt werden kann. Der Vergleich des Auftretens seropositiver Proben in den Bildungsgruppen Hauptschulabschluss, Lehrabschluss, Matura und Hochschulabschluss mit Hilfe des Chi-Quadrattests ergab für keinen der drei serologischen Marker einen signifikanten Unterschied (p für IgG = 0,680, p für IgA = 0,317, p für cHSP60-IgG = 0,695). Das bedeutet, dass es zwischen den einzelnen Bildungsgruppen keine signifikanten Unterschiede im Auftreten serologischer Marker gegen *C. trachomatis* gibt.

Es wurde weiters geprüft, ob Probandinnen mit einer Vorgeschichte mit STD signifikant häufiger antichlamydiale Antikörper vorweisen als Probandinnen ohne Vorgeschichte mit STD. Von den insgesamt 49 Probandinnen, die den Fragebogen ausfüllten, gaben 47 (95,9%) an, dass bei ihnen noch nie ein STD festgestellt worden war und zwei (4,1%) Probandinnen gaben an, dass bei ihnen schon einmal ein STD festgestellt worden war. Von den zwei Probandinnen mit einer bekannten Vorgeschichte mit einem STD war eine (50%) seropositiv für IgG und von den 47 Probandinnen ohne bekannter Vorgeschichte mit STD waren 4 (8,5%) seropositiv für IgG und/ oder IgA. Unter allen Frauen, die die Frage zur Vorgeschichte mit STD beantwortet haben (49 von 53 bzw. 92,5%) wurden bei 5 (10,2%) IgG und/oder IgA nachgewiesen, jedoch gaben nur 2 (4,1%) an, wissentlich schon einmal ein STD gehabt zu haben. Damit hatten 3 von insgesamt 5 Frauen (60%) mit nachgewiesenem IgG und/ oder IgA in ihrer Vorgeschichte eine Infektion mit *C. trachomatis* ohne dies zu wissen. Mit Hilfe der Spearman Korrelationsanalyse wurde berechnet, dass es eine positive, jedoch gering ausgeprägte Korrelation (Korrelationskoeffizient: 0,271; 2-seitige Signifikanz der Korrelation: 0,059) gibt zwischen dem Merkmal anamnestisch schon einmal ein STD gehabt zu haben und dem Merkmal IgG und/ oder IgA gegen *C. trachomatis* im Blut zu haben.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den Faktoren höchster Bildungsabschluss, Vorgeschichte mit STD, dem Ehestand und der Zugehörigkeit zu einer der beiden Studiengruppen gibt. Für keinen der durchgeführten Tests wurde ein signifikantes Ergebnis festgestellt. (Höchster Bildungsabschluss: $p = 0,972$; STD: $p = 0,096$; Ehestand: $p = 0,854$). Das bedeutet, dass auf Basis dieser Daten die Faktoren höchster Bildungsabschluss, einer Vorgeschichte mit STD und der Status verheiratet zu sein keinen Einfluss darauf haben, ob eine Frau eine Tubensterilität hat oder nicht. Ebenfalls mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde geprüft, ob die Probandinnen der beiden Studiengruppen signifikant unterschiedlich hohe Bildungsabschlüsse haben. Die Berechnung ergab, dass die beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der höchsten Bildungsabschlüsse aufweisen ($p=0,972$).

4 Diskussion

Ein Ziel unserer Studie war die Erhebung erster Daten zur Prävalenz genitaler Chlamydieninfektionen bei Frauen in der Steiermark. Der Begriff Prävalenz muss in diesem Zusammenhang etwas genauer erklärt werden, denn wir betrachten zwei unterschiedliche Prävalenzen: Einerseits geht es um die Prävalenz akuter *C. trachomatis* – Infektionen zum Zeitpunkt der Untersuchung, welche mittels direktem Erregernachweis (PCR) ermittelt wurde. Davon zu trennen ist die Prävalenz antichlamydialer serologischer Marker als Maß für die Häufigkeit chronischer/ persistierender bzw. länger zurückliegender Infektionen.

4.1 Prävalenz akuter und chronischer genitaler Chlamydieninfektionen

In unserer Untersuchung wurde bei keiner der insgesamt 53 Studienteilnehmerinnen chlamydiale DNA im Zervixabstrich bzw. Urin nachgewiesen. Dies schließt, auf Grund der höchst sensitiven PCR, eine akute Infektion an den beiden häufigsten Manifestationsorten Zervix und Urethra praktisch aus. Eine akute Infektion der Tuben, des Endometriums oder eine peritoneale Beteiligung kann jedoch mit dieser Methode nicht ausgeschlossen werden.

Entsprechend den zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten vornehmlich aus Deutschland erwarteten wir eine Prävalenz von 1 – 4% sowohl für die Gruppe unfruchtbarer (Fallgruppe) als auch für die Gruppe fruchtbarer Frauen (Kontrollgruppe) (26). Bei insgesamt 53 untersuchten Frauen ist daher eine Prävalenz von 0% in der Stichprobe statistisch gesehen nicht überraschend. Auf Grund der kleinen Stichprobe ist eine Übertragung dieses Ergebnisses auf ein großes unselektiertes Kollektiv kritisch zu betrachten. Dennoch legt es die Vermutung nahe, dass in der Steiermark mit einer insgesamt niedrigen Prävalenz akuter genitaler Chlamydieninfektionen bei Frauen zu rechnen ist.

Im Rahmen unserer Studie wurden Daten zur Charakterisierung des Risikoprofils des Studienkollektivs erhoben. Ein Alter unter 25 Jahren ist statistisch gesehen der wichtigste Risikofaktor für eine Infektion mit *C. trachomatis*. Die Studienteilnehmerinnen sind bis auf 2 Frauen (1,06%), die 24 Jahre alt sind, in der Altersgruppe zwischen 25 und 39 Jahren und stellen damit ein Kollektiv mit geringem Risiko für Neuinfektionen dar. Mehr als ein Sexualpartner oder ein neuer

Sexualpartner in den vorhergehenden 12 Monaten ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor, den unser Studienkollektiv entsprechend den Angaben der Probandinnen im ergänzenden Fragebogen nicht aufweist. Alle der 49 von insgesamt 53 Teilnehmerinnen (92,5%), die den Fragebogen ausfüllten, gaben an, einen einzigen Sexualpartner in den vergangenen 12 Monaten gehabt zu haben. Eine Vorgeschichte mit STD als weiterer Risikofaktor gab in beiden Studiengruppen jeweils eine Patientin an, was bedeutet, dass bei einem Großteil der Teilnehmerinnen (47 bzw. 95,9% von 49) noch nie ein STD festgestellt worden war. Beim Vergleich der Anzahl der Frauen, die anamnestisch schon einmal ein STD hatten (2 von 49 bzw. 4,1%) mit der Anzahl der Frauen, die nachweislich die hochspezifischen antichlamydialen Antikörper IgG und/ oder IgA im Blut haben (5 von 49 bzw. 10,2%) fällt auf, dass tatsächlich der Großteil der seropositiven Frauen (3 von 5 bzw. 60%) Kontakt mit *C. trachomatis* hatten ohne dies zu wissen. Dies bestätigt die Annahme, dass in vielen Fällen von STD die Erkrankung nicht erkannt wird. Statistisch gesehen drückt sich dieser Zusammenhang in einer nur geringen positiven Korrelation zwischen einem anamnestisch bekannten STD und positiven Antikörpern gegen *C. trachomatis* aus (Korrelationskoeffizient = 0,271). Andere STD, wie etwa durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* oder humane Papillomaviren wurden in unserer Studie nicht untersucht, ihre Einbeziehung würde aber die Anzahl der Frauen, die tatsächlich schon Kontakt mit einem STD hatten, noch erhöhen. Ergänzend sollte erwähnt sein, dass trotz anonymisierter Fragebögen möglicherweise nicht alle Frauen, bei denen schon einmal ein STD festgestellt worden war dies aus Scham, Angst oder anderen Gründen auch so im Fragebogen angegeben haben.

Ein weiterer Aspekt, der in mehreren Studien als Risikofaktor genannt wird, ist ein niedriger sozioökonomischer Status. Als Anhaltspunkt für den sozioökonomischen Status der Probandinnen dient in unserer Studie der höchste Bildungsabschluss. Aufgrund der Ergebnisse anderer Untersuchungen war zu erwarten gewesen, dass die Patientinnen der Gruppe mit Unfruchtbarkeit (Fallgruppe) in unserer Studie niedrigere Bildungsabschlüsse vorweisen als die gesunden, fruchtbaren Probandinnen der Kontrollgruppe. Außerdem erwarteten wir, dass die Probandinnen der Wahlarztordination insgesamt höhere Bildungsabschlüsse vorweisen würden als die Probandinnen der Kassenordination. Diese Erwartungen

haben sich nicht bestätigt, was aber auch auf die geringen Stichprobengröße zurückzuführen sein könnte.

Auch wenn sich diese Information in unserer Untersuchung nicht durch statistisch belastbare Daten ausdrücken lässt, ist es wichtig zu erwähnen, dass es sich bei einem Teil der Kontroll-Probandinnen (11 von 45, bzw. 24,4%) um Patientinnen einer Wahlarztordination (Privatpraxis) in Mariatrost handelt. Mariatrost ist einer der wohlhabendsten Stadtteile von Graz und den Zugang zu einer Wahlarztordination haben im Allgemeinen vornehmlich Patientinnen mit höherem ökonomischen Status. Beim zweiten Teil der Kontrollgruppe (34 von 45, bzw. 75,6%) handelt es sich um Patientinnen einer Kassenordination in Weiz, einem Ort mit knapp 10 000 Einwohnern etwa 30 Kilometer von Graz entfernt. Damit handelt es sich um eine ländliche Gegend und bei den Patientinnen dieser Ordination um ein weniger selektiertes Kollektiv. Es wäre interessant herauszufinden, ob sich bei einer deutlich größeren Stichprobe signifikante Häufigkeitsunterschiede bei den höchsten Bildungsabschlüssen ergeben würden.

Ein zweites Ziel der Studie war es herauszufinden, ob es im untersuchten Kollektiv Hinweise für einen Zusammenhang zwischen chronischen genitalen Chlamydieninfektionen und tubaren Pathologien gibt. Stellvertretend für eine chronische Infektion steht der positive Nachweis einer oder mehrerer der serologischen Marker IgG, IgA und cHSP60-IgG. Diese drei hier bestimmten serologischen Marker können aufgrund bestimmter Charakteristika differenziert betrachtet werden. Dies wurde im einleitenden Teil der Arbeit beschrieben und soll hier anhand unserer Ergebnisse nochmals kurz erläutert werden.

Man geht davon aus, dass antichlamydiales IgG einige Wochen nach der Infektion erstmals nachgewiesen werden kann und in den meisten Fällen über Jahre bzw. sogar lebenslang persistiert. Im Falle von antichlamydialem IgA ist anzunehmen, dass es ebenfalls einige Wochen (evtl. etwas früher als IgG) nach der Infektion nachweisbar ist, jedoch nicht so lange persistiert wie IgG. Diese Annahme wird von unseren Ergebnissen gestützt, denn von den insgesamt 6 IgG-positiven Proben sind nur 2 (33,3%) ebenfalls positiv für IgA. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Infektion in den rein IgG-positiven Proben länger zurückliegt als in den Fällen mit beiden positiven Markern.

cHSP60-IgG wurde sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe am häufigsten nachgewiesen. Insgesamt konnte in 8 von 53 Proben (15,1%) cHSP60-IgG nachgewiesen werden. Es handelt sich jedoch bei cHSP60-IgG um einen unspezifischeren Marker als antichlamydiales IgG oder IgA. Der alleinige Nachweis von cHSP60-IgG kann deshalb nicht als sicheres Zeichen für eine zurückliegende Infektion mit *C. trachomatis* gewertet werden. In 5 der insgesamt 8 cHSP60-IgG-positiven Proben (62,5%) waren sowohl IgG als auch IgA negativ. In Kombination mit einem positiven, hochspezifischen IgG oder IgA lässt es jedoch die Vermutung zu, dass es sich um eine länger zurückliegende, jedoch nach wie vor aktive Infektion handelt. In zwei der insgesamt 8 cHSP6-IgG-positiven Proben (25%) wurde zusätzlich IgG nachgewiesen und in einem Fall (12,5%) waren alle drei serologischen Marker positiv.

Der Begriff tubare Pathologien beinhaltet die weiter oben schon genau charakterisierten Arten von Einschränkungen der Tubendurchgängigkeit und Adhäsionen, die als Ursache für die Sterilität anzusehen sind. Das Kriterium für einen Zusammenhang zwischen chronischer genitaler Chlamydieninfektion und tubaren Pathologien ist in unserer Studie eine signifikant höhere Anzahl an seropositiven Teilnehmerinnen in der Studiengruppe mit nachgewiesenen tubaren Pathologien (Fallgruppe) als in der Studiengruppe mit gesunden, fruchtbaren Probandinnen (Kontrollgruppe).

Antichlamydiales IgG als wichtigster serologischer Marker für länger zurückliegende Infektionen wurde in der Fallgruppe in 2 von insgesamt 8 Proben (25%) und in der Kontrollgruppe in 4 von insgesamt 45 Proben (8,9%) nachgewiesen. Antichlamydiales IgA wurde in beiden Gruppen jeweils einmal (12,5% von 8 Proben, bzw. 2,2% von 45 Proben) nachgewiesen. cHSP60-IgG wurde in der Fallgruppe in 3 von insgesamt 8 Proben (37,5%) und in der Kontrollgruppe in 5 von insgesamt 45 Proben (11,1%) nachgewiesen. Es wurden also entsprechend unseren Erwartungen, die auf den Ergebnissen anderer vergleichbarer Studien basieren, alle serologischen Marker in der Fallgruppe mit Tubenpathologien häufiger nachgewiesen als in der Kontrollgruppe der Frauen ohne Tubenpathologien. Die Häufigkeitsunterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Dies bedeutet, dass auf Basis dieser Daten kein Zusammenhang

zwischen positiven serologischen Markern gegen *C. trachomatis* und bestehenden tubaren Pathologien hergestellt werden kann.

Dietrich et al. untersuchten in einer 2010 veröffentlichten und in Wien durchgeführten Studie die selben serologischen Marker wie in unserer Studie an 40 Frauen mit distalen tubaren Pathologien und 162 Frauen mit anderen Sterilitätsursachen (50). Die Anzahl an seropositiven Proben war für IgG, IgA und cHSP60-IgG in beiden Studiengruppen durchgehend höher als in unserem Kollektiv: IgG: 26 von 40 Proben (65,0%) bzw. 16 von 162 Proben (9,9%); IgA: 9 von 40 Proben (22,5%) bzw. 7 von 162 Proben (4,3%); cHSP60-IgG: 34 von 40 Proben (85,0%) bzw. 34 von 162 Proben (21,0%); Damit ist die Gruppe der Frauen mit distalen tubaren Pathologien für alle drei Marker signifikant häufiger seropositiv als die Gruppe mit anderen Sterilitätsursachen.

Diese insgesamt höheren Infektionsraten lassen sich einerseits durch die Einbeziehung von jüngeren und damit unter höherem Infektionsrisiko stehenden Patientinnen (Alter des Studienkollektivs: 20 – 44 Jahre; unsere Studie: 24 – 39 Jahre) erklären. Es sind keine Daten zum sozioökonomischen Status der Teilnehmerinnen der Wiener Studie bekannt, jedoch kann vermutet werden, dass es sich durch das Studiensetting in einer Großstadt unter anderem durch einen hohen Migrantinnenanteil insgesamt um ein Kollektiv mit geringerem sozioökonomische Status handelt, was einige Autoren mit einem höheren Infektionsrisiko verbinden und ein weiterer Grund für die höhere Infektionsrate sein könnte (27). Selbstverständlich darf bei der Analyse der Ergebnisse unserer Studie nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich um ein kleines Kollektiv handelt und die erhobenen Daten zur Infektionshäufigkeit mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Sie lassen nur bedingt Rückschlüsse auf die Infektionshäufigkeiten in einem großen Kollektiv bzw. gar in einer unselektierten Studiengruppe zu.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die erwarteten Unterschiede hinsichtlich der Infektionshäufigkeiten und der höchsten Bildungsabschlüsse zwischen den Studiengruppen nicht bestätigt haben. Die Analyse der Daten hat gezeigt, dass es sich bei unserem Studienkollektiv mit Blick auf Risikofaktoren für genitale Chlamydieninfektionen um eine recht homogene Gruppe handelt. Diese Tatsache könnte eine Erklärung dafür sein, dass auch die

Infektionshäufigkeiten in der Gruppe der Frauen mit Unfruchtbarkeit und in der Gruppe der fruchtbaren Frauen ähnlich sind.

4.2 Limitationen der Studie

- Die größte Limitation der Studie ist die geringe Teilnehmerinnenanzahl. Im Verlauf der Rekrutierung hat sich herausgestellt, dass insbesondere die aus wissenschaftlicher Sicht notwendigen, strengen Kriterien bei der Auswahl der Patientinnen der Fallgruppe die Zahl potentieller Teilnehmerinnen in dieser Gruppe stark reduzieren. Das Erreichen der wünschenswerten Teilnehmerinnenzahl für statistisch belastbare Ergebnisse, wäre nur durch eine deutliche Verlängerung der Studienzeit möglich gewesen, was aber aus organisatorischen Gründen nicht realisierbar war.
- Eine weitere Limitation der Studie ist die Einbeziehung von Teilnehmerinnen für die Fallgruppe mittels zweier diagnostischer Verfahren (HSKS, RNHSG), die nicht dem aktuellen Goldstandard für die Diagnose tubarer Pathologien (Chromo-LSK) entspricht.
- Die Kontrollprobandinnen sind Frauen, die maximal 18 Monate vor der Studienteilnahme (MW 5,28 ± 4,61 SD Monate) ein Kind geboren haben. Dieses Auswahlkriterium lässt mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, dass es sich um fruchtbare Frauen handelt, lässt jedoch keine absolute Sicherheit zu.
- Die Erhebung von Daten bezüglich einer Vorgeschichte mit chronischen Unterleibsbeschwerden und dem Gebrauch von Kontrazeptiva (Art und Dauer der Anwendung, aufgetretene Komplikationen) wäre rückblickend betrachtet eine gute Ergänzung zur Charakterisierung des Studienkollektivs gewesen und ist für zukünftige Studien empfehlenswert.

4.3 Diskussion der Methode

Die für eine Diplomarbeit außergewöhnlich aufwändige Gestaltung des Studiensettings mit der Einbeziehung zweier niedergelassener Fachärzte, einer Ambulanz des LKH Graz und eines Labors ermöglichte die Erhebung von Daten, die es in dieser Form bisher nicht gibt. Die besonderen organisatorischen und fachlichen Herausforderungen bei der Entscheidung für ein neuartiges Studiensetting sind natürlicherweise trotz sorgfältig durchdachtem Konzept im

Vorfeld der Untersuchung mit gewissen Planungsunsicherheiten verbunden. Die neu erworbenen Kenntnisse über spezifische Herausforderungen wie beispielsweise der Mitarbeit von insgesamt etwa 30 Personen, die auf unterschiedliche Weise zum Gelingen der Untersuchungen beigetragen haben, stellen wertvolle Informationen für nachfolgende Studien zu Fragestellungen über genitale Chlamydieninfektionen dar.

Die Einbeziehung niedergelassener Gynäkologen war ein Anliegen bei der Durchführung der Studie besonders im Hinblick auf einen stärkeren Informationsaustausch zwischen Primärversorgung und Universität. Es lässt sich abschließend feststellen, dass die beteiligten niedergelassenen Gynäkologen der Mitarbeit an klinischen Studien sehr positiv gegenüber eingestellt sind und auch der Wunsch nach mehr Kontakt mit dem medizinischem Nachwuchs besteht. Dies kann und sollte als Chance für weitere Studien im niedergelassenen Bereich gesehen werden, da es letztlich einer besseren Patientinnenversorgung zugutekommen könnte.

4.4 Schlussfolgerungen

Alle untersuchten Frauen im Alter von 24 bis 39 Jahren hatten im direkten Erregernachweis ein negatives Testergebnis. Das bedeutet, dass die Prävalenz akuter Infektionen mit *C. trachomatis* in diesem Studienkollektiv 0% beträgt. Es wurden mit der vorliegenden Studie erste Daten zur Verbreitung akuter und chronischer genitaler Chlamydieninfektionen erhoben und das Ergebnis lässt möglicherweise vermuten, dass auch die Prävalenz in einem größeren Kollektiv der Steiermark bzw. Österreich vergleichsweise niedrig ist. Es ist jedoch nötig, Untersuchungen mit einer deutlich größeren Stichprobe durchzuführen, um statistisch belastbare epidemiologische Daten zur Prävalenz der Infektion zu erhalten.

Die kritische Evaluation der aktuellen Literatur zum Thema genitale Chlamydieninfektionen bei Frauen vor dem Hintergrund unserer Studienergebnisse ergibt, dass es zwar Hinweise darauf gibt, dass die Infektion schwerwiegende Folgen für die reproduktive Gesundheit von Frauen haben könnte. Jedoch sind nach wie vor essentielle Fragen zum Verständnis des Infektionsgeschehens und zur Epidemiologie ungeklärt. Es ist nach wie vor nicht bekannt, wie viele Frauen infiziert sind bzw. sich jährlich neu infizieren. Die Anzahl

derjenigen Frauen, die als Folge einer genitalen Chlamydieninfektion schwerwiegende Komplikationen entwickelt und in welchem Zeitraum nach der Erstinfektion dies geschieht ist nach wie vor Gegenstand von Vermutungen. In anderen Worten ausgedrückt: Wir wissen nach wie vor nicht sicher, wie hoch das Risiko ist, durch eine genitale Chlamydieninfektion Unfruchtbarkeit zu entwickeln. Die Einführung eines Früherkennungsprogramms, bei dem junge Frauen und Männer mit hohem Infektionsrisiko einbezogen werden ist grundsätzlich nicht abzulehnen. Aufgrund der bestehenden Wissenslücken, die die Erstellung eines effizienten Früherkennungsmodus (Welches Untersuchungsintervall ist sinnvoll und realisierbar?) erschweren, sollte jedoch das Augenmerk primär auf die Aufklärung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen gerichtet sein.

5 Literaturverzeichnis

1. CDC - STD Surveillance, 2009 - Chlamydia [Internet]. [zitiert 2011 Mai 9]; Available from: <http://www.cdc.gov/std/stats09/chlamydia.htm>
2. Punnonen R, Terho P, Nikkanen V, Meurman O. Chlamydial serology in infertile women by immunofluorescence. *Fertil. Steril.* 1979 Juni;31(6):656-659.
3. Kalwij S, Macintosh M, Baraitser P. Screening and treatment of Chlamydia trachomatis infections. *BMJ.* 2010 Apr 21;340:c1915.
4. Gottlieb SL, Berman SM, Low N. Screening and treatment to prevent sequelae in women with Chlamydia trachomatis genital infection: how much do we know? *J.Infect.Dis.* 2010 Juni 15;201 Suppl 2:S156-67.
5. Schachter J. Overview of Chlamydia trachomatis infection and the requirements for a vaccine. *Rev. Infect. Dis.* 1985 Dez;7(6):713-716.
6. Hof H, Dörris R. Medizinische Mikrobiologie: Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Klinische Infektiologie, Hygiene. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
7. Sweet RL, Gibbs RS. *Infectious Diseases of the Female Genital Tract.* 5. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
8. Debattista J, Timms P, Allan J, Allan J. Immunopathogenesis of chlamydia trachomatis infections in women. *Fertil. Steril.* 2003 Juni;79(6):1273-1287.
9. Peipert JF. Genital Chlamydial Infections. *New England Journal of Medicine.* 2003 Dez 18;349(25):2424-2430.
10. Lanjouw E, Ossewaarde JM, Stary A, Boag F, van der Meijden WI. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS.* 2010 Nov 1;21(11):729-737.
11. Akande V, Turner C, Horner P, Horne A, Pacey A. Impact of Chlamydia trachomatis in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for Practice. *Hum Fertil (Camb).* 2010 Sep;13(3):115-125.
12. Horner P, Boag F. 2006 UK National Guideline for the Management of Genital Tract Infection with Chlamydia trachomatis. 2006;
13. Centers for Disease Control and Prevention. Screening Tests To Detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Infections. 2002;
14. Watson EJ, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh P-A, Stary A, u. a. The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. *J. Med. Microbiol.* 2002 Dez;51(12):1021-1031.

15. Baud D, Regan L, Greub G. Comparison of five commercial serological tests for the detection of anti-Chlamydia trachomatis antibodies. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2010 Juni;29(6):669-675.
16. De Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, Labrousche S, Moraté C, Renaudin H, u. a. [Serologic diagnosis of chlamydial and Mycoplasma pneumoniae infections]. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2006 Okt;64(5):409-419.
17. Petersen EE, Clad A, Pichlmeier U, Böttcher M. The extended Chlamydia trachomatis diagnosis in patients with pelvic inflammatory disease--a better approach for the diagnosis of upper genital tract infections. *Clin. Lab.* 2003;49(5-6):277-281.
18. Tiitinen A, Surcel H-M, Halttunen M, Birkelund S, Bloigu A, Christiansen G, u. a. Chlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. *Hum. Reprod.* 2006 Juni;21(6):1533-1538.
19. Den Hartog JE, Land JA, Stassen FR, Kessels AG, Bruggeman CA. Serological markers of persistent C. trachomatis infections in women with tubal factor subfertility. *Hum.Reprod.* 2005 Apr;20(4):986-990.
20. Cappello F, Conway de Macario E, Di Felice V, Zummo G, Macario AJ. Chlamydia trachomatis infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin. *PLoS Pathog.* 2009 Aug;5(8):e1000552.
21. Gijzen AP. Chlamydia antibody testing in screening for tubal factor subfertility: the significance of IgG antibody decline over time. *Human Reproduction.* 2002 März;17(3):699-703.
22. Clad A, Meyer T. Chlamydien — häufigste Sterilitätsursache der Frau. *Gynäkologe.* 2007 März;40(3):207-217.
23. Komoda T. Kinetic study of antibodies (IgG, IgA) to Chlamydia trachomatis: importance of IgA antibody in screening test for C. trachomatis infection by peptide-based enzyme immunosorbent assay. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2007 Nov;60(6):347-351.
24. Paavonen J. Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: State of the art. *Ann.Med.* 2011 Feb 1;
25. Verein für Prophylaktische Gesundheitsarbeit (PGA). Österreichischer Frauengesundheitsbericht 2010/2011 [Internet]. Linz: Bundesministerium für Gesundheit; 2010. Available from: www.gmb.gv.at
26. De Carvalho Gomes H V-GM. Screening auf urogenitale Chlamydia trachomatis-Infektionen [Internet]. [zitiert 2011 Apr 30]; Available from: <http://www.egms.de/static/en/journals/hta/2005-1/hta000013.shtml>

27. Stuart B, Hinde A. Identifying individuals engaging in risky sexual behaviour for chlamydia infection in the UK: a latent class approach. *J.Biosoc.Sci.* 2010 Jan;42(1):27-42.
28. Stauber M, Weyerstahl T. *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 3. Aufl. Stuttgart: Thieme;
29. Mylonas I, Kirschner W, Weissenbacher T, Gingelmaier A, Weissenbacher E-R, Friese K. Chlamydia-trachomatis-Infektionen - Zeit zum Handeln? *Dtsch med Wochenschr.* 2007 Mai;132(21):1170-1176.
30. Andersen B, Ostergaard L, Olesen F. Lack of evidence to support chlamydia infection screening. *Ugeskr.Laeger.* 2010 Juli 12;172(28):2059-2061.
31. Den Hartog JE, Lardenoije CMJG, Severens JL, Land JA, Evers JLH, Kessels AGH. Screening strategies for tubal factor subfertility. *Human Reproduction.* 2008 Mai;23(8):1840-1848.
32. Gille G. Chlamydia-Trachomatis-Screening: Erfolgreiche Umsetzung steht noch aus. *Dtsch Ärztebl.* 2011;(108(6)):A262-4.
33. Robert Koch Institut. Chlamydiosen (Teil1): Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis RKI Ratgeber für Ärzte [Internet]. Chlamydiosen (Teil 1): Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis Aktualisierte Fassung vom Dezember 2010; Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 12/2001. 2010; Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Chlamydia__Teil1.html
34. Gottlieb SL, Martin DH, Xu F, Byrne GI, Brunham RC. Summary: The natural history and immunobiology of Chlamydia trachomatis genital infection and implications for Chlamydia control. *J.Infect.Dis.* 2010 Juni 15;201 Suppl 2:S190-204.
35. Den Hartog JE, Morre SA, Land JA. Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: Immunogenetic aspects and serological screening. *Hum.Reprod.Update.* 2006 Dez;12(6):719-730.
36. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J.Infect.Dis.* 2010 Juni 15;201 Suppl 2:S134-55.
37. Debattista J. Immunopathogenesis of chlamydia trachomatis infections in women. *Fertility and Sterility.* 2003 Juni;79(6):1273-1287.
38. Neuer A, Spandorfer SD, Giraldo P, Dieterle S, Rosenwaks Z, Witkin SS. The role of heat shock proteins in reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 2000 Apr;6(2):149-159.
39. Kodaman PH, Arici A, Seli E. Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2004 Juni;16(3):221-229.

40. Barrada M, Buxbaum P, Schatten C, Pateisky N, Seiffert M, Strohmmer H, u. a. Hystero-salpingo scintigraphy: a routine investigation in sterile women? Nucl Med Commun. 1995 Juni;16(6):447-451.
41. Geisler WM. Approaches to the management of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2004 Okt;2(5):771-785.
42. Arbeitsgruppe für STD und dermatologische Mikrobiologie der ÖGDV. Leitlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Infections [Internet]. 2009 Nov; Available from: www.oegdv.at
43. Land JA, Van Bergen JE, Morre SA, Postma MJ. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. Hum.Reprod.Update. 2010 Apr;16(2):189-204.
44. Goulet V, de Barbeyrac B, Raheison S, Prudhomme M, Semaille C, Warszawski J, u. a. Prevalence of Chlamydia trachomatis: results from the first national population-based survey in France. Sex.Transm.Infect. 2010 Aug;86(4):263-270.
45. Bohm I, Groning A, Sommer B, Muller HW, Krawczak M, Glaubitz R. A German Chlamydia trachomatis screening program employing semi-automated real-time PCR: results and perspectives. J.Clin.Virol. 2009 Nov;46 Suppl 3:S27-32.
46. Mitteilungsblatt der Medizinischen Universität Graz [Internet]. 2005; Available from: <http://www.meduni-graz.at/services/mitteilungsblatt.html>
47. Weltärztebund. Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki, Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 2004;
48. medac Diagnostika. Chlamydia trachomatis-IgA-ELISA plus medac. 2008;
49. Rockett R, Goire N, Limnios A, Turra M, Higgins G, Lambert SB, u. a. Evaluation of the cobas 4800 CT/NG test for detecting Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Sex Transm Infect. 2010 Nov;86(6):470-473.
50. Dietrich W, Rath M, Stanek G, Apfalter P, Huber JC, Tempfer C. Multiple site sampling does not increase the sensitivity of Chlamydia trachomatis detection in infertility patients. Fertility and Sterility. 2010 Jan;93(1):68-71.

6 Anhang

6.1 Fragebogen

Fragebogen

V1NieChI, 01.12.2010

Code:

Fragebogen

Für die Teilnehmerinnen der Studie zum Thema
Chlamydia trachomatis und Unfruchtbarkeit bei Frauen

Sehr geehrte Patientin!

Um die Aussagekraft der Studie zu verbessern bitten wir sie, die folgenden Fragen wahrheitsgemäß zu beantworten. Dieser Fragebogen wird nicht mit ihrem Namen, sondern nur mit einem anonymen Zahlencode versehen und ihre Angaben werden anonymisiert und ausschließlich für diese Studie verwendet. Es gelten die selben Datenschutzbestimmungen wie sie in der Einwilligungserklärung dargelegt sind.

1. Welcher ist ihr höchster Bildungsabschluss?

- Hauptschulabschluss
- Lehrabschluss
- Matura
- Hochschulabschluss

2. Sind sie verheiratet?

- Ja
- Nein

3. Wurde bei ihnen jemals eine sexuell übertragbare Krankheit festgestellt?

- Ja
- Nein

4. Wie viele Sexualpartner hatten sie in den vergangenen 12 Monaten?

Bitte geben Sie die Anzahl an: _____

Vielen Dank für ihre Teilnahme!

Franziska Niemann: Chlamydia trachomatis und Unfruchtbarkeit bei Frauen

6.2 Patientinneninformation und Einwilligungserklärung

PatientInneninformation¹ und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

Genitale Chlamydia trachomatis - Infektionen bei Patientinnen mit tubarer Sterilität und fruchtbaren Probandinnen

Sehr geehrte Patientin!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Die Ablehnung der Teilnahme hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

1. wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
2. wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
3. wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?

Der Zweck dieser klinischen Prüfung ist herauszufinden, ob es in der Steiermark Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der sexuell übertragbaren Infektion mit der Bakterienart Chlamydia trachomatis und Unfruchtbarkeit gibt.

2. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Diese klinische Prüfung wird an mehreren Orten durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr 140 Personen daran teilnehmen.

Folgende Maßnahme wird ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Eine venöse Blutabnahme

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Prüfung?

Eine bisher unbekannte Infektion mit Chlamydia trachomatis kann erkannt werden und entsprechend behandelt werden, um mögliche Spätfolgen zu verhindern. Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Durch die venöse Blutabnahme kann lokal ein Hämatom (blauer Fleck) entstehen.

5. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

6. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser Klinischen Prüfung gesammelten Daten erwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer/innen und deren Mitarbeiter/innen Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden („personenbezogene“ Daten). Weiters können Beauftragte von in- und ausländischen Gesundheitsbehörden und der zuständigen Ethikkommission der klinischen Prüfung Einsicht in diese Daten nehmen, um die Richtigkeit der Aufzeichnungen zu überprüfen. Diese Personen unterliegen einer gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken in verschlüsselter (nur „indirekt personenbezogener“) oder anonymisierter Form, das heißt, Sie werden nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Die Prüfer/innen und ihre Mitarbeiter/innen unterliegen im Umgang mit den Daten den Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes 2000 in der jeweils geltenden Fassung.

7. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patientin und Teilnehmerin an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Franziska Niemann, Medizinstudentin (Leiterin der Studie)

Ständig erreichbar unter: 0699 81915337 oder
franziska.niemann@stud.medunigraz.at

Name der Kontaktperson: Priv.-Doz. Dr.med.univ. Christoph Koidl (Betreuer der Studie)

Ständig erreichbar unter: 0316 380 7702 oder christoph.koidl@medunigraz.at

Name der Kontaktperson: Ass.-Prof. Dr.med.univ. Johann Auner (Betreuender Frauenarzt)

Ständig erreichbar unter: 0316 385 81077

Name der Kontaktperson: Dr. med. univ. Leo Michelitsch (niedergelassener Gynäkologe)

Ständig erreichbar unter: 03172 4333

Name der Kontaktperson: Dr.med.Monika Schaffer (niedergelassene Gynäkologin)

Ständig erreichbar unter: 03172 4333

8. Einwilligungserklärung

Name der Patientin in Druckbuchstaben:

.....

Geb.Datum: Code:.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung **Chlamydia trachomatis und Unfruchtbarkeit bei Frauen** teilzunehmen.

Ich bin von Frau/ Herrn Dr.ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 4 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten gespeichert werden. Mir ist bekannt, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung Beauftragte der zuständigen Behörden und der Ethikkommission beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen dürfen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....
(Datum und Unterschrift der Patientin)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

7 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Niemann
Vornamen	Franziska Therese
Geburtsdatum	28.12.1984
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Ledig, keine Kinder

Ausbildung

Seit 2005	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
September 2009 – Juli 2010	Studium der Humanmedizin an der Universidad de Valencia/Spanien
Juni 2004	Allgemeine Hochschulreife

Famulaturen und Praktika

Juli, August 2011	8 Wochen Innere Medizin, Evangelische Elisabeth Klinik Berlin
März 2011	5 Wochen Allgemeinmedizin, Lehrpraxis Dr. Jan Hörmann, Lieboch bei Graz
August 2010	3 Wochen Radiologie und Nuklearmedizin, Klinikum Memmingen
Februar 2009	3 Wochen Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Kempten-Oberallgäu
Juli, August 2008	6 Wochen Innere Medizin, Midland Regional Hospital Mullingar/Irland
Februar 2008	3 Wochen Innere Medizin und Onkologie, Universitätsklinikum Graz
August 2007	4 Wochen Allgemein Chirurgie, Krankenhaus der Elisabethinen Graz
August, September 2005	6 Wochen Pflegepraktikum: Pädiatrische Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Persönliche Fähigkeiten und Interessen

Fremdsprachen

1. Englisch	Fließend in Wort und Schrift
2. Spanisch	Fließend in Wort und Schrift
3. Italienisch	Grundkenntnisse in Wort und Schrift

Persönliche Interessen

Sport	Halbmarathon, Skitouren, Volleyball, Bergwandern
Sonstige	Chorsingen, Sprachen (Betreuung von Erasmusstudenten als Mentorin an der MedUni Graz), Reisen