

Mitteilungen

Jahrgang 1, 2/2001



Vorstand:

W. Grisold
(Präsident)

B. Mamoli
(Präsident past)

W. Poewe
(Präsident elect)

E. Auff
(Kassier)

G. Ladurner
(Kassier-Stellvertreter)

F. Aichner
(Sekretär)

E. Ott
(Sekretär-Stellvertreter)

W. Soukop
(Bundesfachgruppenobmann)

M. Ackerl
(Bundesfachgruppenobmann-
Stellvertreter)

Redaktion:

F. Aichner

H.-P. Haring

LNK Wagner-Jauregg

Abteilung Neurologie

Wagner-Jauregg Weg 15

4021 Linz

Tel.: 0732/6921-2131

Fax: 0732/6921-204

E-mail:

Franz.Aichner@wj.lkh.ooe.gv.at

HansPeter.Haring@wj.lkh.ooe.gv.at

Verlag: Krause &

Pachernegg GmbH,

A-3003 Gablitz,

Mozartgasse 10

Druck: Druckerei Bösmüller

Obere Augartenstraße 32

1020 Wien

St. Kiechl

**Chronische Infektionen –
ein Risikofaktor für Arteriosklerose und Schlaganfall?**

Mitt Österr Ges Neurol 2001; 1 (2): 3–4

Homepage:

www.kup.at/

MittOesterrGesNeurol

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Chronische Infektionen – ein Risikofaktor für Arteriosklerose und Schlaganfall?

Bei ca. 50 % aller Patienten mit manifester Arteriosklerose ist keiner der klassischen Gefäßrisikofaktoren nachzuweisen. Auch hat der deutliche Rückgang in der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in westlichen Ländern lange vor der Initiation gezielter Risikopräventionsprogramme eingesetzt. Diese Tatsachen legen nahe, daß neben den klassischen Noxen andere sehr potente Risikofaktoren für vaskuläre Erkrankungen existieren. Als besonders vielversprechende Kandidaten werden (chronische) bakterielle und virale Infektionen gehandelt. Die Ursprünge der Infektionshypothese gehen auf die Mitte des 19. Jahrhunderts zurück und sind eng mit bekannten Namen wie Virchow oder Rokitansky verbunden. Bereits vor der Jahrhundertwende wurde von Gilbert und Lion beim Kaninchen durch Inokulation von Typhusbakterien typische Arteriosklerose erzeugt und somit ein erstes Tiermodell etabliert. Die Erkenntnis der letzten zwei Jahrzehnte, daß chronische (systemische) Inflammation eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Gefäßverkalkung spielt, hat der Infektionshypothese neuen Schwung verliehen, da chronische Infektionen eine wichtige Quelle für diese Inflammation darstellen.

Gut etabliert ist der Einfluß akuter Infektionen auf das Schlaganfallrisiko. Etwa 5 bis 10 % aller Schlaganfälle werden ursächlich mit akuten Infektionen in Zusammenhang ge-

bracht, wobei Mechanismen der Plaquestabilisierung und vorübergehenden Hyperkoagulabilität eine entscheidende Rolle spielen.

Quantitativ wesentlich bedeutsamer sind mögliche Langzeitwirkungen von chronischen viralen und bakteriellen Infektionen auf die Entstehung der Arteriosklerose. Dieses Konzept beruht auf einer Vielzahl unterschiedlicher Studien und Experimente:

1. Arteriosklerose kann tierexperimentell in unterschiedlichen Spezies durch verschiedene virale (Herpesvirus etc.) und bakterielle Erreger (Streptokokken, Chlamydien, Parodontoseerreger etc.) hervorgerufen werden. Durch Verabreichung von Makrolid-Antibiotika konnten die proatherogenen Effekte der bakteriellen Inokulation unterbunden werden.
2. Beim Menschen wurde in zahlreichen seroepidemiologischen Studien der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen einer prominenten Immunreaktion gegen spezifische Keime wie Chlamydien, Helicobacter oder CMV (hohe Antikörpertiter als Hinweis für chronisch persistierende Infekte) und dem Risiko für Arteriosklerose und Schlaganfall erbracht. Die nachgewiesene Assoziation hängt insbesondere vom Ausmaß der durch die Infektion induzierten systemischen Entzündungsreaktion ab. Letztere wird bestimmt durch die Virulenz der jeweiligen Pa-

thogene und durch eine hauptsächlich genetisch determinierte, individuell sehr unterschiedliche Bereitschaft zur Inflammationsreaktion. Einschränkend ist anzuführen, daß die Messung von Antikörpertitern eine nur unzuverlässige Einschätzung über das Vorliegen einer chronischen Infektion zuläßt und bei weitem nicht alle Studien konsistent einen positiven Zusammenhang zeigten.

3. In einigen wenigen Populationsstudien wurde der vermutete Risikofaktor „chronische Infektion“ direkt anhand klinischer Standardkriterien erhoben. In diesen Observationsstudien konnte ein klarer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von chronischen Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) und dem Risiko der Entstehung von Gefäßverkalkungen und Gefäßerkrankungen nachgewiesen werden. Eine rezente, groß angelegte Studie ergab analoge Ergebnisse für alle wichtigen chronischen Infektionen des höheren und mittleren Lebensalters wie chronische Bronchitis, Sinusitis, Asthma und COPD mit Infektexazerbationen, rezidivierenden Harnwegsinfekten sowie chronischen Infekten der Haut und des Gastrointestinaltraktes. Da all diese Infektionen typische und jeweils sehr unterschiedliche Erregerspektren aufweisen, ist anzunehmen, daß mögliche atherogene Effekte kein Spezifikum einzelner Pathogene, sondern vielmehr ein generelles Phänomen chronisch bakterieller und viraler Infektionen darstellt.
4. Der Zusammenhang zwischen Infektionen und Atherogenese ist von überzeugender biologischer Plausibilität. Tatsächlich induzieren verschiedenste infektiöse Mikroorganismen am Endothel und an anderen vaskulären Zellen Veränderungen, die als eindeutig proatherogen einzustufen sind. Hierzu gehört eine direkte Endothelschädigung (Expression von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen, gestörte Vasodilatation, prokoagulatorische Effekte), Lipidakkumulation mit Schaumzellbildung durch Aufregulierung von Scavenger-Rezeptoren, Induktion von Inflammation sowie die Proliferation und Akkumulation glatter Muskelzellen. Kontroversiell diskutiert wird die Möglichkeit einer direkten Infektion der Gefäßwand, die sich hauptsächlich auf den Nachweis z. T. replikationsfähiger Mikroorganismen in arteriosklerotischen Plaques stützt. Wesentlich besser etabliert sind die möglichen Pathomechanismen einer „systemischen Inflammationsreaktion“ und „Kreuz- bzw. Autoimmunität“. In der Vermittlung der endothelschädigenden systemischen Entzündungsreaktion dürften bakterielle Endotoxine und andere toxische Zellwandbestandteile eine wesentliche Rolle spielen. Die vermutete Kreuzreaktivität könnte auf der hohen Strukturhomologie von bakteriellen Heat-Shock-Proteinen (Bestandteil aller Bakterien) und menschlichen Heat-Shock-Proteinen, wie sie an der Oberfläche von gestreßten Endothelien exprimiert werden, basieren. Chronische bzw. rezidivierende Infekte können zu einer Aufregulation dieser spezifischen Immunität und in weiterer Folge zum Zusammenbruch der Autotoleranz führen. Dieses Konzept wird durch zahlreiche epidemio-

logische und experimentelle Studien sowie auch durch ein gut etabliertes Tiermodell unterstützt.

5. Eine rezente Studie belegt, daß die Verabreichung von Makrolid-Antibiotika das Risiko einer Re-Stenose in den ersten Monaten nach koronarer Stentanlage signifikant reduziert, sofern erhöhte Antikörpertiter auf eine chronische Infektion mit Chlamydien hindeuten. Ergebnisse weiterer Interventionsstudien mit Makrolid-Antibiotika sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

Wenngleich all diese Ergebnisse in Summe eine wichtige Rolle von chronischen Infektionen in der Atherogenese sehr wahrscheinlich machen, steht der letztendliche Beweis für diese Hypothese aus. Entsprechend sind Empfehlungen für einen gezielten Einsatz antimikrobieller Therapien mit der primären Zielsetzung einer kardiovaskulären Prävention weit verfrüht. Sehr wohl können jedoch die bisherigen Daten herangezogen werden, um bereits laufende Präventionsprogramme zur Verhinderung chronischer Infektionen (z. B. Mundhygiene als Vorbeugung der Parodontose) inhaltlich bereichern und existente Therapieempfehlungen zu verstärken: Für die meisten chronischen Infektionen des mittleren und höheren Lebensalters existieren Therapieempfehlungen, die meist Antibiotika miteinschließen und primär einer fortschreitenden Organschädigung vorbeugen sollen (z. B. chronische Bronchitis, COPD etc.). Da diese Infektionen häufig nur sehr milde ausgeprägt sind, werden die notwendigen Therapiemaßnahmen oft nicht konsequent durchgeführt.

Ausblick

Zahlreiche kontrollierte Interventionsstudien wurden auf Basis der Infektionshypothese ins Leben gerufen bzw. befinden sich in Planung. Mögliche Strategien inkludieren eine gezielte Eradikation spezifischer Pathogene, den breiten Einsatz von Antibiotika unabhängig vom Nachweis klinischer Infekte sowie die Anwendung antiinflammatorischer Medikamente. Zum Letzteren ist anzuführen, daß die beiden derzeit am häufigsten zur kardiovaskulären Prävention eingesetzten Medikamente, Aspirin und die Statine, antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen.

*A. o. Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl
Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck*

STATE OF THE ART

A. o. Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Kiechl wurde im Juni 2001 der „OTTO-KRAUPP-Preis“ für die beste medizinische Habilitation in Österreich zuerkannt.

