

Michael Rainer Preusch
Dr. med.

Chronische Infektionen als Risikofaktor für zerebrale Ischämien

Geboren am 13. 12. 1975 in Heilbronn
Staatsexamen am 17. 11. 2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Armin J. Grau

Die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren können die Ätiologie zerebraler Ischämien nicht vollständig erklären. Bei einem Teil der Patienten lassen sich keine erkennbaren Schlaganfallursachen finden. Es besteht der Verdacht, dass bis dato unbekannte, bzw. nicht ausreichend berücksichtigte Risikofaktoren in der Pathogenese der Erkrankung eine wesentliche Bedeutung zukommt. In den vergangenen Jahren wurde dem Einfluss chronischer Infektionen auf die vaskuläre Biologie immer mehr Bedeutung beigemessen. Wenn auch nicht alleinig, so scheinen sie zumindest koinzidentuell eine Rolle zu spielen. Für den Myokardinfarkt und den Schlaganfall wurde dies in einigen klinischen Studien gezeigt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Rolle ausgewählter chronischer Infektionen und im Speziellen einer *Helicobacter pylori*-Infektion auf die Entwicklung zerebraler Ischämien untersucht.

In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden 303 Patienten und 286 nach Alter, Geschlecht und Wohnort adjustierte Kontrollpersonen in einem ausführlichen Interview zu Risikofaktoren, Lebensgewohnheiten, sozialem Status, Vorerkrankungen, aktueller Medikation und früheren Infektionen (Mandelentzündung, Nasennebenhöhlenentzündung, Mittelohrentzündung, Bronchitis, Lungenentzündung, gastrointestinale Infekte, Harnwegsinfekte, Hirnhautentzündung, Infektionen der Knochen und des Bindegewebes, Geschlechtskrankheiten) befragt. Mittels apparativer Diagnostik (CT/MRT, EKG, Echokardiographie) wurde die Schlaganfallätiologie in Anlehnung an die TOAST-Kriterien bestimmt. Von 190 Patienten und 229 Kontrollen konnten verwertbare Serumproben erhalten werden welche mittels ELISA auf *Helicobacter pylori* und dessen virulenten Protein CagA untersucht wurden.

In einem univariaten Gruppenvergleich wurden zunächst die gängigen Risikofaktoren und die definierten Parameter „Infektion“ analysiert. Die in dieser Statistik signifikanten Faktoren wurden in ein multivariates Rechenmodell übernommen.

Die univariate Analyse einer bei 54% der Patienten versus 50% der Kontrollen diagnostizierten, positiven *Helicobacter pylori*-Serologie war bei den Patienten nicht signifikant häufiger als bei den Kontrollpersonen ($p=0,36$). Eine positive CagA-Serologie zeigte sich jedoch univariat, als auch im multivariaten Rechenmodell mit einer Odds Ratio von 1,84 (95% KI 1,13-3,00; $p=0,015$) als signifikanter, unabhängiger Risikofaktor. Bezüglich der einzelnen, ätiologischen Schlaganfallsgruppen konnte für CagA-positive Patienten in der logistischen Regressionsanalyse kein signifikantes Ergebnis errechnet werden. Ferner präsentierten sich ein arterieller Hypertonus (OR 2,96; 95% KI 1,76-4,96; $p<0,0001$), eine Raucheranamnese (OR 2,82; 95% KI 1,69-4,71; $p<0,0001$), und ein bereits stattgehabter Schlaganfall, bzw. eine TIA (OR 11,69; 95% KI 4,50-30,35; $p<0,0001$) als Risikofaktor. Eine Ausbildung des Vaters in einem angestellten, bzw. akademischen Beruf konnte mit einer Odds Ratio von 0,47 (95% KI 0,27-0,68; $p=0,013$) als signifikant protektiver Faktor hinsichtlich einer zerebralen Ischämie ermittelt werden..

Eine positive *Helicobacter pylori* – Serologie per se scheint kein unabhängiger Risikofaktor für zerebrale Ischämien zu sein. Eine Seropositivität bezüglich seines virulenten CagA-Proteins präsentierte sich in dieser Studie jedoch als eigenständiger, signifikanter Risikofaktor. Pathophysiologische Erklärungsmodelle zeigen einen Einfluß dieses Proteins sowohl auf die Arterioskleroseentstehung und -progression, als auch auf die Gerinnung. In der univariaten Analyse sind die CagA-Antikörpertiter in allen ätiologischen Schlaganfallsgruppen höher als in der Kontrollgruppe. Nach Adjustierung für die Kovariablen erreicht dieses Risiko das Signifikanzniveau jedoch nicht, was seine Ursache wahrscheinlich in einer zu kleinen Fallzahl hat.

Diese Studie unterstützt die Hypothese eines Zusammenhanges zwischen CagA-positiven *Helicobacter pylori* – Stämmen und zerebralen Ischämien. Ferner scheinen Parameter des sozialen Status, im Speziellen der Beruf des Vaters, das Auftreten solcher Erkrankungen zu begünstigen.