
Aterosklerose og infeksjon – et paradigmeskifte?

KRONIKK

GABRIEL ÅNESTAD

Email: gabriel.anestad@folkehelsa.no

Avdeling for virologi

Statens institutt for folkehelse

Postboks 4404 Torshov

0403 Oslo

TERJE HOEL

Senter for forebyggende medisin

Ullevål sykehus

0407 Oslo

OLAF SCHEEL

Mikrobiologisk avdeling

Buskerud sentralsykehus

3004 Drammen

KIRSTI VAINIO

Avdeling for virologi

Statens institutt for folkehelse

Postboks 4404 Torshov

0403 Oslo

Ved forrige århundreskifte lette man iherdig etter infeksjose årsaker til aterosklerose, men med usikkert resultat. Man erkjente etter hvert at man stod overfor en multifaktoriell sykdom, og kostholdshypotesen ble formet. De siste tiårene har infeksjose agenser fått fornyet interesse. Til tross for stor forskningsaktivitet er det likevel mye usikkerhet knyttet til infeksjoners betydning i forhold til de andre risikofaktorene. Imidlertid skulle forskningen vise at mikroorganismer, og da spesielt

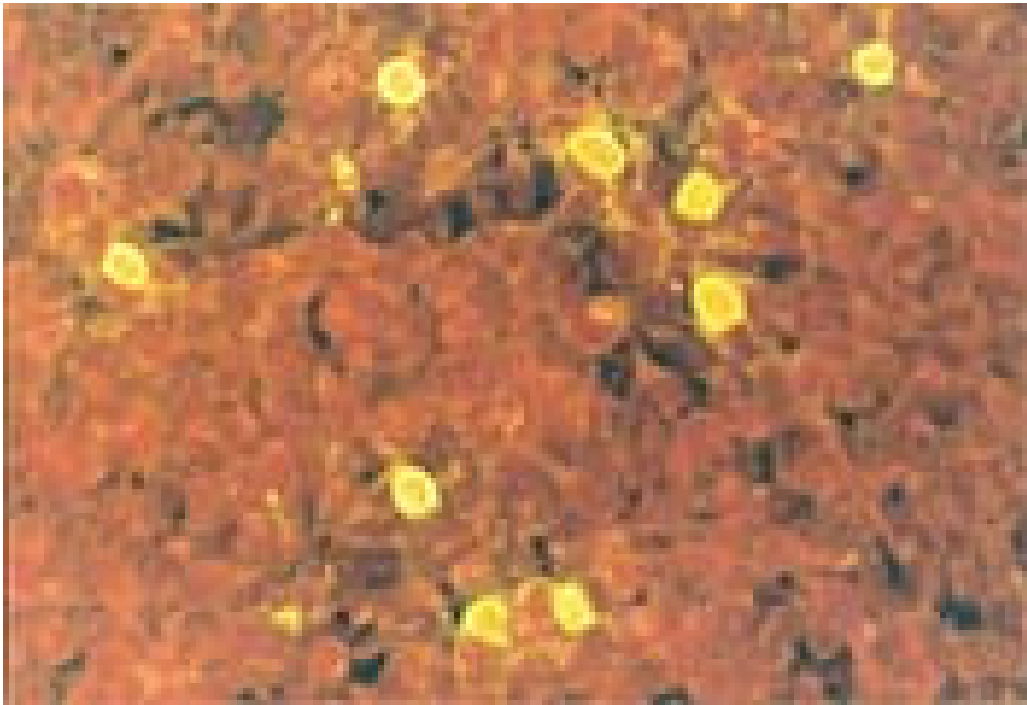
den obligat intracellulære bakterien *Chlamydia pneumoniae*, kan ha en sentral plass i utviklingen av aterosklerose. Likhetsstrekkene mellom aterosklerose og andre infeksjoner som f.eks. tuberkulose er påfallende både med hensyn til mikrobiologi og epidemiologi. Kanskje er det slik at infeksjoners betydning for lidelse og død blant nordmenn nå er større enn noen gang i moderne tid?

I utviklingen av aterosklerose er inflammatoriske prosesser i karveggen, blant annet i form av celleinfiltrater, karakteristiske funn. Samtidig påvises degenerative forandringer i form av lipidavleiring og danning av ateromatøst plakk, som ofte fører til vevsnekrose. Gjennom tidene har man diskutert om disse inflammatoriske prosessene er en følge av, eller årsak til, de degenerative forandringene (1).

Infeksjon og inflammasjon er svært ofte knyttet sammen, og i tiden omkring forrige århundreskifte lette man, på samme måte som man hadde gjort ved tuberkulose og syfilis, med stor iver etter infeksjøs årsaker til aterosklerose. Eksperimentelt kunne man indusere arteriosklerose på forsøksdyr ved intravenøs injeksjon med *Salmonella typhi* og streptokokker (2, 3). Likevel var det i den første halvdel av det forrige århundret en økende skepsis mot infeksjonshypotesen; man erkjente at aterosklerose var en multifaktoriell sykdom hvor blant annet kosthold, røyking og arv hadde stor betydning (1). Kostholdshypotesen ble gradvis formet. Imidlertid ble det så sent som i 1945 publisert et arbeid med tittelen ”Lymphogranuloma venerum as a possible cause of arterio-sclerosis and other arterial conditions” (4). I dette arbeidet hadde forfatterne blant annet anvendt Freis hudtest, og man viste at pasienter med aterosklerose oftere hadde positivt testresultat enn tilsvarende kontrollpersoner. Freis test er i sin opprinnelig form en intradermal injeksjon av varmeinaktivert puss som inneholder chlamydiabakterier aspirert fra abscessinnhold hos pasienter med lymfogranuloma venerum.

Chlamydia pneumoniae

I 1988 vakk et artikkel i *Lancet* til live ”infeksjonshypotesen”. En gruppe finske forskere påviste en sammenheng mellom forhøyede antistofftitre mot *C pneumoniae* og akutt hjerteinfarkt samt utvikling av kronisk hjertesykdom (5). Denne gramnegative bakterien er en vanlig årsak til luftveisinfeksjon (6). Bakterier innen genus *Chlamydia* kjennetegnes ellers ved at de er intracellulære bakterier som kun lar seg dyrke i cellekulturer (fig 1). Noen år senere ble *C pneumoniae* påvist i ateromatøst vev ved elektronmikroskopi, nukleinsyreamplifikasjonstester (PCR) samt immunhistokjemi (7). Intranasal poding på kaniner og mus har ført til aterosklerotiske forandringer i aorta. Ved å føre dyrene med en kolesterolrik diett kunne man forsterke denne effekten, mens samtidig tilsetning av antibiotika (azitromycin) i føret hadde en beskyttende effekt (8, 9). In vitro har man kunnet dyrke *C pneumoniae* i makrofager, glatte muskelceller og karendotelceller (10).



Figur 1 *C pneumoniae* dyrket i cellekulturer (McCoy-celler). Cellene er fiksert 48 timer etter inokulering. Cellene er kontrastfarget og fremstår som et rødlig celledeppe.

Chlamydiabakteriene er samlet i store cytoplasmatiske inklusjonslegemer som ved fluorescensfarging får en gulgrønn farge

Det er uklart hvordan *C pneumoniae* når karveggen. En plausibel forklaring er at bakteriene blir fagocyttert av lungemakrofager i forbindelse med en luftveisinfeksjon for så å vandre via blodbanen i form av ”aktiverte” monocytt eller ved migrasjon av vevsmakrofager. Skumceller i aterosklerotisk vev er omdannede makrofager, og man antar at disse representerer bakterienes målcelle (11). Man tenker seg så at inntrengeren vil initiere en lokal betennelsesreaksjon i karveggen med cytokinfrigjøring og derav følgende karendotelskade. Chlamydiabakterien inneholder et varmesjokkprotein (hsp60), og det kan synes som om dette proteinet har en sentral funksjon i denne betennelsesreaksjonen (12). Flere studier har vist at kronisk infeksjon med *C pneumoniae* er forbundet med en serum-lipidprofil som representerer risiko for akutt hjerteinfarkt (13, 14). Eksperimentelt har man vist at injeksjon av bakterielle endotoksiner påvirker biosyntesen av kolesterol og fordelingen av serum-lipidproteiner hos hamstere (15). Det kan være fristende å trekke paralleller til menneske, men det må presiseres at våre kunnskaper med hensyn til patogenesen fortsatt er høyst mangelfulle.

Andre mikrober

En rekke andre mikrober er satt i forbindelse med utvikling av aterosklerose, blant annet *Helicobacter pylori*, munnhulebakterier, herpes simplex-virus samt cytomegalovirus (1, 12, 16 – 20). Det er imidlertid store divergenser i forskningsresultatene, og foreløpig synes det som om *C pneumoniae* står i en særstilling (12). Man bør vel heller ikke utelukke at til nå ukjente mikroorganismer kan være medvirkende. Det er også mulig at disse ”andre mikroberne” kan være med på å forsterke den aterosklerotiske effekten til infeksjon med *C pneumoniae* (20).

Antibiotikaterapistudier

Et nærliggende spørsmål: Hva betyr infeksjon med *C pneumoniae*, eventuelt også andre infeksjoner, i forhold til de andre risikofaktorene som fettrik mat, røyking og arv?

I 1997 ble det publisert to uavhengige terapistudier hvor man hadde behandlet infarktpasienter med azitromycin og roxitromycin. Begge studiene viste at, sammenliknet med kontrollgruppen, hadde terapigruppen en statistisk signifikant reduksjon i alvorlige komplikasjoner i form av nytt infarkt, ustabil angina pectoris eller død (21, 22). Disse terapistudiene må også sees i sammenheng med en studie av Ridker og medarbeidere (23), som ble publisert noen måneder tidligere. Denne studien viste at mange hjerteinfarktpasienter hadde forhøyede verdier av C-reaktivt protein i opptil tiår før infarkt. C-reaktivt protein er en klassisk infeksjonsparameter, og dette tydet på at infeksjoner er involvert i utviklingen av hjerteinfarkt. Kanskje er det slik at livsstilsfaktorer og genetikk er bidragende årsaksfaktorer, mens et infeksiøst agens må til for at sykdom skal bryte ut (24)? Enkelte antydte også at det økte forbruket av antibiotika med antichlamydiaeffekt kunne ha medvirket til nedgangen i forekomsten av hjerte- og karsykdommer i mange vestlige land de seneste årene (1, 25), samt at forskjeller i forbruk av antibiotika kunne ha hatt innvirkning på de eiendommelige forskjellene i hjerte- og karsykdommer mellom demografisk like land, blant annet det ”franske paradoks” (25).

Usikkerhet

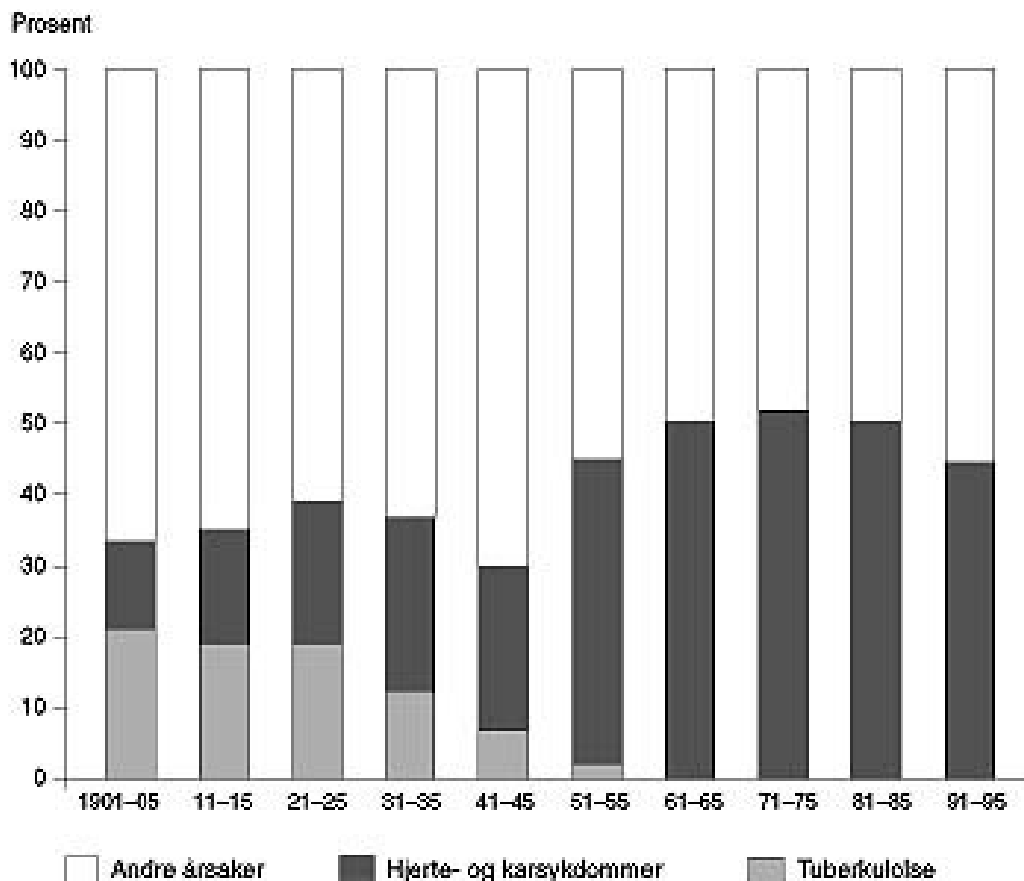
Enkelte senere studier ikke kunnet påvise noen effekt av antibiotika gitt til infarktpasienter (26, 27). Alle terapistudier som har vært publisert til nå har flere svakheter; de har vært utført på pasienter med langt fremskredet hjertesykdom, det har vært små grupper, behandlingstiden har vært kortvarig, og observasjonstiden etter behandling har vært kort. Det er også mulig at den antiinflammatoriske effekten til enkelte antibiotika kan ha influert på resultatene (28). Det pågår nå en rekke multisenterstudier. Man regner med at resultater fra noen av disse studiene vil bli presentert i løpet av inneværende år. Det har også vært rapportert om til dels alvorlige problemer med å påvise *C pneumoniae*-bakterien i ateromatøst vev med PCR-teknikk (29, 30). Likeledes er det flere rapporter om at man har hatt problemer med å påvise serologiske forskjeller i forekomst av antistoff mot *C pneumoniae* mellom infarktgrupper og de tilsvarende kontrollgrupper (31, 32). Man regner med at de pågående terapistudier, samt dyreforsøk, etter hvert vil kunne gi oss det endelige svaret (33).

Aterosklerose og tuberkulose – kroniske infeksjonssykdommer?

Det er mulig at forskningen vil vise at infeksjoner, og da kanskje spesielt *C pneumoniae*-infeksjon, ikke bare er som mange andre faktorer, men har en sentral plass i utviklingen av aterosklerose, jf. *H pylori* og magesår. Om så skulle skje, aner man konturene av et helt nytt scenario hvor likhetene mellom aterosklerose og tuberkulose er iøynefallende:

- – Ved begge sykdommer er primært respiratoriske patogene bakterier involvert
- – Begge disse bakteriene (*Mycobacterium tuberculosis* og *C pneumoniae*) er intracellulære bakterier som immunapparatet har problemer med å bekjempe
- – Begge mikrobenes har sannsynligvis makrofager (Langhans' kjempeceller i tuberkelvev og skumceller i aterosklerotisk vev) som målceller
- – Ved begge sykdommer er vevsnekrose vanlig (kaseøse tuberkler ved tuberkulose og ateromatøse plakk ved aterosklerose)
- – Ved begge sykdommer har hudtester vært benyttet i diagnostisk øyemed, henholdsvis Pirquetprøve og Freis test
- – I Norge har begge sykdommene hatt epidemiske utbrudd; tuberkulosen med kulminering i andre halvdel av det 19. århundret (1896 – 1900), mens aterosklerosen kulminerte i andre halvdel av det 20. århundret (1971 – 75)
- – Begge sykdommene er multifaktorielle; for tuberkulose betyr ernæringstilstand, hygiene, andre infeksjoner (f.eks. malaria, HIV) mye, mens for aterosklerose betyr kosthold, røyking, stress, arv og muligens andre infeksjoner (cytomegalovirus?) mye

Med bakgrunn i disse betraktningene har vi studert Norges offisielle statistikker. Dødsårsaker, for prosentvis fordeling av dødsfall av tuberkulose og hjerte- og karsykdom i løpet av det 20. århundret (fig 2). Prosenttallene er ikke standardberegnet med hensyn til befolkningens alderssammensetning. På bakgrunn av registreringen av dødsårsaker har det heller ikke vært mulig for oss å skille ut aterosklerotisk sykdom som en egen diagnosegruppe. Det er imidlertid intet som taler for at disse "andre" årsakene til hjertedød har forandre seg i radikal retning i løpet av århundret. Det er derfor rimelig grunn til å anta at den markerte økningen i antall dødsfall av hjerte- og karsykdommer i siste halvdel av århundret for en overveiende del skyldes økningen i antall dødsfall av sykdommer knyttet til aterosklerose.



Figur 2 Prosentvis fordeling av dødsfall av tuberkulose og hjerte- og karsykdommer i det 20. århundret. ICD-9-kodene 010 – 018 og 390 – 459 er benyttet som grunnlag for henholdsvis tuberkulose og hjerte- og karsykdommer

Naturens mangfold er enormt. Ved endringer i livsmønstre vil det nok alltid være organismer som vil kunne dra fordeler av dette. Ser man på det 20. århundret, var det bl.a. kjennetegnet ved dramatiske endringer i bosettingsmønstre og reiseaktivitet. Er det mulig at dette kan ha influert på forekomsten av infeksjoner som kan knyttes til aterosklerotisk sykdom? Med hensyn til *C pneumoniae* har seroepidemiologiske studier blant norske rekrutter vist at ca. halvparten hadde gjennomgått slik infeksjon ved innrykk (34). Tilsvarende studier fra Finland har vist at i overkant av tre firedeler av befolkningen gjennomgår infeksjon med *C pneumoniae* en eller flere ganger i løpet av sin levetid (35). For å si det på motsatt måte: Det er en relativt stor prosentdel av befolkningen som øyensynlig "unnslipper" slik infeksjon. Det synes derfor ikke urimelig å anta at andelen av befolkningen som unngikk infeksjon, kunne ha vært høyere for noen tiår siden da man levde mer stedbundet. Denne mulige økningen i infeksjonshyppigheten, sammen med bl.a. endringer i kostholdsvanene, kan ha bidratt til økningen i antall dødsfall knyttet til aterosklerotisk sykdom i siste halvdel av det 20. århundret.

Konklusjon

Hvis infeksjonshypotesen blir bekreftet, viser figur 2 at det kanskje aldri, i moderne tid, har dødd så mange nordmenn av infeksjonssykdommer som i løpet av de siste 50 årene.

LITTERATUR

1. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998; 148: 937 – 48.
2. Klotz O. A discussion on the classification and experimental production of arteriosclerosis. *BMJ* 1906; 2: 1767 – 72.
3. Benson RL, Smith KG, Semenov H. Experimental arteritis and arteriosclerosis associated with streptococcal inoculations. *Arch Pathol* 1931; 12: 924 – 40.
4. Coutts WE, Davila M. Lymphogranuloma venerum as a possible cause of arteriosclerosis and other arterial conditions. *J Trop Med Hyg* 1945; 48: 46 – 51.
5. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH et al. Serologic evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983 – 5.
6. Berdal BP, Meidell NK, Scheel O, Ånestad G. Chlamydia pneumoniae-infeksjoner i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2786 – 9
7. Kuo C-C, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993; 167: 841 – 9.
8. Hu H, Pierce GN, Zhong G. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to Chlamydia pneumoniae. *J Clin Invest* 1999; 103: 747 – 53.
9. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zau L, Trehan S, Schwobe EP et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97: 633 – 6.
10. Gaydos CA, Summersgill JT, Sahney NN, Ramirez JA, Quinn TC. Replication of Chlamydia pneumoniae in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. *Infect Immun* 1996; 64: 1614 – 20.
11. Gupta S, Camm AJ. Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease. Coincidence, association, or causation? *BMJ* 1997; 314: 1778 – 9.
12. Leinonen M, Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 12 – 20.
13. Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Chronic Chlamydia pneumoniae infection is associated with a serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2910 – 3.
14. Murray LI, O'Reilly DPJ, Ong GML, O'Neill C, Evans AE, Bamford KB. Chlamydia pneumoniae antibodies are associated with an atherogenic lipid profile. *Heart* 1999; 81: 239 – 44.
15. Feingold KR, Hardardottir I, Memon R, Krul EJT, Moser AH, Taylor JM et al. The effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum

- lipoproteins in Syrian hamsters. *J Lipid Res* 1993; 34: 2147 – 58.
16. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430 – 6.
 17. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM. Dental disease and risk of new coronary heart disease and mortality *BMJ* 1993; 306: 688 – 91.
 18. Yamashiroya MH, Ghosh L, Yang R, Robertson AL. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988; 130: 71 – 9.
 19. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, Popma JJ, Yu ZX Finkel T et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624 – 30.
 20. Wanishawad C, Zhou YF, Epstein SA. Chlamydia pneumoniae–induced transactivation of the major immediate early promoter of cytomegalovirus: potential synergy of infectious agents in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000; 181: 787 – 90.
 21. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404 – 7.
 22. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404 – 7.
 23. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 1014 – 6.
 24. Thelle DS. Hjerterinfarkt – egentlig en infeksjonssykdom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2015.
 25. Ånestad G, Scheel O, Hungnes O. Chronic infections and coronary heart disease. *Lancet* 1997; 350: 1028 – 9.
 26. Sinisalo J, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Syrjälä M, Sundberg S et al. The effect of prolonged doxycycline therapy on Chlamydia pneumoniae serological markers, coronary heart disease risk factors and forearm basal nitric oxide production. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 85 – 92.
 27. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection. The azithromycin in coronary artery disease: elimination of myocardial infection with chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 1540 – 7.
 28. Marchioli R, di Pasquale A, Marfisi RM, Tognoni G. Chronic infections and coronary heart disease. *Lancet* 1997; 350: 1028 – 9.

29. Lindholt JS, Østergård L, Henneberg EW, Fasting H, Andersen P. Failure to demonstrate *Chlamydia pneumoniae* in symptomatic abdominal aortic aneurisms by a nested polymerase chain reaction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 161 – 4.
 30. Jantos CA, Nessler A, Waas W, Baumgärtner W, Tillmanns H, Haberbosch W. Low prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in atherectomy specimens from patients with coronary heart disease. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 988 – 92.
 31. Kark J, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Valtonen V et al. *Chlamydia pneumoniae* and acute myocardial infarction in Jerusalem. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 730 – 8.
 32. Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of further myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1161 – 4.
 33. Grayston JT, Campbell LA. The role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 993 – 4.
 34. Berdal BP, Scheel O, Øgaard AR, Hoel T, Gutteberg TJ, Ånestad G. Spread of subclinical *Chlamydia pneumoniae* infection in a closed community. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 431 – 6.
 35. Saikku P. The epidemiology and significance of *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Suppl* 1992; 25 (suppl 1): 27 – 34.
-

Publisert: 20. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 9. juli 2026.