



Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. Franz X. Heinz  
Redaktion: Prof. Dr. H. Holzmann, Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp  
Department f. Virologie d. Med. Universität Wien  
1095 Wien, Kinderspitalgasse 15  
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599  
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at  
homepage: [www.virologie.meduniwien.ac.at](http://www.virologie.meduniwien.ac.at)

virologie

## CMV und das Altern des Immunsystems

**Benedikt Simon und Elisabeth Puchhammer-Stöckl**

Das humane Zytomegalievirus (CMV), mit dem 50-90% aller Menschen infiziert sind, wird meist als harmloses, vorwiegend latent vorliegendes Virus betrachtet, das zwar bei intrauteriner Infektion und in immunsupprimierten Patienten gefährliche Infektionen verursachen kann, aber das bei der Erstinfektion immunkompetenter Personen nur äußerst selten zu Komplikationen führt (VEI 14/2011). Obwohl das Virus nach Erstinfektion meist lebenslang latent und klinisch unauffällig bleibt, zeigen immer mehr Studien, dass eine Infektion mit CMV negative Auswirkungen auf die Gesundheit - vor allem im Alter - hat.

Seit längerer Zeit schon wurde beobachtet, dass die Wahrscheinlichkeit, an Infektionserkrankungen zu sterben, im Alter zunimmt und dass das Immunsystem mit fortschreitender Lebensdauer offenbar funktionellen Einschränkungen unterliegt und die immunologischen Schutzmechanismen gegen verschiedene Infektionen im Alter zunehmend versagen. In groß angelegten Studien wurde in den letzten Jahren versucht, diese Veränderungen genauer zu charakterisieren. Dazu wurden zahlreiche verschiedene immunologische Parameter über Jahre hinweg in Kollektiven von Menschen die älter als 85 Jahre alt waren beobachtet und statistisch analysiert (Wikby, A. et al., *Mech Ageing Dev*, 1998. 102(2-3): 187-198; Nilsson, B.O. et al., *Mech Ageing Dev*, 2003. 124(4): 469-476).

Durch diese Studien konnte ein so genanntes Immunrisikoprofil (IRP) definiert werden, bestehend aus mehreren Laborwerten, die mit einer Erhöhung der sogenannten „all-cause mortality“ assoziiert sind. Ältere Personen, deren immunologische Parameter

dieses Profil aufwiesen, hatten eine allgemein höhere Sterblichkeit als die anderen Studienteilnehmer. Das IRP beinhaltet Werte wie eine geringe Anzahl von B-Lymphozyten, schlechtes Ansprechen von T-Zellen auf Mitogene oder eine Umkehrung des Verhältnisses von CD4-positiven zu CD8-positiven T-Zellen zu mehr CD8-positiven Zellen, die auf eine Störung des Immunsystems schließen lassen und so die erhöhte Sterblichkeit erklären würden. Interessant und eher unerwartet war, dass in der Nachanalyse der Daten auch das Vorliegen einer (latenten) CMV Infektion, bewiesen durch den Nachweis von CMV-IgG Antikörpern, als ein Teil des IRP definiert wurde. Diesen Studien zufolge trägt also eine serologisch nachgewiesene CMV-Infektion, die irgendwann im Laufe des Lebens stattgefunden hat, zu einer erhöhten Sterblichkeit im Alter ab 85 Jahren bei.

Auf der Suche nach Mechanismen, die diesen Einfluss erklären könnten, wurde zunächst festgestellt, dass für das umgekehrte Verhältnis von CD4- zu CD8-T-Zellen, das auch als Teil des Risikoprofils gilt, eine überproportionale Anhäufung von spät differenzierten CD8-positiven Gedächtnis-T-Zellen verantwortlich ist. Ein hoher Prozentsatz dieser Gedächtniszellen zeigt eine Spezifität für CMV-Antigene, was darauf hinweist, dass das Immunsystem offenbar stark mit der Abwehr von CMV beschäftigt ist. Allerdings zeigten weitere Studien, dass die T-Gedächtniszellen, die für das Virus spezifisch sind, bei Stimulierung mit CMV-Antigenen bei älteren Personen eine verringerte Produktion des in der Virusabwehr wichtigen Interferon- $\gamma$  aufweisen, also eine eingeschränkte Funktionalität besitzen. Auf diesen Erkenntnissen basiert die Theorie, dass durch ständige Stimulation mit CMV-Antigenen im Laufe der Jahre immer mehr dieser weniger effektiven, „gealterten“ CMV-spezifischen Gedächtniszellen entstehen, um die Infektion unter Kontrolle zu halten. Immer mehr Ressourcen des Immunsystems werden also gegen CMV verwendet, wodurch – so die Theorie – weniger für andere Infektionen zur Verfügung steht. Diese Theorie wird von einigen groß angelegten epidemiologischen Studien unterstützt, die zeigen, dass CMV-infizierte im Vergleich zu CMV-negativen älteren Personen sowohl einen schlechteren Allgemeinzustand als auch eine erhöhte Mortalität aufweisen.

Eine aktuelle Studie hat nun ein großes und gut definiertes Personenkollektiv untersucht, das sogenannte NHANES (National Health and Nutrition Examination

Service) III Kollektiv (Simanek A.L. et al, *PLOS one*, 2011. 6(2): e16103), für das von 1988 bis 1994 mehr als 10,000 Personen in den USA rekrutiert wurden. Diese Kohorte schließt nun auch viel jüngere Teilnehmer als die früheren Untersuchungen ein, im Alter von 25 bis 90, durchschnittlich zwischen 40 und 50 Jahren, und es zeigte sich, dass auch in dieser Kohorte eine positive CMV-Serologie mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert war. Eine CMV-Infektion bedeutet also nicht nur für über 85-jährige, sondern laut dieser Studie auch für deutlich jüngere Personen ein erhöhtes Risiko, früher zu sterben. Interessant ist, dass in dieser Studie die Assoziation von CMV-Seropositivität mit größerer Sterblichkeit dann deutlicher wurde, wenn Patienten gleichzeitig eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP), eines unspezifischen Entzündungsmarkers, im Blut aufwiesen. Möglicherweise spricht das dafür, dass neben der stärkeren „Alterung“ des Immunsystems durch CMV vielleicht auch ein durch CMV-Reaktivierungen hervorgerufenen, aber klinisch inapparentes, entzündliches Hintergrundgeschehen zur erhöhten Sterblichkeit beiträgt.

Das Bild von CMV als einem harmlosen Virus gerät also zusehends ins Wanken, genauso wie auch die Vorstellung, dass nur klinisch auffällige Infektionen die Gesundheit eines Patienten beeinträchtigen.