

Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR) und Autismus?

Von der Entstehung der Hypothese bis zu ihrer Ablehnung auf der Basis wissenschaftlicher Evidenz

Einleitung

Das Heraufbeschwören eines möglicherweise ursächlichen Zusammenhanges zwischen MMR-Impfung und Autismus blieb lange Zeit auf Grossbritannien beschränkt, hat nun aber die Grenzen überschritten: Es zirkuliert der Irrglaube, es genüge mit 3 separaten Impfungen anstelle des trivalenten Impfstoffs zu impfen, um den Autismus zu verhindern. In den letzten 5 Jahren sind zahlreiche Publikationen mit widersprüchlichen Resultaten erschienen, was zunehmend zu Verunsicherung bei den Eltern autistischer Kinder und in deren Umfeld führte. In England hatte dies einen beträchtlichen Rückgang der Impfkzeptanz und eine Zunahme der Masernfälle zur Folge. In den Jahren 2001 und 2002 wurden in England, in den USA und von der WHO unabhängige Expertenkomitees gebildet, um die verfügbaren Daten zu prüfen. Sie kamen alle zum Schluss, dass genügend Daten vorhanden sind, um die Hypothese eines kausalen Zusammenhanges zwischen MMR-Impfung und Autismus zu verwerfen¹⁾. Es bleibt uns nun die Aufgabe, die während mehrerer Jahre durch verschiedene Gerüchte beunruhigten Eltern zu überzeugen.

Wie kam es zu der anfänglichen Vermutung eines Zusammenhanges zwischen MMR-Impfung und Autismus?

Am Anfang der zur Polemik ausgewachsenen Frage steht die Beschreibung einer Serie von 12 Kindern, welche dem Londoner Gastroenterologen Dr. Wakefield zur Abklärung von gastroenterologischen

Symptomen mit einem regressiven neurologischen Syndrom zugewiesen worden waren. Gemäss Anamnese der Eltern von 9 der 12 Kinder hätten die Symptome kurz (1–2 Tage bis 1–2 Wochen) nach der MMR-Impfung begonnen²⁾. Dies erinnerte Dr. Wakefield an seine frühere Hypothese betreffend Zusammenhang zwischen einer Darmentzündung (Morbus Crohn) und einer persistierenden viralen Entzündung³⁾. Auch wenn seine Beschreibung des Masernvirus im Darm von Crohnpatienten in zahlreichen Arbeiten widerlegt werden konnte (zusammengefasst von S. Gosh⁴⁾), liess er sich nicht davon abhalten, eine Kaskade von Hypothesen (*Tabelle 1*) in die Welt zu setzen, welche die MMR-Impfung mit einem neuen Autistmustyp in Verbindung brachte, der sich in Form von Verdauungsproblemen, gefolgt von regressivem Autismus, manifestiert.

Trotz offensichtlicher Schwächen in seiner Fallserie (kleine Fallzahl, einseitige Selektion hin zu einem Arzt, Fehlen einer Kontrollgruppe und Auftreten der regressiven Symptome vor den Verdauungsproblemen [Folge vor Ursache?]) bei mindestens 4 von 12 Kindern) war die Hoffnung, eine vermeidbare Ursache für den Autismus gefunden zu haben, so attraktiv, dass sich die Anschuldigungen rasch verbreiteten.

Welche Elemente schienen die kausale Hypothese zu untermauern?

Eine Schwalbe macht noch keinen Sommer! Andere Faktoren haben dazu beigetragen, die Hypothese zu stützen. Zunächst schien die Zahl autistischer Kinder

im Laufe der letzten 20 Jahre beträchtlich zugenommen zu haben – eine Zunahme, für welche man gerne eine Erklärung finden möchte. In einigen Studien wird vermutet, dass die Hauptursache für die Zunahme in den geänderten diagnostischen Kriterien und der verbesserten Diagnostik liegen. Andere versuchen Umweltfaktoren zu identifizieren, welche dafür verantwortlich sein könnten⁵⁾. Beispielsweise hat Dr. Wakefield Daten aus Kalifornien benutzt, um nachzuweisen, dass die Zunahme der Autismusfälle genau mit dem Einführungsdatum der MMR-Impfung zusammenfalle⁶⁾. Die Autoren der ursprünglichen Daten ziehen zwar den Schluss, dass diese keinen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus suggerieren⁷⁾. Dennoch verwendet Dr. Wakefield die gleichen Daten in einer (absichtlich?) fälschlichen Weise ohne Berücksichtigung demographischer Veränderungen⁸⁾! Die Inzidenz des Autismus ist in Kalifornien zwischen 1980–1994 zwar tatsächlich von 44 auf 208/100 000 angestiegen. Während aber die Zahl der geimpften Kinder angestiegen ist, blieb der MMR-Durchimpfungsgrad aber unverändert. Es gibt somit keine Parallelen zwischen den beiden Kurven. Die gleiche Hypothese ist in England propagiert worden, wo die 1988 eingeführte generelle MMR-Impfung für die Zunahme der Autismusfälle verantwortlich gemacht wurde. Aber auch hier wird die Hypothese eines kausalen Zusammenhanges zwischen MMR-Impfung und Auftreten autistischer Symptome nicht gestützt durch die beträchtliche Zunahme (> 4x) von diagnostiziertem Autismus zwischen 1988 und 1999, da die MMR-Durchimpfungsrate von ca. 95% gleichzeitig stabil blieb⁹⁾.

Tabelle 1: Die Kette der Hypothesen, welche MMR-Impfung und Autismus verbindet

1) Die MMR-Impfung verändere durch ihre trivalente Natur die antivirale Immunantwort, wie sie normalerweise gegen das wilde Masernvirus induziert wird.
2) Die unangemessene Immunantwort führe zu einer persistierenden viralen Infektion durch den Masern-Impfstamm.
3) Die persistierende Infektion entfessele die chronischen Verdauungsprobleme.
4) Die Verdauungsprobleme würden die Darmpermeabilität verändern, was neurotoxischen Substanzen erlaube, aus dem Darmlumen ins Blut einzudringen.
5) Die Passage von toxischen Substanzen genüge, neuronale Läsionen hervorzurufen und so einen Stopp der neurologischen Entwicklung kleiner Kinder zwischen 15 und 24 Monaten zu bewirken.

Könnte die Assoziation zwischen MMR-Impfung und Autismus biologisch plausibel sein?

Die biologische Hypothese (Tabelle 1) würde lauten, dass die MMR-Impfung eine suboptimale antivirale Antwort produziert, welche eine persistierende virale Infektion durch das attenuierte Masern-Impfvirus zur Folge hätte. Wenn dem so wäre, müsste sich das Impfvirus aktiv vermehren und müsste in Biopsien von autistischen Kindern gefunden werden können, besonders bei denjenigen mit der Assoziation von gastrointestinalen Symptomen gefolgt von einem regressiven Syndrom. Dr. Wakefield beschreibt in der Tat den immunohistochemischen Nachweis von antigenen Partikeln, die mittels Masern-Antikörpern in der Wand von Darmbiopsien einiger Patienten gefunden wurden¹⁰. Diese Partikel scheinen sogar besonders zahlreich zu sein, wobei sich die Experten allerdings wundern, weshalb dann kein Virus nachzuweisen ist, weder in der Kultur, noch mittels klassischer RT-PCR-Methode. Handelt es sich um eine immunologische Kreuzreaktion? Oder um die Anwesenheit

von inkompletten, also nicht infektiösen Viruspartikeln? Dies alles würde die Hypothese einer chronischen viralen Infektion natürlich nicht unterstützen... Die Zusammenarbeit mit einer japanischen Gruppe führte zur Beschreibung des Nachweises von genetischem Material von Masernviren in den Monozyten dieser Patienten mittels RT-PCR-Methode¹¹. Da es aber bisher keinem anderen Labor gelang, diese Beobachtungen zu reproduzieren, gelten sie als nicht validiert. In neuerer Zeit wurde in einer weiteren Kollaboration der Nachweis von genetischem Material mittels einer ultrasensiblen RT-PCR-Methode und in-situ-Hybridisierung im terminalen Ileum bei 75 von 95 Kindern mit Verdauungsproblemen und regressivem Autismus – verglichen mit 5 von 70 gesunden Kindern – beschrieben¹². Diese letzte Beobachtung weist aber lediglich darauf hin, dass virales genetisches Material bei Kindern mit Autismus-assoziierten Verdauungsproblemen gehäuft gefunden wird. Sie liefert keine Hinweise bezüglich Natur und zeitlicher Abfolge dieser Assoziation: die Aufgabe der dendritischen Follikelzellen (DFZ), in denen das geni-

sche virale Material gefunden wurde, besteht im Zurückhalten fremder Antigene. Die Verdauungsprobleme könnten sowohl Ursache als auch Folge des vermehrten Zurückhaltens von viralen Partikeln sein¹³. Die Analyse erlaubt auch keinen Unterschied zwischen Wild- und Impfvirus. Ferner gibt es keine Kontrollen, um das mögliche Vorhandensein anderer Viren festzustellen, welche in den dendritischen Follikelzellen Spuren von genetischem Material hinterlassen haben könnten. In seinen neuesten Vorträgen erwähnt Dr. Wakefield nicht publizierte Daten, gemäss denen virale RNA des Schwarz-Impfstamms bei 96% der Kinder mit Verdauungsproblemen und regressiven Symptomen vorhanden sein sollen, aber nur bei 6% der Kontrollen. Die Durchsicht dieser Daten durch verschiedene unabhängige Expertengremien in England und in den Vereinigten Staaten ergab gravierende methodologische Probleme. Aber schenken wir doch einmal diesen unpublizierten Daten Glauben – solange wir sie nicht überprüfen können –, um damit folgende Hypothese aufzustellen: Wenn die MMR-Impfung (bei gewissen Kindern mit einer entsprechenden genetischen Prädisposition) eine persistierende virale Infektion auslösen könnte und diese tatsächlich zu Verdauungsproblemen mit regressiven Symptomen führen würde und somit für 10% der Autismusfälle verantwortlich wäre – wie Dr. Wakefield vermutet –, dann wäre das Risiko, diese Symptome durch die Impfung herbeizuführen, so gross (1 auf 1500 geimpfte Kinder?), dass dessen Nachweis in kontrollierten epidemiologischen Studien leicht sein müsste. Was wissen wir darüber?

Der epidemiologische Beweis

Als Antwort auf die Verängstigung und die Polemik nahmen sich mehrere Studien der Analyse eines möglichen Zusammenhanges zwischen MMR-Impfung und Autismus an. Keine einzige hat auch nur den kleinsten Verdacht auf eine solche Assoziation erbracht (Zusammenfassung siehe ¹¹⁾). Von den kontrollierten Studien berichtet eine erste über 498 zwischen 1979 und 1998 geborene, englische Kinder mit einem autistischen Syndrom¹⁴⁾. Die detaillierte Analyse der Krankengeschichten zeigt keine Zunahme der Autismusdiagnosen in den auf die MMR-Impfung folgenden Monaten. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war identisch bei Kindern, welche vor dem 18. Monat, danach oder gar nie geimpft worden waren. Eine weitere Studie konzentriert sich auf die Kinder mit regressiven Symptomen und Verdauungsproblemen. Auch sie kommt zum Schluss, dass die Impfung beim Zustandekommen dieses klinischen Syndroms keine Rolle spielt¹⁵⁾.

Andere Studienanordnung: Wenn die Impfung verantwortlich wäre für einen neuen Autistmustyp, der sich in Verdauungsproblemen und Regressionsproblemen äussert, dann sollte es im Moment, wo die Zunahme des Autismus entdeckt wird, möglich sein, einen signifikanten Anteil dieser Fälle bei den geimpften Kindern zu finden. Aber:

1. Die Häufigkeit von Kindern mit Verdauungs- und Regressionsproblemen bei den mit MMR geimpften Kindern ist ausgesprochen gering (0,6 auf 10 000) im Verhältnis zur Häufigkeit des Autismus allgemein

2. Man findet keinen Altersunterschied beim Auftreten der ersten Symptome (19–20 Monate) bei geimpften oder nicht geimpften Kindern, auch nicht bei Kindern mit regressivem versus nicht regressivem Autismus
3. Die Häufigkeit von Erstsymptomen ist gleich während der Monate vor (18,4%) und den Monaten nach einer MMR-Impfung (15,6%)¹⁶⁾. Zudem zeigt eine dänische Kohortenstudie bei zwischen 1991 und 1998 geborenen Kindern ein relatives Risiko für autistische Probleme von 0,92 (CI95 0,68–1,24) für geimpfte versus nicht geimpfte Kinder. Es bestanden keinerlei Zusammenhänge zwischen der Entwicklung autistischer Symptome und dem Alter bei der MMR-Impfung oder der Zeitdauer seit der Impfung¹⁷⁾.

Alle diese sorgfältigen Studien vermehren die epidemische Evidenz, die es erlaubt, die Hypothese eines Zusammenhanges zwischen MMR-Impfung und Autismus im Allgemeinen zu verwerfen.

Die Widerlegung der kausalen Hypothese

Unabhängig von den biologischen Hypothesen und den Argumenten für oder gegen die Hypothese von Dr. Wakefield zeigen somit alle epidemiologischen Studien das Fehlen eines nicht zufälligen Zusammenhanges zwischen MMR-Impfung und der Autismus-Inzidenz. Darauf basierend, hat das durch seine massvollen Analysen bekannte Institute of Medicine (IOM) den Schluss (69 Seiten ohne Anhang!) gezogen, dass die Hypothese einer kausalen Verbindung zwischen MMR-Impfung und Autismus zu verwerfen sei (Einzelheiten im

Internet nachlesbar¹¹⁾). Obwohl die Epidemiologie es nie erlaubt, die Kausalität einer Assoziation zu beurteilen, sondern lediglich deren Möglichkeit feststellen kann, erlaubt das Fehlen einer Assoziation zwischen zwei Elementen natürlich das Verwerfen der Hypothese eines kausalen Zusammenhanges. Es ist deswegen absurd geworden, der MMR-Impfung eine Verantwortung für ein erhöhtes Vorkommen von Autismus oder regressiven Autismusfällen mit Verdauungsproblemen anzulasten.

Wichtig ist nun die Überzeugung der Eltern, damit das Drama eines kindlichen Autismus nicht noch durch Schuldgefühle verstärkt wird, man habe diesen mit dem Entscheid für die MMR-Impfung unwillentlich provoziert. Wichtig auch, damit sich die Verunsicherung nicht auf Eltern noch nicht geimpfter Kinder überträgt, was zu einem Abfall der Masernimmunität führen würde. Letztere sind im Gegensatz zur Impfung für schwere neurologische Probleme bei einem von 1000 erkrankten Kindern verantwortlich. Leider sind die epidemiologischen Erkenntnisse komplex und weniger «selbstredend» als der klar erscheinende zeitliche Zusammenhang, sie sind auch schwer zu übermitteln in den wenigen Minuten einer pädiatrischen Konsultation. Nützlich ist da allenfalls eine Zusammenfassung einfacher Antworten auf die häufigsten Fragen.

Literatur: siehe französischer Text.

Claire-Anne Siegrist, Genf

Übersetzung: Cornelia Heller, Meilen,
und D. Desgrandchamps, Baar

Adresse der Autorin:

Prof. Dr med Claire-Anne Siegrist
Impfzentrum, Abt. für Pädiatrie
Medizinische Fakultät, Universität Genf, 1206 Genf
E-Mail: claire-anne.siegrist@medecine.unige.ch

Kann die Masern-Mumps-Röteln-Impfung Autismus auslösen?

Anworten auf die häufigsten Fragen

– Was ist der Autismus?

Der Autismus ist eine Störung der neurologischen Entwicklung, welche charakterisiert ist durch Kommunikations- und Interaktions-schwierigkeiten mit anderen, begleitet von repetitiven Stereotypen, manchmal mit einem geistigen Entwicklungsrückstand oder einer Epilepsie einhergehend. Der Autismus wird normalerweise im Verlaufe des zweiten Lebensjahres diagnostiziert, zum Zeitpunkt, wo die Interaktionen mit anderen zunehmen. Spezifische Tests erlauben oft schon früher die Vermutung einer Entwicklungsstörung vom autistischen Typ. Bei gewissen autistischen Kindern scheint die Entwicklung während vieler Monate normal zu sein, dann kommt es aber zu einer manchmal sehr plötzlichen Regression in Sprache, Spiel und Verhalten. Man spricht dann vom regressiven Autismus.

– Was verursacht Autismus?

Die präzisen Ursachen für den Autismus sind noch nicht alle identifiziert. Die genetischen Faktoren scheinen eine zentrale Rolle zu spielen, sie bestimmen zweifelsohne mehr als 90% des Risikos. Es handelt sich dabei nicht um ein einziges, sondern um ca. 10 Gene, deren Effekte sich addieren können. Die Rolle von nicht-genetischen Faktoren, wie etwa die prä- oder postnatale Exposition gegenüber viralen oder für das sich entwickelnde Gehirn toxischen Substanzen, wird aktiv untersucht, in der Hoffnung, potenziell aggravierende Faktoren vermeiden zu können. Zurzeit haben die Studien noch keine nicht-genetischen Faktoren identifizieren können, welche für den Autismus verantwortlich wären.

– Stimmt es, dass gewisse Kinder die ersten Autismuszeichen direkt nach ihrer Masern-Mumps-Röteln-Impfung zeigen?

Ja, das ist wahr. Es braucht Zeit, bis die typischen Autismuszeichen erkennbar sind, und es vergehen im Mittel ca. 18–20 Monate, bis die Eltern die ersten Verhaltensstörungen bemerken. Da über 95% der Kinder die Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR) zwischen 12 und 24 Monaten bekommen, ist es nicht erstaunlich, dass sich die Autismuszeichen manchmal direkt nach einer Impfung zeigen.

Deshalb bemerken etwa 10% der Eltern eines autistischen Kindes die Verhaltensstörungen ihres Kindes kurz nach einer MMR-Impfung. Die zentrale Frage ist es, ob die Impfung die Autismusentwicklung hervorgerufen hat, oder ob es sich einfach um eine Koinzidenz handelt. Studien haben gezeigt, dass es sich nur um eine Koinzidenz handelt.

– Erhöht die MMR-Impfung das Risiko eines Autismus?

Nein, gar nicht. Das Autismus-Risiko ist gleich gross bei Kindern, welche vor dem Auftreten des Autismus mit MMR geimpft worden sind, wie bei Kindern, bei denen die Impfung nach der Diagnose gemacht wurde. Das Alter zur Zeit der ersten Verhaltensstörungen (19–20 Monate) ist ebenfalls genau dasselbe bei den bereits mit MMR geimpften Kindern wie bei den ungeimpften. Schliesslich gibt es gleich viele Kinder, bei denen die Autismusdiagnose vor der MMR-Impfung gestellt wurde wie solche, bei denen sie direkt nach der Impfung gestellt wurde. Diese Ergebnisse wurden in verschiedenen kontrollierten Studien in England erhoben, und man hat so den Nachweis erbringen können, dass die MMR-Impfung keinen Autismus auslöst. Ob die Verhaltensauffälligkeiten unmittelbar vor oder nach einer MMR-Impfung auftreten, hängt deshalb allein vom Zufall ab...

– Warum waren die Eltern vor allem in England verunsichert über einen möglichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfung und Autismus?

Die Verunsicherung war vor allem in England lebhaft, da es ein englischer Arzt war, der 1988 als erster öffentlich darauf hingewiesen hat. Er sah in seiner Konsultation ein Dutzend Kinder mit Autismus vom regressiven Typ mit Verdauungsproblemen, der bei einigen unmittelbar nach der MMR-Impfung begonnen hatte. Er befürchtete deshalb, dass die kombinierte Impfung der Grund sein könnte für die Störungen bei diesen Kindern. Bei der Untersuchung von Darmbiopsien dieser Kinder fand der Arzt Masernvirus-ähnliche Partikel viel häufiger als bei Kontrollkindern. Er postulierte deshalb die Hypothese, die Zunahme der Autismusfälle in den letzten 15

Jahren rühre von der kombinierten Masern-Mumps-Röteln-Impfung her, welche einen speziellen regressiven Autististyp mit Verdauungsproblemen hervorrufe. Es mussten in der Folge kontrollierte Studien zur Verifizierung aller Fälle durchgeführt werden, um die Hypothese zu stützen oder zu verwerfen, was mehrere Jahre gedauert hat. Es existieren nun aber genügend medizinische Daten, so dass alle unabhängigen Expertenkomitees zum Schluss kamen, dass die Masern-Mumps-Röteln-Impfung keinen Autismus auslöse. Die Verunsicherung nimmt nun langsam ab, sogar in England!

– Wenn es gar kein Risiko gibt, warum hat man die MMR-Impfung beschuldigt, Autismus provozieren zu können?

Es gibt mehrere Gründe, welche zu dieser Anschuldigung geführt haben. Der Autismus ist eine schreckliche Krankheit, bei der verständlicherweise versucht wird, jeden verhinderbaren auslösenden Faktor zu suchen. Da der Autismus normalerweise im zweiten Lebensjahr diagnostiziert wird und auch die MMR-Impfung am häufigsten in diesem Alter verabreicht wird, hat dies zum Glauben geführt, es bestehe ein Zusammenhang zwischen den beiden Sachen. Es ist mittlerweile aber klar, dass es sich um eine einfache, zufällige Assoziation handelt.

– Ich habe ein autistisches Kind in meiner Familie. Sollte ich deswegen mein Kind nicht mit MMR impfen?

Doch, es ist wichtig, es mit der Impfung zu schützen. Die Tatsache, ein autistisches Kind in der Familie zu haben, erhöht leider das genetische Autismusrisiko. Aber niemand vermutet, dass die MMR-Impfung das kindliche Autismusrisiko erhöht, wenn ein anderes Kind in der Familie krank ist. Im Gegenteil, das Masernvirus greift das Hirn bei einem von 1000 Fällen an (Enzephalitis) und kann schwere, ja sogar tödliche neurologische Störungen verursachen bei Kindern, welche zuvor ganz gesund waren. Es ist darum wichtig, die Kinder ab dem Alter von 12 Monaten zu schützen, zusammen mit der Schutzimpfung gegen Mumps und Röteln.