

Aus der  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
im St. Josef-Hospital  
-Universitätsklinikum-  
der Ruhr-Universität Bochum  
Direktor: Prof. Dr. med. C. Rieger

---

Masern- und Mumpsantikörperstatus  
bei Neugeborenen und ihren Müttern  
sowie im Verlauf des ersten Lebensjahres

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
einer  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von  
Nele Stephanie Peters  
aus Konstanz  
2002

<b>Dekan:</b>	<b>Prof. Dr. med. G. Muhr</b>
<b>Referent:</b>	<b>Prof. Dr. med. C. Rieger</b>
<b>Korreferent:</b>	<b>Prof. Dr. med. S. Gatermann</b>
<b>Tag der Mündlichen Prüfung:</b>	<b>13.11.2003</b>

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>STAND DER FORSCHUNG UND SITUATION IN DEUTSCHLAND .....</b>	<b>11</b>
2.1	Niedrigere Antikörper-Titer infolge Schutzimpfung.....	11
2.2	Abnahme der Boosterung.....	12
2.3	Historie der Masernerkrankung in der Bundesrepublik Deutschland und in der ehemaligen DDR .....	12
2.4	Gegenwärtige Situation für Masern .....	14
2.5	Historie der Mumpserkrankung in der Bundesrepublik Deutschland und in der ehemaligen DDR .....	16
2.6	Gegenwärtige Situation für Mumps .....	17
2.7	Eradikation der Masern am Beispiel Finnland .....	18
2.8	Grundlagen zum transplazentaren Immunglobulintransfer .....	19
2.9	Die Erkrankung Masern.....	22
2.10	Die Erkrankung Mumps.....	25
<b>3</b>	<b>FRAGESTELLUNG DER DISSERTATION.....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>28</b>
4.1	Material.....	28
4.2	Methodik .....	28
4.2.1	Testprinzip.....	29
4.2.2	Testablauf in der Übersicht .....	30
4.2.3	Bearbeitung der Serumproben.....	31
4.2.4	Testauswertung - Standardkurvenmethode .....	32
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>34</b>
5.1	Aktueller Immunstatus der Wöchnerinnen in Bezug auf Masern .....	34
5.2	Aktueller Immunstatus der Wöchnerinnen in Bezug auf Mumps .....	37

<b>5.3</b>	<b>Aktueller Immunstatus der Neugeborenen in Bezug auf Masern .....</b>	<b>40</b>
<b>5.4</b>	<b>Aktueller Immunstatus der Neugeborenen in Bezug auf Mumps .....</b>	<b>41</b>
<b>5.5</b>	<b>Aktueller Immunstatus der Säuglinge in Bezug auf Masern .....</b>	<b>42</b>
<b>5.6</b>	<b>Aktueller Immunstatus der Säuglinge in Bezug auf Mumps .....</b>	<b>43</b>
<b>5.7</b>	<b>Korrelation zwischen der Höhe maternaler und neonataler Masern-Antikörper-Titer.....</b>	<b>44</b>
<b>5.8</b>	<b>Korrelation zwischen der Höhe maternaler und neonataler Mumps-Antikörper-Titer.....</b>	<b>45</b>
<b>5.9</b>	<b>Masern-Antikörper-Titer beim Neugeborenen und nach sechs bis acht Monaten.....</b>	<b>46</b>
<b>5.10</b>	<b>Mumps-Antikörper-Titer beim Neugeborenen und nach sechs bis acht Monaten.....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
<b>6.1</b>	<b>Mangelhafte Immunitätslage bei Säuglingen .....</b>	<b>48</b>
<b>6.2</b>	<b>Veränderte Leihimmunität.....</b>	<b>49</b>
<b>6.3</b>	<b>Zeitpunkt der Erstimpfung .....</b>	<b>50</b>
<b>6.4</b>	<b>Fehlender Boostereffekt.....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>57</b>

## **Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1: Altersspezifische Immunitätslücken bei Masern in Deutschland 1995/96 im Vergleich zur DDR 1990, Seronegative in Prozent, Methode Enzymimmunoessay. ....	9
Abbildung 2: Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM): Angabe von Gründen für eine fehlende Impfung bei ungeimpften Patienten.....	16
Abbildung 3: Transfer maternalen IgG in die fetale Blutbahn. ....	19
Abbildung 4: Bildung von Transzytose-Vesikeln und Abgabe der Vesikel in die fetale Zirkulation.....	20
Abbildung 5: Prinzip des ELISA ( Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay). ....	29
Abbildung 6: Testablauf in der Übersicht.....	30
Abbildung 7: Maternaler Immunstatus bezüglich Masern.....	35
Abbildung 8: Maternale Masern-AK-Konzentrationen (Median und Quartilen). ....	36
Abbildung 9: Maternale Masern-AK-Konzentrationen (Mittelwert und Standardabweichung).....	36
Abbildung 10: Maternaler Immunstatus bezüglich Mumps.....	37
Abbildung 11: Maternale Mumps-AK-Konzentrationen (Median und Quartilen). ...	38
Abbildung 12: Maternale Mumps-AK-Konzentrationen (Mittelwert und Standardabweichung).....	39
Abbildung 13: Immunstatus der Neugeborenen bezüglich Masern.....	40
Abbildung 14: Immunstatus der Neugeborenen bezüglich Mumps.....	41
Abbildung 15: Immunstatus der Säuglinge bezüglich Masern. ....	42
Abbildung 16:Verhältnis der mütterlichen Konzentration an Masern-Antikörpern zur Antikörperkonzentration der Neugeborenen.....	44
Abbildung 17: Verhältnis der mütterlichen Konzentration an Mumps-Antikörpern zur Antikörperkonzentration der Neugeborenen. ....	45
Abbildung 18: Verhältnis der neonatalen Masern-AK-Konzentration zur Masern- AK-Konzentration im Säuglingsalter. ....	46
Abbildung 19: Verhältnis der neonatalen Mumps-AK-Konzentration zur Mumps- AK-Konzentration im Säuglingsalter. ....	47

## **Abkürzungen:**

Antikörper	AK
Neugeborene	NG
Masern-Mumps-Röteln	MMR
Optische Dichte	OD
Säuglinge	Sgl
Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut	STIKO
subakut sklerosierende Panenzephalitis	SSPE

## **Widmung**

Diese Arbeit ist Herrn Jan Pelzl für die ausdauernde Unterstützung und Ermunterung bei der Erstellung der Dissertation und meiner Mutter Dorothea Peters, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht hat, gewidmet.

# 1 Einleitung

Masern und Mumps sind häufige hochkontagiöse virale Infektionskrankheiten mit einer Vielzahl an Komplikationen. Die Masern zählen noch immer zu den ersten zehn Todesursachen mit den meisten verlorenen Lebensjahren [1]. Zur Prävention beider Erkrankungen stehen Lebendimpfstoffe zur Verfügung. Beide Impfungen sind im Impfprogramm der WHO enthalten.

In der BRD wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut, Berlin derzeit die erste Impfung zwischen dem vollendeten elften und vierzehnten Lebensmonat empfohlen [2]. Seit 1980 rät die STIKO zur zeitgleichen Immunisierung mit trivalentem Masern-Mumps-Rötelnimpfstoff [3]. Seit 1991 empfiehlt sie zur Schließung von Immunitätslücken eine Wiederimpfung, welche nach aktuellen Empfehlungen bereits vier Wochen nach der ersten Impfung, spätestens bis zum 23. Lebensmonat erfolgen soll.

In den hochentwickelten Industriestaaten ist die Inzidenz von Masern und Mumps durch die Einführung der Schutzimpfung in den letzten zwanzig Jahren deutlich rückläufig. Jedoch hat sich gerade in Deutschland aus der noch nicht kompletten, sondern nur teilweise erfolgten Durchimpfung der Bevölkerung ein inhomogenes Bild der Immunität gegen Masern und Mumps entwickelt. In der momentanen Situation kommt es auch zu Erkrankungen im Säuglingsalter.

Ein Teil der Bevölkerung, vorwiegend ältere Personen, ist in seinem Leben an einer oder beiden Infektionen erkrankt, ein weiterer Teil, überwiegend die jüngeren Generationen, nach den Empfehlungen der STIKO geimpft worden. Bei einer geschätzten Durchimpfungsrate der Gesamtbevölkerung der BRD von zwischen 60 Prozent und 85 Prozent kommt es natürlich nicht mehr zu solchen Epidemien wie in der Vergangenheit [3;4;5]. Die Durchimpfungsrate liegt aber unter den zu Eliminierung des Virus notwendigen 95 Prozent. In einer Seroprävalenzstudie aus den Jahren 1995/96 wurde die größte Immunitätslücke mit 78,5% bei den ein- bis zweijährigen Kindern gefunden, bei den über Zwei- bis Vierjährigen betrug sie zwischen 46,4% und 23,1% [6].

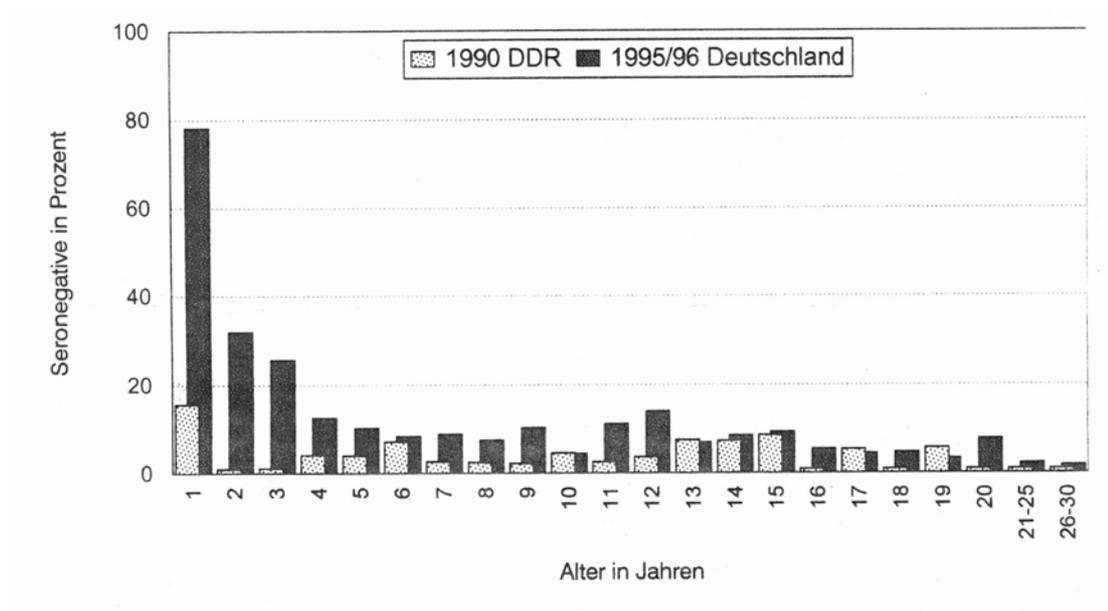


Abbildung 1: Altersspezifische Immunitätslücken bei Masern in Deutschland 1995/96 im Vergleich zur DDR 1990, Seronegative in Prozent, Methode Enzymimmunoassay [6].

Durch einen wachsender Anteil derjenigen Personen, die weder geimpft noch selbständig einen Immunschutz gegen Masern- und Mumps-Wildviren aufgebaut haben zusammen mit den Impfversagern (5 bis 7%) entsteht ein Reservoir an Empfänglichen, welches für eine fortgesetzte Masernviruszirkulation sorgt [7;8].

Vor Einführung der spezifischen Schutzimpfung war bis zum Grundschulalter zumindest der überwiegende Anteil aller Kinder mit Masern in Kontakt gekommen und bei der hohen Kontagiosität und hoher Virulenz der Masernviren auch erkrankt [9].

Diese Kinder hatten somit alle einen körpereigenen Schutz in Form von spezifischen Antikörpern aufgebaut. Durch die regelmäßigen Endemien und Epidemien wurde dieser wiederholt aufgefrischt, es kam zur sogenannten Boosterung. Eine ähnliche Situation lag vor Einführung der spezifischen Schutzimpfung für die Mumpserkrankung vor, wenngleich die Virulenz des Mumpsvirus geringer ist.

Zur Zeit ist davon auszugehen, daß die Boosterung durch die Wildviren soweit limitiert wurde, daß von einer natürlichen Auffrischung nicht mehr automatisch ausgegangen werden kann. Insgesamt hat sich die epidemiologische Situation

verändert: Das Erkrankungsalter ist nach oben verschoben. Zunehmend häufiger und mit einer erhöhten Komplikationsrate machen Jugendliche und Erwachsene diese sogenannten Kinderkrankheiten durch [6].

Noch entscheidender ist aber, daß eine bislang sicher geglaubte Immunität des Säuglings gegen Masern und Mumps in den ersten Lebensmonaten, die dem Feten von der Mutter durch Immunglobuline diaplazentar verliehen wurde zweifelhaft wird. In den letzten Jahren wurden bei entsprechenden Endemien in Kliniken der BRD vermehrt Säuglinge mit Masernerkrankungen beobachtet.

Impfungen im frühen Säuglingsalter sind erforderlich, um das Kind rechtzeitig vor bestimmten bakteriellen und viralen Krankheitserregern zu schützen. Die beim Kind vorhandenen Antikörper der Mutter wirken sich auf die Impfreaktion des Säuglings aus. Die derzeitigen Impfpfehlungen für Masern und Mumps basieren auf der Vorstellung von bis zu neun bis zwölf Monate lang persistierenden maternalen Antikörpern, dem sogenannten Nestschutz. Hat hingegen die Mutter keinen ausreichend hohen Immunstatus, sind die Möglichkeiten eines diaplazentaren Transfers von Immunglobulinen eingeschränkt.

Das Ausmaß der Antikörperreaktion auf Impfstoffe nimmt mit steigendem Alter zu [10]. Solange spezifische maternale Immunglobuline im Organismus des Säuglings vorhanden sind, bleibt der Erfolg einer aktiven Immunisierung möglicherweise aus. So induzierten Masern-Impfungen bei 6 Monate alten Säuglingen wesentlich schwächere Antikörperreaktionen als bei 9 – 12 Monate alten Kindern [11]. Die Reifung des Immunsystems spielt demnach eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Immunität nach Impfungen. Die Antikörperreaktionen steigern sich mit zunehmendem Alter erst langsam. Die T-Zell-Reaktionen auf Impfstoffe scheinen sich während des ersten Lebensjahres noch zu entwickeln. Dieses Phänomen ist auf die Reifung und zunehmende Aktivierungskapazität der antigenpräsentierenden Zellen zurückzuführen. Dabei ist zu beachten, daß die Th2-Reaktionen wesentlich eher als die TH1-Reaktionen einsetzen [12;13;14;15]. Die Masern- und Mumps-Impfung wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt, da sie nur auf die Induktion von TH2-Reaktionen zielt.

## **2 Stand der Forschung und Situation in Deutschland**

### **2.1 Niedrigere Antikörper-Titer infolge Schutzimpfung**

Schon für 1995 war von der WHO angestrebt worden, Masern in Deutschland vollständig zu eliminieren. Stattdessen kam es 1996 jedoch in Teilen der BRD zu einer Masernepidemie mit einem erheblichen Anstieg von Erkrankungsfällen bei ungeimpften Kleinkindern. Rund neun Prozent der Erkrankten waren Kinder im ersten Lebensjahr [16]. Angestrebt wird nun eine Masernelimination bis zum Jahr 2007 [6].

In neueren Studien zeigte sich, daß in der Erwachsenenpopulation der gemessene mittlere Antikörper-Titer ab 1994 niedriger war als in den Jahren zuvor. Eine Erklärung dieser Beobachtung ist, daß das Impfvirus eine geringere immunogene Wirkung als das Wildvirus hat und dementsprechend nach einer Impfprophylaxe weniger Antikörper aufgebaut werden als nach einer natürlichen Infektion [6;17].

Die Schutzimpfung gegen Masern wird in der BRD seit 1973 von der STIKO empfohlen, seit 1980 steht der Dreifach-Impfstoff "MMR" (Masern-Mumps-Röteln-Lebendvakzin) zur Verfügung [18].

Da die Schutzimpfung seit über 25 Jahren durchgeführt wird, steht man schon heute und vor allem in den kommenden Jahren vor der Situation, daß viele junge Frauen, die inzwischen an dem Impfprogramm teilgenommen haben und jetzt schwanger, beziehungsweise im gebärfähigen Alter sind, einen niedrigeren Antikörper-Titer haben. Demzufolge wird dem Fetus diaplazentar weniger materieller Nestschutz übertragen. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist durch den geringeren Antikörper-Titer erhöht.

## **2.2 Abnahme der Boosterung**

Durch die Höhe der Durchimpfungsrate in der Bevölkerung ist die Verbreitung des Wildvirus soweit eingeschränkt, daß es nicht mehr zu Booster-Effekten derjenigen, die bereits einen Immunschutz aufgebaut haben, kommt. Gleichzeitig reicht die Rate nicht aus, um das Masernvirus vollständig zu eliminieren.

Zu beobachten ist, daß die Impfbereitschaft rückläufig ist. Dieses ist vermutlich wiederum auf die Erfolge der Impfung zurückzuführen, da es unter dieser zu einer massiven Reduktion der Krankheitsfälle gekommen ist.

Es muß aber bedacht werden, daß einem Großteil der Bevölkerung das Krankheitsbild mit all seine Komplikationen unbekannt ist und die Gefahren von Nebenwirkungen einer Masernimpfung fälschlicherweise höher gewertet werden als die einer vermeintlich harmlosen sogenannten Kinderkrankheit.

Bei einer Durchimpfungsrate von circa zwei Dritteln der Bevölkerung kommt es seltener zu Epidemien, aber es wächst auch der Anteil derjenigen, die weder geimpft noch jemals in Kontakt mit dem Wildvirus gekommen sind und somit überhaupt keinen Schutz aufgebaut haben. Als Konsequenz daraus steigt unter anderem auch die Erkrankungszahl im Erwachsenenalter an.

## **2.3 Historie der Maserenerkrankung in der Bundesrepublik Deutschland und in der ehemaligen DDR**

Das Fehlen einer systematischen infektionsepidemiologischen Kontrolle erschwert eine retrospektive Beurteilung der Maserenerkrankungen im zwanzigsten Jahrhundert. Die frühesten Mortalitätsdaten für Deutschland liegen aus den Jahren 1924 bis 1938 vor (Schloßberger und Schmidt im Esmarchschen Taschenbuch). Bis 1938 bestand hier eine annähernd gleichbleibende Zahl an jährlichen Todesfällen (zum Beispiel 1934: 1477 Todesfälle, was einer Mortalität von 2,3 entspricht und 1938: 1497 Todesfälle, was einer Mortalität von 2,2 entspricht) [19].

Weitere Daten liegen erst wieder ab 1950 vor. Zu diesem Zeitpunkt sank die Mortalität durch den möglich gewordenen Einsatz von Antibiotika und die damit verbundene Reduktion von bakteriellen Komplikationen. Seit 1962 besteht eine

Meldepflicht für Todesfälle sowohl in der Bundesrepublik als auch in der ehemaligen DDR.

Während 1965 die Zahl der Todesfälle in der DDR noch leicht über der der Bundesrepublik lag, ging sie danach schneller auf faktisch 0 zurück. Dieses ist das Ergebnis der dort 1967 zunächst freiwilligen und ab 1970 gesetzlich vorgeschriebenen Schutzimpfung ab dem neunten Lebensmonat.

Schon 1971 kam es einer weitgehenden Eradikation der Masernerkrankung. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Meldepflicht für Erkrankungsfälle eingeführt. Eine Überwachung des Impferfolges wurde erstmalig ermöglicht.

1980, zehn Jahre nach Beginn der Pflichtschutzimpfung, kam es aufgrund der Kumulation von Empfänglichen (seltener Boosterung und Nichtgeimpfte sowie zuvor Nichterkrankte) zu einem Wiederanstieg der Erkrankung. Nachfolgende Untersuchungen führten in ihren Ergebnissen dazu, daß der Zeitpunkt der Erstimpfung ins 2. Lebensjahr verschoben wurde.

Ursachen wurde in der niedrigen Effektivität der Impfung vor dem dreizehnten Lebensmonat und in der Anzahl der Impfversager im ersten Lebensjahr gesehen [19]. Da es dennoch in den darauffolgenden Jahren (ab 1983) zu einem weiterem Anstieg kam, wurden neue Strategien entwickelt und die Maßnahmen zur Masernbekämpfung verschärft: Die Durchimmunisierungsrate wurde auf über 95 Prozent erhöht. Eine Wiederimpfung beziehungsweise Zweitimpfung aller Zwei- bis Sechzehnjährigen, die im ersten Lebensjahr erstgeimpft worden waren, wurde eingeführt und intensiviert verfolgt. Ab 1986 kam eine generelle Zweitimpfung ein halbes beziehungsweise ein Jahr nach Erstimpfung hinzu. Damit war mit einer Erkrankungszahl von unter 1/100000 Einwohner die Ausrottung fast erreicht. Die Effektivität der Impfung wurde durch spezielle Maßnahmen wie zum Beispiel flächendeckende Sero-Surveillance, Schulung des Personals von Kindergärten zur Früherkennung von Erkrankungsfällen und Riegelungsimpfungen überprüft [20]. Während in der DDR in den Jahren von 1985 bis 1989 kein einziger Todesfall gemeldet wurde, starben in diesem Zeitraum in der BRD noch 21 Patienten an Masern.

Nach dem Wegfall der Grenzen nach 1989 kam es zu einer Angleichung der Impfstrategien. Die damaligen Empfehlungen der alten Bundesrepublik galten nun für Gesamtdeutschland. Die Folge war eine erneute Ausbreitung der Masernerkrankung in ehemaligen DDR-Gebieten. Obwohl also die Masern bis 1989

dort fast völlig zurückgedrängt gewesen waren, kam es durch stark abnehmende Impfungsraten zu einem erschreckenden Wiederanstieg an Erkrankungsfällen [21;22].

Zu der seit 1980 als Kombinationsimpfung mit trivalentem Masern- Mumps- Rötelnimpfstoff empfohlenen Grundimmunisierung vom elften bis vierzehnten Lebensmonat kam 1991 von der STIKO eine Empfehlung zur Zweitimpfung aller Kinder zunächst zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahr, inzwischen bereits vier Wochen nach der ersten Impfung, spätestens bis zum 23. Lebensmonat [2;18].

## **2.4 Gegenwärtige Situation für Masern**

Für das Ziel Eradikation des Masernvirus muß bedacht werden, daß erst eine Durchimpfungsrate von über 95 Prozent diese garantieren kann. Es ist davon auszugehen daß 20 Prozent der Geburtenjahrgänge nicht geimpft werden, so daß die Zahl der Empfänglichen pro Jahr um 155.000 anwächst.

Wenn man nun davon ausgeht, daß sich aus diesem Patientenpool 90 Prozent infizieren und von diesen wiederum 80 Prozent erkranken, ergibt sich eine jährliche Erkrankungszahl von über 100.000, beziehungsweise eine Inzidenz von rund 120 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner [23]. Bei einer hohen Zahl an Erkrankungsfällen nehmen auch seltenere Komplikationen zu, zum Beispiel die Masernenzephalitis [24;25;26;27]. Daher müssen Impfücken im Kleinkindalter geschlossen und der Impfbeginn optimiert werden.

Das Bundesministerium für Gesundheit hat dem Robert-Koch-Institut in Berlin einen Auftrag für ein Masern-Eliminationsprogramm zugeteilt. Schwerpunkte des Programmes sind die Surveillance und Sentinelerhebungen. Der Begriff Surveillance steht für die Überwachung der Morbidität mit einem aktualisierten Meldewesen, Sentinelerhebung ist eine aktive Erfassung festgelegter Krankheitsbilder in einem repräsentativen Netz von Beobachtungspraxen [28].

Einen weiteren Beitrag zur Verbesserung der Surveillance leistet die genetische Analyse der Wildviren, so daß Infektionswege gezielter zurückverfolgt werden können [29].

Das Angebot der Zweitimpfung, die vor allem bisher ungeimpfte Kinder und Impfversager auffangen soll, wird kaum genutzt. Bei einer für die Eradikation

notwendigen Höhe von 60 Prozent (Windhofer) wird die Durchimpfungsrate der Zweitimpfung auf 6 bis 20 Prozent geschätzt [3;4;5;30;31;32]. Elterliche Sorgen vor Komplikationen und Risiken der Masern-Impfung überwiegen immer noch gegenüber der Angst vor einer Erkrankung und ihren Komplikationen. Vorstellbar ist auch, daß durch den im Vergleich zu anderen Schutzimpfungen später einsetzenden Beginn der Erstimpfung bei den Eltern der Eindruck geweckt wird, daß die Masern-Schutzimpfung nicht dringlich wäre [5;33].

Ein aktuelles Beispiel erläutert noch einmal die Gefahren, die in Regionen mit einem hohen Anteil an Impfgegnern entstehen können. Im Stadt- und Landkreis Coburg in Nordbayern kam es im November 2001 zu einer Masern-Epidemie, die bis März 2002 andauerte. Dabei wurde als Ausgangspunkt vom Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) eine anthroposophische Schule ermittelt, von der aus sich die Masern in Kindergärten und Schulen verbreiteten. Insgesamt wurden 1166 Fälle gemeldet, den höchsten Anteil an Erkrankungen hatte die Altersgruppe der Kinder von 1 bis 4 Jahren (72 Erkrankungsfälle pro 1000 Kinder). In der Altersgruppe der Kinder bis zum ersten Lebensjahr betrug die Inzidenz 20 Erkrankungen pro 1000 Kinder. Bei 11% aller Erkrankten traten Komplikationen, vor allem Pneumonie und Otitis media auf. Die Komplikationsrate war bei der Gruppe der Kleinkinder am höchsten.

Bei 80% der Erkrankten konnte der Impfstatus ermittelt werden. 94% der Patienten waren ungeimpft. Die Hauptursache hierfür war die nicht erwünschte Impfung (90%) [34].

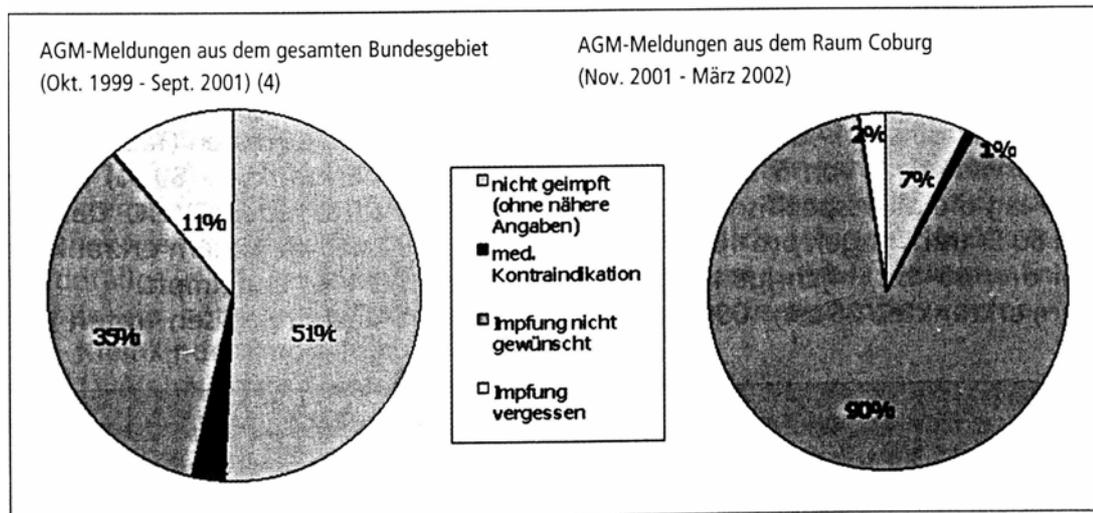


Abbildung 2: Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM): Angabe von Gründen für eine fehlende Impfung bei ungeimpften Patienten [34].

## 2.5 Historie der Mumpserkrankung in der Bundesrepublik Deutschland und in der ehemaligen DDR

Der Mumpserreger wurde 1934 von Johnson und Goodpasture entdeckt [35] und Habel und Enders konnten das Virus 1945 isolieren [36]. Die Mumpserkrankung führt im Gegensatz zu den Masern selten zu Todesfällen, so daß in der Bundesrepublik nie eine Meldepflicht für Erkrankung und Sterbefälle existierte. Daher gibt es keine Statistik über Erkrankungszahlen. Es fehlt eine infektionsepidemiologische Datenlage.

In der ehemaligen DDR wurde 1964 eine Meldepflicht eingeführt. Hier kam es statistisch in den ersten Jahren zu einer Zunahme der Erkrankungszahlen, die Ursache aber lag in einer besseren Erfassung der Fälle. Zu beobachten war, daß es nach regelmäßigen Erkrankungswellen mit hoher Durchseuchung in darauffolgenden Jahren eine geringe Morbidität zu verzeichnen gab [19]. Erst bei erhöhter Empfänglichenzahl trat erneut eine Epidemiewelle auf. Der Kontakt mit dem Erreger fand meist im Kindergarten- und Kindertagesstättenalter statt, so daß die gefürchtete postpubertäre Komplikation der Mumpsorchitis keine Bedeutung hatte. Hingegen

machte die Mumpsmeningitis einen großen Anteil aller serösen Meningitiden (circa 2/3) aus.

Auch für die Mumps-Impfung gilt seit Öffnung zum Westen eine gemeinsame Impfempfehlung für die gesamte Bundesrepublik. Seit 1969 existiert in Deutschland ein Impfstoff und seit 1980 die Empfehlung der STIKO für die Kombinationsimpfung mit Masern und Röteln. Die Akzeptanz der Impfung ist allerdings eher gering, obwohl auch groß angelegte amerikanische Studien gezeigt haben, daß bei einer Mumps-Impfung kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen ist [37].

## **2.6 Gegenwärtige Situation für Mumps**

Heute hat sich das Erkrankungsalter weit nach oben verschoben, so daß vor allem Jugendliche und junge Erwachsene betroffen sind. Die Mumpsorchitis wird häufiger [38]. Zum Beispiel wurde schon vor über einem Jahrzehnt in einer Studie berichtet, daß jährlich über 2000 Soldaten an Mumps erkranken und hier mit 37% die Orchitis in den Komplikationen an erster Stelle steht [39]. Auch im Saarland sowie in Hamburg kam es 1994/95 zu einem Anstieg der Inzidenz von Mumpserkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter [40]. Ähnliches wird von Beobachtungen an Hochschulen und der Börse von Chicago im Jahre 1987 in Amerika berichtet [41;42].

## **2.7 Eradikation der Masern am Beispiel Finnland**

Ein Beispiel, wie erfolgreich eine Bekämpfung von Viruserkrankungen durch konsequente Impfungen sein kann, bietet Finnland.

Im November des Jahres 1982 wurde in Finnland eine Impfkampagne mit einem kombinierten Lebendimpfstoff gegen das Masernvirus begonnen, und zwar mit einer ersten Impfung im Alter von 14 bis 18 Monaten und der zweiten im Alter von 6 Jahren. Nach zweieinhalb Jahren waren bereits 81% der Zielpersonen geimpft und im weiteren Verlauf konnte bei einer Durchimpfungsrate von 96% die Ausbreitung des Virus gestoppt werden. Innerhalb von zwölf Jahren wurden insgesamt 1,5 Millionen der 5 Millionen Einwohner immunisiert. Seit 1996 wurden keine Masernerkrankungen mehr registriert.

Zu berücksichtigen für den Erfolg der Kampagne ist dabei, daß Finnland durch seine geographische Lage einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen Ländern hat. Denn durch die relativ abgeschottete Lage ist ein ständiges Neueinbringen von Viren mittels Durchreisender relativ gering.

Zu bedenken bei allem Erfolg bleibt, daß durch die Ausrottung eine Boosterung durch den Wildtyp nicht mehr stattfindet, so daß bei einer Einschleppung des Virus der Ausbruch einer Epidemie nicht ausgeschlossen werden kann.

Eine zweite Impfung im Alter von 6 Jahren als Minimalprophylaxe ist daher erforderlich [43;44;45;46;47;48].

## 2.8 Grundlagen zum transplazentaren Immunglobulintransfer

Neben der metabolischen Versorgung des Fetus über die Plazenta erfolgt dort vor allem in den letzten Schwangerschaftswochen auch ein Transfer von mütterlichen Immunglobulinen.

Die Immunglobuline der Klasse IgG können die Plazentarschranke überwinden und somit ins Blut des Fetus gelangen. Dieser diaplazentare Transport mütterlicher Antikörper wird über Rezeptoren auf den Synzythiotrophoblasten aktiv vermittelt [49].

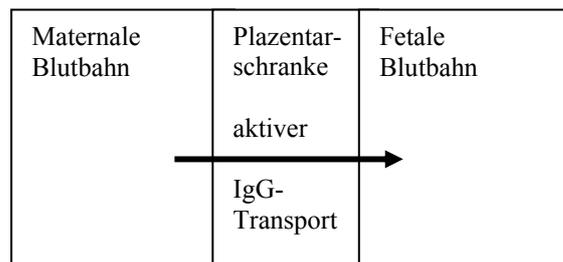
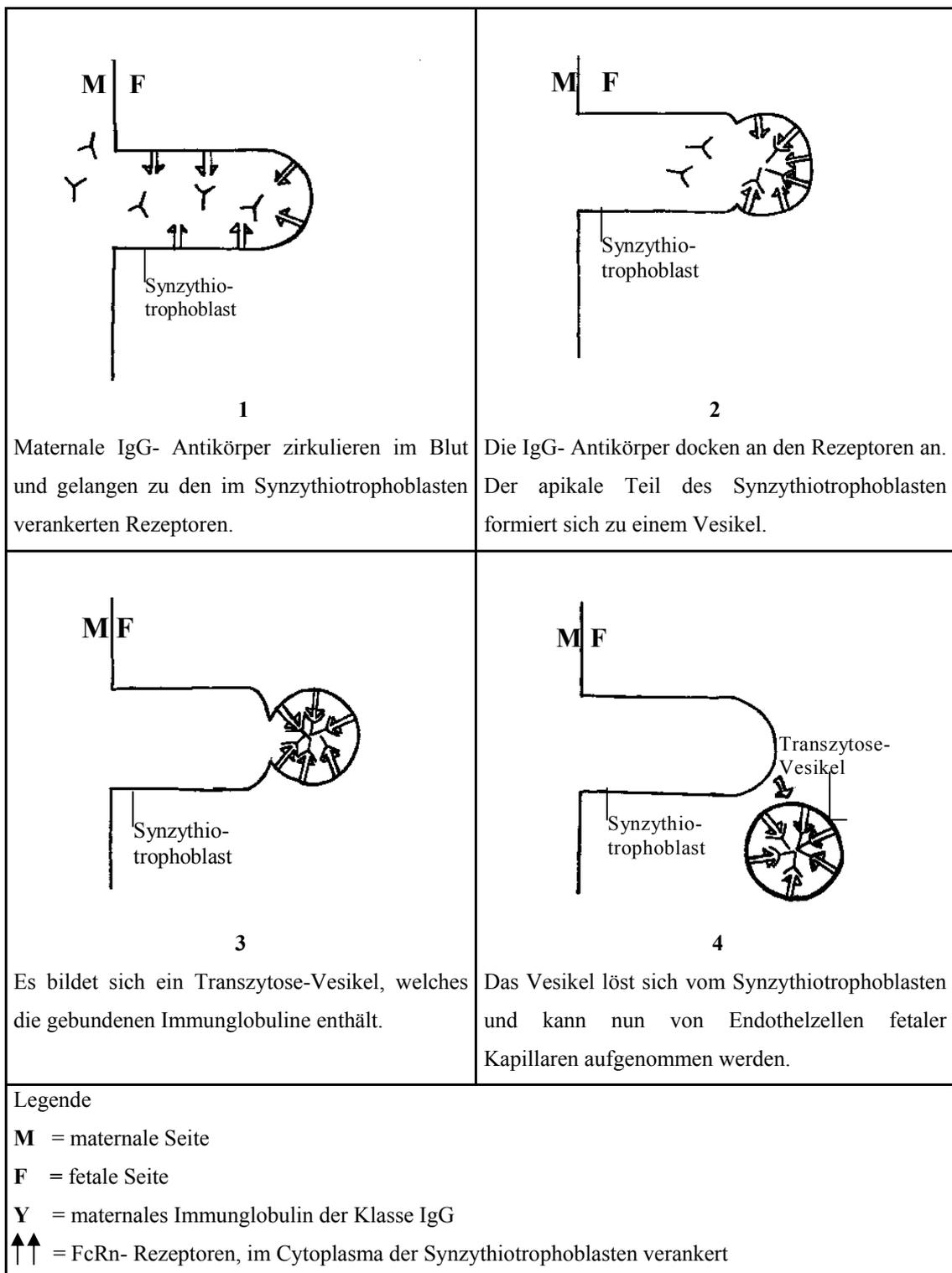


Abbildung 3: Transfer maternaler IgG in die fetale Blutbahn.

Dabei binden sich jeweils zwei dieser Rezeptoren, welche in ihrer Struktur den MHC-Molekülen ähneln, an eine bestimmten Sequenz in der Fc-Region des IgG-Moleküls [50;51]. Man spricht von Transzytose [52]. Bei diesem energieverbrauchenden Prozeß werden die IgG-Moleküle vom Zytoplasma der Synzythiotrophoblasten als Transzytose-Vesikel durch das kapilläre Endothel in die fetale Zirkulation eingeschleust [53] (Abb.4).



*Abbildung 4: Bildung von Transzytose-Vesikeln und Abgabe der Vesikel in die fetale Zirkulation.*

Ogleich der Transfer von Immunglobulinen schon in der 12. Gestationswoche einsetzt, nimmt er gerade in der 30. Gestationswoche noch einmal deutlich zu.

Der Austausch ist dynamisch durch das IgG-Konzentrationsgefälle zwischen mütterlichem und fetalem Blut bestimmt. Abhängig von der Quantität der Immunglobuline in der mütterlichen Zirkulation kommt es zur mehr oder weniger hohen Transzytose: besitzt die Mutter eine Vielzahl an Antikörpern, werden dementsprechend viele übertragen und ist der maternale Titer gering, erfolgt ein reduzierter transplazentarer Austausch [54]. Daneben spielt die Plazentareife eine entscheidende Rolle. Bei Termingeborenen kann die Konzentration an IgG-Molekülen im Blut die mütterliche Konzentration übersteigen. Dadurch erklärt sich auch, daß Frühgeborene durch Plazentaunreife und Geburt vor dem Zeitpunkt der gesteigerten Transzytose nur mit einem geringen Vorrat an maternalen Antikörpern ausgestattet sind.

Um die Herkunft der Immunglobuline zu verdeutlichen, spricht man auch von der maternalen Leihimmunität [55]. Die Halbwertszeit der IgG-Moleküle beträgt durchschnittlich 3 bis 4 Wochen. Durch den Abbau der maternalen Antikörper sinkt die IgG-Konzentration in Abhängigkeit vom Ausgangstiter im Verlauf der ersten Lebensmonate auf ein Minimum im zweiten bis vierten Monat. Danach beginnt der kindliche Organismus mit der eigenen Synthese von Antikörpern des IgG-Isotyps.

## 2.9 Die Erkrankung Masern

Der Erreger ist ein Virus aus der Familie der Paramyxoviren, die zur Gattung der Morbilliviren gehören. Hierzu zählen neben dem humanpathogenen Masernvirus tierpathogene Arten.

Das Masernvirus ist ein 120-150 nm großes, pleomorphes negativ-RNA-Virus. Das Nucleocapsid wird von einer Hülle, die sich aus der Zellmembran ableitet, umschlossen. Das Nucleocapsid enthält komplementbindende und präzipitierende Antigene, die Hülle trägt „spikes“ aus Hämagglutininen, hämolysierenden und komplementbindenden Antigenen. Es existiert ein alleiniger Serotyp ohne Varianten. Das Erregerreservoir stellen Mensch und Affe dar. Es kommt zu regelmäßigen endemischen und epidemischen Verbreitungen. Die Erkrankung ist hochkontagiös mit einer Manifestationsrate von über 90 Prozent. In westlichen Ländern ist es seit Einführung der Impfprophylaxe (s.u.) zu leichteren Verlaufsformen und einer Verschiebung des Erkrankungsalters in die Adoleszenz gekommen. Bei diesen Erkrankten handelt es sich um Impfversager und Nichtimmunisierte. In den Entwicklungsländern ist die Erkrankung durch deutlich schwerere Verläufe mit einer hohen Komplikationsrate gekennzeichnet und betrifft meistens Kinder unter dem zweiten Lebensjahr.

Über eine Tröpfcheninfektion kommt es zu einer Besiedlung der Nasopharyngealschleimhaut. Hier findet die Vermehrung statt, wonach es zu dem Befall regionaler Lymphknoten kommt. Drei bis vier Tage nach Infektion kommt es zur ersten virämischen Phase mit einer Replikation im Respirationstrakt und RES und zu einer sekundären um den fünften bis elften Tag. Es zeigen sich Reaktionen an der Haut und am oberen Respirationstrakt. Klinisch sieht man zehn Tage nach Infektion das Prodromalstadium mit Husten, Schnupfen, Konjunktivitis und Fieber. In diesem Stadium ist die Kontagiosität am höchsten. Am zwölften postinfektiösen Tag kommt es an der Mundschleimhaut zu einem Enanthem aus typischen Kalkspritzern (Koplik-Flecken). Dabei handelt es sich um circa 1-2 mm große weiße Läsionen der Mukosa. Am 14. Tag erscheint ein Exanthem, welches am Kopf und hinter den Ohren beginnt, aus zunächst punktförmigen, dann makulopapulösen Rötungen besteht und sich nach kaudal ausbreitet. Parallel zu der Ausbreitung kommt es zum Fieberanstieg.

Die Infektiösität hält an bis zum ersten oder zweiten Tag nach Exanthemausbruch. Fünf Tage nach Beginn des Exanthems blaßt dieses in gleicher Reihenfolge seiner Ausbreitung ab und der Patient entfiebert.

Mit Beginn des Exanthems finden sich im Blut IgM- und IgG-Antikörper und es erfolgt eine Viruselimination aus Blut und Körpersekreten sowie eine Einstellung der Riesenzellbildung (maserntypische Touton'sche Riesenzellen). Neben dem Exanthem kommt es zu Diarrhoen durch am Krankheitsgeschehen beteiligte viszerale Lymphknoten [41;55;56;57].

Als Komplikationen kann es zu Otitis (5-9%), Pneumonie (1-7%), Masernkrupp (Laryngitis), Hämorrhagien und Enzephalitis [25] kommen. Es lassen sich drei Enzephalitisformen unterscheiden. Die akut progrediente Masernenzephalitis bei Immundefekten, vor allem bei Malignompatienten; ist durch eine frühe, ungebremste Virusvermehrung im Gehirn gekennzeichnet.

Bei der akuten, postinfektiösen Masernenzephalitis (1:1000 Erkrankungsfälle pro Jahr) kommt es in der ersten Woche nach Exanthembeginn abrupt zu variablen Zeichen einer Meningoenzephalitis mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Ursache ist in diesem Fall nicht eine Virusvermehrung, sondern ein reaktiver Immunprozeß, der zu einer perivaskulären Entzündung und Demyelinisierung führt. Die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine slow-virus Erkrankung mit dem konventionellen Erreger bei einer Häufigkeit von 1:100.000 Masernfällen. Ursächlich ist, daß ein an sich immunkompetenter Organismus unfähig ist, ein mutiertes Masernvirus zu eliminieren. Das Krankheitsbild tritt 7-10 Jahre nach der Masernerkrankung auf. Es ist gekennzeichnet durch hohe Antikörper-Titer gegen ein virales Strukturprotein in Serum und Liquor, sowie durch fehlende Antikörper gegen das Matrixprotein. Histopathologisch erkennt man Demyelinisierungen durch Akkumulation von Nucleocapsiden. Es kommt zu einem fortschreitenden Kortexverlust und damit zu neurologischen und psychischen Veränderungen mit letalem Ausgang innerhalb von Monaten bis Jahren.

Diagnostische Kriterien der Masernerkrankung bieten die Klinik, der Virusnachweis durch Isolierung, der Nachweis von Riesenzellen und sogenannten Einschlußkörperchen und der Antikörpernachweis von spezifischem IgM im Serum. Es sollte eine symptomatische Therapie erfolgen. Dazu gehört Bettruhe, ein abgedunkeltes Zimmer, bei Bedarf Antipyretika und Antibiotika bei Verdacht einer bakteriellen Superinfektion. Bei Patienten mit Immundefekt kann ein Virostatikum

(Ribavirin) gegeben werden. Nach Exposition gefährdeter, nicht geimpfter Personen kann bis zum vierten. Tag nach Kontakt eine passive Immunisierung mit Standardserum-IgG eine Infektion verhindern.

Durch die hohe Kontagiosität bietet nur die Schutzimpfung mit attenuiertem trivalentem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff eine wirksame Prophylaxe. Im Moment ist die aktuelle Empfehlung der STIKO eine Erstimpfung zwischen dem 11. und 14. Lebensmonat und eine zweite Impfung bereits vier Wochen nach der ersten Impfung, spätestens bis zum 23. Lebensmonat [2;58;59]. Eine zweite Impfung ist sinnvoll, da sie etwaige Impfversager auffängt und außerdem als Auffrischung dienen kann [9;60;61]. Als Komplikationen beziehungsweise Impfreaktion kann es in der zweiten Woche nach Impfung zu abgeschwächten Impfmern kommen. Bei Entwickeln von hohem Fieber können Fieberkrämpfen auftreten. Das Risiko, an der SSPE durch Masern zu erkranken, ist durch die Impfung um ein Zehnfaches reduziert. 95% der Geimpften bilden als Impfreaktion Antikörper. Allerdings ist der Antikörper-Titer nach Impfung geringer als der nach einer durchgemachten Infektion mit dem Wildvirus. Die Prognose für eine Masernerkrankung ohne Komplikationen ist gut. Der Verlauf bei einer Enzephalitis als Komplikation endet in je einem Drittel mit Heilung, mit Residuen und in einem Drittel letal. Die SSPE verläuft immer letal. Zur Maserneradikation ist eine zweifache Impfung erforderlich, um bei der zweiten Impfung die Impfversager der ersten aufzufangen und die Prophylaxe zu erhöhen. [9;62;63]. In zahlreichen Studien wurde die Rolle der Masernimmunisierung als Ursache für verschiedene Erkrankungen im Kindesalter untersucht und es ließ sich kein Zusammenhang finden [64;65;66;67].

## 2.10 Die Erkrankung Mumps

Das Mumpsvirus zählt ebenso wie das Masernvirus zu der Familie der Paramyxoviren, gehört aber in die Gattung der Rubulaviren. Es entspricht in seinem Aufbau dem des Masernvirus. Im Unterschied zu diesem besitzt es allerdings zwei spikes-Arten auf der Hülle: Hämagglutinin, gekoppelt mit Neuraminidase und ein Fusionsprotein. Es existiert nur ein Serotyp, allerdings laufen Kreuzreaktionen mit anderen Erregern ab.

Die Infektion erfolgt weniger über Tröpfcheninfektion als über direkten engen körperlichen Kontakt mit kontagiösen Mitmenschen. Das Erregerreservoir stellt nur der Mensch dar. Bei einem Drittel der Menschen läuft die Infektion ohne klinische Symptomatik ab ("stille Feiung"). Die Inkubationszeit dauert 2-3 Wochen, die Kontagiosität herrscht von einer Woche vor bis neun Tage nach Krankheitsbeginn [68]. Bei Krankheitsbeginn ist die Infektiosität am höchsten. Jungen erkranken häufiger als Mädchen. Das bevorzugte Alter liegt zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr.

Zu Beginn ist ein progressiv reduziertes Allgemeinbefinden mit Fieber und Schmerzen in Gesicht, am Hals und am Ohr zu beobachten. Bei circa 75% der Patienten beginnt die Erkrankung mit einer einseitigen Parotitis epidemica, einer schmerzhaften Entzündung der Speicheldrüsen mit teigiger Schwellung vom Ohr bis zum unteren Kieferwinkel. Die Mündung des Speicheldrüsendanges ist gerötet und geschwollen. Es kommt zu Mundtrockenheit und das Ohrläppchen steht leicht ab. Auch die submandibulären und sublingualen Drüsen können miterkrankt sein. Bei zwei Dritteln kommt es innerhalb von 4-5 Tagen zum Befall der kontralateralen Drüse. Die Disseminierung des Virus erwirkt bei 10-50% eine klinisch und labormäßig faßbare, aber prognostisch günstige, aseptische Meningitis.

Bei Erkrankungen im Erwachsenenalter tritt beim Mann in 20-35% der Fälle eine Woche nach der Parotitis eine schmerzhaft, in 20% der Fälle beidseitige Orchitis auf, die in der Hälfte der Fälle zur Sterilität führt.

Es kann zu einem Befall und zu einer Entzündung anderer drüsiger Organe wie Pankreas, Hoden, selten auch zu Erkrankungen des Myokards, der Gelenke sowie zu einer Beteiligung von Leber und Nieren als Zeichen einer systemischen Infektion kommen. In 10-50% der Fälle tritt eine Liquorpleozytose auf.

Diagnostische Kriterien sind die Serologie und Virusisolierung aus Rachensekret, Liquor, Speichel und Urin. Differentialdiagnostisch müssen eine Lymphadenitis colli und eine Raumforderung durch Zyste, Tumor oder Stein abgeklärt werden.

Die Therapie erfolgt rein symptomatisch durch Bettruhe, Analgetika und Wärme. Handelt es sich um eine bakteriell bedingte Parotitis, ist der Einsatz von Antibiotika indiziert [69].

Die Prophylaxe erfolgt nach momentanen Empfehlungen der STIKO zusammen mit der Masern- und Rötelschutzimpfung [2]. Postexpositionell bietet die Impfung keinen Schutz gegen den Krankheitsausbruch. Die Impfung ist gut verträglich, wobei es zu einem leichten Fieberanstieg in der 2. Woche kommen kann. Selten beobachtet man lokale Reaktionen oder mumpsähnliche Erkrankungen mit verkürzter Inkubationszeit. Der Impferfolg liegt bei 96% und es kommt zu einer guten zellulären und humoralen Immunität. Dennoch ist der aufgebaute Antikörper-Titer nicht ebenso hoch wie nach einer natürlichen Infektion. Durch Kreuzreaktionen mit dem Parainfluenza-Virus kann der Titer ansteigen. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß durch die Impfung keine lebenslange Immunität aufgebaut werden kann [9]. Eine zweite Impfung bereits vier Wochen nach der ersten Impfung, spätestens bis zum 23. Lebensmonat wird empfohlen [2;70].

### **3 Fragestellung der Dissertation**

Zu Masern- und Mumpserkrankungen in der Bundesrepublik liegen nur begrenzt aktuelle epidemiologische und serologische Daten vor. Dies gilt insbesondere auch für das Säuglingsalter.

In der vorliegenden Arbeit soll an einem Kollektiv gesunder Neugeborener und deren Mütter die aktuelle serologische Situation den Masern- und Mumpsantikörperstatus zum Geburtszeitpunkt und innerhalb der ersten sechs bis neun Lebensmonate betreffend untersucht werden.

Dazu wird der spezifische Immunstatus der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung ermittelt und dieser mit anamnestischen Daten der Mütter verglichen, um den Einfluß von Impfungen beziehungsweise Wildinfektionen auf die Qualität und Quantität der spezifischen Antikörper festzustellen.

Zudem wird als Maß der diaplazentaren Übertragung der spezifischen Immunstatus der Säuglinge zum Zeitpunkt der Geburt untersucht und dieser in Beziehung zu den maternalen Daten gesetzt.

Anschließend wird bei den untersuchten Säuglingen der spezifische Immunstatus im sechsten bis neunten Lebensmonat untersucht und in Korrelation zu den Werten zum Geburtszeitpunkt gesetzt.

Anhand dieser Ergebnisse soll die derzeitige Impfempfehlung und die zukünftige Strategie zur Gewährleistung der geforderten Masern- und Mumpseradikation diskutiert werden.

## **4 Material und Methodik**

### **4.1 Material**

Die Studie wurde durch die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung der Ruhr-Universität Bochum geprüft, für unbedenklich erachtet und genehmigt. Mit dem schriftlichen Einverständnis der Eltern wurde ein Untersuchungskollektiv gewählt, das aus Wöchnerinnen zweier Bochumer Geburtskliniken und ihren gesunden Neugeborenen bestand, die alle nach einer unkompliziert verlaufenen Schwangerschaft termingerecht geboren wurden. Nicht in die Studie miteinbezogen wurden Frühgeborene, dystrophe und kranke Kinder. Insgesamt nahmen 237 Patienten an der Studie teil.

Die mütterliche Immunitätslage für Masern und Mumps durch eine zuvor erhaltene Schutzimpfung oder durch eine durchgemachte Erkrankung wurde anamnestisch erfragt sowie durch dokumentierte Einträge in den Impfpaß und Vermerke der Kinder- und Hausärzte eruiert. Im Nabelschnurblut der Neugeborenen und im Venenblut der Mütter wurden die spezifischen Antikörper (Immunglobulin G) gegen Masern und Mumps bestimmt. Im sechsten bis achten Lebensmonat wurde durch eine weitere kapilläre Blutentnahme bei den Säuglingen diese Untersuchung erneut durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden auch der Verlauf der bisherigen Entwicklung und stattgefundene Erkrankungen erfragt. Alle erhobenen Daten wurden elektronisch gespeichert und anonymisiert.

### **4.2 Methodik**

Aus den Patientenblutproben wurde durch Zentrifugation Serum gewonnen und tiefgefroren. Die Proben wurden innerhalb eines Jahres gesammelt und dann am Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Prof. Dr. med. H. Werchau, analysiert.

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline der Klasse IgG erfolgte mittels ELISA-Technik des Instituts Virion/Serion GmbH, Würzburg [71]. Dieses Testverfahren ist bekannt als eine sensitive Methode zum Nachweis von Änderungen

im Immunstatus [72;73;74]. In den Serumproben wurde mittels ELISA-Technik der Fa. Virion/Serion die Masern- und Mumps-IgG-Antikörperkonzentrationen bestimmt. Bei einer viralen Erkrankung wie Masern und Mumps werden die Subklassen IgG 1 und IgG 3 als Immunreaktion auf die Protein-Antigene der Viren gebildet.

#### 4.2.1 Testprinzip

Bei der indirekten ELISA-Technik sind die Teststreifen mit dem entsprechenden festphasenfixierten Antigen beziehungsweise mit einem Kontrollantigen beschichtet, an welches die in der Patientenprobe vorliegenden spezifischen Antikörper binden. Die serologische Reaktion wird durch mit alkalischer Phosphatase markierte Nachweisantikörper sichtbar gemacht. Gibt man Substrat zu diesem Antigen-Antikörper-Enzymbindungskomplex, so entsteht durch die ablaufende Enzym-Substrat-Reaktion ein gelbgefärbtes Endprodukt.

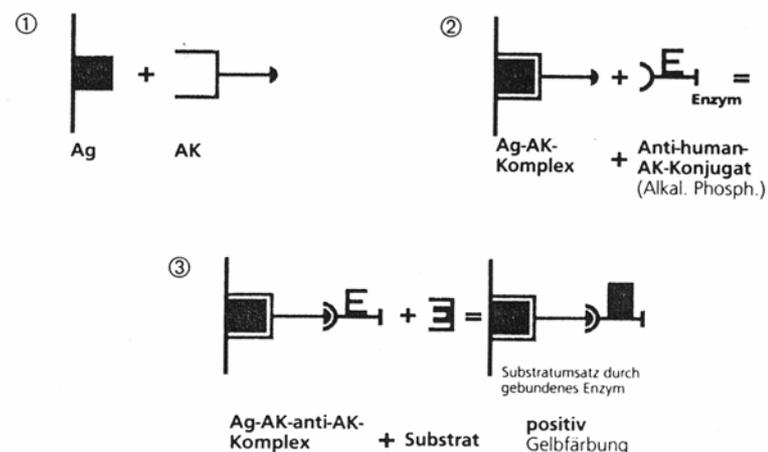


Abbildung 5: Prinzip des ELISA (Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay) [71].

Die quantitative Enzymaktivität korreliert mit der Menge der im Serum vorhandenen Antikörper. Die Intensität der Gelbfärbung ist proportional zu dem Gehalt an spezifischen Antikörpern und wird photometrisch ermittelt.

#### 4.2.2 Testablauf in der Übersicht

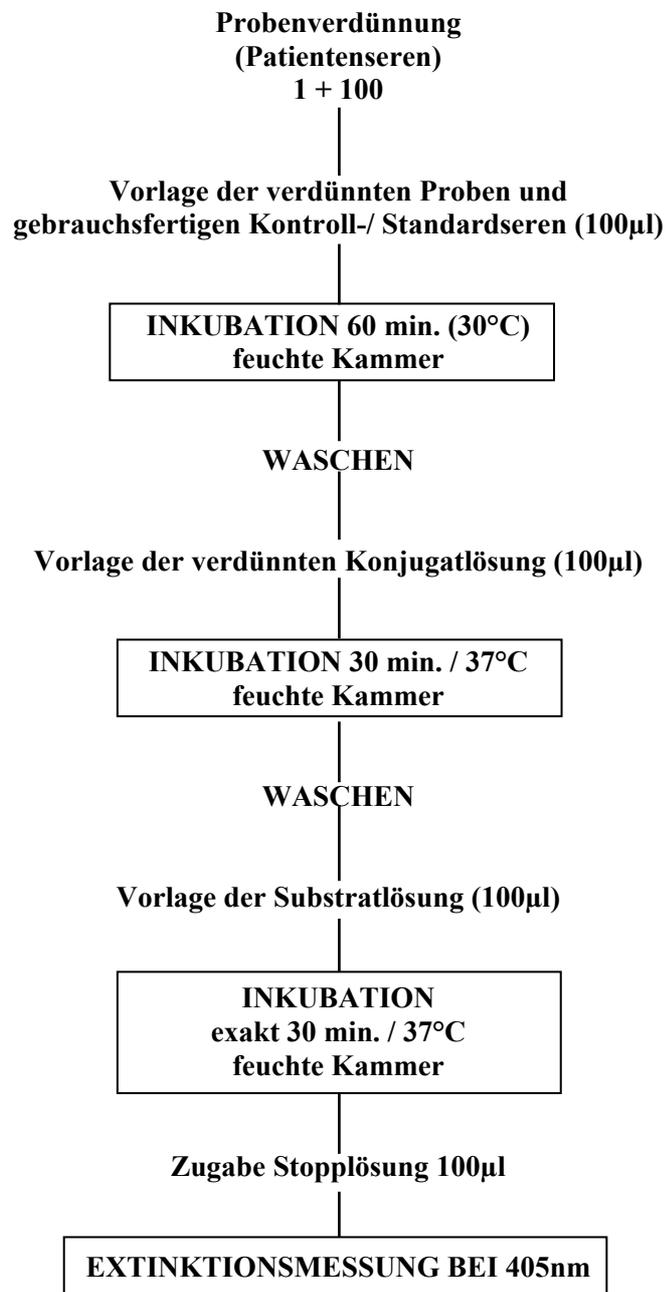


Abbildung 6: Testablauf in der Übersicht [71].

### **4.2.3 Bearbeitung der Serumproben**

10 µl Patientenserum wurden mit 1000 µl Verdünnungspuffer versetzt, um eine 1+100-Verdünnung zu erreichen und sorgfältig gemischt. Je 100 µl dieser Lösung wurden in die Kavitäten der Teststreifen pipettiert. Nach einer Inkubationszeit von einer Stunde bei 37 ° C in einer feuchten Kammer wurde insgesamt viermal mit jeweils 300 µl Waschlösung gewaschen.

Anschließend erfolgte die Zugabe von je 100 µl des Immunglobulinkonjugates. Das hier eingesetzte Enzym ist die alkalische Phosphatase. Zusammen mit dieser wurde die Probe (100µl) 30 Minuten bei 37 ° C in einer feuchten Kammer inkubiert. Danach wurde der Waschvorgang mit jeweils 300 µl Waschlösung wiederholt. Im nächsten Schritt wurden 100 µl eines Substrates (para-Nitrophenylphosphat) für das Enzym hinzugefügt.

Nach einer Substratinkubation von genau 30 Minuten bei 37 ° C in einer feuchten Kammer wurde die ablaufende Reaktion durch Zugabe von 100 µl Stopplösung unter Vermischung durch leichtes Schütteln der Mikrotiterplatte beendet. Innerhalb einer Stunde wurde dann bei 405 nm gegen den Substratleerwert bei einer Referenzwellenlänge im Bereich zwischen 620 und 690 nm die Extinktion gemessen.

#### 4.2.4 Testauswertung - Standardkurvenmethode

Die gemessenen Werte (Optische-Dichte-Werte(OD)) führen über Eingabe in Standardkurven zu den gesuchten Antikörperkonzentrationen. Diese Standardkurve wird vor Auslieferung des jeweiligen Kits beim Institut VIRION für die Kitcharge in mehrfachen Testabläufen unter Einhaltung optimaler Bedingungen ermittelt und zusammen mit dem Kit zur Verfügung gestellt, so daß eine selbständige Erstellung der Standardkurve entfällt. Prinzipiell wird die Standardkurve folgendermaßen berechnet: Das kritischste Moment der Datenverarbeitung von Immunoassays ist die Methode der Kurvenanpassung. Die größtmögliche Genauigkeit der Zuordnung von Meßsignalen zu quantitativen Werten bieten nichtlineare Funktionen, die sigmoidale Kurven direkt, ohne weitere Transformation der OD-Skala anpassen. Ein ideales Kurvenfit-Programm ist das 4-Parameter logistic-log-Modell (4PL), dessen mathematische Funktion durch folgende Formel beschrieben wird:

$$OD = A + \frac{D - A}{1 + e^{B(C - \ln \text{Konz.})}}$$

Die Parameter A B C D geben den Kurvenverlauf exakt wieder. Sie legen obere und untere Asymptote, Position des Wendepunktes und Steilheit fest. Die Kurvenanpassung erfolgt bei der 4LP-Methode durch ein empirisches iteratives Verfahren: Kurvenschätzung – Anpassung – Überprüfung - Optimierung der Parameter, bis ein optimaler Kurvenverlauf ermittelt ist und die 4 Parameter feststehen. Die Kurvenparameter werden bei software-gestützter Auswertung ebenfalls mit dem Kit mitgeliefert.

Vor Ablesen der Antikörperaktivitäten mittels Standardkurve wurde im ersten Schritt geprüft, ob der aus zwei Extinktionswerten gebildete Mittelwert im angegebenen Toleranzbereich lag.

Durch die Mehrfachaustestung von Seren unterschiedlicher Signalhöhe wird die Reproduzierbarkeit innerhalb eines Testansatzes (intra-assay) geprüft. Daneben wird eine Schwankung der Aktivitätsmessung zwischen verschiedenen Testansätzen durch Austestung von Seren mit unterschiedenen Signalhöhen in den verschiedenen Ansätzen (inter-assay) erfaßt.

Zusätzlich wurden durch Berechnung eines Faktors F Tagesschwankungen korrigiert. Diesen Faktor F berechnet man durch Division des angegebenen Sollwertes des Standards durch den Mittelwert der Extinktion des Standards:

$$F = \text{Sollwert Extinktion Standard} / \text{Mittelwert Extinktion Standard.}$$

Anschließend wurden alle Meßwerte der Patientenproben mit dem Faktor F multipliziert. Über die korrigierten Meßwerte ließen sich anhand der Standardkurve Antikörperaktivitäten in IU/ml, bzw. in U/ml ablesen [71].

Die Antikörperaktivität einer Probenverdünnung wird im Vergleich zur Aktivität eines Standard-Serumpans gemessen. Im Idealfall ist der Standard eine internationale, vom WHO-Zentrum zur Verfügung gestellte, ansonsten nationale Referenzpräparation. Die Immunreaktion des Standards wird in Units/ml (internationale Units bei internationalen Referenzpräparaten) angegeben. Die Einheiten sind dabei willkürlich festgelegt. Für die quantitative Masern-Virus-Immunglobulinbestimmung wurden die ermittelten Zahlenwerte in Anlehnung an den aktuellen internationalen Standard wie folgt bewertet: Konzentrationen unter 0,15 IU/ ml wurden als negatives, Konzentrationen zwischen 0,15 und 0,20 IU/ ml als grenzwertiges und Konzentrationen über 0,20 IU/ ml als positives Ergebnis bei der Ausarbeitung der Daten gewertet [71]. Aufgrund aktueller wissenschaftlicher Studien, in denen die im ELISA-Verfahren als grenzwertig eingestuft Werte im sensitiveren Plaqueneutralisationstest als eindeutig positive Proben nachgewiesen wurden, nahmen wir die grenzwertigen Proben in das Kollektiv der positiven Ergebnisse auf [6]. Für die quantitative Mumps-Virus-Immunglobulinbestimmung wurden die ermittelten Zahlenwerte folgendermaßen interpretiert: Konzentrationen unter 70 U/ ml wurden als negatives, Konzentrationen zwischen 70 und 100 U/ ml als grenzwertiges und Konzentrationen über 100 U/ ml als positives Ergebnis bei der Verwertung der Daten betrachtet [71].

## 5 Ergebnisse

Bei unklarer infektionsepidemiologischer Lage aufgrund unzureichender Daten zu Masern- und Mumpserkrankungen in der Bundesrepublik veranlassen klinische Beobachtungen von Masernerkrankungen im Säuglingsalter zur Vermutung einer reduzierten maternalen Leihimmunität. Diese Arbeit soll die theoretischen Überlegungen und klinischen Beobachtungen überprüfen.

### 5.1 Aktueller Immunstatus der Wöchnerinnen in Bezug auf Masern

Angaben zur Art der Masernimmunisierung machten alle 237 Mütter. Das durchschnittliche Alter der Mütter betrug 29 Jahre (Median 28 Jahre).

Der überwiegende Teil der Frauen (n=161, entspricht 67,9%) gab an, zuvor in seinem Leben an Masern erkrankt gewesen zu sein. Dagegen hatten 32 (13,5%) eine Schutzimpfung gegen Masern erhalten. 44 (18,6%) der Befragten waren nicht geimpft worden und eine Erkrankung war nicht erinnerlich. Alle Angaben wurden anhand vorgelegter Impfpässe verifiziert.

Die Serumproben der Wöchnerinnen (n=237) wurden mittels ELISA-Technik untersucht. Bei 98,73 Prozent der Frauen (n=235) ergab das Testverfahren eine sicher positive Immunitätslage. Nur bei 1,27% der Mütter (n=3) war keine ausreichende Antikörperkonzentration gegen das Masern-Virus nachweisbar. Insgesamt wurde eine deutlich über dem Grenzwert liegende Immunität gefunden.

Da weniger anfällig für Abweichungen von Normalverteilungsannahmen wurden zur weiteren statistischen Auswertung neben Mittelwert und Standardabweichung Median, Maximum, Minimum sowie die 25. und 75. Quartile der jeweiligen Antikörperkonzentration berechnet.

Der Median der Masern-Antikörperkonzentration des gesamten Kollektivs der Mütter lag bei 3,58 IU/ml (Mittelwert 4,79 IU/ml, Standardabweichung 4,62 IU/ml,

Minimum 0 IU/ml, Maximum 20 IU/ml, 25. Quartile 1,43 IU/ml, 75. Quartile 6,28 IU/ml).

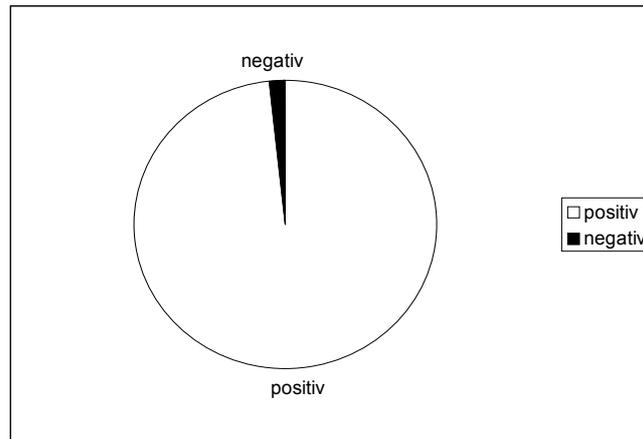


Abbildung 7: Maternaler Immunstatus bezüglich Masern.

Positiv bedeutet einen sicheren Immunstatus (98,33%), negativ einen nicht ausreichenden oder nicht vorhandenen Immunschutz (1,67%).

Bezogen auf die anamnestischen Angaben errechnete sich für die bereits an Masern Erkrankten ein Median des Antikörper-Titers von 3,44 IU/ml (Mittelwert 4,98 IU/ml, Standardabweichung 5,05 IU/ml, Minimum 0 IU/ml, Maximum 20 IU/ml, 25. Quartile 1,37 IU/ml, 75. Quartile 6,20 IU/ml). Der Median des Antikörper-Titers der Geimpften lag bei 3,52 IU/ml (Mittelwert 4,09 IU/ml, Standardabweichung 3,08 IU/ml, Minimum 0,84 IU/ml, Maximum 10,80 IU/ml, 25. Quartile 0,84 IU/ml, 75. Quartile 7,12 IU/ml). Der Median des Antikörper-Titers bei den Müttern, die sowohl Impfung als auch Erkrankung ausgeschlossen hatten, betrug 3,99 IU/ml (Mittelwert 4,67 IU/ml, Standardabweichung 3,69 IU/ml, Minimum 0 IU/ml, Maximum 20 IU/ml, 25. Quartile 2,31 IU/ml, 75. Quartile 6,53 IU/ml). Mittels Kruskal-Wallis-H-Test wurden die drei Gruppen miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor (p-Wert 0,7325).

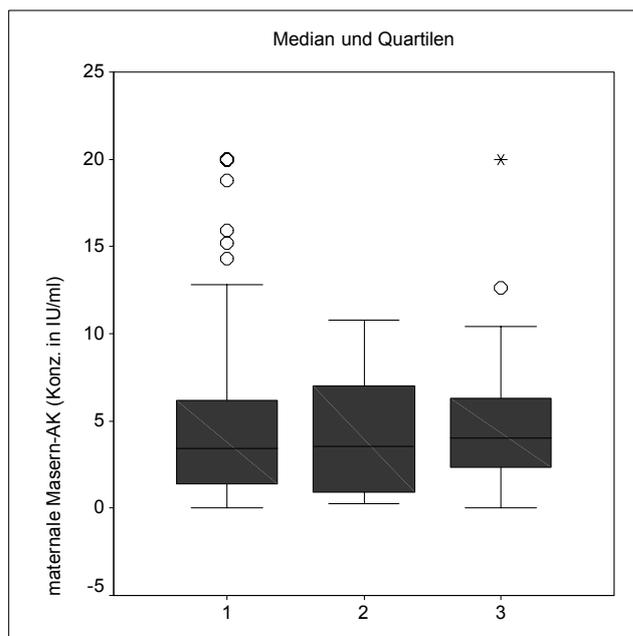


Abbildung 8: Maternale Masern-AK-Konzentrationen (Median und Quartilen).

Gruppe (1): zuvor an Masern Erkrankte; Gruppe (2): Geimpfte; Gruppe (3): weder geimpfte noch erkrankte Frauen.

\* Extremwert, o Ausreißer

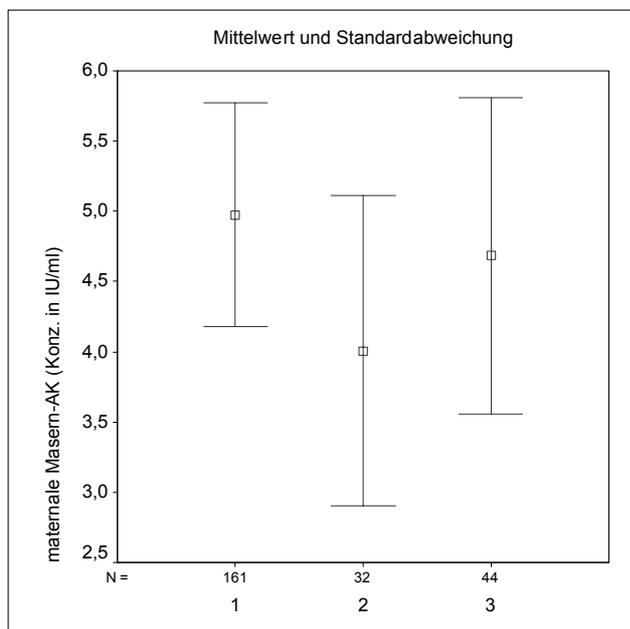


Abbildung 9: Maternale Masern-AK-Konzentrationen (Mittelwert und Standardabweichung).

Gruppe (1): zuvor an Masern Erkrankte; Gruppe (2): Geimpfte; Gruppe (3): weder geimpfte noch erkrankte Frauen.

## 5.2 Aktueller Immunstatus der Wöchnerinnen in Bezug auf Mumps

Zur Art der Mumpsimmunisierung machten ebenfalls alle 237 Frauen Angaben. 42,62% (n=101) der Mütter gaben an, zu einem Zeitpunkt vor der Schwangerschaft an Mumps erkrankt gewesen zu sein. 12,66% (n= 30) hatten eine Schutzimpfung erhalten. 44,72% (n=106) hatten keine aktive Immunisierung erhalten, schlossen eine Erkrankung jedoch aus. Auch diese Angaben wurden anhand der Impfausweise verifiziert.

Die Untersuchung der 237 Proben mittels ELISA-Testkit-Verfahren ergab danach für 81,01% einen deutlich über dem oberen Grenzwert liegenden und damit positiven Antikörper-Titer (n= 192). Für 10,55% der Proben (n= 25) zeigte sich ein negatives Testergebnis. Bei weiteren 8,44% war das Ergebnis grenzwertig (n= 20).

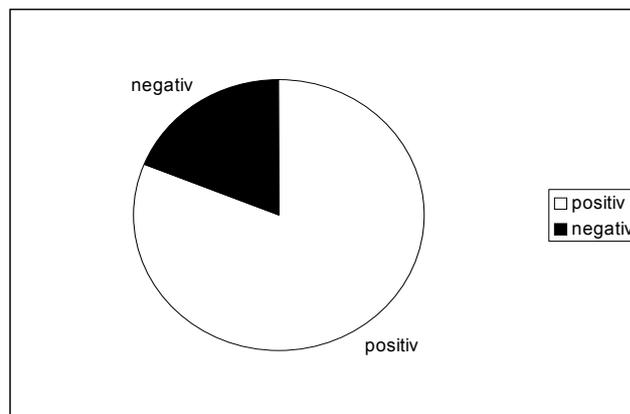


Abbildung 10: Maternaler Immunstatus bezüglich Mumps.

*Positiv (81,01%) bedeutet einen sicheren Immunstatus; negativ (18,99%) einen nicht ausreichenden oder nicht vorhandenen Immunstatus.*

Der Median der Mumps-Antikörperkonzentration des gesamten Kollektivs der Mütter betrug 226 U/ml (Mittelwert 245,79 U/ml, Standardabweichung 159,99 U/ml, Minimum 0 U/ml, Maximum 750 U/ml, 25. Quartile 125 U/ml, 75. Quartile 347 U/ml) .

Bezogen auf die anamnestisch gewonnenen Angaben zur Immunität ergab sich für die Gruppe der zuvor Erkrankten ein Median von 234 U/ml (Mittelwert 285 U/ml,

Standardabweichung 154,36 U/ml, Minimum 0 U/ml, Maximum 672 U/ml, 25. Quartile 142,5 U/ml, 75. Quartile 352,5 U/ml). Der Median derjenigen, die eine Impfung angegeben hatten, lag bei 248,5 U/ml (Mittelwert 267,9 U/ml, Standardabweichung 189,58 U/ml, Minimum 0 U/ml, Maximum 750 U/ml, 25. Quartile 137,25 U/ml, 75. Quartile 327,5 U/ml). Bei den Frauen, die sowohl eine Erkrankung als auch eine Impfung ausgeschlossen hatten, zeigte sich ein Median von 195 U/ml (Mittelwert 231,85 U/ml, Standardabweichung 154,03 U/ml, Minimum 0 U/ml, Maximum 680 U/ml, 25. Quartile 111,5 U/ml, 75. Quartile 351 U/ml). Mittels Kruskal-Wallis-H-Test wurden die drei Gruppen miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor (p-Wert 0,4771).

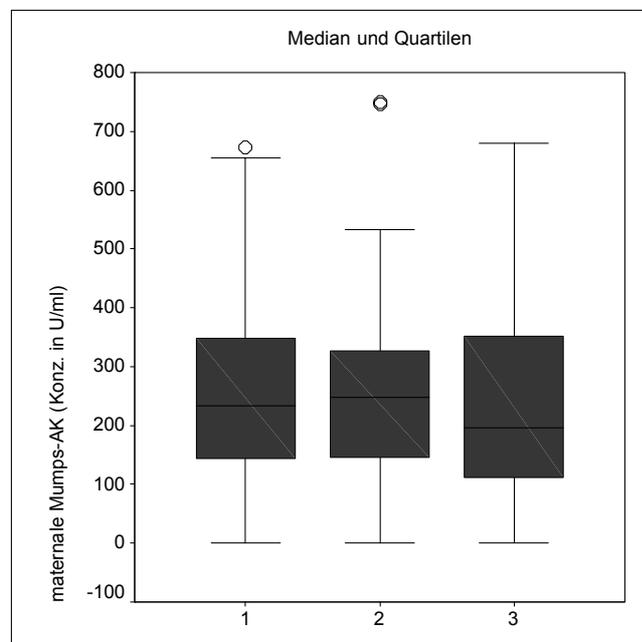
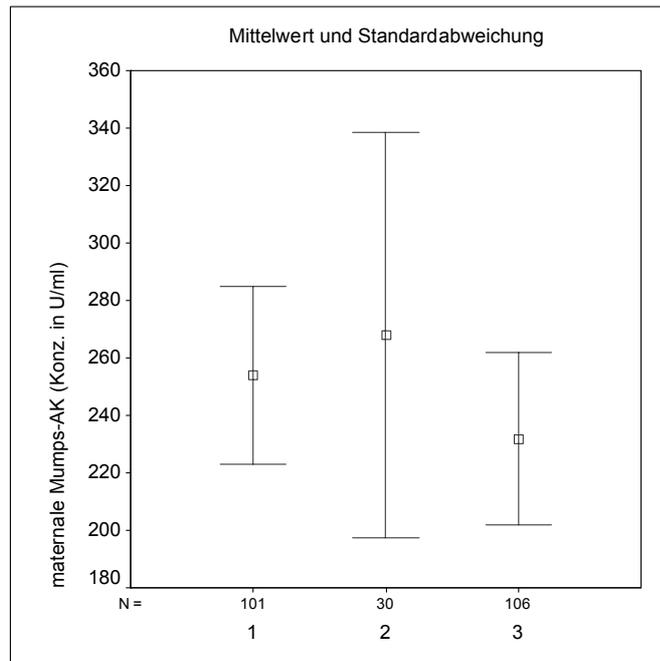


Abbildung 11: Maternale Mumps-AK-Konzentrationen (Median und Quartilen).

Gruppe (1): zuvor an Mumps Erkrankte; Gruppe (2): Geimpfte; Gruppe (3): weder geimpfte noch erkrankte Frauen.

\* Extremwert, o Ausreißer



*Abbildung 12: Maternale Mumps-AK-Konzentrationen (Mittelwert und Standardabweichung).*

*Gruppe (1): zuvor an Mumps Erkrankte; Gruppe (2): Geimpfte; Gruppe (3): weder geimpfte noch erkrankte Frauen*

### 5.3 Aktueller Immunstatus der Neugeborenen in Bezug auf Masern

Für die Masern-Immunglobulin-Werte der Klasse G aus Nabelvenenblut der Neugeborenen ergaben sich bei 237 untersuchten Probanden 98,73% sicher positive (n= 234) und 1,27% sicher negative Werte (n= 3). Damit war 98,73 Prozent der Neugeborenen eine maternale Leihimmunität transferiert worden.

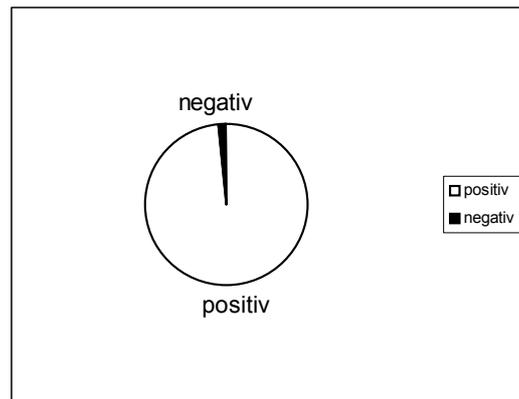


Abbildung 13: Immunstatus der Neugeborenen bezüglich Masern.

Positiv = vorhandener Immunstatus (98,73%); negativ = fehlende Immunität (1,27%).

Die einzelnen Werte verteilten sich auf einen breiten Bereich zwischen dem Minimum von 0 IU/ml und dem Maximum von 20,0 IU/ml. Das Hauptfeld lag im Bereich von 0,16 IU/ml bis 10,0 IU/ml. Ein zweiter Gipfel war im oberen Bereich zwischen 19,0 IU/ml und 20,0 IU/ml. Der Median der neonatalen Masern-Antikörperkonzentration lag bei 4,76 IU/ml (Mittelwert 6,12 IU/ml, Standardabweichung 5,29 IU/ml, 25. Quartile 1,86 IU/ml, 75. Quartile 8,50 IU/ml). Gegenüber dem maternalen Median von 3,58 IU/ml (maternaler Mittelwert 4,79 IU/ml) waren die neonatalen Werte vergleichsweise erhöht.

#### 5.4 Aktueller Immunstatus der Neugeborenen in Bezug auf Mumps

Aus dem Nabelvenenblut der Neugeborenen gewonnenes Serum wurde ebenfalls mit ELISA-Technik auf Mumps-Immunglobuline der Klasse G analysiert.

Es ergaben sich für 91,98% positive Werte (n= 218). 8,02% der Neugeborenen besaßen keine beziehungsweise keine ausreichende Immunität (n= 19).

Damit war 91,98% der Neugeborenen eine maternale Leihimmunität transferiert worden.

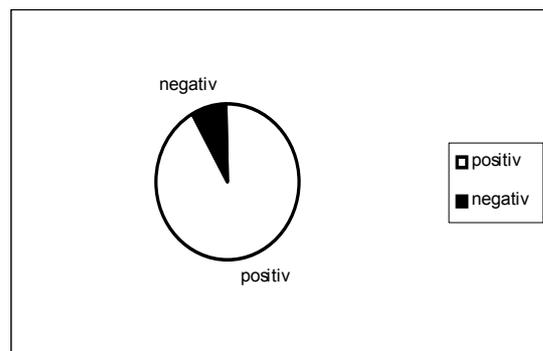


Abbildung 14: Immunstatus der Neugeborenen bezüglich Mumps.

Positiv = vorhandene Immunität (91,98%); negativ = keine Immunität (8,02%).

Die einzelnen Werte erstreckten sich auf einen Bereich zwischen dem Minimum von 0 U/ml und dem Maximum von 1176,0 U/ml. Das Hauptfeld lag im Bereich von 0 U/ml bis und 500 U/ml. Der Median lag bei 288 U/ml (Mittelwert 327,69 U/ml, Standardabweichung 221,78 U/ml, 25. Quartile 144 U/ml, 75. Quartile 458 U/ml).

Gegenüber den maternalen Werten (Median 226 U/ml, Mittelwert 245,79 U/ml) waren die neonatale Werte vergleichsweise erhöht.

## 5.5 Aktueller Immunstatus der Säuglinge in Bezug auf Masern

Zur Überprüfung der Persistenz maternaler Antikörper nach dem ersten Lebenshalbjahr wurde das Serum der inzwischen sechs- bis achtmonatigen Säuglinge (n=237) untersucht. Es kam das identische Testverfahren zum Einsatz.

91,98% der Säuglinge (n=218) waren zu diesem Zeitpunkt ohne ausreichende Masernimmunität.

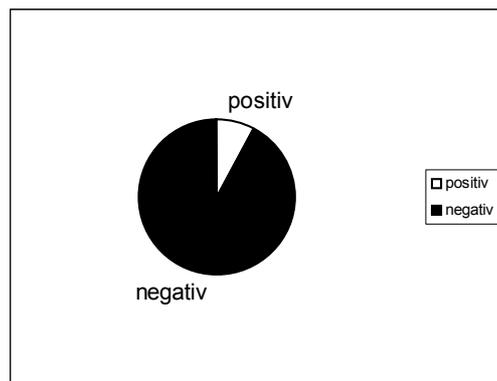


Abbildung 15: Immunstatus der Säuglinge bezüglich Masern.

Positiv = vorhandene Immunität (8,02%); negativ = keine Immunität (91,98%).

In der Gesamtgruppe der Säuglinge lag der Median der Masern-Antikörperkonzentrationen bei 0 IU/ml (Mittelwert 0,15 IU/ml, Standardabweichung 0,75 IU/ml, Minimum 0 IU/ml, Maximum 7 IU/ml, 25. und 75. Quartile 0 IU/ml). Für die weiterhin positiven Proben (n=19) lag der Median bei 0,39 IU/ml (Mittelwert 1,84 IU/ml, Standardabweichung 2,20 IU/ml, Minimum 0,16 IU/ml, Maximum 6,82 IU/ml, 25. Quartile 0,28 IU/ml und 75. Quartile 3,26 IU/ml). In den Fällen, die sich von den übrigen durch höhere Antikörperkonzentrationen unterschieden, waren bei allen (n=10) Masernerkrankungen im Alter von sechs oder sieben Monaten angegeben worden. Der Median der Masern-Antikörperkonzentrationen dieser Säuglinge lag bei 3,07 IU/ml. Klinisch waren in allen zehn Fällen von niedergelassenen Kinderärzten unzweifelhaft Masern diagnostiziert worden, in 60% der Fälle war die Diagnose serologisch durch den Nachweis von Masern-Immunglobulinen der Klasse M gesichert worden.

## **5.6 Aktueller Immunstatus der Säuglinge in Bezug auf Mumps**

Die Serumproben der Säuglinge (n= 237) wurden zur Überprüfung der Persistenz maternaler Antikörper auch auf Mumps-IgG hin untersucht.

Es kam das identische Testverfahren zum Einsatz. Der obere Grenzwert für eine sichere Immunität lag bei 100 U/ml.

Die Ergebnisse der Serumanalysen bezüglich der Mumps-Antikörper-Titer waren eindeutig. 100 Prozent der Säuglinge (n=237) hatten keinen als positiv zu messenden Mumps-Antikörper-Titer mehr. Der maternale Nestschutz war damit bereits zu diesem Zeitpunkt aufgebraucht.

Im Folgenden geht es um erkennbare nachvollziehbare Zusammenhänge und Abhängigkeiten der Serumwerte der Neugeborenen von den maternalen Titerhöhen.

### 5.7 Korrelation zwischen der Höhe maternalen und neonatalen Masern-Antikörper-Titer

Die Konzentrationen mütterlicher Masern-Antikörper wurden mit denen ihrer Neugeborenen verglichen. Es fand sich eine deutlich positive Korrelation zwischen maternalem und neonatalem Titer-Wert bei einem mittels Pearson-Korrelation errechnetem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,908$ . Es bestand eine signifikante Korrelation mit  $p < 0,001$ . Bei der Analyse der einzelnen Wertepaare ließen sich eindeutige Regelmäßigkeiten erkennen. Hohe maternale Werte hatten hohe Werte bei den Neugeborenen zur Folge. Ebenso fand man bei niedrigen maternalen Titern niedrige Titer der Neugeborenen.

Insgesamt ergab sich eine Häufung von Wertepaaren in Bereich der Titer-Höhen zwischen jeweils 1 IU/ml und 10 IU/ml. Dabei erreichten die Neugeborenen nur vereinzelt höhere Konzentrationen als ihre Mütter.

Im Vergleich der Mediane neonataler und maternaler Masern-Antikörperkonzentrationen zeigte sich ein gegenüber dem maternalen höherer Titer der Neugeborenen (4,76 IU/ml gegenüber 3,58 IU/ml). Ein positiver Immunstatus der Mutter garantiert demnach eine Leihimmunität bei Geburt, jedoch ist eine quantitative Aussage über die Antikörperkonzentration des Neugeborenen aufgrund der gemessenen Antikörperkonzentration der Mutter nicht möglich.

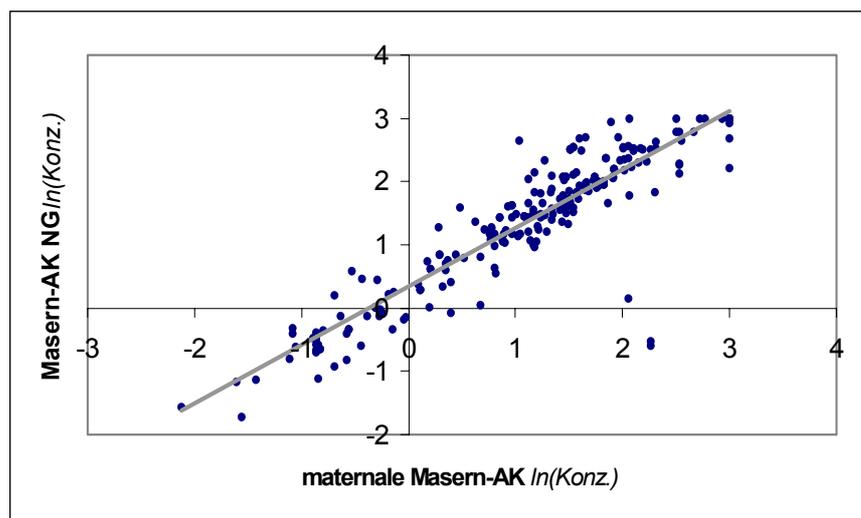


Abbildung 16: Verhältnis der mütterlichen Konzentration an Masern-Antikörpern zur Antikörperkonzentration der Neugeborenen.

## 5.8 Korrelation zwischen der Höhe maternalen und neonataler Mumps-Antikörper-Titer

Entsprechend wurde die Abhängigkeit neonataler Mumps-Antikörper-Titer von der maternalen Titerhöhe untersucht. Die Berechnung der Korrelation ergab einen Pearson'schen Korrelationskoeffizient  $r = 0,93$ . Es lag eine signifikante Korrelation zwischen den maternalen und neonatalen Titerhöhen für Mumps-Antikörper mit  $p < 0,001$  vor. Man fand insgesamt eine Häufung der Wertepaare im Bereich von jeweils 100 U/ml bis 500 U/ml. Vergleichsweise waren die Neugeborenen-Titer gegenüber den maternalen erhöht. Der Neugeborenen-Median lag mit 288 U/ml über dem maternalen Wert von 226 U/ml.

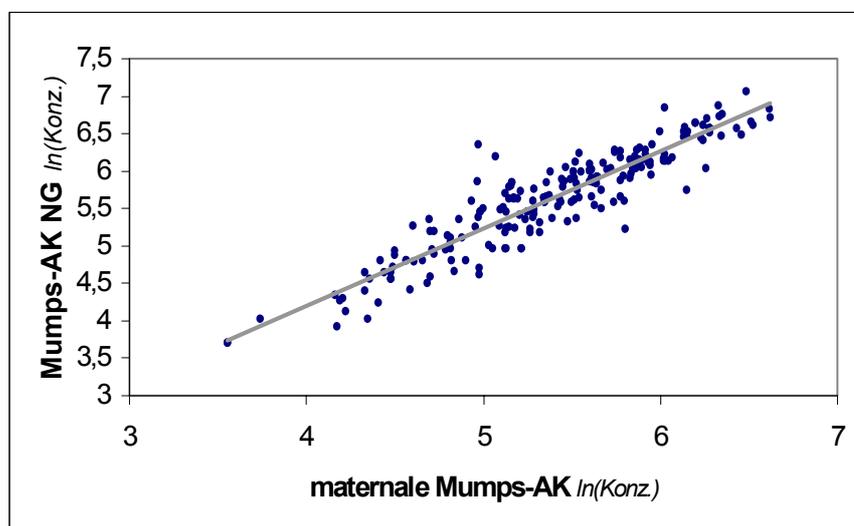


Abbildung 17: Verhältnis der mütterlichen Konzentration an Mumps-Antikörpern zur Antikörperkonzentration der Neugeborenen.

In zwei Fällen war bei positivem maternalen Immunschutz keine Immunität beim Neugeborenen nachweisbar. Es war demnach die maternale Leihimmunität nicht oder in nicht ausreichendem Maße vermittelt worden. Die mütterlichen Werte lagen in diesen Fällen bei 108 und 110 U/ml. In zwölf Fällen hingegen kam es bei grenzwertiger maternaler Immunität zu sicher positiver Immunität der Säuglinge (mit Werten zwischen 104 und 195 U/ml).

## 5.9 Masern-Antikörper-Titer beim Neugeborenen und nach sechs bis acht Monaten

Es wurde der Zusammenhang zwischen den neonatalen Antikörperkonzentrationen und Antikörperkonzentrationen nach sechs bis acht Monaten untersucht, um zu erfassen, ob die bei Geburt vorhandene Titerhöhe einen Einfluß auf die zeitliche Länge der Persistenz im Säuglingsalter hat. Die mangelhafte Persistenz maternaler Masern-Antikörper bis in den achten Lebensmonat ist zuvor schon dargestellt worden. Die Höhe der Antikörper-Titer bei Geburt beeinflusst die Titerhöhe nach sechs bis acht Monaten nicht. Unabhängig von der Höhe der Antikörper-Titer der Neugeborenen war keine ausreichende Immunität der Sechs- bis Achtmonatigen mehr nachweisbar. Ein hoher Ausgangstiter bei Geburt scheint damit eine längere Persistenz der Antikörper nicht zu garantieren. Diejenigen Fälle, die durch ihre höheren Titer auffielen, ließen sich Säuglingen zuordnen, die zuvor an Masern erkrankt waren (n=10). Die Titer dieser Säuglinge, die im Alter von sieben Monaten an Masern erkrankt waren, waren nicht einheitlich schon bei der Geburt besonders niedrig, sondern variierten erheblich in ihren Höhen. So war beispielsweise bei einem Kind die Ausgangskonzentration bei Geburt über 8 IU/ml (Masern-Immunglobulin der Klasse IgG), während der Ausgangswert eines anderen Kindes bei weniger als 3 IU/ml (Masern-Immunglobulin der Klasse IgG) lag. Dennoch erkrankten beide Säuglinge im Alter von sieben Monaten an einer Maserninfektion.

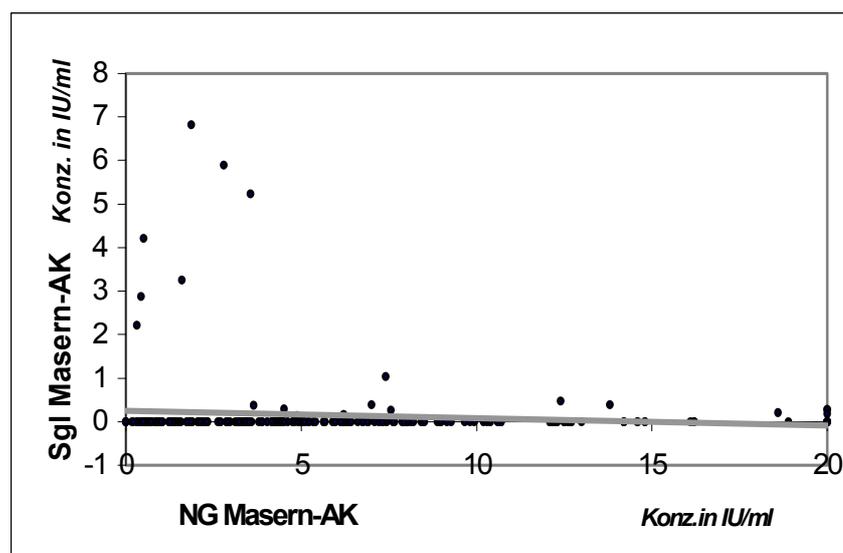


Abbildung 18: Verhältnis der neonatalen Masern-AK-Konzentration zur Masern-AK-Konzentration im Säuglingsalter.

### 5.10 Mumps-Antikörper-Titer beim Neugeborenen und nach sechs bis acht Monaten

Auch für die Beziehung zwischen der Mumps-Antikörperkonzentration bei Geburt und im sechsten bis achten Lebensmonat ergab sich eine eindeutige Aussage: Die Höhe des neonatalen Antikörper-Titers hat keinen Einfluß auf die Titerhöhe im Alter von sechs bis acht Monaten. Unabhängig von der Höhe des Ausgangswertes bei der Geburt war bei allen 237 Säuglingen im Alter zwischen sechs und acht Monaten keine Immunität mehr nachweisbar. War noch bei der Geburt die Höhe des Antikörper-Titers über einen breiten Bereich von 100 U/ml bis 1200 U/ml verteilt, so gab es im erfaßten Säuglingsalter keine Differenzen mehr in der Immunitätslage bezüglich Mumps. Alle Säuglinge hatten gleichermaßen keine Immunität mehr vorzuweisen.

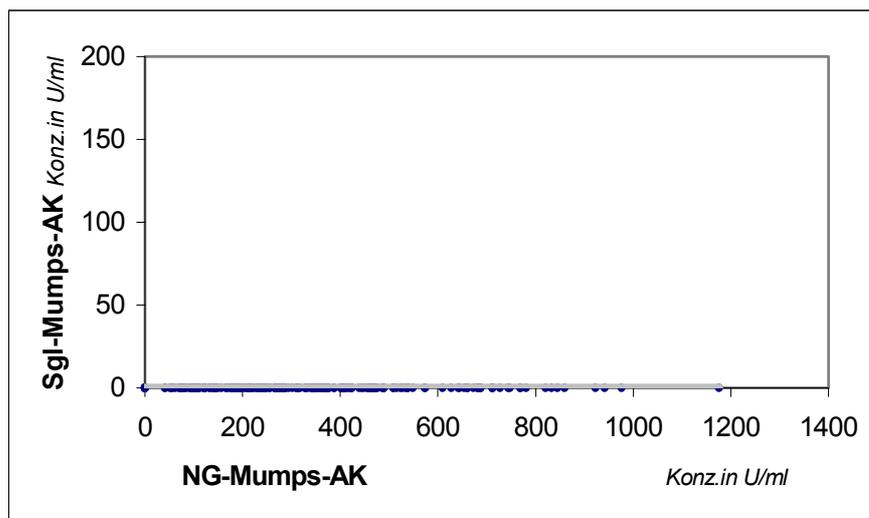


Abbildung 19: Verhältnis der neonatalen Mumps-AK-Konzentration zur Mumps-AK-Konzentration im Säuglingsalter.

## 6 Diskussion

### 6.1 Mangelhafte Immunitätslage bei Säuglingen

Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Frage nach der aktuellen Immunitätslage in Bezug auf Masern und Mumps bei Wöchnerinnen und ihren Neugeborenen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß die maternale Leihimmunität bezüglich Masern- und Mumpserkrankungen weitaus weniger lang persistiert als bisher angenommen.

So zeigte sich, daß, obwohl bei der Geburt bei über 90 Prozent der Neugeborenen eine serologisch sichere immunitäre Abwehrlage gegen Masern- und Mumpsviren in Form von Immunglobulinen der Klasse IgG bestand, sich nach einen Zeitraum von sechs bis acht Monaten diese Abwehrlage dramatisch nach unten entwickelt hatte, beziehungsweise keine Immunität mehr nachzuweisen war.

Vor einigen Jahrzehnten wurde bereits ermittelt, daß die beim Kind vorhandenen Antikörper der Mutter für die beeinträchtigte Antikörper-Induktion nach Masern-Impfungen verantwortlich sind [75]. Die Wirksamkeit der Masern-Impfung wird durch die vorhandenen maternalen Antikörper, die die Replikation des Impfvirus unterdrücken, geschwächt. Das Verhältnis maternaler Antikörper zur Konzentration an Impf-Antigenen entscheidet demnach über den Erfolg beziehungsweise Mißerfolg der Impfung [76;77]. Auf diesen Erkenntnissen beruht die Empfehlung, Masern-Impfungen erst dann durchzuführen, wenn die Titer der maternalen Antikörper bei den Säuglingen soweit gesunken sind, daß keine Beeinträchtigung mehr zu erwarten ist [10]. Bis jetzt war man dabei von einer Zeitspanne bis zum Beginn des ersten Lebensjahres ausgegangen.

Auch wenn ein Großteil der Mütter noch nicht geimpft, sondern durch die Wildviren immunisiert war und bei der Geburt eine ausreichende neonatale Immunität vorlag, zeigte sich in dieser Studie die Immunität der Säuglinge am Anfang des zweiten Lebenshalbjahres dadurch nicht garantiert. Dieselben Kinder, die als Neugeborene eine quantitativ hohe Antikörpermenge besaßen, waren im Alter von sechs bis acht Monaten ohne diese spezifische Immunität. Es wird damit deutlich, daß eine anscheinend gute Ausgangslage bei der Geburt keine Garantie für eine länger

persistierende Immunität gibt. Auch bei dieser Studie kam es bei acht Säuglingen zu einer Masernerkrankung im sechsten Lebensmonat, wobei die Masern-Antikörper dieser Kinder bei der Geburt nicht einheitlich niedrig waren, sondern variierten. Damit kann nicht mehr davon ausgegangen werden, daß die maternale Leihimmunität die Säuglinge bis zum Zeitpunkt der ersten Schutzimpfung, die von der STIKO für das Alter von elf bis vierzehn Monaten empfohlen wird, gegen eine Masern- oder Mumpserkrankung zu schützen vermag. Deshalb ist vorstellbar, daß die Wirkung einer Impfung zu einem früheren Zeitpunkt bei einem großen Teil der Kinder nicht durch maternale Antikörper behindert würde. So könnte theoretisch überlegt werden, ob nicht zum Schutze der Säuglinge die erste Impfung an einen früheren Zeitpunkt vorgezogen werden sollte. Aber zu bedenken ist, daß durch die Einführung eines neuen Impfkalenders eventuell Verwirrung und Verunsicherung entstehen könnte. So sollte vielmehr die Durchimpfungsrate optimiert werden. Nur dadurch läßt sich letztlich eine Viruseradikation realisieren.

## **6.2 Veränderte Leihimmunität**

Die Schwangere überträgt dem Fetus vor allem in den letzten drei Monaten vor der Entbindung Antikörper vom IgG-Isotyp. Dieser Transfer hängt in seiner Quantität von der Höhe des mütterlichen Antikörper-Titers ab: Je mehr Immunglobuline im maternalen Kreislauf zirkulieren, desto mehr werden durch Transzytose an den Fetus weitergegeben. Dieser Vorgang ist ein aktiver Transport, der normalerweise zu höheren IgG-Konzentrationen beim Säugling im Vergleich zur Mutter führt, nur bei sehr hohen mütterlichen IgG-Konzentrationen erreicht der Säugling im Vergleich zur Mutter niedrigere Werte. Zum quantitativen Grad der sogenannten "Leihimmunität" der Mütter liegen wenige aktuelle Daten vor. Neben der Menge der transferierten IgG spielt natürlich auch die Funktion der Plazenta sowie die Katabolismusrate des kindlichen Organismus eine Rolle.

In der BRD wird seit 1973 eine Schutzimpfung gegen Masern und Mumps im Säuglingsalter öffentlich von der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut, Berlin empfohlen, die seit 1991 mit einer zweiten Schutzimpfung im

Grundschulalter ergänzt wurde. Die neueste Empfehlung sieht diese zweite Impfung bereits vier Wochen nach der ersten, spätestens bis zum 23. Lebensmonat vor. Die Frauen, die in den kommenden Jahren Kinder bekommen werden, sind in einem Alter, bei dem man davon ausgehen muß, daß sie in ihrer Kindheit überwiegend an einem Impfprogramm gegen Masern und Mumps teilgenommen haben. Damit wird die Menge derjenigen Mütter, die geimpft sind und dementsprechend niedrigere Antikörper-Titer haben, steigen und folglich die immunitäre Ausgangslage der Neugeborenen auf ein niedrigeres Niveau sinken.

Die jungen Frauen, die heutzutage Kinder bekommen, haben durch die Impfung eher einen niedrigeren Antikörper-Titer als Mütter, die nicht an einem Impfprogramm teilgenommen, sondern die Krankheit selbst durchgemacht haben. Hinzu kommt möglicherweise, daß durch die geringere TH1-spezifische Stimulation als Folge besserer Hygiene und weniger Infekte während des ersten Lebensjahres die Induktion der Impfmunität weniger erfolgreich ist bzw. zu niedrigeren Konzentrationen von Impfantikörpern führt. Es ist damit eine Veränderung der immunologischen Situation der Mutter und damit der Leihimmunität eingetreten [79]. Ein schon bei Geburt niedrigerer Titer wird früher abgebaut [78].

### **6.3 Zeitpunkt der Erstimpfung**

Die Empfehlung für den Beginn der Erstimpfung richtet sich nach dem Zeitpunkt, an dem der Großteil der Kinder mit einer Antikörper-Bildung reagiert. Zu den entwickelten Empfehlungen für das Alter der Erstimpfung lassen sich allerdings kaum aktuelle Daten aus den letzten Jahren finden, der Großteil der Untersuchungen stammt aus den 70er Jahren [80;81].

Der Impferfolg beruht auf einer Vermehrung der Impfviren im Organismus, welcher mit einer humoralen und zellulären Immunantwort reagiert. Diese Replikation wird in Anwesenheit mütterlicher Antikörper gestört, so daß eine Impfung erst nach dem Abbau des maternalen Impfschutzes erfolgreich ist. In früheren Jahren, in denen hauptsächlich zuvor an Masern erkrankte Mütter Kinder gebären, hatten diese Neugeborenen einen höheren Immunschutz, der bei einer zu früh begonnenen Impfung zu einem Impfversagen führte [82]. Heutzutage steigt die Zahl der Kinder,

die transplazentar mütterliche Impfantikörper als Nestschutz erhalten haben, deren Nachweisbarkeit von kürzerer Dauer ist [83].

Bei einem schon bei Geburt niedrigeren Antikörper-Status als bisher angenommen mag die Persistenz mütterlicher Immunglobuline der Klasse G bedeutend früher beendet sein, als an dem zur Zeit empfohlenen Termin zur Erstimpfung mit 11 bis 14 Lebensmonaten. Die Halbwertszeit der maternalen, für das Neugeborene passiv erworbenen Immunglobuline beträgt circa drei bis vier Wochen. Geht man von einem quantitativ geringeren Transfer aus, so sind daher die Immunglobuline zeitlich eher abgebaut [84].

BROMBERG bestätigte 1994 mit einer Studie diese aufgestellte These. Er verglich die Antikörperkonzentrationen amerikanischer geimpfter, junger Mütter aus städtischen Bezirken mit denen junger Mütter aus ländlichen Gebieten, in denen Impfungen noch nicht großflächig durchgeführt worden waren, sondern wo diese jungen Frauen alle noch selbst an Masern erkrankt waren und setzte sie in Bezug zu denen ihrer Kinder. Zuvor erkrankte Mütter hatten höhere Antikörperkonzentrationen als geimpfte Mütter. Nur 24% der Kinder geimpfter Mütter hatten im Alter von sechs Monaten einen ausreichenden Immunschutz im Gegensatz zu 46% der Kinder zuvor erkrankter Mütter [85;86].

NATES [87] berichtet in einer Seroprävalenzstudie über Masern-Antikörper von einer Reduktion von 85% im ersten auf 8% im achten Lebensmonat, wobei gerade in der Zeit zwischen dem zweiten und fünften Monat ein besonders starker Rückgang zu erkennen ist. Bei Impfbeginn ab dem elften Lebensmonat wären damit über 90% der Kinder vier Monate lang einer Impflücke ausgesetzt. Ähnliche Studien in Bangladesch, in der 95% der an der Studie beteiligten Kinder mit acht Lebensmonaten eine negative Immunlage bezüglich Masern aufwiesen, sowie in der Türkei, wo mit neun Monaten 96.6% der untersuchten Kinder keine Antikörper mehr besaßen, bestätigen die Vermutung einer gesunkenen Immunitätslage [88;89;90].

In einer US-Studie von MARKOWITZ [89;95] konnte gezeigt werden, daß mit ansteigendem Geburtsjahr der Mütter deutlich niedrigere Antikörper-Titer gegen Masern bei Mutter und neugeborenem Kind existierten. In einer US-Studie an der Stanford Universität konnte eine deutliche Differenz im Immunstatus der Mütter, die vor Beginn der geänderten Impfung 1972 immunisiert worden waren und derer nach 1972 konstatiert werden [91].

Schon 1992 sah PABST [86] die Notwendigkeit und Möglichkeit eines früheren Impfbeginns aufgrund ähnlicher Beobachtungen in seiner US-Studie über die Änderung des Immunstatus in einer geimpften Population. PAPANIA [92] bestätigte 1999 mit einer weiteren US-Studie die Hypothese einer entstehenden Immunitätslücke. Durch diesen Konsens vieler verschiedener Studien wird damit klar, daß in der Bevölkerung die Vorteile einer Impfung mit ihrem präventiven Charakter und der hohen Erfolgsrate wieder populärer gemacht werden müssen [95]. Es bleibt zu diskutieren, wann der Zeitpunkt zur Erstimpfung gewählt werden muß. Es scheint, als könne er deutlich in die früheren Lebensmonate des Säuglings vorgezogen werden, ohne den Impferfolg zu gefährden. Allerdings gibt eine Nachsorgeuntersuchung von Klinge und Mitarbeitern aus dem Jahre 1996 Grund zur Vorsicht: In dieser Studie an deutschen Kindern zeigte sich bei einer MMR-Immunsierung zwischen dem 9. und 11. Lebensmonat bei nicht mehr nachweisbaren maternalen Antikörpern eine Serokonversionsrate gegenüber Masern mit 85% deutlich geringer als in Vergleichsgruppen durchgeführter Impfungen im Alter zwischen 12 und 14 Monaten mit einer 97%igen Serokonversionsrate [93]. Hingegen lag in einer amerikanischen Studie die Serokonversionsrate neunmonatiger prävakzinal seronegativer Säuglinge bei 100% [11;94]

Kürzlich konnte speziell bei Masern-Impfungen gezeigt werden, daß die Antikörper der Mutter zwar Antikörperreaktionen des Säuglings verhindern, andererseits aber einen positiven Einfluß auf die Induktion Impfstoff-spezifischer CD4- und CD8-T-Zell-Reaktionen haben [76;77]. Dieser scheinbar paradoxen Reaktion liegt eine unterschiedliche Wirkung auf B- und T-Zellen zugrunde: Durch direkte Bindung der Impf-Antigene durch maternale Antikörper wird eine Aktivierung der B-Zellen verhindert. Die Immunkomplexe aus maternalen Antikörpern und Impfstoff-Antigenen werden aber phagozytiert, wodurch wiederum Impfstoff-Antigen-Peptide an der Oberfläche dieser phagozytierenden Zellen präsentiert werden und darüber CD4- und CD8-T-Zellen aktiviert werden. Bei ausreichender Immunogenität und Menge der zugeführten Impf-Antigene würde bei ausbleibender Antikörperreaktion eine T-Zellreaktion induziert werden. Theoretisch kann damit trotz fehlender Serokonversion durch persistierende maternale Antikörper ein Schutz gegen Masern aufgebaut werden [11;76;77].

#### **6.4 Fehlender Boostereffekt**

Ein im Organismus bereits existierender Impfschutz erfährt bei Kontakt mit dem Wildvirus eine Auffrischung, Boosterung genannt. Durch die Boosterung wurde früher ein mit Antikörpern ausgestatteter Organismus angeregt, sein Immunsystem gegen den Erreger aufzufrischen, ohne daß der Mensch selbst krank wurde, vergleichbar mit einer Auffrischungsimpfung. Wildvirusinfektionen sind aber als ein Erfolg der Impfkampagne so reduziert worden, daß dieser Booster-Effekt heutzutage selten geworden ist beziehungsweise fehlt.

Dadurch wird der bereits niedrige Antikörper-Titer Geimpfter auch nicht mehr auf natürlichem Wege erhöht. Umso wichtiger ist es daher, Immunitätslücken zu schließen. So muß in der Bevölkerung das Bewußtsein des Schutzes durch eine Erst- und Auffrischungsimpfung wieder geweckt werden.

## 7 Zusammenfassung

Zwar sind die Schutzimpfungen für Masern und Mumps seit langem von der STIKO empfohlen und werden auch durchgeführt, aber Informationen zur Durchimpfungslage sind durch über Jahre fehlende Dokumentationszwänge nur lückenhaft zu finden. Daher bilden Untersuchungen zur Populationsimmunität das Kernstück der laborgestützten Masernüberwachung in Deutschland. Besonders wichtig erscheint dies wegen der nur lückenhaft vorliegenden Meldungen zur Maserninzidenz und den nur unzureichenden Informationen zur Durchimpfung der Altersgruppen[6]. Weltweit gehören die Masern noch immer zu den Todesursachen mit den meisten verlorenen Lebensjahren [1;96]. Im Gegensatz zu vielen Entwicklungsländern lassen sich in Deutschland kaum Daten zur Epidemiologie der Masern finden. Die Masern stellen für die Bundesrepublik Deutschland keine solche Mortalitätsgefahr dar, wie dies in vielen Entwicklungsländern noch immer der Fall ist. Dies hat jedoch dazu geführt, daß in der BRD der Masern-Erkrankung als übliche Kinderkrankheit über Jahrzehnte lang nur geringe Beachtung geschenkt und nicht weiter in ihrer epidemiologischen Verbreitung kontrolliert wurde.

Im Gegensatz dazu hatte man in verschiedenen Entwicklungsländern durch die Aktualität und Gefahren der dortigen Masernerkrankungen, die auch aufgrund wesentlich bescheideneren Hygiene- und Ernährungsbedingungen zu hohen Komplikations- und Mortalitätsraten führt, schon seit Jahren wissenschaftliche Studien zum Thema Masern geführt. Die Bundesrepublik Deutschland liegt den Wissensstand der epidemiologischen und serologischen Situation der Masern betreffend hinter anderen Ländern zurück. Daher muß die Surveillance vorangetrieben werden.

Desweiteren muß das WHO-Ziel der Maserneradikation bis zum Jahre 2007 durch Aufklärung in der Bevölkerung und vor allem der Pädiater mehr Unterstützung finden. Denn Beispiele wie Finnland und die USA zeigen, daß bei einer konsequenten Durchimpfungsrate über 95 Prozent eine Ausrottung möglich ist. Daher muß vor allem anderen die Durchimpfungsrate gesteigert werden.

Die Vorteile der Schutzimpfung als Prophylaxe und die niedrigen Komplikationsraten überwiegen gegenüber einer Masern-Erkrankung und ihren Komplikationen. Als Beispiel sei noch einmal an die Masernenzephalitis erinnert, die

bei einer Schutzimpfung in 1:1 Million Fällen, bei einer Erkrankung immerhin in 1:1000 bis 1:10000 Fällen auftritt. Das Ziel der Immunisierung ist die nach Elimination der Leihimmunität bestehende Empfänglichkeit für Masern durch möglichst frühzeitige Impfung in lang andauernde Immunität umzuwandeln [6]. Zu bedenken ist, daß es durch die Überarbeitung der Impfempfehlungen in den letzten Jahren immer wieder zu Verschiebungen der Impfkalender gekommen ist. Ältere Kinder beziehungsweise Jugendliche, die die erste Impfung nach einem älteren Impfschema erhalten haben, dürfen jetzt nicht betreffend ihrer Auffrischimpfung in Vergessenheit geraten. Die dadurch entstehende Schwierigkeit der niedergelassenen Pädiater, alle Kinder jahrgangsspezifisch zu impfen, darf nicht unterschätzt werden. Insgesamt ist zu sagen, daß eine solche rückschrittliche Entwicklung wie die Wiederzunahme der Masernerkrankungen in der ehemaligen DDR seit Beginn der neunziger Jahre, obwohl 1989 dort schon eine hervorragende Durchimpfungsrate vorlag, die im Rahmen der Deutsch-deutschen Angleichung an die Impfempfehlungen der alten Bundesrepublik zunichte gemacht wurde, in Zukunft verhindert werden muß.

Bei den Müttern war in unseren Untersuchungen grundsätzlich ein für sie selbst ausreichender Masern- und Mumps-Antikörper-Titer nachweisbar. Zuvor Erkrankte hatten deutlich, wenn auch nicht signifikant, höhere Antikörper-Titer als Immunisierte. Grundsätzlich wies das Neugeborene am Tag der Geburt einen positiven Immunschutz auf. Problematisch allerdings war zu beurteilen, ob es sich hier schon um niedrigere Konzentrationen als zu Zeiten ohne Schutzimpfung handelt, weil hierzu keine vorausgehenden Daten vorliegen.

Die Immunitätslage der sechs- bis achtmonatigen Säuglinge bezüglich Masern und Mumps ist mangelhaft, wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen. Der Großteil der Säuglinge besaß schon zum Zeitpunkt der zweiten Blutentnahme sowohl für Masern als auch für Mumps nur einen minimalen beziehungsweise keinen Immunitätsschutz mehr. Damit ist eine deutlich negative Entwicklung des Antikörper-Status vom Ausgangspunkt Geburt aufgezeigt worden.

Es scheint möglich zu sein, den Zeitpunkt der Erstimpfung herabzusetzen. In weiteren Studien müssen jedoch die altersabhängigen Einflüsse auf die Serokonversionsraten untersucht werden. Bei nur mäßigen Serokonversionsraten im Alter von neun Lebensmonaten scheint es sinnvoller, den Abstand zwischen Erst-

und Zweitimpfung ,wie derzeit von der STIKO empfohlen so gering wie möglich zu halten als den Zeitpunkt der Erstimpfung herabzusetzen.

Andererseits muß unter Beibehalt der jetzigen Empfehlungen für den Zeitpunkt der Erstimpfung damit gerechnet werden, daß Säuglinge nach dem ersten Lebenshalbjahr in eine Immunitätslücke rutschen und daß damit die Anzahl der Säuglinge mit Masernerkrankungen ansteigen könnte. Auch diese Entwicklung kann nur durch die Maserneradikation verhindert werden, die daher oberstes Ziel sein sollte.

Als Fazit bleibt insgesamt:

Die Bedeutung der Masern- und Mumpsimpfung und ihre Rolle in der Dispositionsprophylaxe einer schweren Infektion muß in den Vordergrund gestellt werden, um die Compliance der Eltern zu fördern und die Durchimpfungsraten mit dem Ziel der Maserneradikation zu erhöhen. Die grundsätzlich vorhandene Impfbereitschaft der Eltern muß durch konsequente Durchimpfung seitens der Pädiater genutzt werden.

Dabei könnte eine Impfung im Säuglingsalter im Gegensatz zum Impfbeginn im 11. bis 14. Lebensmonat die Dringlichkeit sicherlich auch aus der Sicht der Eltern unterstreichen. Der möglicherweise im Moment vorherrschende Eindruck einer geringen Notwendigkeit einer Masern- und Mumpsimpfung durch den im Vergleich zu anderen Impfungen späten Impfbeginn könnte hiermit beseitigt werden. Zu bedenken ist aber, daß durch die Einführung eines neuen Impfkalenders eventuell Verwirrung und Verunsicherung entstehen und damit wiederum die angestrebte Optimierung der Durchimpfung verhindern könnte.

Die Maserneradikation muß weiter vorangetrieben werden. Einer ersten Impfung muß die Zweitimpfung, die bereits vier Wochen nach der Erstimpfung möglich ist, folgen, um Impfversager aufzufangen und damit Immunitätslücken zu schließen. Denn erst bei Erreichen der Herdimmunität von über 95% wird die Erregerzirkulation und –übertragung entscheidend reduziert. Die in Deutschland erarbeiteten Seroprävalenzstudien sprechen für relativ spät erfolgende Erstimpfungen, aber vor allem für die mangelnde Akzeptanz der Wiederimpfung.

In erster Linie muß die Durchimpfungsrate optimiert werden. Denn nur dadurch läßt sich letztlich eine Viruseradikation realisieren.

## **8 Literaturverzeichnis**

1. **Murray, C.; Lopez, A.**

Global mortality. Disability and the contribution of risk factors.  
Lancet: Vol. 349: 1436-42 (1997)

2. **Impfempfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut, Stand Juli 2001**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,  
Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten  
Epidemiologisches Bulletin Nr.28: 13. Juli 2001: 203-218

3. **Masern, Mumps**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,  
Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten  
Epidemiologisches Bulletin 19/ 99:142/43 (1999)

4. **Windhofer, A.**

Masern, Mumps und Röteln bei Jugendlichen.  
Kinderärztliche Praxis 1999  
Sonderheft Impfen 2  
Kirchheim-Verlag Mainz (1999)

5. **Nanan, R.; Kreth, H.W.**

Hindernisse bei der Durchsetzung der Masernimpfung.  
Kinderärztliche Praxis 1999;  
Sonderheft Impfen 2:S.5  
Kirchheim-Verlag Mainz (1999)

- 6. Gerike, E; Tischer, A.; Santibanez, S.**  
Einschätzung der Masernsituation in Deutschland,  
Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz, 2000 Vol.43:11-21,  
Springer-Verlag 2000
- 7. Gerike, E.; Tischer, A.**  
Masernimpfung in Deutschland- Das Ziel ist die Elimination der Masern in  
Europa.  
Immunologie und Impfen 1999: S. 110-120  
Springer-Verlag (1999)
- 8. Güris, D.; McCreedy, J.; Watson, JC. Et al.**  
Measles Vaccine effectiveness and duration of vaccine-induced immunity in the  
absence of boosting from exposure to measles virus.  
Pediatr Inf Dis J Vol 15: 1082-86, (1996)
- 9. Enders, G.**  
Masern, Mumps, Röteln  
In: Impfen nützt, Impfen schützt!, Weltgesundheitssthema 1987  
Hrsg.: Bundesvereinigung für Gesundheitserziehung e.V. (1987)
- 10. Siegrist, C.**  
Molekulare und zelluläre Grundlagen von Immunreaktionen auf Impfstoffe  
WHO Collaborating Centre for Vaccinology and Neonatal Immunology  
Université de Genève, CMU, 1 rue Michel-Sevet, 1211 Genève 4, Schweiz
- 11. Gans, HA.; Arvin, AM.; Galinus, J. et al.**  
Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants  
immunized at age of 6 months.  
JAMA Vol. 280:527-32 (1998)

**12. Barrios, C.; Brawand, P.; Berney, M. et al.**

Neonatal and early life immune response to various forms of vaccine antigens qualitatively differ from adult response: predominance of a Th2-based pattern which persists after adjuvant boosting.

Eur J Immunol Vol.26: 1489-96 (1996)

**13. Kovarik, J.; Bozzoti, P.; Love-Homan, L. et al.**

CpG oligodeoxynucleotides can circumvent the Th2 polarization of neonatal responses to vaccines but may fail to fully redirect Th2 responses established by neonatal priming.

J Immunol Vol. 162: 1611-7 (1999)

**14. Martinez, X.; Brandt, C.; Saddallah, F. et al.**

DNA immunization circumvents deficient induction of T helper type 1 and cytotoxic T lymphocyte responses in neonates and during early life.

Proc Natl Acad Sci USA Vol. 94: 8726-31 (1997)

**15. Gans, HA.; Maldonado, Y.; Yasukawa, LL. et al.**

IL-12, IFN-gamma, and T cell proliferation to measles in immunized infants.

J Immunol Vol. 162: 5569-75 (1999)

**16. Masernerkrankungswelle in den neuen Bundesländern**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,

Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin: Vol. 28:190-92 (1996)

**17. Zur Populationsimmunität gegen Masern, Mumps und Röteln 1990-1997**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,

Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin: Ausgabe: 17/98 (1998)

**18. Masernprävention in Deutschland- Bedingungen, Probleme, anstehende Aufgaben**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,

Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin: Ausgabe 25/98: 180-82 (1998)

**19. Pöhn, H. P. ; Rasch, G.**

Masern; Mumps

Statistik meldepflichtiger Krankheiten: S.18 ff.;81-82

Hrsg.: Pöhn, Rasch

MMV Medizin Verlag München (1994)

**20. Wiersbitzky, S., Schneeweiß, B.**

Masernschutzimpfung; Impfstrategie in der ehemaligen DDR

Atypische Impfverläufe und aktuelle Impffragen-

Die pädiatrische Impfberatungsstelle: S.36-43

Hrsg.: Wiersbitzky, S, Bruns, R.

Kirchheim-Verlag Mainz (1995)

**21. Zur aktuellen Masernsituation in Deutschland**

Hrsg.: Robert-Koch-Institut,

Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin: Ausgabe 25/98: 179 (1998)

**22. Koch, M.A. ; Dittmann,S.**

Impfempfehlungen in Deutschland

Entwicklung der STIKO-Empfehlungen und der Impfempfehlungen in der DDR

Kinderärztliche Praxis: 70. Jahrgang, Vol. Nr.6, 350-364

Kirchheim-Verlag Mainz (1999)

**23. Zur Masernsituation in Deutschland**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,  
Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten  
Epidemiologisches Bulletin: Vol. 46/96:317-18 (1996)

**24. Wölfle, J.; Schmidt, J.; et al.**

Subakute, sklerosierende Panenzephalitis ( SSPE ) als Differentialdiagnose einer  
schweren Wesensänderung und Ataxie  
Klin. Pädiatr.: Vol. 209: 111-115 (1997)

**25. Lackmann, G.-M., Töllner, U.**

Masern- eine vergessene Erkrankung und ihre Komplikationen  
pädiatr. prax. 44: 251-55  
Hans Marseille Verlag GmbH München (1992)

**26. Hoppen, Th., Jacobi, G.; Schlote, W.**

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis  
pädiatr.praxis 46:575-587  
Hans Marseille Verlag GmbH München (1993/94)

**27. Modlin, J.F.; Jabbour, J.T. et al.**

Epidemiologic Studies of Measles, Measles Vaccine, and Subacute sclerosing  
Panencephalitis  
Pediatrics: Vol.59:505-512 (1977)

**28. Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM ) vor der Gründung**

Hrsg.: Robert-Koch-Institut  
Institut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten  
Epidemiologisches Bulletin: Ausgabe 11/98 (1998)

**29. Laborgestützte Masern-Surveillance durch genetische Charakterisierung der Wildviren erweitert**

Hrsg.: Robert-Koch-Institut

Institut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin: Ausgabe 39/98: 275-276 (1998)

**30. Reiter,S.**

Maserndurchimpfungsraten in Deutschland

Kinderärztliche Praxis 2002, Sonderheft „Impfen 2002“:16-18

**31. Tischer, Siedler, Rasch**

Robert-Koch-Institut

Gesundheitswesen 2001 Nov, 63(11): 703-9

**32. Tischer,A; Siedler,A.; Santibez,S et al.**

Sind Masern in Deutschland noch ein Problem? Ergebnisse des bundesweiten laborgestützten Masernsentinels,

Monatszeitschrift Kinderheilkunde 2002 150:1077-1086

**33. Knoop, U.**

Pädiatrie aktuell: Aktuelle Aspekte von Impfungen

Monatszeitschrift Kinderheilkunde 9-99: Vol.:147: 841-844

Springer-Verlag (1999)

**34. Siedler,A.**

Masern-Epidemie in Coburg, Warum es dazu kommen konnte.

Kinderärztliche Praxis(2002) Sonderheft „Impfen 2002“:13-15

Kirchheim-Verlag Mainz

**35. Johnson, C.D.; Goodpasture, E.W.**

An Investigation of the etiology of mumps

J Exp. Med.: Vol. 59:1.19 (1934)

**36. Habel, K.**

Cultivation of mumps virus in the developing chick embryo and its application to studies of immunity to mumps in man.

Public. Health Rep.: Vol. 60: 201-12 (1945)

MMV Medizin Verlag München (1994)

**37. Hofmann, F.; Sydow, B.; Michaelis, M.**

Mumps- berufliche Gefährdung und Aspekte der epidemiologischen Entwicklung

Gesundh.-Wes.: Vol. 56: 453-455

Georg-Thieme Verlag Stuttgart (1994)

**38. Vutuc, Chr.; Kunze, M.**

Masern und Mumps: Inzidenz behandelter Fälle.

Sozialpädiatrie: Vol.15, No. 6: 382-83 (1993)

**39. Erpenbach, K.**

Die systemische Interferon- $\alpha$ 2B-Applikation: Eine effektive Therapie zur Prävention der irreversiblen Infertilität nach bilateraler Mumpsorchitis.

Wehrmed. Mschr.: Vol. 5/1991:236-239 (1991)

**40. Siemers, S. W.; Uder, M. Scholz, M; Steffens, J; Peanelle, J. P.; Humke, U.**

Erhöhte Inzidenz der Mumpsorchitis im Jugend- und Erwachsenenalter- Folge der niedrigen Durchimpfungsrate?

Der Urologe: Vol. 36: 456-59

Springer- Verlag (1997)

**41. MMWR**

Mumps in the Workplace.

U.S. Department of Health and Human Services

Vol. 37, No. 35:533-538 (1988)

**42. Brede, H. D.**

Aktuelles aus der Medizinischen Mikrobiologie

forum mikrobiologie: Vol 12/ 88:558-559 (1988)

**43. Peltola, H.; Karanko, V; Kurki, T. et al.**

Rapid effect on endemic measles, mumps, and rubella of nationwide vaccination programme in Finland.

The Lancet: Vol. 18,1:137-9 (1986)

**44. Davidkin, I.; Valle, M.; Peltola, H. et al.**

Etiology of measles- and rubella-like illnesses in measles, mumps, and rubella-vaccinated children.

J Infect Dis: Vol. 178 (6): 1567-70 (1998)

**45. Peltola, H.; Heinonen, OP.; Valle, M. et al.**

The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program.

N Engl J Med: Vol.331 (21):1397-402 (1994)

**46. Heinonen OP.; Paunio M.; Peltola, H.**

Total elimination of measles in Finland.

Ann Med: Vol. 30(2): 131-3 (1998)

**47. Paunio M.; Virtanen M.; Peltola H. et al.**

Increase of vaccination coverage by mass media and individual approach.

Am J Epidemiol: Vol. 133(11): 1152-60 (1991)

**48. Davidkin I.; Valle M.**

Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine.

Vaccine: Vol. 16(20): 2052-7 (1998)

**49. Enders-Ruckle, G.**

in: Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen

Hrsg. : R. Haas, O. Vivell

J. F. Lehmannsverlag München (1965)

**50. Parkman, R.**

Immunology

Schaffer`s Disease of the Newborn

Hrsg.: Avery; Taeusch, WB Saunders Company: : S.720-722 (1984)

**51. Hitzig, W. H.**

Pädiatrische Allergologie und Immunologie in Klinik und Praxis

Hrsg.: U. Wahn, R. Seger, V. Wahn, Gustav-Fischer-Verlag : S.15-18 (1987)

**52. Holländer, G.**

Immunsystem und Funktion: Plazentatransfer von Immunglobulinen

Pädiatr. Allergologie und Immunologie

Hrsg.: Wahn, U., Seger, R., Wahn, V., Urban und Fischer Verlag: S.9 (1999)

**53. Pridjian, G.**

Fetomaternal Interactions: Placental Physiology and its role as a go-between  
Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn

Hrsg.: Avery, G.; Fletcher, M. MacDonald, M.,  
J. B. Lippincott Company : S.130-135 (1994)

**54. Bellanti, J.; Pung, Y.-H.; Zeligs, B.**

Immunology: Maternal, fetal and neonatal interactions

Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn: S.1014-1028

Hrsg.: Avery, G.; Fletcher, M. MacDonald, M.  
J. B. Lippincott Company (1994)

**55. Hany, M. A.**

Haut- und Weichteilinfektionen

Pädiatrische Infektiologie, 2. Auflage: S.297-300

Hrsg.: Schaad, U. B., Hans Marseille Verlag München: S.297-300 (1997)

**56. Schaad, U. B.**

Pädiatrische Infektiologie

Hans Marseille Verlag GmbH München: S. 424-427 (1997)

**57. Infektionskrankheiten: Masern**

Checkliste Pädiatrie

Hrsg.: Kurz, R.; Roos, R.

Thieme-Verlag (1996)

**58. Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,

Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin, Ausgabe 15/97: 97-108 (1997)

**59. Wege zur Überwindung von Impfhindernissen in Deutschland**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,

Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin, Ausgabe 46/98: 325-328 (1998)

**60. Gerike, E.; Tischer, A; NRZ Masern, Mumps, Röteln**

Die Bedeutung der Labordiagnostik der Masern im Rahmen von  
Eliminationsprogrammen.

Hrsg.: Robert-Koch-Institut

Institut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

InfFo 1/96: Vol. 1/ 96: 27-30 (1996)

**61. Wittler, R. R.; Veit, B. C. et al.**

Measles revaccination Response in a School-Age Population.

Pediatrics: Vol.88 No. 5: 1024-30 (1991)

**62. Masernbekämpfung weltweit**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,

Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin : Vol. 46/96: 315-316 (1996)

**63. Masernbekämpfung in Europa**

Hrsg: Robert-Koch-Institut,

Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten

Epidemiologisches Bulletin: Vol. 46/96: 316-317 (1996)

**64. Thompson, NP.; Montgomery, SM.; Pounder, RE.; Wakefield, AJ.**

Is measles vaccination a risk for inflammatory bowel disease?

Lancet Vol 345: 1071-74 (1995)

**65. Ekblom, A.; Wakefield, AJ.; Zack, M.; Adami, HO.**

The role of perinatal measles infection in the aetiology of Crohn`s disease: a population-based epidemiological study.

Lancet Vol 334: 508-10 (1994)

**66. Feeny, M.; Clegg, A.; Winwood, P.; Snook, J.**

A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease.

Lancet Vol 350:764-66 (1997)

**67. Wakefield, AJ.; Murch, SH.; Anthony, A.; Linnell, J.; Casson, DM. et al.**

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.

Lancet Vol 351:637-41 (1998)

**68. Manson, A.L.**

Mumps Orchitis

Urology: Vol.36, No. 4:355-358 (1990)

**69. Gnehm, Hp. E.**

Oberer Respirationstrakt, Auge, Hals

Pädiatrische Infektiologie,

Hrsg.: Schaad, U. B.

Hans Marseille Verlag München: S. 297-99 (1997)

**70. Hersh, B.S.; Fine, P.E.M. et al.**

Mumps outbreak in a highly vaccinated population

J. of Pediatrics: Vol. 119, No.2:187-93 (1991)

**71. Institut Virion**

Masern/ Measles-Virus IgG(quant.)

Institut Virion/ Serion GmbH

Würzburg

**72. Christenson, B.; Böttiger, M.**

Methods for Screening the Naturally Acquired and Vaccine-induced Immunity to the Measles Virus

Biologicals: Vol. 18:207-211 (1990)

**73. Christenson, B.; Böttiger, M.**

Methods for Screening the Naturally Acquired and Vaccine-induced Immunity to the Mumps Virus

Biologicals: Vol. 18:213-219 (1990)

**74. Nokes, DJ; Anderson, RM**

Measles, mumps and rubella vaccine: what coverage to block transmission?

Lancet II: 1374, (1988)

**75. Albrecht, P.; Ennis, FA.; Saltzmann, EJ.; Krugman, S.**

Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure.

J Pediatr Vol.91: 715-8 (1977)

**76. Siegrist, CA.; Cordova, M.; Brandt, C. et al.**

Determinants of infant responses to vaccines in presence of maternal antibodies.

Vaccine Vol. 16: 1409-14 (1998)

- 77. Siegrist, CA.; Barrios, C. Martinez, X. et al.**  
Influence of maternal antibodies on vaccine responses: inhibition of antibody but not T cell responses allows successful early prime-boost strategies in mice.  
Eur J Immunol Vol. 28: 4138-48 (1998)
- 78. Zur Populationsimmunität gegen Masern, Mumps und Röteln 1990-1997**  
Hrsg: Robert-Koch-Institut,  
Bundesanstalt für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten  
Epidemiologisches Bulletin: Vol 17/98 (1998)
- 79. NRZ Masern, Mumps, Röteln am Robert-Koch-Institut**  
Masern-Leihimmunität bei Kindern geimpfter Mütter verkürzt.  
Epidemiologisches Bulletin: Vol 46/96 (1996)
- 80. Albrecht, P; Ennis FA et al.**  
Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure.  
J Pediatr 1977, Vol.91: 715-8
- 81. Shelton, JD; Shopfe TC et al.**  
Measles vaccine efficacy: influence of age at immunisation vs duration of time since immunisation.  
Pediatrics 1978, vol. 62: 961-4
- 82. Baratta, R. O.; Ginter, M. C. et al.**  
Measles ( Rubeola) in previously immunized children.  
Pediatrics: Vol.46 :397-402 (1979)
- 83. Desgrandchamps, D.; Schaad U.B. et al.**  
Seroprävalenz von IgG-Antikörpern gegen Masern, Mumps und Röteln bei Schweizer Kindern in den ersten 16 Lebensmonaten  
Schweiz Med Wochenschr 2000, Vol 130:1479-86

**84. Lennon, J.L.; Black, F. L.**

Maternally derived measles immunity in era of vaccine-protected mothers.

J of Pediatrics: Vol.108 No.5,Part 1:671-76 (1986)

**85. Bromberg, K.; Shah, B. et al.**

Maternal immunity to measles and infant immunity at less than twelve months of age relative to maternal place of birth.

J of Pediatrics: Vol. 125 No. 4: 579-581 (1994)

**86. Pabst, H., MD, Spady, D. W., MD et al.**

Reduced measles immunity in infants in a well-vaccinated population.

Pediatric Infectious Disease Journal: Vol. 11, No.7 (1992)

**87. Nates, SV et al.**

Loss maternally derived measles immunity in Argentinian infants

Pediatric Infectious Disease Journal: Vol. 17: 313-16 (1998)

**88. Altintas, D.; Evliyaodlu, N.; Kilinc, B.; Sentan, D; Guneser, S.**

The modification in measles vaccination age as a consequence of the earlier decline of transplacentally transferred antimeasles antibodies in Turkish infants

European Journal of Epidemiology: Vol 12 No. 6 (1996)

**89. Markowitz, L. E., MD, Albrecht, P: MD, Rhodes, P., PhD, et al**

Changing Levels of Measles Antibody Titers in Women and Children in the United States: Impact on Response to Vaccination

Pediatrics: Vol.97, No. 1, (1996)

**90. Aaby, P.; Andersen, M.; Sodemann, M.; Jakobsen, M.; Gomes, J.,  
Fernandes, M.**

Reduced childhood mortality after standard measles vaccination at 4-8 months compared with 9-11 months of age.

BMJ Vol. 307: 1308-11 (1993)

**91. Yeager, A.S.; Harvey, B. et al.**

Need for measles revaccination in adolescents.  
J. of Pediatrics: Vol.102, No.2: 191-95 (1983)

**92. Papania, M.; Baughman, A.; Lee, S.; Cheek, JE. Et al.**

Increased Susceptibility to Measles in Infants in the United States.  
Pediatrics Vol 104(5) e59 (1999)

**93. Klinge, J; Lugauer S et al.**

Comparison of immunogenicity and reactogenicity of a measles, mumps and rubella (MMR) vaccine in German children vaccinated at 9-11, 12-14 or 15-17 months of age.  
Vaccine 2000, Vol. 18:3134-40

**94. Gans, HA; Yasukawa L et al.**

Immune response to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9 and 9 months.  
J Infect Dis 2001 Oct 1 Vol. 184(7): 817-26

**95. Markowitz, LE; Sepulveda, J.; Diaz-Ortega, JL.; Valdespino, JL.; Albrecht, P.; Zell, ER et al.**

Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines.  
N Engl J Med, Vol: 322:580-7 (1990)

**96. Murray, C.**

Quantifying the burden of diseases: the technical basis for disabled-adjusted life years.  
Bull World Health Organ: Vol.72: 429-45 (1994)

## **Danksagung**

In erster Linie gilt mein Dank Herrn **Dr. med. Jörg Hohendahl** für die Überlassung des Themas und die Anleitung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Großen Dank schulde ich auch Herrn **Professor Dr. med Christian Rieger** für das kontinuierliche Interesse und die fachliche Hilfestellung.

Danken möchte ich nicht zuletzt den Mitarbeiterinnen des Institutes für Hygiene und Mikrobiologie, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Prof. Dr. med. H. Werchau.

## Curriculum vitae

### Zur Person:

Nele Stephanie Peters  
geboren am 22.12.1975  
in Konstanz  
ledig

### Schulbildung:

---

1982-1986	Gräfin-Imma-Grundschule in Bochum
1986-1995	Gymnasium mit Abschluß der Hochschulreife in Bochum, (Abiturabschlußnote:1,6)

### Studium:

---

Oktober 1995	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
August 1997	Physikum, (Gesamtnote 2,3)
August 1998	Erstes Staatsexamen, (Gesamtnote 2,0)
August 2000	Zweites Staatsexamen, (Gesamtnote 1,6)
Oktober 2001	Drittes Staatsexamen, (Gesamtnote 1,0)
Januar 2002	Beginn als Ärztin im Praktikum an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum

Famulaturen und Praktika:

---

- 08 - 09/1995                      Krankenpflegedienst- Praktikum  
Berufsgenossenschaftliche Klinik Bergmannsheil,  
Bochum
- 03 - 04/1998                      Famulatur in einer Praxis für Kinderheilkunde;  
*Dres. Scheffzek, Heidelberg*
- 1.-6.-03/1999                      Seminar Asthma und Allergie  
*Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, Chefarzt Dr.  
med. Menz*
- 03 - 04/1999                      Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe;  
*Augusta- Kranken-Anstalt GmbH Bochum,  
Chefarzt Prof. Dr. med. Gerbatsch*
- 07 - 08/1999                      Famulatur in der allgemeinpädiatrischen Abteilung;  
*Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im St. Josef-  
Hospital Bochum, Chefarzt Prof. Dr. med. Rieger*
- 08 -09/1999                      Famulatur in der Anaesthesie;  
*Evangelisches Krankenhaus Oberhausen,  
Chefarzt PD Dr. med. Kulka*
- 09 - 10/1999                      Praktikum in der Allgemeinmedizin;  
*Allgemeinarztpraxis Dr. Scholz, Hattingen*

Praktisches Jahr:

---

- 10.2000-01.2001                      Fachrichtung Innere Medizin,  
*Evangelisches Krankenhaus Herne,*  
*Chefarzt Prof. Dr. med. Hackenberg*
- 02.2001-05.2001                      Fachrichtung Chirurgie ,  
*Pretoria Academic Hospital, Pretoria (Südafrika)*  
*Prof. Becker*
- 05.2001-09.2001                      Fachrichtung Pädiatrie,  
*Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im St.Josef-*  
*Hospital der Ruhr-Universität Bochum*  
*Chefarzt Prof. Dr. med. Rieger*