

Aus dem Robert Koch-Institut

DISSERTATION

Studie zur Leihimmunität gegenüber Masern in Relation zum
Impfstatus der Mütter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Manuel Christoph Walzer

aus Stuttgart

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. A. Mankerts

2. Prof. Dr. med. N. Suttorp

3. Prof. Dr. med. B. Gärtner

Datum der Promotion: 17.07.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
1.1	Masernvirus.....	11
1.2	Klinische Symptomatik.....	11
1.3	Komplikationen.....	12
1.4	Leihimmunität gegenüber Masern.....	14
1.5	Masernimpfung.....	15
1.5.1	Historie der Masernimpfung in Deutschland.....	16
1.5.1.1	Masernimpfung in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR).....	16
1.5.1.2	Masernimpfung in der Bundesrepublik Deutschland.....	16
1.5.2.	Die Masernimpfung nach der deutschen Wiedervereinigung.....	17
1.6	Epidemiologische Situation für Masern in Deutschland in den letzten 10 Jahren.....	18
2	Zielsetzung der Dissertation.....	21
3	Patienten, Material und Methoden.....	21
3.1	Patientenkollektiv und Datenerfassung.....	23
3.2	Material.....	23
3.3	Serologische Untersuchungsmethoden.....	24
3.3.1	Prinzip und Durchführung des Enzymimmunoassay	24
3.3.2	Bewertung und Berechnung der Analyseergebnisse.....	27
3.3.3	Prinzip und Durchführung des Plaque-Neutralisationstest.....	27
3.4	Statistik und Datenverarbeitung.....	28
3.4.1	Statistische Größen.....	28

3.4.2	Statistische Testverfahren.....	29
3.4.3	Statistische Signifikanz.....	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Datenanalyse der Mütter.....	30
4.1.1	Alter.....	30
4.1.2	Herkunft der Mütter.....	30
4.1.3	Aktueller Wohnort der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung.....	32
4.1.4	Masernimpfstatus der Mütter.....	32
4.2	Masernantikörperstatus der Mütter.....	34
4.3	Masernantikörperstatus der Mütter in Abhängigkeit vom Impfstatus.....	36
4.4	Masernantikörperstatus der Mütter in Abhängigkeit von der regionalen Herkunft.....	37
4.5	Masernantikörperstatus der Mütter in Relation zum Alter.....	41
4.5.1	Geburt der Mütter in Westdeutschland vor 1973 vs. nach 1973.....	41
4.5.2	Einteilung der Mütter mit Herkunft aus den Neuen Bundesländern (NBL) nach Geburt vor 1970 bzw. nach 1970.....	43
4.5.3	Masernantikörperstatus der Mütter in Relation zum Alter.....	45
4.6	Analyse der Daten bezüglich der Neugeborenen (NG).....	47
4.6.1	Geschlecht.....	47
4.6.2	Schwangerschaftsdauer.....	47
4.6.3	Frühgeburt vs. Reifgeburt.....	47
4.6.4	Masernantikörperstatus der NG.....	48
4.7	Höhe der Leihimmunität der NG in Relation zum Impfstatus der Mütter.....	50
4.8	Höhe der Leihimmunität der NG in Relation zum Alter der Mütter.....	52
4.8.1	Höhe der Leihimmunität in Relation zur Geburt der Mutter vor vs. nach 1973.....	52

4.8.2	Höhe der Leihimmunität in Relation zur Geburt der Mutter (ehem. DDR) vor/ nach 1970.....	54
4.8.3	Höhe der Leihimmunität der NG in Relation zum Alter der Mütter.....	56
4.9	Leihimmunität der NG in Abhängigkeit zur Frühgeburtlichkeit bzw. Reifgeburtlichkeit.....	58
4.10	Korrelation der mütterlichen und der kindlichen Antikörperwerte.....	60
4.11	Logistische Regressionsanalyse der Leihimmunität in Abhängigkeit zu verschiedenen Einflussvariablen.....	61
5	Diskussion.....	62
5.1	Zur Aufgabenstellung.....	62
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	62
5.2.1	Masernantikörperstatus der Mütter.....	62
5.2.2	Masernimpfstatus der Mütter.....	64
5.2.3	Leihimmunität der NG.....	64
5.2.4	Booster-Effekt.....	65
5.2.5	Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen AK-Werten.....	66
5.3	Zeitpunkt der Masern-Impfung.....	66
6	Zusammenfassung.....	70
7	Literaturverzeichnis.....	72
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	79
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	79
8.2	Tabellenverzeichnis.....	81
9	Abkürzungsverzeichnis.....	81

10	Danksagung.....	84
11	Lebenslauf.....	85
12	Eidesstattliche Erklärung.....	86

1 Einleitung

Die Masern sind eine ubiquitär verbreitete, hoch ansteckende Infektionskrankheit, in deren Folge schwere Komplikationen wie Enzephalitis, Pneumonie, Bronchitis, Otitis media oder die subakut sklerosierende Enzephalitis (SSPE) auftreten können. Die durch das Masernvirus (MV) verursachte akute Masernerkrankung ist eine der zehn Infektionskrankheiten, die weltweit die meisten Todesfälle fordern. Die Bedeutung der Masern liegt vor allem in den hohen Erkrankungszahlen in Afrika und Asien, die meist Kinder betreffen, die unter schlechten hygienischen Bedingungen leben und mangelernährt sind.

Im Jahr 2007 wurden laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit 279.006 Masernerkrankungen und 197.000 Tote gemeldet. Eine ursächliche Behandlung der Masern gibt es nicht, Schutz bietet nur die Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff [1].

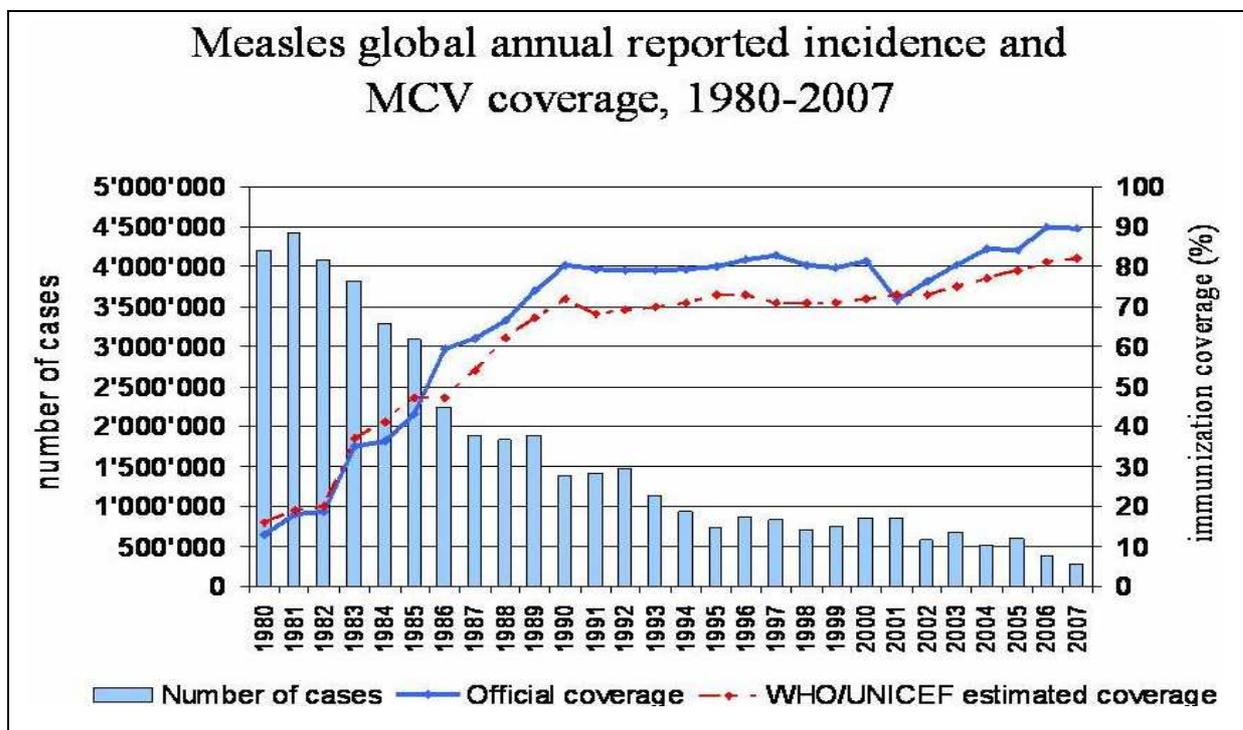


Abb. 1: Globale Masern-Inzidenz und Durchimpfungsraten, 1980 – 2007 [2]

WHO und UNICEF verzeichnen steigende Impfquoten: Lag die Impfquote im Jahr 2000 noch bei 72% weltweit, waren es 2007 bereits 82% aller Kinder, die zumindest eine Masernimpfung erhalten hatten [1].

Bewertet man diese Zahlen anhand der 2003 von der WHO verabschiedeten Ziele zur weltweiten Reduktion der Masernsterblichkeit um 50 Prozent bis 2005, so wurden diese 2005 bereits erreicht und übertroffen. Von 2000 bis 2007 nahm die Sterblichkeitsrate weltweit um 74% ab, in Afrika war sogar ein Rückgang von 90% in diesem Zeitraum zu verzeichnen [1]. Eine weltweite Durchimpfungsrate für wenigstens eine Masernimpfung von mindestens 90% ist jedoch noch nicht erreicht. Vor allem in Afrika und Süd-Asien besteht noch Verbesserungsbedarf bei der Umsetzung der Empfehlungen.

Im Jahr 2005 wurden von der WHO weitergehende Ziele beschlossen. Im Dokument „Global Immunisation Vision and Strategy“ (GIVS) wird bis zum Jahr 2010 eine Reduzierung der Masernmortalität um 90% angestrebt (bezogen auf die Zahlen des Jahres 2000) [1]. Zudem sieht das Millennium Development Goal 4 bis zum Jahr 2015 eine Reduktion der Mortalität insbesondere bei Kindern unter 5 Jahren um zwei Drittel vor [3].

Für Europa wurde von der WHO das Ziel der Masernelimination bis zum Jahr 2010 proklamiert. Neben zahlreichen europäischen Staaten hat sich auch die Bundesrepublik Deutschland (BRD) zu diesem Ziel bekannt. 1999 wurde das Interventionsprogramm Masern, Mumps, Röteln verabschiedet, das die Masernelimination mit verbesserter Surveillance unter Einbeziehung epidemiologischer Daten und laborgestützter Untersuchung der Masernverdachtsfälle sowie durch die zweimalige Impfung aller Kinder und Jugendlichen vorantreiben soll. Dafür sind Durchimpfungsraten von >95% für beide der von der STIKO empfohlenen Masern/Mumps/Röteln-Impfungen für die gesamte Bevölkerung notwendig, außerdem sollen 80% aller Masernverdachtsfälle laborbestätigt sein. Ziel ist das Erreichen einer Maserninzidenz von <1 pro 100.000 Einwohnern. Langfristig sollen damit die Masern in Deutschland ausgerottet werden.

In der Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen (AGMV) werden zudem bundesweit in Arztpraxen Daten zu Masernerkrankungen erhoben und Proben von Masernverdachtsfällen an das Nationale Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln (NRZ MMR) eingesandt. Die Analyse bestätigt die klinischen Verdachtsdiagnosen, außerdem kann eine Genotypisierung der MV durchgeführt werden, um Transmissionswege festzustellen. Des Weiteren wurde mit der Einführung der Meldepflicht für Masern auf Basis

des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) 2001 eine wichtige Voraussetzung für die Elimination der Masern geschaffen [4].

Aktuelle Zahlen zeigen jedoch, dass das Erreichen der Masernelimination in Deutschland bis 2010 in Frage gestellt ist. So kam es seit 2005 trotz gesteigerter Impfraten durch lokale und zeitlich begrenzte Ausbrüche zu einem deutlichen Anstieg der Maserninzidenz in Deutschland. Wurden 2004 insgesamt 122 Masernfälle gemeldet, waren es im Jahr darauf 778 Erkrankte [5]. Durch einen Ausbruch in Nordrhein-Westfalen (NRW) kam es 2006 zu mehr als 2000 Erkrankungsfällen. Während 2007 eine rückläufige Maserninzidenz zu beobachten war, kam es 2008 wieder zu einem Anstieg der Erkrankungszahlen [6]. Die Inzidenzen lagen somit in allen Jahren seit dem Einführen des IfSG deutlich über der Marke von <1 pro 100.000 und das Eliminationsziel ist damit bislang verfehlt.

1.1 Masernvirus

Das Masernvirus (MV) gehört zum Genus Morbillivirus in der Familie der Paramyxoviren und wird durch Tröpfcheninfektion übertragen. Es ist weltweit verbreitet und infiziert nur den Menschen. Als umhülltes RNA-Virus ist es sehr empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen wie erhöhten Temperaturen, Licht und UV-Strahlen, fettlösenden Substanzen und Desinfektionsmitteln.

Das MV hat einen Durchmesser von 100 bis 250 nm und besteht aus dem Nukleokapsid, einem helikalen RNA-Protein-Komplex, der von einer Lipidmembran umgeben ist, die sich aus der Zellmembran der Wirtszelle ableitet. Die Hülle ist mit den so genannten „spikes“ bestückt, die aus glykosylierten viralen Proteinen, dem Hämagglutinin (H) und dem Fusionsprotein F besteht. Das nichtglykosylierte M-Protein kleidet die Virushülle auf der Innenseite aus [7]. Das innere Nukleokapsid hat einen Durchmesser von 18 nm bei einer Länge von 1 µm und besteht neben der RNA aus den Proteinen N (Nukleoprotein), P (Phosphoprotein) und L (RNA-abhängige RNA- Polymerase).

Vom MV existiert nur ein Serotyp. Virusneutralisierende Antikörper, die nach Erkrankung oder Impfung gebildet werden, sind hauptsächlich gegen das Hämagglutinin gerichtet, nur 5% der neutralisierenden Antikörper erkennen das F-Protein [8]. Die Typisierung von MV erfolgt aufgrund eines 456 nt großen Bereich des N-Gens. Unterschieden werden insgesamt 8 Clades (A, B, C, D, E, F, G, H) mit 23 Genotypen [9]. Die Genotypisierung ermöglicht die Erkennung von Transmissionswegen und hat eine große Bedeutung für die epidemiologische Analyse. Daneben ist die Unterscheidung von Impfmasern und Masern nach Wildvirusinfektion möglich.

1.2. Klinische Symptomatik

Die Masernerkrankung ist durch einen zweiphasigen Verlauf definiert. Über eine Tröpfcheninfektion kommt es zunächst zu einer Infektion der Zellen der Nasopharyngealschleimhaut. Darauf folgt die Virusreplikation in trachealen und bronchialen Epithelzellen und schließlich die Ausbreitung über die Blutbahn in das retikuloendotheliale Sys-

tem, wo es zu einer Infektion aller Typen von weißen Blutzellen kommt und damit die Infektion anderer Organe wie Haut und Respirationstrakt ermöglicht wird [10].

Masern haben einen Manifestationsindex von nahe 100%. Schon eine kurze Exposition führt zur Ansteckung und es kommt nahezu immer zur klinischen Manifestation der Masern. Das Prodromialstadium beginnt am 10. Tag nach der Infektion mit Unwohlsein, steigendem Fieber, Husten, Schnupfen und Konjunktivitis mit vermehrtem Tränenfluss. In diesem Stadium ist die Kontagiosität am höchsten und hält bis vier Tage nach Auftreten des Exanthems an [11, 12]. Darauf folgt ein mindestens drei Tage anhaltendes, erythematöses, nicht juckendes, generalisiertes makulo-papulöses Exanthem und Fieber von über 38,5°C [3] sowie das Auftreten von Koplik-Flecken [13], Kalkspritzer-artigen Flecken, die typischerweise auf der Wangenschleimhaut entlang der Prämolaren zu sehen sind. Es handelt sich dabei um 1 bis 2 mm große weißliche Läsionen der Mukosa, die histopathologisch dem Masenexanthem ähneln [14]. Hämotoxylin- und Eosin-gefärbte Schnitte von Hautbiopsien zeigten typische epitheliale, vielkernige Riesenzellen mit Einschlusskörperchen in Kern und Zytoplasma [15]. Das charakteristische Exanthem beginnt am Haaransatz sowie hinter den Ohren und breitet sich über den Stamm und die Extremitäten bis einschließlich der Handflächen und der Fußsohlen aus und konfluiert meistens. Parallel dazu kommt es zum Fieberanstieg. Dies ist für den Patienten das schwerste Stadium der Erkrankung. Bei unkompliziertem Verlauf bildet sich das Exanthem ungefähr 5 Tage nach Beginn in der Reihenfolge seiner Ausbreitung zurück und der Patient entfiebert.

1.3 Komplikationen

Die Komplikationen bei Maserninfektionen können in drei Gruppen unterteilt werden. Betroffen sind Respirationstrakt, Zentralnervensystem (ZNS) und der Gastrointestinaltrakt.

Die Otitis media zählt zu den häufigsten Komplikationen bei jüngeren Kindern. Weitere Manifestationen sind Masernkrupp, Bronchitis und Pneumonie. Eine von Kohn und Koiransky [16] durchgeführte röntgenographische Studie bei 130 Kindern mit Maserninfek-

tion zeigte bei 55% der Betroffenen pulmonologische Infiltrationen und bei 74 % eine hiläre Adenopathie.

Patienten mit Maserninfektion können Auffälligkeiten im Elektroenzephalogramm (EEG) aufweisen. Gibbs et al. erarbeiteten, dass 51% von 680 Masernpatienten ohne klinischen Nachweis einer Enzephalitis EEG-Veränderungen während des akuten oder postakuten Krankheitsgeschehen zeigten [17]. Bei den Enzephalitiden spielen vor allem die postinfektiöse Enzephalomyelitis (auch Masern-Einschluss-Körperchen-Enzephalitis, MIBE) und die SSPE eine Rolle. Die postinfektiöse Enzephalomyelitis tritt mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1 Fall pro 1000 Masernfällen auf [18]. Dabei kommt es in der Regel wenige Tage nach Auftreten des Exanthems, manchmal aber auch erst einige Wochen verzögert, abrupt zu klinisch apparenten ZNS-Beteiligungen mit Fieber, Kopfschmerzen und Schwindel. Etwa 10% der Patienten versterben, ein signifikanter Prozentsatz der überlebenden Patienten trägt Dauerschäden wie geistige Retardierung, wiederkehrende Krampfanfälle, selektive Hirnschädigungen und Hemi- oder Paraplegie davon [19]. Ursächlich für die postinfektiöse Enzephalitis scheint dabei weniger die direkte Virusinfektion sondern vielmehr ein reaktiver Immunprozess zu sein, der zu einer Demyelinisierung von Myelinproteinen führt [20].

Die SSPE stellt eine sehr seltene Spätkomplikation dar. Es handelt sich dabei um eine slow-virus Erkrankung, die vor allem bei Patienten auftritt, bei denen die Infektion im Säuglings- oder Kleinkindalter auftrat. Hier wird die Häufigkeit mit 1:5.000 angegeben (Prof. Schmitt, Universität Mainz, pers. Mitteilung). Die Zeitspanne von der primären Masernerkrankung bis zur Manifestation der SSPE beträgt mehrere Jahre. Bei Patienten, die gegen Masern geimpft wurden, ist bislang kein Fall einer auf die Impfung zurückzuführenden SSPE bekannt. Klinisch manifestiert sich das Krankheitsbild durch fortschreitende neurologische und psychische Veränderungen mit letalem Ausgang innerhalb eines Zeitraumes von Monaten bis Jahren. Als pathologischer Mechanismus, der letztendlich zum Ausbruch der Krankheit führt, wird eine komplexe Interaktion des Wirtes mit einem veränderten MV vermutet.

Im Gastrointestinaltrakt kann es zu einer Hepatitis kommen, die am häufigsten bei Erwachsenen auftritt [21]. Auch Gastroenteritis, Appendizitis und Entzündungen der Mesenteriallymphknoten können auftreten.

1.4 Leihimmunität gegenüber Masern

Bei der Geburt hat ein Neugeborenes (NG) trotz noch nicht ausgereifter eigener Immunabwehr einen primären Schutz gegenüber vielen Infektionskrankheiten. Dieser Schutz wird auch als Leihimmunität oder Nestschutz bezeichnet und durch maternale Antikörper (AK) vom Typ IgG, die während der Schwangerschaft über die Plazenta den fetalen Blutkreislauf erreichen, vermittelt. Anhand mehrerer Studien konnten genauere Erkenntnisse bezüglich des Zeitrahmens dieses materno-fetalen Antikörpertransfers gewonnen werden. Gitlin et al. zeigten, dass in der Mitte des zweiten Trimesters ein Anstieg der fetalen IgG-AK-Konzentration zu verzeichnen ist [22, 23], wohingegen in den ersten Monaten der Schwangerschaft nur ein geringer AK-Transfer nachweisbar ist [24]. Malek et al. untersuchten eine große Anzahl von fetalen Seren aus dem zweiten Trimester mittels Cordozentese [25]. Ergebnis war ein durchschnittlicher Anstieg fetaler IgG-Konzentrationen von $1.4 \pm 0,7$ g/l in der 17. – 22. SSW auf 5.6 ± 1.1 g/l in der 28.-32. SSW, was ungefähr 50% der maternalen Konzentration entsprach. Im dritten Trimester der Schwangerschaft setzte sich dieser Anstieg fort, bei der Geburt waren im Vergleich zur Mutter in der Regel höhere fetale AK-Konzentrationen im Serum messbar [26]. Dies konnte in weiteren Untersuchungen ebenfalls gezeigt werden [27, 28, 29]. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Transport aktiv und nicht passiv und gradientenabhängig erfolgt.

Der exakte Mechanismus des selektiven und aktiven IgG-Transfers ist mit dem heutigen Wissensstand nicht vollständig nachzuvollziehen. Studien zeigten, dass in der Plazenta lokalisierte Rezeptoren für den Fc-Teil der IgG-AK eine Schlüsselrolle spielen. Während des Transports durch die Plazentaschranke müssen die IgG-AK drei Barrieren überwinden, zunächst die das Chorion bedeckenden Synzytiotrophoblasten, zweitens das Stroma im intervillösen Raum und drittens die Endothelzellen der fetalen Kapillaren in den Zotten des Chorions. Mittels chromatographischer Verfahren wurden IgG-bindende Rezeptoren in den erwähnten Strukturen dargestellt. Das IgG selbst war zum Ende des 1. Trimesters in Synzytiotrophoblasten nachweisbar [30], zur gleichen Zeit wurden auch Fc-Rezeptoren im Synzytiotrophoblasten exprimiert [31]. Wie der Transport durch die Endothelzellen fetaler Blutgefäße abläuft, ist bislang ungeklärt. Während Bright et al. in einer Studie Fc-gamma-RII-Rezeptoren in Endothelzellen nachwies [32], war in zwei anderen Studien das Ergebnis des Rezeptornachweises negativ [33, 34].

1.5 Masernimpfung

Das MV wurde im Jahr 1954 erstmalig isoliert und auf Zellkulturen angezüchtet. Die mehrfache Passagierung durch Enders erbrachte lebende attenuierte Masernviren, die zunächst in den USA als Edmonston B-Vakzin zugelassen wurden [35]. Alle Lebendimpfstoffe, die seitdem weltweit in Gebrauch sind, leiten sich von diesem Impfvirus ab. In der Zeit von 1961-1967 wurden neben der Lebendvakzine auch „Totimpfstoffe“ verwendet. Diese erwiesen sich aber als ungeeignet, da es aufgrund einer nur begrenzten Schutzwirkung nach Masernexposition gehäuft zu schweren atypischen Masernerkrankungen kam [36]. Es zeigte sich, dass nur die Verimpfung des attenuierten Lebendvazins eine ausreichend hohe und anhaltende Schutzwirkung besitzt [37]. In mehreren Studien wurde demonstriert, dass die Höhe der masernviruspezifischen AK-Werte nach Impfung geringer ausfällt und der Abfall der AK-Werte schneller vonstatten geht, als nach einer Infektion mit dem Masernwildvirus. Bei den meisten Studienteilnehmern waren jedoch auch 10-15 Jahre nach Impfung noch AK-Werte messbar, die einen Schutz annehmen ließen [38, 39, 40]. Man geht davon aus, dass ein AK-Wert von 0,2 IU/ml Schutz gegen eine Maserninfektion vermittelt [41].

Masern-Impfstoffe stehen als Monovakzine oder als Masern/Mumps/Röteln (MMR)- bzw. MMRV-Kombinationsvakzine in Zusammensetzung mit attenuierten Mumps-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren zur Verfügung. Die MMR-Vakzine gilt als Impfstoff der Wahl, da sie den Schutz gegen alle drei Erreger vermittelt.

Eine Impfung gegen Masern sollte einerseits so früh wie möglich erfolgen, um das schutzlose Intervall zu verkürzen, andererseits sollte der Zeitpunkt der Impfung so spät wie nötig gewählt werden, um nicht durch noch vorhandene maternale AK den Impferfolg zu beeinträchtigen.

In den letzten Jahren ist die Zahl der Mütter, die eine durch Impfung Immunität gegen Masern erworben haben, deutlich angestiegen. Parallel dazu nimmt die natürliche Boosterung der Immunität durch Wildviren beständig ab, da die Maserninzidenz und damit die Wildviruszirkulation sinkt. Dies hat im Sinne geringerer AK-Werte vermutlich Auswirkungen auf die Dauer der Leihimmunität der NG.

1.5.1 Historie der Masernimpfung in Deutschland

Bis zur Wiedervereinigung wurden in beiden deutschen Staaten unterschiedliche Strategien zur Bekämpfung der Masern eingesetzt.

1.5.2 Masernimpfung in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR)

In der ehemaligen DDR wurde 1967 auf freiwilliger Basis die Masernimpfung mit einem monovalenten Impfstoff eingeführt. Ab 1970 bestand die Pflichtimpfung gegen Masern für Kinder ab dem 9. Lebensmonat [42]. Eine hohe Durchimpfungsrate führte schnell zum Absinken der Masern-Inzidenz auf <10 pro 100.000 Einwohner. Aufgrund des frühen Impfalters der Ein-Dosen-Strategie, sowie einer teilweise lückenhaften Kühlkette für den thermolabilen Impfstoff kam es im Verlauf jedoch zu einem Anstieg der Zahl von Kindern mit nicht ausreichendem Impfschutz. Das führte 1980 zu einem Anstieg der Neuerkrankungen auf 172 pro 100.000 Einwohner. Daraufhin wurde das Impfalter auf den Beginn des 13. Lebensmonates verlegt und eine zweite Impfung für alle Personen, die vor Ende des ersten Lebensjahres geimpft worden waren, durchgeführt. 1986 wurde die zweite Masernimpfung mit einem zeitlichen Abstand von 6-12 Monaten zur ersten Impfung eingeführt. Diese Impfstrategie führte zu Durchimpfungsraten von 98%-99% bei 2-jährigen Kindern und zu einer Abnahme der Masern-Inzidenz auf <1 pro 100.000 Einwohner in den Jahren vor der deutschen Wiedervereinigung [43, 44].

1.5.1.2 Masernimpfung in der BRD

In der BRD wurde der erste Masernimpfstoff 1967 lizenziert. 1974 empfahl die ständige Impfkommission (STIKO) die monovalente Masernimpfung und 1976 die bivalente Impfung mit einem Masern-Mumps-Impfstoff [45]. Die Immunisierung erfolgte auf freiwilliger Basis ab dem 12. Lebensmonat. 1980 empfahl die STIKO den Einsatz des MMR-Impfstoffes ab einem Alter von 14 Monaten.

Da zwischen 1962 und 2000 nur masernassoziierte Todesfälle meldepflichtig waren, gibt es keine verlässlichen Zahlen in Hinblick auf die damalige Rate der Neuerkrankungen in Westdeutschland. Schätzungen, die auf der Mortalitätsstatistik basieren, gehen von einer Inzidenz von 90 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner in den 80er Jahren und 50 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner in den 90er Jahren aus [46].

1.5.2. Die Masernimpfung nach der deutschen Wiedervereinigung

Nach der Wiedervereinigung wurden die damaligen Empfehlungen der STIKO auf die neuen Bundesländer (NBL) übertragen und die Pflichtimpfung damit aufgehoben. 1991 wurde die zweite MMR-Impfdosis für alle Kinder ab dem fünften Lebensjahr empfohlen. 1997 empfahl die STIKO, die erste MMR-Impfung zwischen dem 11.-14. Lebensmonat durchzuführen, ab 1998 sollte die zweite Dosis im Zeitraum von 4 Wochen nach der ersten Impfung bis zum 6. Lebensjahres erfolgen. 2001 wurde die bislang letzte Änderung der Impfempfehlung vorgenommen: Die erste MMR-Impfung soll unverändert zwischen dem vollendeten 11.-14. Lebensmonat erfolgen, die zweite Impfung zwischen dem 15.-23. Lebensmonat [47].

Laut IfSG werden seit 2001 die Daten zu Impfquoten aus den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland erhoben. Die Daten belegen einen positiven Trend, auch wenn noch deutliche Defizite bei der Umsetzung der Empfehlungen der STIKO bezüglich der Masernimpfquoten festzustellen sind. Dies verdeutlicht unter anderem der bundesweite Kinder- und Jugendsurvey, der zwischen 2003 und 2005 an mehr als 17.000 Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde. Demnach haben 93,6 % aller Kinder im Alter über 24 Monate in Deutschland eine Masern-Impfung erhalten, aber nur bei 74,2 % wurde die zweite Masern-Impfung durchgeführt. Zudem erfolgten die Impfungen generell zu spät. So waren vom Geburtsjahrgang 2002 nur 50,1 % bis zum Ende des zweiten Lebensjahres 2-mal gegen Masern geimpft [48].

Auch zeigen sich weiterhin zwischen den neuen Bundesländern (NBL) und alten Bundesländern (ABL) beträchtliche Unterschiede in den Impfquoten [49, 50].

Jahr	1. Masernimpfung (%)	2. Masernimpfung (%)
2001	91 %	26 %
2002	91 %	33 %
2003	93 %	51 %
2004	93 %	66 %
2005	94 %	77 %
2006	94 %	74 %

Tab. 1: Durchimpfungsraten für die 1. und 2. Masernimpfung 2001 – 2006 in Deutschland [6]

1.6 Epidemiologische Situation für Masern in Deutschland in den letzten 10 Jahren

Deutschland gehört wie Frankreich, Rumänien, Italien, Österreich, Schweiz, die Ukraine und die Gemeinschaft unabhängiger Staaten (GUS) zu jenen Ländern auf dem europäischen Kontinent mit ungenügenden Durchimpfungsraten gegen Masern. Nach der Wiedervereinigung wurden in den ABL immer wieder Masernausbrüche beobachtet. So ist aufgrund von Impflücken eine regional und zeitlich begrenzte Zirkulation von MV weiterhin möglich [51, 52]. Eine Datenerhebung zur Maserninzidenz offenbarte im Jahr 2000 einen Unterschied von 46,8 vs. 0,9 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohnern zwischen ABL und NBL [53].

Bezüglich der Seroprävalenz zeigte eine Untersuchung der altersspezifischen Immunitätslücken 1995/96 in Deutschland, dass ca. 80% aller Kinder nach dem 1. Lebensjahr seronegativ, also noch nicht gegen Masern geschützt waren. Im Gegensatz dazu waren in dieser Altersgruppe 1990 in der ehemaligen DDR nur 15,6% seronegativ getestet worden. In der Gruppe der ein- bis zweijährigen Kinder aus den ABL waren 78,5% nicht geschützt, bei den Zwei- bis Vierjährigen betrug die Lücke immerhin noch zwischen 46,4% und 23,1% [54].

Da die Masern im Jahr 2000 mit der Einführung des IfSG meldepflichtig wurden, liegen seitdem genaue Inzidenzen vor (siehe Tab. 2). Aufgrund der Intensivierung der Masernimpfung mit Beginn des neuen Jahrtausends konnte ein deutlicher Rückgang der Maserninzidenz in Deutschland erreicht werden. Diese positiven Entwicklungen reichen aber nicht aus, um regional begrenzte Ausbrüche zu verhindern.

Jahr	Inzidenz gesamt (n)	Inzidenz ABL (n)	Inzidenz NBL (n)
2001	7,3 (6037)	8,6 (5938)	0,7 (99)
2002	5,6 (4656)	6,7 (4601)	0,4 (55)
2003	0,9 (777)	1,1 (748)	0,2 (29)
2004	0,2 (122)	0,2 (114)	0,1 (8)
2005	1,0 (781)	1,1 (752)	0,2 (29)
2006	2,8 (2307)	3,3 (2281)	0,7 (26)
2007	0,7 (567)	0,8 (562)	0,1 (5)
2008	1,1 (915)	1,3 (886)	0,8 (29)

Tab. 2: Maserninzidenzen (Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) in Deutschland 2001 – 2008 [6]

So kam es unter anderem in den Jahren 2005 und 2006 in verschiedenen ABL (Hessen, NRW, Bayern und Baden-Württemberg) zu größeren, wenn auch regional begrenzten Masernausbrüchen [55, 56, 57, 58, 59]. Betroffen waren dabei verschiedene Altersgruppen. Während in Hessen (223 Masernfälle in 2005) Kinder zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr die größte Gruppe an Erkrankten bildeten, waren in Bayern (279 Masernfälle in 2005) Kinder zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr und in NRW (1749 Fälle in 2006) die Gruppe der 10 – 14 Jährigen am häufigsten betroffen.

Wie in Abb. 3 dargestellt, fällt neben einer Verschiebung des Erkrankungsgipfels in ein höheres Lebensalter vor allem auch die Zunahme der Masernerkrankungen in der Gruppe der <1-Jährigen Kinder auf. In dieser Gruppe ist die Gefahr, als Spätfolge an einer SSPE zu erkranken, am höchsten.

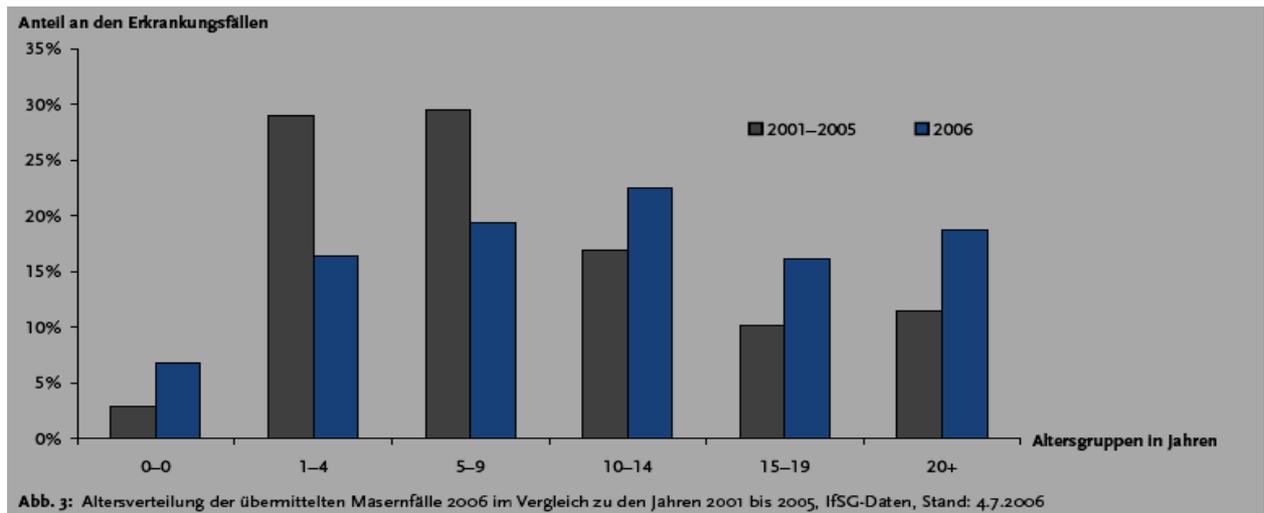


Abb. 2: Altersverteilung der übermittelten Masernfälle 2006 im Vergleich zu den Jahren 2001 – 2005, IfSG-Daten, Stand 4.7.2006 [5]

2 Zielsetzung der Dissertation

In der BRD liegen aktuelle Daten zur Leihimmunität der NG nur in begrenztem Umfang vor [60, 61, 62, 63]. Insbesondere fehlt es an verlässlichen Daten, die die aktuelle Problematik der zunehmenden Anzahl von geimpften Müttern und der daraus resultierenden steigenden Zahl von NG mit einem niedrigeren Leihimmunitätstiter berücksichtigen.

Zahlreiche Studien belegen, dass aufgrund zunehmender Durchimpfungsraten in Industrie- und Entwicklungsländern die Seropositivenrate für Masern bei den Kleinkindern beträchtlich erhöht werden konnte. Allerdings sind nach natürlicher Maserninfektion/ Infektion mit Masernwildvirus deutlich höhere AK-Werte als nach Impfung zu verzeichnen [38, 39, 40]. Sowohl nach natürlich erworbener Immunität als auch nach Impfung sinken die AK-Werte mit zunehmendem Lebensalter ab. In Populationen, in denen über viele Jahre durch hohe Durchimpfungsraten (>95%) die Maserninzidenz niedrig ist (Werte < 1 Erkrankung/ 100.000 Einwohner), sind im Mittel niedrigere AK-Werte bei Frauen im gebärfähigen Alter zu erwarten als in Populationen, in denen nicht oder unzureichend geimpft wird und somit das Masernvirus weiterhin zirkuliert und für eine natürliche Boosterung sorgt.

Die Fragestellung dieser Arbeit zielte auf die Bewertung der Immunität gegenüber Masern bei gebärfähigen Frauen und deren NG in Deutschland. Insbesondere interessierte die Frage, ob und wie sich der Masernimpfstatus der Mütter auf die Leihimmunität der NG auswirkt und ob weitere Faktoren wie Alter und Herkunft der Mütter sowie der Zeitpunkt der Entbindung einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der kindlichen Immunität gegenüber Masern haben.

Die BRD hat sich neben vielen weiteren Ländern dem, von der WHO vorgegebenen Ziel der Masernelimination bis zum Jahr 2010 verpflichtet, was in dem 1999 gestarteten "Interventionsprogramm Masern, Mumps, Röteln" zum Ausdruck kommt. Die wichtigsten Maßnahmen sind dabei die Erhöhung der Impfquoten für die erste und zweite MMR-Dosis auf über 95% und die Verbesserung der laborgestützten Überwachung. Dies beinhaltet das regelmäßige Erfassen von alters- und regionalspezifischen Daten zu Inzidenz, Impfquoten und Seroprävalenz sowie die Labordiagnostik von Verdachtsfällen.

Das NRZ MMR trägt zur Realisierung dieser Aufgaben den laborwissenschaftlichen Teil. Dazu gehören im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen neben der Bestätigung

der klinischen Verdachtsdiagnosen der Nachweis und die Charakterisierung der auftretenden Viren, um zur Klärung von Transmissionswegen beizutragen. Außerdem werden kontinuierliche Untersuchungen der Populationsimmunität als auch der individuellen Immunität gegenüber Masern, Mumps und Röteln im Zusammenhang mit den empfohlenen Impfungen vorgenommen.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie soll diskutiert werden, ob aufgrund einer sich verändernden Populationsimmunität gegen Masern der Zeitpunkt der ersten Impfung gegen Masern dieser Entwicklung angepasst werden sollte.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

In die Studie einbezogen wurden Mütter sowie deren NG aus dem Raum Berlin, die in der Geburtsklinik der Charité–Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, (Leitung Prof. Dr. J. W. Dudenhausen) entbunden hatten.

Einschlusskriterien waren die deutsche Staatsbürgerschaft und eine bis zum 18. Lebensjahr in Deutschland verbrachte Kindheit und Jugend. Ausschlusskriterium war das Auftreten von immunsupprimierenden Erkrankungen, Gabe von Immunglobulinen, bzw. die Behandlung mit einer immunsupprimierenden Therapie.

Anhand eines Fragebogens wurden bei den Müttern vor der Entbindung das Geburtsdatum, die Nationalität und der Geburtsort sowie das Bundesland, in dem die Probandinnen bis zum 18. Lebensjahr gelebt hatten, erhoben. Ferner wurde nach der Anzahl der Geschwister, dem Besuch von Kindereinrichtungen sowie nach durchgemachten Kinderkrankheiten gefragt. Angaben zum Masern-Impfstatus wurden, soweit vorhanden, durch die Kontrolle des Impfausweises festgehalten. Alle Daten wurden elektronisch gespeichert und anonymisiert.

Insgesamt wurden 344 Mütter, die im Zeitraum vom 01.02.2005 bis 31.05.2006 in der Charité entbunden hatten, in die Studie einbezogen.

Es wurden 377 Neugeborene entbunden. 8,7% (n= 30) der Mütter wurden von Zwillingen entbunden und 0,9% (n= 3) der Mütter brachten Drillinge zur Welt.

3.2 Material

Unter der Geburt wurde jeder Mutter 3 ml venöses Blut mittels eines EDTA-Röhrchens entnommen. Von den NG erfolgte nach der Geburt die Gewinnung von jeweils 3 ml Nabelschnurblut. Anschließend wurden die Blutproben zentrifugiert und die Seren abgehebert und bis zur Untersuchung bei -20°C gelagert. Die Höhe des IgG AK-Wertes von

Mutter und Kind gegen Masern wurde paarweise im NRZ Masern, Mumps, Röteln am Robert Koch-Institut zeitnah getestet.

3.3 Serologische Untersuchungsmethoden

Die Serumproben wurden qualitativ sowie quantitativ auf IgG-AK gegen das Masern-Virus analysiert. Die Testung der Patientenserum auf IgG-AK gegen Masern wurde mit dem Enzymimmunoassay (EIA) Enzygnost®Anti-Masern-Virus/IgG (Dade Behring) [41] durchgeführt. Dieser Test weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf und wird zur Bestimmung des Masernantikörperstatus [64] sowie des Impferfolges herangezogen [65].

Alle grenzwertig getesteten Proben wurden ein zweites Mal untersucht, das zweite Ergebnis wurde als bestimmend angesehen. Die Seren mit negativem Ergebnis im EIA wurden zusätzlich in einem Plaque-Neutralisationstest (PNT) untersucht.

3.3.1 Prinzip und Durchführung des Enzymimmunoassay (EIA)

Die Untersuchungsmethode basiert auf einer Bindung zwischen den im Serum enthaltenen spezifischen IgG-AK gegen das MV und dem in den Reaktionsvertiefungen der Testplatten aufgebrauchten MV-Antigen. An den Komplex aus Antigen und Masern-IgG bindet im darauf folgenden Schritt das Anti-Human-IgG/POD-Konjugat, das einen Enzymanteil besitzt. Wird Substrat zu diesem Antigen-AK-Enzymkomplex gegeben, wird dieses umgesetzt und es entsteht eine Blaufärbung. Diese Reaktion wird durch Zugabe von POD-Stopplösung beendet und in eine Gelbfärbung überführt.

Die Menge des gebildeten gelben Farbstoffs ist der Menge der in der Probe enthaltenen MV-AK proportional. Die Quantifizierung in internationalen Einheiten (IU/ml) erfolgte durch densitometrischen Bestimmung der Extinktion und die Umrechnung nach der α -Methode [41].

20 µl der Serumprobe sowie die Anti-Masern-Virus-Referenz P/N (Humanserum mit IgG-AK gegen Masern-Virus-Antigene) wurde mit 400 µl angefärbtem Proben-Puffer-POD (0,3 molare TRIS/HCl-Pufferlösung) vermischt, um eine Verdünnung von 1:20 zu erhalten. Danach wurden je 200 µl dieser Lösung in die Vertiefungen der Testplatten pipettiert. Unmittelbar danach wurden die Testplatten mit Folie abgeklebt und bei 37°C für 60 Minuten in einer feuchten Kammer inkubiert und anschließend mit verdünnter Waschlösung viermal gewaschen. Als nächster Schritt wurde in jede Vertiefung 100 µl anti-Human-IgG/POD pipettiert und nach Abkleben erneut für 60 Minuten bei 37°C inkubiert und ein viermaliger Waschvorgang angeschlossen. Darauf folgend wurde in jede Vertiefung 100 µl Chromogen-Lösung gegeben und bei Raumtemperatur für 30 Minuten lichtgeschützt inkubiert. Danach wurde 100 µl Stopplösung-POD je Vertiefung zugegeben. Anschließend folgte innerhalb einer Stunde als letzter Schritt die photometrische Messung der Proben bei 450 nm gegen die Referenzprobe bei 650 nm. Die Testdurchführung ist im Fließschema dargestellt (Abb. 3).

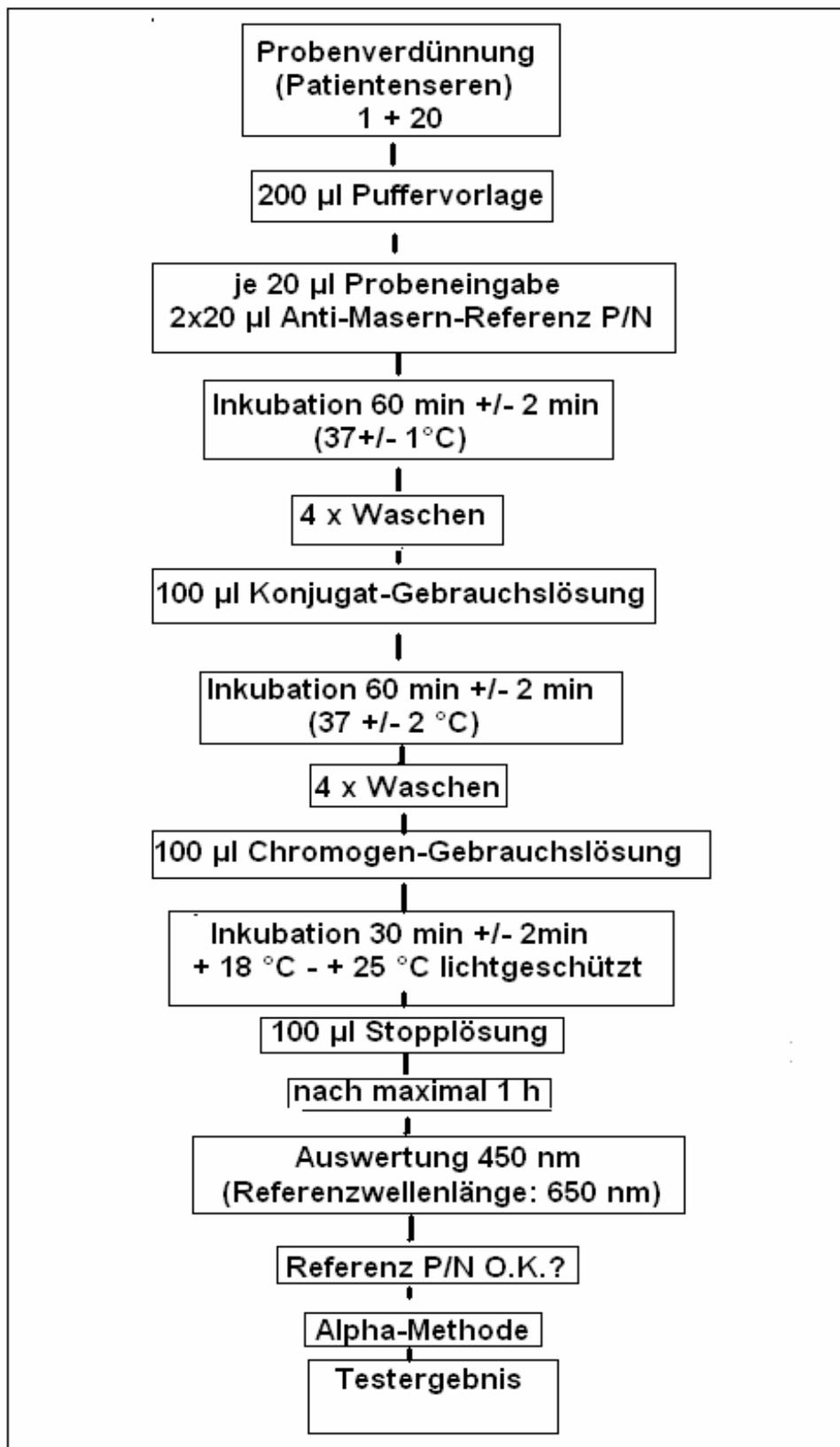


Abb. 3: Testdurchführung Enzygnost Anti-Masern-Virus IgG [41]

3.3.2 Bewertung und Berechnung der Analyseergebnisse

Die qualitative Bewertung der gemessenen optischen Dichte (ΔE) erfolgte nach Herstellervorschrift wie folgt:

$\Delta E < 0,100$	Anti-Masern-Virus/IgG negativ (Grenzwert)
$\Delta E > 0,200$	Anti-Masern-Virus/IgG positiv
$0,100 \leq \Delta E \leq 0,200$	Anti-Masern-Virus/IgG grenzwertig

Die quantitative Testauswertung erfolgte mit der α -Methode, mit der die gemessene optische Dichte (ΔE) in Internationale Einheiten (IU/ml) umgerechnet wird, die am Internationalen Masernstandard (66/202) kalibriert sind [41].

3.3.3 Prinzip und Durchführung des Plaque-Neutralisationstest

Bei allen im EIA als „negativ“ getesteten Seren erfolgte im Anschluss die Bestimmung der Konzentration der neutralisierenden AK mit einem Plaque-Neutralisationstest (PNT). Aus mehreren Studien ist bekannt, dass dieser Test im Messbereich niedriger AK-Konzentrationen sensitivere Testergebnisse liefert als der EIA [64].

Neutralisierende AK gegen das MV werden bei diesem Test anhand des cytopathogenen Effekts (CPE) des MV unter halbfestem Overlay-Medium und der daraus resultierenden Inhibierung der Plaquebildung nachgewiesen. Dazu werden Serumverdünnungen mit einer definierten Virusmenge gemischt, eine Stunde bei 37°C inkubiert und auf Vero-Zellen gebracht. Sind AK in der Probe vorhanden, reduziert sich die Anzahl der entstehenden Plaques. Dies wird mit der Viruskontrolle ins Verhältnis gesetzt. Der neutralisierende AK-Titer ist definiert als höchste reziproke Serumverdünnung, die eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Plaquezahl bewirkt.

Die Berechnung des Titers im PNT erfolgt nach der Formel:

$$\frac{1}{2} (a \times b/c + d \times b/e) = 50\% \text{ Plaquereduktionstiter}$$

- a) reziproke Serumverdünnung mit >50% Plaquereduktion
- d) reziproke Serumverdünnung mit <50% Plaquereduktion
- b) Plaquezahl der Viruskontrolle
- c) Plaquezahl „a“
- d) Plaquezahl „d“

Plaquereduktionstiter von ≥ 8 galten als positiv und entsprechen 0,015-0,04 IU/ml, Titer von < 8 galten als negativ. Als Schutzwelle werden 0,2 IU/ml angenommen [38, 65]. Folglich bedeutet ein positiver Masernantikörpertiter im PNT nicht in jedem Falle, dass ein Schutz gegenüber Masern besteht.

3.4 Statistik und Datenverarbeitung

3.4.1 Statistische Größen:

- Anzahl, absoluter und prozentualer Wert
- Minimaler Wert eines Parameters
- Maximaler Wert eines Parameters
- 25. und 75. Perzentile eines Parameters
- Standardabweichung
- Mittelwert
- Median

3.4.2 Statistische Testverfahren:

- Mann-Whitney-U-Test
- Korrelationskoeffizient nach Spearman Rho
- Logistische Regressionsanalyse

3.4.3 Statistische Signifikanz:

- Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen, ein p-Wert von $< 0,001$ als hoch signifikant.

4 Ergebnisse

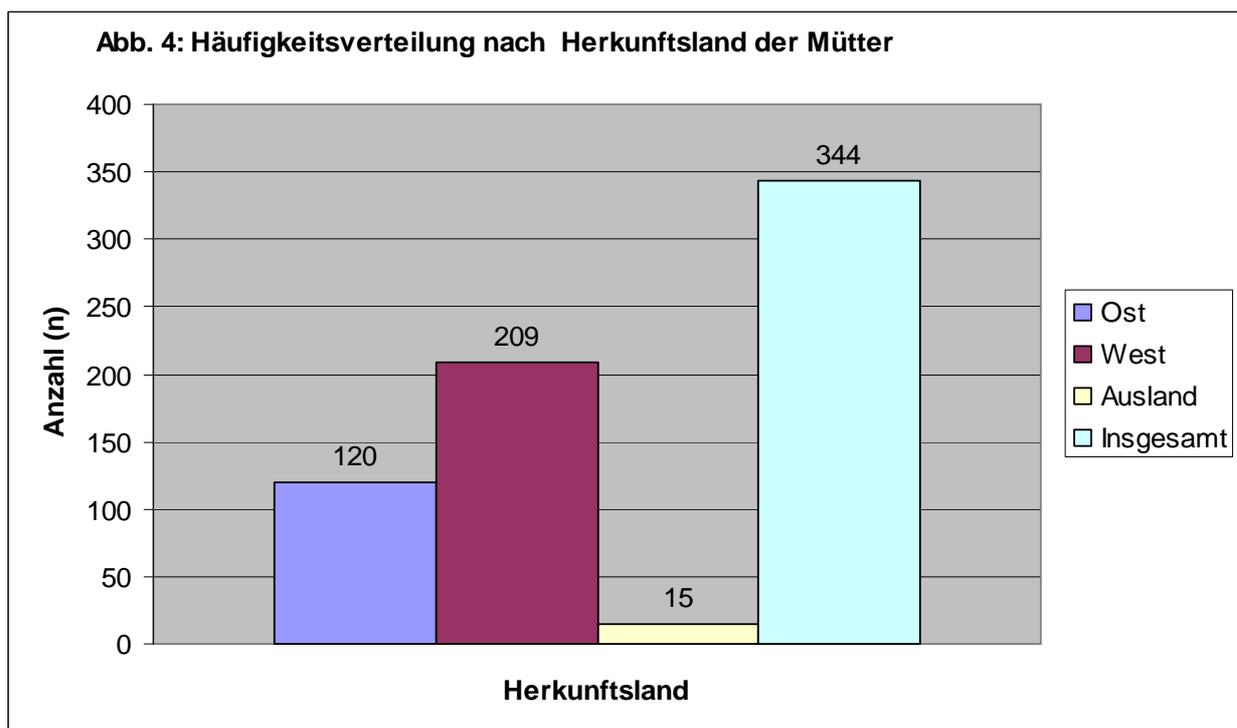
4.1 Datenanalyse der Mütter

4.1.1 Alter

Bei den Mütter (n= 344) lag das Alter zwischen 15 und 48 Jahren, der Mittelwert betrug 30,4 Jahre und der Median lag bei 31 Jahren. Bei Müttern aus den NBL (n= 120) lag das Alter zwischen 17 und 41 Jahren, der Mittelwert betrug 29,8 Jahre und der Median lag bei 30 Jahren. Bei den Müttern aus den ABL (n= 209) lag das Alter zwischen 15 und 48 Jahren, der Mittelwert betrug 30,8 Jahre und der Median lag bei 32 Jahren.

4.1.2 Herkunft der Mütter

Von 344 Müttern wurden 60,8% (n=209) in den ABL geboren, 34,9% (n= 120) wurden in den NBL geboren und 4,4% (n=15) der Mütter kamen im Ausland zur Welt.



Die Aufschlüsselung der Geburtsorte der Mütter anhand der einzelnen Bundesländer ergab folgende Verteilung:

Bundesland	Prozent	Anzahl (n)
Berlin (West)	49,4	170
Berlin (Ost)	10,2	34
Brandenburg	11,6	40
Sachsen-Anhalt	2	7
Sachsen	7,3	25
Mecklenburg-Vorpommern	2,6	9
Thüringen	1,2	4
Bayern	2,6	9
Baden-Württemberg	1,5	5
Hessen	10,8	37
Niedersachsen	2,9	10
Saarland	0,3	1
Rheinland-Pfalz	0,9	3
Bremen	0,3	1
Hamburg	0,6	2
Schleswig-Holstein	1,7	6

4.1.3 Aktueller Wohnort der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung

Bundesland	Prozent	Anzahl (n)
Berlin	86,3	298
Brandenburg	11,3	39
Sachsen-Anhalt	0,6	2
Sachsen	0,3	1
Mecklenburg-Vorpommern	0,6	2
Nordrhein-Westfalen	0,6	2

4.1.4 Masernimpfstatus der Mütter

Bei allen Müttern wurde anamnestisch der Impfstatus bezüglich Masern zum Zeitpunkt der Entbindung erhoben. Diese Angaben wurden durch Einsicht in die Impfpässe verifiziert, soweit diese vorhanden waren.

41,6% (n= 143) der Mütter gaben an, gegen Masern geimpft worden zu sein. 25,3% (n= 87) gaben an, nicht gegen Masern geimpft zu sein und 33,1% (n= 114) konnten keine Angaben zu einer erfolgten Impfung machen.

Bei 55,2% (n= 190) lag der Impfpass vor und die Angaben konnten überprüft werden. In dieser Gruppe hatten 66,3% (n= 126) mindestens eine Masernimpfung erhalten, 33,7% (n= 64) waren nicht gegen Masern geimpft worden. Von den geimpften Mütter (n= 126) hatten 36,8% (n= 70) eine einmalige, 26,8% (n= 51) eine zweimalige und 1,6% (n= 3) eine dreimalige Masernimpfung erhalten. 48,6% (n= 93) hatten einen monovalenten Masernimpfstoff erhalten, 10% (n= 19) einen MMR-Impfstoff und 6,8% (n= 13) eine Kombination aus monovalentem Masernimpfstoff und MMR-Impfstoff.

44,8% (n= 154) der Mütter besaßen keine Impfdokumente oder konnten diese nicht vorweisen.

Abb. 5: Masernimpfstatus der Mütter (n=344)

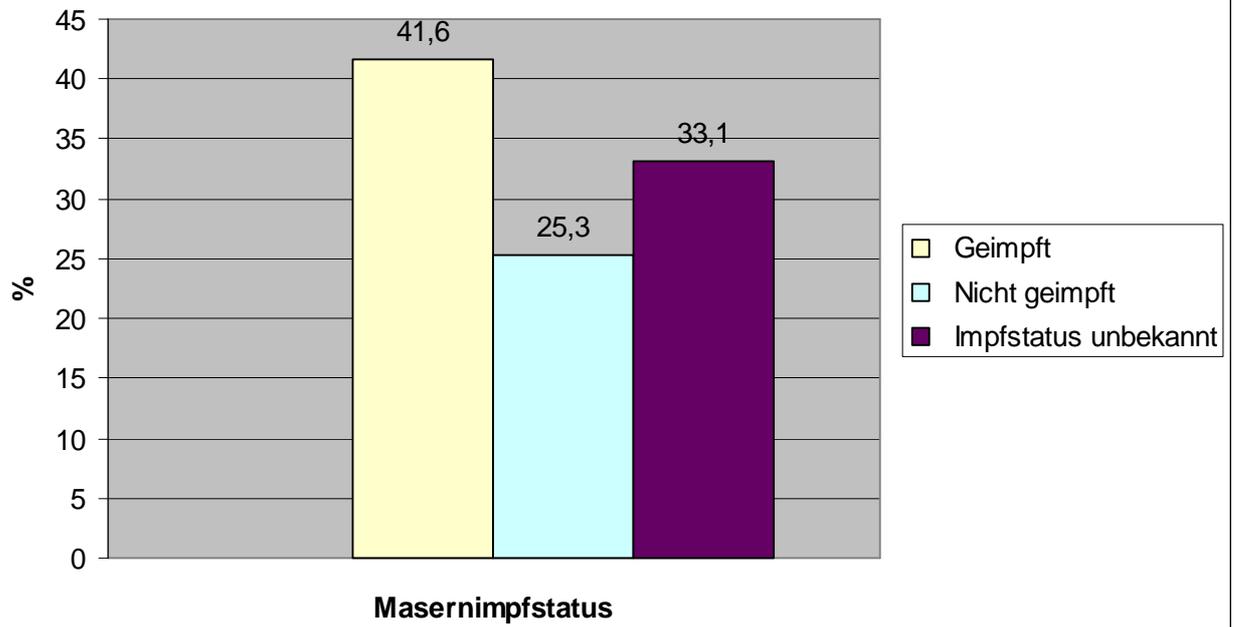
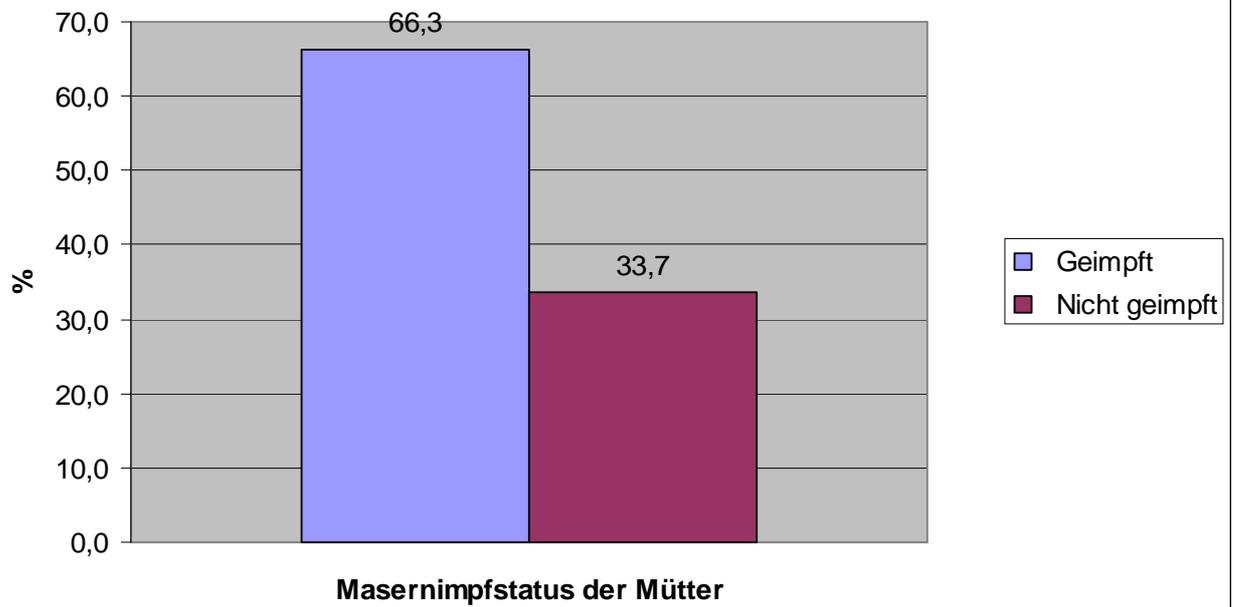


Abb. 6: Masernimpfstatus der Mütter mit Impfpass(n=190)



4.2 Masernantikörperstatus der Mütter

Untersucht wurden Serumproben von 344 Probandinnen. Im EIA zeigten 75,9% (n= 261) der Mütter ein positives Ergebnis ($>0,200 \Delta E$), 7,8% (n= 27) hatten grenzwertige Masern-AK-Werte ($>0,100 \Delta E$ und $<0,200 \Delta E$) und bei 16,3% (n=56) lagen die AK-Werte $<0,100 \Delta E$, was einem negativen Testergebnis entsprach.

Der Mittelwert der Masern-AK-Werte des Gesamtkollektives (n=344) lag bei 3,22 IU/ml (Median 1,21 IU/ml, Standardabweichung 3,97 IU/ml, Minimum 0,00 IU/ml, Maximum 20,91 IU/ml, 25. Perzentile 0,34 IU/ml, 75. Perzentile 5,14 IU/ml).

Alle 56 im EIA negativ getesteten Proben der Mütter wurden mit dem PNT erneut untersucht. Es wurden dabei 43 Proben als positiv beurteilt (Wert $\geq 1:8$). Die Studienteilnehmerinnen mit grenzwertigen EIA-Befunden wurden nicht getestet, weil diese erfahrungsgemäß im sensitiveren PNT eine positive Bewertung erfahren. Somit waren insgesamt 96,2% (n= 331, 261 EIA pos. + 43 PNT pos. + 27 grenzwertige AK-Werte) als positiv und 3,8% (n= 13) als negativ zu bewerten.

Anzahl der Mütter		344
Mittelwert		3,22
Median		1,21
Standardabweichung		3,97
Minimum		0,00
Maximum		20,91
Perzentile	25	0,34
	50	1,21
	75	5,14

Tab. 3: Masernantikörperstatus der Mütter (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Perzentilen) in IU/ml

Der Mittelwert der Masern-AK Werte der positiv getesteten Mütter (n=331) lag bei 3,35 IU/ml (Median 1,40 IU/ml, Standardabweichung 3,98 IU/ml, Minimum 0,01 IU/ml, Maximum 20,90 IU/ml, 25. Perzentile 0,39 IU/ml, 75. Perzentile 5,32 IU/ml).

Anzahl der seropos. Mütter		331
Mittelwert		3.35
Median		1.40
Standardabweichung		3.98
Minimum		0.01
Maximum		20.90
Perzentile	25	0.39
	50	1.40
	75	5.32

Tab.4: Masernantikörperstatus (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Perzentilen) seropositiver Mütter (n=331) in IU/ml

Hinsichtlich der Verteilung der maternalen AK-Werte zeigte sich keine Normalverteilung (Abb. 7). Zu beobachten war eine starke Häufung von AK-Werte zwischen 0 und 1 IU/ml. Die Hälfte aller Mütter hatte AK-Werte gegen Masern < 1,20 IU/ml.

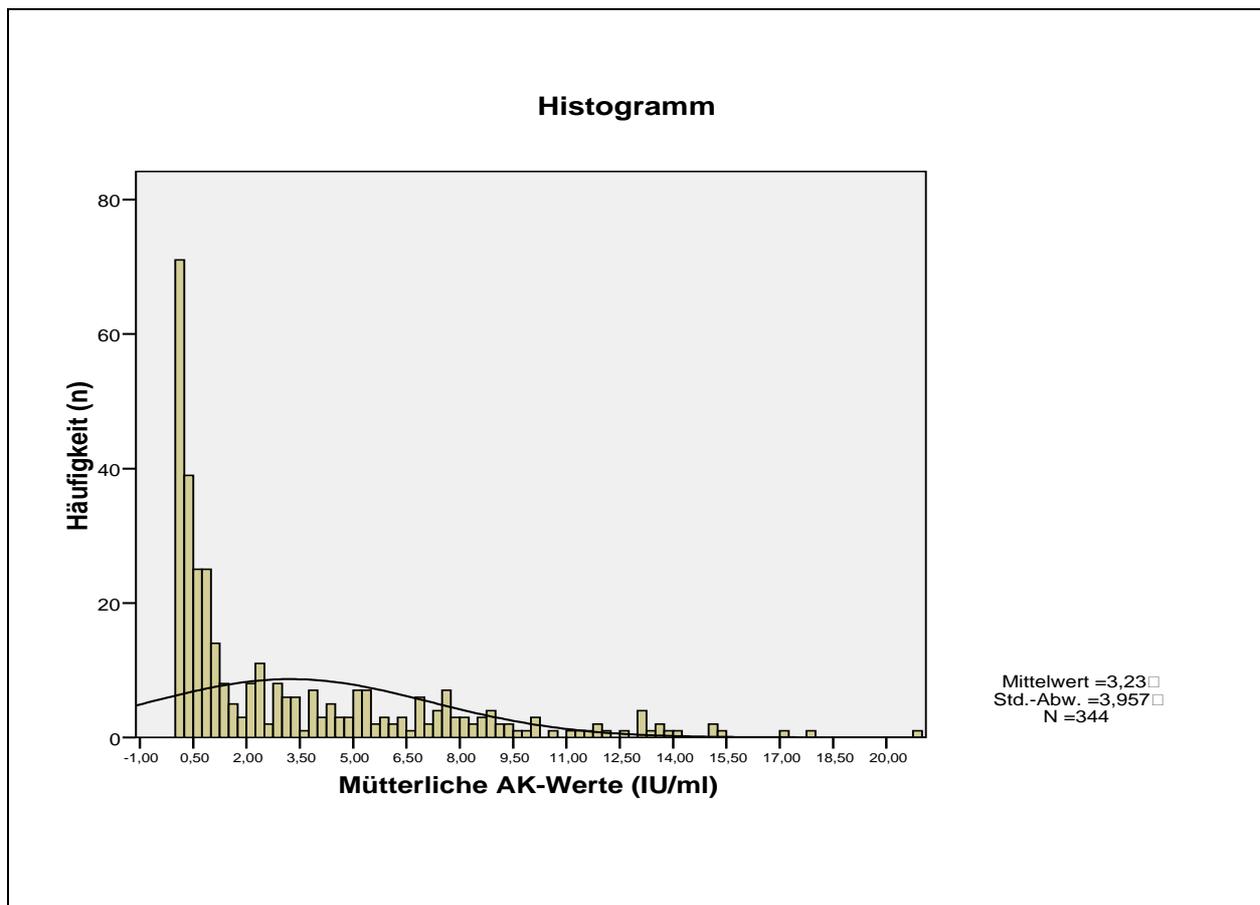


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der Höhe der maternalen AK-Werte (n= 344)

4.3 Masernantikörperstatus der Mütter in Abhängigkeit vom Impfstatus

Anhand des Masernimpfstatus (Gruppe 1: geimpft; Gruppe 2: nicht geimpft; Gruppe 3: Impfstatus unbekannt) wurden die mittleren AK-Werte der 344 Mütter verglichen.

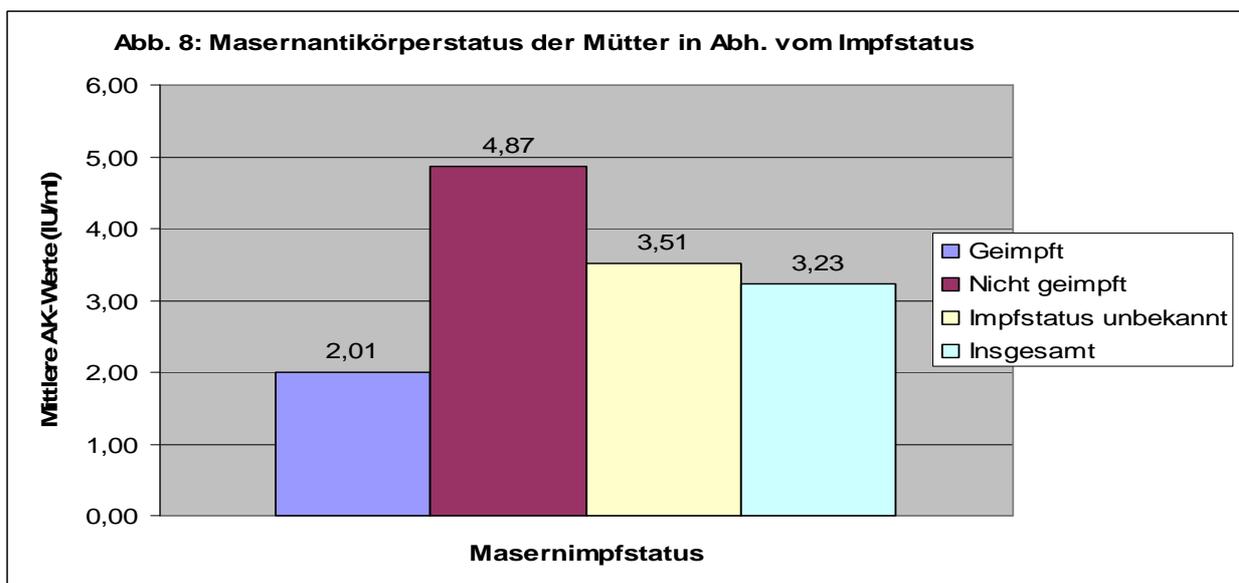
Dabei ergab sich für Gruppe 1 ein Mittelwert von 2,00 IU/ml (Median 0,680 IU/ml, Standardabweichung 3,27 IU/ml, Minimum 0,01 IU/ml, Maximum 17,00 IU/ml, 25. Perzentile 0,275 IU/ml, 75. Perzentile 2,345 IU/ml).

In Gruppe 2 lag der Mittelwert bei 4,87 IU/ml (Median 4,49 IU/ml, Standardabweichung 4,21 IU/ml, Minimum 0,00 IU/ml, Maximum 19,90 IU/ml, 25. Perzentile 0,42 IU/ml, 75. Perzentile 6,22 IU/ml).

In Gruppe 3 betrug der Mittelwert 3,51 IU/ml (Median 1,38 IU/ml, Standardabweichung 4,06 IU/ml, Minimum 0,00 IU/ml, Maximum 17,90 IU/ml, 25. Perzentile 0,34 IU/ml, 75. Perzentile 6,08 IU/ml).

Impfstatus der Mütter	Mittlere AK-Werte	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geimpft	2.00	143	3.27	0.68	0.01	17.00
Nicht geimpft	4.87	87	4.21	4.49	0.00	20.90
Impfstatus nicht bekannt	3.51	114	4.06	1.38	0.00	17.90
Durchschnitt des Gesamtkollektivs	3.23	344	3.96	1.22	0.00	20.90

Tab.5: Masernantikörperstatus (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) in Abhängigkeit vom Masernimpfstatus der Mütter (geimpft, ungeimpft, unbekannt) in IU/ml



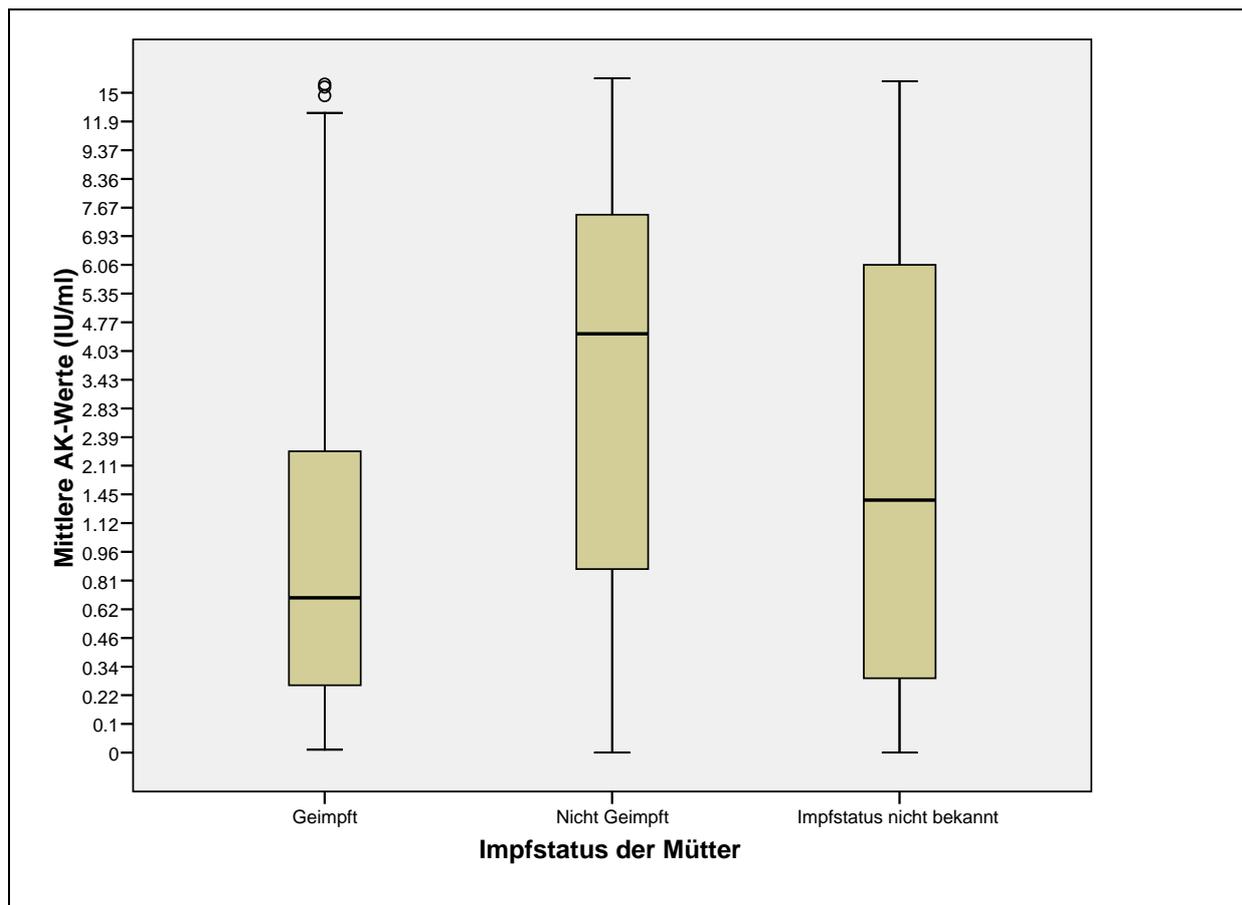


Abb. 9: Masernantikörperstatus in Relation zum Impfstatus der Mutter in IU/ml (Median, Minimum, Maximum u. Quartilen); °Ausreißer

Mit dem Mann-Whitney U-Test wurden die mittleren AK-Werte der drei Gruppen untereinander verglichen. Es zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Geimpften (1) und der Gruppe der Nichtgeimpften (2) ($p < 0,001$). Auch beim Vergleich von Gruppe 1 vs. Gruppe 3 war der Unterschied hochsignifikant ($p < 0,001$). Lediglich der Vergleich der Gruppe 2 mit Gruppe 3 brachte kein signifikantes Ergebnis (p -Wert= 0,846).

4.4 Masernantikörperstatus der Mütter in Abhängigkeit von der regionalen Herkunft

Für das Patientenkollektiv der in der ehemaligen DDR geborenen und aufgewachsenen Mütter zeigten sich im Mittel deutlich niedrigere AK-Werte gegen Masern (Mittelwert 1,07 IU/ml, Median 0,43 IU/ml, Standardabweichung 1,80 IU/ml) als im Vergleich zum

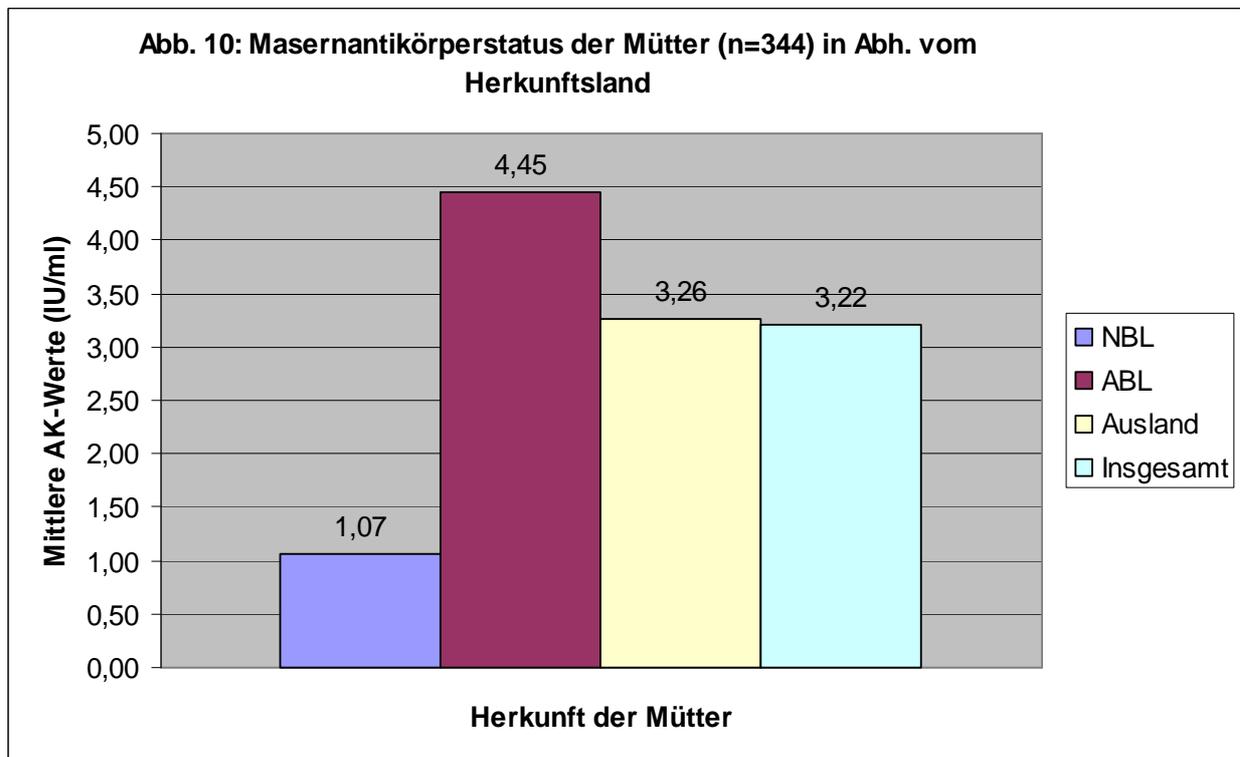
Kollektiv der in den ABL geborenen Frauen (Mittelwert 4,44 IU/ml, Median 3,16 IU/ml, Standardabweichung 4,39 IU/ml).

Auch hinsichtlich der Verteilung der mittleren AK-Werte zeigten sich sichtbare Unterschiede (Abb. 11,12). Bei der Gruppe der in Ostdeutschland geborenen Frauen lag der Median bei 0,43 IU/ml vs. 3,16 IU/ml bei den Müttern aus den ABL (siehe auch Abb.13).

14 Probandinnen wurden im Ausland geboren (Mittelwert 3,49 IU/ml, Median 2,39 IU/ml, Standardabweichung 2,88 IU/ml).

Herkunft der Mutter	Mittlere AK-Werte	Median	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum
NBL	1.07	0.43	120	1.80	0.01	11.70
ABL	4.44	3.16	209	4.39	0.00	20.90
Ausland	3.26	2.39	15	2.92	0.01	8.17
Insgesamt	3.23	1.22	344	3.96	0.00	20.90

Tab. 6: Masernantikörperstatus (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der Mütter in Abhängigkeit von der Herkunft in IU/ml



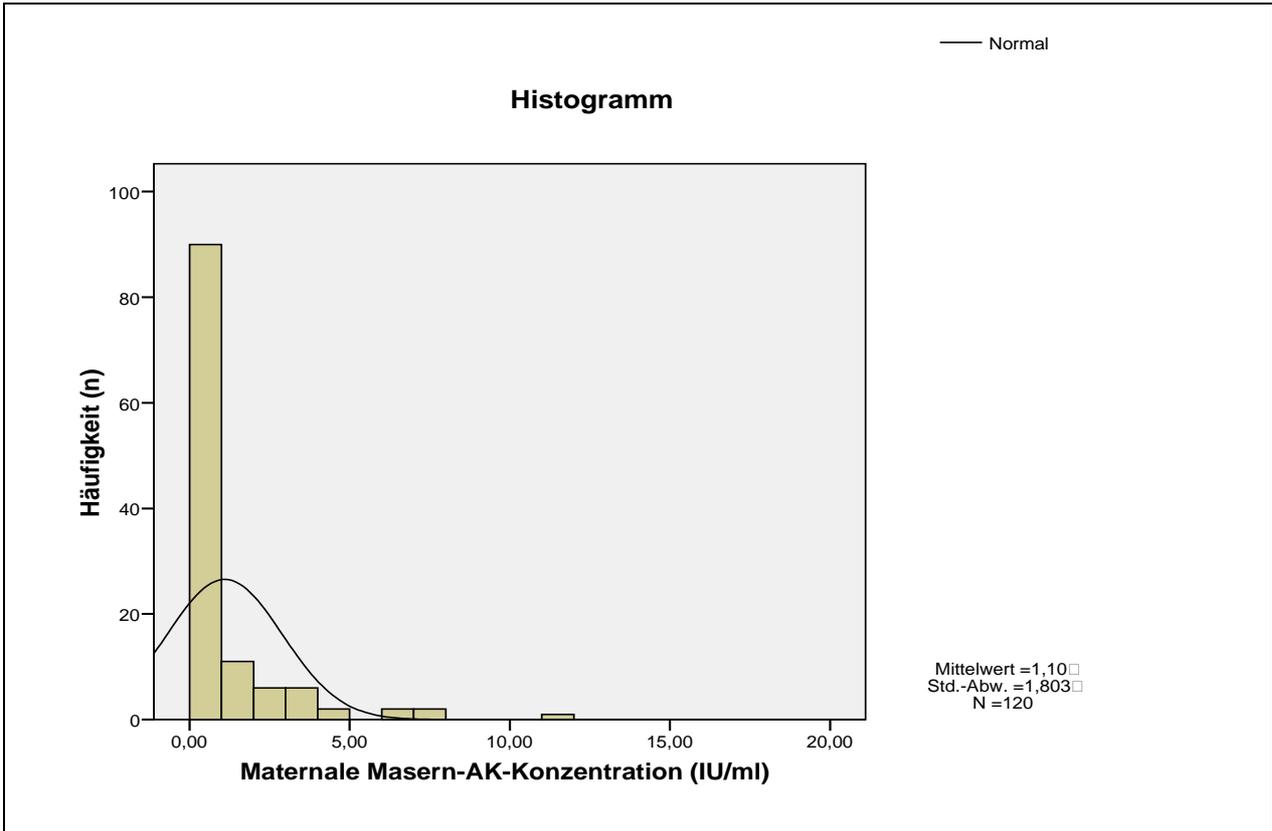


Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der maternalen AK-Werte bei Müttern aus den NBL

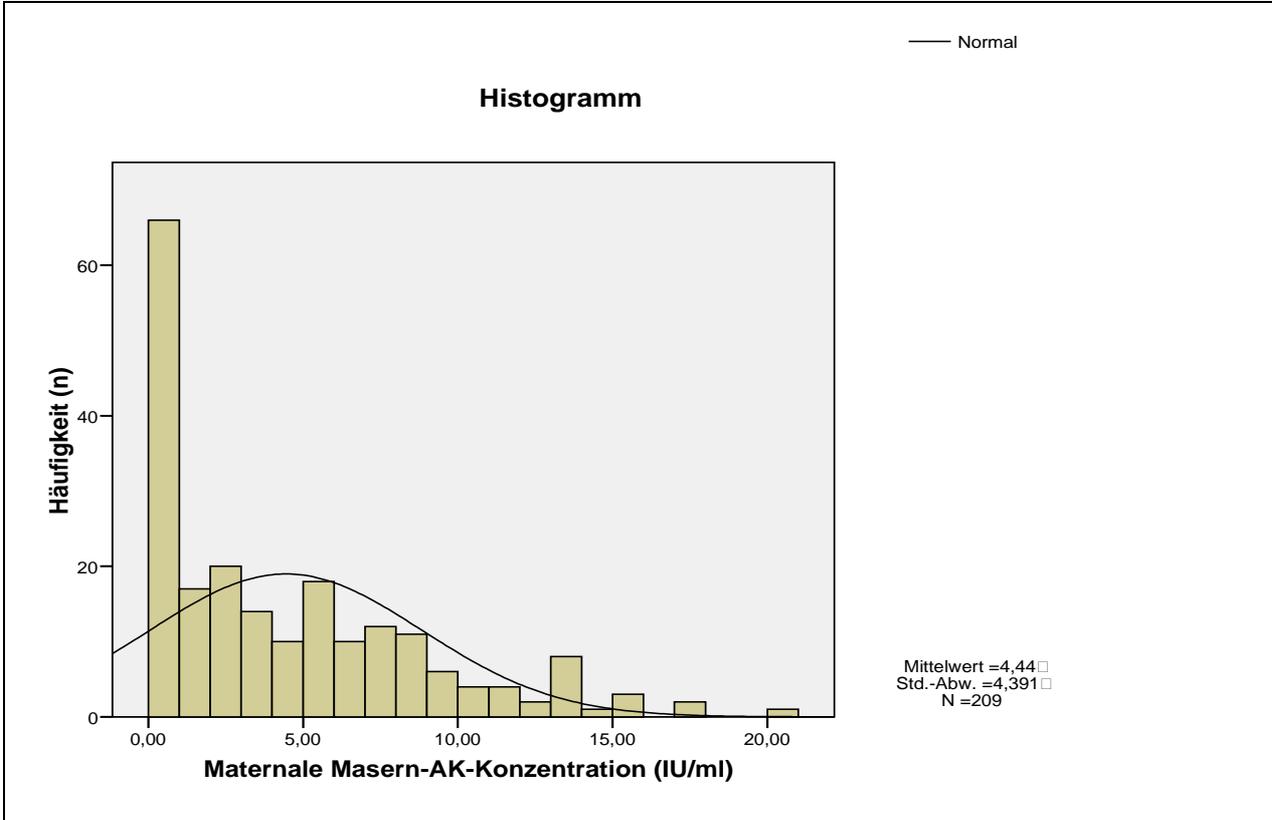


Abb.12: Häufigkeitsverteilung der maternalen AK-Werte bei Müttern aus den ABL

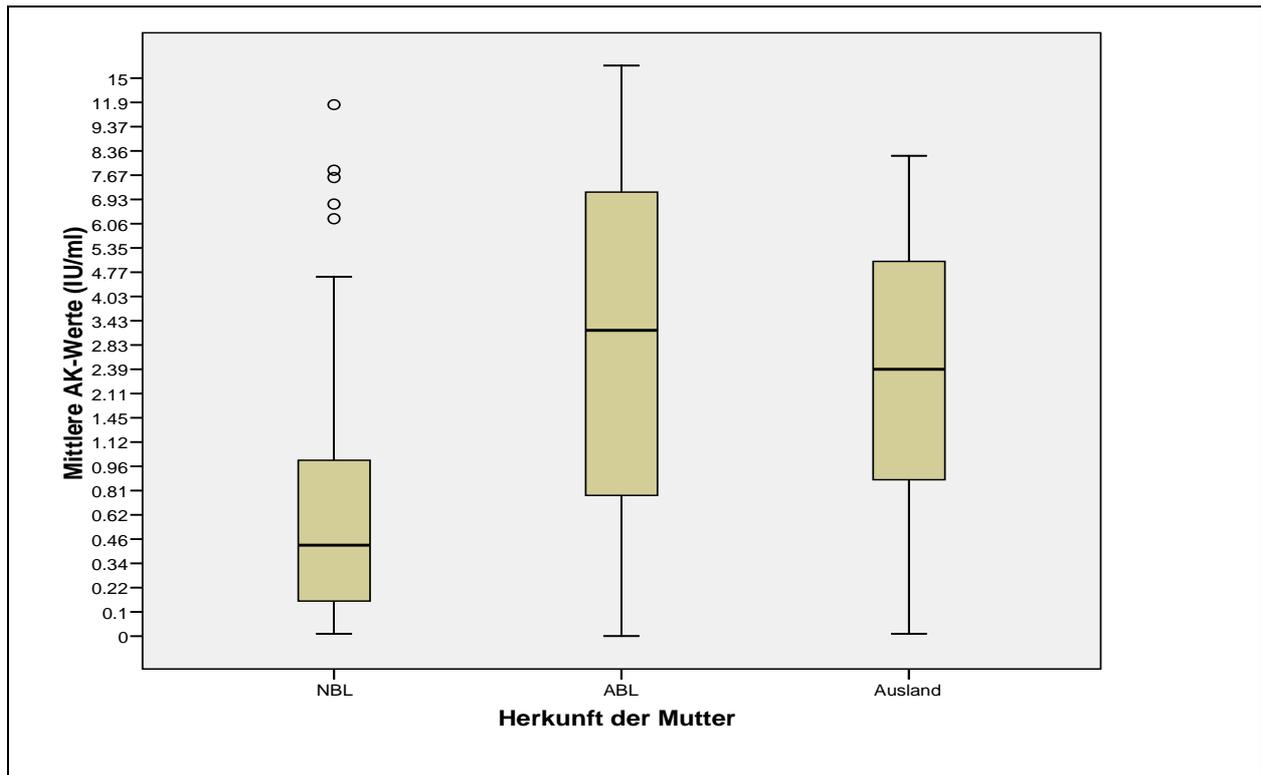


Abb. 13: Masernantikörperstatus in Relation zur Herkunft in IU/ml (Median, Minimum, Maximum und Quartilen); °Ausreißer

Seropositiv gegenüber Masern waren 87,5% (n=105) der Mütter aus den NBL während Mütter aus den ABL in 94,7% der Fälle (n=198) positive AK-Werte hatten.

Es ergaben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den mittleren AK-Werten von Frauen aus den ABL und NBL (4,44 vs. 1,07 IU/ml, $p < 0,001$). Auch der Vergleich ostdeutscher Mütter mit den im Ausland geborenen Müttern zeigte Signifikanzen (1,07 vs. 3,26 IU/ml, $p = 0,007$). Nichtsignifikant war der Vergleich Mütter aus den ABL mit im Ausland geborenen Müttern ($p = 0,431$).

4.5 Masernantikörperstatus der Mütter in Relation zum Alter

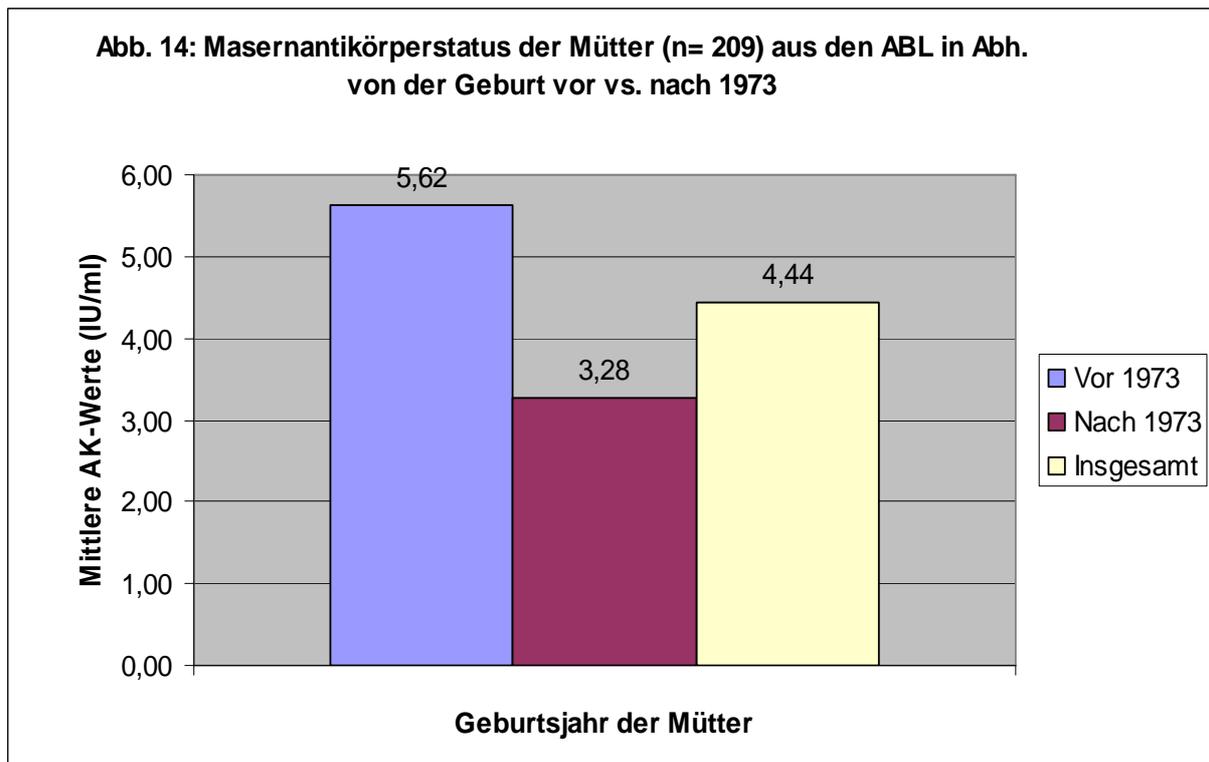
4.5.1 Geburt der Mütter in Westdeutschland vor 1973 vs. nach 1973

Da die freiwillige Masernimpfung 1973 in Westdeutschland eingeführt wurde, wurden die Mütter anhand ihres Geburtsdatums vor oder nach 1973 eingeteilt. 49,8% (n= 104) wurden vor 1973, 50,2% (n= 105) nach 1973 geboren.

Mütter, die in den ABL vor 1973 geboren wurden, hatten im Mittel einen fast doppelt so hohen mittleren AK-Wert als diejenigen, die nach 1973 geboren wurden (Mittelwert 4,31 IU/ml vs. 2,32 IU/ml). Auch hinsichtlich der Verteilung der AK-Werte zeigten sich deutliche Unterschiede (Median 5,37 IU/ml vs. 1,45 IU/ml).

Geb. Mutter	Mittlere AK-Werte	Median	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Vor 1973	5.62	5.37	104	4.39	0.00	20.90
Nach 1973	3.28	1.45	105	4.09	0.00	17.90
Insgesamt	4.44	3.16	209	4.39	0.00	20.90

Tab. 7: Masernantikörperstatus (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der Mütter in Abhängigkeit vom Geburtsdatum (vor bzw. nach 1973) in IU/ml



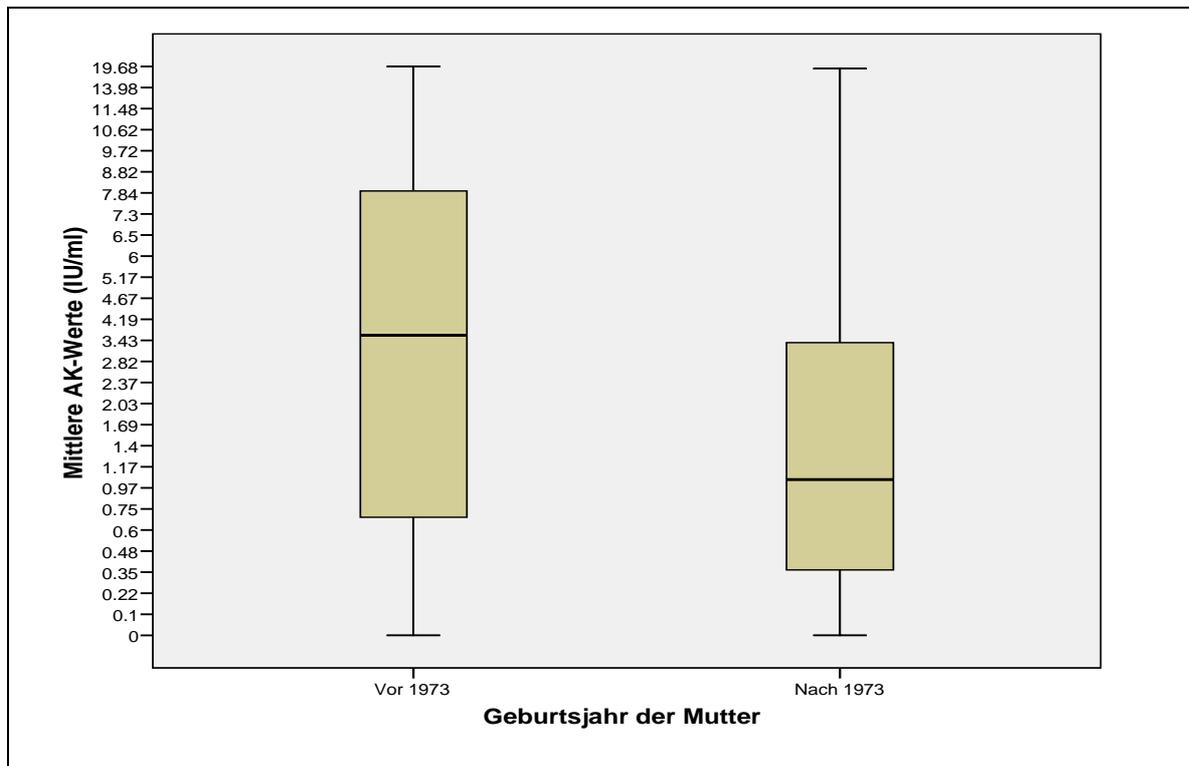


Abb. 15: Masernantikörperstatus der Mütter aus den ABL in Relation zum Geburtsjahr (Median, Minimum, Maximum u. Quartilen)

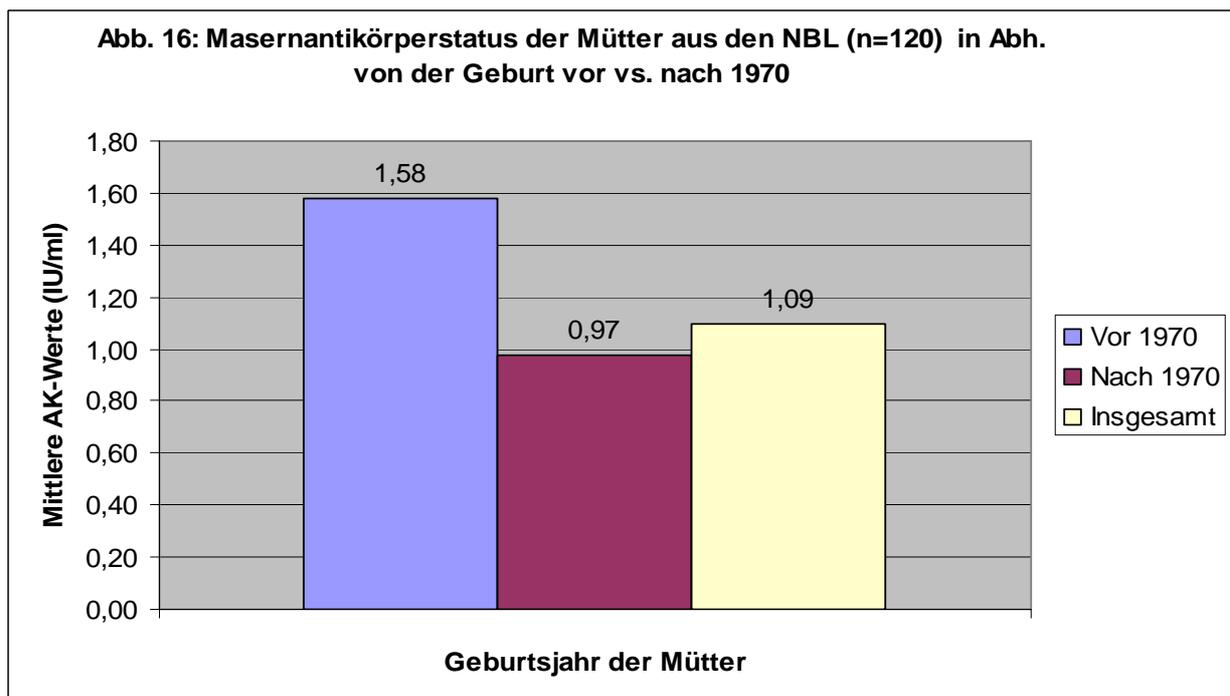
Die Unterschiede der mittleren AK-Werte der Mütter aus den ABL, die vor oder nach 1973 geboren wurden, waren hochsignifikant ($p < 0,001$).

4.5.2 Einteilung der Mütter mit Herkunft aus den NBL nach Geburt vor 1970 bzw. nach 1970

Von den 120 in der ehemaligen DDR geborenen Mütter wurden 20% (n=24) vor und 80% (n=96) nach der Einführung der Pflichtimpfung gegen Masern 1970 geboren. In der Gruppe der vor 1970 Geborenen zeigt sich ein deutlich höherer mittlerer AK-Wert im Vergleich zur Gruppe der nach 1970 Geborenen (1,58 vs. 0,98 IU/ml). Hinsichtlich des Median ist der Unterschied schwächer ausgeprägt (0,63 vs. 0,41 IU/ml).

Geb. Mutter	Mittlerer AK-Werte	Median	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Vor 1970	1.58	0.63	24	2.20	0.01	7.69
Nach 1970	0.98	0.41	96	1.68	0.01	11.70
Insgesamt	1.10	0.43	120	1.80	0.01	11.70

Tab.8: Masernantikörperstatus (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der Mütter aus den NBL in Abh. vom Geburtsdatum (vor/nach 1970) in IU/ml



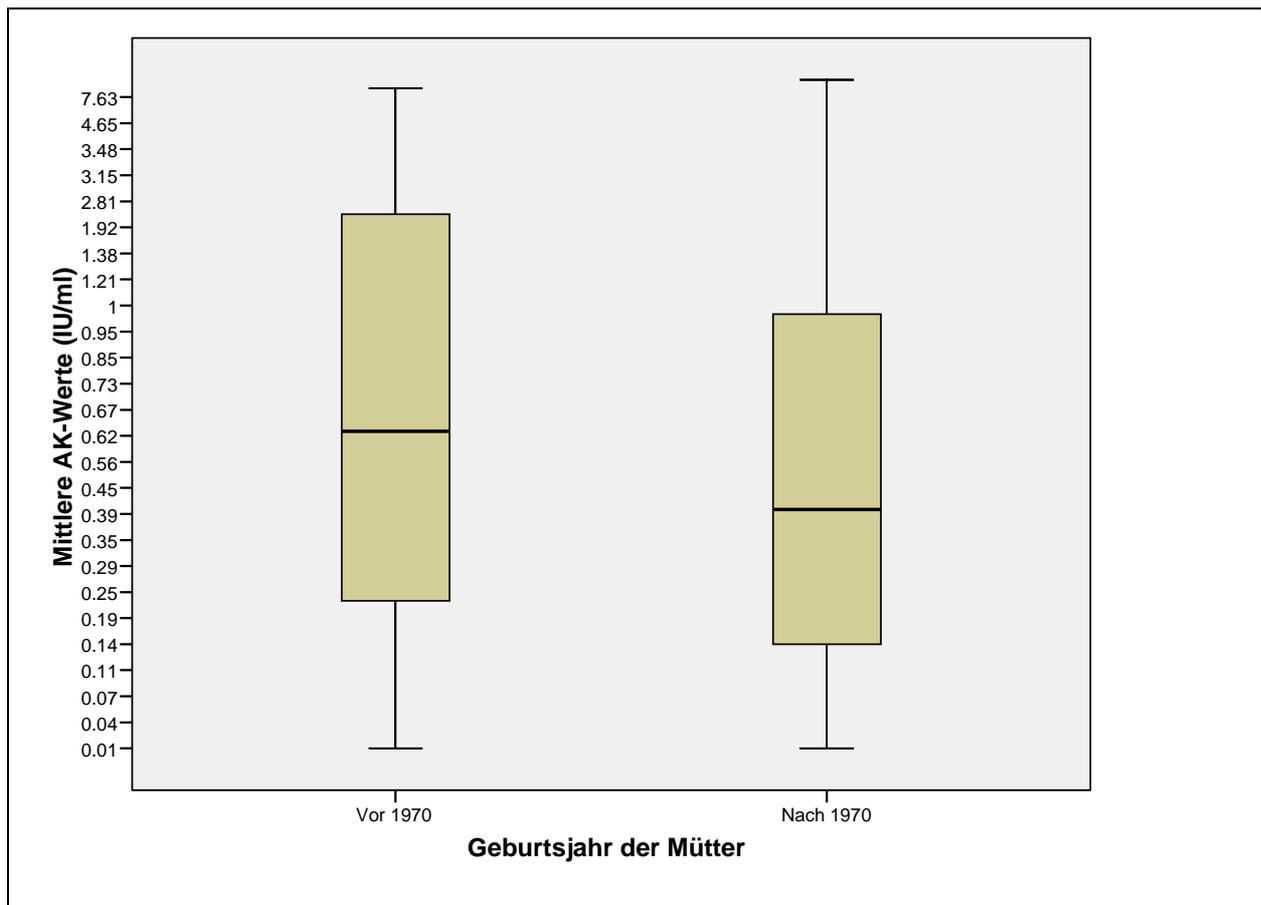


Abb. 17: Masernantikörperstatus der Mütter aus den NBL in Relation zum Geburtsjahr (Median, Minimum, Maximum u. Quartilen)

Die Differenzen der mittleren AK-Werte gegen Masern von Müttern, die vor 1970 geboren wurden, und Müttern, die nach 1970 geboren wurden, waren nicht signifikant ($p=0,306$).

4.5.2 Masernantikörperstatus der Mütter in Relation zum Alter

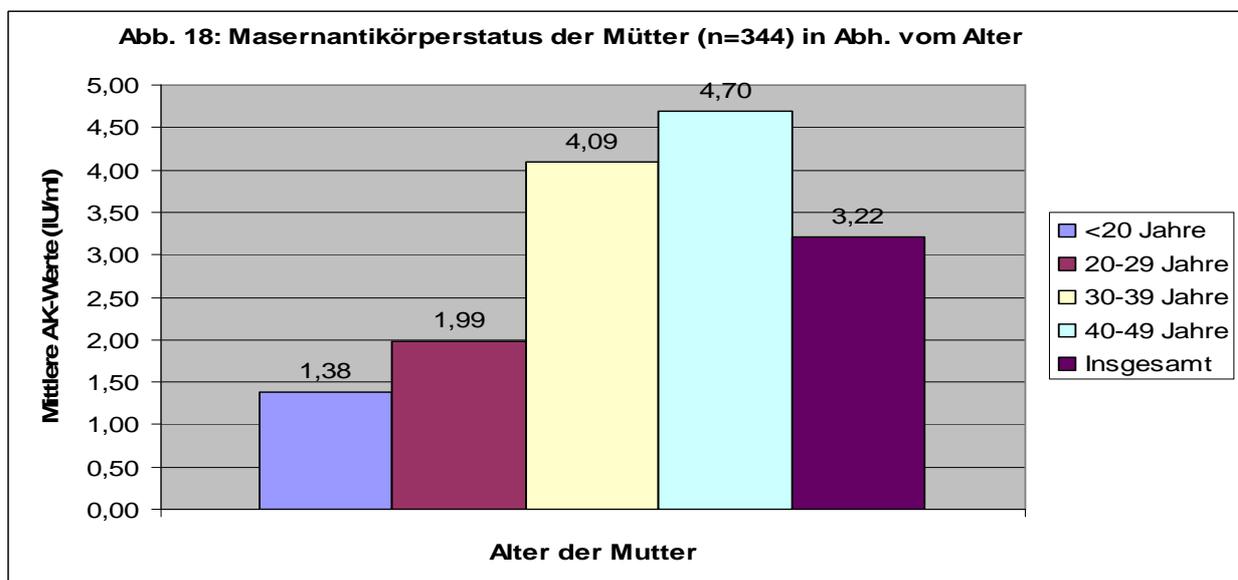
Die Mütter wurden nach ihrem Alter in vier Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Alter der Mütter < 20 Jahre
- Gruppe 2: Alter der Mütter = 20-29 Jahre
- Gruppe 3: Alter der Mütter = 30-39 Jahre
- Gruppe 4: Alter der Mütter > 40 Jahre

Es zeigte sich, dass mit zunehmendem Alter der Mütter ein Anstieg der mittleren AK-Werte zu verzeichnen war (Mittelwert 1,38 IU/ml vs. 1,99 IU/ml vs. 4,11 IU/ml vs. 4,70 IU/ml). Zudem wurde mit zunehmendem Alter eine Veränderung in der Verteilung der Werte festgestellt (siehe Tab. 9 u. Abb. 18).

Alter der Mutter	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
<20 Jahre	1.38	21	2.19	0.00	10.00	0.98
20 - 29 Jahre	1.99	120	3.28	0.01	17.90	0.64
30 - 39 Jahre	4.10	189	4.31	0.00	20.90	2.47
40 - 49 Jahre	4.70	14	2.19	0.75	8.90	4.55
Insgesamt	3.22	344	3.96	0.00	20.90	1.22

Tab. 9: Masernantikörperstatus (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der Mütter in Abh. vom Alter in IU/ml



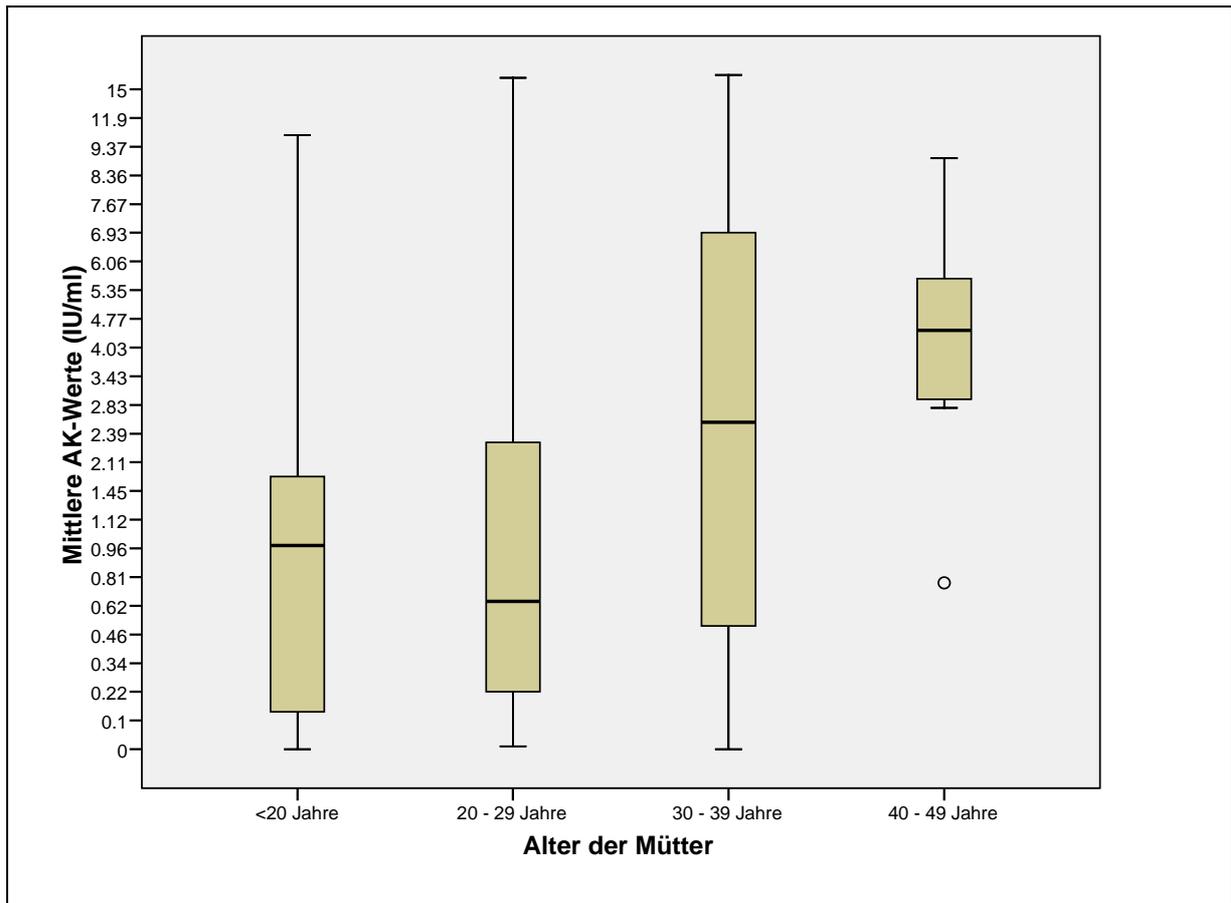


Abb.19: Masernantikörperstatus der Mütter in Relation zum Alter (Median, Minimum, Maximum u. Quartilen); °Ausreißer

Signifikante Unterschiede ergeben sich im Vergleich aller Altersgruppen, mit Ausnahme von Gruppe 1 vs. Gruppe 2 und Gruppe 3 vs. Gruppe 4.

- Gruppe 1 vs. Gruppe 2: $p=0,476$
- Gruppe 1 vs. Gruppe 3: $p=0,005$
- Gruppe 1 vs. Gruppe 4: $p<0,001$
- Gruppe 2 vs. Gruppe 3: $p<0,001$
- Gruppe 2 vs. Gruppe 4: $p<0,001$
- Gruppe 3 vs. Gruppe 4: $p=0,151$

4.6 Analyse der Daten bezüglich der NG

4.6.1 Geschlecht

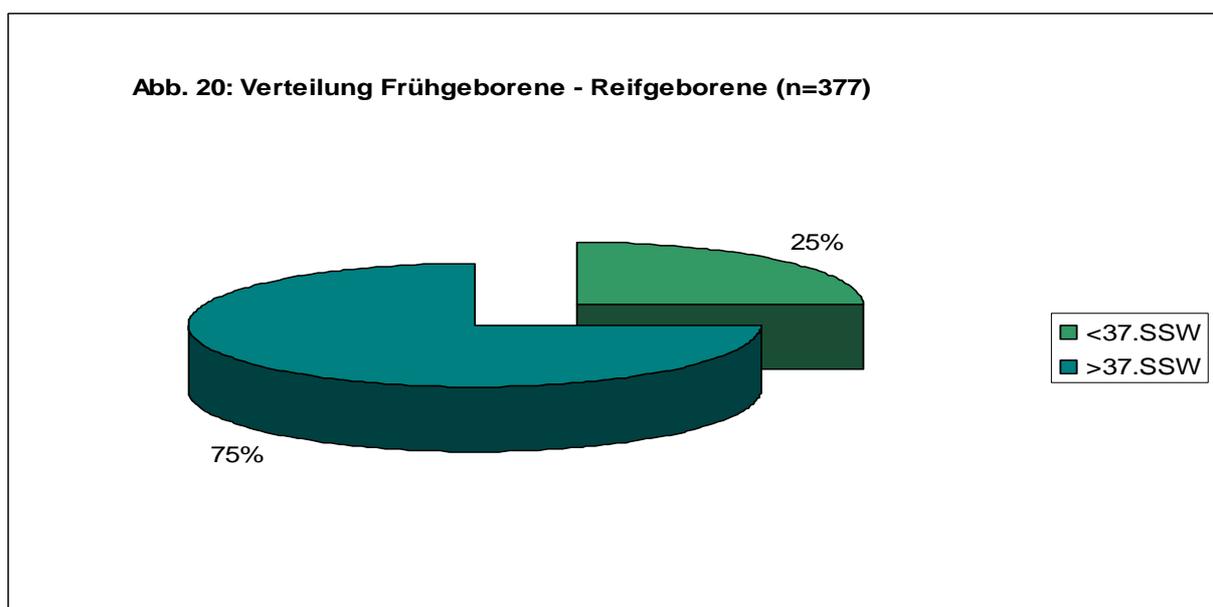
Von 377 NG waren 48,1% (n=181) männlichen Geschlechtes und 51,9% (n=195) weiblich.

4.6.2 Schwangerschaftsdauer

Die Schwangerschaftsdauer betrug durchschnittlich 37,95 Wochen. Der Median lag bei 38,7 Wochen, der minimale Wert bei 24,1 und der maximale Wert bei 44,6 Wochen.

4.6.3 Frühgeburt vs. Reifgeburt

Frühgeburlichkeit wurde definiert als Geburtszeitpunkt vor Beginn der 37. Schwangerschaftswoche (SSW). Bei einer Gesamtanzahl von 377 Neugeborenen wurden 25% (n= 93) vor der 37. SSW geboren, 75% (n= 284) wurden nach der 37. SSW entbunden.



4.6.4 Masernantikörperstatus der NG

80,4% aller NG (n= 303) hatten im EIA positive AK-Werte, 6,1% (n= 23) hatten grenzwertige Masern-AK-Werte und bei 13,5% (n= 51) lag ein negatives Testergebnis vor. Der Mittelwert des Gesamtkollektives (n= 377) lag bei 3,61 IU/ml (Median 1,55 IU/ml, Standardabweichung 4,18 IU/ml, Minimum 0,00 IU/ml, Maximum 19,68 IU/ml, 25. Perzentile 0,42 IU/ml, 75. Perzentile 6,01 IU/ml).

Von den 51 im EIA negativ getesteten Seren wurden 46, bei denen die vorhandene Menge für einen zweiten Test ausreichte, zusätzlich im PNT untersucht. 35 Serumproben waren hierbei positiv (>1:8). Die Seren der NG mit grenzwertigen Befunden wurden nicht getestet, weil diese Gruppe erfahrungsgemäß im sensitiveren PNT alle als positiv bewertet werden (A. Mankertz, pers. Mitteilung). Somit wurden nach erneuter Untersuchung im PNT insgesamt 95,8% aller Seren (n= 361, 303 EIA pos. + 35 PNT pos. + 23 grenzwertige AK-Werte) als positiv und 2,9% (n= 11) als negativ bewertet worden. Bei 5 NG (1,3%) war keine ausreichende Menge an Serum zur Durchführung des PNT vorhanden.

Statistiken		
Anzahl der NG		377
Mittelwert		3.61
Standardfehler des Mittelwertes		.215
Median		1.72
Standardabweichung		4.18
Varianz		17,44
Minimum		0.00
Maximum		19.68
Perzentile	25	0.42
	50	1.72
	75	6.01

Tab. 10: Statistische Analyse (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Perzentile) der Leihimmunität gegen Masern bei den NG in IU/ml

Die Verteilung der mittleren AK-Werte zeigte wie schon bei den Müttern keine Normalverteilung. Eine Häufung der Werte war im Bereich zwischen 0 und 1 IU/ml zu beobachten.

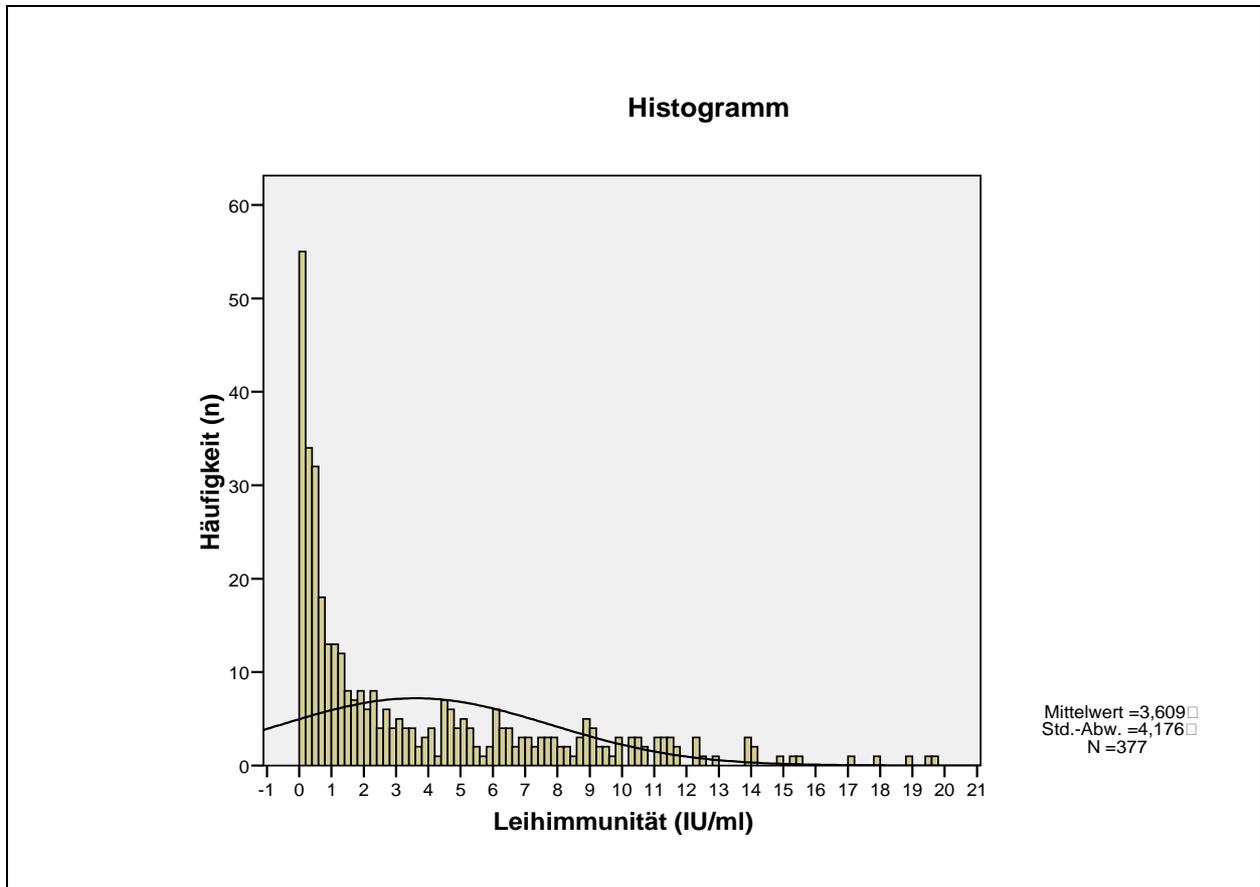


Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Leihimmunität der NG

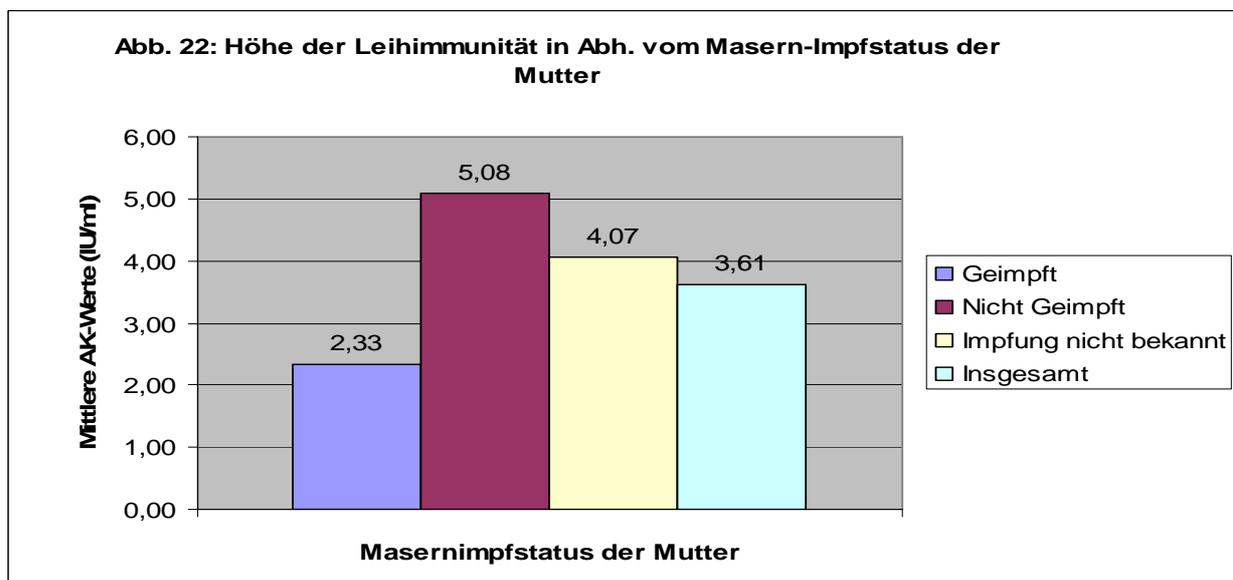
4.7 Höhe der Leihimmunität der NG in Relation zum Masernimpfstatus der Mütter

Abhängig vom Masernimpfstatus der Mütter zeigten sich Unterschiede in der Höhe der Leihimmunität. NG von Müttern, die in der Vorgeschichte keine Impfung gegen Masern erhalten hatten, zeigten einen deutlich höheren AK-Wert im Vergleich zu den NG geimpfter Mütter.

Der Mittelwert der NG geimpfter Mütter (n= 156) lag bei 2,33 IU/l (Median 1,07 IU/l, Standardabweichung 3,24 IU/l, Minimum 0,00 IU/l, Maximum 19,42 IU/l). Im Vergleich dazu lag der Mittelwert bei Kindern nicht-geimpfter Mütter (n= 97) bei 5,08 IU/l (Median 4,58 IU/l, Standardabweichung 4,09 IU/l, Minimum 0,01 IU/l, Maximum 15,37 IU/l). Bei 124 NG konnte der Masernantikörperstatus der Mütter aufgrund fehlender Impfdokumente nicht ermittelt werden. Bei dieser Gruppe lag der Mittelwert bei 4,07 IU/l (Median 1,86 IU/l, Standardabweichung 4,79 IU/l, Minimum 0,00 IU/l, Maximum 19,68 IU/l).

Impfstatus der Mutter	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geimpft	2.33	156	3.24	1.07	0.00	19.42
Nicht Geimpft	5.08	97	4.09	4.58	0.01	15.37
Impfung nicht bekannt	4.07	124	4.79	1.86	0.00	19.68
Insgesamt	3.61	377	4.18	1.72	0.00	19.68

Tab. 11: Höhe der maternalen Leihimmunität (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der NG in Relation zum Impfstatus der Mütter in IU/ml



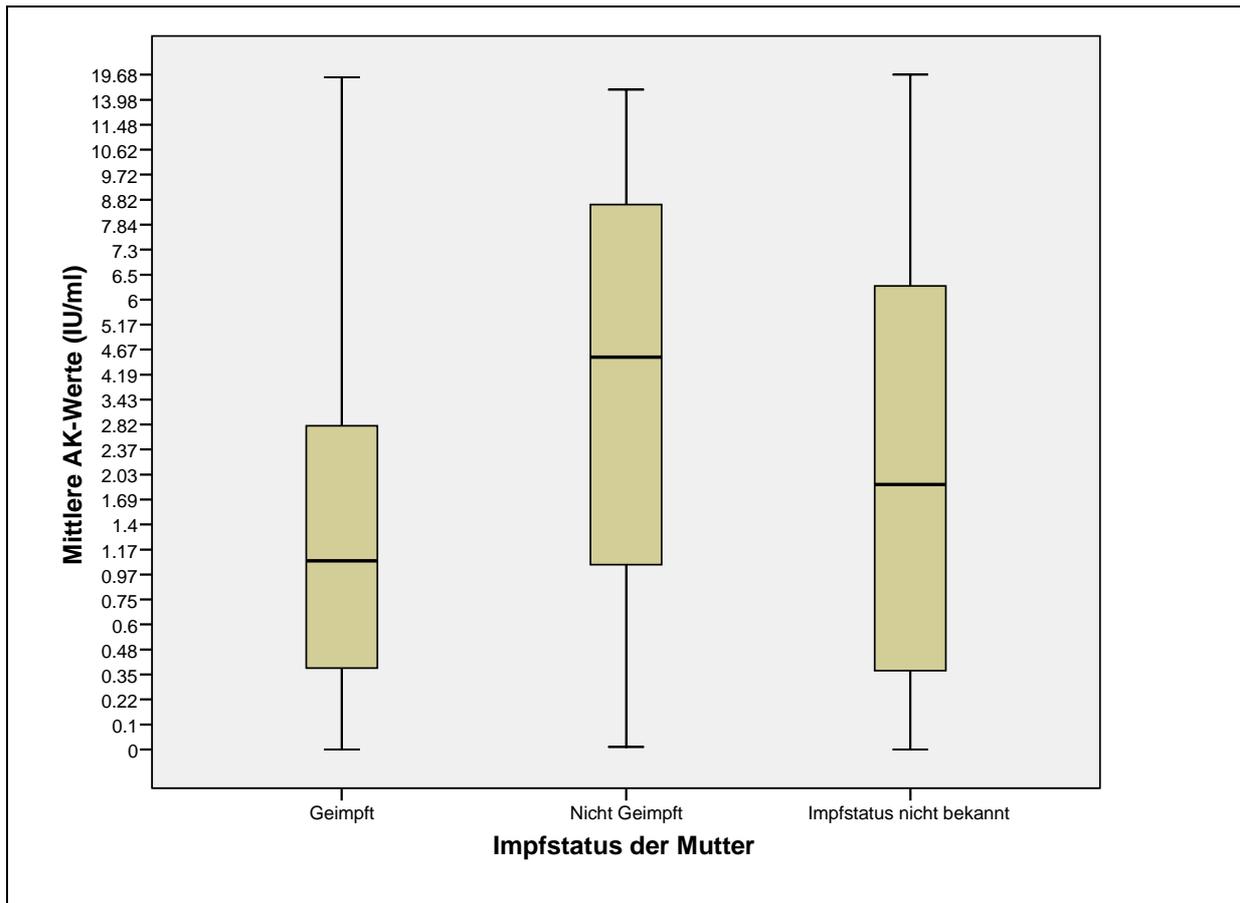


Abb.23: Leihimmunität der NG in Relation zum Masern- Impfstatus der Mütter (Median, Minimum, Maximum, Quartilen)

Alle drei Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test auf statistisch signifikante Unterschiede in der Höhe der Leihimmunität hin untersucht. Dabei zeigten sich signifikante Ergebnisse in allen drei Gruppen ($p < 0,05$).

4.8 Höhe der Leihimmunität der NG in Relation zum Alter der Mütter

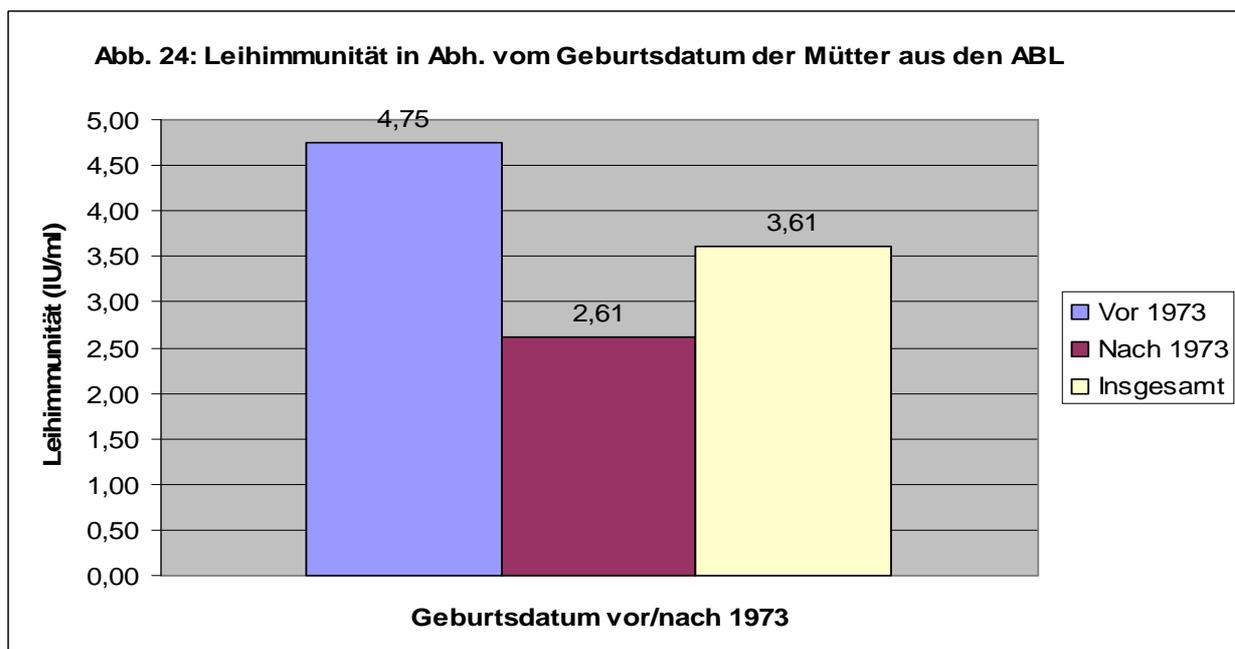
4.8.1 Höhe der Leihimmunität in Relation zur Geburt der Mutter vor vs. nach 1973

In der BRD wurde 1973 erstmalig die Impfung gegen Masern von der STIKO empfohlen. Untersucht werden sollte, ob aufgrund dieser Impfpflicht Unterschiede in der Höhe der AK-Werte bei NG von Müttern, die vor 1973 geboren wurden (n= 118) im Vergleich zu den NG von Müttern, die nach 1973 geboren waren (n= 112), auftraten.

Beim Vergleich beider Gruppen zeigten sich deutliche Unterschiede in der Höhe der Leihimmunität gegen Masern. Während bei Gruppe 1 der Mittelwert bei 6,15 IU/l lag (Median 5,77 IU/l), zeigte sich in Gruppe 2 mit 3,62 IU/l (Median 1,99 IU/l) ein deutlich niedrigerer Wert.

Geb. Mutter	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
Vor 1973	6.15	118	4.74	0.00	19.68	5.77
Nach 1973	3.63	112	4.15	0.01	19.42	1.99
Insgesamt	4.92	230	4.63	0.00	19.68	3.54

Tab. 12: Leihimmunität (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der NG in Abh. vom Geburtsdatum der Mutter (vor bzw. nach 1973) in IU/ml



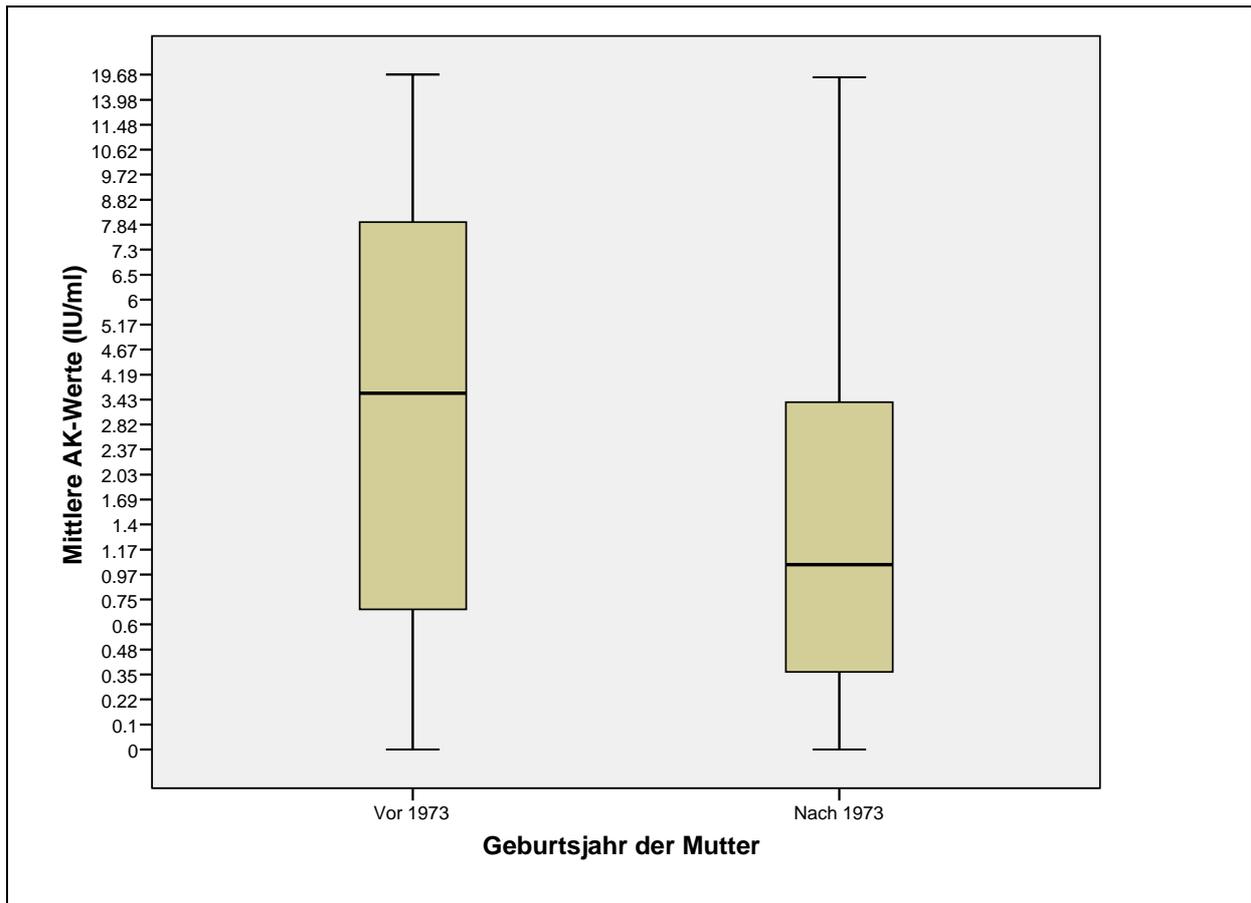


Abb. 25: Leihimmunität in Abhängigkeit vom Geburtsjahr der Mutter (BRD, vor bzw. nach 1973 geboren) (Median, Minimum, Maximum u. Quartilen)

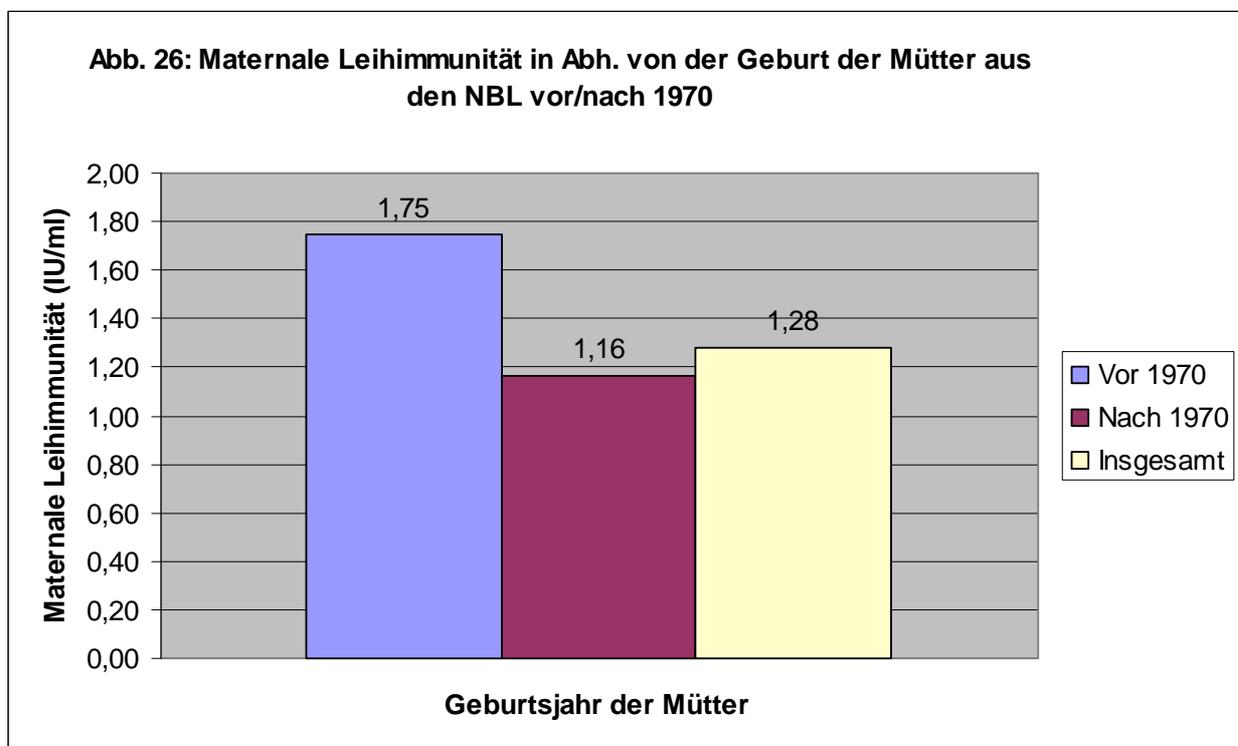
NG von Müttern aus den ABL, die vor der Einführung der freiwilligen Masernimpfung im Jahr 1973 geboren wurden, hatten hochsignifikant höhere AK-Werte gegen Masern als NG von Müttern, die nach 1973 geboren wurden ($p < 0,001$).

4.8.2 Höhe der Leihimmunität in Relation zur Geburt der Mutter (ehem. DDR) vor bzw. nach 1970

In der ehemaligen DDR wurde 1970 die einmalige Pflichtimpfung gegen Masern eingeführt. Untersucht werden sollte, ob sich Unterschiede in der Leihimmunität der NG feststellen lassen, wenn sie nach dem Geburtszeitpunkt der aus den NBL stammenden Mütter in zwei Gruppen eingeteilt werden (Geburt der Mutter vor vs. nach 1970).

Geb. Mutter	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
Vor 1970	1.75	25	1.95	0.02	6.25	0.80
Nach 1970	1.16	105	1.67	0.00	8.25	0.49
Insgesamt	1.28	130	1.73	0.00	8.25	0.55

Tab. 13: Leihimmunität (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der NG in Abh. vom Geburtsdatum der Mutter (DDR, vor bzw. nach 1970) in IU/ml



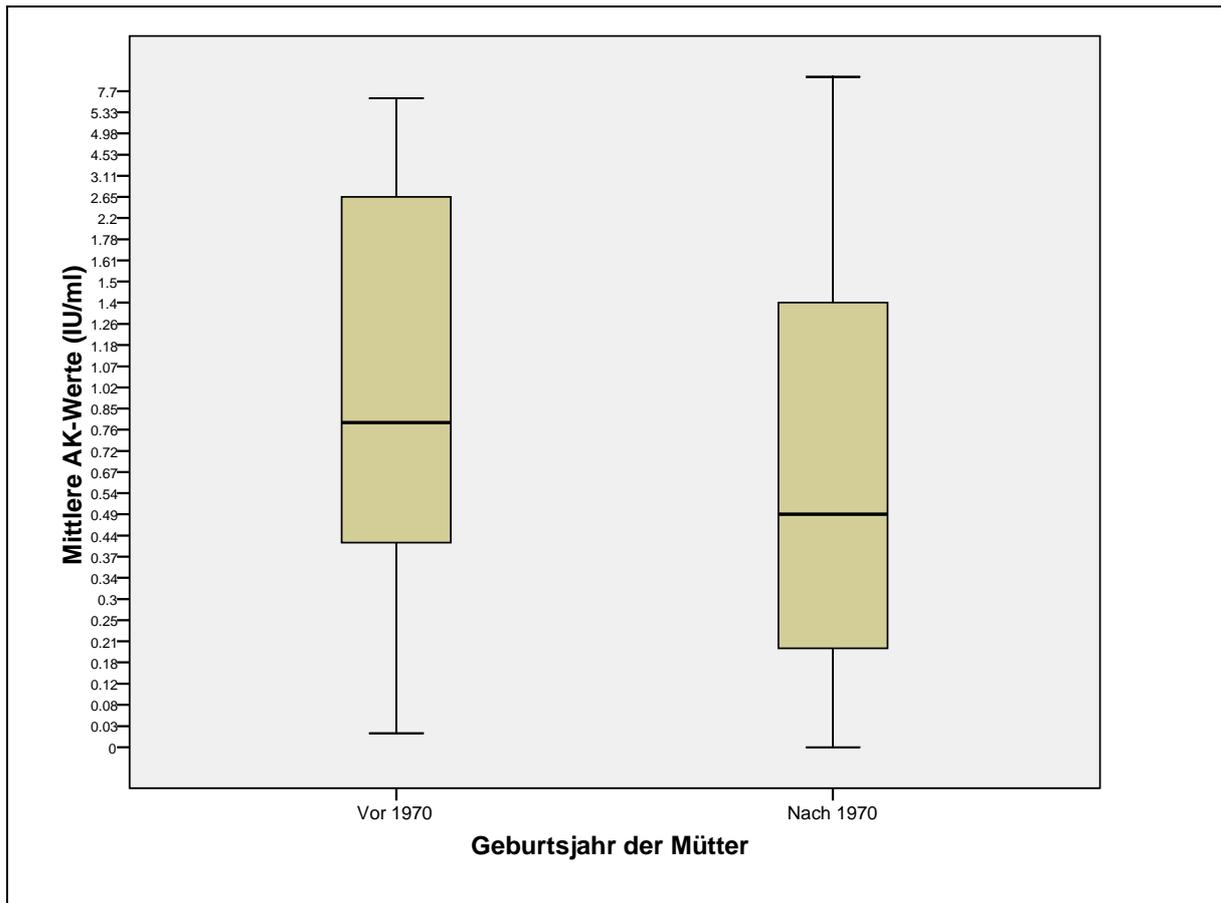


Abb. 27: Leihimmunität der NG in Abhängigkeit vom Geburtsjahr der Mütter aus den NBL vor bzw. nach 1970 (Median, Minimum, Maximum u. Quartilen)

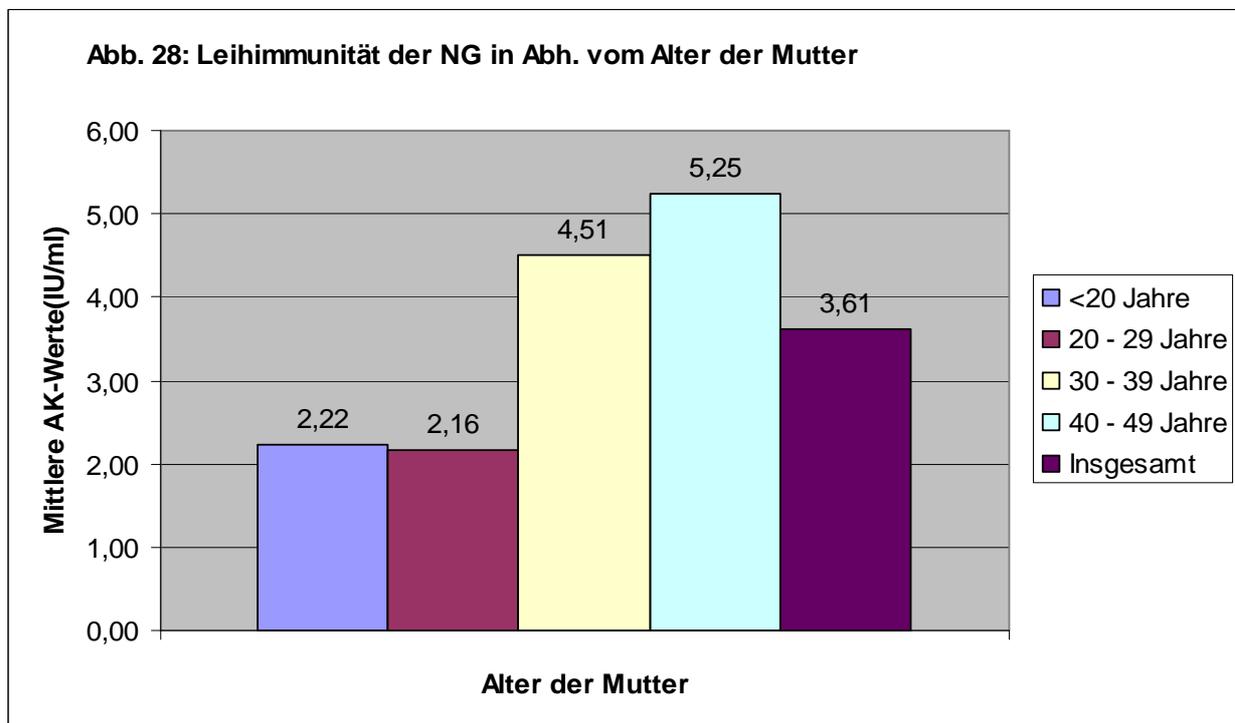
Mütter, die in der ehemaligen DDR vor Einführung der Pflichtimpfung im Jahr 1970 geboren wurden, hatten höhere AK-Werte gegen Masern als Mütter, die nach 1970 geboren wurden. Der Unterschied waren jedoch nicht signifikant ($p=0,112$).

4.8.3 Höhe der Leihimmunität der NG in Relation zum Alter der Mütter

Untersucht wurde die Höhe der maternalen Leihimmunität in Abhängigkeit zu den vier unter Kapitel 4.5.2 bereits genannten Altersgruppen. Dabei zeigten sich (mit Ausnahme der Gruppe 2) in Korrelation zum Alter der Mütter ansteigende AK-Werte (siehe Tab. 14 und Abb. 29).

Alter der Mutter	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
<20 Jahre	2.22	22	2.93	0.86	0.01	9.96
20 - 29 Jahre	2.16	128	3.36	0.79	0.00	19.42
30 - 39 Jahre	4.51	212	4.50	2.66	0.00	19.68
40 - 49 Jahre	5.25	15	3.18	4.50	0.76	12.24
Insgesamt	3.61	377	4.18	1.72	0.00	19.68

Tab.14: Leihimmunität (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der NG in Abh. vom Alter der Mütter in IU/ml



Hierbei zeigte sich eine auffällige Verschiebung der Höhe der AK-Werte der NG zu höheren Werten mit steigendem Alter der Mutter.

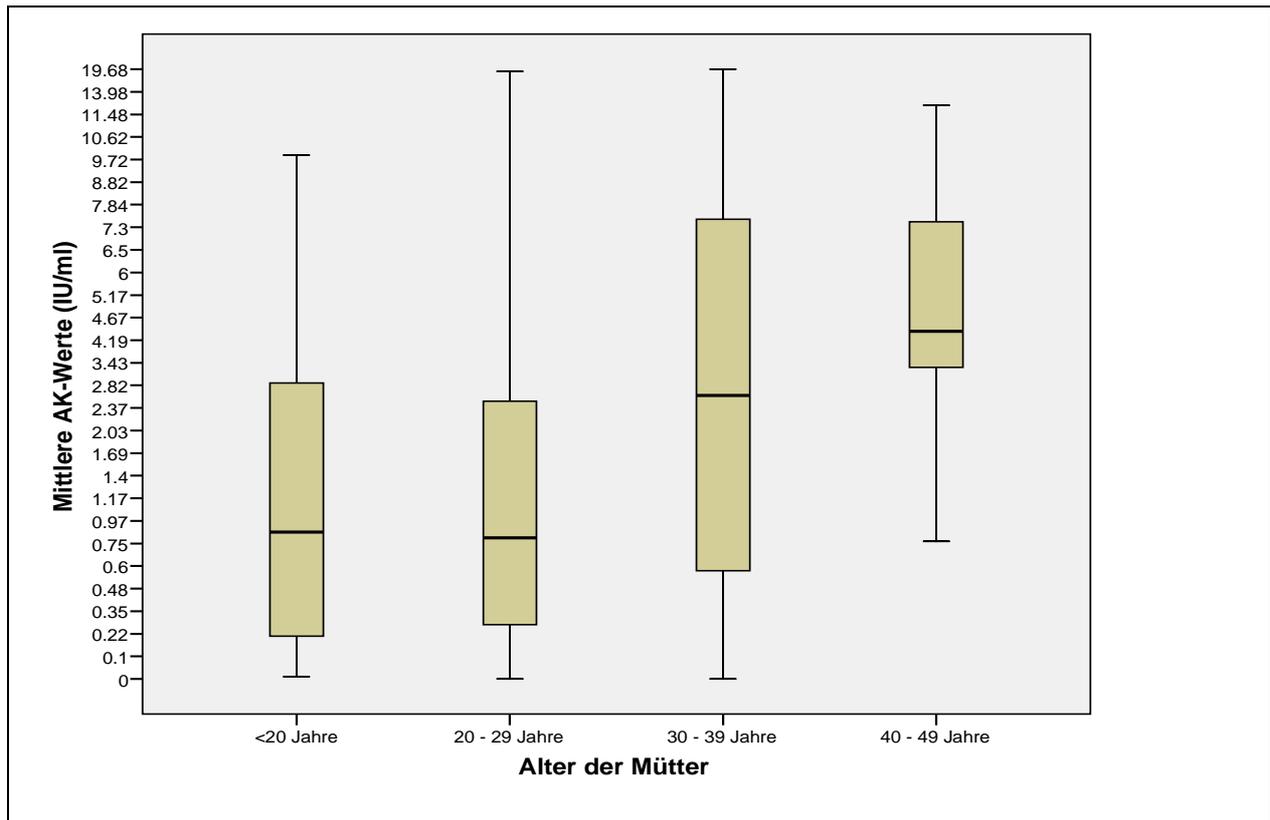


Abb. 29: Leihimmunität der NG in Abhängigkeit zum Alter der Mutter (Median, Minimum, Maximum u. Quartilen)

Die Unterschiede zwischen den 4 Gruppen waren mit Ausnahme der Gruppe 1 vs. Gruppe 2 und Gruppe 3 vs. Gruppe 4 statistisch signifikant.

- Gruppe 1 (Alter < 20J.) vs. Gruppe 2 (Alter 20-29J): $p=0,821$
- Gruppe 1 vs. Gruppe 3 (Alter 30-39J): $p=0,013$
- Gruppe 1 vs. Gruppe 4 (Alter >40J.): $p<0,001$
- Gruppe 2 vs. Gruppe 3: $p<0,001$
- Gruppe 2 vs. Gruppe 4: $p<0,001$
- Gruppe 3 vs. Gruppe 4: $p=0,224$

4.9 Leihimmunität der NG in Abhängigkeit zur Frühgeburtlichkeit bzw. Reifgeburtlichkeit

Wie in mehreren Studien beschrieben wurde, ist die Höhe der Leihimmunität bei NG nicht nur von dem Masernantikörperstatus der Mutter abhängig, sondern wird u. a. auch von der Länge der Schwangerschaft beeinflusst. Untersuchungen zeigten, dass der IgG-Antikörpertransfer vor allem im letzten Trimenon der Schwangerschaft abläuft. Dies bedeutet in der Konsequenz, dass bei NG, die vor der 37. SSW entbunden wurden, niedrigere IgG-AK messbar sein müssten, als bei der Gruppe der reif geborenen Kinder. Wir prüften dies anhand unseres Patientenkollektives und kamen zu folgenden Ergebnissen:

Bei einer Gesamtanzahl von 377 NG wurden 24,7% (n=93) vor der 37. SSW geboren, 75,3% (n=284) wurden nach der 37. SSW entbunden.

Ein Vergleich der AK-Werte ergab, dass die Frühgeborenen einen niedrigeren AK-Mittelwert zeigten (3,38 IU/ml) als die Reifgeborenen (3,68 IU/ml).

Der Unterschied der AK-Werte zwischen den Frühgeborenen und den Reifgeborenen war statistisch signifikant ($p=0,027$).

SSW	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
< 37.SSW	3.38	93	4.22	0.90	0.01	18.81
> 37.SSW	3.68	284	4.17	1.85	0.00	19.68
Insgesamt	3.61	377	4.18	1.72	0.00	19.68

Tab.15: Leihimmunität (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum) der NG in Abh. vom Geburtstermin in IU/ml

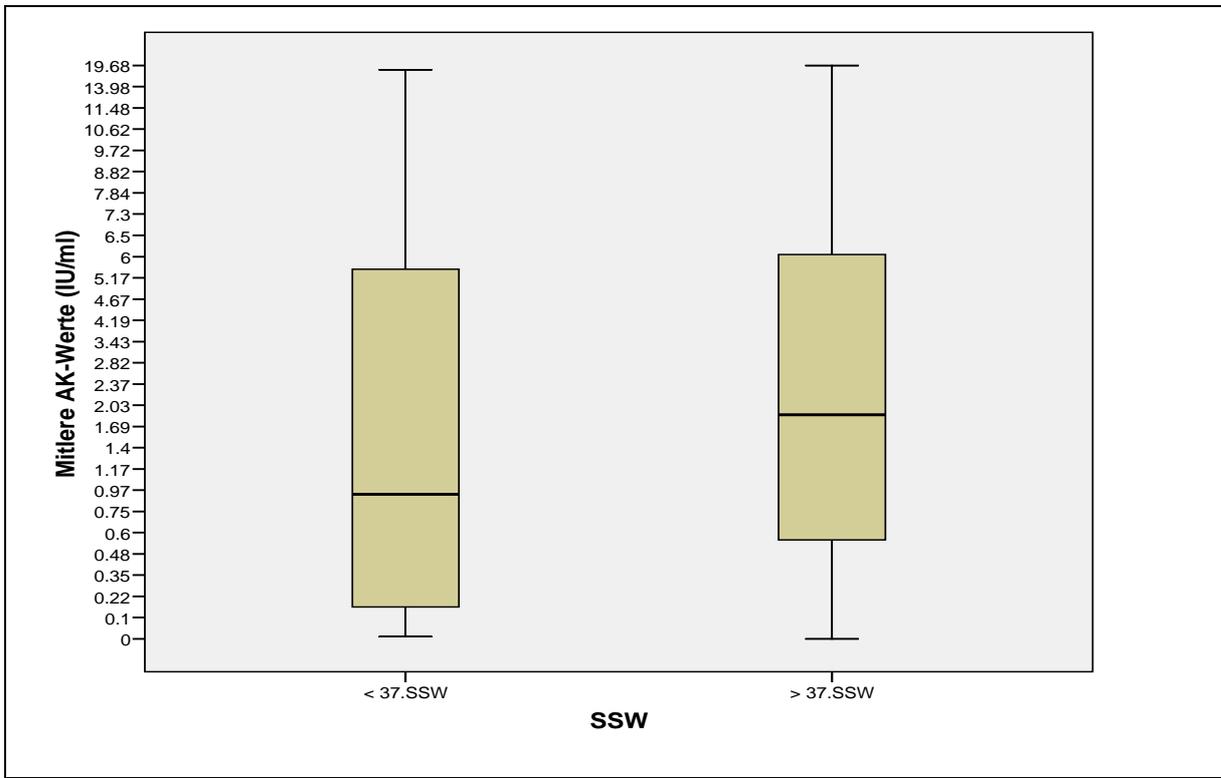
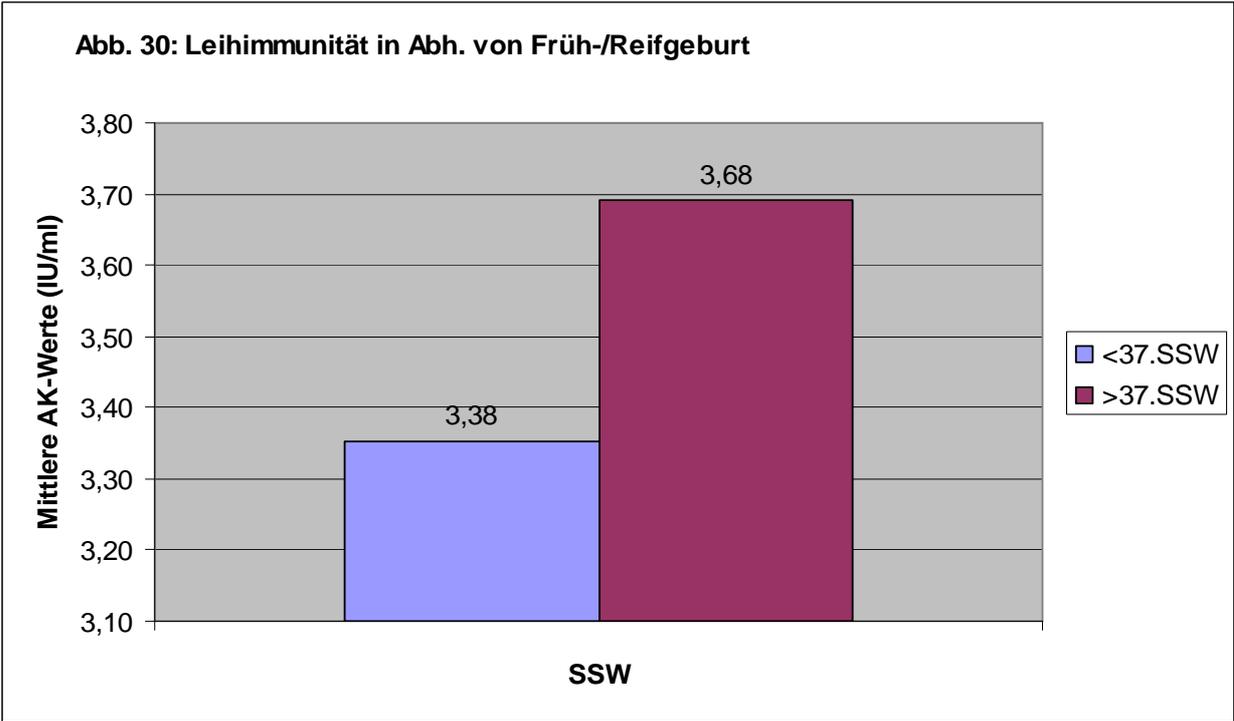


Abb. 31: Leihimmunität der NG in Abhängigkeit vom Entbindungszeitpunkt (Median, Minimum, Maximum, Quartilen)

4.10 Korrelation der mütterlichen und der kindlichen AK-Werte

Die AK-Werte der Mütter wurden mit denen der NG verglichen. Dabei fand sich eine positive Korrelation zwischen maternalen und neonatalen AK-Werten mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho von 0,912. Es bestand eine signifikante, positive Korrelation mit $p=0,001$.

Der Vergleich der Mittelwerte maternaler und neonataler AK-Werte zeigte bei den NG mit 3,61 IU/ml vs. 3,22 IU/ml ein höheres AK-Niveau. Generell führten mittlere und hohe mütterliche AK-Werte zu Werten bei den NG, die die der Mütter überstiegen. Niedrige Werte bei der Mutter führten zu Werten bei den NG, die meist etwas höher lagen, als die der Mutter. Somit kann bei einem positiven Masernantikörperstatus der Mutter auch von einer bestehenden Leihimmunität der NG gegenüber Masern ausgegangen werden.

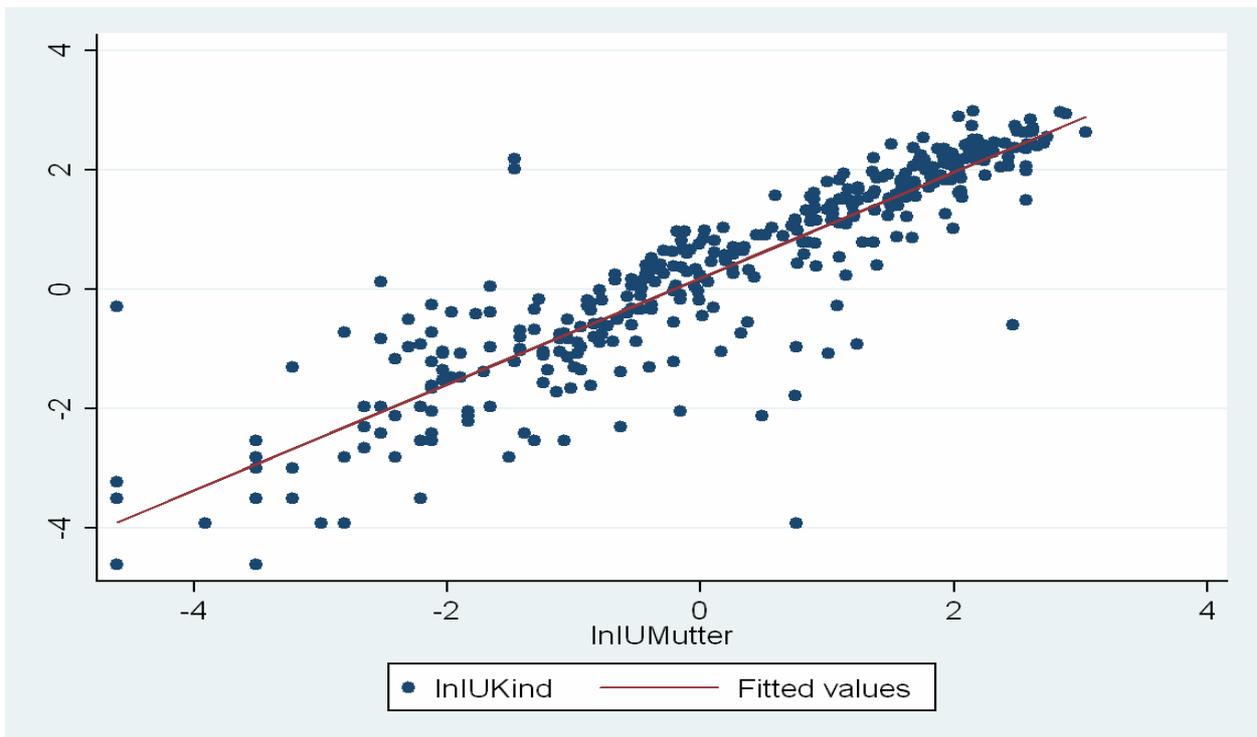


Abb. 32: Logarithmische Darstellung der Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen AK-Werten gegenüber Masern

4.11 Logistische Regressionsanalyse der Leihimmunität in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussvariablen

Abschließend wurden die einzelnen Einflussvariablen (mütterlicher Masernantikörperstatus, Masernimpfstatus, SSW, Alter der Mutter und Herkunft der Mutter) auf Wechselwirkungen untersucht sowie deren Effektstärken auf die Leihimmunität der NG ermittelt. Hierzu wurde als statistischer Test die logistische Regressionsanalyse angewendet.

Hierbei zeigte sich ein hochsignifikanter Einfluss des Masernantikörperstatus der Mutter sowie der Dauer der Schwangerschaft auf die Leihimmunität des NG ($p < 0,001$). Der direkte Einfluss des Masernimpfstatus der Mutter auf die Leihimmunität des Kindes war hier nicht mehr signifikant ($p = 0,062$). Auch die anderen Faktoren wie Herkunft und Alter der Mutter zeigten in dieser Analyse keinen direkten signifikanten Einfluss auf die Höhe der Leihimmunität der Kinder.

Koeffizienten(a)

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standard. Koeffizienten	T	Signifikanz	Kollinearitätsstatistik		
	B	Standardfehler	Beta	Toleranz	VIF	B	Standardfehler	
1	(Konstante)	-,486	,179					
	AK Mutter	,891	,022	,905	41,002	,000	,965	1,037
	SSW	,477	,087	,119	5,464	,000	,999	1,001
	Impfstatus	-,084	,045	-,041	-1,874	,062	,965	1,036

a Abhängige Variable: In AK-Werte NG (IU/ml)

Tab. 16: Logistische Regressionsanalyse der Leihimmunität

5 Diskussion

5.1 Zur Aufgabenstellung

Im Vordergrund dieser Studie stand die Frage nach dem aktuellen Masernantikörperstatus bei Müttern und deren NG in Berlin und Umgebung. Untersucht werden sollte, wie sich der Masernimpfstatus der Mütter auf die Leihimmunität ihrer Kinder auswirkt und wie groß der Einfluss der Dauer der Schwangerschaft auf die Höhe der AK-Werte der NG ist. Es wurden zusätzliche Einflussfaktoren wie Alter und Herkunft der Mutter in Bezug zur Leihimmunität der NG mit einbezogen. Auf Grundlage dieser Daten soll die bisherige von der STIKO verfasste Impfeempfehlung diskutiert und mögliche Trends für die Zukunft erörtert werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Masernantikörperstatus der Mütter

Die Bestimmung der Masernantikörper von Müttern zum Zeitpunkt der Entbindung mit Hilfe des EIA ergab bei 83,7 % (288 von 344) aller Mütter positive Ergebnisse (ΔE von $>0,2$). Die im EIA negativen Proben ($n=56$) wurden im PNT nochmals getestet, bei 43 der als negativ beurteilten Müttern konnten positive AK-Werte (PNT von 1:8) ermittelt werden. Aus anderen Seroprävalenzstudien ist bekannt, dass der PNT empfindlicher ist [66]. Da der PNT aber zeit- und arbeitsaufwändiger als der EIA ist, sind seine Einsatzmöglichkeiten begrenzt und er wird nicht überall als Routinetest herangezogen [67].

Das Ergebnis unserer Untersuchung zeigt erneut, dass ein Großteil der Probanden, die im EIA als seronegativ bewertet werden, bei einer Nachuntersuchung im PNT, der sich durch hohe Sensitivität im unteren Messbereich auszeichnet, als positiv beurteilt werden kann. Somit hatten insgesamt 96,2% ($n= 331$) aller Mütter positive AK-Werte und zeigten somit eine Serokonversion gegenüber Masern. Anhand der Verteilung der Daten lässt sich jedoch beobachten, dass ein Großteil der Mütter AK-Werte im Bereich von 0,2 bis 1,0 IU/ml aufwies.

Die hohe Seropositivensrate in unserer Untersuchung wurde auch in zwei vorausgegangenen Studien aus Deutschland und Polen beobachtet [61, 68]. In zwei anderen seroepidemiologischen Untersuchungen in Deutschland von Sauerbrei et al. und Mankertz et al. wurde jedoch eine deutlich niedrigere Serokonversionsrate mit Werten unter 90% ermittelt [62, 63]. Da die letztgenannten Studien mit einem Probandinnenklientel aus den NBL durchgeführt wurden, wohingegen die vorliegende Studie ein gemischtes Klientel umfasst, in dem die in der Mehrzahl der Mütter aus den ABL stammt, kann vermutet werden, dass aufgrund von regionalen Unterschieden zwischen den ABL und den NBL insbesondere bezüglich der Durchimpfungsraten und der Zirkulation von MV diese Daten nur in begrenzter Weise miteinander vergleichbar sind.

In Abhängigkeit vom Masernimpfstatus zeigten sich bei den Müttern signifikante Unterschiede in der Höhe der AK-Werte, denn in der Gruppe der geimpften Probandinnen waren deutlich niedrigere AK-Werte als in der Gruppe der Nicht-Geimpften messbar (2,33 vs. 5,08 IU/ml, $p < 0,05$).

Beim Vergleich der AK-Werte gegen Masern bei Müttern aus den ABL und NBL zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei den Frauen aus den NBL. Die Rate der seropositiven Mütter aus den NBL lag mit 87,5% ($n=105$) ebenfalls niedriger als bei Müttern aus den ABL (94,7% ($n=198$)). Während in den ABL niedrigere Durchimpfungsraten zu verzeichnen sind und die kontinuierlich beobachteten Masernausbrüche die weiterhin bestehende MV-Zirkulation verdeutlichen, bestand in der ehemaligen DDR seit dem Jahr 1977 die Pflichtimpfung gegen Masern, was zu sehr hohen Durchimpfungsraten von bis zu 99% und nachfolgend zu einer niedrigen Masern-Inzidenz führte. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie wird deutlich, welche Auswirkungen sich bezüglich der Verteilung der AK-Werte aufgrund dieser grundlegenden Unterschiede ergeben. So führte die flächendeckende Impfung der Frauen in der ehemaligen DDR zu einer hohen Herdimmunität von deutlich über 90% in fast allen Altersgruppen. Gleichzeitig waren jedoch die mittleren AK-Werte gegen Masern, die fast ausschließlich auf Impfung basierten, niedriger als in den ABL [51]. In Westdeutschland hingegen besteht aufgrund niedrigerer Durchimpfungsraten eine große Anzahl von Empfänglichen für eine Maserninfektion. Dies führt dazu, dass die Zirkulation von Wildviren weiterhin beobachtet wird und es immer noch zu Ausbrüchen kommt [55, 56, 57, 58, 59].

5.2.2 Masernimpfstatus der Mütter

Von 344 Müttern lag nur bei gut der Hälfte (55%, n=190) der Impfpass und damit verlässliche Angaben zur Impfung vor. 126 (66%) der Mütter hatten mindestens eine Masernimpfung erhalten. Bei 90 Frauen war keine Impfung gegen Masern erfolgt.

Bei 44,8% der Mütter (n=154) konnte der Impfstatus nicht anhand des Impfpasses ermittelt werden, da die Impfdokumente fehlten oder nicht vollständig waren, sodass wir uns auf die anamnestischen Auskünfte stützen mussten. Auffallend war, dass bei westdeutschen Frauen nur jede Zweite ihre Impfdokumente besaß, von den Frauen aus den NBL konnten knapp 67% ihre Impfpässe vorlegen.

Diese Zahlen verdeutlichen, dass hinsichtlich der Grundeinstellung zum Thema Impfen sowie bezüglich der Dokumentation und der sorgfältigen Aufbewahrung von Impfdokumenten insbesondere in den ABL ein erheblicher Verbesserungsbedarf besteht. Es sind offensichtlich besondere Anstrengungen nötig, um Impfungen als ein sicheres und kostengünstiges Präventionsinstrument in die öffentliche Wahrnehmung zu bringen und den Wert der Impfdokumente zu verdeutlichen. Die diesbezüglichen Mängel und die Existenz von ungeschützten Gruppen wurden durch die Masernausbrüche der Jahre 2005 bis 2008 in Deutschland verdeutlicht. Die Bedeutung der Masernimpfung als Schutz gegen eine gefährliche Kinderkrankheit muss in den Vordergrund gestellt werden und Eltern in verstärkter Weise für dieses Thema sensibilisiert werden. Hierbei kommt den Hebammen und Kinderärzten in Deutschland eine besondere Rolle zu, denn nur durch hohe Durchimpfungsraten von 95% für die erste und zweite Masernimpfung ist die Elimination der Masern möglich.

5.2.3 Leihimmunität der NG

86,5 % aller NG zeigten bei Testung mit dem EIA auf Masern positive AK-Werte, wobei die AK-Werte der NG im Mittel signifikant höher lagen als die der Mütter (3,59 IU/ml versus 3,20 IU/ml). Von den 13,5 % NG (n=51), die mit dem EIA als seronegativ aus-

gewiesen wurden, konnten mit dem empfindlicheren PNT bei 35 noch neutralisierende AK (>1:8) nachgewiesen werden.

NG geimpfter Mütter hatten signifikant niedrigere AK-Werte gegen Masern als die Kinder ungeimpfter Mütter. Dieser Zusammenhang konnte bereits in den 80iger Jahren in zwei Studien aus den USA und Großbritannien gezeigt werden [69, 70]: Frauen, die gegen Masern geimpft waren, hatten niedrigere AK-Werte und ihre Kinder eine Leihimmunitätsdauer von nur 8 Monaten im Vergleich zu 11 Monaten bei Kindern von Müttern mit durch Masernerkrankung erworbenen AK. Dies konnte auch durch andere neuere Studien verifiziert werden [71, 72, 73, 74].

5.2.4 Booster-Effekt

Einer der Faktoren, der die Dauer der maternalen Immunität beeinflusst, ist die Häufigkeit des Kontaktes der geschützten Personen mit dem Masernwildvirus (natürliche Boosterung). Auch wenn die Impfraten in den ABL für die Elimination der Masern noch nicht ausreichen, führen steigende Impfquoten der Bevölkerung zu sinkenden Inzidenzen. Können die Erkrankungszahlen in der Vorimpfära noch mit einer kompletten Geburtskohorte pro Jahr (ca. 700.000) geschätzt werden, waren nach Einführung der Masernimpfung sinkende Todesfallzahlen zu verzeichnen, was für abnehmende Erkrankungszahlen spricht. Nach der Implementierung des IfSG (2000) wurden sinkende Inzidenzen für die ABL gemeldet, die bei 8.000 Fällen im Jahr 2000, 2.216 in 2006 und 562 in 2007 lagen. 2008 kam es jedoch wieder zu ansteigenden Erkrankungszahlen [6]. Die rückläufige Zirkulation an Wildviren führt natürlich auch zur Abschwächung des Booster-Effekts bei Frauen im gebärfähigen Alter. Oshaki et al. beschrieben in einer japanischen Studie von 1999 eine Abnahme der AK-Werte bei natürlich infizierten Frauen bei einem ausbleibenden Booster-Effekt mit der Konsequenz eines verminderten AK-Transfers während der Schwangerschaft von Mutter zu Fetus [75]. Paunio et al. stellten bei einem Masern-Ausbruch in Finnland 1988-89 ein Impfversagen besonders bei Adoleszenten, die eine frühe Masernimpfung erhalten hatten, fest. Sie gaben zu bedenken, dass bei sekundärem Impfversagen auch die fehlende natürliche Boosterung als Grund mit in Betracht gezogen werden muss [76]. Auch Sauerbrei et al. [62] kamen zu dem Ergeb-

nis, dass als Konsequenz einer verringerten Wildmasernzirkulation ein Abfall der AK gegen Masern zu beobachten ist. In der Schweiz konnte eine weitere Studie diesen Zusammenhang aufzeigen. So fiel die Seroprävalenz messbarer AK gegen Masern bei den untersuchten Kindern auf weniger als 50% vor Beendigung des 9. Lebensmonates, obwohl die Mütter eine natürlich erworbene Immunität gegen Masern hatten [77].

5.2.5 Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen AK-Werten

Die Beobachtung einer positiven Korrelation zwischen maternalen und kindlichen AK-Werten wurde bereits von zahlreichen Studien belegt und konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. Wir konnten zeigen, dass die NG im Vergleich zu ihren Müttern signifikant höhere AK-Werte aufwiesen. Schon sehr früh wurde in Arbeiten von Longworth oder Kohler et al. erkannt, dass kindliche AK-Werte bei Geburt die mütterlichen Werte normalerweise übertreffen [27, 28]. Gonclaves et al. veröffentlichten 1999 eine Studie, in der bei 1539 Frauen und deren NG eine starke Korrelation der AK-Werte gezeigt wurde [78]. Lindner et al. untersuchten 2004 Serumproben von 195 israelischen NG und deren 161 Müttern. Auch hier zeigte sich eine signifikante positive Korrelation [74]. In einer weiteren Studie aus der Schweiz von Leineweber et al. übertrafen die kindlichen AK-Werte die der Mutter bereits zwischen der 32. und 36. SSW um das 1,5 bis 2-fache [79].

5.3 Zeitpunkt der Masernimpfung

Die Suche nach dem optimalen Zeitpunkt für die Durchführung der ersten Masernimpfung wird von zwei Überlegungen bestimmt: Einerseits soll das schutzlose Intervall möglichst kurz gehalten werden, d.h. die Impfung sollte möglichst früh erfolgen. Zum Anderen soll die Impfung natürlich den größtmöglichen Erfolg zeigen. Da das kindliche Immunsystem direkt nach der Geburt noch nicht ausgereift und damit nicht in der Lage ist, einen Impfschutz gegen Masern aufzubauen und die Präsenz auch geringer Men-

gen an maternalen AK das Angehen der Impfung behindert, wird der Zeitpunkt, zu dem der größte Prozentsatz an Kindern mit einer Bildung von AK gegen die Impfviren reagiert, von vielen Faktoren beeinflusst. Empfehlungen für den geeigneten Impfzeitpunkt stammen zum Teil aus den 70er Jahren, als die Mehrzahl der gebärenden Mütter noch eine natürlich erworbene Masernimmunität besaß [80, 81]. In Bezug auf die Masernimpfung kam es deshalb immer wieder zu Änderungen bezüglich des Zeitpunkts der ersten Impfung. Nachdem Publikationen einen verminderten Impfschutz von Kindern aufgrund der Interferenz mit persistierenden maternalen AK gegen Masern feststellten, wurde die erste Impfung in vielen Ländern mit 15 Monaten durchgeführt. Als sich später aufgrund von Studienergebnissen andeutete, dass die Abnahme der mütterlichen mittleren AK-Werte gegen Masern infolge der verstärkten Durchimpfung die Dauer der Leihimmunität der NG verringerte, kam es in mehreren Ländern zu einer Vorverlegung der Impfung auf das Ende des ersten Lebensjahres.

Verschiedene Studien konnten den Beweis erbringen, dass eine frühe Impfung trotz des noch unreifen Immunsystems der Kinder sowohl zu einer humoralen als auch zu einer zellulären Immunantwort führen kann. Johnson et al. erarbeiteten in einer Studie aus den USA von 1994 anhand einer kleinen Kohorte, dass bei Impfung im Alter von 6 Monaten 74% aller Kinder eine humorale Immunantwort zeigten. Nach einer zweiten Impfung mit 15 Monaten hatten 100% der Kinder dieselbe Seropositivensrate wie Kinder, die nur einmal mit 15 Monaten geimpft wurden [82]. Markowitz et al. [83] verglichen die Immunantwort nach MMR-Impfung bei 9-monatigen vs. 12-monatigen Kindern aus den USA und kamen zu dem Ergebnis, dass die Effizienz der Impfung bei beiden Gruppen gleich war. In einer weiteren Studie von Johnson et al. aus den USA wurde bei Kindern im Alter von 12 oder 15 Lebensmonaten eine Masernimpfung durchgeführt. Beide Gruppen tolerierten die Impfung gut, bei 94% der 12-Monate alten Kinder kam es nach Impfung zu einer Serokonversion, verglichen mit 98% Serokonversion bei den 15-Monate alten Impflingen [84]. Auch in einer Studie aus Deutschland aus dem Jahr 2000 konnte verdeutlicht werden, dass es bei einer Masernimpfung vor dem 12. Lebensmonat zu guten Serokonversionsraten kommt. Von 118 Kindern wurden 46 zwischen dem 9. bis 11. Lebensmonat geimpft und wiesen eine Serokonversion von knapp 85% auf [85]. Kumar et al. testeten die Immunogenität eines Standard-Masern-Impfstoffes bei 6-monatigen Kindern seronegativer Mütter, die nach 1960 in den USA geboren wurden. Sie beurteilten die niedrigeren AK-Werte bei den 6-Monate alten Kindern im Vergleich

zu 15-monatigen Kindern aber nicht im Zusammenhang mit persistierenden maternalen Antikörpern sondern als Ausdruck altersabhängiger Unterschiede in der Fähigkeit zu einer Immunantwort [86].

Im Gegensatz zur humoralen Immunität kann die T-Zell-vermittelte Immunität schon sehr früh im Leben durch Impfstoffe induziert werden. So konnte am Mausmodell demonstriert werden, dass trotz der Präsenz maternaler AK nach Gabe eines Masernimpfstoffes bei den Mäusen die zelluläre Immunantwort aktiviert wurde [87, 88]. Auch Gans et al. [89, 90, 91] konnten zeigen, dass es trotz der Gegenwart von maternalen AK zu einer Aktivierung von T-Zellen bei 6- Monate alten Kindern kam. Die Immunantwort auf das Masernantigen war im Vergleich jedoch niedriger als die von Erwachsenen. Eine weitere Studie von Pabst et al. bestätigte, dass eine Impfung im Alter von 6 Monaten bei der Mehrzahl der Kinder eine starke B- und T- Zell- vermittelte Immunität hervorrufen konnte [92].

Widersprüchliche Ergebnisse ergaben sich aus einer Studie von Premenko-Lanier et al. aus dem Jahr 2006 [93]. Im Tiermodell mit Affen unterdrückten passive maternale AK das Aktivieren der humoralen und der zellulären Immunität.

Es gibt Hinweise, dass eine Vorverlegung der zweiten Masernimpfung Masernausbrüche verhindern kann und effektiver wirkt als eine vorgezogene erste Masernimpfung. So wurde in einer Studie aus den Niederlanden untersucht, welches Impfschema für eine Population mit niedrigen Durchimpfungsraten den besten Schutz im Fall einer Masernepidemie vermittelt. Verglichen wurde die Masernimpfung im Alter von 6 und 9 Monaten, die MMR-Impfung nach 11 oder 14 Monaten und die MMR-Impfung im Alter von 4 oder 9 Jahren. Die Autoren kamen nach Auswertung der Ergebnisse zu dem Schluss, dass die frühere 2. MMR-Impfung den größten Effekt hinsichtlich der Verhinderung von Masernerkrankungen zeigte [94].

In Deutschland ist momentan davon auszugehen, dass ein Großteil der Mütter in gebärfähigem Alter eine durch Impfviren hervorgerufene Immunität besitzt, die zu deutlich niedrigeren AK-Werten führt [95]. In unserer Studie lag der Anteil bei 41,6%, wobei bei 33,1% der Impfstatus nicht ermittelt werden konnte. Geht man von einer Halbwertszeit der maternalen AK von 3-4 Wochen aus, so ist bei vielen Kindern geimpfter Mütter, die signifikant niedrigere AK-Werte zeigen als ungeimpfte Mütter, ein deutlich verkürzter Nestschutz zu erwarten. Bei Kindern geimpfter Mütter zeichnet sich ab, dass eine Vorverlegung des Impfzeitpunktes auf den 9. Lebensmonat günstig wäre. Vor allem Kinder

von jungen Müttern aus den NBL würden nach den Ergebnissen dieser Studie von einer Vorverlegung der ersten Masernimpfung profitieren.

Maßgeblich für das Erreichen der Elimination der Masern ist eine hohe Durchimpfungsrate aller Kinder unter Verfolgung eines 2-Dosen Schemas. Leuridan und Van Damme [96] empfehlen, jedes Land sollte Zeitpunkt und Strategie von Impfprogrammen anhand der epidemiologischen Situation im eigenen Land gründlich analysieren und dahingehend anpassen. Weitere Maßnahmen könnten laut Johansen et al. [97] die Impfung aller Individuen ohne nachgewiesene Masernerkrankung bzw. die Impfung aller Personen mit nur einmaliger Impfung sein. Sinnvoll wäre auch die Impfung von Personen, die Länder mit endemischer Masernzirkulation bereisen, von Frauen im gebärfähigen Alter ohne dokumentierte Masernerkrankung oder die Impfung im Rahmen der Familienplanung zusammen mit der Kontrolle des Rötelschutzes bzw. Masern in das vor- bzw. nachgeburtliche Screening mit einzuschließen um dann gegebenenfalls nach der Entbindung empfängliche Frauen zu impfen.

Fazit:

Die hier vorgelegte Studie zeigt, dass bei gebärenden Müttern in Deutschland aufgrund steigender Impfraten sinkende AK-Werte gegen Masern zu beobachten sind. Dies hat eine geringere Dauer der Leihimmunität bei den NG zur Folge.

Es konnte anhand dieser Studie deutlich gezeigt werden, dass die Höhe der Leihimmunität neben der Höhe des Masernantikörperstatus der Mutter signifikant von der Dauer der Schwangerschaft beeinflusst wird und NG, die vor der 37. SSW geboren wurden, niedrigere AK-Werte gegen Masern haben als reifgeborene NG.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie empfehlen wir, die Datenlage bei Frühgeborenen in einer größeren und repräsentativen Studie erneut zu überprüfen. Sollten die Ergebnisse unseren entsprechen, wird angeregt, Kinder, die in Deutschland vor der 37. SSW geboren wurden, die erste Masernimpfung früher als bisher zu verabreichen. Zudem empfehlen wir, die weitere epidemiologische Entwicklung bezüglich der Durchimpfungsraten gegen Masern in Deutschland zu beobachten und bei einer zunehmenden Rate der geimpften Mütter den Impfzeitpunkt nach vorne zu verlegen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden bei 344 Müttern und ihren 377 Neugeborenen der Immunstatus gegenüber Masern ermittelt und in Relation zum Impfstatus der Mutter gesetzt. Zudem wurden weitere Einflussfaktoren auf die Leihimmunität der NG wie die Schwangerschaftsdauer, das Alter und die Herkunft der Mütter überprüft.

Die Antikörperwerte (AK-Werte) gegen Masern wurden durch Untersuchung des Serums per Enzymimmunoassay (Enzygnost Masern IgG EIA, Dade Behring) ermittelt sowie bei allen, im EIA negativ getesteten Serumproben, ein Plaqueneutralisationstest (PNT, in-house-test) verwendet.

Konzipiert und durchgeführt wurde diese Studie vom Nationalen Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln (NRZ MMR, Leitung PD Dr. A. Mankertz) am Robert Koch-Institut, das zur Realisierung der Masernelimination im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen neben der Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnosen den Nachweis und die Charakterisierung der auftretenden Viren vornimmt.

Ergebnisse: 96,2% (n= 331) aller Mütter und 95,8% (n= 361) aller NG hatten positive AK-Werte gegenüber Masern. Der Masernantikörperstatus der Mutter sowie die Dauer der Schwangerschaft hatten einen hochsignifikanten Einfluss ($p < 0,001$) auf die Höhe und damit auch auf die Dauer der Leihimmunität des Kindes. Der Masernantikörperstatus der Mutter wiederum war signifikant vom Masernimpfstatus, von der regionalen Herkunft und vom Alter der Mutter beeinflusst. So hatten geimpfte Mütter deutlich niedrigere AK-Werte als nicht geimpfte Mütter (2,00 vs. 4,87 IU/ml; $p < 0,001$), Mütter aus den neuen Bundesländern (NBL) hatten deutlich niedrigere AK-Werte im Vergleich zu Müttern aus den alten Bundesländern (ABL) (1,07 vs. 4,44 IU/ml; $p < 0,001$). Auch das Alter der Mutter hatte abhängig von der Altersgruppe (< 20J., 20- 29J, 30-39J, >40J) teils hochsignifikante Auswirkungen auf die Höhe der mütterlichen Immunität (1,38 vs. 1,99 vs. 4,11 vs. 4,70 IU/ml). Es konnten bei den NG signifikant höhere AK-Werte im Vergleich zu ihren Müttern festgestellt werden (3,61 vs. 3,22 IU/ml). Es bestand weiterhin eine positive Korrelation zwischen kindlichen und maternalen AK-Werte ($p = 0,001$).

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und unter Einbeziehung weiterer Studien zum Thema „Maternale Immunität“ ist eine Anpassung der Impfeempfehlungen an den Impfstatus der Mutter und die Dauer der Schwangerschaft zu erwägen.

Schlagwörter:

Masern, Leihimmunität, Impfstatus

Keywords:

Measles, maternal immunity, immunisation status

7 Literaturverzeichnis

- [1] **World Health Organisation WHO**; Progress in global measles control and mortality reduction, 2000-2007. *Wkly Edpidemiol Rec* 2008;83:441-8.
- [2] **World Health Organisation WHO**; Immunisation surveillance, assessment and monitoring. http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/measles/en/.
- [3] **Veneman AM**. Achieving Millenium Development Goal 4. *The Lancet* 2006;368 (9541):1044-7.
- [4] **RKI- Ratgeber Infektionskrankheiten** – Merkblätter für Ärzte 2006.
- [5] **Robert Koch-Institut**. *Epidemiologisches Bulletin* 2006;27:205-11.
- [6] **Robert Koch-Institut: SurvStat**, <http://www3.rki.de/SurvStat>, *Datenstand: 2001-2008*.
- [7] **Harrison Innere Medizin**. 16. Auflage. Kapitel 176;1232
- [8] **De Swart RL, Yüksel S, Osterhaus A**. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *J of Virol*. 2005;79:11547-51.
- [9] **WHO**: Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles virus (update). *WER* 2001;32:242-247 and 33:249-51.
- [10] **Schneider-Schaulies S, Kreth HW, Hofmann G et al**. Expression of measles virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with measles, SSPE, and autoimmune diseases. *Virology* 1991;182:703-11.
- [11] **RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten**. *Epidemiologisches Bulletin* 1999;44
- [12] **Harrison Innere Medizin**. 16. Auflage. Kapitel 176: Masern(Morbilli);1233
- [13] **Koplik, H**. The diagnosis of the invasion of measles from a study of the exanthema as it appears on the buccal mucous membrane. *Arch Pediatr* 1896;13:918-31.
- [14] **Suringha DW, Bank LJ, Ackermann AB**. Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots. *N Engl J Med*. 1970;283(21):1139-42.
- [15] **Kimura A, Tosaka K, Nakao T**. Measles rash. I. Light and electron microscopic study of skin eruptions. *Arch Virol*. 1975;47(4):295-307.
- [16] **Kohn JL, Koiransky H**. Successiv roentgenograms of the chest of children during measles. *Am J Dis Child*. 1929; 38:258-70.
- [17] **Gibbs FA, Gibbs EL, Carpenter PR et al**. Electroencephalographic abnormality in "unkomplicated" childhood diseases. *J.A.M.A.* 1959;171:1050-5.

- [18] **Centers for Disease Control:** Measles encephalitis-United States, 1962-1979. *M.M.W.R.* 1981;30:362-4.
- [19] **LaBocchetta AC, Tornay AS.** Measles encephalitis. Report of 61 cases. *Am J Dis Child.* 1964;107:247-55.
- [20] **Gendelmann HE, Wolinsky JS, Johnson RT et al.** Measles encephalomyelitis: Lack of evidence of viral invasion of the central nervous system and quantitative study of the nature of demyelination. *Ann. Neurol.* 1984;15:353-60.
- [21] **Giladi M, Schulmann A, Kedem R et al.** Measles in adults: A prospective study of 291 consecutive cases. *Br Med J* 1987;295:1314.
- [22] **Gitlin D, Boesman M.** Serum alpha-fetoprotein, albumin, and gamma-globulin in the human conceptus. *J Clin Invest* 1966;45(11):1826-38.
- [23] **Gitlin D, Biasucci, A.** Development of gamma G, gamma A, gamma M, beta IC/beta IA, C 1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha1-antitrypsin, orosomuroid, beta-lipoprotein, alpha 2-macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus. *J Clin Invest.* 1969;48(8):1433-46.
- [24] **Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL et al.** Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1(6):667-9.
- [25] **Malek A, Sager R, Kuhn P et al.** Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprog Immunol* 1996;36(5):248-55.
- [26] **Malek A, Sager R, Schneider H.** Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1994;32(1):8-14.
- [27] **Longsworth LG, Curtis RM, Pembroke JR RH.** The electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera. *J Clin Invest* 1945;24:46-53.
- [28] **Kohler PF, Farr RS.** Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. *Nature* 1966;210(40):1070-1.
- [29] **Palfi M, Selbing A.** Placental transport of maternal immunoglobulin G. *Am J Reprod Immunol* 1998;39(1):24-6.
- [30] **Bright NA, Ockleford CD.** Cytotrophoblast cells: a barrier to maternofetal transmission of passiv immunity. *J Histochem Cytochem* 1995;43(9):933-44.

- [31] **Simister NE, Story CM, Chen H-L et al.** An IgG-transporting Fc receptor expressed in the syncytiotrophoblast of human placenta. *Eur J Immunol.* 1996;26:1527-31.
- [32] **Bright NA, Ockleford CD, Anwar M.** Ontogeny and distribution of Fc gamma receptors in the human placenta: transport or immune surveillance? *J Anat* 1994;184:297-308.
- [33] **Kameda T, Koyama M, Matsuzaki N et al.** Localization of three subtypes of Fc-gamma receptors in human placenta by immunohistochemical analysis. *Placenta* 1991;12:15-26.
- [34] **Wainwright SD, Holmes CH.** Distribution of Fc-gamma receptors on trophoblast during human placental development: an immunohistochemical and immunoblotting study. *Immunology* 1993;80:343-51.
- [35] **Enders JF.** Measles virus: historical review, isolation and behavior in various systems. *Am J Dis Child* 1962;103:282-7.
- [36] **Brodsky AL.** Atypical measles: severe illness in recipients of killed measles virus vaccine upon exposure to natural infection. *J Am Med Assoc* 1972;222:1415-6.
- [37] **Davidkin I, Valle M.** Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. *Vaccine* 1998;16:2052-7.
- [38] **Black FL.** Measles active and passive immunity in a worldwide perspective. *Prog Med Virol* 1989;36:1-33.
- [39] **King JC Jr, Lichenstein R, Feigelmann S et al.** Measles, mumps and rubella antibodies in vaccinated Baltimore children. *Am J Dis Child.* 1993;147:558-60.
- [40] **Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE et al.** Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:101-10.
- [41] **DADE Behring,** Enzygnost® Anti-Masern-Virus/IgG. Enzymimmunoassay zum qualitativen Nachweis und zur quantitativen Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das Masern-Virus in Human-Serum und Plasma.
- [42] **Dittmann S, Thilo W.** Vademekum für Impfärzte. *Jena, Germany: VEB Gustav Fischer Verlag, 1986.*
- [43] **Dittmann S, Thilo W, Böhtig B et al.** Das erweiterte Impfprogramm der WHO und die Impfstrategie der DDR. *Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete* 1990;36:186-91.
- [44] **Gerike E, Rasch G.** Masernschutzimpfung. *Z Ärztl Fortbild (Jena)* 1990; 84: 369-71.

- [45] **Koch MA, Dittmann S.** Impfpfehlungen in Deutschland. Entwicklung der STI-KO-Empfehlungen und der Impfpfehlungen in der DDR. *Kinderärztliche Praxis* 1999;6:350-64.
- [46] **Robert Koch-Institut.** Interventionsprogramm "Masern,Mumps,Röteln (MMR)". *Epidemiologisches Bulletin* 1999;45:335-41.
- [47] **Robert Koch-Institut.** Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2001;28:204-18.
- [48] **Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M.** Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. *Gesundheitsschutz* 2007;50:851–62.
- [49] **Robert Koch-Institut.** *Epidemiologisches Bulletin* 2006;48:430-31.
- [50] **Kalis H, von Kries R.** Durchimpfungsraten bei Kindern in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005;153:854-61.
- [51] **Gerike E, Tischer A, Santibanez S.** Einschätzung der Masernsituation in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2000; 43:11-21, Springer-Verlag 2000.
- [52] **Gerike E, Tischer A.** Masernimpfung in Deutschland- Das Ziel ist die Elimination der Masern in Europa. *Immunologie und Impfen* 1999;2:110-20, Springer-Verlag 1999.
- [53] **Tischer A, Siedler A, Rasch G.** Surveillance of measles in Germany. *Gesundheitswesen* 2001;63(11):703-9.
- [54] **Robert Koch-Institut.** MMR-Seroprävalenzstudie. *Epidemiologisches Bulletin* 1998;20:144.
- [55] **Wichmann O, Hellenbrand W, Sagebiel D et al.** Large measles outbreak at a German public school, 2006. *Ped. Infect. Dis. J.* 2007;26(9):782-6.
- [56] **Robert Koch-Institut.** *Epidemiologisches Bulletin* 2006;27:209-10.
- [57] **Robert Koch-Institut.** *Epidemiologisches Bulletin* 2007;37:341-7.
- [58] **Robert Koch-Institut.** *Epidemiologisches Bulletin* 2007;50:484.
- [59] **Bernhard H, Fischer R, Wildner M.** Ongoing measles outbreak in southern Bavaria, Germany. *Euro Surveill* 2008;13(1):pii=8002.
- [60] **Sauerbrei A, Prager J, Bischoff A et al.** Antikörper gegen impfpräventable Erkrankungen bei Schwangeren und deren Neugeborenen. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2004;47:10-5.
- [61] **Hohendahl J, Peters N, Hüttermann U et al.** Masern- und Mumpsantikörperstatus bei Neugeborenen und ihren Müttern - Verlauf im ersten Lebensjahr. *Klinische Pädiatrie* 2006;218(4):213-20.

- [62] **Sauerbrei A, Groh A, Bischoff A et al.** Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring in the eastern part of Germany. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002;190(4):167-72.
- [63] **Mankertz A, Hülße Ch, Tischer A.** Welche Veränderungen für den Nestschutz sind bei Kindern geimpfter Mütter zu erwarten? Untersuchungen zur Leihimmunität bei Masern, Mumps und Röteln. *Kinderärztliche Praxis* 2006;77:10-8.
- [64] **Cremer NE, Cossen CK, Shell G et al.** Enzyme immunoassay versus plaque neutralization and other methods for determination of immune status to measles and varicella-zoster viruses and versus complement fixation for serodignosis of infections with those viruses. *J Clin Microbiol.* 1985;21(6):869-74.
- [65] **Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P et al.** Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990;162:1036-42.
- [66] **Hull HF, Montes JM, Hays PC et al.** Risk factors for measles vaccine failure among immunized students. *Pediatrics* 1985;76(4):518-23.
- [67] **Tischer A, Gassner M, Richard JL et al.** Vaccinated students with negative enzyme immunoassay results show positive measles virus-specific antibody levels by immunofluorescence and plaque neutralisation tests. *J Clin Virol.* 2007;38(3):204-9.
- [68] **Szenborn L, Tischer A, Pejcz J et al.** Passive acquired immunity against measles in infants born to naturally infected and vaccinated mothers. *Med Sci Monit.* 2003;9(12):541-6.
- [69] **Lennon JL, Black FL.** Maternally derived measles immunity in the era of vaccine-protected mothers. *J Pediatr* 1986;108(1):671-5.
- [70] **Jenks PJ, Caul EO, Roome AP.** Maternally measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers. *Epidemiol Infect* 1988;101(2):473-6.
- [71] **Maldonado YA, Lawrence EC, DeHovitz R et al.** Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine-induced immunity. *Pediatrics* 1995;96:447-50.
- [72] **Brugha R, Ramsay M, Forsey T et al.** A study of maternally derived measles antibody in infants born to naturally infected and vaccinated women. *Epidemiol Infect.* 1996;117(3): 519-24.
- [73] **Kacica MA, Venezia RA, Miller J et al.** Measles antibodies in women and infants in the vaccine era. *J Med Virol.* 1995;45(2):227-9.

- [74] **Lindner N, Tallen-Gozani E, German B et al.** Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine* 2004;22:1509-14.
- [75] **Oshaki M, Tsutsumi H, Takeuchi R et al.** Reduced passive measles immunity in infants of mothers who have not seen exposed to measles outbreaks. *Scand J Infect Dis* 1999;31(1):17-9.
- [76] **Paunio M, Hedman K, Davidkin I et al.** Secondary measles vaccine failure identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. *Epidemiol Infect* 2000;124(2):263-71.
- [77] **Nicoara C, Zäch K, Trachsel D et al.** Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(6):868-71.
- [78] **Gonclaves G, Cutts FT, Hills M et al.** Transplacental transfer of measles and total IgG. *Epidemiol Infect* 1999; 122(2):273-9.
- [79] **Leineweber B, Grote, V, Schaad B et al.** Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(4):361-3.
- [80] **Albrecht P, Ennis FA, Saltzman EJ et al.** Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. *J Pediatr.* 1977; 91(5):715-8.
- [81] **Shelton JD, Jacobson JE, Orenstein WA et al.** Measles vaccine efficiency: influence of age at vaccination vs. duration of time since vaccination. *Pediatrics* 1978; 62:961-4.
- [82] **Johnson CE, Nalin DR, Chui LW et al.** Measles vaccine immunogenicity in 6- versus 15-month-old infants born to mothers in the measles vaccine era. *Pediatrics* 1994;93:939-43.
- [83] **Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P et al.** Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. *Pediatrics* 1996;97(1):53-8.
- [84] **Johnson CE, Darbari A, Darbari SD et al.** Measles vaccine immunogenicity and antibody persistence in 12 vs 15-month old infants. *Vaccine* 2000;18(22):2411-5.
- [85] **Klinge J, Lugauer S, Korn K 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;18(27):3134-40.

- [86] **Kumar ML, Johnson CE, Chui LW et al.** Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers. *Vaccine* 1998;16(20):2047-51.
- [87] **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.* 1998;28(12):4138-48.
- [88] **Blomqvist GAM, Lövgren-Bengtsson K, Morein B.** Influence of maternal immunity on antibody and T cell response in mice. *Vaccine* 2003;21(17):2022-31.
- [89] **Gans HA, Maldonado Y, Yasukawa LL et al.** IL-12, IFN-gamma, and T cell proliferation to measles in immunized infants. *J Immunol* 1999;162(9):5569-75.
- [90] **Gans HA, DeHovitz R, Forghani B et al.** Measles and mumps vaccination as a model to investigate the developing immune system: passive and active immunity during the first year of life. *Vaccine* 2003;21(24):3398-405.
- [91] **Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A et al.** Humoral and cell-mediated immune response to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States. *J Infect Dis* 2004;190(1):83-90.
- [92] **Pabst HF, Spady DW, Carson MM et al.** Cell-mediated and antibody immune response to AIK-C and Connaught monovalent measles vaccine given to 6 months old infants. *Vaccine* 1999;17(15-16):1910-8.
- [93] **Premenko-Lanier M, Hodge G, Rota P et al.** Maternal antibody inhibits both cellular and humoral immunity in response to measles vaccination at birth. *Virology* 2006;350(2):429-32.
- [94] **Van den Hof S, Wallinga J, Widdowson MA et al.** Protecting the vaccinating population in the face of a measles epidemic: assessing the impact of adjusted vaccination schedules. *Epidemiol Infect.* 2002;128:47-57.
- [95] **Desgrandchamps D, Schaad UB et al.** Seroprävalenz von IgG-Antikörpern gegen Masern, Mumps und Röteln bei Schweizer Kindern in den ersten 16 Lebensmonaten. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:1479-86.
- [96] **Leuridan E, Van Damme P.** Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine* 2007;25:6296-304.
- [97] Johansen K, Lopalco P. Passive immunity against measles in infants: is there a need for policy changes in the European vaccination schedules? *Eurosurveill* 2007; 12(9).

8 **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

8.1 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung	Seite
1: Globale Masern-Inzidenz und Durchimpfungsraten, 1980 – 2007.....	8
2: Altersverteilung der übermittelten Masernfälle 2006 im Vergleich zu den Jahren 2001 bis 2005, IfSG-Daten, Stand 4.7.2006.....	20
3: Testdurchführung Enzygnost Anti-Masern-Virus IgG (DADE BEHRING).....	26
4: Häufigkeitsverteilung nach Herkunftsland der Mütter.....	30
5: Masernimpfstatus der Mütter.....	33
6: Masernimpfstatus der Mütter mit Impfpass.....	33
7: Häufigkeitsverteilung der Höhe der maternalen AK-Werte.....	35
8: Masernantikörperstatus der Mütter in Abh. vom Impfstatus.....	36
9: Masernantikörperstatus in Relation zum Impfstatus der Mutter.....	37
10: Masernantikörperstatus der Mütter in Abh. vom Herkunftsland.....	38
11: Häufigkeitsverteilung der maternalen AK-Werte aus den NBL.....	39
12: Häufigkeitsverteilung der maternalen AK-Werte aus den ABL.....	39
13: Masernantikörperstatus in Relation zur Herkunft.....	40
14: Masernantikörperstatus der Mütter aus den ABL in Abh. von der Geburt vor vs. nach 1973.....	41
15: Masernantikörperstatus in Relation zum Geburtsjahr vor versus nach 1973.....	42
16: Masernantikörperstatus der Müttern aus den NBL in Abh. von der Geburt vor versus nach 1970.....	43
17: Masernantikörperstatus bei Müttern aus den NBL in Relation zum Geburtsjahr.....	44
18: Mütterlicher Masernantikörperstatus in Abh. vom Alter.....	45
19: Masernantikörperstatus der Mütter in Relation zum Alter.....	46

20: Verteilung Früh- und Reifgeborene NG.....	47
21: Häufigkeitsverteilung der Leihimmunität der NG.....	49
22: Höhe der Leihimmunität in Abh. vom Impfstatus der Mütter.....	50
23: Leihimmunität der NG in Relation zum Masernimpfstatus der Mütter.....	51
24: Leihimmunität in Abh. vom Geburtsjahr der Mütter aus den ABL.....	52
25: Leihimmunität in Abh. vom Geburtsjahr der Mutter aus den ABL.....	53
26: Leihimmunität in Abh. vom Geburtsjahr der Mütter aus den NBL.....	54
27: Leihimmunität in Abh. vom Geburtsjahr der Mütter aus den NBL vor bzw. nach 1970.....	55
28: Leihimmunität der NG in Abh. vom Alter der Mutter.....	56
29: Leihimmunität der NG in Abh. vom Alter der Mutter.....	57
30: Leihimmunität in Abh. von der Schwangerschaftswoche.....	59
31: Leihimmunität in Abh. vom Entbindungszeitpunkt.....	59
32: Logarithmische Darstellung der Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen AK-Werten gegenüber Masern.....	60

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite
1: Durchimpfungsraten für die 1. und 2. Masernimpfung 2001 – 2006 in Deutschland.....	18
2: Maserninzidenzen in Deutschland 2001 – 2007.....	19
3: Mütterlicher Masernantikörperstatus.....	34
4: Masernantikörperstatus seropositiver Mütter.....	35
5: Masernantikörperstatus der Mütter in Abh. vom Masernimpfstatus.....	36
6: Masernantikörperstatus der Mütter in Abh. von der Herkunft.....	38
7: Masernantikörperstatus der Mütter in Abh. vom Geburtsdatum (vor/nach 1973)...	41
8: Masernantikörperstatus der Mütter in Abh. vom Geburtsdatum (vor/nach 1970)...	43
9: Masernantikörperstatus der Mütter in Abh. vom Alter.....	45
10: Statistische Analyse der Leihimmunität gegen Masern bei den NG	48
11: Höhe der Leihimmunität der BG in Relation zum Impfstatus der Mütter.....	50
12: Leihimmunität in Abh. vom Geburtsdatum der Mutter (vor/nach 1973).....	52
13: Leihimmunität in Abh. vom Geburtsdatum der Mutter (vor/nach 1970).....	54
14: Leihimmunität in Abh. vom Alter der Mütter.....	56
15: Leihimmunität der NG in Abh. vom Geburtstermin.....	58
16: Logistische Regressionsanalyse der Leihimmunität der NG.....	61

9 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abh.	Abhängigkeit
AK	Antikörper
AK-Werte	Antikörper-Werte
ABL	Alte Bundesländer
BRD	Bundesrepublik Deutschland
DDR	Deutsche Demokratische Republik
EEG	Elektroenzephalogramm
EDTA	Ethylendiamintriacetat
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
et al.	et altera
g	Gramm
HCl	Salzsäure
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG	Immunglobulin G
IU	Internationale Einheiten
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMR	Masern Mumps Röteln
MV	Masernvirus
n	Anzahl

NBL	Neue Bundesländer
nm	Nanometer
NRW	Nordrhein-Westfalen
NRZ	Nationales Referenzzentrum
nt	nucleotide
PNT	Plaque-Neutralisations-Test
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SSPE	Subakute sklerosierende Panenzephalitis
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
Tab	Tabelle
UNICEF	United Nations Children´s Fund
USA	United States of Amerika
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

10 Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank Frau PD Dr. Annette Mankertz und Frau Dr. Annedore Tischer aus dem RKI, die mich bei der Durchführung dieser Studie intensiv unterstützt haben und am Gelingen dieser Arbeit einen großen Anteil haben. Mein Dank gilt auch meiner ehemaligen Kommilitonin Sabine Schindler, die mit mir die knapp 350 Studienteilnehmerinnen rekrutiert hat und zum Erreichen der hohen Probandenfallzahl wesentlich beigetragen hat.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. Dudenhausen, der uns ermöglichte, die Studie an der Geburtsklinik am Virchow-Klinikum der Universitätsmedizin Berlin durchzuführen. Besonders hervorheben möchte ich alle Hebammen, die uns so tatkräftig bei der praktischen Durchführung der Studie unterstützt haben. Vielen Dank Euch allen! Ohne Eure Hilfe wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen!

Ein besonderer Dank gebührt auch Frau Wagner vom RKI, die die Probenauswertung im Labor durchführte und die elektronische Datenverarbeitung der Ergebnisse übernommen hat.

Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle Herrn an der Heiden von der Statistikabteilung des RKI, der mich beim statistischen Teil der Arbeit beraten hat.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Klaus und Marianne Walzer, meiner Schwester Sarah und meiner Freundin Cécile Dauby. Danke für eure Unterstützung!

Zuletzt gilt mein Dank allen Müttern, die so zahlreich teilgenommen haben und damit diese Studie ermöglicht haben.

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf ist aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, [Manuel Christoph Walzer], erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Studie zur Leihimmunität gegenüber Masern in Relation zum Impfstatus der Mütter

am Robert Koch-Institut Berlin (RKI) unter der Leitung von PD Dr. Annette Mankertz selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Ich habe bisher an keiner anderen in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch zur Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit zur Dissertation vorgelegt.

Berlin, den 20.03.2009

Manuel Christoph Walzer