Narkolepsie nach Grippeimpfung

Influenzaprotein könnte Auslöser sein

Offenbar triggern bestimmte Influenza-peptide eine Narkolepsie. Werden sie aus dem Grippeimpfstoff entfernt, schützt dieser nicht nur vor Grippe, sondern möglicherweise auch vor der neurologischen Erkrankung.

Auf die verheerende Grippepandemie der Jahre 1918/1919 folgte unmittelbar eine andere Epidemie, die seither in dieser Form nie wieder aufgetreten ist: Menschen schliefen plötzlich beim Essen ein oder zeigten seltsame Lähmungen. Viele starben oder blieben in einer Art Parkinson-Starre hängen. Schon früh wurde ein Zusammenhang zwischen der Grippeepidemie und dieser „Encephalitis lethargica“ gesehen, konnte aber nie bewiesen werden. Nun deuten neuere Forschungen in der Tat darauf hin, dass Grippeviren und einige darauf basierende Impfstoffe in der Lage sind, zerebrale Autoimmunerkrankungen auszulösen. Das könnte große Bedeutung für die Impfstoffproduktion haben: Werden jene viralen Peptide gezielt weggelassen, die in der Lage sind, kreuzreaktive Antikörper zu erzeugen, könnten solche Impfstoffe nicht nur vor einer Virusgrippe schützen, sondern auch vor Influenza-induzierten neurologischen Erkrankungen.

Auf die Idee, virale Peptide als Auslöser für ZNS-Erkrankungen zu betrachten, kamen Forscher, als Hinweise über eine erhöhte Narkolepsieinzidenz nach der Grippepandemie von 2009 auftauchten. Damals wurde in europäischen Ländern über 1.300 Narkolepsiefälle im Zusammenhang mit der Influenzaimpfung berichtet, es gab aber zur gleichen Zeit eine Häufung von Narkolepsiefällen in China, wo die Schweinegrippe grassierte, aber kaum geimpft wurde.

Impfstoffe unterscheiden sich

Offenbar gibt es zwischen den Impfstoffen jedoch große Unterschiede, was das Narkolepsierisiko betrifft. Laut einer niederländischen Analyse gab es keine einzige impfassoziierte Narkolepsie unter mehr als 650.000 Impfungen mit der Schweinegrippe-Vakzine Focetria®, aber

17 unter rund 590.000, die Pandemrix® erhielten. Insgesamt scheint sich die erhöhte Inzidenz vor allem auf Länder zu beziehen, in denen der Pandemrix® zum Zuge kam.

Die Forscher schauten sich nun die Sequenzen der Proteine des H1N1-Virus von 2009 genauer an, ebenso die Sequenzen der Hypocretinrezeptoren und ihrer Liganden. Sie wollten herausfinden, ob es Gemeinsamkeiten an potenziell immunogenen Oberflächenbereichen gibt. Bei Narkolepsie gehen Hypocretin-produzierende Zellen im Hypothalamus zugrunde – es mangelt den Patienten daher an dem schlafregulierenden Neuropeptid. In Tierversuchen konnte die Krankheit durch Mutationen im Hypocretinrezeptor ausgelöst werden, bei Menschen scheinen Varianten in HLA-Genen die Krankheit zu begünstigen. Das deutet auf eine Beteiligung des Immunsystems.

Virales Nukleoprotein als Auslöser?

Tatsächlich fanden die Forscher im Nukleoprotein A des Influenzavirus eine elf Aminosäuren lange Sequenz, die sehr ähnlich zu einem Bereich des humanen Hypocretinrezeptors 2 ist. Beide Regionen befinden sich an der Oberfläche der Proteine und sind somit potenziell immunogen. Die Hypothese: Influenzavirus und -impfstoff können Antikörper gegen den Hypocretinrezeptor 2 induzieren. Nun analysierten die Forscher Seren von 20 Finnen, die nach der Pandemrix-Impfung eine Narkolepsie entwickelt hatten. Die Blutproben waren etwa 500 Tage nach der Impfung entnommen worden, bei 17 fand sich tatsächlich IgG gegen den Rezeptor. Dies war auch bei 5 von 20 Seren von Finnen nach einer durchgemachten Influenza-infektion der Fall, aber bei keiner Probe einer kleinen Serie von Patienten mit Focetria-Impfung.

Wie sich herausstellte, banden die Antikörper gegen den Hypocretinrezeptor 2 auch an die kritische Sequenz des Influenza-Nukleoproteins. Dies legt den Verdacht nahe, dass Antikörper gegen das Nukleoprotein die Narkolepsie ausgelöst haben. Verstärkt wird der Verdacht noch dadurch, dass die Mimikry-Sequenz im Nukleoprotein besonders gut an MHC-Moleküle von Patienten mit dem Narkolepsierisiko bindet – dazu zählt in der finnischen Bevölkerung etwa jeder Sechste. Impfung und Influenzavirus könnten also bei genetisch besonders gefährdeten Personen nach diesem Modell die neurologische Krankheit triggern. Stimmt diese Vermutung, müsste es zwischen den Impfstoffen Unterschiede mit Blick auf das Nukleoprotein geben. In der Tat fanden die Forscher in Focetria 73 % weniger Nukleoprotein A als in Pandemrix. Entsprechend spürten sie in den Proben von Focetria-Geimpften nicht nur weniger Antikörper gegen virales Nukleoprotein als bei Proben nach Pandemrix-Impfung auf, sondern auch weniger als bei nicht Geimpften nach einer durchgemachten Influenza-infektion.

Obschon solche Untersuchungen keine eindeutigen Beweise liefern, so legen sie doch ein sehr plausibles Modell für eine viral getriggerte Narkolepsie nahe. Ein Baustein fehlt jedoch noch in dem Modell: Wie kommen die Antikörper in das Gehirn? Ahmed et al. vermuten, dass dafür noch ein weiterer Faktor nötig ist. Vielleicht macht eine Streptokokkeninfektion die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger. Streptokokken wurden auch schon als ein Auslöser der Encephalitis lethargica diskutiert. *Thomas Müller*

Ahmed SS et al.: Science Translational Medicine 2015, 294ra105