

# Die Epidemiologie des Autismus

## Unterschiedliche Berechnungen in unterschiedlichen Ländern

In den Neunzigerjahren stieg die Anzahl der Autismusdiagnosen bei Kindern stark an. Studien belegen das für Grossbritannien, die USA und Dänemark. In Grossbritannien blieb die Häufigkeit dieser Diagnose in der ersten Dekade des 21. Jahrhunderts stabil. Ob sie in den USA im Lauf der Jahre zugenommen hat, ist ungewiss.

Von Hershel Jick

Vor 1990 wurde Autismus nur bei wenigen Kindern diagnostiziert. In der medizinischen Fachliteratur erschien 1998 in «The Lancet» eine der ersten Publikationen zur deskriptiven Epidemiologie des Autismus (1). Man beschrieb darin eine Fallserie von 12 autistischen Kindern mit gastrointestinalen Problemen; die meisten von ihnen waren kürzlich geimpft worden, und zwar mit dem MMR-Impfstoff (Masern-Mumps-Röteln). Auf der Grundlage dieser anekdotischen Fallberichte schlossen die Autoren, dass der MMR-Impfstoff sowohl zu den gastrointestinalen Problemen als auch dem Autismus beigetragen haben könnte. Diese weit hin bekannt gemachte Publikation brachte den Autismus ins öffentliche Bewusstsein, und Kliniker forderten epidemiologische Studien, um die Behauptung, dass MMR-Impfstoff Autismus auslösen könnte, zu überprüfen.

### Epidemiologen widerlegten die MMR-Hypothese

Im darauffolgenden Jahr publizierten Taylor et al. (2) die Ergebnisse einer Kohortenstudie mit Kindern, die zwischen 1979 und 1992 in einer bestimmten Region Grossbritanniens geboren worden waren (North East Thames). Sie fanden heraus, dass weniger als 10 Kinder, die zwischen 1979 und 1986 geboren worden waren, in den ersten 5 Lebensjahren als autistisch diagnostiziert wurden. In den folgenden Jahrgängen stieg die Anzahl der Kinder mit Autismusdiagnose allmählich, und sie betrug 50 Fälle für die 1992 geborenen Kinder. Es fand sich in der Studie kein Zusammenhang zwischen der MMR-Impfung und dem Anstieg der Autismusprävalenz.

Kurz danach wertete man im Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) die General Practice Research Database (GPRD, s. unten) seit 1990 aus, um die jährlichen kumulativen Inzidenzraten der Geburtskohorten 1988 bis 1993 für Knaben im Alter von 2 bis 5 Jahren zu ermitteln. Man stellte fest, dass

die kumulative Inzidenz des Autismus um etwa das Fünffache gestiegen war: von geschätzten 6 Diagnosen auf 10 000 Knaben, die 1988 geboren worden waren, auf 30/10 000 Knaben, die 1993 zur Welt kamen. Jedoch wurden im gesamten Zeitraum 90 Prozent aller Kleinkinder mit MMR geimpft, sodass man eine Assoziation der Impfung mit dem dramatischen Anstieg der Autismusdiagnosen ausschliessen konnte (3).

Die Autoren einer 2001 publizierten dänischen Studie errechneten, dass die Prävalenz des Autismus in Dänemark von weniger als 2/10 000 vor 1990 auf mehr als 10/10 000 im Jahr 2004 gestiegen war, fanden aber ebenfalls keine Assoziation zwischen der MMR-Impfung und Autismus (4). In Berichten aus Kalifornien (5) und Georgia (6) kam man ebenso zu dem Schluss, dass es einen deutlichen Anstieg der Autismusdiagnosen bei Kindern in den frühen Neunzigerjahren gab. Weitere Studien bestätigten, dass die Anzahl der Kinder mit Autismusdiagnose in den Neunzigerjahren angestiegen war, aber es fand sich keine Assoziation zwischen MMR und Autismus (7, 8). Aufgrund der North-East-London-Studie folgerten Lingam et al. (7), dass die Häufigkeit der Autismusdiagnosen bei Kindern des Jahrgangs 1996/97 nicht mehr weiter anstieg.

Zusammengenommen zeigen die publizierten Studienresultate, dass es in den Neunzigerjahren gleichzeitig in den USA, Grossbritannien und Dänemark einen dramatischen Anstieg der Anzahl von Kindern mit Autismusdiagnose gab. Zusätzlich lieferten sie äusserst überzeugende Evidenz, dass die MMR-Impfung nicht die Ursache dieses Anstiegs war. Trotz dieser soliden Evidenzlage wurden bis 2010 Schadenersatzprozesse vor US-Gerichten geführt.

### Seit Jahren stabile Autismusrate in Grossbritannien

Das BCDSP beobachtete den Autismentrend weiterhin und aktualisierte die Daten mit weiteren Geburtsjahrgängen, die in der britischen Datenbank GPRD er-

In den Neunzigerjahren gab es einen deutlichen Anstieg.

Die MMR-Impfung war nicht die Ursache dieses Anstiegs.

Seit etwa 10 Jahren scheint die Autismusrate stabil zu sein.

fasst wurden. Die Ergebnisse für die Jahrgänge 1994 bis 1995 (8) zeigten einen weiteren Anstieg der kumulativen Inzidenz von Autismusdiagnosen, aber ab 1996 bis 1997 scheint ein Plateau erreicht zu sein (8). Das Follow-up der GPRD-Daten bestätigte, dass das seit 1996 der Fall war und dass die Autismusdiagnoserate bei Kindern, die zwischen 1996 und 2001 geboren wurden, stabil geblieben ist (9). Hierbei gilt es anzumerken, dass autistische Kinder, die 2001 geboren worden waren, im Alter von 2 bis 4 Jahren (2003–2005) diagnostiziert wurden. In den ersten Autismusstudien stützte man sich hauptsächlich auf Geburtskohorten mit Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Für die Errechnung der Inzidenzrate wird die Anzahl der neu diagnostizierten Fälle (Inzidenz) durch die Anzahl der Kinder im entsprechenden Geburtsjahr dividiert; das ergibt eine kumulative Inzidenzrate für jede jährliche Geburtskohorte.

Im Gegensatz dazu ist die Berechnung und Interpretation einer jährlichen Prävalenzrate (wie in den USA, s. unten) wesentlich komplexer und, oberflächlich betrachtet, nicht intuitiv – insbesondere, wenn Trends im Verlauf von Jahren betrachtet oder mit Resultaten anderer, ähnlich gestalteter Studien verglichen werden sollen.

### Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz

Der Begriff Epidemiologie ist seit der Mitte des 19. Jahrhunderts gebräuchlich. Die Epidemiologie diente ursprünglich der Charakterisierung von Ausbrüchen akuter infektiöser Krankheiten bezüglich Region und Populationsmerkmalen sowie Dauer, Frequenz, Morbidität, Mortalität und mikrobieller Ursachen. In den USA wurde 1947 das CDC (Center for Disease Control and Prevention) gegründet, um den Ausbruch von Seuchen zu erfassen, zu überwachen und zu dokumentieren; diese Aufgaben wurden später auch auf Malaria und Geschlechtskrankheiten erweitert.

Inzidenz und Prävalenz sind die zentralen Begriffe, um die Häufigkeit einer Krankheit im Lauf der Jahre zu charakterisieren. Über viele Jahre hinweg wurden diese Begriffe primär für die Beschreibung akuter infektiöser Erkrankungen verwendet, wie beispielsweise Grippe, Masern oder Mumps. Seit den Fünfzigerjahren werden sie auch zur quantitativen Bewertung chronischer Krankheiten wie Diabetes oder Krebs eingesetzt sowie, seit relativ kurzer Zeit, bei Autismus. Selbst bei einer nur oberflächlichen Betrachtung der Begriffe Inzidenz und Prävalenz zeigen sich Komplexität und Feinheiten ihrer Anwendung in der klinischen Medizin, wenn es um die Beobachtung der Häufigkeit von Krankheiten im zeitlichen Verlauf geht.

Während der Begriff Inzidenz die Anzahl der neu aufgetretenen Ereignisse (Erstdiagnosen) innerhalb eines Jahres beschreibt und ausserhalb der epidemiologischen Fachliteratur selten auftaucht, wird der Begriff «Prävalenz» auch häufig verwendet, um die allgemeine Eigenschaft einer nicht näher bestimmten Gruppe zu beschreiben (z.B.: «Die Prävalenz konservativer Wähler ist in ländlichen Regionen höher als in Städten.») oder die Häufigkeit einer Krankheit im Allgemeinen zu beschreiben (z.B.: «Die Prävalenz der Grippe ist im Winter höher als im Sommer.»).

In der epidemiologischen Forschung hingegen sind für eine verlässliche quantitative Einschätzung von Inzidenz und Prävalenz exakte Daten nötig, zum Beispiel die Kenntnis der exakten Anzahl der neu diagnostizierten Fälle innerhalb einer definierten Bevölkerungsgruppe, in einem bestimmten Alter, während eines bestimmten Zeitraums. Zuverlässige Vergleiche zur Häufigkeit einer Krankheit über viele Jahre hinweg hängen somit von der Stabilität der ursprünglichen Bevölkerungsgruppe ab und von den Kriterien, nach denen die jeweilige Krankheit diagnostiziert wird.

### Unterschiedliche Datenqualität und Methoden in verschiedenen Ländern

Die in diesem Artikel formulierten Schlussfolgerungen beruhen im Wesentlichen auf der General Practice Research Database, einer einzigartigen und prospektiv aufgebauten Quelle medizinisch-klinischer Informationen. Sie liefert in ganz Grossbritannien seit mehr als 20 Jahren verlässliche und kontinuierliche Daten zu Demografie, medizinischen Diagnosen und Medikamentenverordnungen «in Echtzeit». Die Qualität und die Genauigkeit der erfassten medizinischen Information wurden in mehr als 150 Publikationen unter Beweis gestellt (10–14). Diese verlässlichen und exakten Daten können für Aussagen sowohl zur Inzidenz als auch zur Prävalenz des Autismus im Laufe der Zeit in Grossbritannien herangezogen werden.

Wir haben in einer 20-Jahres-Studie die jährliche Autismusrate bei Kleinkindern anhand der oben genannten GPRD-Einträge von rund 1000 Hausärzten in Grossbritannien untersucht (9). Wir konnten zeigen, dass die kumulative Inzidenz des Autismus bei Kindern, die zwischen 1988 und 1995 geboren worden waren, zu steigen begann und von einem niedrigen Niveau um mehr als das Fünffache anstieg. Die Inzidenz flachte dann ab und erreichte ein Plateau bei Kindern, die zwischen 1996 und 2001 geboren worden waren. In den USA hatte sich das CDC für eine andere Methode entschieden: Hier erfasst man Jahr für Jahr die Prävalenzrate von Kindern im Alter von 8 Jahren, die irgendwann zuvor als autistisch diagnostiziert wurden. Diese Anzahl wird durch die Anzahl aller 8-Jährigen dividiert. Bei dieser Methode kann jeder Autismusfall in mehreren Jahren als prävalent gezählt werden. Ein Beispiel: Wenn man den Zeitraum 2004 bis 2010 betrachtet, würde ein Kind, das 2004 im Alter von 2 Jahren die Autismusdiagnose erhielt, in den nächsten 6 Jahren mitgezählt, bis es mit 9 Jahren aus der Statistik fällt. Ein Kind, das im Alter von 6 Jahren in 2005 diagnostiziert wird, würde für 3 Jahre in die Prävalenzberechnung eingehen. Das Alter bei der Erstdiagnose ist somit eine kritische Variable für die Berechnung der jährlichen Prävalenz. Darum müssen die Daten, die der Berechnung zugrunde liegen, vollständig und in allen Details bekannt sein (z.B. Alter und Kalenderjahr der Erstdiagnose).

2012 publizierte das CDC ein Follow-up ihrer Autismusstudien, die 2000 begonnen hatten und danach alle 2 Jahre wiederholt wurden (15). Für 2000 und 2002 berechnete man eine jährliche Prävalenzrate von 6,7 und 6,6/1000. Ab 2004 stieg die Prävalenzrate stetig, bis sie 2008 11,3/1000 betrug, ein Anstieg um 78 Prozent seit 2004. Die jüngsten Prävalenzraten waren von US-Staat zu US-Staat sehr unterschiedlich: von 4,1/1000 in Alabama bis 21,2/1000 in Utah. Ein detaillierter Kommentar zu den Limitationen des CDC-Reports wurde kurz danach publiziert (16). Dieser Kommentar wirft wichtige Fragen zu Präzision, Konsistenz und Spezifität der CDC-Angaben bezüglich langfristiger Prävalenztrends auf.

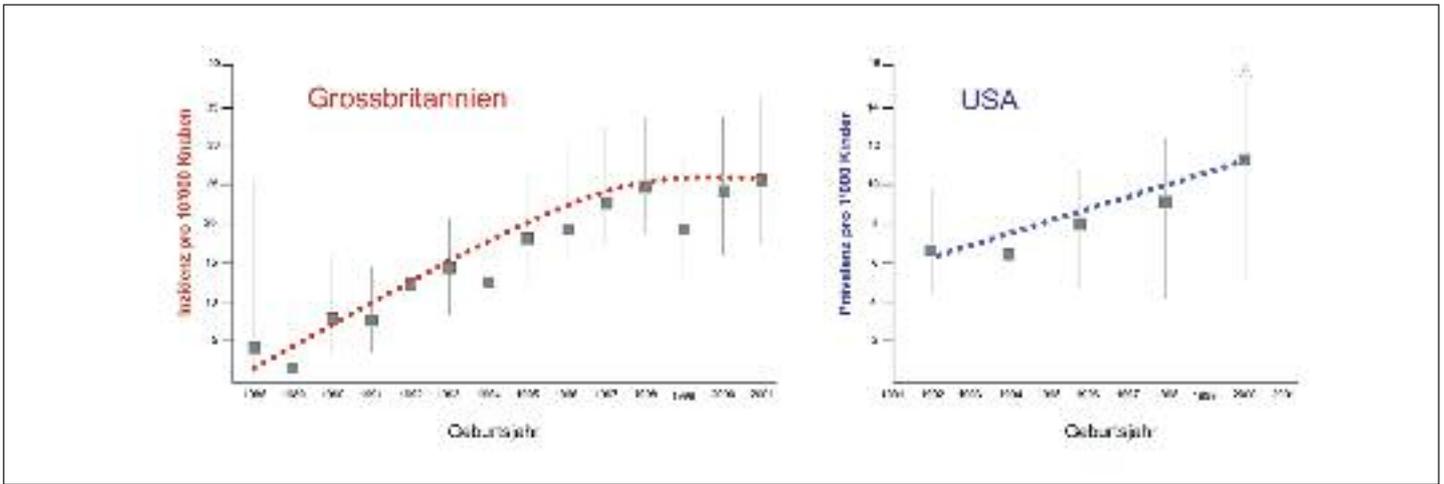


Abbildung: Der Trend der Autismusraten erscheint unterschiedlich, wenn zu seiner Berechnung unterschiedliche epidemiologische Methoden und unterschiedliche Datengrundlagen herangezogen werden. Die Daten in Grossbritannien beruhen auf der «General Practice Research Database», in die Befunde und Diagnosen aller britischen Hausarztpraxen eingetragen werden. Die Daten in den USA beruhen auf verschiedenen schulischen und/oder medizinischen Unterlagen aus 6 bis 14 US-Staaten (je nach Jahr); zur Berechnung der Inzidenz (Grossbritannien) und Prävalenz (USA) s. Text. Diese Grafik zeigt die unterschiedlichen Trends; die absolute Autismusrate in den USA wird höher als in Grossbritannien angegeben (zur besseren Vergleichbarkeit der Trends wurde der Massstab der x-Achsen angeglichen).

### Echter Anstieg oder Artefakt?

Es ist wahrscheinlich, dass zumindest ein Teil des frühen Anstiegs der Autismusdiagnosen bei Kindern in den Neunzigerjahren zum einen auf die Änderung und die Ausweitung der diagnostischen Kriterien zurückzuführen ist (wodurch ein breites Spektrum an Störungen einbezogen wurde) und zum anderen auf die erhöhte Aufmerksamkeit bei Ärzten wie Bevölkerung bezüglich des Autismus.

Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese Faktoren den ausserordentlichen Anstieg der Diagnosen in den Neunzigerjahren vollständig erklären können, genauso wenig wie die stabilen Diagnosezahlen, die nach dem Anstieg bis 2010 in Grossbritannien zu verzeichnen sind. Während die MMR-Impfung sicher nicht die Ursache des dramatischen Anstiegs in den Neunzigerjahren ist, bleibt der tatsächliche Grund grösstenteils unklar.

Die Follow-up-Studien dokumentieren überzeugend, dass die Inzidenzraten bei Kindern, die in den späten Neunzigerjahren geboren wurden, in Grossbritannien stabil blieben – zumindest wie es in den Hausarztpraxen diagnostiziert und dokumentiert wurde.

### Ähnlichkeiten und Unterschiede in Grossbritannien und den USA

Der langfristige epidemiologische Trend bei Autismus weist wesentliche Ähnlichkeiten in den USA und Grossbritannien auf. In beiden Ländern wurde vor 1990 nur bei wenigen Kindern Autismus diagnostiziert. In beiden Ländern setzte in den frühen Neunzigerjahren gleichzeitig ein aussergewöhnlicher Anstieg der Diagnosen bei Kindern ein – ein Trend, der für etwa 10 Jahre anhielt. Die Verteilung der Erstdiagnose nach Alter und Geschlecht war gleich, ebenso das Verhältnis Knaben zu Mädchen (ca. 3:1). Die Ähnlichkeiten zwischen den verschiedenen Ländern sowie zwischen Regionen innerhalb eines Landes weisen auf einen gemeinsamen Ursprung dieses aussergewöhnlichen medizinischen Phänomens hin.

Im Gegensatz dazu gibt es grosse Unterschiede bezüglich des Anteils autistischer Kinder und der Einschätzung des Autismustrends. Die Autismusrate wird in Grossbritannien viel niedriger angegeben als in den USA (ca. 30/10000 eines Geburtsjahrgangs vs. 88/1000 der 8-Jährigen). Während die gut dokumentierten Inzidenzraten in Grossbritannien belegen, dass nicht immer mehr Kinder mit Autismus geboren werden, suggerieren die Prävalenzangaben der CDC etwas anderes (Abbildung 1). Leider werden nur die Angaben aus den USA immer wieder in der Presse und in der medizinischen Fachliteratur zitiert.

Ein ähnlich grosser Unterschied zwischen den beiden Ländern findet sich auch bei einer anderen Verhaltensstörung, nämlich beim Anteil an Kindern mit ADHS-Diagnose/-Therapie in Grossbritannien und den USA (17).

### Hitzige Debatten in den USA

Die langfristige quantitative Epidemiologie des Autismus krankt im Kern an offensichtlichen Unsicherheiten und Änderungen der klinischen Diagnosekriterien dieser Störung, insbesondere in den USA. 2012 schrieb der US-Wissenschaftsjournalist Ferris Jabr (18): «Man streitet sich seit Langem über den Autismus – was ihn verursacht, wie man ihn behandelt und ob er überhaupt eine mentale Störung ist. Zurzeit sind Psychiater und Mitglieder der Autismus-Community in ein Legitimationschaos verstrickt, in dem es um die Definition des Autismus geht und darum, wie Kliniker ihn diagnostizieren.» Catherine Lord, Mitglied der American Psychiatric Association (APA), sagte (18): «Die Spezifität ist entsetzlich schlecht. Wir müssen sicherstellen, dass die Kriterien keine Kinder einbeziehen, die diese Störungen nicht haben.»

### Neue Trends in der Autismusforschung

Es ist mittlerweile gut belegt, dass die primäre Ursache des Autismus genetischer Natur ist und somit eigentlich nicht in den Bereich der epidemiologischen

**Präzision, Konsistenz und Spezifität der Daten aus den USA sind umstritten.**

Forschung gehört (19). Trotzdem könnten die hohe Aufmerksamkeit, die der Genforschung in Öffentlichkeit und Wissenschaft zuteil wird, zusammen mit politischen Debatten über Sozialpolitik und Therapiekosten im Lauf der Zeit erheblichen Einfluss auf die Bewertung des Autismusrisikos gehabt haben – zumindest in den USA, wo die formalen Standardkriterien zur Autismusdiagnose heiss diskutiert werden. In den letzten Jahren ist ein deutlicher Anstieg an Studien zur Rolle von Umweltfaktoren für die Entwicklung von Autismus zu beobachten (20). Zu den vielen Faktoren, die mit dem Autismusrisiko bereits in Zusammenhang gebracht wurden, gehören das Alter der Eltern, die Luftverschmutzung und eine zu frühe Geburt. Die Erfahrung mit der MMR-Kontroverse in den späten Neunzigerjahren kann als ein Beispiel dienen, wie Kausalitätsfragen epidemiologisch abzuklären sind.

#### Korrespondenzadresse:

Hershel Jick, MD  
 Boston Collaborative Drug Surveillance Program  
 Boston University School of Medicine  
 Lexington, MA 02421 USA  
 E-Mail: [hjick@bu.edu](mailto:hjick@bu.edu)

#### Literatur:

- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637–641.
- Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos M-C, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA: Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 20.
- Kaye JA, Melero-Montes M, Jick H: Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *Br Med J* 2001; 322: 460–463.
- Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M: A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1477–1482.
- Dales L, Hammer SJ, Smith NJ: Time trends in autism and MMR immunization in California. *JAMA* 2001; 285: 1183–1185.
- Department of Developmental Services. Autism spectrum disorders: changes in the California caseload, an update: 1999 through 2002. Sacramento, CA: Department of Developmental Services, California Health and Human Services Agency; 2003.
- Yergin-Allsop M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C: Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA* 2003; 289: 49–50.
- Lingam R, Simmons A, Andrews N, Miller E, Stowe J, Taylor B: Prevalence of autism and parentally reported triggers in a North East London population. *Arch Dis Child* 2003; 88: 666–670.
- Jick H, Kaye JA, Black C: Changes in the risk of autism in the UK for birth cohorts 1990–1998. *Epidemiology* 2003; 14: 630–632.
- Hagberg KW, Jick H: Autism in the UK for birth cohorts 1988–2001. *Epidemiology* 2010; 21: 426–427.
- Jick H, Terris BZ, Derby LE, Jick SS: Further validation of information recorded on a general practitioner based computerized data resource in the United Kingdom. *Pharmacology & Drug Safety* 1992; 1: 347–350.
- Melero Montes MM, Jic H: Hyperemesis gravidarum and the sex of the baby. *Epidemiology* 2000; 12: 123–124.
- Kaye JA, Derby LE, Melero-Montes MM, Quinn M, Jick H: Breast cancer incidence among women aged 35 to 69 in the U.K. B comparison of estimates from the General Practice Research Database with cancer registration data. *Brit J Cancer* 2000; 83: 1556–1558.
- Jick H, Chamberlin DP, Hagberg K: The origin and spread of a mumps epidemic – United Kingdom, 2003–2006. *Epidemiology* 2009; 20: 656–661.
- Jick H, MacLaughlin DS, Egger P, Wiggins P: The United Kingdom 2009 swine flu outbreak in real time. *Epidemiol Res Intl* doi:10.1155/2011/381597.
- CDC Surveillance Summaries. Prevalence of Autism Spectrum Disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. *MMWR* 2012; 61(3): 1–19. ([http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm?s\\_cid=ss6103a1](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm?s_cid=ss6103a1))
- Carey M: A summary of the CDC autism prevalence report. 2012; 18. <http://autism-sciencefoundation.wordpress.com/2012/03/29/a-summary-of-the-cdc-autism-prevalence-report/>
- Jick H, Wilson A, Wiggins P, Chamberlain DP: Comparison of Prescription Drug Costs in the US and UK, *Pharmacotherapy*, Part 3 Methylphenidate. 2012; 32(11): 970–973.
- Jabr F: Redefining Autism: Will new DSM-5 criteria for ASD exclude some people? *Scientific American*. 2012 Jan 30. <http://scientificamerican.com/article.cfm?id=autism-new-criteria&print=true>
- Jick H, Kaye JA: Epidemiology and possible causes of Autism, *Pharmacotherapy* 2003; 23(12): 1524–1530.
- Dawson G: Dramatic Increase in Autism Prevalence Parallels Explosion of Research into its Biology and Causes. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(1): 9–10.