

# Wiener Medizinische Wochenschrift

Separatabdruck aus 115. Jahrg., 1965, Nr. 4 (S. 57—66)

Alle Rechte vorbehalten · Verlag Brüder Hollinek · Wien

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. Hans Hoff)

## Zur Klinik der Impfkomplicationen<sup>1)</sup>

Von F. Gerstenbrand und P. Prosenz

Durch die Einführung der Impfungen hat sich zweifellos ein Wandel in der Epidemiologie verschiedener Infektionskrankheiten eingestellt. Bedrohliche Epidemien, die durch ihre hohe Infektiosität und Mortalität tausende Menschen hingerafft haben, sind durch die systematische Impfung aus unseren Gebieten verschwunden oder stark zurückgedrängt worden. Das einprägsamste Beispiel für den Erfolg der Impfungen stellt das Verschwinden der Pockenepidemien in Europa dar. Gerade bei dieser schweren Infektionskrankheit hat es sich aber neuerdings gezeigt, daß im heutigen Zeitalter des Flugverkehrs und dem damit verbundenen Wegfall der natürlichen Quarantänen durch eine lange Reisezeit Infektionen aus pockenverseuchten Gebieten unerkannt eingeschleppt werden können. Dadurch ist es in den letzten Jahren infolge des aufgelockerten Impfschutzes verschiedentlich zu örtlichen Pockenepidemien gekommen. Die Notwendigkeit einer lückenlosen Impfung der Bevölkerung trotz des Attributes an Impfkomplicationen ist damit am Beispiel der Pockeninfektion eindeutig unter Beweis gestellt.

Der Erfolg der im großen Rahmen durchgeführten oralen Schutzimpfung gegen die Poliomyelitis in jüngster Zeit ist ebenfalls unzweifelhaft. Wurden im Jahre

<sup>1)</sup> Nach einem am 8. November 1963 im Rahmen der Herbsttagung der Gesellschaft der Gutachterärzte Österreichs in Wien gehaltenen Vortrag.

1960 noch 404 an Poliomyelitis erkrankte Personen in Österreich gemeldet, von denen 52 verstarben, so sind es nach der großangelegten Impfkation der Jahre 1961/1962 nur mehr 8 Erkrankungsfälle und kein Todesfall gewesen. Ähnliche Verhältniszahlen ergeben sich in der Deutschen Bundesrepublik, in den Vereinigten Staaten sowie in der UdSSR. Aber auch nach oralen Schutzimpfungen sind vereinzelt Impfwischenfälle mit vorübergehenden und dauernden Schäden berichtet worden.

Die Aufgabe dieses Referates ist es, die Klinik der Impfschäden, im besonderen die Impfschäden im zentralen und peripheren Nervensystem entsprechend dem Fachgebiet der Autoren, zu besprechen. Die neurologischen Komplikationen stellen allerdings gleichzeitig das Hauptkontingent aller Impfkomplicationen dar.

Bei den Impfungen unterscheiden wir allgemein die aktive und passive Impfung. Während bei der *aktiven Impfung* die Immunisierung entweder durch die Verabreichung abgetöteter inaktivierter Erreger oder abgeschwächter apathogener Keime angestrebt wird, werden bei der *passiven Impfung* für den einmaligen Schutz entweder spezifische antikörperhaltige menschliche oder tierische Sera oder gereinigte und angereicherte Antikörperkonzentrate, die Gammaglobulinpräparate, zur Anwendung gebracht.

Die Möglichkeiten einer schädigenden Einwirkung des Impfstoffes bzw. der Impfung als komplexem Vorgang können nun sein:

1. Direkte toxische Wirkung des Impfstoffes, die jedoch bei den heutigen Prüfmethode und Kontrollen praktisch ausgeschlossen werden kann.

2. Veränderung der Keime im Sinne einer Steigerung der Pathogenität. Dies kann bei einer nicht völligen Inaktivierung des Erregers eintreten, wie dies beim Cutter-Unglück 1955 in den USA im Rahmen einer Salk-Impfserie der Fall war. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, daß abgeschwächte, genetisch jedoch nicht stabile Keime wieder pathogen werden.

3. Einwirkung des Impfstoffes auf den Organismus des Impflings durch Auslösung allergischer Reaktionen.

Die dritte der genannten Möglichkeiten kann vor allem das Zentralnervensystem betreffen und muß als

die wichtigste und häufigste der Impfkomplicationen bezeichnet werden. Dazu ist zu bemerken, daß die neuroallergischen Reaktionsformen des Zentralnervensystems, nicht zuletzt durch die Erforschung der Impfkomplicationen, heute in den Brennpunkt wissenschaftlichen Interesses gerückt sind. Es sei uns daher gestattet, kurz einen Überblick über den gegenwärtigen Stand dieser Forschungsrichtung aus klinischer Sicht zu geben.

Es ist keineswegs so, daß jeder der Komplicationen, wie sie sich nach den verschiedenen Impfungen einstellen

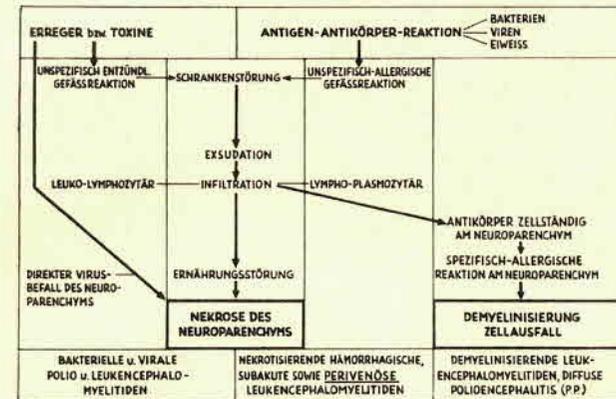


Abb. 1. Ätiologie und Pathomechanismus der entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Stellung der postvakzinalen perivenösen Enzephalomyelitis in diesem Schema.

können, ein eigener spezifischer Pathomechanismus zugrunde liegt. Es wird vielmehr eine offenbar uniforme Reaktion des Zentralnervensystems in Gang gesetzt, deren Morphologie recht einheitlich ist. Dies geht sowohl aus zeitlichen wie auch klinischen und pathomorphologischen Übereinstimmungen bei Komplicationen nach verschiedenen Impfungen hervor. Das Reaktionsschema der postvakzinalen Komplicationen kann zwanglos in das Gesamtschema der entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems eingebaut werden, wie es sich nach den neueren Erkenntnissen der Neurohistopathologie vereinfacht entwerfen läßt (Abb. 1).

Aus der Abbildung ist zu ersehen, daß sowohl die direkte entzündliche Gefäßreaktion durch Erregerein-

wirkung als auch die unspezifische allergische Gefäßreaktion nach Sensibilisierung zu Transsudation und Infiltration um das erweiterte Gefäß führen. Dabei weisen leukozytäre Infiltrate in die Richtung der entzündlichen Reaktion, während die plasmolymphozytäre Infiltration für das Vorliegen neuroallergischer Vorgänge spricht.

Diese Veränderungen führen in beiden Fällen zu reaktiver Gliazellvermehrung, Ernährungsstörungen und nachfolgender Nekrose des Neuroparenchyms. Diese Nekrose ist sowohl bei den postvakzinalen wie den postinfektiösen Meningoenzephalomyelitiden perivenös angeordnet, was auch das morphologische Charakteristikum darstellt.

Das perivasale Transsudat kann jedoch gegebenenfalls Antikörper enthalten, die nun am Neuroparenchym, den Myelinscheiden oder den Ganglienzellen festhaften und bei einer neuerlichen, späteren Antigenapplikation zu einer allergischen Reaktion am Neuroparenchym selbst führen, die sich nun als Demyelinisierung und Axonzerfall darstellt.

Wenn auch diese beschriebenen Vorgänge in allen Stadien histologisch zur Darstellung gebracht werden können, so herrscht doch noch weitgehende Unklarheit bezüglich der auslösenden Faktoren und jener Grenze, ab der von einem vom auslösenden Agens unabhängigen, eigenständigen, eben hyperergischen Krankheitsablauf gesprochen werden kann.

Während von einzelnen, meist älteren Autoren weiterhin das Vakzinevirus selbst oder ein anderer, im einzelnen nicht näher bekannter Erreger als auslösender Faktor für postvakzinale Komplikationen angesehen wird, zumal Virusisolierungen in Einzelfällen tatsächlich gelangen, sind zuerst und vor allem von *Pette*, *Glanzmann* und *Walthard* in Zusammenfassung neuer experimenteller Ergebnisse neuroallergische Reaktionsmuster in den Vordergrund der Diskussion gestellt worden. Eine vorsichtige Formulierung ist jedoch auf diesem Gebiet für den zur generellen Synopsis neigenden Kliniker am Platze.

Legt man nun den Erörterungen mit aller Vorsicht das oben ausgeführte Reaktionsschema zugrunde, so lassen sich einige Anhaltspunkte für die bei Impfkomp-

plikationen von Seiten neuroallergischer Vorgänge zu erwartenden pathomorphologischen und klinischen Bilder gewinnen:

Über die unspezifisch-allergische Gefäßreaktion mit seröser Entzündung können sich Neuritiden, Radikulitiden, ein akutes Hirn- und Rückenmarksödem und bei längerer Dauer desselben akut-nekrotisierende Leuko- oder Panenzephalitiden entwickeln. Weiter können sich die eher protrahierten Verlaufsformen der perivenösen Herdenzephalomyelitis, der typischen postvakzinalen Enzephalomyelitis im Sinne von *Spatz*, einstellen. Darüber hinaus ist nach Meinung von *Jellinger*, *Reisner* und *Weingarten*, *Jellinger* und *Weingarten*, *Seitelberger*, *Jellinger* und *Tschabitscher* u. a. das Auftreten diffuser demyelinisierender Krankheitsbilder nach Art der akuten experimentellen Entmarkungsenzephalitiden bzw. der chronischen Encephalomyelitis disseminata möglich.

Jene Fälle, bei denen nach einer Impfung der erste Schub oder eine Exazerbation einer multiplen Sklerose auftrat, müssen für das Konzept des allergischen Reaktionsmusters im Zentral-Nervensystem als besonders aufschlußreich gewertet werden.

Bei der Besprechung der Impfkomplicationen sollen zunächst die Zwischenfälle nach passiver Impfung, die sogenannten Serumschäden des Nervensystems, angeführt und anschließend die Komplikationen nach aktiver Impfung besprochen werden.

#### *1. Die Serumschäden des Nervensystems nach passiver Impfung*

Die Zufuhr von spezifischen Antikörpern aus menschlichem oder tierischem Serum ist eine seit langem mit Erfolg geübte Impfmethode, die sowohl als Impfprophylaxe für kurze Zeit, vor allem aber als Therapie im akuten Stadium der ausgebrochenen Infektion, z. B. bei Diphtherie, Tetanus und Typhus, Verwendung findet.

Die dabei erfolgende Zufuhr von art- bzw. körperfremdem Eiweiß bedingt auf jeden Fall eine Sensibilisierung des Geimpften. Hat bereits einmal ein Kontakt mit demselben Antigen bestanden, kann es schon bei der ersten Verabreichung zu Serumschäden kommen. Die häufigsten und schwersten Komplikationen resultieren

jedoch aus irrtümlich wiederholter Impfung mit einem bereits einmal verabreichten Serumtyp.

Die dabei ablaufenden hyperergischen Reaktionen im Sinne des Arthusphänomens können sich entweder am peripheren Nervensystem in Form der serösen Entzündung oder im Zentralnervensystem als akutes Hirn-ödem manifestieren. Als Pathomechanismus ist in beiden Fällen eine akute Gefäßschrankenstörung nachzuweisen, die zunächst zu reversiblen Funktionsausfällen infolge Druck und Raumbegrenzung, bei langdauernder seröser Durchtränkung, bzw. Hirn-ödem jedoch zu Nekrosen und damit bleibenden Ausfällen führen kann.

Die klinischen Verlaufsformen der Serumschäden können unterteilt werden in:

1. Mononeuritiden,
2. Polyneuritiden,
3. Radikulomyelitiden,
4. enzephalitische Verlaufsform.

*1. Mononeuritiden:* Sie stellen die häufigste Form der Serumschäden dar. Meistens ist eine Injektion von Tetanusserum die Ursache. 8 bis 10 Tage nach der Injektion tritt die Neuritis klinisch mit starken ziehenden Schmerzen in Erscheinung. Dies kann bei der *forme fruste* das einzige Symptom bleiben. Meist aber stellen sich rasch anschließend schlaffe Paresen und Sensibilitätsstörungen ein. Die Prädilektionsstelle der serogenetischen Neuritis liegt, wie u. a. Weingarten anführt, im Wurzelbereich C 5 bis C 7, wobei sich eine typische obere Plexuslähmung oder auch nur eine Axillarisparese, mitunter in Kombination mit einer Läsion des Nervus supracapularis, einstellt. Seltener sind auch die lumbalen Wurzeln befallen.

Der bevorzugte Befall dieser Nerven wird in Zusammenhang mit den besonders niedrigen Chronaxiewerten dieser Wurzeln und der Enge im Bereich der zervikalen und lumbalen Rückenmarksanschwellung gebracht.

Der Liquorbefund kann völlig normal sein oder aber eine Eiweißdissoziation ähnlich wie beim Guillain-Barréschen Syndrom aufweisen.

*2. Die polyneuritischen Verlaufsformen* zeigen eine ähnliche Entwicklung und können mit ausgeprägten

schlaffen Paresen und Atrophien einhergehen.

*3. Die radikulomyelitische Form* tritt ebenso wie die polyneuritische gelegentlich nach intralumbaler Applikation des Serums in Erscheinung. Es kann zu kompletten Querschnittssyndromen im Brust-, aber auch Sakralmarkbereich kommen, seltener auch in Halsmarkhöhe. Die ersten Symptome setzen mitunter unmittelbar nach der intralumbalen Injektion ein.

*4. Die enzephalitische Verlaufsform* ist gekennzeichnet durch das Auftreten von zerebralen Herdausfällen oder auch diffusen zerebralen Störungen, die sich als psychische Veränderungen im Sinne eines exogenen Reaktionstyps manifestieren können.

Die ausgeprägte Lokalisierung dieser Störungen, die rasche Progredienz der Symptomatik, aber auch die Verdrängungszeichen in den Kontrastmitteluntersuchungen und die Herdzeichen im EEG führen in besonderen Fällen zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber raumverdrängenden Prozessen, z. B. einer Blutung oder auch einem Tumor. Ein Teil der sogenannten Pseudo-Tumoren ist wahrscheinlich hier einzureihen. Differentialdiagnostisch verwertbare Symptome sind neben der typischen Anamnese das gleichzeitige Auftreten anderer allergischer Symptome, z. B. am Hautorgan, sowie die meist vorhandene Eosinophilie und die meist exzessiv hohe Eiweiß-Dissoziation im Liquor.

Diese recht seltenen zerebralen Schädigungen klingen in der Mehrzahl der Fälle wieder ab und hinterlassen im allgemeinen keine wesentlichen Restsymptome. Freilich kann eine länger dauernde Gefäßschrankenstörung mit Hirn-ödem auch zu Nekrose der Neuroparenchymis und damit zu bleibenden Ausfällen führen.

Die Therapie der serogenetischen Schäden am Nervensystem muß, besonders im Stadium der Rehabilitation, intensiv und konsequent durchgeführt werden. Sie besteht in der akuten Phase in der Verabreichung von entwässernden und gefäßabdichtenden Präparaten sowie von Antihistaminen. Weiter ist die Verwendung von Cortisonpräparaten angezeigt, was allerdings nicht unwidersprochen geblieben ist. Bei der radikulomyelitischen Verlaufsform empfiehlt sich eine intralumbale

Applikation von Cortisonpräparaten. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen kann durch eine Physiko- und Elektrotherapie, in manchen Fällen unterstützt durch eine Reizkörpertherapie mit Fieberkuren, eine Verbesserung des Restzustandes erzielt werden. Das Zurückbleiben mehr oder minder ausgeprägter Restsymptome kann allerdings öfters nicht verhindert werden.

Nach Verabreichung von verschiedenen Gamma-globulinpräparaten zur Prophylaxe oder bei Verdacht einer bereits laufenden Infektion sind Komplikationen, die das Zentralnervensystem treffen, nicht bekannt.

## II. Impfkomplicationen nach aktiven Impfungen

Diesen Zwischenfällen wird sowohl wissenschaftlich als auch praktisch mehr Interesse entgegengebracht, da die Zahl der Aktiv-Geimpften eine weitaus größere als die der Passiv-Geimpften ist. Hier müssen Zwischenfälle nach Impfungen gegen Pocken, Gelbfieber, Lyssa und Poliomyelitis besprochen werden. Während nach den übrigen aktiven Impfungen kaum über Komplikationen berichtet wird, sind nach diesen genannten Immunisierungen relativ häufig Zwischenfälle beobachtet, näher untersucht und mitgeteilt worden.

### A. Komplikationen nach Pockenschutzimpfungen

Diese Immunisierung nimmt als Pflichtimpfung eine gesonderte Stellung ein. Jährlich umfaßt der geimpfte Personenkreis über 70.000 Menschen. Dabei entfällt in unseren Regionen nach *Berger* auf ca. 20.000 Geimpfte 1 Todesfall nach zerebralen Komplikationen.

Die erste Publikation über solche Zwischenfälle stammt von dem Wiener Arzt *Rechberger* (1768). Eine genauere klinische und morphologische Analyse der neurologischen Komplikationen nach Pockenschutzimpfungen erfolgte erst 1924 durch *Lukesch*. In den letzten Jahrzehnten haben sich die diesbezüglichen Mitteilungen aus den verschiedenen Ländern gemehrt. Genaue Zahlen über die Erkrankungsfälle nach 1938 liegen bisher noch nicht vor, es scheint jedoch eher zu einer zumindest vorübergehenden Zunahme der Impfkomplicationen gekommen zu sein. Bemerkenswert sind die auffälligen örtlichen Unterschiede in der Häufigkeit.

Die neurologischen Komplikationen nach Pockenschutzimpfung laufen klinisch entweder unter dem Bild

einer Encephalitis bzw. Myelitis postvaccinalis ab, wobei es sich meist um ein schweres Krankheitsgeschehen mit einer hohen Mortalitätsquote handelt, oder sie treten in Form eher benigner meningitischer, enzephalitischer oder neuritischer Reizzustände in Erscheinung. Im einzelnen können folgende Gruppen unterschieden werden:

1. soporös-konvulsivische Form,
2. enzephalomyelitische Form,
3. bulbär-paralytische Form,
4. myelitische Form,
5. meningeale Verlaufsform,
6. abortive Verlaufsform, die *Pette* und *Zappert* beschrieben haben,
7. die zerebrale Reaktion nach Pockenschutzimpfung, die *Radtke* diskutiert hat,
8. besondere Verlaufsformen, wie subakute bis chronische Verläufe und Hypsarrhythmie,
9. neuritische Verlaufsformen.

Als Inkubationszeit werden 4 bis 20 Tage angegeben. Ein zeitlicher Zusammenhang der Erkrankung mit einer Impfung vor mehr als 20 Tagen wird im allgemeinen abgelehnt (*Kaiser* und *Zappert*). Es bestehen regionale Verschiedenheiten in der Inkubationszeit.

Bei ca. einem Drittel der Fälle tritt die Erkrankung plötzlich und aus völliger Gesundheit, ohne Prodrome, auf. Ein weiteres Drittel der Erkrankten weist als Initialsymptom Kopfschmerzen, Erbrechen und gelegentlich Durchfälle auf. Neurologische Symptome folgen erst in 1 bis 2 Tagen.

Bei dem restlichen Drittel der Patienten verschwinden die Prodromalsymptome nach 4 bis 6 Tagen, um einer vorübergehenden Besserung Platz zu machen. Erst dann treten die neurologischen Symptome in Erscheinung.

Das akute Stadium kann sich über 2 bis 19 Tage erstrecken, jedoch zählen Krankheitsbilder, die länger als 10 Tage andauern, zu Seltenheiten. Die subakuten und chronischen Verlaufsformen weichen allerdings davon ab.

Die Charakteristika der einzelnen Verlaufsformen der postvaxzinalen Enzephalitis sind:

1. Die *soporös-konvulsivische Form* zeigt den dramatischsten Verlauf. Morphologisch entspricht sie einer akut nekrotisierenden Panenzephalitis mit Akzentuierung der leukenzephalitischen Komponente. Nach einem kurzen Initialstadium mit uncharakteristischen Beschwerden stellen sich meningeale Symptome und eine diffuse zerebrale Symptomatik mit Apathie und zunehmender Bewußtseinstörung, gelegentlich begleitet von motorischer Unruhe bis zu deliranten Zustandsbildern, ein. Zerebrale Herdzeichen wie Halbseitenparesen sowie generalisierte oder halbseitige Krampfanfälle sind fast immer vorhanden und unterstreichen den bedrohlichen Charakter des Krankheitsbildes. Nach kurzer Zeit entwickelt sich ein präkomaatöser Zustand, der in ein tiefes Koma übergehen kann.

Wahrscheinlich als Ausdruck eines diffusen Hirnödems mit Hirnstammeinklemmung, in einzelnen Fällen als Symptom einer Dekortikation, kommt es zum Mittelhirnsyndrom mit Streckkrämpfen. Diese Komplikation muß als prognostisch äußerst ungünstig aufgefaßt werden. Differentialdiagnostisch gibt sie Anlaß zu Verwechslungen mit tetanischen Zuständen, besonders wenn Masseterkrämpfe und Trismus im Vordergrund stehen.

Krampfanfälle mit Atemstillstand im tiefen Koma führen schließlich zum Exitus letalis.

Die *soporös-konvulsivische Verlaufsform* findet sich meist bei Kleinkindern bis zum 2. Lebensjahr. Dabei mag die stärkere Bereitschaft des unreifen Gehirns zum Ödem sowie zu Krampfanfällen eine Rolle spielen. Sie weist die höchste Todesquote auf, bei den Überlebenden verbleiben meist schwere Restsymptome.

2. Die *enzephalomyelitische Form* überwiegt bei älteren Kindern und Erwachsenen. Der Verlauf ist weniger akut und durch eine ausgeprägte Herdsymptomatik bei häufig gleichzeitig vorhandenen myelitischen Symptomen charakterisiert.

Beschrieben sind epileptische Anfälle, Hemiparesen, aphasische Störungen, Läsionen der Sehbahn, Deviation der Augen und des Kopfes, extrapyramidale Symptome wie choreatisch-atethotische Hyperkinesen, aber auch Parkinsonsymptome sowie Myoklonien.

Die myelitischen Herde verursachen Paraplegien

mit entsprechenden Sensibilitätsausfällen sowie Blasen- und Mastdarmstörungen. In der Literatur werden auch seltene Fälle mit zerebellaren Symptomen beschrieben.

*Pette* berichtet über Fälle mit Augenmuskellernläsionen, *Stiner*, *Schurmann*, *Lbermitte* u. a. beschreiben Fälle mit retrobulbärer Neuritis, die auch hier einzuordnen sind, jedoch zur nächsten Form überleiten.

3. Die *bulbäre Verlaufsform* ist sehr selten. Die ersten Zeichen bestehen in Schluck- und Sprachstörungen. Den rasch einsetzenden Symptomen einer Bulbärparalyse bei oft nur gering ausgeprägten Allgemeinsymptomen folgen im weiteren Verlauf Atemstörungen. Die Prognose ist ungünstig.

4. Die *myelitische Verlaufsform* tritt vornehmlich bei Kindern im Schulalter als isolierte Myelitis transversa auf. Die Prognose ist im allgemeinen eher günstig, mehr oder weniger stark ausgeprägte Restsymptome können jedoch zurückbleiben.

5. Bei der *meningitischen Verlaufsform* stehen Allgemeinerscheinungen, wie Kopfschmerzen und Erbrechen, sowie meningeale Symptome im Vordergrund. Mitunter finden sich auch verschiedene Herdausfälle oder es treten epileptische Anfälle auf. Der Liquor zeigt eine Eiweiß- und Zellvermehrung, ist jedoch steril. Diese Verlaufsform tritt meist bei Kindern in 2. bis 3. Lebensjahr auf, die Prognose ist günstig.

6. Auf die Bedeutung der *abortiven Form* der postvakzinalen Enzephalitis weist vor allem *Pette* hin. Die Möglichkeit der *forme fruste* wurde schon von *Zappert* diskutiert. Auch *Radtke* hat in einer neueren Studie auf diese Fälle hingewiesen.

Klinisch kommt es bei der sogenannten abortiven Form nur zu gering ausgeprägten zerebralen Symptomen. Nach einem Prodromalstadium können leichte meningo-enzephalitische Allgemeinsymptome sowie passagere Herdausfälle auftreten, die entweder am Kleinkind nicht erkannt werden oder denen wegen ihres flüchtigen Charakters keine Bedeutung beigemessen wird.

Nachuntersuchungen von zerebral gestörten Kindern haben in einzelnen Fällen den Verdacht nahegelegt, daß der bestehende Defekt auf eine „*forme fruste*“ einer postvakzinalen Enzephalitis zurückzuführen sei.

Fälle dieser Art erwähnen *Büssow* und *Meier* sowie *Pette*.

Obzwar die Prognose dieser abortiven Form quoad vitam sehr günstig ist, stellt das Auftreten von zerebralen Spätschäden ein ernstes Problem dar. Die therapeutische Erfassung dieser Fälle im akuten Stadium ist sicher schwierig, jedoch für die Verhinderung bzw. Verringerung der Spätschäden bedeutungsvoll.

Als wichtige, die Diagnose stützende Untersuchung dient in diesen Fällen das EEG. Neben dem diffus abnormen Kurvenbild finden sich häufig Herdzeichen

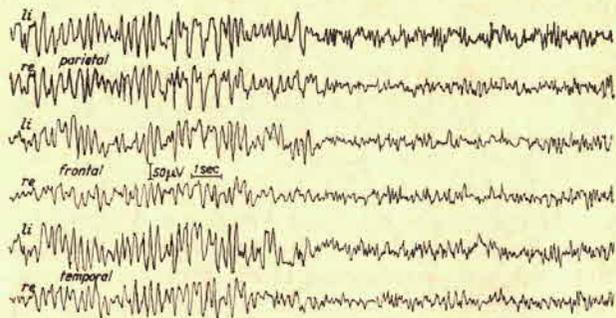


Abb. 2. Postvakzinale Enzephalitis (1½ Jahre). Abortive Form. Links: 7 Tage nach Pockenimpfung, 3 Tage nach epileptischem Anfall, diffuse hohe Thetatätigkeit. Rechts: 12 Tage nach epileptischem Anfall, weitgehende Normalisierung.

(Abb. 2). Zeigt ein Kleinkind nach einer Pockenimpfung unklare Symptome, die auf eine zerebrale Affektion verdächtig sind, sollte unter allen Umständen ein EEG durchgeführt werden.

7. Die sogenannte *zerebrale Reaktion* nach Pockenschutzimpfung wurde von *Radtke* an mehreren Fällen nachgewiesen. Gegenüber der abortiven Form fehlen die Zeichen einer Enzephalitis, die Allgemeinerscheinungen sind uncharakteristisch und als einziges Symptom einer zerebralen Affektion kommt es zu einem oder mehreren Anfällen. Oft klärt erst das EEG die epileptische Genese der Krampfanfälle und damit die zerebrale Beteiligung. Wie weit diese Fälle spätere Folgeerscheinungen in Form einer Epilepsie oder psychischer

Symptome zeigen, ist nicht geklärt, aber doch denkbar.

8. Bei den *besonderen Verlaufsformen* ist die subakute Form der postvakzinalen Enzephalitis und die Hypsarrhythmie zu nennen.

Bei den *subakuten Fällen*, wie sie u. a. *Jakob* erwähnt, treten die klinischen Symptome relativ spät nach der Pockenschutzimpfung, oft nach der üblichen Inkubationszeit, auf. Der Krankheitsverlauf erstreckt sich über mehrere Wochen und kann sogar einen chronisch remittierenden Charakter annehmen. Den Beschreibungen in der Literatur nach scheint die Symptomatik der einer demyelinisierenden Erkrankung zu entsprechen, wobei zerebrale und spinale Ausfälle in Erscheinung treten.

Diese Verlaufsformen sind vielleicht klinisch jenen nach Poliomyelitis-Impfung auftretenden Erkrankungsfällen gleichzusetzen, bei denen der Übergang in eine Encephalomyelitis disseminata angenommen wird.

In allen berichteten Fällen wird auf die Möglichkeit bleibender Defekte hingewiesen, jedoch eine häufige Rückbildungstendenz von anfänglich ausgeprägten Symptomen betont. Der demyelinisierende Prozeß scheint demnach nach einiger Zeit wieder zum Stillstand kommen zu können.

Die *Hypsarrhythmie* kann in sehr seltenen Fällen bei Kindern in den ersten Lebensjahren nach Pockenschutzimpfung beobachtet werden; sie hat aber häufig andere Ursachen. Die Hypsarrhythmie manifestiert sich in Blitz-, Nick- oder sogenannten „Salaam“-Krämpfen, die fast ununterbrochen auftreten. Daneben können petit-mal-Anfälle akinetischer Art sowie grand-mal-Anfälle in Erscheinung treten. Psychisch kommt es meist im Verlauf einiger Jahre zu einem zunehmenden Abbau bis zur Idiotie. Die Bestätigung der Diagnose bringt das EEG, das charakteristische Veränderungen zeigt.

Therapeutisch wird die sogenannte *Sorel-Kur* mit ACTH empfohlen, die bei einem Viertel der Fälle Heilung bringt.

9. In der Literatur werden einzelne Fälle mit *mono- und polyneuritischen Symptomen* berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Pockenschutzimpfung auftraten. Möglicherweise handelt es sich dabei um

eine zufällige Koinzidenz von Neuritiden mit der Pockenschutzimpfung. Doch muß aus den Erfahrungen bei anderen Impfungen die Möglichkeit des Auftretens einer Polyneuritis vom Typ Guillain-Barré als toxisch-neuroallergisches Geschehen diskutiert werden.

Nach der Besprechung der klinischen Erscheinungsbilder nun zur Frage des *Schweregrades* und der *Häufigkeit* der *Komplikationen* nach Pockenschutzimpfung und der *prädisponierenden Faktoren*.

Die Letalitätsziffern der postvakzinalen Enzephalitis werden mit 30 bis 50% angegeben, wobei einzelne Autoren, z. B. *Pagnicz*, sogar 58 bis 100% anführen. Sicherlich werden in diesen zu hoch gegriffenen Zahlen die *formes frustes* nicht berücksichtigt.

Die angegebenen Zahlen der Restzustände nach postvakzinaler Enzephalitis weisen große Schwankungen auf. *Dagnielie* findet bei 6 bis 10% der Erkrankten Restzustände, während *Möller* die Residuen mit 49% angibt. In einer Zusammenstellung von 178 nachuntersuchten Fällen von Encephalomyelitis postvaccinalis haben *Puntigam* und *Berger* bei 33,7% der Patienten neurologische Ausfallserscheinungen nachgewiesen. Dazu kommen allerdings noch 20,8%, die über subjektive Beschwerden klagten. 41,5% waren subjektiv und objektiv beschwerdefrei.

Die häufigsten Bilder eines Defektzustandes nach postvakzinaler Enzephalitis sind Mono-, Hemi- oder Parapresen, extrapyramidale Störungen in Form von Hyperkinesen, seltener auch in Form eines Parkinson-Syndroms, ferner Hirnnervenausfälle und epileptisches Anfallsleiden. An psychischen Störungen sind alle Intensitätsgrade eines organischen Hirnschadens von geringgradiger psychischer Entwicklungsretardierung über verschiedene Demenzgrade bis zur Idiotie vorzufinden.

An subjektiven Beschwerden werden vorwiegend nervöse Übererregbarkeit und Kopfschmerzen angegeben.

Die *Häufigkeit der Komplikationen* nach Pockenschutzimpfung differiert, wie schon früher erwähnt, soweit genaue Zahlen bekannt sind, nach geographischen und zeitlichen Gegebenheiten beträchtlich. Holland, Deutschland, Österreich und die skandinavischen Län-

der sind ebenso wie die USA stärker befallen, die Länder der romanischen Rasse kaum. Im letzten Jahrzehnt ist in mehreren Ländern eine Zunahme der Impfwischenfälle bekannt geworden.

Nach *Berger* kommen derzeit in Österreich auf durchschnittlich 72.549 mit Erfolg pro durchgeführte Erstimpfungen durchschnittlich 14 Erkrankungen an postvakzinaler Enzephalomyelitis mit durchschnittlich 3,6 Todesfällen (Durchschnittswerte 1950 bis 1956), das sind auf 5.182 Impfungen 1 Erkrankung bzw. auf 20.150 Impfungen 1 Todesfall. Ähnliche, jedoch etwas günstigere Verhältnisse werden von *Scelemann* aus Deutschland berichtet.

Von den *prädisponierenden Faktoren* ist in erster Linie das Impfalter zu nennen. Nach *Berger* und *Puntigam* kommt bei einer Impfung im 1. bis 3. Lebensjahr 1 Enzephalitisfall auf 9.958 Impfungen, während diese Relation im 11. bis 14. Lebensjahr auf 1 : 35 bis 186 ansteigt. Der überalterte Erstimpfling, wozu jeder Impfling über 4 Jahren zu zählen ist, stellt also ein ernstes Problem dar.

Diese Gruppe wird jedoch noch durch jenen Personenkreis vermehrt, bei dem Scheinimpfungen mit Gefälligkeitsattesten durchgeführt wurden, die dann später in Vergessenheit gerieten. Auch die tausende Kinder, die eine subkutane Impfung erhielten, von der heute bekannt ist, daß sie nur zu einer ungenügenden Antikörperbildung geführt hat, bieten in diesem Zusammenhang ein Problem. Sie sind als überalterte Erstimpflinge anzusehen und müssen von einer weiteren Pockenimpfung ausgeschlossen werden.

An weiteren prädisponierenden Momenten ist das Bestehen akuter Erkrankungen, wie katarrhalische Infekte, Pneumonie, insbesondere aber allergische Diathesen, hervorzuheben, weiter das Vorhandensein einer Askariden- oder Toxoplasmoseinfektion. Körperliche Belastungen nach der Impfung sollen ebenfalls für die Auslösung von Komplikationen eine Rolle spielen. In der Literatur scheinen unter den postvakzinalen Enzephalitisfällen auch immer wieder Patienten mit neuropathischer Konstitution (erbliche Belastung, Zerebralschäden, Krampfneigung bzw. -anfälle, degenerative

Stigmata usw.) auf, die von der Impfung auszusondern gewesen wären.

Im österreichischen Impfgesetz wird diesen Erfahrungen insofern Rechnung getragen, als Kinder vom vollendeten 3. Lebensjahr an sowie solche, bei denen eine akute Erkrankung, Zerebralschäden oder degenerative Stigmata bestehen, von der Erstimpfung auszuschließen sind.

In der *Therapie* der Komplikationen nach Pockenschutzimpfung finden dieselben Prinzipien Anwendung, die bereits bei den Serumschäden angeführt wurden. Sie besteht demnach neben allgemeinen Maßnahmen in einer entwässernden und gefäßabdichtenden Behandlung, die durch eine Cortisonverabreichung ergänzt wird. Nach den bisherigen Erfahrungen ist damit eine Besserung des akuten Krankheitsbildes sowie eine geringere Ausprägung der Folgezustände zu erzielen. Die verbleibenden Restschäden können durch eine gerichtete Rehabilitationstherapie unter Einsatz aller modernen Möglichkeiten weiter gemildert werden.

In letzter Zeit werden von verschiedener Seite Methoden mitgeteilt, die den Ausbruch einer postvaxinalen Enzephalitis überhaupt verhüten sollen.

Nach *Dostal* sollen alle diese Verfahren das Ziel haben, den Impfling schon vor der ersten eigentlichen Pockenschutzimpfung in den Zustand eines Wiederimpflings zu versetzen. Dies ist durch die Anwendung eines Zweistufen-Impfverfahrens möglich, indem der üblichen Impfung eine passive oder aktive Vorimmunisierung vorangeht. Nach *Dostal* können dazu folgende Methoden verwendet werden:

A) Applikation von Antikörpern:

1. Verabreichung eines menschlichen Antivakzine-Gamma-Globulins;
2. Verabreichung eines bovinen Hyperimmunglobulins.

B) Aktive Vorimmunisierung:

1. Verabreichung einer inaktivierten Vakzinevirus-suspension;
2. Vorimpfung mit dem attenuierten Vakzinevirusstamm „Rivers“;

3. Verwendung des Serum-blocking-Antigen nach *Appleyarde-Westwood*.

Mit dem menschlichen *Antivakzine-Gamma-Globulin* wurden bereits Erfahrungen an einem großen Patientengut gemacht, so vor allem von *Nanning* in der holländischen Armee. Bei Vergleichsuntersuchungen an über 100.000 Rekruten konnte eine Senkung der postvaxinalen Enzephalitis-Rate bei überalterten Erstimpflingen von 1 zu 4.000 auf 1 zu 18.000 erzielt werden. Die verabreichte Dosis betrug 0,02 ml pro Kilogramm Körpergewicht. Die Verabreichung erfolgte wenige Stunden vor der Pockenimpfung. Ähnliche Präparate stehen in der Schweiz in Verwendung. Über die Verwendung des *bovinen* Hyperimmunglobulins liegen noch keine sicher verwertbaren Resultate vor.

Eine *aktive Vorimmunisierung* kann, wie angeführt, mit einer inaktivierten Vakzinevirus-Suspension oder einem attenuierten lebenden Vakzinevirusstamm oder mit dem Antigen nach *Appleyarde-Westwood*, das aus Viruspartikeln und Zelldetritus besteht, erfolgen. Bisher liegen positive Erfahrungen an einem größeren Patientenmaterial nur mit einem Präparat von *Herrlich* vor, das aus dem inaktivierten Virus hergestellt ist. Ein weiteres, sorgfältig vorbereitetes Präparat von *Dostal*, das auch aus inaktivem Virus gewonnen ist, steht zur Verfügung. Die aktive Vorimmunisierung muß einige Zeit, und zwar ca. 8 bis 14 Tage vor der Hauptimpfung erfolgen.

Es ist zu erwarten, daß sich die Zahl der postvaxinalen Enzephalitisfälle durch diese prophylaktischen Maßnahmen wesentlich verringern läßt. Ihre Anwendung sollte zunächst bei gefährdeten überalterten Erstimpflingen gefordert werden. Zu dieser Gruppe wären infektionsgefährdete Personen, wie Ärzte, Pflegepersonal, Flugplatzpersonal sowie Personen, die aus dringenden Gründen nach Übersee reisen müssen, zu zählen.

B. *Komplikationen nach Lyssa-Schutzimpfung*

Komplikationen nach Lyssa-Schutzimpfung fanden bereits kurze Zeit nach deren Einführung 1884 Beachtung; 1889 wurden von *Bareggi* 5 Todesfälle mitgeteilt.

Nach *Remlinger* und *Baily* wurden bis 1948 etwa 1000 Komplikationen beschrieben. Die Häufigkeit der Komplikationen wird mit 1 Promille angegeben.

*Klinisch* kann sich nach der Lyssa-Schutzimpfung eine Enzephalitis manifestieren, die morphologisch der akuten experimentellen Entmarkungsenzephalitis nahesteht und mit raschem schwerem Verlauf ad exitum führen kann.

Pathologisch-anatomisch zeigt sich bei diesem Verlauf das Bild einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis, bei der die Gefäß- und Gliareaktion nur schwach und flüchtig ausgebildet ist und eine direkte allergische Reaktion am Neuroparenchym angenommen werden muß. Diese Form, die mit den Namen *Uchimura* und *Shiraki* verknüpft ist, ist daher von den übrigen postvakzinalen perivenösen Enzephalitiden abzutrennen.

Im Zusammenhang mit dieser morphologischen Besonderheit ist der Umstand von Interesse, daß der Lyssa-Impfstoff insofern eine Sonderstellung einnimmt, als er neben abgetöteten Viren auch Spuren homogenisierten Hirnbreies enthält. Es liegt daher der Schluß nahe, daß durch das mitverabreichte Hirngewebe eine spezifisch gegen das Neuroparenchym gerichtete Reaktion in Gang gesetzt wird.

Klinisch sind neben der genannten *enzephalomyelitischen Verlaufsform myelitische Bilder* mit Querschnittssyndromen sowie *bulbärparalytische* und *polyneuritische Verläufe* zu nennen. Ihre Entstehung ist wahrscheinlich ebenfalls durch neuroallergische Mechanismen bedingt, die sich jedoch hier vornehmlich am Gefäß-Bindegewebsapparat abspielen.

#### C) Komplikationen nach Gelbfieberschutzimpfung

Diese sind ebenfalls vorwiegend in tropischen Zonen von Bedeutung. Durch den bestehenden Impfwang in verschiedenen tropischen Ländern werden gelegentlich Impfungen auch in unseren Regionen notwendig. Beim Gelbfieber handelt es sich um eine Virus-erkrankung, deren Erreger zur Gruppe der Arboviren gehört.

Als Komplikation nach der Gelbfieberimpfung kann innerhalb der typischen Inkubationszeit von un-

gefähr 8 bis 12 Tagen eine postvakzinale Enzephalitis vom perivenösen Typ auftreten, die klinisch mit den postvakzinalen Enzephalitiden nach anderen Impfungen, insbesondere der Pockenimpfung, übereinstimmt.

#### D) Komplikationen nach Schutzimpfungen gegen Poliomyelitis

Die neben der Pockenschutzimpfung umfangreichste Impfkaktion wurde in den letzten Jahren gegen die Poliomyelitis durchgeführt. Bei der aktiven Immunisierung kamen zwei Methoden zur Anwendung. Diese sind bekanntermaßen:

1. die Schutzimpfung mit einem inaktivierten Virus nach der Methode *Salk* und
2. die orale Schutzimpfung mit einem abgeschwächten Virus.

Es besteht kein Zweifel, daß sich die orale Schutzimpfung gegenüber der parenteralen mit inaktiviertem Virus durchgesetzt hat. Nähere Details würden zu weit führen.

Über die *Klinik* der Impfkomplicationen ist folgendes auszuführen:

##### 1. Komplikationen nach *Salk*-Impfung

Bei den Impfwischenfällen nach der *Salk*-Impfung muß unterschieden werden zwischen den Komplikationen, die einerseits als Folge einer ungenügend sorgfältigen Herstellung des Impfstoffes entstanden sind und als deren Folge ein Befall des Zentralnervensystems durch das nicht völlig inaktivierte, an sich ja pathogene Poliomyelitisvirus eintrat, sowie andererseits den neurologischen Störungen, die nach ein- oder mehrmaliger Vakzination zur Beobachtung kamen und welche als neuroallergische Reaktion auf den Impfstoff gedeutet werden müssen.

Die erstgenannte Möglichkeit einer Impfkomplication bei nicht genügender Inaktivierung des Virus ist wohl nach dem sogenannten „*Cutter*-Unglück“ im Jahre 1955 in den USA durch die Verschärfung der Produktionsüberwachung des Impfstoffes heute nicht mehr zu erwarten.

Die zweite Möglichkeit in Form der neuroallergischen Gewebsreaktion kann freilich immer wieder in Erscheinung treten.

Neben diesen beiden Möglichkeiten können aber neurologische Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung auf einer zufälligen Koinzidenz einer auf natürlichem Wege erworbenen Virusaffektion des Zentralnervensystems beruhen (*Siegert* und *Enders-Ruckle*, *Linneweb* und *Oehme*), wofür vornehmlich Entero- und Arboviren, aber auch Poliomyelitis-Wildviren in Frage kommen.

In einem Fall von *Tornay* wurde ein Poliomyelitis-Wildvirus Typ I isoliert und somit die zufällige Koinzidenz mit einer Wildvirusinfektion aufgeklärt.

In einem autoptisch gesicherten Fall von *Zischinsky* und Mitarbeitern war das Zusammentreffen immunpathologischer Veränderungen nach Poliomyelitischutzimpfung mit einer frischen Poliomyelitisinfektion durch ein Wildvirus pathologisch-anatomisch nachzuweisen.

Weiter kann der Ausbruch einer postinfektiösen Enzephalitis, z. B. nach Masern, Mumps usw., in den Zeitraum nach der Impfung fallen. Außerdem ist es natürlich möglich, daß andere neurologische Erkrankungen in einer zufälligen Koinzidenz ohne kausalen Zusammenhang manifest werden.

Alle diese ätiologischen Faktoren können bei genauer Überprüfung bei sehr vielen zunächst als echte Impfkomplicationen aufgefaßten Erkrankungsfällen als Ursache festgestellt werden.

Zum pathogenetischen Mechanismus der als Folge einer Poliomyelitisimpfung auftretenden neuroallergischen Reaktion stehen mehrere Faktoren zur Diskussion und zwar:

Immunpathologische Vorgänge auf die im Impfstoff enthaltenen geringen Mengen von Affennierenprotein, von Pferdeserum sowie von beigefügten Antibiotika. Diese Faktoren sollen jedoch an sich nicht enzephalitogen wirken.

Weiter wird der antigenen Wirksamkeit der zugeführten Virusmenge selbst Bedeutung zugemessen, wie dies *Kersting* und *Klöhne* an Hand einer dreimaligen Poliomyelitischutzimpfung am Affen ausgelösten typisch perivenösen Enzephalomyelitis gezeigt haben.

Histopathologisch konnte bei untersuchten Impfwischenfällen mit letalem Ausgang eine akute Störung

der Blut-Hirnschranke mit massiver seröser Transsudation, nie aber eine ausgeprägte perivenöse Entmarkung wie bei anderen postvakzinalen Enzephalitiden festgestellt werden.

Bei dem Versuch einer Einteilung der klinischen Bilder bei Komplikationen nach Salk-Impfung sind folgende Gruppen zu unterscheiden:

1. periphere Neuritiden, bei denen eine ähnliche Situation wie bei den serogenetischen Neuritiden anzunehmen ist und deren Pathomechanismus in gleicher Weise erklärt werden könnte.

2. Meningeale Reizzustände, bei denen neben den typischen klinischen Symptomen nur geringgradige oder gar keine Liquorveränderungen bestehen und die analogen Zustandsbildern anderer postvakzinaler Genese entsprechen. Dabei ließ sich allerdings, wie bereits vermerkt, in etlichen als Impfschaden gemeldeten Fällen nachträglich ein Erreger, z. B. ein Coxsackie-Virus, als Ursache nachweisen.

3. Enzephalitische Zustandsbilder, die mit epileptischen Anfällen, mit oder ohne Herdausfälle, charakteristischen EEG-Befunden und Liquorveränderungen einhergehen.

4. Enzephalomyelitische Zustandsbilder, die in ihrem weiteren Verlauf dem Bild einer Encephalomyelitis disseminata entsprechen können. Die Auslösung, bzw. Exazerbation solcher akuter oder chronisch voranschreitender Entmarkungsprozesse durch den Salkimpfstoff unterstreichen die Bedeutung immunpathologischer Vorgänge für die Genese disseminierter Erkrankungen.

#### 2. Komplikationen nach oraler Poliomyelitis-Schutzimpfung

Unterschiedlich zur Salk-Impfung wurde die orale Poliomyelitis-Schutzimpfung in verschiedenen Ländern als Massenimpfung durchgeführt, in einzelnen Staaten sogar auf gesetzlicher Basis.

Bisher sind mehr als 250 Millionen Menschen dieser Impfung unterzogen worden, wobei vor allem die Impfung gegen Typ I, aber auch gegen Typ II und III erfolgte. Der Erfolg der Impfung ist unzweifelhaft, die Poliomyelitis ist in den Impfgebieten fast verschwunden.

Seit der Einführung der Impfung sind aber mehrfach Zwischenfälle berichtet worden, so schon kurz nach der Impfkation in Berlin, aber auch in der Schweiz, in Westdeutschland, Amerika und in Österreich. Aus einzelnen osteuropäischen Staaten wird im Gegensatz dazu das Auftreten von Impfzwischenfällen negiert, so auch trotz sorgfältiger Nachuntersuchungen in Ungarn und in der CSSR.

Wenn sich auch aus den bisher veröffentlichten Berichten (*Schaltenbrand*, *Schaltenbrand* und Mitarbeiter, *Dorndorf* und Mitarbeiter, *Gerstenbrand* und *Pötsch*, *Wiesmann* und Mitarbeiter) noch keine klare Übersicht über die Art der Komplikationen nach Poliomyelitischluckimpfung gewinnen läßt, so kann man nach den heutigen Erfahrungen doch eine gewisse Einteilung der beobachteten Impfzwischenfälle durchführen. Diese ergibt sich auch aus der von *Gerstenbrand* und *Pötsch* durchgeführten Registrierung und Analyse der in Österreich zur Meldung gekommenen Koinzidenzfälle.

Es lassen sich dabei nach Ausscheidung aller jener Fälle, bei denen eine zufällige Koinzidenz mit von der Impfung unabhängigen Erkrankungen nachzuweisen war, zwei Gruppen der Impfkomplicationen unterscheiden, und zwar:

1. Krankheitsbilder, die wahrscheinlich durch neuroallergische Mechanismen, ausgelöst durch den Impfstoff, entstanden sind.

2. Erkrankungen, die infolge einer Virusinvasion ins Zentralnervensystem entstanden sind und klinisch einer Poliomyelitis mit allen klinischen Varianten entsprechen.

Hier stehen vor allem die Möglichkeit einer nicht genügenden Attenuierung der Impfviren sowie eine Rückgewinnung pathogener Eigenschaften nach mehreren Menschenpassagen zur Diskussion. Auch die Verunreinigung mit Fremdviren wurde gefürchtet. Diesbezüglich bestehen jedoch strengste Prüfungsvorschriften, so daß heute der Grad der Attenuierung, genetische Stabilität und Reinheit der für Massenimpfungen verwendeten Präparate garantiert wird.

Für die Klassifizierung in eine dieser beiden Gruppen müssen klinische, epidemiologische, virologische und serologische Untersuchungen und dementsprechende Be-

wertungen angestellt werden. Diese stoßen jedoch auf beträchtliche Schwierigkeiten.

Weder die Isolierung des Impfvirus noch ein Titeranstieg im Serum, noch der Nachweis anderer Viren, z. B. Poliomyelitis-Wildviren, Echo- oder Coxsackieviren können eine Impfkomplication oder auch nur eine impfbedingte Immunität des Individuums sicher beweisen, bzw. sicher ausschließen. Sie geben allerdings wichtige Hinweise.

Noch schwieriger ist es, Krankheitsbilder als sicher durch neuroallergische Mechanismen entstanden zu identifizieren und einen kausalen Zusammenhang mit der Impfung nachzuweisen. Zumal bei parenteraler Zufuhr fallen die im Präparat enthaltenen Zusätze als eventuell allergisierende Stoffe praktisch weg und nur die doch häufiger als angenommen vorhandene Virämie und damit das Vorhandensein körperfremder Viruseiweißformationen im Blut wären als auslösendes Agens denkbar.

Auch pathologisch-anatomisch konnte bisher an untersuchten Einzelfällen keine sichere Trennung in diese beiden Gruppen erfolgen, da sowohl neuroallergische Gewebsreaktionen in Form perivenöser Enzephalomyelitiden als auch typisch viral bedingte Vorderhornzellaffektionen gleichzeitig an ein- und demselben Fall nachweisbar sein können (*Krücke*, *Peters*). Hier muß also vorwiegend die klinische Erfahrung als Kriterium dienen.

Ähnlich allen anderen Impfkomplicationen kommen als wahrscheinlich neuroallergisch bedingte Zwischenfälle Mono- und Polyneuritiden, auch mit Hirnnervenbefall, Radikulomyelitiden, querschnittsförmige Myelitiden, auch mit bulbärparalytischen Verläufen, akute Enzephalitiden und Enzephalomyelitiden mit chronisch schubförmigem Verlauf entsprechend einer Enzephalomyelitis disseminata vor. In den meisten dieser letzteren Fälle sind nach den Berichten jedoch die ersten Symptome einer Multiplen Sklerose bereits vor der Impfung manifest gewesen und die Komplikation ist daher als Exazerbation zu bezeichnen.

Auch das Bild der Hypsarrhythmie scheint in Einzelfällen mit der Poliomyelitischluckimpfung im Zusammenhang zu stehen.

Das erstmalige oder gehäufte Auftreten von epileptischen Anfällen und Kopfschmerzattacken könnte durch die Annahme eines passageren Hirnödems über Gefäßmechanismen erklärt werden. In einem Fall von *Dorndorf* waren tatsächlich Hirndruckzeichen passager nachweisbar.

Die wenigen bisher berichteten Fälle, bei denen auf Grund aller erhobenen Befunde eine Impfkomplication durch Impfvirusbefall des Zentralnervensystems anzunehmen ist (*Dorndorf* ein Fall wahrscheinlich, *Gerstenbrand* und *Pötsch* vier Fälle weitgehend gesichert, *Wiesmann* und *Wegmann* vier Fälle weitgehend gesichert) zeigten spinalparalytische und bulbärparalytische Verlaufsformen, aber auch enzephalitische Verläufe sind denkbar. Im allgemeinen besteht eine gute Rückbildungstendenz.

Die Einordnung von relativ häufig beobachteten peripheren Fazialispareesen nach Poliomyelitisschluckimpfung in die Gruppe der neuroallergischen oder der viralen Komplikationen ist problematisch.

Zählen wir die in der letzten Zeit berichteten Komplikationen nach oraler Poliomyelitisschutzimpfung im deutschen Sprachraum zusammen, so ergeben sich aus 7 Berichten, in denen eine gewisse Aufschlüsselung nach Diagnosengruppen und Wahrscheinlichkeitsgrad des Impfzusammenhanges gegeben wird (*Dorndorf*, *Gerstenbrand* und Mitarbeiter, *Lennartz*, *Schaltenbrand*, *Schaltenbrand* und Mitarbeiter, *Wiesmann* und Mitarbeiter), 162 Komplikationen. Das Hauptkontingent stellen mit ungefähr einem Drittel aller Fälle Polyneuritiden, bzw. mononeuritische oder radikuläre Zustandsbilder, zum Teil mit aufsteigendem Verlauf. Sehr selten kommen dabei schwerere bulbäre Symptome zur Beobachtung. Die Rückbildungstendenz ist sehr gut, nur selten bleiben Restschäden.

Zirka ein Viertel der Komplikationen besteht aus epileptischen Anfällen, die entweder erstmals auftreten oder nach längerer Pause sich wieder einstellen, wobei sich meist eine baldige Normalisierung zeigt.

Die übrigen selteneren Komplikationen stellen Querschnittsmyelitiden, Meningoenzephalitiden sowie die Exazerbation oder auch Auslösung eines Schubes einer Encephalomyelitis disseminata in ungefähr gleichem

Prozentsatz dar. Im allgemeinen besteht auch hier eine gute Rückbildungstendenz.

Eine Impfpoliomyelitis sensu stricto war bisher, wie bereits erwähnt, nur in 9 Fällen anzunehmen bzw. wahrscheinlich.

Für das Gros der zunächst als Impfkomplicationen angenommenen Koinzidenzfälle zeigte sich jedoch kein Zusammenhang mit der Impfung. Von 5 Personen, die z. B. 1961/62 in Österreich unter dem Verdacht einer Poliomyelitisschluckimpfkomplication ad exitum gekommen waren, waren nach den Untersuchungen von *Seitelberger* und *Jellinger* alle an interkurrenten, nicht mit der Impfung in Zusammenhang stehenden Erkrankungen verstorben.

Zusammenfassend kann man sagen, daß nach den bisher vorliegenden Erfahrungen mit ungefähr 260 Millionen Poliomyelitisschluckimpfungen neurologische Komplikationen, allerdings meist benigner Art, im Verhältnis von 1 : 200.000 auftreten, eine Impfpoliomyelitis jedoch in Relation von 1 : 1 bis 2 Millionen erwartet werden muß. Dem gegenüber stellt der Erfolg der Poliomyelitisschluckimpfung einen enormen Fortschritt in der Bekämpfung dieser schweren Erkrankung dar.

Nach Besprechung der einzelnen klinischen Verlaufsformen erscheint es notwendig, abschließend einige gewonnene Gesichtspunkte zusammenzufassen.

Wann kann überhaupt von einer Impfkomplication bzw. einem Impfschaden gesprochen werden?

Unseres Wissens besteht dafür noch keine eindeutige Definition. Wir sind der Meinung, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Affektion des Nervensystems und einer vorangegangenen Impfung dann anzunehmen ist, wenn

1. ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Impfung und der Komplikation gegeben ist,
2. das klinische Bild einer der beschriebenen Impfkomplicationen entspricht,
3. andere auslösende Faktoren durch virologische und serologische Untersuchungen nach Möglichkeit ausgeschlossen worden sind.

Die Beurteilung des zeitlichen Zusammenhanges ist nun in vielen Fällen sehr schwierig und läßt keine ab-

solut ausschließenden Folgerungen zu. Nach Meinung verschiedener Autoren sind Impfkomplicationen im allgemeinen nur innerhalb einer Frist von 20, maximal 30 Tagen nach der Impfung anzunehmen.

Auch die Beurteilung des klinischen Bildes läßt uns bei der Entscheidung, ob es sich tatsächlich um eine postvaksinale Komplikation handelt, im Stich, da die im vorstehenden beschriebenen Krankheitsbilder ja fast die ganze Skala neuropathologischer Manifestationen umfassen und somit nicht mehr als typisch bezeichnet werden können.

Auch die geforderten virologischen und serologischen Untersuchungen stellen sehr differenzierte Methoden dar, die leider nur in Einzelfällen rechtzeitig und mit Aussicht auf Erfolg möglich sind. Damit seien die Schwierigkeiten, die den differentialdiagnostischen Wert der angeführten Kriterien einer Impfkomplication beeinträchtigen, nur angedeutet.

Es sollen nun kurz die klinischen Bilder zusammengefaßt werden, wie sie vornehmlich der praktische Arzt am Beginn einer Impfkomplication vorfindet und aus denen er nach Möglichkeit auf eine Impfkomplication schließen und damit die notwendigen Untersuchungen und Maßnahmen durchführen sollte.

Wenn der Arzt einen Patienten mit starken Kopfschmerzen, Benommenheit bis Somnolenz, mäßigem bis hohem Fieber, Nackensteifigkeit und in der Folge mit epileptischen Anfällen, Halbseitenzeichen, Sprachstörungen usw. vorfindet, sollte auch nach einer vorangegangenen Impfung gefragt werden. Desgleichen bei querschnittsförmig auftretenden Lähmungen, Sensibilitätsstörungen und Blasenstörungen sowie aufsteigenden schlaffen Lähmungen im Sinne einer Polyneuritis oder isolierter schlaffer Lähmungen. In diesen Fällen muß bei der Klinikeinweisung auf die vorangegangene Impfung hingewiesen werden.

Die dargelegten Ausführungen sollen nun keineswegs den Eindruck erwecken, daß Impfungen eine unmittelbare und ständig drohende Gefährdung für den Impfling darstellen. Die nachgewiesenen Impfkomplicationen sind in ihrer Relation zur Zahl der Geimpften verschwindend gering und halten einem Vergleich mit der dadurch erzielten Zurückdrängung der in einem

hohen Prozentsatz tödlichen bzw. verkrüppelnden Infektionskrankheiten in keiner Weise stand. Sind die Folgen einer Impfkomplication im Einzelfall auch oft tragisch und menschlich höchst bedauernswert — treffen sie doch vorwiegend junge und gesunde Menschen —, konnte durch die heutigen Fortschritte der Therapie dieser Tribut an die Volksgesundheit doch in seinen Auswirkungen deutlich verringert werden.

Ist jedoch mit den heutigen Methoden eine echte Impfkomplication nachgewiesen, so soll dieses bedauernswerte Opfer der Fürsorge der Allgemeinheit sicher sein.

#### *Zusammenfassung*

An den Beginn des Referates wird ein Überblick über die heutigen Vorstellungen von Pathomechanismus und Morphologie entzündlicher und neuroallergischer Erkrankungen des Zentralnervensystems gegeben und die Stellung postvaxinaler Komplikationen in diesem Schema umrissen. Die Möglichkeiten einer schädigenden Einwirkung von Impfstoffen auf das Zentralnervensystem werden angeführt.

Dann erfolgt die Besprechung der Komplikationen nach passiven Impfungen mit Beschreibung der einzelnen klinischen Erscheinungsbilder sowie in kurzen Zügen der Therapiemöglichkeiten.

Im weiteren werden die Komplikationen nach aktiven Impfungen und zwar nach der Pocken-, Lyssa-, Gelbfieber- und Poliomyelitisschutzimpfung besprochen, wobei bei letzterer sowohl die subkutane wie die orale Impfung im einzelnen Erwähnung findet.

In Zusammenfassung der bei den verschiedenen Impfungen auftretenden Krankheitsbilder wird ein gemeinsames Schema der Manifestationen hervorgehoben, das polyneuritische, myelitische sowie akute und chronisch remittierende meningoenzephalitische Formen umfaßt. Die einer Encephalomyelitis disseminata entsprechenden Verläufe werden als für das Konzept der neuroallergischen Erkrankungen besonders bedeutungsvoll hervorgehoben. Daneben zeigen die einzelnen Impfungen aber auch mehr oder minder spezifische Krankheitsbilder und Verläufe.

Sowohl bei der Pockenimpfung als auch bei der Salkimpfung und der oralen Poliomyelitischutzimpfung werden prädisponierende Faktoren, Häufigkeit und Schweregrad der Komplikationen sowie die Therapiemöglichkeiten ausgeführt, insbesondere auch die prophylaktischen Möglichkeiten. Bei der Besprechung der Komplikationen nach oraler Poliomyelitischutzimpfung werden die in letzter Zeit veröffentlichten Berichte angeführt und versucht, einen vorläufigen Überblick zu gewinnen.

Schließlich wird versucht, eine Definition einer Impfkomplication zu erstellen; gleichzeitig wird auf deren fragwürdigen differential-diagnostischen Wert hingewiesen. Die Verdachtsmomente auf eine eventuelle Impfkomplication für den zu einem akut Erkrankten gerufenen Arzt werden herausgestrichen.

Abschließend wird betont, daß die relativ und absolut sehr geringe Zahl von Impfkomplicationen einem Vergleich mit der segensreichen Wirkung der Impfungen in keiner Weise standhält.

#### Literatur

M. Alexander: Internist 6 (1961): 307. — Th. Baumann und J. Felder: Schweiz. med. Wschr. 87 (1957): 964. — K. Berger: Wien. med. Wschr. 108 (1958): 105. — H. Büssov und O. Meier: Arch. Psych. 194 (1956): 105. — J. Dagnélie und R. Dubois: J. belge Neur. 32 (1932): 547. — W. Dorn-dorf, W. van Rey und Th. Arndt: Nervenarzt 11 (1963): 473. — V. Dostal: Symposium über Pockenschutzimpfung, Innsbruck 1963. — V. Dostal, F. Buser, J. Haenzel, H. P. Witschi, J. Rey und S. Barandun: Arch. ges. Virusforsch. 13 (1963): 503. — E. R. Elste: Arch. Kinderhk. 150 (1955): 153. — W. Falk und R. Hinrichs: Wien. klin. Wschr. 73 (1961): 277. — F. Gerstenbrand: Tagung südwestd. Neur. u. Psych. Baden-Baden 9. VI. 1963; Nervenarzt (im Druck); Jahresvers. d. deutsch. Ges. f. Neur., Köln, September 1962. — F. Gerstenbrand und P. Pötsch: Mitt. österr. Sanit. Verwalt. 10 (1963): 229. — F. Gerstenbrand, P. Prosenz und H. Reisner: Beitr. z. d. Kompl. nac' Poliomyelitischutzimpfung (im Druck). — K. Glanzmann: Schweiz. med. Wschr. (1927): 145. — J. Hansen und H. Lennartz: Dtsch. Z. Nervenheilk. 182 (1961): 185. — A. Herrlich: Dtsch. med. Wschr. 87 (1962): 71. — H. Jakob: Fortschr. Neurol. Psych. 24 (1956): 651. — K. Jellinger, H. Reisner und K. Weingarten: Wien. med. Wschr. (1962): 820 (hier weitere Literaturangaben). — K. Jellinger und K. Weingarten: Mitteilung Verein Psych. Neur. Wien am 30. I. 1961. — M. Kaiser und J. Zappert: Die „postvaccinale Encephalitis“ nach amtl. Daten, Wien, Springer 1938. — G. Kersting und W. Klöne: Virchows Arch. 329

(1956): 224. — A. Klee: Dan. Med. Bull. 7 (1960): 142. — W. Krücke: Tagg. Südwestdtsch. Neur. u. Psych., Baden-Baden 9. VI. 1963. — H. Lennartz: Dtsch. med. Wschr. (1963): 884. — F. Lhermitte: Les Leucoencephalites, Paris, Med. Flammarion 1950. — Linneweh und J. Oehme: Dtsch. med. Wschr. (1957): 1549. — F. Luksch: Med. Klin. (1932): 1554. — M. A. Mayer, R. A. Brunner und S. B. Hadden: Arch. Neur. Psych. 1 (1959): 111/335. — F. Möller: Acta med. Scand. Suppl. 1949. — K. Nanning: Zit. nach V. Dostal: Symposium über Pockenschutzimpfung, Innsbruck 1963. — Th. Pagnicz: Presse méd. (1930): 134. — G. Peters: Tagg. Südwestdtsch. Neur. u. Psych., Baden-Baden 9. VI. 1963; Nervenarzt 35 (1964): 132. — H. Pette: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, G. Thieme, Leipzig 1942; Dtsch. med. Wschr. (1963): 886. — H. Pette und K. Kalm: Handbuch der inneren Medizin, Bd. V/3, Springer; Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953. — Poliomyelitis Surveillance Rapport US. Dep. of Health, Ed. and Welfare, Publ. Health Service 88-1956, 108-1957. — F. Puntigam: Z. Kinderhk. 77 (1955): 180. — F. Puntigam und K. Berger: Wien. med. Wschr. 107 (1957): 66. — F. Radtke: Arch. Psych. 196 (1958): 554. — P. Remlinger und J. Bailly: La rage. A. Meloine, Paris 197. — G. Schaltenbrand: Tagg. Südwestdtsch. Neur. u. Psych., Baden-Baden 9. VI. 1963. — G. Schaltenbrand und H. C. Hopf: Nervenarzt 35 (1964): 120. — G. Schaltenbrand, H. Spuler und H. C. Hopf: Münch. med. Wschr. (1962): 1917. — P. Schürmann: Beitr. Path. Anat. 79, (1928): 409. — K. Seelemann: Zbl. Bakt. Abt. I. Reg. 163 (1957): 295. — F. Seitelberger und K. Jellinger: 16. Österr. Ärztekongreß 1962. — F. Seitelberger, K. Jellinger und H. Tschabitscher: Wien. klin. Wschr. 70 (1958): 453. — R. Siegert und G. Enders-Ruckle: Dtsch. med. Wschr. 86 (1961): 193. — H. Spatz: Encephalitis. In: Bumkes Hdbd. d. Geisteskr., Bd. 11, spez. Teil. VII, S. 157, Berlin, Springer 1931. — O. Stiner: Schwed. med. Wschr. (1925): 244. — S. Tornay: Arch. Neur. Psych. 1 (1959): 111. — I. Uchimura und H. Shiraki: J. Neuropath. exper. Neur. 16 (1957): 136. — B. Waldhard und M. Waldhard: Encephalitis nach Vaccination, Variola, Morbili, Varicellen, in: Handbuch d. spez. Path. Anat. Histol. Bd. XIII, 2 A S. 771/825, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958. — K. Weingarten: Wien. Z. Nervenhk. 2 (1949): 252. — K. Weisse, W. Krücke und R. Siegert: Z. Kinderhk. 73 (1953): 23. — E. Wiesmann und T. Wegmann: Schweiz. med. Wschr. (1962): 367. — J. Zappert: Die Gehirnentzündung in Hdb. d. Kinderhk.; herausgegeben von F. C. W. Pfaunder-Schlossmann, Vogel, Leipzig 1931. — K. Zischinsky: Wien. klin. Wschr. (1959): 1878. — K. Zischinsky, J. Pendl, Ch. Kunz und K. Jellinger: Klin. Wschr. 39 (1961): 638.

Anschrift der Verfasser: Dr. F. Gerstenbrand und Dr. P. Prosenz, Psychiatrisch-neurologische Klinik der Universität, Wien IX, Lazarettgasse 14.